



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DERİN ÖĞRENME İLE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
TANI KONMUŞ 65 YAŞ ÜSTÜ METASTATİK MEME KANSERİ
HASTALARINDA KEMOTERAPİ YAN ETKİSİNİ ÖNGÖRME**

HAZIRLAYAN: HEDİYE BEDÜK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MEHMET İBRAHİM TUĞLU



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DERİN ÖĞRENME İLE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
TANI KONMUŞ 65 YAŞ ÜSTÜ METASTATİK MEME KANSERİ
HASTALARINDA KEMOTERAPİ YAN ETKİSİNİ ÖNGÖRME**

HAZIRLAYAN: HEDİYE BEDÜK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MEHMET İBRAHİM TUĞLU

TEZ SAVUNMA SINAVI JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. MEHMET İBRAHİM TUĞLU

Prof. Dr. SEVİNÇ İNAN

Doç. Dr. ELGİN TÜRKÖZ ULUER

MANİSA-2019

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10282026
Yazar Adı / Soyadı	HEDİYE BEDÜK
T.C.Kimlik No	17099901040
Telefon	5059104049
E-Posta	hediyebeduk@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	DERİN ÖĞRENME İLE HİSTOPATOLOJİK OLARAK TANI KONMUŞ 65 YAŞ ÜSTÜ METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ YAN ETKİSİNİ ÖNGÖRME
Tezin Tercümesi	ESTIMATING CHEMOTHERAPY SIDE EFFECT IN HISTOPATHOLOGICALLY DIAGNOSED PATIENTS OVER 65 WITH METASTATIC BREAST CANCER USING DEEP LEARNING
Konu	Histoloji ve Embriyoloji = Histology and Embryology
Üniversite	Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	54
Tez Danışmanları	PROF. DR. MEHMET İBRAHİM TUĞLU
Dizin Terimleri	Yapay zeka=Artificial intelligence ; Derin öğrenme=Deep learning ; Makine öğrenmesi=Machine learning ; Meme kanseri=
Önerilen Dizin Terimleri	

09.08.2019

İmza:.....

**DERİN ÖĞRENME İLE HİSTOPATOLOJİK OLARAK TANI KONMUŞ 65
YAŞ ÜSTÜ METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA
KEMOTERAPİ YAN ETKİSİNİ ÖNGÖRME**

Öğrenci: Hediye BEDÜK

Danışman: Prof. Dr. Mehmet İbrahim TUĞLU

Bu tez çalışması 24.07.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet İbrahim TUĞLU
(Manisa Celal Bayar Üniversitesi)

(imza)

Üye :

Doç. Dr. Elgin TÜRKÖZ ULUER
(Manisa Celal Bayar Üniversitesi)

(imza)

Üye:

Prof. Dr. Sevinç İNAN
(İzmir Ekonomi Üniversitesi)

(imza)

Bu tez, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından başarılı bulunmuştur.

24/07/2019

Prof. Dr. Bilal-i Habes GÜMÜŞ
Enstitü Müdürü V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Hediye BEDÜK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sürecinde, bana her zaman yol gösteren, manevi ve bilimsel desteğini esirgemeyen, çok değerli vakitlerini ayırarak bilime katkıda bulunmama yardımcı olan tez danışmanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU'ya,

Yüksek lisans eğitim sürecimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, yol gösteren Doç. Dr. Ahmet DİRİCAN'a,

Bu zorlu süreçte benden desteğini hiç bir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan hayatımın tüm aşamalarında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim süresince de bana sevgi ve desteklerini biran bile eksik etmeyen, yoğun iş hayatı içerisinde değerli vaktini bana ayırarak tezin yazım aşamasında gece gündüz sürekli çalışan ve tez çalışmasında çok büyük emeği olan sevgili eşim M. Seçkin Bedük'e,

Varlığıyla bana güç veren canım oğlum Ömer Bilgin Bedük'e,

Eğitime her zaman destek veren, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve bir yıl önce kaybettiğim sevgili annem Aysel Coşkun'a,

Hayatımın her döneminde yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili kardeşim Aydın Coşkun'a,

Deneyimlerini ve desteğini benden esirgemeyen sevgili dostum Arş. Gör. Dr. Özen Akarca Dizakar'a, zor zamanlarımda beni anlayan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen iş arkadaşlarım Saniye Kara, Fatoş Baygül Dal ve Aslı Güngör'e,

Teşekkürlerin az kalacağı diğer üniversite hocalarımdan da bana kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teker teker teşekkürlerimi sunuyorum. Son olarak benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	v
1. ÖZET.....	1
2. ABSRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	8
4.1. Kanser	8
4.2. Meme Kanseri.....	16
4.3. Kemoterapi.....	22
4.4. Kanser Histolojisi	22
4.4. Mikroskopik (histolojik) görüntüleme	27
4.5. Makine Öğrenmesi.....	31
5 GEREÇ VE YÖNTEM	36
5.1 Makine Öğrenmesi Modelinin Kurgulanması.....	36
5.2 Veri kümesinin belirlenmesi	37
5.3 Yöntem.....	41
5.4 Kullanılan programlama dili	42
5.5 Kullanılan kütüphaneler.....	42
5.6 Program Akışı	43
6 BULGULAR	46
7 TARTIŞMA	49
8 SONUÇ VE ÖNERİLER	51
9 KAYNAKLAR	52
10 EKLER.....	56
ÖZGEÇMİŞ	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1. Kanser ile ilgili ilk kayıt

(https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/sunular/ulusal_kanser_haftasi_2018/Dr._Dyt._Nural_Erzurum_Alim.pdf,4.Şubat.2019)

Şekil 2. Kanser ile ilgili ilk kayıtlar (Jost & Ark, 2010).

(<https://www.drozdogan.com/kanser-istatistikleri-2018-abd-yasam-kaybi-oranlarindusuyor-neden-mi/>,5.Şubat.2019)

Şekil 3. Kadınlarda en sık görülen kanserin toplam sayısı ve yüzde dağılımları

(<https://www.medikalakademi.com.tr/turkiyede-her-yil-163-bin-kisi-kanser-tanisi-aliyor-iste-kanser-istatistikleri/>,5.Şubat.2019,16:24)

Şekil 4. Erkeklerde en sık görülen kanserin toplam sayısı ve yüzde dağılımları

(<https://www.medikalakademi.com.tr/turkiyede-her-yil-163-bin-kisi-kanser-tanisi-aliyor-iste-kanser-istatistikleri/>,5.Şubat.2019)

Şekil 5. Normal meme hücresi (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>,07.Şubat.2019)

Şekil 6. Meme ucu areola kompleksi

(Gustavo Zucca & ark, 2016)

Şekil 7. Meme ile ilişkili lenf nodu (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>,07.Şubat.2019)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 ABD'de 2018 yılında yaşam kaybına sebep olması beklenen ilk 10 kanser türü. (<https://www.drozdogan.com/kanser-istatistikleri-2018-abd-yasam-kaybi-oranlari-dusuyor-neden-mi/>,5.Şubat.2019)

Tablo 2. ABD'de kanserli erkek ve kadında önlenebilir yaşam kaybı

Tablo 3. 2018'de en yüksek meme kanseri oranına sahip ilk 25 ülke. (<https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>, 7.Şubat.2019)

Tablo 4. Kemoterapinin Yan Etkileri

Tablo 5. Kontrol değerleri

Tablo 6. Karmaşıklık Matrisi Genel Formu

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kadherin, Desmin, Östrojen reseptör ve Her2 İnvaziv duktal karsinomda pozitif boyama

(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)

Resim 2. Ki 67, P53, popoplanin, Progesteron reseptör İnvaziv duktal karsinomda pozitif boyama

(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)

Resim 3. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme

(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)

Resim 4. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme

(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)

Resim 5. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme

(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)

Resim 6. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme

(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)

Resim 7. BRCA1 hastasında negatif yüksek dereceli duktal kanser. Hematoksilen-eozin boyaması (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 8. BRCA1 hastasında östrojen reseptörü pozitif / HER2 pozitif yüksek dereceli duktal kanser. A, Hematoksilen-eozin boyaması. B, Östrojen reseptörü çekirdeklerinin pozitif boyaması. C, Progesteron reseptörü çekirdeği–pozitif boyama. D, HER2 3+ 4B5 antikor membranı boyama. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 9. A, Neoadjuvan kemoterapi sonrası lenf nodunda nekrotik tümör. B, Kemoterapi indüklenmiş nükleer metastatik karsinomda atipi. C, (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 10. Düşük dereceli invaziv duktal karsinomdan kistik metastaz. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 11. Papiller duktal karsinoma in situ (DCIS). Bu örnek, alanlarda mikropapiller bir komponent ile karıştırılmış, narin ince damar çekirdekli klasik düşük dereceli papiller DCIS'yi göstermektedir. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 12. Lobüler karsinom in situ. A, apocrine farklılaşması ile Pleomorfik tip. B, Grade 3 in situ pleomorfik lobüler karsinomun. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 13. Yüksek dereceli in situ duktal karsinoma (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 14. Düşük dereceli mikropapiller ductal karsinom (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

Resim 15. Malign melanomdan meme metastazı, epitelioid tip. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

KISALTMALAR VE SİMGELER

Ataksik telenjiektazi mutasyon geni	ATM
Berkeley Software Distribution	BSD
Bütünleşik Geliştirme Ortamı	IDE
Derece	G
Dünya Sağlık Örgütü	WHO
Duktal Karsinoma İn Situ	DCIS
erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	c-ErbB2
E-Cadherin Gene	CDH1
Fosfataz ve Homolog Tensin Tümör Baskılayıcı Gen	PTEN
İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü	HER2/HER2/neu
Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Mekezi	KETEM
Kontrol Noktası Homoloğu	CHEK2
Meme Kanseri Duyarlılık Geni	BRCA1- BRCA2
Melanin Uyarıcı Hormon	MSH1 ve MLH2
Östrojen Reseptörü	ER
Progesteron Reseptörü	PR
Serine/Threonine Kinase 11/ Liver Kinase B1	STK11/LKB1
Tümör Protein 53	p53
Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği	ISUP
İnvaziv Duktal Karsinom	IDC

BAŞLIK: DERİN ÖĞRENME İLE HİSTOPATOLOJİK OLARAK TANI KONMUŞ 65 YAŞ ÜSTÜ METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ YAN ETKİSİNİ ÖNGÖRME.

Öğrencinin adı: Hediye BEDÜK

Danışman: Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Histopatolojik olarak tanı konmuş 65 yaş üstü meme kanseri hastalarının tedavi edilme aşamasında makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemlerinden faydalanılarak, kemoterapi yan etkilerini önceden tahminlemeye yönelik analiz çalışması yapılması hedeflenmektedir.

Yapılan çalışma ile, hastaya kemoterapi verilip verilmemesi konusunda hekimlere fikir verilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Google tarafından geliştirilen ve açık kaynak kodlu bir kütüphane olan TensorFlow kütüphanesi kullanılacak olup bünyesinde birçok derin öğrenme algoritmasını barındıran kütüphane, python dili kullanılarak geliştirilmiştir. Kütüphane 1000'den fazla yazılımcı tarafından geliştirilmektedir. Derin öğrenme yöntemlerindeki başarı seçilecek veri özellik kümesinin belirlenmesine bağlıdır, bu çalışma için kanserli hastalara uygulanan kemoterapi tedavisinde en çok bakılan özelliklerden ve kemoterapi sonucunda ortaya çıkan yan etkilerden oluşan bir veri kümesi seçilmiştir. Geliştirilen sistem üzerinde öncelikle hastalara ait ilgili bilgiler girilmiş, ardından bu hastalarda kemoterapi tedavisinin sonuçları belirtilmiştir. Bu işlem sonucunda Makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak ilgili veri kümesi öğrenme işlemine tabi tutulmuş, bu işlem sonucunda yeni bir hasta geldiğinde bu hasta için kemoterapi uygulanıp uygulanmayacağı sistem tarafından tahmin edilmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Derin öğrenme modeli için yeterli veri olduğunda derin öğrenme yaklaşımlarının klinik karar verme süreci ve tedavi yaklaşımlarına başarıyla uygulanabileceği, uygun, doğru ve yeterli veri seti uygulandığında daha başarılı sonuçlar elde edileceği ve başarı oranının %90'lara ulaşacağı görülmüştür.

Sonuçlar: Meme kanseri tanısında, derin öğrenme tekniklerinin kullanılması ile teşhis yöntemin doğruluğu ve uygun tedavi yöntemi artırılabilir. Bu çalışma ile

sunulan sonuçların derin öğrenme tekniğinin diğer hastalıkların teşhis ve tedavisi için de daha ileri araştırmalara yol açacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Makine Öğrenmesi, Derin Öğrenme, Yapay Zeka, Meme Kanseri



TITLE: ESTIMATING CHEMOTHERAPY SIDE EFFECT IN HISTOPATHOLOGICALLY DIAGNOSED PATIENTS OVER 65 WITH METASTATIC BREAST CANCER USING DEEP LEARNING

Student name: Hediye BEDÜK

Supervisor: Professor Doctor M. İbrahim TUĞLU

Department: Histology and Embryology Department

2. ABSRACT

Objective: In this study, it is aimed to make an analysis study to predict the side effects of chemotherapy by using machine learning and deep learning methods in the treatment stage of histopathologically diagnosed breast cancer patients over 65 years of age.

With this study, it was aimed to give physicians ideas about whether to give chemotherapy to the patient.

Material and methods: The TensorFlow library, which is an open source library developed by Google, will be used and the library which contains many deep learning algorithms has been developed by using python language. The library is developed by more than 1000 developers. Success in deep learning methods depends on determining the data feature set to be selected. For this study, a data set consisting of the most frequently observed features and side effects of chemotherapy was selected. On the developed system, relevant information about the existing patients was entered first, and then the results of chemotherapy treatment in these patients were indicated. As a result of this process, the related data set was subjected to learning process by using machine-learning methods, and as a result of this procedure, when a new patient arrives, it was tried to predict whether chemotherapy would be applied for this patient.

Results: When there is sufficient data for the deep learning model, deep learning approaches can be successfully applied to clinical decision making and treatment approaches.

When appropriate, accurate and sufficient data set is applied, more successful results will be achieved and the success rate will reach 90%.

Conclusion: By using deep learning techniques in the diagnosis of breast cancer, the accuracy of the diagnostic method and the appropriate treatment method can be increased.

It is thought that the results presented in this study will lead to further research in the diagnosis and treatment of other diseases by the deep learning technique.

Keywords: Machine Learning, Deep Learning, Artificial Intelligence, Breast Cancer



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde birçok alanda etkin bir şekilde kullanılan derin öğrenme, uygun nicelik ve nitelikte veriler sağlandığında %100'e yakın sonuçlar üretmektedir. Geçmiş hastaların deneyimlerinden faydalanan bu sistem sayesinde riskli durumların öngörülmesi sağlanacak, yanlış bir tedavi uygulanmasının önüne geçilmiş olacaktır. Ekonominin kansere olan etkisi de düşünüldüğünde gereksiz kemoterapi kullanımının önüne geçilmesi ile bu alanda da fayda sağlanması planlanmaktadır.

Bu çalışma ile amaçlanan, onkoloji alanında uzman hekimlerimize ışık tutacak sonuçlar üretmek ve yeni gelen hastalardan elde edilen veriler ile sistemi besleyerek daha doğru sonuçlar üretilmesini sağlamaktır.

Kanser günümüzün epidemik hastalığıdır ve en son teknoloji olan derin öğrenmenin kullanılması ile bir gün, araştırmacıların kanseri tedavi ve önleme yöntemleri bulmalarına yardımcı olabilme şansını da arttırmaktadır.

Dünyada ve Türkiyede, en sık görülen kanser erkeklerde akciğer, kadınlarda ise meme kanseridir. Meme kanserleri histolojik olarak in situ ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. –In situ karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, – İnvaziv (infiltratif) karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir.

Hastalığın kesin ve doğru teşhisi için ise histopatolojik sınıflandırma yapılmaktadır. Histopatolojik sınıflamada, tümör hücrelerinin sitolojik özelliklerinin yanı sıra oluşturdukları yapısal paternler de göz önüne alınmaktadır. Günümüzde meme karsinomlarının histolojik sınıflamasında en çok kullanılan, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflamadır.

Meme kanserinin histolojik sınıflaması (WHO sınıflaması)

- In situ karsinom
- In situ duktal karsinom
- In situ lobuler karsinom
- invaziv karsinom

- invaziv duktal karsinom
- invaziv lobuler karsinom
- Tubuler karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Medüller karsinom
- Müsinöz karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin karsinom
- Sekretuar (juvenil) karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Metplastik karsinom
- Nöroendokrin karsinom
- İnflamatuvar karsinom.

