

K.K.T.C
YAKINDO ÜNİVERSİTESİ
Mühendislik Fakültesi
Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

BİTİRME PROJESİ II
BMM402

PATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDEKİ KANSERLİ
HÜCRELERİN MATLAB GÖRÜNTÜ İZLEME TEKNİK
KULLANILARAK TESPİT VE SAYIMININ YAPILMASI

Öğrenci : Sercan Satkan (20143512)

Öğrenci : Gökhan Kaplan (20143507)

Öğrenci : Azad Önemli (20145719)

05.01.2017

(TEZİN SUNULDUĞU TARİH)

Danışman : Niyazi İNTÜRK

LEFKOBA, 2017

K.K.T.C
YAKINDO ÜNİVERSİTESİ
Mühendislik Fakültesi
Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

BİTİRME PROJESİ II
BMM402

PATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDEKİ KANSERLİ
HÜCRELERİN MATLAB GÖRÜNTÜ İZLEME TEKNİK
KULLANILARAK TEST VE SAYIMININ YAPILMASI

Öğrenci : Sercan Satkan (20143512)
Öğrenci : Gökhan Kaplan (20143507)
Öğrenci : Azad Önemli (20145719)

05.01.2017
(TEZİN SUNULDUĞU TARİH)

Danışman : Niyazi İNTÜRK

LEFKOŞA, 2017

B LD RGE METN

Bu belgedeki tüm bilgiler toplandı ı zaman akademik kurallar ve etik kurallar çerçevesinde toplanıp, hazırlanmı tır. Bizlerde bu kuralların ve davranı ların gerektirdi i gibi hazırlayıp, sundu umuzu beyan ederiz.

sim :

Sercan SATKAN 20143512

Gökhan KAPLAN 20143507

Azad ÖNEML 20145719

mza :

Tarih :

TE EKKÜR METN

Projeyi olu turmamızda eme i geçen Diyarbakır Gazi Ya argil E itim Ve Ara tırma Hastanesi Patoloji Bölüm Ba kanı Alpay ET N'e. Bizleri yönlendiren, bilgi ve birikimlerini bizlerle payla an Yakın Do u Üniversitesi Biyomedikal Mühendisli i Bölüm Ba kanı Doç. Dr. Terin ADALI'ya, bizlerin sa lıklı sonuçlar elde etmemizi sa layan ve her konuda yardımını esirgemeyen de erli hocalarımız Niyazi ENTÜRK ve Fatih Veysel NURÇ N hocalarımıza çok te ekkür ederiz.

THAF

Tüm Sevdiklerimize thafen.

ÖZET

Çalı mamızda patoloğlara tanı ve te his a amasında yardımcı olmak amaçlanmı tır. Ayrıca kanserli hücrelerin sayımı yapılarak, ilk ve bir sonraki sayım kar ıla tırılacak ve ortalama yayılma hızları hakkında bilgi elde edilecek böylece hastalı ın seyri hakkında fikir sahibi olunması da sa lanacaktır. Mikroskop ba ında geçen zamanının azaltılarak sürekli mikroskop ba ında çalı ılmasına ba lı olarak yapılabilecek hataların ortadan kaldırılması ve görüntüde insan gözü ile algılanamayan özelliklerin ortaya çıkarılarak kanser hastalı ının erken evrelerinde belirlenip ba arılı bir tedavi hususunda hekime destek ve kolaylık sa lanması amaçlanmı tır.

Anahtar Kelimeler: Kanser; meme kanseri; patolojik görüntüleme; matlab; görüntü i leme tekni i

Ç İNDEK İLER

B İLD İRGE METN	iii
TE EKKÜR METN	iv
THAF	v
ÖZET	vi
TABLÖLAR	ixixi
EK İLER	xi
KİSALTMALAR	xiiixii
BÖLÜM 1 : G R	1
1.1.Projenin Konusu	1
1.2.Çalı ma Yapaca ımız Görüntü Örnekleri	3
1.3.Literatür Taraması	4
BÖLÜM 2 : KANSER	6
2.1.Hücre	6
2.2. Tümör Hücresi.....	7
2.3. Kanser.....	8
2.3.1. Kanser Olu umu	9
2.3.2. Kanser Çe itleri	10
2.3.3. Meme Kanseri	12
2.3.4. Meme Kanseri Tarama Yöntemleri	13
2.3.5. Meme Kanseri Sınıflandırılması	22
2.3.6. Doku Yapısında Meme Kanserinin Yaygın Türleri	23
2.3.6.1. Yayılmacı Olmayan.....	23
2.3.6.2. Yayılmacı Olan	24
2.3.7 . Tümör Derecesi	25
BÖLÜM 3 : GÖRÜNTÜ	27
3.1.Görüntü.....	27
3.1.1.Patoloji	27
3.1.1.1.Patolojinin Ana nceleme Alanları	27
3.1.1.2.Patolojinin Yararlandı ı Alanlar	27
3.1.1.3.Patolojinin Alt Dalları	28

3.2.Mikroskop	28
3.2.1.Mikroskopun Bölümleri:	28
3.2.2.Mikroskop Çeşitleri.....	29
3.3.Patolojik İnceleme Yöntemleri	30
3.3.1.Tanım	31
3.3.2.Patolojik yöntem ve yaklaşımlar	31
3.3.3.Rutin Histopatolojik Uygulamalar	32
3.3.3.1.Tespit (fiksasyon).....	32
3.3.3.2.Takip (Dokümantasyon)	33
3.3.3.3.Bloklama	34
3.3.3.4.Kesme.....	34
3.3.3.5.Boyama.....	34
3.3.4. Frozen Section Ve İntraoperatif Konsültasyon	34
3.3.5.Sitolojik yöntemler	35
3.3.6.Sonuç	36
3.3.7.Patolojik Görüntü Örnekleri:	36
BÖLÜM 4 : GÖRÜNTÜ İZLEME	38
4.1. Görüntü İzleme	38
4.2. Görüntü İzleme Temel Basamakları.....	38
4.2.1. Görüntü Elde Edilmesi.....	38
4.2.2. Görüntüyü Gri Seviyeye Çevirme.....	39
4.2.3. Görüntü Yoğunluk Dönüştürme.....	40
4.2.4. Gürültü Filtreleme.....	41
4.2.4.1. Medyan Filtreleme.....	41
4.2.4.2. Mean Filtreleme.....	42
4.2.4.3. Medyan Filtreleme.....	43
4.2.4.4. Minimum-Maksimum Filtreleme.....	44
4.2.5. Görüntü Histogramı.....	45
4.2.6. Görüntü Ekleme Ve Kilitli Görüntüye Çevirme.....	46
4.2.7. Bölge Büyütme Tekniği ile Hücrelerin Belirlenmesi.....	48
4.2.7.1. Yayma İzlemi.....	48

4.2.7.2. A ındırma lemi.....	49
4.2.8. kili Görüntüden Küçük Nesneleri Kaldırmak.....	51
SONUÇ.....	52
KAYNAKÇA	54
EKLER.....	58
Ek.1 : Proje de Kullanılan Matlab Prpgram Kodu.....	58

TABLÖLAR

SAYFA

Tablo 2.1 : İyi huylu tümör ve kötü huylu tümör karşılaştırılması.....	7
Tablo 2.2 : Mamografide saptanan lezyonların gruplandırılması	20

