

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**GÖRÜNTÜ İSLEME METOTLARI KULLANARAK KARACİĞER
YAGLANMASI HASTALARININ ULTRASONOGRAFİ
GÖRÜNTÜLERİNİN ANALİZ EDİLMESİ**

FBA-729

Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Semra İçer

Mühendislik Fakültesi / Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

Türkan İkizceli

Tıp Fakültesi / Radyoloji Bölümü

Nisan 2012

KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	i
	ii
ABSTRACT	
1. Genel Bilgiler	1
1.1 Karaciğer yağlanması teşhisi	1
1.2 Karaciğer Yağlanması üzerine yapılan görüntü işleme çalışmaları	2
1.3 Amaç ve Kapsam	3
2. Gereç ve Yöntem	4
2.1 Karaciğer görüntülerinin alınması	4
2.2 Radyoloğun karaciğer görüntülerini değerlendirmesi	5
2.3 Yağlı karaciğer görüntülerinin ön analizi	6
2.4 Histogram Değerlendirme	8
2.5 Gri İlişkisel Analiz	8
2.6 ROC Analiz	11
2.7 ROC eğrisi altında kalan alan	12
3. Bulgular	13
4. Tartışma Sonuç ve Öneriler	18
5. Kaynakça	19

ÖZET

Karaciğer yağlanması karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikmesi anlamına gelir. Karaciğerde aşırı yağ birikimi karaciğer iltihaplanması ile birleştiğinde hastaların %10-40 ında karaciğer sirozu gelişebileceği bilinmektedir. Karaciğer yağlanması ilk olarak ultrasonik görüntüleme ile teşhis edilmektedir. Daha sonra durumun ciddiyetine göre diğer görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılmaktadır. Ultrasonik görüntüleme ile karaciğer yağlanması belirlenirken karaciğer görüntüsü, böbreğin parankim bölgesindeki görüntüsüyle karşılaştırılmaktadır. Ultrasonik görüntülemeyi yapan doktorun tecrübesine bağlı olarak yağlanmanın durumu ultrason raporunda evre 1, evre2 veya evre 3 olarak belirtilir. Bu belirlemeye gözle karar verildiği için optimum bir yöntem veya sayısal bir değerlendirme yoktur. Karaciğer yağlanmasını evrelendirirken altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak biyopsi iltihap riski olan klinikte pratik olmayan ve en az iki gün içerisinde sonuçlanan bir yöntemdir.

Bu proje çalışması ile karaciğer yağlanmasına sahip kişilerin ultrasonik karaciğer görüntülerine görüntü işleme metotları uygulanarak karaciğer yağlanmasının seviyesi daha optimal sayısal bir şekilde belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda Erciyes Üniversitesi Hastanesi, Radyoloji Polikliniğinde takip edilen ve Gastroentoloji polikliniğinden yönlendirilen hastalardan ultrason görüntüleri kaydedilmiştir. Değişik evrelerdeki sadece basit karaciğer yağlanması olan bu hastaların ultrason görüntüleri analiz edilerek bu görüntülerden çeşitli özellikler çıkarılmış, farklı görüntü işleme algoritmaları denenmesi sonucunda görüntülerden sayısal sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: karaciğer yağlanması, görüntü işleme algoritmaları, özellik çıkarma, görüntü sınıflandırma

ABSTRACT

Fatty liver means excessive fat accumulation in liver cells. Inflammation of the liver, coupled with excessive fat accumulation in the liver when 10-40% of patients develop cirrhosis of the liver is known. Fatty liver is diagnosed by the first ultrasonic imaging. Then, according to the seriousness of the situation the other imaging modalities (Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging) are used. Ultrasonic imaging of liver with steatosis in determining image, image is compared in the kidney parenchyma. Depending on the physician's experience in ultrasonic imaging ultrasound report of steatosis grade 1 status, as indicated by stage 2 or stage 3. It was decided to determine an optimal method of eye or not a numerical evaluation. Liver biopsy is the gold standard for fat in the liver evrelendirirken. However, biopsy is not practical in the clinic who are at risk of inflammation and is a method that resulted in at least two days. This project is to study people with liver oil fatty liver ultrasonic liver images, image processing methods applied to a numerical determination of the optimal level is aimed more. For this purpose, Erciyes University Hospital, Radiology and Gastroenterology outpatient clinic of the outpatient clinic follow-up of patients referred to ultrasound images were recorded. Only the simplest of these patients with different degrees of fatty liver ultrasound images were analyzed with a variety of features removed from the images, the images of different image processing algorithms, numerical results are obtained as a result of testing.

Key words: hepatic steatosis, image processing algorithms, feature extraction, image classification

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

Karaciğer yağlanması, karaciğer hücrelerinde aşırı miktarda yağ birikmesi sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Normalde karaciğer hücrelerinde az miktarda yağ bulunması normaldir ancak yağlanmanın fazla olması karaciğerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasına yol açar. Karaciğer yağlanması karaciğerde inflamasyonla (iltihap-yangı) giden hastalıklarla birlikte olabileceği gibi kendisi de bizzat karaciğerde inflamasyonuna yol açabilir. Bunun sonucunda karaciğer hücrelerinde (hepatosit) harabiyet ve karaciğer fibrosisi gelişir. Karaciğerdeki nekroz (hücre harabiyeti ve ölümü) ilerledikçe olay karaciğer sirozuna kadar dönüşebilir [1,2].

Araştırmalar fazla kilolu olan insanlarda, hızlı kilo verilmesinde, östrojen hormonu kullananlarda, kan şekeri kontrol altında olmayan diyabetiklerde ve alkol kullanımında yağlanmanın gelişebileceğini göstermiştir. Ayrıca aşırı A vitamini kullanımı, uzun süre damar yolu ile beslenme, hızlı kilo kaybı ve kortikosteroid vb. ilaçların uzun süre kullanımı da karaciğer yağlanması oluşturabilir [3].

1.1. Karaciğer yağlanması teşhisi

Genellikle başka bir nedenden dolayı yapılan kan tahlillerinde karaciğer enzimlerinde artış saptanması üzerine yapılan diğer tetkiklerle karaciğer yağlanması olduğu anlaşılır. Daha sonra ultrasonik görüntüleme sistemi ile karaciğerin ne kadar yağlandığı yağlanmaya bağlı büyüme ve karaciğer ekosundaki artış belirlenir. Yağlanmanın ileri safhasında başka bir karaciğer harabiyetine veya siroza dönüşüp dönüşmediğine de ultrasonik görüntülemeye ilave olarak biyopsi ile karar verilir. [3,4].