Makine öğrenimi, analitik model oluşturmayı otomatikleştiren bir veri analizi yöntemidir. Sistemlerin veriden öğrenebileceği, kalıpları belirleyebildiği ve en az insan müdahalesi ile kararlar alabileceği fikrine dayanan yapay zeka dalıdır. Makine öğrenimi, verileri öğrenebilen ve veriler üzerinde tahmin yapabilen algoritmaların çalışmasını ve yapımını araştırır.

Makine öğrenmesi, 1980'lerde açığa çıkmış olup popüler hale gelmeye başlamıştır. Sunulan veriler ve parametreler ile benzetimler yaparak, daha iyi tespitlerde bulunan, programlananları da açığa çıkarabilen, kendi kendini eğitebilen sistemlerdir.

Derin öğrenme ise, 2010'lu yıllarda kullanılmaya başlanmış ve büyük veri ile tek bir katman yerine, birçok katmanda makine öğreniminde kullanılan hesapları bir seferde yapan, makine öğreniminde tanımlanması gereken parametreleri kendisi keşfeden ve daha iyi parametreler ile değerlendirmeler yapabilen bir sistemdir.

Bu çalışmada Makine öğrenmesi yöntemleri içerisinde "sınıflandırma" kullanılacaktır. Bu yöntem ile belirli özelliklere sahip veriler sınıflandırılarak, gelen bir verinin hangi sınıf içerisinde olması gerektiğine karar verilecektir. İlgili sınıflar "Kemoterapi verilmeli", "Kemoterapi verilmemeli" şeklinde belirlenmiştir, buna göre hastaların belirli özelliklerine göre kemoterapi alıp almadıkları bilgisi sisteme girilecek, bu veriler bir sınıflandırma algoritması yardımıyla makine öğrenmesine tabi

tutulacak ve gelen bir hasta için kemoterapi verilip verilemeyeceği sistem tarafından tahminlenecektir.

Bu tahminler için doğruluk oranları hesaplanacak ve sistem yeni verilerle beslenerek doğruluk oranlarının arttırılması sağlanacaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. KANSER

Vücudumuzu oluşturan bütün hücrelerin belirli işlevi vardır. Normal hücreler düzenli bir şekilde bölünür, yaşlanan hücreler ise ölür ve yerini yeni hücreler alır. Kontrol mekanizmasının bozularak, normal hücrelerin artık düzensiz olarak kontrol dışı bölünmesi ve çoğalması ile meydana gelen hastalık kanser olarak adlandırılır. Çoğu kanser, tümör olarak adlandırılan yumru şeklinde şişlikler oluşturur. Fakat her kanser tümör oluşturmayacağı gibi her tümör de kanser değildir. Kanser kelimesi Latince yengeç anlamına gelen “canker” veya “carcinoma” kelimelerinden türemiştir. Kanser (cancer) terimi, fizikçi Hippocrates (MÖ 460-370) tarafından oluşturulmuştur. (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-nedir-belirtileri>, 4.Şubat.2019)

Yunan doktor Galen ise kanser için şişme anlamına gelen “oncos” terimini kullanmıştır. (<https://www.journalagent.com/bsbd/pdfs/BSBD-93823-Review-Baykara.pdf>, 5.Şubat.2019) Şişlik denilen tümör terimi neoplazm anlamında da kullanılmaktadır. 100’den fazla farklı kanser türü ve 500’den fazla kanser ile ilişkili gen bulunmaktadır. (Pavlopoulou & ark, 2015)

DNA denilen ve hücre merkezinde yer alan, genetik olarak bilgilerin saklandığı iplikçikler bulunmaktadır. Bu iplikçikler hücrelerin normal işlevlerini devam ettirmeleri için gereklidir. İplikçiklerin hasar görmesi sonucu ise kanserli hücreler oluşur. Hücrenin normal yaşam siklusunda DNA hasarı olsa da hücre ya bunu onarır ya da ölür. Kanserli hücrelerde hasarlanmış DNA onarılamaz ve kontrolsüz çoğalma başlar. (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-nedir-belirtileri>, 4.Şubat.2019) Gen ve çevre etkileşimi kanserojen etkilere yatkınlıkta büyük rol oynamaktadır (Shen, 2009)

Kanser histolojik olarak incelenmesi gereken ve patolojik yola dayalı bir hastalıktır. (http://www.e-precisionmed.com/PMO_1.1_9-23.pdf, 5.Şubat.2019) Çevresel ve genetik olmak üzere kansere neden olan iki adet risk faktörü bulunmaktadır. Çevresel faktörler; biyolojik (virüs, bakteri vs), fiziksel (ultraviyole, radyasyon), kimyasal (sigara, alkol vs) faktörlerdir. (<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>, 4.Şubat.2019)

Kanserli hücrelerinin bir araya gelerek bir kitle oluşturmaları tümör olarak isimlendirilir. Tümörler gösterdikleri davranış özelliklerine göre ikiye ayrılmaktadır.

- Benign tümör (İyi huylu)
- Malign tümör (kötü huylu)

4.1.1 Benign Tümörlerin Adlandırılması

Benign tümörler yayılım göstermeyen masum tümörlerdir. Köken aldığı hücreye göre veya mikroskopik-makroskopik özelliklerine göre isimlendirilebilir. Özellikle mezaşimal kökenli benign olanlar, tümörün kaynak aldığı hücre tipine “oma” eki eklenerek adlandırılır. Fibröz doku kaynaklı tümör “fibroma”; kondrositlerden kaynaklı (kıkırdak) tümör “kondroma” dır. Yağ dokusundan kaynaklı ise; lipoma, kemik dokusu kaynaklı ise; osteoma, düz kas dokusu kaynaklı ise; leiomyoma ve çizgili kas dokusu tümörü “rhabdomyoma” dır. Benign epitelyal olan bir tümör için adlandırma biraz daha kompleksdir, mikroskopik veya makroskopik görünümüne bakılarak adlandırılır.

4.1.2 Malign Tümörlerin Adlandırılması

Sarkom: Mezenkimal doku kaynaklı olan tümörlerdir.

Yassı Hücreli Karsinom (Epidermoid Karsinom): Kökeni Çok katlı yassı epitel olan tümörlerdir.

Adenokarsinom: Bez yapısı oluşturan epitelyal tümörlerdir.

Değişici Epitel Hücreli Karsinom: Kaynağını değişici epitelten alan tümörlerdir.

Papiller Karsinom: Parmaksı çıkıntılar oluşturan ve mikroskopik olarak papiller yapıda olan tümörlerdir. Vücudun değişik bölgelerinde gelişebilen malign tümörler, genellikle meydana geldikleri organın ismi de belirtilerek kullanılırlar

Blastom: Embriyonel hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir.

4.1.3 Bazı Tümörler ise Kökenine Göre Adlandırılır;

Papilloma: Deri epitel yüzeyinden çıkan mikroskopik veya makroskopik parmaksı çıkıntılara papilloma denir. Bu çıkıntılar benign epitelyal tümörlerdir.

Polip: Genellikle mukoza ile kaplı yüzeylerde oluşan ve makroskopik olarak görülebilen sapsı çıkıntılardır.

Adenoma: Bezlerden kaynaklanan benign epitelyal tümörlerdir. Glandüler dokudan meydana gelen organlarda görülür.

Kistadenoma: Farklı boyut ve büyüklüklerde kistik yapı gösteren kitlelerdir genellikle overlerde görülür.

4.1.4 İsimlendirmede Kural Dışı Durumlar

- Lenfoma, Plazmositom, Melanom, Seminom, Hepatom, Astrositom, Gliom, Bu tümörler malign tümörlerdir fakat benign tümör gibi isimlendirilirler.
- Osteoblastom, Kondroblastom gibi tümörler ise malign gibi algılanan fakat benign olan tümörlerdir.
- Kemik iliği kökenli olan Lösemiler (Lökemiler) de malign tümörlerdir.
- Adenokarsinom, karsinosarkom gibi tümörler ise benign ya da malign özellikte olabilen miks tümörlerdir.
- **Kanser Türleri Akciğer kanseri**
 - Meme kanseri
 - Prostat kanseri
 - Böbrek kanseri
 - Over (yumurtalık) kanseri
 - Rahim (uterus) kanseri
 - Mesane kanseri
 - Karaciğer kanseri
 - Kan kanseri
 - Mide kanseri
 - Bağırsak (kolon) kanseri
 - Pankreas kanseri
 - Nazofarenks (üst yutak) kanseri
 - Cilt (melenom olmayan) kanseri
 - Beyin tümörleri
 - Rahim ağzı (serviks) kanseri
 - Göz kanseri

- Özofagus (yemek borusu) kanseri
- Melanom cilt kanseri
- Testis kanseri
- Troid kanseri, olmak üzere en çok görülen kanser türleridir.

4.1.5 Kanserin Tarihçesi

İlk kanser kayıtlarına M.Ö. 3000 Edwin Smith papirüsünde rastlanılmaktadır. Meme tümörü olan 8 vaka tanımlanmakta ve tedavisinin olmadığı belirtilmektedir. M.Ö. 460-370 ilk defa Hipokrat “karkinos” ya da “karkinoma” • M.Ö.28-50 Celsus Yunanca «karkinos" terimini Latince "kanser" M.S. 130-200 Galen, tümörleri tanımlamak için “onkos” (şişkinlik) adını vermiştir. (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdB/yayinlar/sunular/ulusal_kanser_haftasi_2018/Dr._Dyt._Nural_Erzurum_Alim.pdf,4.Şubat.2019)



Şekil2. Kanser ile ilgili ilk kayıtlar
(https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/sunular/ulusal_kanser_haftasi_2018/Dr._Dyt._Nural_Erzurum_Alim.pdf,4.Şubat.2019)



Şekil 2. Kanser ile ilgili ilk kayıtlar (Jost & Ark, 2010)

4.1.6 Dünyada Kanser

Kanser, tahmini olarak dünya genelinde 12,7 milyon yeni vaka nedenidir. Küresel popülasyonun artışından dolayı ve yaşlanmanın da bir sonucu olarak, yeni kanser vaka sayısının 2030 yılına kadar 26 milyondan fazla olacağı ve ölümlerin de 17 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. (Mori & ark, 1997)

Kanser tüm dünyada ölüm sebepleri arasında önde gelen hastalıklar arasında yer almaktadır. 2018’de kanserden ölen kişi sayısı yaklaşık 9,6 milyondur. Her yıl en çok ölüme neden olan kanser türleri arasında akciğer, kolorektal, mide, karaciğer ve meme kanserleridir. Bu oran erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermektedir.

Dünyadaki toplam vakaların %60'ından fazlası Afrika, Asya ve Orta ve Güney Amerika'da meydana gelmektedir. Dünyadaki kanser ölümlerinin %70'ini bu bölgeler oluşturmaktadır.

4.1.7 En Yaygın Kanserler:

Akciğer (2,09 milyon olgu), Akciğer (1,76 milyon ölüm)

Meme (2,09 milyon vaka), Meme (627,000 ölüm)

Kolorektal (1,80 milyon vaka), Kolorektal (862,000 ölüm)

Mide (1,03 milyon vaka), Mide (783,000 ölüm)

(<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer,05.Şubat.2019>)

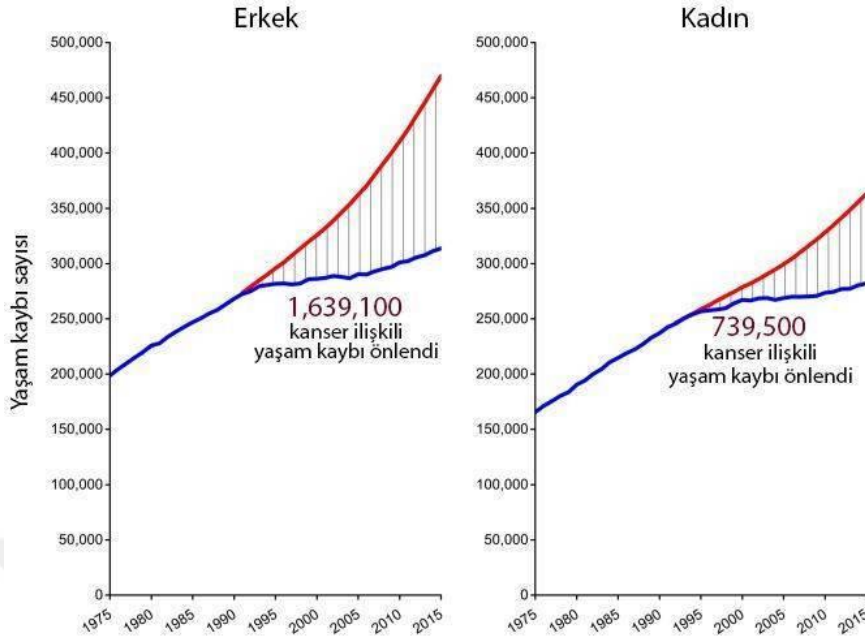
Tablo 1. ABD'de 2018 yılında yaşam kaybına sebep olması beklenen ilk 10 kanser türü

Tahmini yeni kanser teşhis sayıları				ABD 2018 Kanser İstatistikleri			
		Erkekler	Kadınlar				
Prostat	164,690	19%		Meme	266,120	30%	
Akciğer	121,680	14%		Akciğer	112,350	13%	
Kolon ve rektum	75,610	9%		Kolon ve rektum	64,640	7%	
Mesane	62,380	7%		Rahim	63,230	7%	
Cilt kanseri melanom	55,150	6%		Tiroid	40,900	5%	
Böbrek	42,680	5%		Cilt kanseri melanom	36,120	4%	
Non-Hodgkin lenfoma	41,730	5%		Non-Hodgkin lenfoma	32,950	4%	
Baş-boyun	37,160	4%		Pankreas	26,240	3%	
Lösemi	35,030	4%		Lösemi	25,270	3%	
Karaciğer & safra yolları	30,610	4%		Böbrek	22,660	3%	
Tüm kanserler	856,370	100%		Tüm kanserler	878,980	100%	

Tahmini kanser ilişkili yeni yaşam kaybı sayıları							
		Erkekler	Kadınlar				
Akciğer	83,550	26%		Akciğer	70,500	25%	
Prostat	29,430	9%		Meme	40,920	14%	
Kolon ve rektum	27,390	8%		Kolon ve rektum	23,240	8%	
Pankreas	23,020	7%		Pankreas	21,310	7%	
Karaciğer & safra yolları	20,540	6%		Over (kadın yumurtalık)	14,070	5%	
Lösemi	14,270	4%		Rahim	11,350	4%	
Özofagus (yemek borusu)	12,850	4%		Lösemi	10,100	4%	
Mesane	12,520	4%		Karaciğer & safra yolları	9,660	3%	
Non-Hodgkin lenfoma	11,510	4%		Non-Hodgkin lenfoma	8,400	3%	
Böbrek	10,010	3%		Beyin	7,340	3%	
Tüm kanserler	323,630	100%		Tüm kanserler	286,010	100%	

(<https://www.drozdogan.com/kanser-istatistikleri-2018-abd-yasam-kaybi-oranlari-dusuyor-neden-mi/,5.Şubat.2019>)

Tablo 2. ABD'de kanserli erkek ve kadında önlenebilir yaşam kaybı



(<https://www.drozdogan.com/kanser-istatistikleri-2018-abd-yasam-kaybi-oranlari-dusuyor-neden-mi/>,5.Şubat.2019)

4.1.8 Türkiye'de Kanser

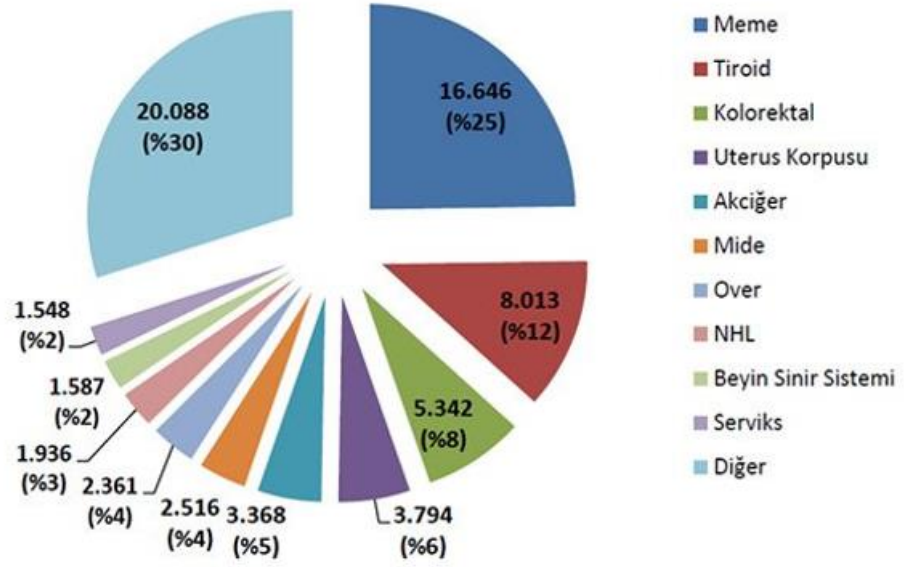
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından 2008 yılında Ulusal Kanser Kontrol programı başlatılmıştır. 2014 yılında Avrupa Birliği ülkelerinden 25'inde bu program mevcut olup bu konuda ileride olduğu düşünülmektedir.(https://www.iccpportal.org/system/files/plans/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf,7.Şubat.2019)

Hızla artan bu hastalığın kontrolünün multi disiplinler ve maliyet etkin bir program ile mümkün olabileceği bilinmektedir. Önlemlerin alınmaması durumunda Ülkemizde 2030'lu yıllarda maliyetlerin Sağlık Bakanlığının sahip olduğu bütçe ile karşılanamayacağı hesaplanmaktadır.