EK LLER

SAYFA

ekil 1.1 : Çalı ma Yapaca ımız Görüntü Örnekleri	3
ekil 2.1 : Ökaryot genelle tirilmi hücre ekli ve yapısı	6
ekil 2.2 : I ık mikroskobunda interfaz safhasındaki hücre	7
ekil 2.3 : Kan damarları olu umu	9
ekil 2.4 : Meme Kanserinde Tümör	12
ekil 2.5 : Meme Kanseri Te his Basamakları	14
ekil 2.6 : Kanserin Sınıflandırılması	22
ekil 2.7 : HE boyamasında normal bir meme dokusunun görünümü	23
ekil 2.8 : HE boyamasında DCIS meme kanseri doku görüntüsü	24
ekil 2.9 : HE boyamasında IDC meme kanseriyle bozulmu doku	24
ekil 3.1 : Mikroskop	29
ekil 3.2 : Histopatolojide nekroz ile sa lam mukoza sınırı (patolojik preparat)	36
ekil 3.3 : Patalojik kolposkopik bulgular. (T.Be e-özel ar iv)	37
ekil 3.4 : Urasil bazının patoloji preperatlarındaki görüntüleri	37
ekil 3.5 : Meme, Deri, A ızıçı, Larinks, Akci er, Lenf nodülü	37
ekil 4.1 : Görüntü elde etme ve görüntü i leme temel adımları	38
ekil 4.2 : ncelenen histopatolojik görüntü	39
ekil 4.3 : Görüntünü griye çevrilmi hali	40
ekil 4.4 : Yo unluk dönü ümü uygulanmı görüntü	41
ekil 4.5 : Medyan filtre uygulanmı görüntü	42
ekil 4.6 : Mean Filtre uygulanmı görüntü	43

ekil 4.7 : Medyan filtre uygulanmı görüntü	44
ekil 4.8 : Min-Max filtre uygulanmı görüntü	45
ekil 4.9 : Histogramı alınmı görüntü	46
ekil 4.10 : E ikleme yapılmı görüntü	47
ekil 4.11 : Yayma i lemi uygulanmı görüntü	48
ekil 4.12 : A ındırma i lemi uygulanmı görüntü	49
ekil 4.13 : Görüntüye ikinci yayma i lemi uygulanması	50
ekil 4.14 : Görüntüye ikinci a ındırma i lemi uygulaması	50
ekil 4.15 : Komplenti alınmı görüntü	51
ekil 4.16 : Görüntüden piksel de eri küçük nesnelerin kaldırılmı hali	51
ekil 4.17 : Proje akı eması	52
ekil 4.18 : Kansersiz görüntü ve elde edilen sonuç	53
ekil 4.19 : Kanserli görüntü ve elde edilen sonuç.....	53

KISALTMALAR

VEGF: Vascular endothelial growth factor : Vasküler endotenyal büyüme faktörü

WHO: World Healty Organization : Dünya Sa lık Örgütü

IARC: Internatinal Agency for Research on Cancer : Kanser Ara tırmaları Uluslar Arası Ajansı

AB: nce ne Aspirasyon Biyopsisi

Tru-cut: core: Kesici ne Biyopsisi

ABBI: Advanced Breast Biopsy nstrument : Geli mi Meme Biyopsi Araçları

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System : Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

AJCC: American Joint Committee on Cancer : Amerikan Birle ik Kanser Komitesi

HE: Hemotoksilin Eosin

DC S: Ductal carcinoma in situ : Kanaldaki kanser öncesi durum

IDC: Yayılımacı Süt Kanalı Kanseri

ILC: Yayılımacı Süt Bezi Kanseri

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

FISH: Fluorescence n Situ Hybridization

AFM: Atomik Kuvvet Mikroskobu

DDSM: Digital Database for Screening Mammography : Mamografi Taraması Dijital Veritabanı

BÖLÜM 1

G R

1.1.Projenin Konusu

Geli en teknolojiyle birlikte, görüntü i leme tekniklerinin de tıp, biyoloji, mühendislik, endüstri ve daha pek çok alanda kullanımı yaygınla mı tır. Görüntü sayısal bilgisine ula ma, görüntü kısımları hakkında ayrıntılı bilgi edinme ve daha pek çok insan gözüyle yapılan i lemlerin görüntüleme cihazları ve akıllı yazılımlar kullanan makinelere yaptırılmasını sa lamak amacıyla görüntü i leme tekniklerine ba vurulmaktadır. Ayrıca, hastalık tanı ve te hisinin sa lanması için görüntü i leme tekniklerinin kullanımı ile biyomedikal uygulamaların önemini ortaya koymaktadır.

Görüntü bir nesne hakkında genel bir bilgi verirken, görüntü i leme teknikleri tek bir görüntüden ba ka görüntülerin elde edilebilmesini, görüntü bilgisinin insan veya bilgisayar tarafından anla ılıp ve yorumlanacak hale gelmesi sa lanmaktadır.

Görüntüden istenilen bilginin alınmasını sa layan görüntü i leme teknikleri sayesinde hastalıkların tanı ve te hisi kolayla maktadır. nsan gözünün algılamasının mümkün olmadığı görüntüdeki sayısal bilginin ortaya çıkarılmasıyla birlikte hastalıkların erken tanısına olanak sa lamaktadır.

Dünya genelinde en yaygın hastalıkların ba nda kanser gelmektedir. Kalp rahatsızlıklarından sonra en çok görülen hastalık kanserdir. Özellikle geli mi ülkelerde meme kanseri bayanlarda en sık rastlanan kanser türüdür. Ayrıca bu kanser oranının giderek artmasının dü ünülmesi erken tanı ve te hisi daha önemli bir duruma getirmektedir.

Kanserin tedavi edilmesindeki ilk a ama do ru tanıdır. Biyopsi ile alınan örneklerin mikroskop altında patolog tarafından incelenmesi ile hastalı ın kesin tanısı konulur. nceleme sonucu elde edilen bilgiler ve belirlenen tanı ile birlikte kanser hastalı ı için gerekli olan ba arılı bir tedavi yöntemine karar verilir.

Görüntü i leme tekniklerinin temelini, görüntü elde etme, ön i lemler, bölütleme (segmentasyon), gösterim ve tanımlama, tanıma ve yorumlama basamakları olu turmaktadır.

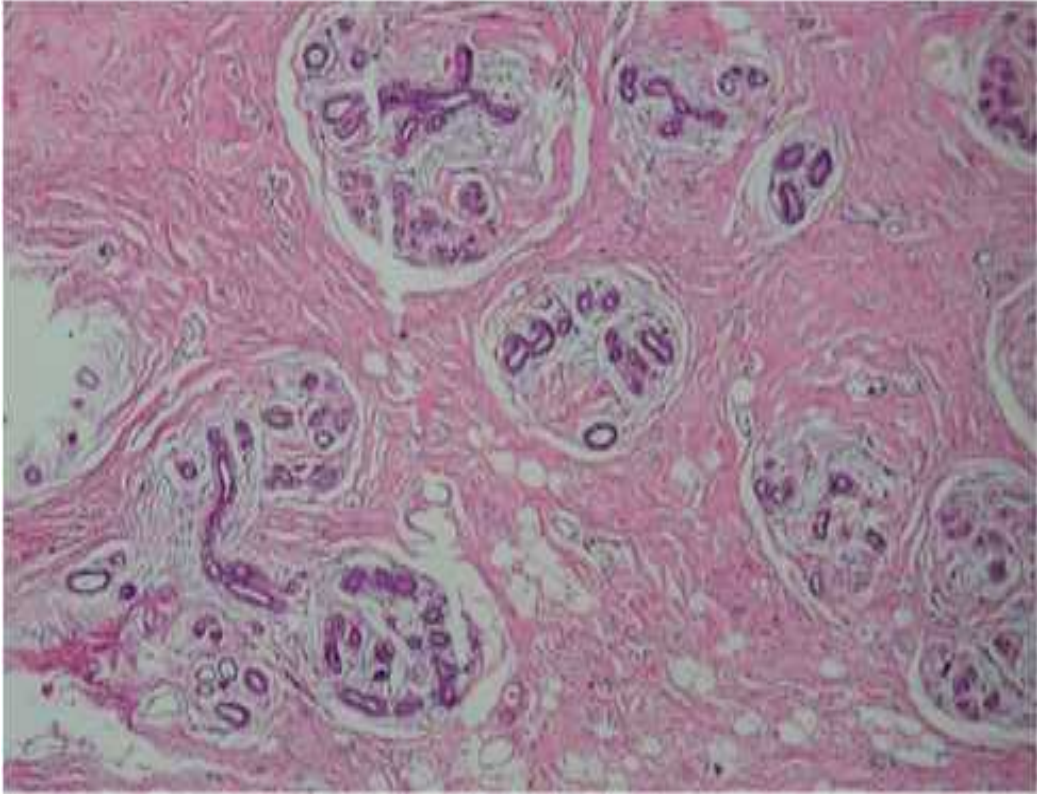
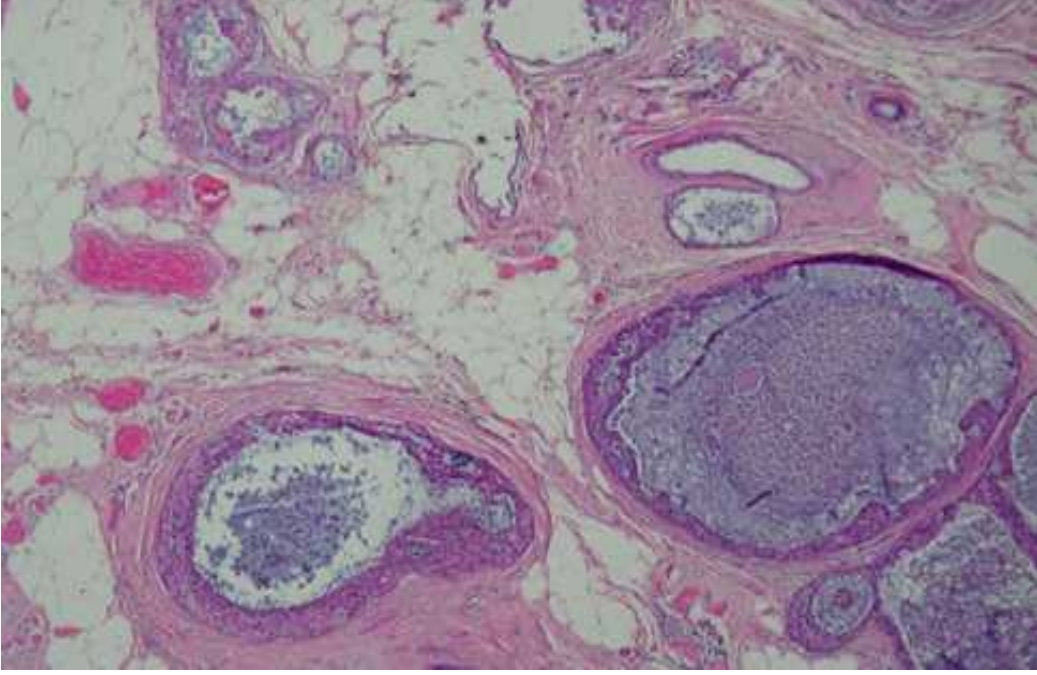
Her bir basamakta uygulanan i lemler sonrasında sistemin çıkı 1, yeni bir görüntü, giri görüntüsünün bir kısmı veya giri görüntüsündeki nesnelere olabilmektedir.