Ultrasonoğrafide ekojenite yansıyan ses dalgasının görüntüdeki yapının parlaklığını tanımlamada kullanılır ve rölatif bir kavramdır. Standart ölçümü yoktur. Bu nedenle ekojenite bir dokunun diğerine göre karşılaştırmasıyla ifade edilir.

Ultrasonik görüntüleme ile karaciğer yağlanması belirlenirken doktorlar karaciğerin görüntüsünü, böbreğin parankim bölgesindeki görüntüsüyle karşılaştırmaktadırlar. Pratikte bu iki görüntünün birbirine çok benzemesi gerekmektedir. Eğer karaciğer görüntüsü böbrek parankimine göre daha parlak ise yağlanma vardır denilmektedir. Karaciğerde yağlanma genellikle homojen bir dağılım gösterir. Ancak bazı durumlarda fokal yağlanmalarda (bazı bölgelerin daha çok bazı bölgelerin daha az yağlanması) görülmektedir. Ultrasonik görüntülemeyi yapan doktorun tecrübesine bağlı olarak yağlanmanın durumu az yağlı çok yağlı vs. olarak belirtilir. Bu belirlemeye gözle karar verildiği için optimum bir yöntem veya sayısal bir değerlendirme yoktur.

Bu proje çalışması ile karaciğer yağlanmasına sahip kişilerin ultrasonik karaciğer görüntülerine görüntü işleme metotları uygulanarak karaciğer yağlanmasının seviyesi daha optimal sayısal bir şekilde belirlenmesi amaçlanmaktadır.

1.2 Karaciğer Yağlanması üzerine yapılan görüntü işleme çalışmaları

Görüntü işleme yöntemleri, uygulamalarda elde edilen sayısal görüntüler üzerinde uygun işlemler gerçekleştirilmek suretiyle görüntüden belli bir amaca yönelik faydalı bilgi çıkarılması amacını taşır. Tıbbi uygulamalarda görüntülerin analizi hastalıkların teşhisinde kullanılmaktadır[5].

Karaciğer yağlanması ile ilgili görüntü işleme çalışmalarında genellikle tüm karaciğer görüntüsü ile değil de o görüntüyü temsil eden küçük çalışma bölgeleri kullanılır. Literatürde yer alan ismiyle ROI(region of interest) alt görüntü bölgeleri seçilerek uygulamalar bu görüntülere yapılır[6,7].

Karaciğer yağlanması üzerine yapılan görüntü işleme çalışmalarına daha çok son yıllarda rastlanmaktadır. Klinik teşhisi iyileştirmek için yapılan çalışmalarda iki yaklaşım ön plana çıkmaktadır. İlki radyo frekans ekogramların spektral analizi üzerine olmaktadır. İkinci

yaklaşım ise B-mod görüntü istatistikleri ve yapısal (texture) karakteristiklerinin analizi şeklindedir. Garra et al. Bu iki yaklaşımın birbirine benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir[8].

Grote ve Lauener karaciğerdeki yağ miktarı artışı sonucunda karaciğer ekosundaki yoğunluğun arttığını göstermiştir[9,10]. Ultrason görüntülerine yapısal analiz uygulayarak ekojeniti, yapısal eko değişimleri karaciğer yüzeyi gibi pek çok bilgi elde edilir. Ortalama ekojeniti, gri seviye özellik matrisi, istatistiksel matris ve fraktal boyut gibi çıkarımlar medikal görüntü işlemede yapısal analiz olarak çalışılır[11].

Thijssen ve arkadaşları yağlı karaciğere sahip ineklerde çalışma yaparak karaciğer yağlanmasını derecelendirmişler ve sonuçları biyopsi sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Thijssen ve arkadaşları karaciğer görüntülerini analiz ederken ROI olarak belirledikleri bölgelerin ortalama gri seviye yoğunlukları ile çalışmışlardır[9].

Miette ve arkadaşları alkolik olmayan yağlı karaciğer ultrasonografik görüntülerine çeşitli istatistiksel görüntü işleme analizleri yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçları hastaların klinik kan testleri ile karşılaştırmışlardır[12].

Günümüzde doktorlar ultrasonografi tetkiki sırasında karaciğer görüntüsünü böbrek parankimi veya safra kesesi ile gözle karşılaştırıp karaciğer yağlanması olup olmadığına karar vermektedirler. Karaciğer yağlanması ilerlemiş safhada pek çok karaciğer rahatsızlığına (hepatit, siroz) imkan sağlanmaktadır. Yağlanmanın derecesini bilmek ve bunu takip etmek çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Bu proje çalışması ile amacımız doktorların doğru teşhis koymasına yardımcı olacak bir sistem geliştirmektir.

1.3. Amaç ve Kapsam

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. karaciğer yağlanması sebep, patogenezi ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak görülebilir. Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaştığımız yağlı karaciğer

olgularının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanması olmaktadır [13].

Görüntü işleme, astronomi, tıp gibi çeşitli bilim dallarında uygulama alanlarına sahiptir. Her uygulamada elde edilen sayısal görüntü üzerinde uygun işlemler gerçekleştirilmek suretiyle görüntüden belli bir amaca yönelik faydalı bilgi çıkarılmaya çalışılır. Tıbbi uygulamalarda görüntülerin analizi hastalıkların teşhisinde kullanılmaktadır.

Bu proje çalışması ile karaciğer yağlanmasına sahip kişilerin ultrasonik karaciğer görüntülerine görüntü işleme metotları uygulanarak karaciğer yağlanmasının seviyesi daha optimal sayısal bir şekilde belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda Erciyes Üniversitesi Hastanesi, Radyoloji Polikliniğinde takip edilen ve Gastroentoloji polikliniğinden yönlendirilen hastalardan ultrason görüntüleri kaydedilmiştir. Değişik evrelerdeki sadece basit karaciğer yağlanması olan bu hastaların ultrason görüntüleri analiz edilerek bu görüntülerden çeşitli özellikler çıkarılmış, farklı görüntü işleme algoritmaları denenmesi sonucunda görüntülerden sayısal sonuçlar elde edilmiştir.