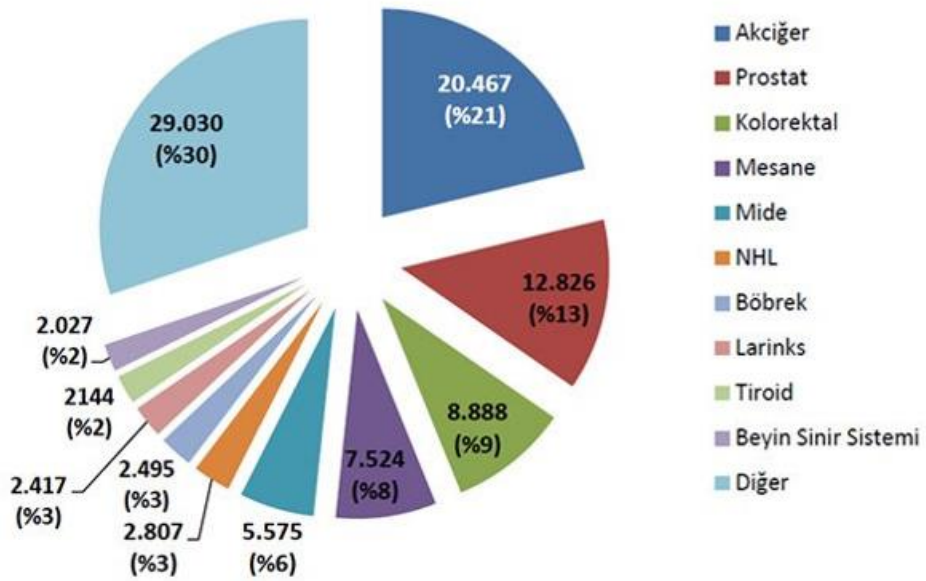
4.1.9 Türkiye'de Yürütülen Kanser Kayıt Sistemi

Türkiye'de kansere ilişkin çalışmalar, kurumsallaşma ile birlikte, zorunlu hastalıklara eklenmesi 1940'larda başlamıştır. 1983'de "Kanserle Savaş Dairesi" kurulmuş, 2000 yılında, "Kanser Kayıt Merkezi Yönetmeliği" çıkarılarak kanser olgularına ait veriler kayıt altına alınmaya başlanmıştır.

Ülkemizde, kanser taramalarını yapmak amacı ile Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) kurulmuştur ve taramalar bu merkezler tarafından yapılmaktadır. Ülkemizde 134 KETEM mevcuttur. (https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf,7.Şubat.2019)



Şekil 3. Kadınlarda en sık görülen kanserin toplam sayısı ve yüzde dağılımları (<https://www.medikalakademi.com.tr/turkiyede-her-yil-163-bin-kisi-kanser-tanisi-aliyor-iste-kanser-istatistikleri/>,5.Şubat.2019,16:24)

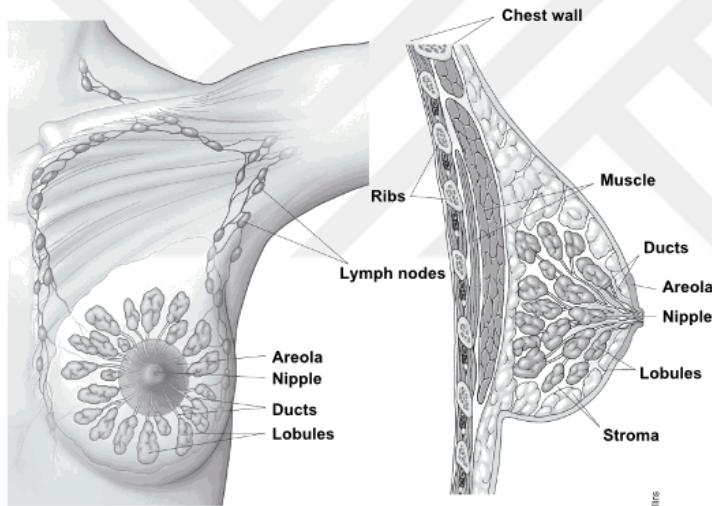


Şekil 4. Erkeklerde en sık görülen kanserin toplam sayısı ve yüzde dağılımları (<https://www.medikalakademi.com.tr/turkiyede-her-yil-163-bin-kisi-kanser-tanisi-aliyor-iste-kanser-istatistikleri/>,5.Şubat.2019)

4.2 MEME KANSERİ

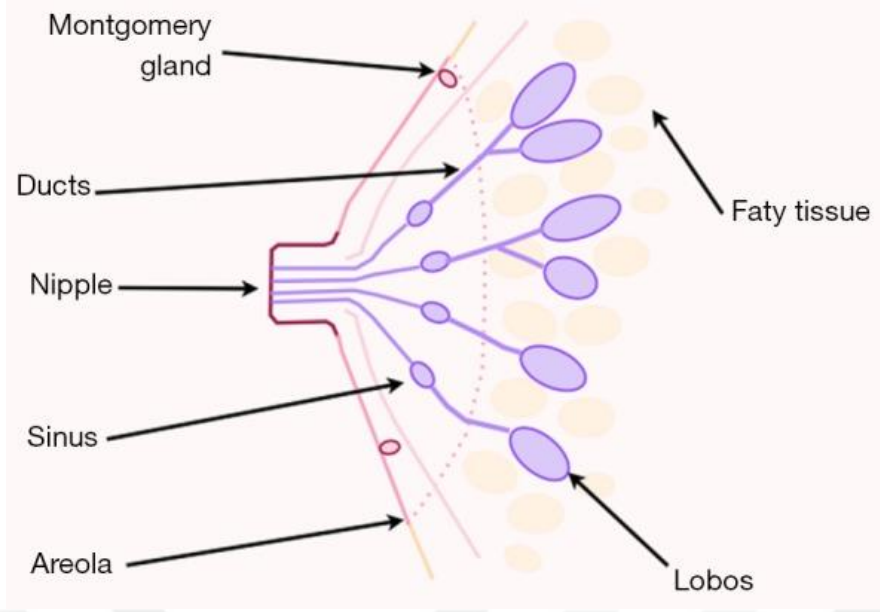
Meme kanseri, meme dokusunu ve süt bezlerini oluşturan hücrelerin farklı nedenlerle kontrolsüz bir şekilde çoğalmasdır. Meme kanseri, memedeki hücreler kontrolden çıkmaya başladığında başlar. Kontrolden çıkan bu hücreler yumru şeklinde yapılar oluşturur. Eğer bu yapılar yayılmaya başlarsa (metastaz yaparsa) kötü huylu kanser oluşur. En çok ölüm nedeni; erkeklerde akciğer kanseri iken kadınlarda meme kanseridir. Meme kanseri en çok kadınlarda görülür fakat nadir olarak erkeklerde de görülebilir.

Meme kanseri, genellikle sütü meme ucuna taşıyan kanallarda veya süt yapan bezlerde başlar.



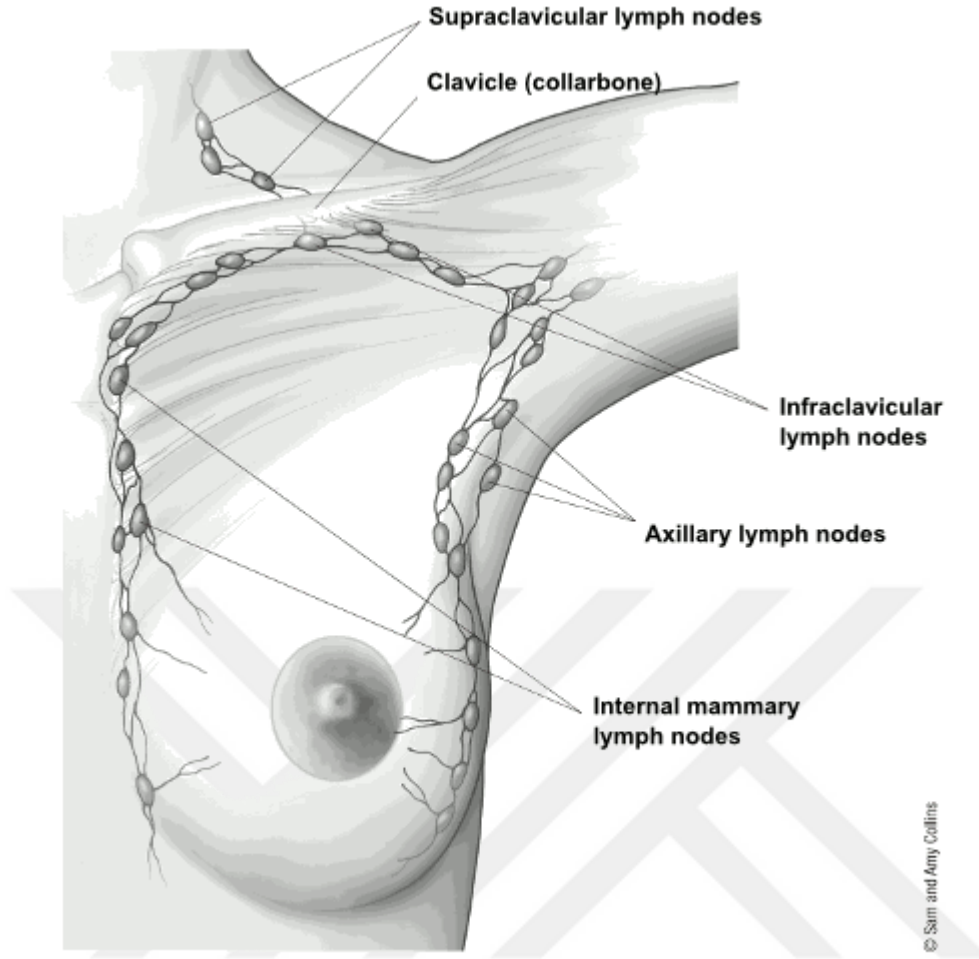
Normal breast tissue

Şekil 5. Normal meme hücresi (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>,07.Şubat.2019)



Şekil 6. Meme ucu areola kompleksi
(Gustavo Zucca & ark, 2016)

Kanser hücrelerinin yayılımı, kana veya lenf sistemine girmesi ile başlar. Lenf sistemi, vücudun her yerinde bulunan ve lenf nodlarını birbirine bağlayan lenfatik damar ağıdır.



Lymph nodes in relation to the breast

Şekil 7. Meme ile ilişkili lenf nodu (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>,07.Şubat.2019)

Kanser hücrelerinin, vücudun diğer bölümlerine yayılma olasılığı, kanser hücrelerinin lenf düğümlerine yayılması ile ilgilidir. Lenf düğümleri ne kadar fazlaysa, kanserin diğer organlara yayılma olasılığı da o kadar yüksektir.

(<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>,07.0Şubat.2019)

4.2.1 Dünyada Meme Kanseri İstatistikleri

Meme kanseri, kadınlarda en sık ve en yaygın ikinci kanserdir. 2018 yılında 2 milyondan fazla yeni vaka kayıt altına alınmıştır.

2018'de en yüksek meme kanseri oranına sahip ilk 25 ülke aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3. 2018'de en yüksek meme kanseri oranına sahip ilk 25 ülke

Sıra	Ülke	100.000'da yaşa göre standartlaştırılmış oran
1	Belçika	113,2
2	Lüksemburg	109,3
3	Hollanda	105,9
4	Fransa (Büyük şehir)	99,1
5	Yeni Kaledonya (Fransa)	98,0
6	Lübnan	97,6
7	Avustralya	94,5
8	UK	93,6
9	İtalya	92,8
10	Yeni Zelenda	92,6
11	İrlanda	90,3
12	İsveç	89,8
13	Finlandiya	89,5
14	Danimarka	88,8
15	İsviçre	88,1
16	Karadağ	87,8
17	Malta	87,6
18	Norveç	87,5
19	Macaristan	85,5
20	Almanya	85,4
21	İzlanda	85,2
22	ABD	84,9
23	Kanada	83,8
24	Kıbrıs	81,7
25	Samoa	80,1

(<https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>, 7.Şubat.2019)

4.2.2 Türkiye'de Meme Kanseri

Araştırma sonuçları, son 20 yılda Türkiye'de meme kanserinin iki kattan daha fazla arttığı yönündedir. Giderek artan bu durumun sonucu olarak yaklaşık yılda 25,000 kadının meme kanseri olacağı hesap edilmektedir. Bu hesaplamalara göre; Türkiyede ilerleyen yıllarda her sekiz kadından biri meme kanserine yakalanacaktır.

Türkiye'de meme kanserinin görülme sıklığı yaşa göre artmaktadır. 45-49 yaş aralığı tüm meme kanserlerinin %16,7'sini oluşturur. Ülkemizde evre 0 meme kanseri oranı yaklaşık olarak %5 , evre I (**erken evre**) meme kanseri oranı yaklaşık %27, evre

II meme kanseri oranı ise %44. Bu durum tanılarının ileri evrede konulmasına sebep olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde evre 0 meme kanseri oranı bizden 4-5 kat, evre I (**erken evre**) meme kanseri oranı ise **2 kat** daha fazladır. (<https://www.florence.com.tr/saglikli-yasam/Detay/turkiyede-meme-kanseri-sikligini-biliyor-musunuz>,7.Şubat.2019)

Türkiye’ de 2000 yılına ait verilere göre kanser 21,174 kadının ölüm nedenidir. Ülkemizde meme kanseri en sık ölüme neden olan hastalıklar arasında %2,1’lik oranla 8. Sırada yer almaktadır. Bu oran, ülkemizde kadınların meme kanserinden ölüm hızının, ABD’ ye göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Meme kanserinde tanının erken konulması durumunda erken tedavi ihtimali de yüksek olduğu için yaşam beklentisi de yüksektir. Tanının erken teşhisi ile doğru tedavi yöntemleri uygulandığında gelişmiş ülkelerde meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %90-95’ dir.

(https://www.iccpportal.org/system/files/plans/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf,7.Şubat.2019)

4.2.3 Meme Kanseri Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Meme kanserinin doğru tedavisi için öncelikle tanının konulması gerekmektedir.

4.2.3.1 Tanı yöntemleri

- **Mamografi:** Dokunun röntgen ışınları altında incelenmesidir. Kanser teşhisinde en etkili yöntemlerden biridir.
- **Ultrasonografi:** Mamografi ile tespiti yapılmış olan kitlenin veya ele gelen yapının içinin sıvı ya da katı olup olmadığının tespiti için kullanılan yöntemdir.
- **Galaktografi:** Memenin baş kısmında meydana gelen akıntı şikayetine dayalı olarak, ilaç uygulama yöntemi ile süt kanallarının filminin çekilmesidir.
- **İnce İğne Biyopsisi:** Normal enjektör iğnesi kullanılarak hücresel düzeyde alınan örneğin mikroskop altında incelenmesi yöntemidir.
- **Kalın iğne biyopsisi:** Kalın bir iğne ile dokudan parça alınarak incelenmesi yöntemidir.

- **Stereotaksik biyopsi:** Memede bulunan kitlenin bulunduğu alanın tespit edilerek bu bölgeden örnek alınması yöntemidir.
- **Stereotaksik işaretleme:** Bu iş için üretilmiş özel cihaz yardımı ile kitle olduğu düşünülen alan içine ince tel bırakılması yöntemidir.
- **Cerrahi biyopsi:** Cerrahi müdahale ile kitlenin çıkartılarak mikroskop altında incelenmesi yöntemidir.