Sayısal bir görüntünün birden çok alana ayrılması olarak tanımlanabilen bölütleme i lemi ile görüntüdeki de i imleri ve simgeleri ortaya çıkararak anlamlı hale getirilerek görüntülerin daha kolay analiz edilebilmesi sa lanmaktadır [27]. Biyomedikal görüntü bölütlemesinde ise, görüntüdeki biyolojik yapıları ortaya çıkaracak eklede görüntü parçalara ayrılır [28]. Medikal görüntülerin bölütlenmesi sonucunda, anatomik yapıların ortaya çıkarılması; görselle tirilmesi, bilgisayar deste iyle hastalıklara te his ve tanı koyulması ile morfolojik tahlil uygulamalarına olanak sa lanmaktadır [29].

Bölge büyütmesi ile görüntüdeki yo unluk, renk, dokusallık, e im, kenar gibi bilgisayarla ölçülebilen özelliklerin kullanılması ile bölütleme i lemi gerçekle tirilebilir. Bölütleme i leminin hastalıkların te hisi, tanısı ve tedavi eklelinin belirlenmesinde kullanılması biyomedikal uygulamalarda önem te kil etmektedir. Cerrahi uygulamalardan önce bilgi edinilmesine olanak sa laması açısından da dü ünüldü ünde medikal görüntüler hakkında yeterli bilgiye ula manın önemi daha iyi anla ılmaktadır.

Bu proje çalı ması; meme kanserinin patolojik görüntüler kullanılarak MATLAB görüntü i leme tekni i ile tespiti ve sayımı üzerine odaklanmı tır.

1.2.Çalı ma Yapaca ımız Görüntü Örnekleri



ekil 1.1: Örnek Görüntüler

1.3.Literatür Taraması

Ça ımızın en yaygın hastalığı olan kanser için yapılmış pek çok çalışmada bulunmaktadır. Kanser hastalığı için görüntü işleme dayalı olarak yapılan çalışmalardan bazıları prostat, göğüs, deri, mesane, kolon, beyin, meme ve diğer kanser vakalarının olduğu pek çok biyolojik dokular ile gerçekleştirilmiştir.

Beyin kanserinin tespitinde, patolojik beyin görüntülerinin hücre konsantrasyon istatistiksel ve hücre çekirdek çapının basit analizi yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada örnek slaytındaki hücre miktarının büyük hassasiyet ve verimlilikle görüntülenebilmesi için bilgisayar tabanlı uygulamalar tercih edilmiş ve verilerin görselleştirilmesi, analizi, hesaplanmasında yüksek düzeyde interaktif bir ortam olan MATLAB, bilgisayardaki beyin hücrelerinin segmentasyonunda ve otomatik görüntü analizinde kullanılmıştır.[21]

Dijital patolojik görüntü analizi ve hücre segmentasyonu adlı tez çalışmasında gerçek zamanlı tarama ve analizde dijital sinyal işleme kullanılmıştır. Hücre yoğunluğu istatistiksel analizi ve bir slayt görüntüsünün ortalama hücre çekirdek çapı, slayt örneğinin anormallik tespitinde kullanılmıştır. Hücre konsantrasyonlarını ve kanserli ve normal hücre gruplarının hücre çekirdek boyutları karşılaştırılarak MATLAB üpheli beyin hücrelerini normal beyin hücrelerinden ayırt edecek şekilde programlandırılmıştır. [22]

Görüntü işleme teknikleri ile meme kanseri tespiti adlı tez çalışmasında; dijital mamografilerden alınan görüntüler fuzzy modelleri ile bölümlere ayırma ve net k- nn (k-en yakın komşu) algoritması kullanılarak açıklanmıştır. Araştırmada kullanılan görüntüler DDSM (digital database for screening mamografi)'den alınmıştır. [23]

Patolojik görüntülerin bilgisayarlı analiz programı ile değerlendirilmesi adlı çalışmada; tanı amacıyla hastalardan alınan doku örneklerinden hazırlanan preparatlar üzerinde değerlendirme yapılmasını sağlayan, "Görüntü Analizi Programı" geliştirilmiştir. Programın amacı, kitlelerin de değerlendirilmeleri azaltmak ve ölçümleri belli bir standarda sokmaktır. Görüntüler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki örneklerden elde edilmektedir. Seçilen görüntü üzerinde; alan bulma, açılma bulma, kenar bulma, bulanıklı kaldırma, keskinleştirme, alan saydırma, renkleri birbirine oranlama, negatifini alma, griye çevirme, renk skalasına göre boyama, dikdörtgen, daire, poligon, rastgele) kullanarak analiz etme işlemleri yapılmıştır. [24]

Meme kanserinde östrojen alıcı durumun değerlendirilmesi adlı çalışmada, çeşitli yapay öğrenme yöntemleri ve farklı öznitelik kümelerinin sınıflama ve tıbbî tanı başarımları incelenmiştir. Yarıçap fonksiyonlu ağlar, k-en yakın komşuluk metodu, destek vektör makineleri, sade bayes sınıflayıcı, fonksiyonel karar ağaçları ve k-orta nokta algoritması test

veri kümesi üzerinde deneysel olarak incelenmiştir. Çeşitli öznelik kümeleri üzerinde her bir metodun sınıflama başarımını araştırılmıştır. Bu metodlarla test resimleri üzerinde elde edilen tanı kararları uzman patoloğların kararları ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen deneysel sonuçlara göre, östrojen alıcı tanısında fonksiyonel karar ağaçları ve sade bayes sınıflayıcısının birleştirmeden oluşan tümle ik model en iyi tanı puanlamasını ve östrojen alıcı negatif/pozitif ayırımını gerçekleştirmiştir. Bu iki yöntem diğer metodlara göre daha iyi genelleme yapabilme özelliğini ortaya koymuştur. Elde edilen sonuçlara göre, dalgacık desen öznelikleri Laws desen özneliklerinden ve eşleşme matrisi özneliklerinden daha üstün sınıflama kabiliyeti göstermektedir.[25]

Kanser hastalığının tanı ve tedavisinde patoloğlara yardım ve destek olması amacıyla yapılan çalışmada meme kanseri çeşidi olan invaziv duktal karsinom hastalarının histopatolojik görüntülerindeki mitozlu hücrelerin seçilerek görüntü ortamındaki sayısı hesaplanmıştır. Görüntüdeki mitozlu hücrelerin seçilerek sayısının otomatik olarak hesap edilmesinde, mitozlu hücrelerin etiket bilgisine göre bölge büyütme metodu uygulanmıştır. Yirmi hastanın histopatolojik görüntüsü kullanılarak görüntü alanından mitozlu hücreler seçilerek sayısı belirlenmiştir.[26]

Invaziv meme karsinomu; hücre çekirdeğindeki kromatin içeriğindeki artış ve farklılaşma ile birlikte tübüler oluşuma göre sınıflandırma yapılarak tümör derecelendirilmesi yapılmıştır [30].