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Karaciğer görüntülerinin alınması

Karaciğer yağlanmasına sahip kişilerin yağlı karaciğer US görüntüleri Erciyes üniversitesi Radyoloji polikliniğinde Toshiba Aplio 80 marka ultrason cihazı ile alınmıştır. Bu çalışma için 95 kişiye ait yağlı karaciğer görüntüleri uzman bir radyolog tarafından alınarak radyolog tecrübesi ile görüntünün yağlılık derecesini Evre 1,2,3 olmak üzere belirlemiştir. Ultrason cihazında kaydedilen görüntüler PACS sistemi aracılığı ile bilgisayara aktarılmıştır. Çalışmamızda sağlıklı karaciğer görüntüsü olarak 45 kişiden alınan US görüntüleri kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Karaciğer yağlanmasına sahip hastaların kliniğinde AST ve ALT enzimleri yağlanmaya ve derecesine bağlı olarak değişim göstermektedir. Ancak

yağlanmanın artışıyla ve azalmasıyla enzimlerdeki değişim tam olarak korelasyonlu değildir. Bu çalışmada karaciğer görüntülerinin analiz sonuçları ile enzimlerdeki değişim değerlendirilmiştir. Bu sebeplerden dolayı başka karaciğer hastalığı olmayan sadece yağlanmaya sahip kişilerden görüntüler alınmıştır. Karaciğer tümörüne sahip kişiler, kanser hastaları (kemoterapi enzimleri değiştireceği için), hepatit B ve/veya C virüsü olan kişiler ve siroz hastaları çalışmadan dışlanmıştır.

2.2 Radyoloğun karaciğer görüntülerini değerlendirmesi

Yağlanma karaciğerin en sık görülen diffüz parankim değişikliğidir. Geri dönüşümlü olan bu parankim değişikliği fibrozis ve siroza ilerleyen pek çok hastalığın en erken bulgusu olması nedeniyle klinik önemi bulunmaktadır.

Karaciğer yağlanmasında ekojenite artışı yanında karaciğerde boyut ve hacim artışı, hepatik venlerin sınırlarında belirsizlik ve venöz yapılarda kavisli görünüm sık görülen bulgulardır[13,14].

Karaciğer yağlanmasında ses dalgasının karaciğer penetrasyonu azalır ve karaciğer ekosu diffuz veya fokal olarak artar. Bu artış yağlanmanın şiddetine göre 3 evrede değerlendirilir.

Evre-1 yağlanma: karaciğer ekosu minimal artmıştır. Normalde karaciğer ekosu böbrekten fazla dalaktan azdır. Karaciğer ekosunun dalak ile aynı olması durumunda evre-1 yağlanmadan söz edilir.

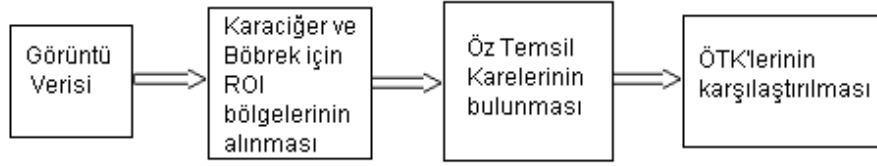
Evre-2 yağlanma: ekojenite artışı karaciğer derinini görüntülemeyi engelleyecek kadar artar ancak sağ diyafram seçilebilir. Damarların sınırları belirsizleşir.

Evre-3 yağlanma: ses dalgası diyaframa kadar ulaşmaz ve bu nedenle derin yapılar değerlendirilemez[13].

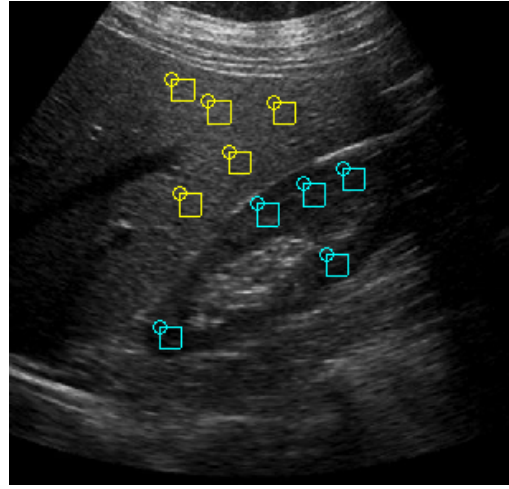
2.3 Yağlı karaciğer görüntülerinin ön analizi

Proje çalışmasında hastaların ve sağlıklı kişilerin ultrasonografik karaciğer görüntüleri bilgisayara kaydedildikten sonra MATLAB programı kullanılarak görüntü analizi yapılmıştır.

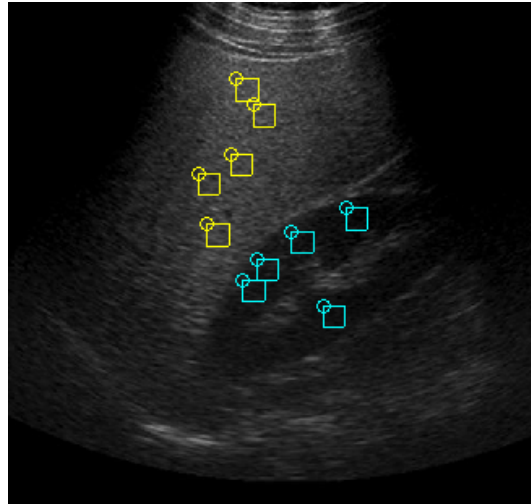
Yapılan analizler ile karaciğer ile böbrek parankim dokusunun sayısal olarak birbiri ile karşılaştırılması ve karşılaştırma sonucuna göre yağlılık derecesinin belirlenmesine çalışılmaktadır. Yağlı karaciğer görüntülerini değerlendirmek için yapılan ön görüntü işleme çalışmasının basamakları Şekil 1'de bloklaştırılmıştır. Önce karaciğer ve böbrek parankim dokularının farklı bölgelerinden (5 ayrı bölgeden), bu bölgelerin istatistiksel özelliklerini temsil edebilecek Region of Interest (ROI) görüntü kesitleri alınarak bu görüntü kareleri üzerinde işlemler yapılmıştır. Şekil 2 (a) sağlıklı ve (b) Evre-2 yağlı karaciğere sahip kişilere ait olan görüntülerden elde edilen görüntü kesitlerini göstermektedir. Karaciğer için ve böbrek parankim dokusu için alınan bu 5 temsil karesinin ortalaması alınarak karaciğer ve böbrek için öz temsil karesi elde edilmiştir. Elde edilen bu öz temsil karelerine örnek olarak Şekil 2'de verilen görüntüye ait istatistiksel özellikler Tablo 1. de verilmiştir. Bir kişiye ait tek bir görüntü üzerinden değil en az 3 görüntü üzerinde öz temsil kareleri hesaplanmış bunların ortalamaları alınmıştır. Karaciğer ve böbrek için hesaplanan öz temsil karelerini karşılaştırmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olduğu Student's t testi ile hesaplanmıştır. Daha sonra karaciğer öz temsil karesinin ortalama parlaklık değerinin böbrek parankim öz temsil karesinin ortalama parlaklık değerine oranı hesaplanmıştır. Bu oran yağlanma miktarına göre değişmektedir. Ayrıca karaciğer yağlanması hastalarının yağlanma miktarına göre değişimini değerlendirmek için AST ve ALT karaciğer enzimlerine de bakılmıştır. Bu işlem akışının tüm hastalara uygulanması ile elde edilen sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.