4.2.3.2 Tedavi Yöntemleri

- **Cerrahi Tedavi:** Tedavinin ilk aşamasıdır. Cerrahi müdahale ile kanserli hücrenin eğer gerekiyorsa koltuk altı lenf bezleri ile birlikte çıkarılması işlemidir. Kanserli bölgenin çıkarılması veya memenin tamamen alınması şeklinde iki yöntem kullanılmaktadır.
- **Radyoterapi (Işın tedavisi):** Kanserli bölgeye uygulanan cerrahi müdahale sonrasında, kanserli kitlelerinde kalabileceği olasılığına karşılık tamamen yok etme amaçlı röntgen ışınlarının kullanılması ile yapılan tedavi yöntemidir. 4-6 hafta süre ile uygulanır.
- **Kemoterapi (İlaç tedavisi):** Kanser hücrelerini öldürmeye yönelik olarak ağızdan ilaç veya damardan ilaç verildikten sonra tüm vücuda yayılarak etkinliğine göre farklı kombinasyonlarda uygulanan tedavi yöntemidir. 4-6 kür planı şeklinde verilir. Toplamda 3-5 aylık bir sürede tamamlanan kür planı şeklinde uygulanır.
- **Hormonoterapi (Hormon tedavisi):** Östrojen reseptörüne duyarlı kanser için uygulanan bir yöntemdir. (<https://neolife.com.tr/meme-kanseri-tedavisi/>,7.Şubat.2019)

Meme kanserinin biyolojisi ve kanserin davranışı tedavi planını etkiler. Bazı tümörler daha küçük olabilir, ancak hızlı büyüebilir, bazıları ise daha büyük olabilir fakat hızı yavaş olabilir.

Tedavi seçenekleri çeşitli faktörlere bağlıdır; hormon reseptörünün (ER, PR) ve HER2 durumu, tümörün evresi, hastanın yaşı, genel sağlığı, menopoz durumu, BRCA1 veya BRCA2 gibi kalıtsal meme kanseri genlerinde bilinen mutasyonların varlığı gibi durumlar hangi tedavinin uygulanacağına karar vermede dikkate alınması

gereken faktörlerdir. (<https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/types-treatment>,7.0Şubat.2019)

4.3 KEMOTERAPİ

Kemoterapi, kanser hücrelerinin büyümesini ve bölünme kabiliyetini engelleyecek ilaçların kullanılmasıdır. Ameliyattan önce verilen kemoterapi büyük olan tümörü küçültmek, ameliyatı kolaylaştırmak ve neoadjuvan kemoterapi adı verilen nüks riskini azaltmak için verilebilir. Bir kemoterapi programı, genellikle belirli bir süre ve sayıda verilen ilaçların kombinasyonundan oluşur. Haftada bir, 2 haftada bir, 3 haftada bir, hatta 4 haftada bir verilebilir. Meme kanserinin tedavisinde kullanılan birçok kemoterapi türü bulunmaktadır. Bir hastaya tek seferde 1 ilaç verilebilir veya aynı anda farklı ilaçların bir kombinasyonu da verilebilir. Araştırmalar, bazı ilaçların kombinasyonlarının tekli ilaçlardan daha etkili olduğunu göstermektedir.

Kemoterapinin yan etkileri; kullanılan ilaç, uygulanan program ve doza bağlıdır. Bu yan etkiler yorgunluk, enfeksiyon riski, bulantı ve kusma, saç dökülmesi, iştahsızlık, ishal, kabızlık, erken menopoz, kilo alımı olabilir. Bu yan etkiler farklı uygun ilaç yöntemleri ile tedavi sırasında önlenabilir ve genellikle tedavi bittikten sonra da bu yan etkiler ortadan kalkar.

4.4 KANSER HİSTOLOJİSİ

Tedaviye yön vermek için ve tümörün tipini belirlemek için tümörlere histolojik dereceler verilir. Tümörün histolojik derecelendirmesinin yapılması için de kanserli hücreler mikroskop altında incelenir ve derecelendirilir.

(<http://metam.semere.net/hastaliklar.php?id=18,8>.Şubat.2019)

4.4.1 Tümör derecesi

Tümör derecesi, tümör hücrelerinin ne kadar hızlı büyüdüğüne ve yayılım gösterdiğine, mikroskop altında incelenerek değerlendirilmesidir. Tümörün mikroskopik görünümündeki farklılıklar incelenerek kansere sayısal bir “derece”

atanır. Tümörün derecesini belirlemede kullanılan faktörler farklı kanser tipleri arasında değişebilir.

Tümörün derecesi ile kanserin evresi aynı anlama gelmemektedir. Kanser evresi, tümörün büyüklüğü ve kanser hücrelerinin vücutta yayılıp yayılmadığı anlamına gelir. Kanser evresi, primer tümörün yeri, boyutu, bölgesel lenf nodu tutulumu ve tümörlerin sayısı gibi faktörlere dayanmaktadır.

Genel olarak, tümörler anormallik durumuna bağlı olarak 1, 2, 3 veya 4 olarak derecelendirilir. Grade 1 tümörlerde, Hücreler ve doku organizasyonu normale yakın görünür. Bu tümörler yavaş yavaş büyür ve yavaş yayılırlar. Grade 3 ve Grade 4 tümör hücre ve dokusu ise normal hücre ve dokuya benzemezler, hızlı büyür ve daha hızlı yayılırlar. Genellikle aşağıdaki sistem kullanılır;

G1: İyi ayırt edilmiş (düşük dereceli)

G2: Orta derecede farklılaşmış (orta derece)

G3: Kötü farklılaşmış (yüksek dereceli)

G4: Farklılaşmamış (yüksek dereceli)

Meme ve prostat kanserleri, kendi derecelendirme sistemlerine sahip en yaygın kanser türüdür.

Meme kanseri, en çok Nottingham derecelendirme sistemini (Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Elston-Ellis modifikasyonu olarak da bilinir) meme kanseri için kullanılır. Meme tümörleri aşağıdaki özelliklere dayanarak derecelendirilir:

- **Tübül oluşumu:** Tümör dokusunun normal meme (süt) kanalı yapılarının ne kadarına yayıldığına belirlenmesi.
- **Nükleer sınıf:** Tümör hücre çekirdeğin boyutunun ve şeklinin değerlendirilmesi.
- **Mitotik hız:** Tümör hücrelerinin büyüme ve bölüne hızının ölçülmesi

Bu 3 kategoriye 1 ile 3 arasında değer verilir; “1” skoru, tümör dokusunun normal hücre ve doku gibi görüldüğü, “3” puanı ise dokuların anormal görüldüğü anlamına gelir. Üç kategori için de puanlar toplanarak 3 ila 9 arasında puan elde edilir.

Toplam puan = 3–5: G1 (Düşük dereceli veya iyi ayırt edilmiş)

Toplam puan = 6–7: G2 (Orta derece veya orta derece farklılaştırılmış)

Toplam puan = 8–9: G3 (Yüksek dereceli veya kötü farklılaştırılmış)

(<https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumorgrade-fact-sheet>,8.Şubat.2019) (Carriaga & Henson, 1995)

4.4.2 Meme Kanserinin Histolojisi

Meme kanseri histolojik olarak iki gruba ayrılmaktadır; bunlar in situ karsinom ve invaziv karsinomlardır. İn situ karsinomun malign epitelyal hücreleri duktus ve asinuslar içinde sınırlıdır. İnvaziv karsinomda ise neoplastik hücreler stromaya invazyon gösterir.

Tedaviye başlarken, tümör tipinin belirlenmesi ve tedaviye yön verebilmek için histolojik dereceler verilir. En sık kullanılan histolojik derecelendirme sistemi, Scarff-Bloom-Richardson sistemidir. Histolojik derecelendirmenin yapılabilmesi için meme kanseri hücreleri ve bu hücrelerin dağılımı mikroskop altında incelenir. Mikroskop altında incelenecek olan hücreler, meme biyopsisi, lumpektomi yada mastektomi ile elde edilir.

Meme kanserinin histolojik olarak değerlendirilmesi, tümör hücrelerinin kimyasal ve hücresel özelliklerinin mikroskop altında yapılan inceleme ile varılan sonucudur. Meme kanserinin histolojisi, etkili hormon ve kemoterapi tedavilerini belirlemek için de önemlidir.

Genetik Faktörler ise meme kanserlerinin %5-10'undan sorumludur.

Meme kanserinden sorumlu genetik faktörler;

- BRCA1 ve BRCA2 : Herediter Meme-Over Kanseri Sendromu
- p53 : Li-Fraumeni Sendromu
- ATM : Ataksik Telenjektazi Mutasyon geni
- PTEN : Cowden Sendromu
- CHEK2 : Li- Fraumeni Sendromu
- MSH1 ve MLH2 : Muir-Torre/Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri
- STK11/LKB1 : Peutz-Jeghers Sendromu
- CDH1 : Herediter Diffüz Gastrik Kanseri

Meme kanserinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucu elde edilmesi gereken sonuçlar;

- Tümörün yapısı
- Kanal veya süt bezinin dışına yayılıp yayılmadığı; intraduktal veya invaziv
- Hücresel grade
- Nekroz durumu
- Tümörün çapı

- Lenfatik ve Vasküler invazyon durumu
- Farklı bir yapıda ise bilgi(tübüler, müsinöz)
- Cerrahi sınırları
- ER ve PR reseptörleri
- HER2/neu (c-ErbB2) durumu

Mamografi veya ultrason ile saptanan meme lezyonundan biyopsi örneği alınarak kanserin histolojisi değerlendirilir. Kanser histolojisini belirlemek için dokudan alınan biyopsi örnekleri mümkün olduğu kadar az çıkartılmalıdır. Biyopsi türleri:

- İnce iğne biyopsi
- Çekirdek biyopsi
- Eksizyonel biyopsi

4.3.3 Meme Kanserinde Derece (Grade)

Grade (Derece), tümörün malignitesinin ve farklılaşmasının sınıflandırılmasıdır. Grade histolojik ve nükleer olmak üzere iki gruba ayrılır. Meme kanserinde histolojik grade (derece) 1925 yılında GREENOUGH,R,B. tarafından kullanılmıştır. GREENOUGH tümörleri derecelendirirken 8 histolojik özelliği baz almıştır. 1957'de BLOOM ve RICHARDSON daha önceki çalışmaları kolaylaştırmak için grade sistemini 1'den 3'e puanlamıştır. 1989'da Scarff Bloom-Richardson adını almış ve sadece nükleer pleomorfizm ve mitotik index dikkate alınmıştır. 1998'de WHO ve "International Society of Urologic Pathology(ISUP)" bir çalışma yaparak yeniden bir sınıflandırma yapmışlar ve 2004 yılında tekrar modifiye edilmiştir.

4.3.3.1 Meme kanserinin derecelendirilmesinde (Grade) dikkat edilmesi gereken önemli konular

- Fiksasyon, boyama ve kesitin iyi olması gerekir.
- Tümör heterojen yapıda olduğundan bazı alanlar tübülden zengin olabilir bazı alanlar ise daha az diferensiyel olabilir bu yüzden 1-3 kesit alınması yeterli olabilir fakat kesitlerin tümörün Periferinden alınmasında yarar vardır.
- Primer ve metastatik tümörlerde belirgin farklar olabilir
- Tümör dejenerasyonu olabilir

Kanserin histolojik olarak patolog tarafından onaylanması ile, derecelendirme süreci de başlamış olur. Patolog onayından sonra incelemenin devam etmesi gerekebilir. Bu durumda detaylı bir inceleme için tekrar örnek alınması da gerekebilir. Daha kapsamlı histolojik değerlendirme için ek bir meme dokusu örneği alınabilir ve lenf bezlerinin incelenmesi de gerekebilir.

Meme kanserinin derecesi, hücrelerin mikroskopik karakteri ile ilgilidir. Tümörün histolojik analizi, meme kanserinin tipini ve derecesini belirlemede yardımcıdır. Meme kanseri histolojik olarak , I, II ve III. Derece (Grade) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma tedavinin aciliyet durumunu belirler ve kanserin saldırganlığı konusunda da bilgi verir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer durum ise tümör içinde oluşan tübül derecesi ve bu tübüllerin farklılaşması, hücre bölünmesindeki oran, nükleer pleomorfizmadır.

4.3.3.2 Derecelendirmede sınıflandırma

Grade1 (G1): İyi diferansiye (düşük dereceli)

Grade2 (G2): Orta derecede diferansiye (orta dereceli)

Grade3 (G3): Kötü diferansiye (yüksek dereceli)

Grade4 (G4): diferansiye olmamış (yüksek dereceli)

4.3.4 Meme Kanserinde Evre (Stage)

Meme kanserinde evreleme, kanserin büyüklüğünü ve başka yerlere metastaz yapıp yapmadığını belirler. İstatistiksel olarak yapılan araştırmalara göre, I. Evre meme kanseri için beş yıllık sağ kalım oranı %80'in üzerindeyken , evre II için %64 ve evre III için bu oran %50'dir.

Yapılan bir çalışmada 1831 hastada değerlendirilen histolojik sınıflandırma sonucu, evre I tümörlü hastaların evre II ve III tümörlere göre daha iyi bir sağ kalıma sahip olduğunu göstermektedir. (Elston & Ellis, 1991)

Evrelemede en çok TNM evrelemesi kullanılmaktadır.

T: Tümör büyüklüğü (T1, T2, T3, T4)

N: Lenf Noduna yayılım (N0, N1, N2, N3, N4)

M: Uzak organa metastaz (M0, M1)

Meme kanserine ait tümörün çıkartılmadan önce yapılan evreleme **klirik evreleme**, çıkarıldıktan sonra yani parça alındıktan sonra patolojide yapılan inceleme sonucu ulaşılan daha kesin sonuca ise **patolojik evreleme** denir. (<http://www.turkcerrahi.com/tip-sozlugu/grade/>)

Evre 0: DCIS

Evre I: Tümör 2 cm'den küçükse ve lenf nodlarına sıçramamış ise

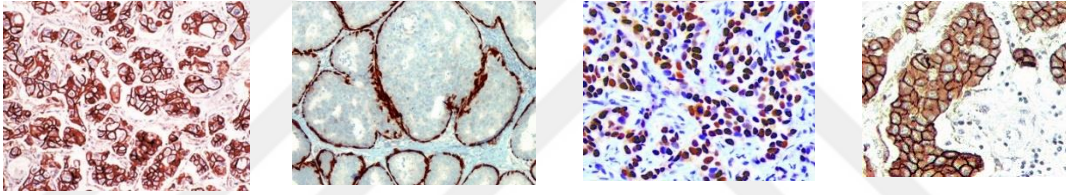
Evre II: tümör 2-5 cm tümör lenf nodlarına sıçramış yada sıçramamış

Evre III: Lenf bezlerine yayılmış

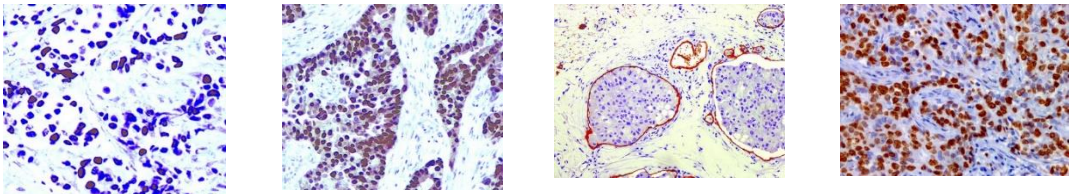
Evre IV: Organlara ve uzak nodlara metastaz

(UNLU & Kiyak, 2017), (Nowikiewickz & ark, 2018)

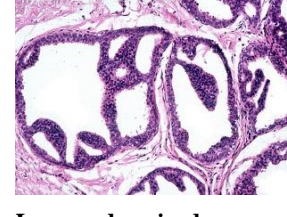
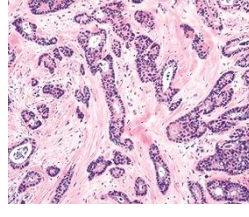
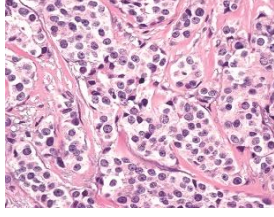
4.4 MİKROSKOBİK (HİSTOLOJİK) GÖRÜNTÜLEME



Cadherin Desmin Estrogen receptor Her2
Resim 1. Kadherin, Desmin, Östrojen reseptör ve Her2
(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)



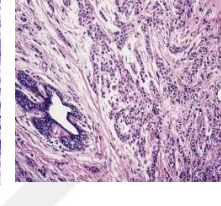
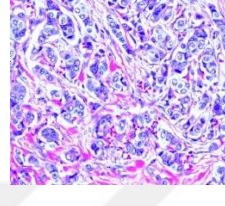
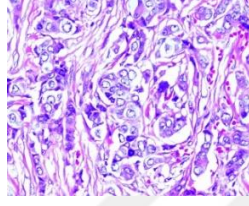
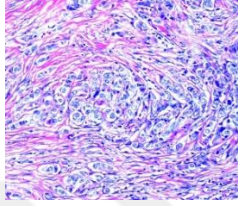
Ki67 P63 Popoplanin Progesteron reseptör
Resim 2. Ki 67, P53, popoplanin, Progesteron reseptör İnvaziv duktal karsinomda pazitif boyama
(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)