Meme kanserinde hücre çekirdeğinin belirlenmesi ve Bayesian sınıflandırma ile tümörün derecesi otomatik olarak belirlenmiştir [35].

Meme kanseri evrelendirilmesi; çekirdek morfolojisi, çekirdek yapısal formu, tümör bölgesinin yapısal özelliklerine bakılarak tümör evrelendirilmesi otomatik olarak belirlenmiştir[36]

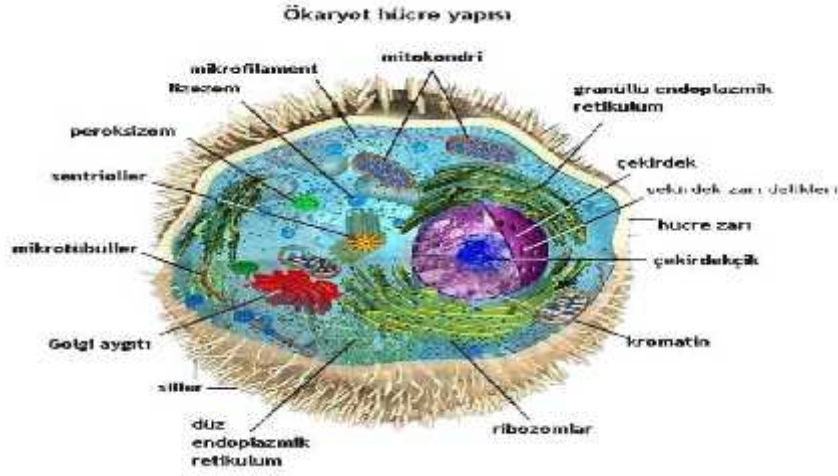
BÖLÜM 2

KANSER

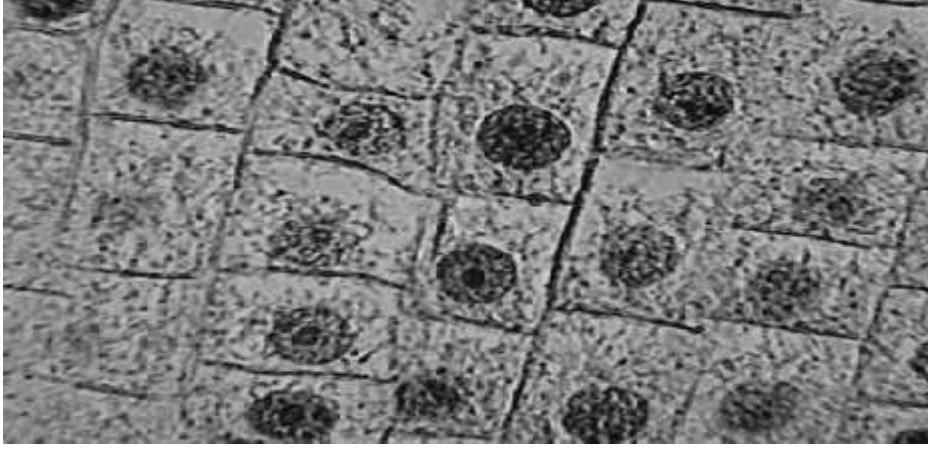
2.1.Hücre

1940'lı yıllara gelinceye kadar hücre yapısına ait bilgiler sadece 1 ık mikroskopuyla elde edilen bilgiler bulunmaktadır. Aktarımlı elektron mikroskopunun ke fiyle hücre yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgiye ula ılması sa lanmı tır. Elektron mikroskopu altında birbiriyle organize halinde bir arada bulunan pek çok organel hakkında da bilgi edinilmi tir. ekil 1.1'de genel bir hücre yapısı hücre organelleriyle birlikte gösterilmi tir. ekil 1,2'de x x ise hücrenin 1 ık mikroskopu altındaki görüntüsü verilmi tir. Latince küçük odacık anlamına gelen hücrenin 1 ık mikroskopu altındaki görüntüsü de bu tanımı do rulamaktadır [1].

Canlıların en küçük yapı ta ı olan hücre içinde binlerce biyokimyasal i lemler gerçekleşmektedir . Böylece, camlılı ın temel belirtisi olan geli me, büyüme ve ço alma sa lanmaktadır.



ekil 2.1. : Ökaryot genelle tirilmi hücre ekli ve yapısı [2]



ekil 2.2. : I ık mikroskobunda interfaz safhasındaki hücre [3]

2.2. Tümör Hücresi

Tümörler; bütün fonksiyonları ile bir ilim ve iradeyi gösteren hücrelerin, bazen kontrolden çıkarak, vazifeleri ve programları dı ında normalden çok daha hızlı bir ekilde ço almaları ile ortaya çıkarlar. [4]

Tümörleri tanımlamak amacıyla iki tür sınıflama yapılabilir. Bunlardan hekim ve hasta arasında en çok kullanılanı tümörün davranı ı ve gelecekteki beklentiler dikkate alınarak yapılandır. Buna göre tümörler iyi huylu (selim, benign) ve kötü huylu (habis, malign) olarak sınıflanırlar.

Tablo 2.1 : iyi huylu tümör ve kötü huylu tümör kar ıla ırması

[5] İyi Huylu (Benign) Tümör	Kötü Huylu (Malign) Tümör
iyi defaransiyedir. Morfolojik ve fonksiyon olarak normal dokuya benzer.	Anaplastik özellikler gösterir. Fraklı düzeyde diferansiasyon gösterir.
Yavaş büyürler veya belli bir boyuttan sonra büyümmezler. Mitoz nadirdir.	Yavaş veya hızlı büyüeyebilirler. Mitoz sayısı de i kendir.
Genellikle iyi sınırlı, çevre dokuyu infiltrate etmez.	Lokal invaziv (çevre doku içine yayılarak) dir.
Metastaz yapmaz.	Metastaz genellikle yapar.
Yineleme çok az yada yok.	Yineleme sıklıkla var.
Çekirdek kromatini ola an, normokrom	Artmış , hiperkromatik.

2.3. Kanser

Vücudumuzda tüm organlar hücrelerden oluşur. Hücreler vücudumuzun en küçük yapıtlarıdır ve ancak mikroskopla görülebilirler.

Sadelikli vücut hücreleri (kas ve sinir hücreleri hariç) bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların (vücut içi ve dışındaki) onarılması amacıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Fakat bu yetenekleri de sınırlıdır. Sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sadelikli bir hücre gerektiği yerde ve gerektiği kadar bölüneceğini bilir.

iyi huylu (benign) tümörler kanser değildir. Komşu bölgelere yayılmazlar. Sınırları belirgindir. Komşu dokuları eritmezler. Bu hücreler, onkogen yani farklılaşmışlardır (mutasyon) ancak yine de orijinlerini tahmin etmek mümkündür. Tamamen çıkartıldıktan sonra genellikle tekrarlamazlar.

Kötü huylu (malign) tümörler ise kanser olarak adlandırılır. Komşu organ ve dokulara yayılırlar, kemik doku ile karıştıktlarında onu dahi eritirler (rezorbsiyon). Sınırları belirsizdir. Malign tümörü oluşturan hücreler o kadar farklılaşmışlardır ki orijinlerinin ne olduğunu söylemek imkânsızdır. Lenf ve kan yoluyla uzak organlara da yayılırlar.