Şekil 1. Görüntü Değerlendirme Akış Şeması



(a) Sağlıklı karaciğer



(b) Evre-2 yağlı karaciğer

Şekil 2. (a) ve (b) sağlıklı ve Evre-2 yağlı karaciğere sahip kişilere ait olan görüntülerden elde edilen görüntü kesitleri (ROI)

2.4 Histogram Değerlendirme

Histogram, belli bir veri kümesindeki elemanların frekanslarıdır. Görüntü işlemede Histogram ise her renk yoğunluğu düzeyindeki piksellerin sayısını grafik olarak belirterek, görüntüdeki piksellerin dağılımını gösterir. Histogram görüntünün gölgelerde (histogramın sol bölümünde gösterilir), orta tonlarda (ortada gösterilir) ve açık tonlarda (sağ bölümde gösterilir) yeterli ayrıntı içerip içermediğini göstererek iyi bir düzeltme yapma olanağı tanır[15].

Ayrıca histogram görüntünün ton aralığının da hızlı bir resmini çizer, yani görüntünün ton türünü gösterir. Koyu tonlu görüntülerde ayrıntı gölgelerde yoğunlaşmıştır; açık tonlu görüntülerde ayrıntı açık tonlarda yoğunlaşmıştır ve orta tonlu görüntülerde de ayrıntı orta tonlarda yoğunlaşmıştır. Tam ton aralığına sahip bir görüntünün tüm alanlarında belirli sayıda piksel vardır. Ton aralığının belirlenmesi uygun ton düzeltmelerini saptamaya yardımcı olur.

Proje çalışmasında toplanan karaciğer görüntülerinin histogramları elde edilerek Şekil ' de verilmiştir. Görüldüğü gibi normal karaciğer ile diğer evrelerdeki karaciğer görüntüleri arasındaki bariz fark optimal bir şekilde belirlenmiştir.

2.5 Gri İlişkisel Analiz

Yağlı karaciğer ultrason görüntüleri incelenirken aynı kişinin böbrek görüntüsü ile karşılaştırarak karar veren iyi bir değerlendirme yöntemine ihtiyaç vardır. Bir veriyi başka bir referans veri ile karşılaştırarak o veriye skorlar veren Gri İlişkisel Analiz proje çalışmasında kullanılmıştır.

Gri ilişkisel Analizi'nde(GIA); siyah, bilgiye sahip olmadığını, beyaz, bilgiye tamamen sahip olduğunu gösterir. Gri sistem ise, siyah ile beyaz arasındaki bilginin seviyesini gösterir.

Diğer bir deyişle gri sistemde bazı bilgiler bilinirken bazı bilgiler bilinmez. Beyaz sistemde, sistem içerisindeki ilişkiler arası faktörler kesindir. Gri sistemde ise sistem içerisindeki ilişkiler arası faktörler kesin değildir.[16].

Gri ilişkisel analiz gri modellemenin alt başlıklarından biridir. Gri bir sistemdeki her bir faktör ile kıyas yapılan faktör (referans serisi) serisi arasındaki ilişki derecesini belirlemeye yarayan bir metottur. Her bir faktör bir dizi (satır veya sütun) olarak tanımlanır. Faktörler arası etki derecesi ise gri ilişkisel derece olarak isimlendirilir [17].

Gri ilişkisel analiz metodunun hesaplama adımları aşağıdaki gibidir.

1. Adım: n uzunluğundaki referans seri aşağıdaki gibi olsun

$$x_0 = (x_0(1), x_0(2), x_0(3), \dots, x_0(n)) \quad (1)$$

2. Adım: Verilerin normalize edilmesi

Faktörlerin farklı kaynaklardan geldiği, farklı birimlerde ölçüldüğü düşünüldüğünde GİA' nın ilk adımı verilerin aynı birime dönüştürülmesidir. Ayrıca serinin çok geniş aralıklarda değerler aldığı durumlarda standartlaştırmayla verilerin küçük bir aralığa çekilmesinde de fayda vardır. Gri sistem teorisinde bu normalleştirme projesine “gri ilişkisel oluşum (grey relational generating)” adı verilmektedir. Verilerin normalizasyonunda en sık kullanılan yöntemlerden birisi lineer veri önileme metodudur.

Faktör serilerinin normalizasyonunda dikkat edilmesi gereken “ daha yüksek daha iyi”, “daha düşük daha iyi” ve “en ideal en iyi” kriterlerinden hangisinin serinin özelliğini yansıtır. Örneğin serideki noktaların küçük değerler olması istenen bir özellik ise lineer normalizasyonda küçük değer alan noktalar normalizasyonda “1” e yakın değerler alırken, büyük değer alan noktalar “0” ‘a yakın değerler alacaktır. “Daha yüksek daha iyi” durumunda normalizasyon Eşitlik 2’deki gibidir.

$$x_i(k) = \frac{x_i^0(k) - \min x_i^0(k)}{\max x_i^0(k) - \min x_i^0(k)} \quad (2)$$

$x_i^0(k)$, i serisi k. sıradaki orjinal değer, $x_i(k)$ normalizasyon sonrası i. seri k. Sıradaki değer, $\min x_i^0(k)$ i serisindeki minimum değer, $\max x_i^0(k)$ i serisindeki maksimum değerdir.