Low grade, mixed

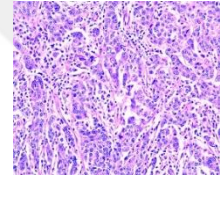
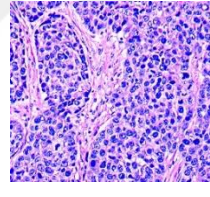
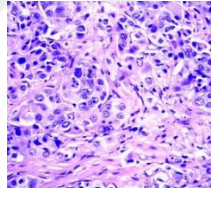
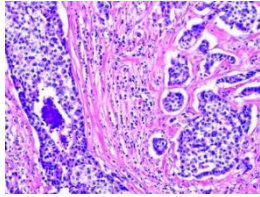
Grade I

Resim 3. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme
(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)



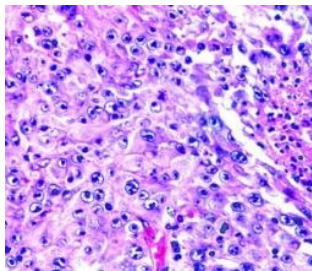
Grade II

Resim 4. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme
(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)



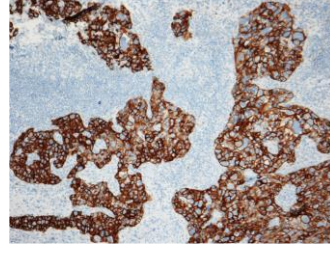
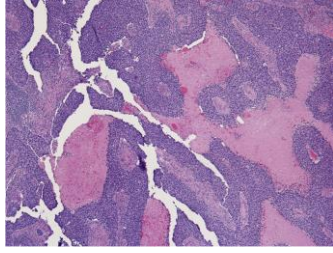
Grade III

Resim 5. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme
(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)

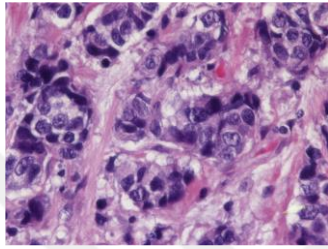


High Grade

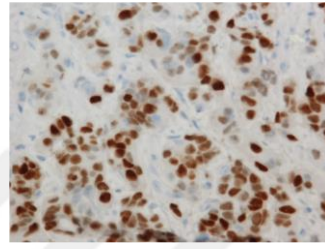
Resim 6. İnvaziv duktal karsinomda derecelendirme
(<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>.21.May.2019)



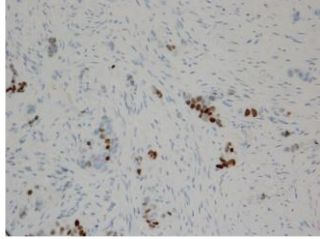
Resim 7. BRCA1 hastasında negatif yüksek dereceli duktal kanser. Hematoksilen-eozin boyaması (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)



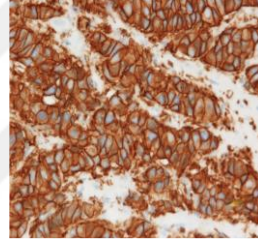
A



B

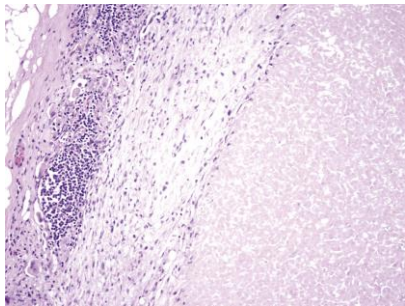


C

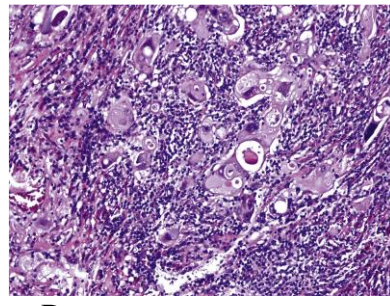


D

Resim 8. BRCA1 hastasında östrojen reseptörü pozitif / HER2 pozitif yüksek dereceli duktal kanser. A, Hematoksilen-eozin boyaması. B, Östrojen reseptörü çekirdeklerinin pozitif boyaması. C, Progesteron reseptörü çekirdeği-pozitif boyama. D, HER2 3+ 4B5 antikor membranı boyama. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

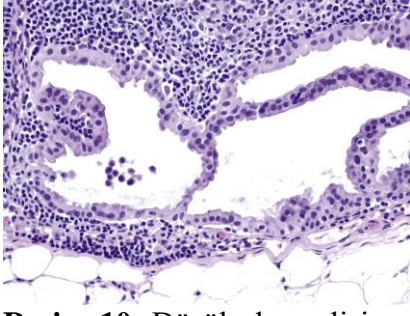


A

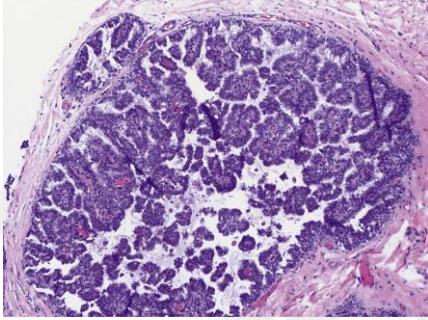


B

Resim 9. A, Neoadjuvan kemoterapi sonrası lenf nodunda nekrotik tümör. B, Kemoterapi indüklenmiş nükleer metastatik karsinomda atipi. C, (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)



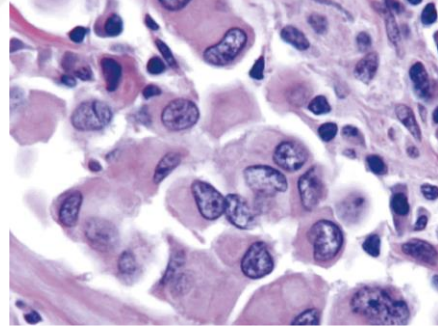
Resim 10. Düşük dereceli invaziv duktal karsinomdan kistik metastaz. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)



Resim 11. Papiller duktal karsinoma in situ (DCIS). Bu örnek, alanlarda mikropapiller bir komponent ile karıştırılmış, narin ince damar çekirdekli klasik düşük dereceli papiller DCIS'yi göstermektedir. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

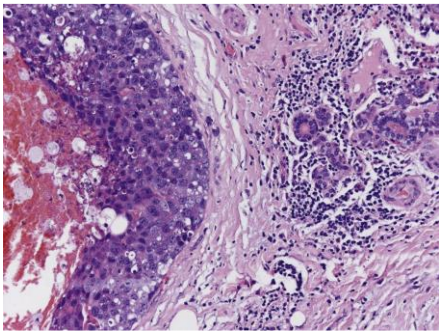


A

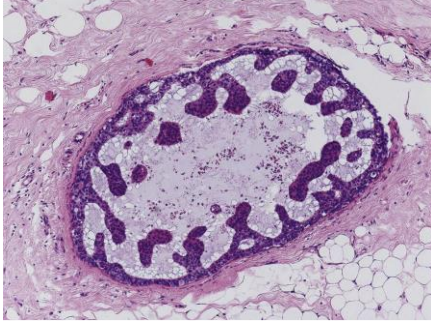


B

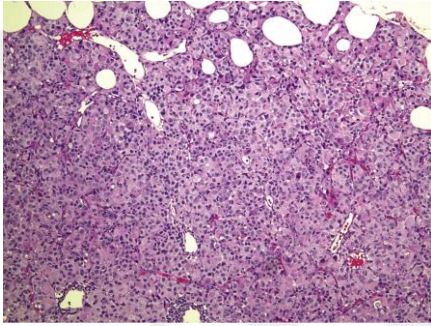
Resim 12. Lobüler karsinom in situ. A, apocrine farklılaşması ile Pleomorfik tip. B, Grade 3 in situ pleomorfik lobüler karsinomun. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)



Resim 13. Yüksek dereceli in situ duktal karsinom (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)



Resim 14. Düşük dereceli mikropapiller ductal karsinom (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)



Resim 15. Malign melanomdan meme metastazı, epitelioid tip. (David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901)

4.5 MAKİNE ÖĞRENMESİ

Makine öğrenimi, analitik model oluşturmayı otomatikleştiren bir veri analizi yöntemidir. Sistemlerin, veriden öğrenebileceği, kalıpları belirleyebildiği ve en az insan müdahalesi ile kararlar alabileceği fikrine dayanan yapay zeka dalıdır.

Makine öğrenimi, verileri öğrenebilen ve veriler üzerinde tahmin yapabilen algoritmaların çalışmasını ve yapımını araştırır.

Makine öğrenmesi, 1980'lerde açığa çıkmış olup popüler hale gelmeye başlamıştır. Sunulan veriler ve parametreler ile benzetimler yaparak, daha iyi tespitlerde bulunan, programlananları da açığa çıkarabilen, kendi kendini eğitebilen sistemlerdir.

Derin öğrenme ise, 2010'lu yıllarda kullanılmaya başlanmış ve büyük veri ile tek bir katman yerine, birçok katmanda makine öğreniminde kullanılan hesapları bir seferde yapan, makine öğreniminde tanımlanması gereken parametreleri kendisi keşfeden ve daha iyi parametreler ile değerlendirmeler yapabilen bir sistemdir.

Bilgisayarlara, programlama yapmadan öğrenme yeteneği veren yapay zekanın bir alt alanıdır. Bilgisayar, elde olan mevcut verilerden öğrendiklerini, bu verilere dayanarak gelecekteki olabilecek davranışlarını, bunların sonuçlarını ve problemleri tahmin etmek için uygulayabilen yeni bir alandır. Örneğin, bir fotoğrafı tanımak için yazılan aynı algoritma, başka bir resmi içeren fotoğrafla da eğitilebilir.

Denetimli öğrenme ve denetimsiz öğrenme olmak üzere iki ana kategori bulunmaktadır. Makine öğrenmesinin büyük bölümünü denetimli öğrenme oluşturmaktadır. Denetimli öğrenmeler için, giriş değişkenleri vardır (X) ve bir çıkış değişkeni vardır;

$$(Y), Y = f(X)$$

eşleme işlevini öğrenmek için bir algoritma kurulur. Veriler arasındaki ilişki öğrenmeye çalışılır. Denetimsiz öğrenme ise, yalnızca girdi verileri (X) vardır ve bunlara karşılık gelen herhangi bir çıktı değişkenleri bulunmaz.

4.5.1 Makine Öğrenmesi Süreci

Bir makine öğrenme projesi 4 ana adım içerir;

- Hazırlık
- Eğitim
- Test / Değerlendirme
- Dağıtım

4.5.1.1 Hazırlık

Projeye başlamak için, öncelikle varılmak istenen hedef ve çalışılan sorunun ne olduğunun belirlenmesi gerekir. Sonrasında ise, veri hazırlama ve uygun algoritmanın seçilmesi gibi bazı hazırlık işlemleri yapılmalıdır.

4.5.1.2 Veri hazırlığı

Veri kümesi hazırlarken, bilgiler dağınık ve karmaşık olabilir. Ham veriler genellikle karmaşıktır ve değersizdir. Bu verilerin herhangi bir ayıklama yapılmadan

kullanılması yanlış sonuçlara neden olacaktır. Kullanılacak olan veri kümesinin makine öğrenmede kullanılabilmesi ve hazır olması için, veri kümesinde temizleme çalışmaları yapılmalıdır.

4.5.1.3 Algoritma seçimi

Kullanılacak verilere bağlı olarak hangi algoritmanın kullanılması gerektiği konusunda doğru kararı vermek önemlidir. Kaynağın ve zamanın ne kadar olduğu, algoritmanın ne için kullanılacağı gibi en uygun olanın belirlenmesi gerekir. Bazı algoritmaların görüntüleme yetenekleri bazılarının ise doğal dil işleme yetenekleri iyidir. Hangi algoritmanın uygun olduğu çok iyi belirlenmelidir.

4.5.1.4 Eğitim

Denetimli öğrenmede bir işlemin olumlu mu olumsuz mu, pozitif mi negatif mi olduğuna karar verme işlemi süreci belirler ve bu süreci belirleyen de verilerden öğrenilen algoritma sürecidir.

4.5.1.5 Test etme / değerlendirme

Algoritmanın geliştirildiği süreçtir. Algoritmayı çalıştırırsınız ve sonucu beklersiniz. Sonuç olumsuz ise işlemin yeniden tekrar edilmesi gerekir.

4.5.1.6 Dağıtım

Bütün süreçlerin tamamlanmasının ardından algoritmanın bir değer yaratması gerekir. Bu değer web servisi olabileceği gibi, bir uygulamaya da koyulabilir.

(<https://medium.com/swlh/quick-intro-to-machine-learning-for-non-tech-people-d6e14dce459f>), (<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2665774>)

4.5.2 Daha Önce Yapılmış Olan Çalışmalar

Meme kanseri ile ilgili makine öğrenme tekniği kullanılarak bir çok çalışma yapılmış ve sonuçları sunulmuştur.

Qi Qi, Yanlong Li ve Jitian Wang çalışmalarında etiketlenmiş histopatolojik meme kanseri görüntülerin sınıflandırılması ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma ile sınırlı sayıda etiketleme yapılarak meme kanserine ait histopatolojik görüntülerinin öğrenme doğruluğunu en üst düzeye çıkarmayı amaçlamışlardır, Sonuç olarak maliyetlerin %66,67'ye kadar azaltabileceğini göstermişlerdir. (Qi & Yalong, 2018)

Alper Aksac, Douglas J. Demetrick, Tansel Ozyer ise yaptıkları çalışmada çeşitli malign vakaları içeren 162 histopatolojik meme kanseri görüntü veri setini kullanmışlardır. Bu çalışmada, makine öğrenmesi uygulanmış ve otomatik algılamayı geliştirmek hedeflenmiştir. (Aksac & Douglas, 2019)

Babak Ehteshami Bejnordi ve arkadaşları meme kanserli kadınlarda lenf düğümü metastazlarının tespiti için Derin Öğrenme Algoritmalarının tanısal değerlendirme yöntemini uyguladılar. Algoritmada 49'u normal 80'i metastaz yapmış toplam 129 tam slayt görüntüden oluşan bir test veri setini değerlendirdiler. (Bejnordi & ark, 2017)

Xie, Liu ve Luttrell çalışmalarında meme kanserinde histopatolojik görüntülerin analizi için derin öğrenmeyi kullandılar. Yapılan bu çalışma, Inception_ResNet_V2 ağ tabanlı derin transfer öğrenmenin, meme kanseri histopatolojik görüntülerinin analizini gerçekleştirmenin yeni bir yolu olduğunu göstermiştir. (Xie & ark, 2019)

Bejnordi ve arkadaşları, meme kanserinde histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması ile ilgili çalışma yapmışlardır. Histopatolojik olarak incelenmiş görüntülerin sınıflandırılması duktal karsinomun (DCIS) ve hücresel seviyedeki invaziv lezyonların görsel benzerliği nedeniyle zor olduğu için kanserin İyi huylu DCIS ve invaziv duktal karsinom (IDC) olarak sınıflandırılması için içeriğe duyarlı çalışma yapmışlar ve yapılan bu çalışma, makine öğrenmesi ile kanserin teşhis potansiyeli olduğu sonucunu vermiştir. (BE & ark, 2017)

Ha ve arkadaşları, çalışmalarında MRI özelliklerine dayanarak meme kanserinin moleküler alt tipini tahmin edebilen bir evrimsel sinir ağı algoritması geliştirdiler. Patolojik verileri bulunan 216 hasta veri seti ile çalışılmıştır. Yazılım kodu Python'da TensorFlow modülü kullanılarak yazılmış olup, 74 luminal A, 106 luminal B, 13 HER2 + ve 23 bazal meme tümörü değerlendirilmiştir. Daha büyük veri setlerinin veri modelini daha da geliştireceğini sunmuş olup çalışma sonucuna test setinin doğruluğu %70 olarak ölçülmüştür. (Ha & ark, 2019)

Bakre ve arkadaşları, Hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında uzak nüks tahmini için immünohistokimya tabanlı CanAssist-Meme testinin klinik olarak doğrulanmasını sunmuşlardır. CanAssist-Breast (CAB) erken evre Hormon Reseptörü (HR +) pozitif meme kanseri hastaları için immünohistokimya (IHC) tabanlı bir prognostik testtir. CAB, 857 hastanın retrospektif bir kohortu kullanılarak doğrulanmıştır. CAB ile risk kategorizasyonu Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri kullanılarak Uzak Metastaz olmadan sağ kalım (DMFS) ve nüks oranları hesaplanarak analiz etmişlerdir. Düşük riskli hastalara karşı CAB yüksek risk için Tehlike oranlarını

(İK) hesaplamak için çok değişkenli analiz yapmışlardır. Sonuçlar, uzak metastazsız sağ kalımın (DMFS), tek başına tedavi edilen endokrin terapisinde düşük (DMFS:%95) ve yüksek riskli (DMFS:%80) kategoriler arasında anlamlı farklı olduğunu göstermiştir. (n = 195) yanı sıra toplam khortta (n = 857, düşük riskli DMFS:%95, yüksek riskli DMFS:%84, P <0.0001). Genel olarak veriler, CAB'nin yüksek veya düşük riskli kategorizasyonla tekrarlama riskini etkili bir şekilde tahmin edebileceğini ortaya koymaktadır. (MM & ark, 2019)



5 GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 MAKİNE ÖĞRENMESİ MODELİNİN KURGULANMASI

- Veriyi tanıma
- Ön işleme
- Veriyi bölme
- Eğitim veri kümesi ve Test veri kümesinin belirlenmesi
- Modelin eğitilmesi
- Modelin testi ve doğrulanması

Bir makine öğrenmesi modelinde öncelikle veriyi tanımak ve eldeki veriler ile ne yapılabileceğine karar verilmesi gerekmektedir. Daha sonraki adımda ise elde hazır bulunan verilerin makine öğrenme işlemine uygulanabilmesi için bazı ön işleme metotlarının uygulanması ve veriyi öğrenmeye hazır hale getirilmesi gerekmektedir. Doğru ve başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için verilerin modele doğru şekilde öğretilmesi önemlidir. Bu yüzden, %95'i modelin ön işleme kısmını %5'i ise model seçimini oluşturur. Verilerin boş olması, aykırı yada yanlış değerlerde verilerin varlığı gibi sorun yaratan durumlar olabilir. Bu durumlarda boş veriler için bir sonraki verinin boş satıra yazılması sağlanabilir. Yanlış girilen veriler için ise matplotlib kütüphanesi ile kontroller sağlanabilir. Ön işleme bittikten sonra ise veri belli bir oranda eğitim ve test verisi olarak ikiye bölünür.