Buna karşın kanser hücreleri, bu bilinci kaybeder, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri (kitleleri) oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkı sıkıya tutabilirler, içine sızabilirler yada tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştuktan tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşım aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir.

Kanserler oluşturmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. [6]



ekil 2.3 : Kan damarları oluşumu. [7]

2.3.1. Kanser Oluşumu

Kanserlerin yaklaşık %80-90'ı çevresel ve/veya davranış faktörleri tarafından meydana gelir ve önlenmesi potansiyeli vardır. Kalıtım yoluyla kanser meydana gelmesi olasılığı çevresel faktörlere oranla çok daha azdır. X-ışınları, UV (ultraviyole-morötesi) ışınları gibi fiziksel ve bazı ilaçlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kimyasal faktörlerin yanında virüsler de biyolojik olarak normal karaktere sahip bir hücre kültürünü transforme ederek kanser oluşturabilirler.

Kimyasal karsinojenler, tümörü yayı uygulandığı yerde (örn: cilt) veya absorbe edildiği yerde (örn: bağırsak) ya da metabolizmanın durumuna göre karaciğer, böbrek gibi organlarda, bazen de direkt olarak alakası olmayan bir yerde meydana getirirler. Fakat, karsinojene maruz kalma kanser oluşturmak için tek başına bir sebep değildir. Karsinojenler ancak uygun yer ve zamanda kanser oluşturabilirler.

Sayabileceğimiz bazı kimyasal karsinojenler bunlardır:

- Hidrokarbonlar: baca temizleyicileri, boya endüstrisinde kullanılan maddeler
- Aflatoksin (küf mantarı tarafından sentezlenir)
- Nikel, krom

- Sigara (nikotin, tar)
- Yiyecek katkıları
- Birçok ilaçlar
- Parfümlerde kullanılan bazı kimyasallar

Fiziksel faktörlerin, kanserojen kimyasal maddelerin veya onkojenik (kansere neden olan) virüslerin konak hücre genomu ile etkileimleri sonucu hücrelerde ve farklı antijenite kazanmaktadır. Bir normal hücrenin kontrolden çıkarak hızla bölünmesiyle oluşan kanserli hücrede birçok anormal doku antijeni belirmektedir. Tümör hücrelerinde yeni yeni antijenler oluşmakta ve normal antijenlerin kaybına veya değişimine neden olabilmektedir. Erken fetal dönemde, normalde bulunan protoonkogenlerin (kansere sebep olabilme potansiyeli olan gen) farklılaşmasıyla anormal genler oluşmakta ve bunlara selüler onkogenler adı verilmektedir.

2.3.2.Kanser Çeşitleri

Dünya çapında ölüm sebeplerinin başında kanser hastalıkları gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yapılan araştırmasına göre, tüm ölümlerin yaklaşık % 13'ü kanser hastalıklarından olmaktadır. En fazla ölüm 1,4 milyon kişi sayısı ile akciğer kanserinde olurken, meme kanserinden ölen kişi sayısı 460.000'dir. [8]

Deri Kanseri: Cilt kanseri sık görülen kanserlerdendir. Uzun süre kuvvetli güneş ve ultraviyole ışınlarının etkisi başlıca sebepleridir. Daha çok çiftçi ve gemici gibi açık havada güneş altında çalışanlarda görülür. Güneş ışınının yanı sıra bazı kimyasal karsinojen maddelerin imalatında çalışanlarda da deri kanseri görülmektedir. Diğer kanserlere oranla çok daha sık görülmesine rağmen cilt kanserinde ölüm çok nadirdir. Cilt kanserinin teşhisi diğer kanserlere göre nispeten daha kolaydır. Vücudun görülebilen ve yüzeysel bir yerinde meydana geldiği için teşhis edilebilmektedir. Cilt kanserleri gerekli tedaviye iyi cevap verir.

Göz Kanseri: Görme duyusunun alıcı organı gözbebeğidir. Göz kapakları, gözyaşı bezi ve kaş kanserleri de vardır. En önemlisi gözbebeği kanseri iki tiptir: Biri daha ziyade çocuklarda, diğeri ise yaşlılarda görülür. Çocuklarda görülen teşhisi uzman doktor tarafından özel alet muayenesi ile sağlanır. Erken teşhis edilen vakalarda tedavi ile hastalık yok edilir. Geç kalınmış vakalarda ameliyatla gözbebeğini çıkarmak gerekir. Diğer tip ise genelde yaşlılarda görülür ve daha yavaş gelişir. Teşhis ve tedavi yöntemleri aynıdır. Erken teşhisi başarıyla yüksektir. Diğer göz kanserleri ise daha ziyade yaşlılarda görülür.

Gırtlak Kanseri: Gırtlak kanserinin ilk belirtisi ses kısıklı ıdır. Gırtlak kanseri sigara kullananlarda daha fazla görölmektedir. Erken te his edilen vakalarda ameliyat gerekmeden radioterapi ve ilaçla çok iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Akci er Kanseri: Akci er kanserinin belirtileri belirtileri ü üme,bron it, ve di er solunum hastalıklarından rahatsız bir insanın ikayetleri ile aynıdır. Akci er kanseri daha ziyade 50 70 ya larında görölmektedir. Di er taraftan sosyoekonomik ya antıları dü ük gruplarda akci er kanseri daha sık görölmektedir. Bunun nedeni sigara içme oranının bu gruplarda daha fazla olmasına, içilen sigaranın filtresiz, yüksek katranlı ve nikotinli olması gibi sebeplere ba lanmaktadır. Akci er kanserinin di er hastalıklara göre ölüm oranı daha fazladır. Tedavisinde üç yöntem vardır. Ameliyatla hasta kısmı çıkartmak, ameliyat sahasının radioterapi ile tedavi, ilaçla tedavi (kemoterapi). Henüz ba langıç safhasında olan vakalarda kemoterapi ba arılı sonuçlar vermektedir.

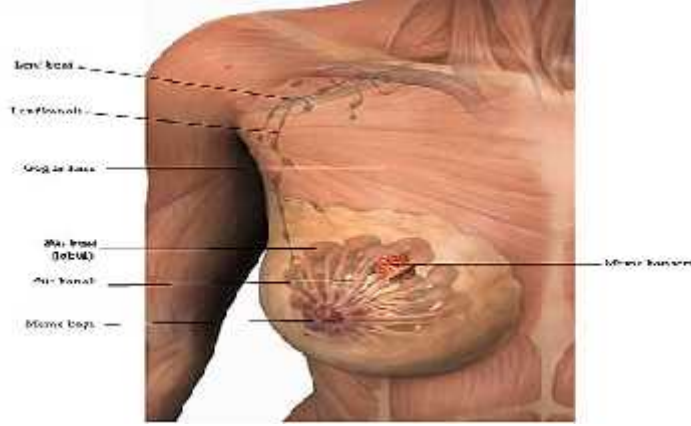
Mide Kanseri: Mide kanseri genellikle 45-60 ya larında görölmektedir. Erkeklerde kadınlara nazaran bir kat daha fazla görölmektedir. Mide kanserinin en önemli sebebi beslenmedir. Yiyecekler içinde bulunan çe itli kansorejenler, pi irme ekilleri, yiyecekler ve içeceklerin çok sıcak veya çok so uk içilip yenilmesidir. Ayrıca mide ülseri ,gastrit gibi hastalıklar da mide kanserine zemin hazırlarlar. Mide kanserinin belirtileri ;hazım güçlü ü, i kinlik,dalgınlık hissi, bulantı, kusma, mide kanamasıdır. Mide kanserin tedavisinde en kesin metod ameliyatla hasta kısmın çıkartılmasıdır. Kanserin eksikli ine ve yayılma derecesine göre ameliyattan sonra radioterapi ve kemoterapi uygulanır. Tedavide elde edilecek ifa derecesi hastalı ın erken veya geç te hisine ba lıdır.