“Daha düşük daha iyi” için Eşitlik 3’deki gibidir;

$$x_i(k) = \frac{\max x_i^0(k) - x_i^0(k)}{\max x_i^0(k) - \min x_i^0(k)} \quad (3)$$

“İdeal değer daha iyi” için Eşitlik 4’deki gibidir;

$$x_i(k) = 1 - \frac{|x_i^0(k) - x^0|}{\max x_i^0(k) - x^0} \quad (4)$$

Burada x^0 istenilen ideal değeri göstermektedir.

3. Adım: x_0 serisi ile karşılaştırılacak m tane seri Eşitlik 5’te tanımlanmış olsun.

$$x_i = (x_i(1), x_i(2), x_i(3), \dots, x_i(m)) \quad i=1,2,\dots,m \quad (5)$$

4. Adım: k, n uzunluğundaki serideki k. sırayı gösterebilir. $\varepsilon(x_0(k), x_i(k))$ k. noktadaki gri

ilişkisel katsayı olup eşitlik 6, 7, 8 ve 9’a göre hesaplanır.

$$\varepsilon(x_0(k), x_i(k)) = \frac{\Delta_{\min} + \xi \Delta_{\max}}{\Delta_{0i}(k) + \xi \Delta_{\max}} \quad (6)$$

$$\Delta_{0i}(k) = |x_0(k) - x_i(k)| \quad (7)$$

$$\Delta_{\min} = \min_j \min_k |x_0(k) - x_j(k)| \quad (8)$$

$$\Delta_{\max} = \max_j \max_k |x_0(k) - x_j(k)| \quad (9)$$

Ve $\xi \in (0,1)$ arasındaki bir katsayıdır. $j=1,2,\dots,m$; $k=1,2,\dots,n$. ξ islevi, Δ_{0i} ile $\Delta_{\max}$ arasındaki farkı ayarlamaktır. Çalışmalar ξ değerinin gri ilişkisel derece sonrası oluşacak sıralamayı etkilemediğini göstermektedir.

5. Adım: Son olarak gri ilişkisel derece ise eşitlik 10 ile hesaplanır:

$$\gamma(x_0, x_i) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \varepsilon (x_0(k), x_i(k)) \quad (10)$$

$\gamma(x_0, x_i)$ gri bir sistemdeki x_i serisi ile x_0 referans serisi arasındaki geometrik benzerliğin bir ölçüsüdür. Gri ilişkisel derecesinin büyüklüğü x_i ile x_0 arasında kuvvetli bir ilişki olduğunun göstergesidir. Eğer karşılaştırılan iki seri birbirinin aynı ise gri ilişkisel derece değeri 1 olarak bulunur. Gri ilişkisel derece karşılaştırılan serinin referans seriye ne kadar benzer olduğunu gösterir.

Eğer her bir kriterin ağırlıkları verildiyse, kriterin gri ilişki katsayısı ile kriterin önem derecesine iliksin ağırlık değeri çarpılarak gri ilişki derecesi bulunabilir. Bu Eşitlik 11'e göre hesaplanır.

$$\gamma(x_0, x_i) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \varepsilon (x_0(k), x_i(k). (W_i(k))) \quad (11)$$

Karar verme probleminde referans seri, kriterlerin alması istenen en büyük, en küçük ve en ideal değerler olarak seçilirse, karşılaştırması yapılacak faktör serinin referans seriye göre hesaplanacak gri ilişkisel derecesi kriterleri yakalama seviyesinin bir göstergesi olacaktır.

Diğer bir deyişle gri ilişkisel derecesi en yüksek olan faktör serisi (alternatif) karar verme probleminde en iyi karar verme alternatifini gösterecektir [18,19].

2.6. ROC Analiz

Yağlı karaciğer görüntülerini evrelendirirken kullanılan gri ilişkisel derecelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ROC analiz ile gerçekleştirilmiştir.

ROC Analizi, sadece bir duyarlılık ve özgüllük değeri kullanarak tanı koymanın getirdiği sakıncaları ortadan kaldırmak için geliştirilmiş istatistik değerlendirme yöntemidir [20]. Bir

ROC eğrisi, farklı eşik değerleri için dikey eksen üzerinde doğru pozitiflik (duyarlılık) ve yatay eksen üzerinde yanlış pozitiflik (1-özgüllük) oranlarının yer aldığı bir eğridir.

ROC eğrisi üzerindeki her nokta, farklı eşik değerlerine karşılık gelen duyarlılık ve 1-özgüllük değerlerini ortaya koyar. Genelde düşük yanlış pozitiflik oranlarını veren eşik değerleri, düşük doğru pozitiflik oranına da sahiptir.

Doğru pozitiflik oranı arttıkça, yanlış pozitiflik oranı da artar [21,22].

ROC eğrisi; testin ayırt etme gücünün belirlenmesine, çeşitli testlerin etkinliklerinin kıyaslanmasına, uygun pozitiflik eşiğinin belirlenmesine, laboratuvar sonuçlarının kalitesinin izlenmesine, uygulayıcının gelişiminin izlenmesine ve farklı uygulayıcıların tanı etkinliklerinin kıyaslanmasına olanak sağlar [23]

En faydalı tanı testi, doğru pozitiflik oranı yüksek ve yanlış pozitiflik oranı düşük olan testtir.

Mükemmele yakın bir tanı testi, hemen hemen dikey (0,0)'dan (0,1)'e ve sonra yatayda (1,1)'den geçen bir ROC eğrisine sahip olmalıdır . Kısaca sol üst köşeye en yakın geçen

ROC eğrisini veren test en kullanışlı testtir [21-23]. ROC eğrisi, $Y = X$ fonksiyonuna yaklaştıkça başarısız bir test ortaya çıkar. (0,0) ile (1,1) noktalarını birleştiren köşegen çizgi referans çizgisi olarak kabul edilir. Bu çizgiye yakın bir ROC eğrisine sahip bir tanı testi hastalıkların taranmasında yararsız bir tanı testidir[21-24].