- **Eğitim verisi;** Kullanacağımız veri setinin %70 oranındaki kısmıdır. Bu kısım öğrenme modeline verilerek modelin eğitilecek olan kısmıdır.

- **Test verisi;** Kullanacağımız veri setinin %30'lik kısmıdır. Modele hedef değişkeni verilir, daha sonra modelin tahminlemesi sağlanır. Tahmin ve gerçek değerler karşılaştırılarak çalışılan modelin ne kadar doğru tahmin edildiği ortaya çıkar. (<https://www.linkedin.com/pulse/makine-%C3%B6%C4%9Frenmesi-nedir-pythonda-ml-modeli-nas%C4%B1l-ger%C3%A7ek-g%C3%BCndo%C4%9Fmu%C5%9F/>)

5.2 VERİ KÜMESİNİN BELİRLENMESİ

Bu çalışmada kullanılan veri seti için, 65 yaş üstü meme kanseri olan kadın hastalara ait veriler kullanılmıştır. Deneylerde kişisel verilerin korunması ve etik gereği kullanılan bu veri seti, simülasyon bir veri setidir. Kemoterapi protokollerinin uygulanması aşamasında ilacın hangi dozda verileceğini belirleme konusunda hastanın yaşı, tümörün boyutu, derecesi, histolojik özellikleri göz önünde bulundurularak veriler belirlenmiştir. Tedavi aşamasında hastaya yapılan tahlil, değerlendirme ve bu değerlendirme sonuçlarına göre uygulanan kemoterapi ile tedavi yöntemleri ele alınmış olup sonuçlar kaydedilmiştir. Hastalardan elde edilen tahlil sonuçlarına, kanserin derecesine, altta yatan hastalığın varlığına göre hastaya kemoterapi verilip verilmemesi, verilecekse verilen doz miktarı, daha önce kemoterapi alıp almaması gibi durumları değerlendirilmiştir. Daha sonra hastaya uygulanan kemoterapi ilaç dozunun olumlu veya olumsuz sonuçlarının alınması planlanmıştır.

5.2.1 Veri Kümesinde Bulunan Özniteliklerin Ayrıntıları

65 yaş üstü evre 4 meme kanserinde kemoterapi uygulama kontrol değerleri alınmıştır. Kemoterapi uygulanan hastalara öncelikle kemoterapinin yan etkilerinin neler olduğu değerlendirilmiş olup ve bir excel listesi çıkartılmıştır. Bu excel listesine göre hastalara uygulanan tahlil ve tedavi sonuçları üzerinde çalışılarak hangi verilerin kullanılması gerektiğine karar verilmiştir. Hangi verilerin kullanılacağı ise hastaya kemoterapi ilacının verilip verilmesi konusunda karar verme yönünden etkili ve önemli olan değerler ele alınmıştır.

Tablo 4. Kemoterapinin Yan Etkileri

Kanserin Yan Etkilerini Yönetme		
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Anemi	Baygınlık Sersemlik Nefes darlığı Aşırı yorgunluk veya halsizlik Kalbin çok hızlı atması
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	İştahta değişiklik	Kilo kaybı
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Kanama	Ciltte küçük kırmızı noktalar Ciltte Morluklar Baş ağrısı Görmede bozukluk Sersemlemiş veya aşırı uyuklu olma Kanamanın birkaç dakika içerisinde durmaması Ağızdam veya burundan kan gelmesi Menstrüasyon dönemi olmamasına rağmen vajinadan kan gelmesi Menstrüasyon döneminde kanamanın normalden çok fazla olması veya daha uzun sürmesi İdrardan kırmızı veya pembe renkli kan gelmesi Dışkıının siyah veya kanlı olması
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Kabızlık	2 gündür dışkılamamanın olmaması
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	İshal	Sersemlik hissedilmesi 38 derece veya daha üstü ateş olması Bir günden fazla süren ishal ve kramp Rektal bölgede ağrı ve kanama
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Yorgunluk	Normal aktiviteleri yerine getiremem Uyuduktan veya dinlendikten sonra hala çok yorgun hissetme
	Saç dökülmesi	
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Enfeksiyon	38 derece veya daha üstü ateş olması Üşütme Öksürük veya boğaz ağrısı Kulakta ağrı Baş veya kötü sinüs ağrısı Boyunda sertlik veya ağrı Deride döküntü Ağız içi veya dilde yara veya beyazlıklar Herhangi bir yerde şişlik veya kızamık Kateter var ise şişlik veya ağrı İdrarda kan veya bulanıklık İdrar yapma esnasında ağrı veya yanma Normal dışı görünen herhangi bir durum
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Bellekte değişiklik	Sersem / kafası karışık hissetme Aşırı üzgün veya depresif olma Hatırlamada zorlanma
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Ağız ve boğazda değişiklikler	Tad alma ve kokuda değişiklik Ağız kuruluğu Sıcak veya soğuk yiyecekleri yerken ağrı Yemek yeme yada yutmada sorun Ağrılı noktalar veya yaralar Ağız içi veya dudakta yaralar
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Bulantı ve kusma	Bulantı ilaçları işe yaramıyorsa
Acilen Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Sinir değişiklikleri (Periferik nöropati)	El veya ayakta karıncalanma, yanma, halsiz hissetme Yürürken ağrı hissetme Hareket halinde düşme Hareket halinde dengeyi kaybetme veya sersemlik hissi El veya ayakta hissizlik veya uyuşukluk Sendeleme- titreme Kaslarda ağrı ve yorgunluk Birşeyi tutma ve almada sorun Duymada sorun Kabızlık veya sert dışkı Karınc ağrısı
Doktorunuzu veya hemşirenizi arayın	Ağrı	Ağrı hafiflemiyor veya hiç geçmiyorsa Ağrı çok çabuk geliyorsa Ağrı; yeme, uyuma, çalışma gibi aktiviteleri zorlaştırıyorsa Yeni bir ağrı hissi var ise Tıbbi ilaçlar işe yaramıyor ise Karında ağrı Uyku Hissi

		Kabızlık ve kuru dışkı
Doktorunuza veya hemşirenize danışın	Erkeklerde cinsel ve doğurganlık değiş	Ereksiyon olmama Orgazm olmama
Doktorunuza veya hemşirenize danışın	Kadınlarda cinsel ve doğurganlık değiş	Vajinada yanma veya kuruluk
Doktorunuza veya hemşirenizi arayın	Deri ve tırnakta değişiklikler	Ciltte kaşıntı, kuruluk, kızarıklık, acıma Tırnakta kararma, sararma, gatlama Ani gelişen veya şiddetli kaşıntı Ciltte kaşıntı, kızarıklık veya ürtiker
Doktorunuza veya hemşirenizi arayın	Şişlik (Ödem-su toplama-sıvı toplama)	Yüzde, elde, kolda, bacaklarda, ayaklarda ödem Karında şişlik veya genişleme, belde zayıflık Nefes Darlığı Kalp atışı farklı veya düzensiz Ani gelişen şişkinlik veya şişkinliğin sürekli daha kötüye gitmesi Hızlı kilo alma İdrarın hiç olmaması veya çok az olması
Doktorunuza veya hemşirenizi arayın	İdrarda değişiklik	Daha sık idrara çıkma arzusu İdrarın bulanık veya farklı renkte (turuncu,kırmızı, koyu sarı , yeşil) İdrarda yoğun koku İdrarı sıkıntılı yapmak 38 derece ve üstü ateş Titreme İdrarda kan veya idrar yapamama İdrar yaparken ağrı veya yanma

5.2.2 Veri Kümesinde Kullanılan Değerler

Meme kanserli bir hastaya, kemoterapi uygulanıp uygulanamayacağını belirleyen bazı kontrol değerleri vardır. Bu kontrol değerleri, hastaya hangi ilacın uygulanacağı ve ilacın ne kadar dozda olacağına karar vermede önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada belirlenen faktör değerlere dayanarak hastaya verilen kemoterapi ilacının olumlu yada olumsuz sonucu hastanın yaşıyor yada öldü olarak sonuçlanması şeklinde öğrenmeye tabi tutulmuştur. Metastaz var ise 1, yok ise 0, daha önce belirtilen kemoterapi ilacı alınmış ise 1, alınmamış ise 0, trombositopeni, halsizlik gibi bazı değerlerin dereceli olarak varlığı yok ise 0, derecesi 1-2 ise 1, derecesi 3-4 ise 2 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Kontrol değerleri

Yaş		Sayısal değişken
Kronik_Karaciger_Hastaligi		(1/0)
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı	Sayısal değişken
Kalp_Yetmezligi		(1/0)
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	(1/0)
Koroner_Arter_Hastaligi		(1/0)
BMI	Body Mass Index	Sayısal değişken
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Sayısal değişken
ALT	Alanine aminotransferase	Sayısal değişken
TBIL	Total Bilirubin	Sayısal değişken

Tablo 5. Kontrol değerleri

Kreatinin		Sayısal değişken
Nötrofil		Sayısal değişken
Lenfosit		Sayısal değişken
Hemoglobin		Sayısal değişken
CRP	C-Reaktif Protein	Sayısal değişken
Albumin		Sayısal değişken
Kalsiyum		Sayısal değişken
ER	Östrojen Reseptör	(1/0)
PR	Progesterone Receptor	(1/0)
Invaziv_Duktal_Karsinom		(1/0)
Invaziv_Lobuler_Karsinom		(1/0)
Mkst_Tip		(1/0)
Ki67_Skoru		(1/0)
Beyin_Metastazi		(1/0)
Karaciger_Metastazi		(1/0)
Akciger_Metastazi		(1/0)
Kemik_Metastazi		(1/0)
Periton_Metastazi		(1/0)
Lenf_Nodu_Metastazi		((1/0)
Diger_Metastaz		(1/0)
Adj_Kem_Aldimi	Adjuvant Kemoterapi Aldımı	Evet:1, Hayır:0
Adj_ted_antrasiklin	Adjuvant Tedavide Antrasiklin Aldımı	Evet:1, Hayır:0
Adj_ted_taxan	Adjuvant Tedavide Taxan Aldımı	Evet:1, Hayır:0
Adj_ted_siklofosomid	Adjuvant Tedavide Siklofosomid Aldımı	Evet:1, Hayır:0
Adj_ted_5fu	Adjuvant Tedavide 5-fu Aldımı	Evet:1, Hayır:0
Adj_ted_carboplatin	Adjuvant Tedavide Carboplatin Aldımı	Evet:1, Hayır:0
Adj_ted_hormon	Adjuvant Tedavide Hormon Tedavisi Aldımı	Evet:1, Hayır:0
Met_asama_bir_sira_ted	Metastatik Aşamada 1.Sıra Tedavi Kemoterapi	Evet:1, Hayır:0
Doz_azaltimi_10		Evet:1, Hayır:0
Doz_azaltimi_25		Evet:1, Hayır:0
Doz_azaltimi_40		Evet:1, Hayır:0
Bir_sira_kem_yanıtı		(0: PD, 1:SD , 2:PR, 3:CR)
Antrasiklin		Evet:1, Hayır:0
Siklofosomid		Evet:1, Hayır:0
Dosetaksiel		Evet:1, Hayır:0
Kapesitabin		Evet:1, Hayır:0
5Fu		Evet:1, Hayır:0
Sisplatin		Evet:1, Hayır:0
Carboplatin		Evet:1, Hayır:0
Gemsitabin		Evet:1, Hayır:0
Navelbin		Evet:1, Hayır:0
Febril_notropeni		Evet:1, Hayır:0

Tablo 5. Kontrol değerleri(Devamı)

Notropeni_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
Anemi_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
Trombositopeni_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
İshal_grade	Yok:0, grade 1-2:1, grade 3-4:2
Bulanti_kusma_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
Cilt_rx_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
Norosensoryal_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
Stomatitis_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
Halsizlik_grade	Yok:0, grade 1-2: 1, grade 3-4:2
Ktye_bagli_olum	Öldü:1, Yaşiyor:0
Kemoterapi_sonuc	Olumlu:1, Olumsuz:0

Kemoterapiye Bağlı Ölüm

5.3 YÖNTEM

Bu çalışma, geçmiş hastaların verilerinin analiz edilerek tahminleme yapılması üzerinedir. Hastalara uygulanmış olan tedaviler, onların kan değerleri, altta yatan hastalığın varlığı ve kullanmış olduğu ilaçlar gibi değerler ile uygulanmış olan kemoterapinin sonuçlarının işlenmiş olduğu bir veri kümesi kullanılarak tahminleme yapılmıştır. Burada yapmış olduğumuz işlem aslında hastaya kemoterapi verilmesi sonrası sonucun olumlu veya olumsuz olduğu yönünde yapılan bir sınıflandırmadır. Bu sebeple bu çalışmada bir Makine öğrenme yaklaşımı olan sınıflandırma kullanılmıştır. Sınıflandırma algoritmaları içerisinde denetimli bir öğrenme yöntemi olan lojistik regresyon yöntemi tercih edilmiştir.

Lojistik regresyon, bir modelin parametrelerini tahmin etmek ve sonucu belirleyen bağımsız değişken bulunan bir veri kümesini analiz etmek için yaygın

olarak kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Matematiksel olarak bu model ölü/canlı, sağlıklı/hasta gibi olası 2 değeri olan bağımlı bir değişkene sahiptir. Bunlar 0 ve 1 olarak etiketlenen gösterge değişkeni ile ifade edilir. Lojistik regresyon, bağımlı değişken ikili (binary) olduğunda yürütülecek olan en uygun regresyon analizidir.

Diğer regresyon analizlerindeki gibi lojistik regresyon da bir tahmini analizdir. Lojistik regresyon, veriyi tanımlamak ve bağımlı ikili değişken ile bir ya da daha fazla nominal, sıra arası, aralık veya oran seviyesinde bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi açıklamak için kullanılır. (<https://veribilimcisi.com/2017/07/18/lojistik-regresyon/>) Sonuç ise ayrı olmalıdır, var veya yok, yaşıyor veya öldü şeklinde iki yönlü olmalıdır.