Karaci er Kanseri: Karaci er kanseri iki türdür. Birincisi primer dedi imiz ana kanserdir. Yani kanser esas ve ilk olarak karaci erde ba lamı tır. kincisi ise, kanser vücudun ba ka bir yerinde ba lamı sonradan o kanserin hücreleri kan yoluyla gelerek karaci erde yavrula ması sonucu ortaya çıkmasıdır. Buna da seconder veya metastatik karaci er kanseri denir. Karaci er sirozu, karaci er iltihaplanmaları, beslenme bozuklukları, alkol alı kanlıkları karaci er kanserine sebep olmaktadır. Karaci er kanserlerinde karaci er ve mide bölgelerinde a rı ve karaci erde büyüme en sık görülen belirtilerdendir. Karaci er kanserinin tedavisi ameliyattır. Kemoterapi ve radioterapi fazla yararlı olmamaktadır.

Lösemi (Kan Kanseri): Lösemi ; lökositlerin anormal bir ekilde ço alması, gerek bulundu u gerekse çevresindeki hücreleri parçalaması sonucu olu ur. Ayrıca radyasyon ve

röntgen ı nları da insanlarda lösemiye sebep olmaktadır. Löseminin tedavisi lökositlerin anormal bir ekilde ço almasını önlemektir. Bu da ilaçla tedavidir. Lösemi iki gruba ayrılır; Akut (hızlı geli en) lösemiler, kronik (yava geli en) lösemilerdir. Akut lösemilerin büyük bir kısmında hastalık uzun sürmekte ve ölüm oranı yüksektir. Kronik lösemilerde ise hastalık daha uzun sürmekte ve ölüm oranı nispeten daha azdır.[9]

2.3.3. Meme Kanseri



ekil 2.4. : Meme Kanserinde Tümör [17]

Kadın memesi, ya , ba doku ve çok sayıda küçük süt bezinden meydana gelir. Kadının bebe i varsa, emzirmenin gerçekleşebilmesi için süt kanal adı verilen küçük tüplerden meme ucuna ilerler. Meme kanseri genellikle meme dokusunda bir kitle ekinde ortaya çıkar, ancak memedeki kitlelerin ço u kanserli de ildir.

Memede olu an habis (kötü huylu) tümörlerdir. Kontrol edilemeyen hücre olu umunun sonucudur. Di er organlara sıçrama olasılı ı vardır. Kanser hücreleri di erlerine oranla daha çabuk büyür. Habis bir tümör mamografide görmenize veya, gö sünüzde elinizle hissedecek hale gelene dek be le yirmi yıl arasında bir süre geçebilir. Amerikan Kanser Derne ine göre en çok rastlanan belirti memede bir yumru veya, sertle medir. Di er belirtiler, memelerin dı hatlarında de i iklik, örne in bir gö sün di erinden i kin olması gibi, meme derisinde düzle me veya çukurla ma, kırmızılık veya, portakal kabu una benzer pütürlü bir görünü tür. Meme ba ları geri çekilebilir, memeden bir akıntı gelebilir.

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen ve ölüme neden olan kanser tipidir. WHO ve IARC'ın (International Agency for Research on Cancer) ortak raporuna göre her yıl dünyada 1.000.000 kadında meme kanseri geli mekte ve 370.000 kadın ise bu

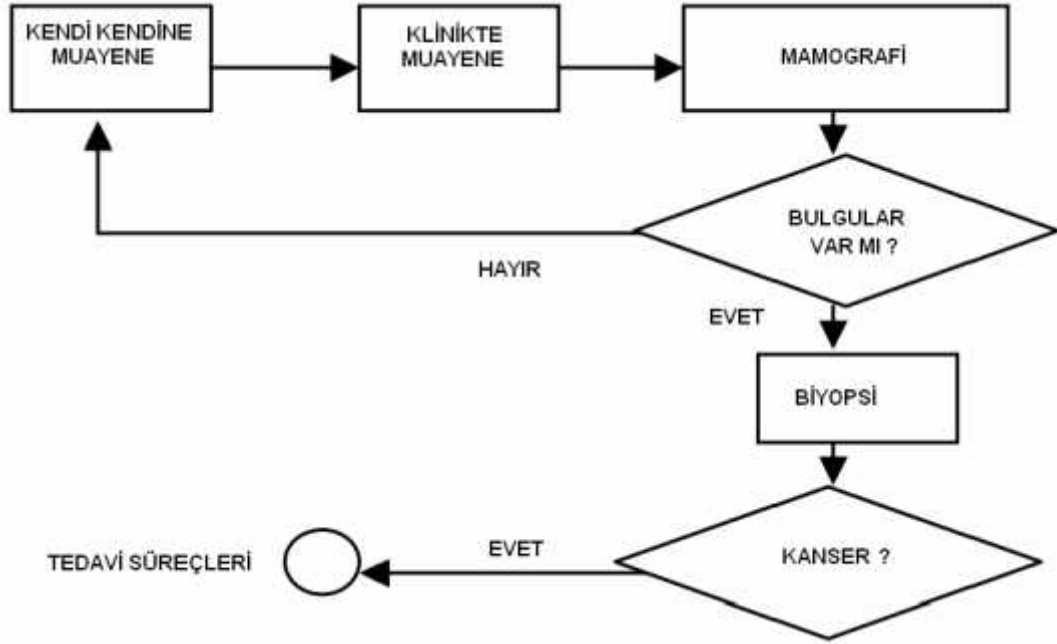
hastalıktan ölmektedir. Sadece Avrupa'da her yıl 340.000 yeni meme kanseri olgusu gözlenmektedir. ABD'de ise yılda 184.000 yeni meme kanseri gözlenmekte olup, akci er kanserinden sonra tüm kanser ölümleri arasında %18 ile ikinci ölüm nedeni olarak bildirilmektedir.

Dünyada meme kanseri görülme sıklı ı yıllık ortalama %0,5 oranında artmaktadır. Ancak görülme sıklı ındaki bu artı a kar ın, geli mi Batı ülkelerinde mortalite oranında az da olsa gerileme gözlenmektedir. Di er taraftan meme kanseri sadece kadınlara özel bir hastalık de ildir. Tüm meme kanserlerinin yakla ık %1'i erkeklerde görülmektedir. Meme kanseri erkeklerde görülen tüm kanser çe itlerinin %0,2'sinden ve ölümlerin ise %0.14'ünden sorumludur.[11]

Türkiye'de 1999 yılında 8.879 olan meme kanserli kadın sayısı, 2003 yılında 12.772'ye yükselmiştir. Ayrıca ülkemizde tüm kanserlerin %24.1'ini meme kanserlerinin oluşturdu u belirtilmektedir. [10]

2.3.4. Meme Kanseri Tarama Yöntemleri

Bayanlarda meme kanserinin teshisinde ilk asamada hastanın kendi kendini muayene etmesi ile baslar. Hasta, meme dokusu içerisinde sert bir kitle, ciltte içine çökme veya sisme, meme ucunda akıntı vb. belirtiler tespit ettiğinde doktor incelemesinde klinik muayenesini yaptırır. Gelişmiş ülkelerde hasta kendi kendisine bir belirti tespit etmese bile 40 yaşını geçen bayanlarda her yıl bir kez düzenli olarak klinikte doktorun elle muayenesi ve mamografi testinin yapılması önerilmektedir [12]. Doktor elle muayene ve mamografi sonucunu değerlendirir, kanseri çağrıtıran bulgular tespit etmisse hastadan biyopsi alınmasını ister. Sekil 1.5'de gösterildiği üzere, biyopsi incelemesinden sonra kesin olarak meme kanseri teshisi konulabilir.



ekil 2.5. : Meme Kanseri Te his Basamakları [13]

Kendi Kendini Muayene

Bu i lem hem ucuz ve hem de risksiz bir i lemdir. Özellikle 40 ya ından sonraki kadınlara bu yöntem hem ö retilmeli, hem de tavsiye edilmelidir. Bu e kilde tümörler daha küçük i ken ve aksiller metastaz yapmadan hastaların hekime ba vurması sa lanır. Ailesinde meme kanseri olan risk grubundaki kadınların 30 ya ından itibaren düzenli olarak kendi kendilerini muayene etmeleri uygun olacaktır. Hem memenin yo unlu u ve hem de hassasiyet yönünden adet gören kadınların adetlerinin bitiminden sonraki hafta muayene olmaları gerekirken, adet görmeyen kadınların her ayın aynı günü muayene yapmaları daha uygundur.