2.7 ROC eğrisi altında kalan alan

Bir tanı testinin tanısal yeterliliğini belirlemek için kullanılabilen pratik bir yöntem, performansın tek bir değer ile ifadesidir. En yaygın kullanılan ölçüm ise, ROC eğrisinin altında kalan alandır (Area Under Curve)[22,23] . AUC ne kadar büyük ise hastalığın tahmin edilmesinde test o kadar iyi olur. AUC'nin olası değerleri 0.5'ten (tanı konulamaz) 1.0'e

(mükemmel tanı konulabilir) kadar değişim gösterir [21]. AUC, fiziksel bir yorumlamaya sahiptir. Hastalıklı popülasyondan seçilmiş bir kişinin kriter değerinin, hastalıksız bir popülasyondan seçilen bir kişinin kriter değerinden daha fazla olması olasılığıdır. Örneğin $AUC = 0.80$ olduğunda, hastalıklı gruptan rastgele seçilmiş bir birey %80 olasılıkla, hastalıksız gruptan seçilmiş bir bireye göre eşik değeri itibariyle daha yüksek test sonucu verir. Hastalık sonucunun %80'lik bir olasılıkla görüleceğini veya pozitif sonucun %80 olasılıkla hastalıkla ilişkili olacağını göstermez. Eşik değeri aynı kalsa dahi, hastalıklı ve sağlıklı popülasyonların sahip olduğu değerler birbirinden uzaklaştığında ROC eğrisindeki değişim incelenirse, hastalıklı ve sağlıklı popülasyonların kriter değerleri (grup dağılışı ortalamaları) birbirinden uzaklaştıkça ROC eğrisinin alanının arttığı görülür.

3. BÖLÜM

BULGULAR

Bu proje çalışmasında yağlı karaciğer ultrasonik görüntüleri ile böbrek parankim dokusunun görüntüsü ön bir görüntü işleme algoritması ile karşılaştırılmıştır. Tablo 1'de örnek olarak Şekil 2 için ön değerlendirme sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre normal ve evre-2 yağlı karaciğerde öz temsil karesinin ortalama parlaklık değeri oldukça farklılık göstermektedir. Böylelikle yağlılık derecesi arttıkça artan parlaklık derecesine sayısal bir değerlendirme yapılabilecektir. Tablo 2'de alınan tüm kayıtların değerlendirilmesi sunulmuştur. Uygulanan öz temsil karelerini karşılaştırma yöntemi ile Evre 1,2,3 arasındaki parlaklık farkı sayısal olarak ifade edilmiştir. Ayrıca karaciğer enzimlerinin yağlılık artışına göre yükselmesi dikkat çekmiştir. Ancak yine de karaciğer enzimlerinin tam bir yağlılık göstergesi olamayacağı görülmüştür. Yaptığımız bu ön çalışmada her ne kadar hasta sayısı açısından bunu söylemek için erken olsada bir gözlem olarak karaciğer yağlanması arttıkça özellikle ALT enzimindeki artış dikkat çekmiştir.

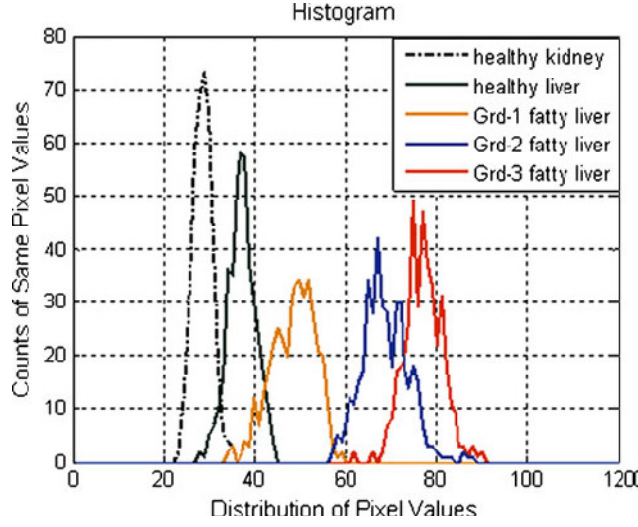
Proje boyunca yeteri kadar hasta sayısına ulaşıncaya iyi bir karar verme yöntemine bu ön çalışma ışık tutmuştur.

Tablo 1. Şekil 2’de verilen örnek görüntüye ait istatistiksel özellikler

	Normal Böbrek	Normal Karaciğer	Evre-2 Böbrek	Evre-2 Karaciğer
Öz Temsil Kare boyutu (20x20)	400	400	400	400
ÖTK’nın ortalama parlaklık değeri	24.9775	37.9225	19.2725	80.0267
varyans	1.5346	1.2575	1.2892	1.1877
Std.sapma	1.2388	1.1214	1.1354	1.0898
Maksimum parlaklık değeri	54	55	33	97
Minimum parlaklık değeri	15	23	16	66
ÖTK’lerin oranı (Karaciğer / Böbrek)	1.5183		4.1524	

Yeterli hasta sayısına ulaşıldığında karaciğer dokusu ile böbrek parankim dokusunun karşılaştırmak için Gri İlişkisel Analiz kullanılmıştır. Bu değerlendirme yönteminin seçilmesindeki sebep ise daha önce de bahsedildiği gibi karşılaştırmalı karar verme yöntemi olmasından dır. Karaciğer görüntüleri ile beraber karaciğer enzimleri de değerlendirilmiştir. Enzimler ve gri ilişkisel derece arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur.

Şekil 3’de gri skala histogram eğrileri tüm dataset için verilmiştir. Görüldüğü gibi normal karaciğer ile diğer evrelerdeki karaciğer görüntüleri arasındaki bariz fark optimal bir şekilde belirlenmiştir. Şimdi sıra bu histogram farklarına sayısal bir değer verme işine gelmiştir.



Şekil 3. Ortalama ROI alanlarından elde edilen histogramlar

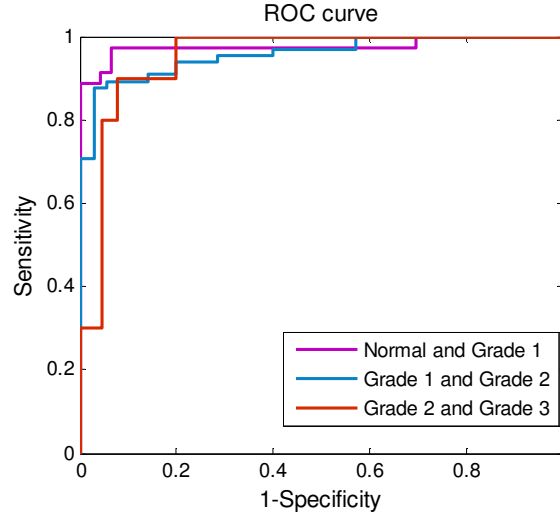
Normal karaciğer ve yağlı karaciğere ait (Evre, 1, 2, 3) hesaplanan gri ilişkisel dereceler Tablo 2’de sunulmuştur. Sonuçlar yağlılık derecesini sayısallaştırmak konusunda oldukça başarılıdır. Şekil 4’de ise gri ilişkisel derecelerden hesaplanan ROC eğrileri görülmektedir. ROC eğrilerinin altında kalan alanlar ise yine Tablo 2’de verilmiştir.