5.4 KULLANILAN PROGRAMLAMA DİLİ

Çalışmada, Yapay zeka problemleri için yaygın olarak kullanılan Python dili tercih edilmiştir. Python, programlama yüksek performanslı, kullanımı kolay veri yapıları ve veri analizi kütüphaneler sağlayan açık kaynaklı, BSD lisanslı bir dildir. Hollandalı yazılım geliştirici olan **Guido van Rossum** tarafından tasarlanmış olan bir programlama dilidir. Açık kaynak kod lisansına sahiptir. Windows, Unix/Linux ve MacOS işletim sistemleri üzerinde farklı yöntemlerle çalıştırılması mümkündür.

Programlama dili yapısı itibariyle, fonksiyonel programlama, nesne yönelimli programlama ve yapısal programlama dillerin hepsini desteklemektedir. Dilin önemli bir özelliği de dinamik dil yorumlayıcısına (interpreter) sahip olmasıdır. Python kodu yazabilmek için farklı birçok IDE (Integrated Development Environment—Bütünleşik Geliştirme Ortamı) bulunmaktadır. Basit metin düzenleyiciler kullanarak da Python programlama yapmak mümkündür.

Bu çalışmada Python 3.7.3 versiyonu kullanılmıştır.

5.5 KULLANILAN KÜTÜPHANELER

5.5.1 Pandas

Pandas, performansı yüksek, kolay kullanılabilen bir veri yapılandırma ve analiz kütüphanesidir fakat kütüphanenin paralel programlama alt yapısı desteklememesi dezavantajdır. Bu kütüphane kullanılarak excel, json, metin (csv) ve veritabanı gibi farklı kaynaklardan veri okunabilir ve bu kaynaklara da veri yazılabilir.

Bu çalışmada Pandas 0.24.2 versiyonu kullanılmıştır.

5.5.2 Scikit-Learn

Piyasada yer alan bir çok derin öğrenme alt yapısı ve yöntemi bulunmaktadır. Derin öğrenme altyapıları içerisinde en yaygın olarak kullanılanları TensorFlow ve Scikit-Learn kütüphaneleridir.

Bu çalışmada scikit-learn kütüphanesi tercih edilmiştir. Bu kütüphane, doğrusal regresyon, lojistik regresyon, karar ağaçları gibi temel yöntemleri içerir. scikit-learn sayesinde veri analitiği uygulamalarının baştan sona yürütülmesini ve verideki eksik değerlerin eklenmesi, öznitelik seçimi, çapraz doğrulama, sonuçları değerlendirme için farklı farklı modüller sunmuştur.

Bu çalışmada Scikit-Learn 0.0 versiyonu kullanılmıştır.

5.5.3 Matplotlib

Matplotlib, kullanılan verileri görselleştirebilen bir python kütüphanesidir. Elimizdeki verinin anlaşılması için görselleştirme, anlamanın en iyi yöntemidir. Python matplotlib kütüphanesi ile veri seti üzerinde istenilen görselleştirme gerçekleştirilebilir. Hemen hemen bütün görselleştirme metodlarına uygulanabilen bir yöntemdir ve herhangi bir yerde paylaşmaya uygun ve kaliteli iki ve üç boyutlu çıktılar hazırlanabilir.

Bu çalışmada matplotlib 3.1.0 versiyonu kullanılmıştır.

5.6 PROGRAM AKIŞI

5.6.1 Kütüphanelerin Yüklenmesi

Öncelikle veri seti işlemleri için Pandas , görselleştirme işlemleri için Matplotlib , makine öğrenimi algoritmalarını uygulamak ve sonuçlarını değerlendirmek için Sklearn kütüphaneleri import edilir.

```
import pandas as pd  
from sklearn.model_selection import train_test_split  
from sklearn.preprocessing import LabelEncoder, OneHotEncoder  
from sklearn.linear_model import LogisticRegression  
from sklearn.metrics import roc_curve  
from sklearn.metrics import roc_auc_score  
from matplotlib import pyplot  
from sklearn.metrics import f1_score  
from sklearn.metrics import average_precision_score
```


5.6.2 Verilerin Okunması

Çalışılacak olan veriler, pandas kütüphanesi kullanılarak dosyadan okunur. Okunan verilerin, öğrenme verisi ve test verisi olarak ikiye ayrılması sağlanır. Tüm derin öğrenme yöntemlerinde veri kümesi, test verisi ve öğrenme verisi olarak ikiye ayrılır.

Öğrenme verisi, bir öğrenme işlemine tabi tutulur, daha sonra test verisi ile sonuçlar doğrulanmaya çalışılır. Eğitim verisi ile model eğitilirken test verisi ile öğrenmiş olan modelin başarısı değerlendirilir. Bu çalışmada 200 veri ile çalışılmıştır. Verinin %70'i öğrenme verisi olarak, %30'u ise test verisi olarak alınmıştır.

```
colnames = ["yas", "kronik_karaciger_hastaligi", "gfr", "kalp_yetmezligi",
"koah", "koroner_karter_hastaligi",
"bmi", "ecog", "alt", "tbil", "kreatinin", "notrofil", "lenfosit", "hemogloblin",
"crp", "albümin", "kalsiyum",
"er", "pr", "invaziv_duktal_karsinom", "invaviz_lobuler_karsinom",
"mkst_tip", "beyin_metastazi", "karaciger_metastazi",
"akciger_metastazi", "kemik_metastazi", "periton_metastazi",
"lenf_nodu_metastazi", "diger_metastaz", "adj_kem_aldimi",
"adj_ted_antrasiklin", "adj_ted_taxan", "adj_ted_siklofosfomid",
"adj_ted_5fu", "adj_ted_carbon", "adj_ted_hormon",
"met_asama_bir_sira_ted", "doz_azaltimi_10", "doz_azaltimi_25",
"doz_azaltimi_40", "bir_sira_kem_yaniti", "antrasiklin",
"siklofosfomid", "dosetaksel", "kapesitabin", "besfu", "sisplatin",
"carbonplatin", "gemsitabin", "navelbin", "febril_notropeni",
"notropeni_grade", "anemi_grade", "trombositopeni_grade", "ishal_grade",
"bulanti_kusma_grade",
"cilt_rx_grade", "norosensoriyal_grade", "stomatitis_grade",
"halsizlik_grade", "kemoterapi_sonuc"]
data = pd.read_csv("canserdata.csv", names=colnames, skiprows=1)
data = data.dropna().reset_index(drop=True)
y = data.iloc[:,60]
X = data.iloc[:,0:60]
X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.3,
random_state=42)
```

5.6.3 Kategorik Verilerin Çevrilmesi (Encoding)

Makine öğrenmede kategorik verilerin analizi zor olduğundan dolayı daha hızlı sonuç elde etmek için verilerin ilki sistem (binary) olarak ifade edilmesi gerekmektedir. Bazı algoritmalar kategorik veriler ile çalışmaz. Bu nedenle giriş çıkış değişkenleri için kategorilerin sayılara dönüştürülmesi gerekir. (<https://womaneng.com/one-hot-encoding-nedir-nasil-yapilir/>,25.06.2019)

```
ohe = OneHotEncoder(sparse=False, handle_unknown='ignore')
```

```
X_train_ohe = ohe.fit_transform(X_train)
```

```
X_test_ohe = ohe.transform(X_test)
```

5.6.4 Öğrenme ve Tahminleme

Lojistik regresyon modeli için, scikit-learn kütüphanesinin linear_model modülünün Logistic Regression (lojistik regresyon) sınıfı kullanılmıştır. Nesne oluşturduktan sonra eğitim verisiyle eğitilmiştir.

```
logreg = LogisticRegression()
```

```
logreg.fit(X_train_ohe, y_train)
```

Son olarak test datası kullanarak tahminlemeler yapılmıştır.

```
y_pred = logreg.predict(X_test_ohe)
```

```
print('Accuracy of logistic regression classifier on test set:  
{:.2f}'.format(logreg.score(X_test_ohe, y_test)))
```

6 BULGULAR

Yapılan çalışma sonucunda %74 oranında doğruluk elde edilmiştir.

Accuracy of logistic regression classifier on test set: 0,70

F1 Score : 0,7499999999999999

AUC=0,686

AP=0,681

Derin öğrenme modeli için yeterli veri olduğunda derin öğrenme yaklaşımlarının klinik karar verme süreci ve tedavi yaklaşımlarına başarıyla uygulanabileceği, uygun, doğru ve yeterli veri seti uygulandığında daha başarılı sonuçlar elde edileceği ve başarı oranının %90'lara ulaşacağı görülmüştür.

Yapılan çalışma sonucunda %74 oranında doğruluk elde edilmiştir. Bu sonuca ulaşmak için farklı boyutlarda test kümesi seçimleri yapılmıştır. Elde edilen bulgularda en doğru sonucun veri kümesinin %70, eğitim kümesinin %30 olarak seçildiği durumda olduğu gözlemlenmiştir. (<https://docplayer.biz.tr/9744487-Web-istatistiklerinde-makine-ogrenmesi-algoritmaları-ile-kritik-parametre-tespiti.html>,26.06.2019)

Makine Öğrenmesi Algoritmaları Performans Değerlendirme Ölçütleri

Makine öğrenmesi algoritmaları, bir uygulama üzerinde sınındığı zaman hangi oranda başarı elde edildiğinin bilinmesi istenilir. Değerlendirme ve algoritmaların karşılaştırılması için birçok kavramdan yararlanılabilir. Bu kavramlardan en çok kullanılanlar, doğruluk oranı, keskinlik, duyarlılık ve F-ölçütüdür. (Gencer ve ark. 2008).

Tablo 6. Karmaşıklık Matrisi Genel Formu

Karmaşıklık matrisi		Tahmini sınıf	
		Pozitif	Negatif
Gerçek sınıf	Pozitif	TP	FN
	Negatif	FP	TN

<https://docplayer.biz.tr/9744487-Web-istatistiklerinde-makine-ogrenmesi-algoritmaları-ile-kritik-parametre-tespiti.html>

Karmaşıklık matrisi Tahmini Sınıf Pozitif Negatif

Gerçek Sınıf Pozitif TP FN Negatif FP TN

Sınıflandırma işlemi sonucunda sınıflara göre tahmini yapılan veriler, gerçek sınıflarına göre yorumlandığında Tablo 6'da gösterilen 4 durumdan birisine ait olmaktadır. Makine öğrenme algoritmalarında performans değerlendirmesinde kullanılan kavramlar ve denklemler aşağıda sıralanmaktadır.

Bu çalışmada aşağıda yer alan performans değerlendirme ölçütleri kullanılmıştır.

F1 skoru : İstatistiksel analizde bir test edilen verinin doğruluğunun ölçüsüdür.

AP (Average Precision) : Keskinlik.

AUC : Sağlık alanında bireylerin sağlam olup olmadıklarını belirlemek amacı ile kullanılan laboratuvar tekniklerine, klinik gözlemlere veya çeşitli ölçümlere bağlı olarak karara erişilen değerlendirme kurgularına tanı testleri denir. Olgulardan elde edilen ölçümlerin, eşik değerinin altında veya üstünde yer alması ile pozitif veya negatif tanı konulur. İşlem Karakteristik (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi, farklı eşik değerleri için hesaplanan, dikey eksen üzerinde doğru pozitiflik (duyarlılık) ve yatay eksen üzerinde yanlış pozitiflik (1- özgüllük) oranlarının yer aldığı bir grafikdir. ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve), tanı testlerinin üstünlüğü için bir karşılaştırma ölçüğü olarak kullanılır. AUC ne kadar büyük ise, hastalık durumunun tahmin edilmesinde söz konusu test, o kadar iyi bir tanı testidir.

Test Sonuçları

1. Eğitim kümesi %80 test kümesi %20

Test Kümesi = %20

Lojistik regresyon sınıflandırıcısının doğruluk (accuracy) oranı : 0,68

0,6976744186046512

f1 0,698

auc 0,673

ap 0,637

2. Eğitim kümesi %70 test kümesi %30

Test Size = %30

Lojistik regresyon sınıflandırıcısının doğruluk (accuracy) oranı : 0,70

0,7499999999999999

f1 0,750

auc 0,686

ap 0,681

3. Eğitim kümesi %40 test kümesi %40

Test Size = %40

Lojistik regresyon sınıflandırıcısının doğruluk (accuracy) oranı : 0,60

0,6666666666666666

f1 0,667

auc 0,591

ap 0,576

Derin öğrenme modeli için yeterli veri olduğunda derin öğrenme yaklaşımlarının klinik karar verme süreci ve tedavi yaklaşımlarına başarıyla uygulanabileceği, uygun, doğru ve yeterli veri seti uygulandığında daha başarılı sonuçlar elde edileceği ve başarı oranının %90'lara ulaşacağı görülmüştür.



7 TARTIŞMA

Bu çalışma, meme kanseri tanısında derin öğrenme tekniklerinin kullanılarak hastalığa ait uygun tedavi yöntemlerinin daha etkin bir şekilde olması yönünde planlanabilmesi için bazı kontrol değerleri ele alınarak değerlendirilmiştir. Kanser tedavisinde, hastalara kemoterapi verilip verilmemesini etkileyen kontrol değerleri incelenmiştir. Kanser ve tedavisi yönünden günümüzün önemli problemlerinden olan ve geliştirilmesi bakımından da bir çok çalışmalar yapılan bu durumun önemi yapılan bu çalışma ile de gösterilmiştir. Bu çalışma ile sunulan sonuçların derin öğrenme tekniğın diğer hastalıkların teşhis ve tedavisi için de daha ileri araştırmalara yol açacağı düşünülmektedir.

Kanser, tüm dünyada popülasyondaki artış, çevresel etkenler ve yaşlanmanın da etkisi ile sürekli olarak artmaktadır. Kadınlarda meme kanseri, erkeklerde ise akciğer kanseri ölüm sebebi olarak ilk sıralarda yer almaktadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi yöntemleri bakımından yeni yöntemlerin bulunmasına gereksinim duyulmaktadır. Kanserde tedavi stratejilerinin iyi belirlenmesi risklerin azaltılması ve hayatta kalma şansının arttırılmasını sağlayacaktır.

Kanser tedavisinde uygulanan kemoterapi ilaçları aynı yaş grubundaki bazı hastalarda iyileşmeyi hızlandırarak yaşam süresini uzatırken bazı hastalarda ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Bazen ileri kemoterapi ilaçları tedavi sırasında beyin hasarına neden olabilmektedir. (Chen & ark, 2019) Chen ve ark. kemoterapi sonrası hastalarda beynin ince değişimlerini tespit etmek için makine-öğrenme modelleri oluşturmuşlardır. Bu çalışma ile kemoterapinin beyne verdiği zararın klinik olarak izlenmesinde yardımcı olması yönünde bir çalışma yapmışlardır.

Ha ve ark. Meme kanseri hastasına kemoterapi başlamadan önce bir meme MRI tümör veri seti kullanılarak neoadjuvan kemoterapi (NAC) cevabını tahmin etmek için evrişimsel sinir ağlarının kullanılabileceği ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Kemoterapi başlatılmadan önce elde edilen bir meme MRG veri seti kullanılarak NAC tedavisinin cevabını tahmin etmek için mevcut derin öğrenme mimarilerinin eğitilmesinin mümkün olduğunu belirlemişlerdir. Daha büyük veri kümesi kullanılarak çok büyük olasılıkla tahmin modelinin geliştireceğini bildirmişlerdir. **(Ha & ark, Ha R1, Chin C2, Karcich J3, Prior to Initiation of Chemotherapy, Can We Predict Breast Tumor Response? Deep Learning Convolutional Neural Networks Approach Using a Breast MRI Tumor Dataset., J Digit Imaging. 2018 Oct 25. doi: 10.1007/s10278-018-0144-1., PMID, 2018)**

Anwer, yapmış olduğu bir tez çalışmasında meme kanserinin derin öğrenme ile teşhisi konulu öğrenme analizi yapmıştır. Bu çalışmasında modeli eğitmek için yeterli veri kullanıldığında öğrenme algoritmalarının kanserin teşhisi konusunda karar aşamasında başarılı bir şekilde uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Derin öğrenme teknikleri ile tanı ve teşhiste yöntemlerin uygunluğunu olumlu yönde etkileceği ve klinik uzman ihtiyacını da azaltacağı yönünde görüşlerini bildirmiştir. Bu yöntemin başka hastalıklar için tanı ve tedavi aşamasında kullanılabileceği ve geliştirilebileceğini de belirtmiştir. (Ali Mahmood Ogur Anwer, breast cancer diagnosis using deep learning methods, september, 2017)

Bu çalışmada kullanılan kontrol değerleri tekrar gözden geçirilerek yeniden değerlendirilebilir ve daha fazla veri ile başarılı sonuçlar elde edilebilir. Gerçek veriler ile yapılacak çalışma sistem performansını daha olumlu yönde etkileyeceği yönündeki düşünceler ise ümit vericidir ve bu nedenle gelecekteki çalışmalarda gerçek ve daha fazla veri ile yapılmalıdır. Öğrenme kapasiteleri artırılarak farklı yöntemlerde de çalışmalar yapılabileceği öngörülmektedir. Bu çalışmada kullanılan aynı yöntem ile farklı hastalıkların tedavi riskleri ve yan etkileri bakımından da incelenebilir. Gelecekteki çalışmada, önerilen yaklaşımın gerçek veriler kullanılarak değerlendirilmesi ve derin öğrenme ile nasıl sonuçlar elde edileceği araştırılabilir.