Memenin Fizik Muayenesi

Meme kanserinin erken saptanabilmesi için Amerikan Kanser Derne i 20–40 ya larındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 ya ından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir.

Mamografi

Mamografi meme kanserini palpable hale gelmeden 2 yıl önce belirleyebilmektedir. Mamografinin kullanılmaya başlanması ile küçük meme kanserlerini invazyon yapmadan ve meme dı na yayılmadan önce tespit etmek mümkün olmaktadır. Amerikan Kanser Derne i ve birçok kurulu asemptomatik 35–40 ya ları arasındaki kadınlarda daha sonraki mamografiler ile kar ıla tırmada esas olu turması için mamografi çekilmesini, 40–49 ya ları arasında kadınlarda 1–2 yılda bir, 50 ya ın üzerindekielerde ise her yıl mamografi çektirilmesini tavsiye etmektedir. Sonuç olarak tarama mamografisi meme kanserini erken evrede tespit etmesi, mortaliteyi azaltması, meme koruyucu cerrahi yapma oranını artırması ve sistemik tedavi oranını azaltması gibi avantajların yanında gereksiz biyopsi oranını, radyasyon oranını ve gereksiz tanısal i lemlerin sayısını artırması gibi dezavantajlara sahiptir.

Klinik

Meme kanserli kadınların %70'inde ilk bulgu memede genellikle a rısız, sert ve hareketsiz bir kitlenin varlı ıdır. Genelde etrafındaki meme dokusu ile beraber hareket eder ve bu özelli iyle fibroadenomdan ayırt edilir. Kitlenin sınırları ço u kez iyi tayin edilemez. Üzeri düzensiz bir yüzeye sahiptir. Bazen kitle memede asimetri yaratabilir ya da gözle fark edilecek boyuta ula abilir; bu durum kolları yukarı kaldırma ya da öne e ilme ile daha belirginle ebilir. Meme içerisinde büyüyen tümör Cooper ba larını infiltre etti inden bu ba ların kısalmasına neden olabilir. Bu durum ise deriyi tümöre do ru çekerek derinin retraksiyonuna neden olur. Meme asinuslerini saran lenf damarlarına giren tümör hücreleri memenin yüzeysel ve derin pleksuslarına ta ınarak bir yandan bölgesel lenf bezlerine giderken özellikle subareolar pleksustan çıkan dallarla meme derisi lenfatiklerine ta ınır. Lenf akımında yava lama ile deri ve deri altı dokusunda ödeme neden olur. Deri kalınlı ır, kıl follikülleri içeri do ru çekilmi gibi kalır ve bu durum deriye portakal kabu u (peau d'orange) görünümü kazandırır. Peau d'orange ileri evre meme kanseri belirtisidir. Lenfatiklerin tıkanıklı ının devamı ile deride eritem olur, zamanla beslenmesi daha da bozularak ülserasyonlar ba lar. Lenfatiklere yerle en tümör hücrelerinin ço almaya devam etmesi ile satellit nodüller geli ir.

Derin planda olan tümörler bazen arkaya do ru büyürken önce pektoral kasın fasyasını, sonra da pektoral kası ve toraks duvarını tutar. Bu durumda hasta rahat pozisyonda bile muayene edilirken meme hareket ettirilemez.

Memenin santral kadranında yer alan bir tümör bazen meme ba ını içeri do ru çekerek meme ba ını retraksiyona u ratır. Genelde çift taraflı olan retraksiyonlar yapısal olurlar.

Ancak tek taraflı retraksiyon durumunda kronik enfeksiyonlar ve enflamasyonların da olabileceği akılda tutulmalıdır. Kanser nedeni ile oluşan kitlelerin büyük çoğunluğu (%45) üst dış kadranda yer alırlar. Bunu %25 ile santral bölge izler. Üst iç kadranda %15, alt dış kadranda %10 ve alt iç kadranda %5 sıklıkla görülür. Bu dağılım meme kadrانlarının içerdiği meme dokusu ile paralellik gösterir. Meme dokusunun koltuk altı (Spence's tale) uzantısında da kanser gelişme ihtimali olduğundan bu bölge de muayenelerde dikkatle kontrol edilmelidir. Meme kanserli kadınların yaklaşık %10'unda ilk belirti meme başı akıntısı olabilir. Spontan akıntının %90'ına yakınının altında benign bir olay yatsa da akıntının nedenini ortaya çıkararak araştırma ve incelemelerin yapılması gerekir. Spontan meme başı akıntı sebepleri arasında puberte, gebeliğin son trimesteri, laktasyon başlangıcı, uzun süre oral kontraseptif kullanımı ve klimakteryum sayılabilir. Malign nedenlerle oluşan meme başı akıntısı hemen her zaman tek taraflı, tek bir porustan ve spontandır. Areolaya başı yapıldığında her zaman aynı tek porustan gelir. Seröz, seröz-kanlı veya kanlı olabilir. Bazen bir kitle akıntıya eşlik eder.

Hastaların %2'sinde kanser kendini önce meme başı, daha sonraları areolayı da içine alabilen egzamatiform bir lezyon veya erozyon, ileri dönemde ise ülserasyon ile ortaya koyabilir.

Hastaların %2-4'ünde kanser enflamasyon, enfeksiyon bulguları ile ortaya çıkar. Peau d'orange görünümü mevcuttur. Lokal ısı, hassasiyet ve ağrı vardır. Meme bütünü ile büyümüş ve sertleşmiştir. İçinde herhangi bir kitle palpe edilemez. Bu görünümü dolayısıyla inflamatuvar meme kanserli hastaların önemli bir kısmı uzun süreler antibiyotik tedavisi görür. 1-2 haftalık antibiyoterapiye cevap vermeyen olgularda biyopsiye başvurulmalıdır. Meme polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %50'sinde ikâyet memede ağrıdır. Ancak meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda özellikle de ilk dönemlerde ağrı olmaz. Klinik bulgu vermeyen ve yalnızca ağrı ikâyeti ile başvuran meme kanseri seyrekdir. Meme muayenesi kesinlikle aksiller, intraklavikuler ve supraklaviküler bölgelerin de kontrolü ile bitirilmelidir. Aksillada sert, 5 mm.den büyük lenf bezlerinde metastaz düşünülmelidir.

Biyopsi

Cerrah hastanın anamnezini aldıktan ve fizik muayenesini yaptıktan sonra, tanıyı do rulayacak tüm uygun radyolojik tetkikleri yaptırmalıdır. Bu a amada kitlenin palpable veya nonpalpable olmasına göre uygulanacak biyopsinin ekline karar verilmelidir. Memede olu an lezyonların, özellikle de meme kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konur. üpheli radyolojik bulgular, üpheli fizik muayene bulguları, uygun tedaviye ra men 15 gün içinde iyile meyen meme ba ı ve areoladaki egzamatiform lezyon, erozyon ve ülserasyonlar, palpable aksiller lenf nodlarının varlı ı, geçirilmi meme kanseri, ailesel meme kanseri hikâyesi gibi durumlar biyopsi yapmak için güçlü sebepleri olu tururlar.

Kullanılabilecek biyopsi yöntemleri arasında ince i ne aspirasyon biyopsisi (AB), kesici i ne biyopsisi (tru-cut; core), insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi ve ABBI (advanced breast biopsy instruments) gibi yöntemler bulunmaktadır.

nce ne Aspirasyon Biyopsisi

AB ince bir i ne ve bo bir enjektör aracılı ı ile kitleden hücre alınması prensibine dayanır. AB için 22–25 numara bir enjektör i nesi, 10 cc.lik enjektör, lam ve %95'lik alkol gereklidir. AB'de hücre alındı ndan materyal sitolojik yöntemlerle incelenir ve sitolojik tanı konur. Kolay, ucuz, her ortamda ve her zaman uygulanabilen bir tekniktir. Herhangi bir komplikasyona yol açmaz. Meme içersinde farklı yerlerde birden fazla lezyon varsa hepsine aynı seansta uygulanabilir. AB'de i ne yoluyla tümör hücrelerinin memeye veya deriye ekilme olasılı ı 1/20.000 olarak tahmin edilmektedir. En önemli sakıncası yanlı negatiflik ihtimalinin varlı ıdır.