Normal ve Grade 1 için Gri ilişkisel derecelerinin ROC eğrisi altında kalan alan 0.975, Grade 1 ve Grade 2 için 0.958, ve Grade 2 ile Grade 3 için 0.949’dır.

Tablo 2. Ortalama Gri seviye, Gri ilişkisel Dereceler ve normal ve yağlı karaciğer arasındaki

AUC

	Normal (45 subject)	Grade I (30 subject)	Grade II (55 subject)	Grade III (10 subject)
Mean grey level	28.9 ±0.29	38.2 ± 0.5	67.1±0.62	78.0±0.9
Γ (Grey Relational Grade)	1.4462±0.35	2.445±0.41	3.9422±0.82	5.5036±0.56
AUC (area under the curve)	Normal and Grade I 0.975		Grade I and II 0.958	Grade II and III 0.949



Şekil 4. ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri.

Tablo 3’de ise gir ilişkisel dereceler ile karaciğer enzimlerinin brlikte değerdendirmesi verilmiştir. Yağlılık arttıkça enzim seviyeleri artmaktadır. Karaciğerdeki yağlanma miktarı arttıkça enzim seviyelerindeki korelasyonda artmaktadır.

Tablo 3. Karaciğer enzimlerinin Gri ilişkisel derecelerle korelasyonu

	Grade I (30 subject)		Grade II (55 subject)		Grade III (10 subject)	
High levels of AST and ALT enzymes	only AST 1 only ALT 5 Both AST ALT 12 other normal		only AST 3 only ALT 15 Both AST ALT 24 other normal		only AST 0 only ALT 1 Both AST ALT 9	
Average of liver enzymes	Average AST	Average ALT	Average AST	Average ALT	Average AST	Average ALT
	30.41 ±5.93	39.25 ±11.37	40.12 ±9.73	59.81 ±20.18	61.8 ±17.0	93.6 ±24.7
Correlation between enzymes with Γ	with AST	with ALT	with AST	with ALT	with AST	with ALT
	0,66	0,72	0,59	0,78	0,86	0,95

- The AST and ALT normal values are should be <35.

Tablo 3’de görüldüğü gibi evre 1 yağlı karaciğere sahip 30 hasta içerisinde 1 tanesinin sadece AST enzimi, 5 tanesinin ise sadece ALT enzimi yüksektir. 12 kişinin ise hem AST hemde ALT enzimlerinin ikisi birden yüksektir. Kalan evre 1 yağlı karaciğerli kişilerin enzimleri normal değerlerde çıkmıştır.

Evre 2 yağlı karaciğere sahip 55 hasta içerisinde 3 tanesinin sadece AST enzimi, 15 tanesinin ise sadece ALT enzimi yüksektir. 24 kişinin ise hem AST hem de ALT enzimlerinin ikisi birden yüksektir. Kalan evre 2 yağlı karaciğerli kişilerin enzimleri normal değerlerde çıkmıştır.

Evre 3 yağlı karaciğere sahip 10 hasta içerisinde 1 kişinin sadece ALT enzimi yüksek çıkarken sadece AST enzimi yüksek olan kişi çıkmamıştır. Kalan 9 kişinin ise hem AST hem ALT enzimleri yüksek çıkmıştır.

Tüm gruplara ait ortalama AST ve ALT enzimlerinin değerleri Tablo 3’de verilmiştir. Görüldüğü gibi yağlılık derecesi arttıkça enzim seviyelerinde artış olmaktadır. Bununla beraber yağlı karaciğere sahip bazı hastaların enzimleri normal sınırlar içerisinde olabilmektedir. Özellikle evre 1 yağlı karaciğeri teşhis etmek için doktorun çok dikkatli olması gerekmektedir, gerek ultrason görüntülerinden evre 1 durumu gözden kaçabilir gerekse zaten bu hastaların başka bir hastalıkları yok ise AST ALT enzimlerine bakılmaz.

Bu durumda enzim değerleriyle beraber ultrason görüntülerini sayısal değerlendiren bir sisteme ihtiyaç duyulması açıktır. Tablo 3’e bakıldığında gri ilişkisel derecelerin enzimlerle korelasyonu görülmektedir. Gri ilişkisel derecelerin enzim seviyeleri ve yağlı karaciğerin evresi arttıkça korelasyonu artmaktadır. Üstelik karaciğer yağlanması ile ALT enziminin AST enzimine göre daha korelasyonlu olduğu görülmektedir.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA – SONUÇ VE ÖNERİLER

Karaciğer yağlanmalarını değerlendirmeye yönelik uygulamalarda elde edilen ultrasonografi görüntüleri göz kararı ile değerlendirildiği için yağlanma belirtilerini veya miktarını belirlemede uygulamacının deneyimi ön plana çıkmaktadır. Yapılan bu proje çalışması ile karaciğer yağlanmasının derecelendirilmesi konusunda sayısal değerlendirme yönteminin yaygın bir şekilde uygulanabilirliği gösterilmektedir. Karaciğer yağlanmalarının uzun vadeli sonuçları göz önüne alındığında uygulamacı hatalarını önlemek büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda proje çalışmasında sunulan bu değerlendirme yöntemi ile bu konudaki boşluğun doldurulması ve uygulamacı hatalarının ortadan kaldırılması sağlanmaktadır.

Çalışma kapsamında her kişinin karaciğer ultrason görüntüleri ile yine kendi böbrek parankim ultrason görüntüsü üzerinden beşer ROI bölgesi elde edilmiş ve bu ROI alanlarındaki gri seviye yoğunluk matrislerine gri ilişkisel analiz uygulanmıştır. Doktorların sonuçları ile karşılaştırıldığında oldukça doyurucu sonuçlar elde edilmiştir. Bu metot ile daha objectif ve daha doğru bir değerlendirme yapılabilmesinin yanı sıra görüntüleri ve sonuçları hastayı yormadan tekrar elde edebilme başarısı vardır. Bu durum yağlı karaciğerin erken teşhisine de imkân sağlamaktadır.