8 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmanın amacı, meme kanserli hastaya kemoterapi verilip verilmemesi konusunda hekimlere fikir verilmesi ve sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılması hedeflenmiştir.

Günümüzde birçok alanda etkin bir şekilde kullanılan derin öğrenme, uygun nicelik ve nitelikte veriler sağlandığında %100'e yakın sonuçlar üretmektedir. Geçmiş hastaların deneyimlerinden faydalanan bu sistem sayesinde riskli durumların öngörülmesi sağlanacak, yanlış bir tedavi uygulanmasının önüne geçilmiş olacaktır. Ekonominin kansere olan etkisi de düşünüldüğünde gereksiz kemoterapi kullanımının önüne geçilmesi ile bu alanda da fayda sağlanması planlanmaktadır.

Bu çalışma ile onkoloji alanında uzman hekimlerimize ışık tutacak sonuçlar üretmek ve yeni gelen hastalardan elde edilen veriler ile sistemi besleyerek daha doğru sonuçlar üretilmesini sağlamaktır.

Kanser günümüzün epidemik hastalığıdır ve en son teknoloji olan derin öğrenmenin kullanılması ile bir gün, araştırmacıların kanseri tedavi ve önleme yöntemleri bulmalarına yardımcı olabileceği şansını da arttırmaktadır. Meme kanseri tanısında derin öğrenme tekniklerinin kullanılması ile teşhis yönteminin doğruluğu ve uygun tedavi yöntemi artırılabilir. Bu çalışma ile sunulan sonuçların derin öğrenme tekniğinin diğer hastalıkların teşhis ve tedavisi için de daha ileri araştırmalara yol açacağı düşünülmektedir.

Çalışmada, derin öğrenme modeli için yeterli veri olduğunda derin öğrenme yaklaşımlarının klinik karar verme süreci ve tedavi yaklaşımlarına başarıyla uygulanabileceği belirtilmiştir. Meme kanseri tedavisinde derin öğrenme teknikleri daha verimli bir şekilde kullanılabilir ve daha başarılı olabilir. Yeterli veri olduğunda Derin öğrenme tekniklerinin kullanılması tedavi yönteminin doğruluğunu artırır ve maliyeti de azaltır.

9 KAYNAKLAR

Aksac, A., & Douglas, J. (2019). Alper Aksac, Douglas J. Demetrick, Tansel Ozyer and Reda Alhajj, BreCaHAD: a dataset for breast cancer histopathological annotation and diagnosis, BMC Research Notes(2019).

Attuluri, A., & ark. (2019). Attuluri AK, Serkad CPV, Gunda A, Ramkumar C, Basavaraj C, Buturovic L, Madhav L, Naidu N, Krishnamurthy N, Prathima R, Kanaldekar S, Bakre MM, Analytical validation of Canassist Breast an immunohistochemistry based prognostic test for hormone receptör po.

BE, B., & ark. (2017). Bejnordi BE, Zuidhof G, Balkenhol M, Context-aware stacked convolutional neural networks for classification of breast carcinomas in whole-slide histopathology images., J Med Imaging (Bellingham). 2017 Oct;4(4):044504. doi: 10.1117/1.JMI.4.4.044504. Epub 201.

Bejnordi, B., & ark. (2017). Babak Ehteshami Bejnordi, MS, Mitko Veta, PhD, Paul Johannes van Diest, Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer, JAMA. 2017;318(22):2199-2210. doi:10.1001/jama.2017.14585.

Butola, A., & ark. (2019). Butola A, Ahmad A, Dubey V, Srivastava V, Qaiser D, Srivastava A, Senthilkumaran P, Mehta DS, Volumetric analysis of breast cancer tissues using machine learning and swept-source optical coherence tomography, Appl Opt. 2019 Feb 10;58(5):A135-A141. doi: 10.

Carriaga, M., & Henson, D. (1995, Jan). Carriaga MT1, Henson DE. , The histologic grading of cancer., Cancer. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):406-21., PMID:8001011.

Chen, & ark. (2019). Chen VC1,2, Lin TY3, Yeh DC4, Predicting chemo-brain in breast cancer survivors using multiple MRI features and machine-learning, Magn Reson Med. 2019 May;81(5):3304-3313. doi: 10.1002/mrm.27607. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30417933 DOI: 10.1002/mrm.27607.

Couture, H., & ark. (2018). NPJ Breast Cancer. 2018 Sep 3;4:30. doi: 10.1038/s41523-018-0079-1. eCollection 2018.

David J. Dabbs, Breast Pathology, Second edition, 2017, s: 901). (2017).

Dubey, V., & ark. (2019). Dubey V, Ahmad A, Butola A, Qaiser D, Srivastava A, Mehta DS, Low coherence quantitative phase microscopy with machine learning model and Raman spectroscopy for the study of breast cancer cells and their classification, Appl Opt. 2019 Feb 10;58(5):A112-A1.

Edge SB, Compton CC., The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM., *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4., PMID:20180029 DOI . (tarih yok).

Elston, C., & Ellis, I. (1991, Nov). (Elston CW1, Ellis IO., Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up., *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10., PMID:1757079).

Ferroni, P., & ark. (2019). Ferroni P, Zanzotto FM, Riondino S, Scarpato N, Guadagni F, Roselli M, Breast Cancer Prognosis Using a Machine Learning Approach, *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 7;11(3). pii: E328. doi: 10.3390/cancers11030328, PMID:30866535 PMCID:PMC6468737 DOI:10.3390/cancer.

Ge-Ge, W., & ark. (2019). Ge-Ge Wu, Li-Qiang Zhou, Jian-Wei Xu, Jia-Yu Wang, Qi Wei, You-Bin Deng, Xin-Wu Cui, and Christoph F Dietrich, Artificial intelligence in breast ultrasound, Published online 2019 Feb 28. doi: 10.4329/wjr.v11.i2.19, PMCID: PMC6403465, PMID: 30858931.

Gencer, C., Akbulut, S., Kızılkaya Aydoğan, E. (2008), Churn Analysis And Customer Segmentation Of A Cosmetics Brand Using Data Mining Techniques, *Journal of Engineering and Natural Sciences, Sigma*. Vol./Cilt 26 Issue/Sayı 1. (2008).

Gustavo Zucca, M., & ark. (2016). Gustavo Zucca-Matthes, Cícero Urban, and André Vallejo, Anatomy of the nipple and breast ducts, *Gland Surg*. 2016 Feb; 5(1): 32–36., doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.10.

Ha R1, Mutasa S2, Karcich J2, Gupta N2, Pascual Van Sant E2, Nemer J2, Sun M2, Chang P3, Liu MZ4, Jambawalikar S4., 2019, 2019. (tarih yok).

Ha, & ark. (2018). Ha R1, Chin C2, Karcich J3, Prior to Initiation of Chemotherapy, Can We Predict Breast Tumor Response? Deep Learning Convolutional Neural Networks Approach Using a Breast MRI Tumor Dataset., *J Digit Imaging*. 2018 Oct 25. doi: 10.1007/s10278-018-0144-1., PMID.

Jost, J., & Ark. (2010, Nov). Joost J. van Middendorp, Gonzalo M. Sanchez, and Alwyn L. Burridge, The Edwin Smith papyrus: a clinical reappraisal of the oldest known document on spinal injuries, *Eur Spine J*. 2010 Nov; 19(11): 1815–1823., Published online 2010 Aug 10. doi: 10.1007/s0058.

Lamy, J., & ark. (2019). Lamy JB, Sekar B, Guezennec G, Bouaud J, Séroussi B, Explainable artificial intelligence for breast cancer: A visual case-based reasoning approach, *Artif Intell Med*. 2019 Mar;94:42-53. doi: 10.1016/j.artmed.2019.01.001. Epub 2019 Jan 14.

Le, E., & ark. (2019). Le EPV, Wang Y, Huang Y, Hickman S, Gilbert FJ, Artificial intelligence in breast imaging, *Clin Radiol*. 2019 May;74(5):357-366. doi: 10.1016/j.crad.2019.02.006. Epub 2019 Mar 18, PMID:30898381 DOI:10.1016/j.crad.2019.02.006.

Li, C., & ark. (2019). *Med Image Anal.* 2019 Apr;53:165-178. doi: 10.1016/j.media.2019.01.013. Epub 2019 Feb 15.

Mayo, R., & Leung, J. (2019). Mayo RC, Leung JWT, Impact of Artificial Intelligence on Women's Imaging: Cost-Benefit Analysis, *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Feb 19;191:1-2. doi: 10.2214/AJR.18.20419, PMID:30779657 DOI:10.2214/AJR.18.20419.

MM, B., & ark. (2019). Bakre MM, Ramkumar C, Attuluri AK, Basavaraj C, Prakash C, Buturovic L, Madhav L, Naidu N, R P, Somashekhar SP, Gupta S, Doval DC, Pegram MD., Clinical validation of an immunohistochemistry-based CanAssist-Breast test for distant recurrence prediction in.

Mori, T., & ark. (1997). Mori T, Souda S, Hashimoto J, Yoshikawa Y, Ohshima M, Unsuspected gallbladder cancer diagnosed by laparoscopic cholecystectomy: a clinicopathological study, *Surg Today.* 1997;27(8):710-3, PMID:9306584.

Nowikiewicz, T., & ark. (2018, Mart). Nowikiewicz T, Zegarski W, Pagacz K, Nowacki M, Morawiec-Sztandera A, Glowacka-Mrotek I, Sowa M, Biedka M, Kolacinska A, The current application of ACOSOG Z0011 trial results: Is further implementation of sentinel lymph node intra-operative histopathologi.

Pavlopoulou, A., & ark. (2015, Jan). Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases (review). *Oncol Rep.* s. 33(1):3-18, PMID: 25369839, PMCID: PMC4254674, PMID: 25369839.

Qi, Q., & Yalong, L. (2018). (Qi Qi, Yanlong Li, Jitian Wang, Label-efficient Breast Cancer Histopathological Image Classification, *JBHI REF: JBHI-00699-2018.R1, VOL. XX, NO. X).*

Shen, J. (2009). Shen J, Evaluation of environmental and personal susceptibility characteristics that modify genetic risks, *Methods Mol Biol.* 2009;471:163-77. doi: 10.1007/978-1-59745-416-2_8. PMID:19109779 DOI:10.1007/978-1-59745-416-2_8.

Sidey-Gibbons, J., & Sidey-Gibbons, C. (2019). Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ, Machine learning in medicine: a practical introduction, *BMC Med Res Methodol.* 2019 Mar 19;19(1):64. doi: 10.1186/s12874-019-0681-4, PMID:30890124 PMCID:PMC6425557 DOI:10.1186/s12874-019-0681-4.

UNLU, O., & Kiyak, D. (2017, Jan-Feb). Unlu O, Kiyak D, Caka C, Yagmur M, Yavas HG, Erdogan F, Sener N, Oguz B, Babacan T, Altundag K. Risk factors and histopathological features of breast cancer among women with different menopausal status and age at diagnosis. *J BUON.* 2017 Jan-Feb;22(1):184.

Xie, J., & ark. (2019). Juanying Xie, Ran Liu, Joseph Luttrell, IV, and Chaoyang Zhang, Deep Learning Based Analysis of Histopathological Images of Breast Cancer., *Front Genet.* 2019 Feb 19;10:80. doi: 10.3389/fgene.2019.00080. eCollection 2019., PMID: 30838023 PMCID: PMC6390493 DOI:.

Zhao, Y., & ark. (2018). Zhao Y, Fesharaki NJ, Liu H, Luo J., Using data-driven sublanguage pattern mining to induce knowledge models: application in medical image reports knowledge representation., *BMC Med Inform Decis Mak.* 2018 Jul 6;18(1):61. doi: 10.1186/s12911-018-0645-3.

Zheng, S., & ark. (2018). Zheng S, Sun FL, Zhang HJ, Shi WZ, Ma JH., Current applications of artificial intelligence in tumor histopathology, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2018 Dec 23;40(12):885-889. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.002.



10 EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 20/12/2018-E.108187



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : 28233352-302.14.01-
Konu : Hediye Bedük'ün tez konusu.

SBE HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüzün 13.12.2018 tarih ve 44/33 sayılı Yönetim Kurulu Toplantısında, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 121303007 numaralı öğrencisi Hediye BEDÜK'ün tez konusunun, etik kurul onayı alınması kaydı ile, "**Derin Öğrenme İle Histopatolojik Olarak Tanı Konmuş 65 Yaş Üstü Metastatik Meme Kanseri Hastalarında Kemoterapi Yan Etkisini Öngörme**" olarak belirlenmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır

Prof. Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ
Enstitü Müdürü V.

20/12/2018 Bilgisayar İşletmeni
20/12/2018 Şef V.
20/12/2018 Enstitü Sekreteri

Ayşe ERTİK
Nuray ENGİN
Aynur PALAMUTÇUOĞLU


Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Uncubozköy Kampüsü Manisa
Telefon: (0 236) 2360989 Faks: (0 236) 2382158
E-Posta: saglik.sekreterlik@cbu.edu.tr Elektronik Ağ: saglikbe.cbu.edu.tr

Bilgi İçin: Ayşe Ertik
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	18 / 09 / 2019 / 20.478.486				
ARAŞTIRMANIN ADI	Derin öğrenme ile histopatolojik olarak tanı konmuş 65 yaş üstü metastatik meme kanseri hastalarında kemoterapi yan etkisini öngörme				
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof.Dr. İbrahim Tuğlu				
ARAŞTIRMA NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> YÜKSEK LİSANS-DOKTORA TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	12.09.2019 tarih ve E40721 sayılı dilekçe				
KARAR BİLGİLERİ	Dilekçe incelenmiş, ülkemizde geçerli yasal mevzuat gereği olarak hayvan deneyleri araştırmaları ve İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Araştırmaları Yönetmeliği kapsamındaki araştırmalar etik onay alma zorunluluğundadır. Söz konusu yüksek lisans tez araştırmasının ise bu kapsamda değerlendirilemeyeceğine oy birliği ile karar verilmiştir.				
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişkili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Unvanı /Adı /Soyadı	Araştırma ile ilişkili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Doç. Dr. Selhan ÖZBEY Spor Bilimleri Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Betül ERSOY Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN Tıp Tarihi ve Etik AD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Güngör TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Pınar ÇELİK Göğüs Hastalıkları A.D.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mukadder YILMAZER Avukat	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ömer TETİK Kalp Damar Cerrahisi AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Sivil Üye Hüseyin TUNÇAY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p style="text-align: center;">Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. <u>Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme – Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir.</u> Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname – Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.</p> <p style="text-align: right;"> Prof. Dr. Murat DEMET Başkan</p>					

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tez Çalışması Orjinallik Raporu

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığı'na

Tez Adı: Histopatolojik Olarak Tanı Konmuş 65 Yaş Üstü Metastatik Meme Kanseri Hastalarında Kemoterapi Yan Etkisini Öngörme

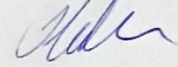
Tezime ilişkin 02/7/2019 tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 20'dir.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Tarih ve İmza

Adı Soyadı : Hediye BEDÜK
Öğrenci No : 121303007
Anabilim Dalı : Histoloji Embriyoloji
Programı : Histoloji Embriyoloji

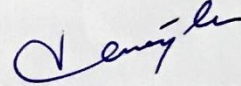
19.08.2019



DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

Prf. Dr. Mehmet İbrahim Tuğlu



Açıklamalar

1-Tez Çalışması Orjinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.

2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)

3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.

Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.

4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelmeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)

5-**İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir;** aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süre gerektirecektir.

6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu" formuna işlenir.

7- **Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.**

8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.

9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Hediye	Soyadı	BEDÜK
Doğum Yeri	Aksaray	Doğum tarihi	11.07.1979
Uyruğu	T.C.	Tel	05059104049
E-mail	hediyebeduk@gmail.com		
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı	
Doktora	---	---	
Yüksek lisans	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enst. Histoloji ve Embriyoloji A.D.	2019	
Lisans	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2008	
Lise	Aksaray Lisesi	1996	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	iyi	iyi	İyi
ALES Puanı	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
Bilgisayar Bilgisi	Kullanım Becerisi		
Program Adı	İyi		
MS Office	İyi		
Adobe Reader	İyi		
C# ile programlama	İyi		
SQL server 2005	İyi		