Bu proje çalışmasında ultrason görüntüleri alınan hastaların AST ve ALT enzim seviyeleri de değerlendirilmiştir. Gri ilişkisel analiz sonucu hesaplanan gri ilişkisel derecelerin enzim seviyeleri ile yüksek korelasyonlu olduğu ROC eğrileri yardımıyla gösterilmiştir. ROC eğrilerinden ve eğrinin altında kalan alan bilgisinden yağlı karaciğerin normal karaciğerden ne kadar iyi ayırt edilebildiği kanıtlanmıştır.

Karaciğer yağlanmasını bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleri kullanarak sayısal derecelendiren literatürde çeşitli çalışmalar vardır. Ancak tomografinin yüksek dozda

x ışını içermesinden dolayı oldukça tehlikeli bir yöntem oluşu, manyetik rezonans görüntüleme yönteminin ise pahalı ve yağlı karaciğer durumunda yaygın olarak kullanılmaması bu yöntemlerin dezavantajlarını oluşturmaktadır. [25,26].

Bizim literatür araştırmamızda bu proje çalışması hedefini gerçekleştiren başka bir çalışma görülemedi. Bu çalışma bilgisayar yardımlı teşhis konusunda ultrason görüntülerinden karaciğer yağlanmasını sayısal derecelendiren bir çalışma olarak literatüre sunulmuştur. Böylelikle, bu proje çalışması öneri aşamasında sunulduğundaki hedeflere ulaşılmıştır.

KAYNAKÇA:

- [1] Sonsuz A: Karaciğer yağlanması, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal yayıncılık, 2005. s: 920-927.
- [2] Abdullah Sonsuz, Nonalkolik Karaciğer Yağlanması, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58, Kasım 2007; s. 91-98
- [3] Geoffrey C. Farrell Jacob George, Pauline de la M. Hall, Arthur J. McCullough, Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders (Hardcover), Blackwell Publishing Ltd., 2005.
- [4] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002;123(3):745-50.
- [5] Yong C., Medical Image Segmentation by Edge Detection, Biomedical Engineering Mini Conference, ELE588 Biomedical Engineering I, Department of Electrical & Computer Engineering, University of Rhode Island, Kingston, RI 02881, 2001.
- [6] S. Mukherjee, A Chakravorty, K. Ghosh, M. Roy*, A. Adhikari and S. Mazumdar, 'Corroborating the subjective classification of ultrasound images of normal and fatty

human livers by the radiologist through texture analysis and SOM' IEEE 15th International Conference on Advanced Computing and Communications, p.197-202. 2007.

- [7] Johan M. Thijssen, Senior Member, IEEE, Alexander Starke, Gert Weijers, Alois Haudum, Kathrin Herzog, Peter Wohlsein, Jürgen Rehage, and Chris L. De Korte, Member, IEEE.' Computer-Aided B-Mode Ultrasound Diagnosis of Hepatic Steatosis: A Feasibility Study'. IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, vol. 55, no. 6, june 2008. Pp. 1343-1354.
- [8] B. S. Garra, M. F. Insana, T. H. Shawker, and M. A. Russell, "Quantitative estimation of attenuation and echogenicity: Normal state versus diffuse liver disease," Radiology, vol. 162, no. 1, pp. 61–67, Jan. 1987.
- [9] D.Grote, Sonographische Untersuchungen zur Leberdiagnostik beim Rind unter besondere Berücksichtigung des Fettlebersyndromes. Hannover, Germany: University of Hannover, 1992. (in German).
- [10] J. W. Lauener, Zweidimensionale Sonographie in der Fettleberdiagnostik bei Milchkühen. Hannover, Germany: University of Hannover, 1993.(in German)
- [11] M.-H. Horng, Y.-N. Sun, X.-Z. Lin, "Texture Feature Coding Method for Classification of Liver Sonography", Comp. Med. Imag. Graph., vol. 6, pp. 33-42, 2002.
- [12] Véronique Miette, Céline Fournier, Linda Adara, Laurent Sandrin, Liver stiffness measurement using transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 2007 IEEE Ultrasonics Symposium, p.1333-1336.
- [13] Mustafa Seçil, Temel ultrasonografi ve Doppler, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2008 s-118.

- [14] Ahuja T.Anil, Griffith J.F, Wong K.T, Antonio G.E, Chu Winnie C.W, Ho Stella S.Y, Lolge S.J, el all. Diagnostic Imaging Ultrasound. Amirsys Canada p.1-21. 2007.
- [15] Rafael C. Gonzalez, Richard E. Woods, Steven L. Eddins, Digital Image Processing using Matlab, Pearson, Prentice hall, 2004.
- [16] Yılmaz E., Güngör F., Gri ilişkisel analiz yöntemine göre farklı sertliklerde optimum takım tutucusunun belirlenmesi, 2. Ulusal Tasarım imalat ve Analiz Kongresi, 11-12 Kasım 2010- Balıkesir
- [17] Üstünişik, N. Z., Türkiye'deki iller ve Bölgeler Bazında Sosyo-Ekonomik Gelismislik Sıralaması Arastırması: Gri iliskisel Analiz Yöntemi ve Uygulaması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, (Haziran 2007).
- [18] Tosun N., Determination of Optimum Parameters for Multi-Performance Characteristics in Drilling by Using Grey Relational Analysis, The International Journal of Advanced Manufacturing Technology , 28, p.p. 450–455, (2006).
- [19] Wang, M. Y., and Lan, T. S., Parametric optimization on multiobjective precision turning using grey relational analysis. Inf Technol J 7(7):1072–1076, 2008.
- [20] Metz CE. 2006. Receiver operating characteristic analysis: a tool for the quantitative evaluation of observer performance and imaging systems. J Am Coll Radiol. 3,413-422.
- [21]Obuchowski NA. 2005. ROC analysis. AJR Am J Roentgenol. 184, 364-372
- [22]Wagner RF, Metz CE, Campbell G. 2007. Assessment of medical imaging systems and computer aids: a tutorial review. Acad Radiol.14,723-748.
- [23]Dirican A. 2001. Tanı testi performansının değerlendirilmesi ve kıyaslanması. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 32, 25-30.

- [24] Weinstein S, Obuchowski NA, Lieber ML. 2005. Clinical evaluation of diagnostic tests. *AJR Am J Roentgenol*.184,14-19.
- [25] Valadez, E. R., Favila, R., Lopez, M. M., Uribe, M., and Sanchez, N. M., Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 7(3):212–220, 2008.
- [26] Park, S. H., Kim, P. N., Kim, K.W., Lee, S.W., Yoon, S. E., Park, S. W., Ha, H. K., et al., Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 239:105–112, 2006.