Kesici ne Biyopsisi (Core; Tru-Cut)

Kesici özellik ta ıyan bir i ne ile kitlenin içersinden doku parçası alınmasıdır. Bu i lem için farklı tipte i neler geli tirilmi tir. nenin kalınlı ı arttıkça alınan doku daha iyi sonuç verir. Ancak bu durum da kanama ve hematom riskini artırır. Ayrıca toraksa dik olarak yapılan atı larda pnömotoraks riski de mevcuttur. Bu yöntemle doku parçası alındı ndan histolojik yöntemlerle tanı konur.

Insizyonel Biyopsi

Memedeki kitlenin tanı koymak amacıyla sadece bir kısmını çıkartmak i lemdir. Klinik olarak tümör dü ünölüp neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda hem tanıyı kesinle tirmek, hem de reseptör durumu ile prognozu etkileyen di er parametreleri saptamak için gerekti i kadar doku almak imkânı vardır. nflatuvar kanser dü ünülen durumlarda deriyi de içine alarak yapılacak insizyonel biyopsi ba vurulacak tek yöntemdir.

Eksizyonel Biyopsi

Meme içerisindeki lezyonun tümünün çıkarılması prensibine dayanmaktadır. Bu yöntem benign lezyonlarda tedaviyi de beraberinde getirirken tümör dü ünölüp meme koruyucu ameliyat planlanan hastalarda meme için yapılacak i lemin bitirilmis olmasını sa lar. Tümör dü ünülen ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastaların eksizyonel biyopsilerinde lezyon, etrafındaki makroskopik olarak normal görünen 1 cm.lik meme dokusu ile birlikte çıkarılmalıdır ve kenarları i aretlenmelidir.

Stereotaktik Biyopsi

Stereotaktik cihazlar lezyonun meme içerisindeki horizontal, vertikal ve derinli ini saptayarak, lezyonu lokalize etmeye yönelik geli tirilmis cihazlardır. Tüpe e it açılar verilerek elde edilen görüntülerle lezyonun derinli i belirlenir ve stereotaktik ünitelerde lezyon koordinatları hesaplanarak cerrahın lezyonu konulan tel kılavuzlu unda çıkarmasına yardımcı olunur.

Görüntüleme

Memenin görüntüleme yöntemleri arasında mamografi, galaktografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, dijital mamografi, bilgisayar yardımlı tanı ve radyonüklid görüntüleme sayılabilir.

Mamografi

Meme hastalıklarının görüntülenmesinde en önde gelen yöntemdir. Sensitivitesi %85–90 arasında bildirilmektedir. Günümüzde mamografinin asıl rolü tarama amacıyla kullanılmasıdır. Bunun yanında, semptomatik olgularda tanı amaçlı, tanı konmuş hastalarda tedavi planlanması için ve tedavi sonrasında takipte kullanılan ana görüntüleme yöntemidir.

Tarama mamografisi

Mamografinin tarama için kullanılmasındaki amaç, son yıllarda meme kanseri görülme sıklığındaki artışa karşın, hastaları daha iyi prognozu ve tedavi şansını bulan erken evrelerde yakalayabilmektir. Dünyada kabul gören genel e ilim tarama programlarında 40 ya üstü kadınlarda mamografinin fizik muayene ile birlikte yıllık olarak uygulanmasıdır. Bu yöntemle tüm dünyada mortalitede %15-40'luk bir azalma sağlanmıştır.

Tanı Amaçlı Mamografi

Mamografinin tanısal amaçlı kullanılması endikasyonları arasında kitlenin semptomu olanlarda palpable olmayan lezyonların saptanması, palpable kitlesi olanlarda ultrasonografi ile birlikte kitlenin değerlendirilmesi ve palpable kitlesi olup AB veya açık cerrahi biyopsi ile malign olduğu kesinleşen olgularda tedavinin planlanması bulunmaktadır.

Takip Amaçlı Mamografi

Mamografi tedavinin bitiminden sonraki dönemde hastanın takibinde fizik muayeneye yardımcı olan önemli bir yöntemdir. Takip amacıyla mamografi; neoadjuvan kemoterapi alanlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, meme koruyucu cerrahide radyoterapi öncesi postoperatif kontrol ve tedavinin tamamlanmasından sonra yineleme açısından uzun dönem takipte kullanılmaktadır.

Meme kanserinin mamografik bulguları arasında spiküler-mikrolobüle-düzensiz konturlu kitleler, gruplaşma veya kümeleme gösteren pleomorfik ekilli mikrokalsifikasyonlar, parankimal distorsiyon, asimetrik dansite artışı, fokal duktal dilatasyon, yeni oluşan dansite ve özellikle ileri evre tümörlerde tümöre komşu deride fokal kalınlaşma ve retraksiyon ekinde görülebilir.

Birads

Mamografi ile saptanan lezyonların yorumunda standart bir yöntemin kullanılması hastanın yönlendirilmesini kolayla tırmaktadır. Ayrıca radyologların kendi aralarında ve klinisyenlerle radyologlar arasında ortak bir dilin olması ileti imi kolayla tırmaktadır. Bu amaca yönelik olarak American College of Radiology tarafından Breast Imaging Radiology Reporting and Data System (BIRADS) olarak adlandırılan ve mamografi yorumlamasında standart bir terminoloji geli tirilmi tir. Bu sistemde mamografide saptanan lezyonlar yorumlanırken 7 grupta sınıflandırılır:

Tablo 2.2 : Mamografide saptanan lezyonların gruplandırılması

Kategori	Değerlendirme	Açıklama
0	yetersiz mamografi	ultrasonografi vb. ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var
1	negatif	yorumlayacak herhangi bir patoloji yok
2	benign bulgular	kalsifiye fibroadenom vb. benign olduğu mamografide kesin olarak söylenebilecek bulgular
3	olası benign	çok yüksek ihtimalle benign olan ancak lezyonun stabilitesini kanıtlamak için kısa dönem takip önerilir
4	şüpheli	kanserin karakteristik belirtileri olmamakla beraber malignite olasılığı bulunan ve biyopsinin mutlak göz önünde bulundurulması gereken lezyon
5	yüksek ihtimalle malign	tipik olarak malignite kriterlerini taşıyan lezyon, tanıyı biyopsi ile mutlak kesinleştirmek gerekir
6	malign	patolojik değerlendirme ile malign tanısı alarak gelmiş lezyon

Galaktografi

Galaktografi meme ba ından gelen patolojik akıntıları de erlendirmek amacıyla, laktiferöz kanalların kontrast madde ile de erlendirilmesi esasına dayanır. Patolojik akıntılar arasında tek veya birden fazla kanaldan, genellikle unilateral, spontan, seröz-bulanık-kahverengimsi/ye il renkli; kanlı; belirgin sitolojik bulguları olan tarzdekiler sayılabilir. Galaktore veya bilateral/kansız, sitolojik anomaliler olmayan akıntılarda galaktore kontrendikedir. Patolojik akıntı kronik enflamasyon, papilloma, papillomatozis veya nadiren de intraduktal-invaziv karsinom nedeniyle olabilir. Bulgular arasında normal duktal sistem, kanal ektazisi, kanalın dolma defekti veya devamlılı ının bozulması sayılabilir.

Ultrasonografi

Bugünkü gelişimi ultrasonografi sistemleri de er uygun şekilde kullanılırsa mamografik tanıya önemli katkıda bulunmakta ve eksizyonel biyopsi oranını azaltmaktadır. Ultrasonografinin meme patolojilerindeki endikasyonları arasında; kitlelerdeki solid-kistik ayırımı, yoğun memelerde mamografide saptanamayan palpable kitleler, genç kadınlardaki palpable kitlelerin de erlendirilmesi, lokalizasyonu nedeniyle mamografide de erlendirilemeyen kitleler, apse de erlendirilmesi, lenf nodlarının de erlendirilmesi ve girişimsel radyolojide rehberlik sayılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI morfolojik bulgular ile fonksiyonel bilgileri kombine ederek invaziv meme kanserinin saptanmasında kullanılan en hassas görüntüleme yöntemidir. Mamografik ve klinik olarak tanı konulamayan, erken evre meme kanserinin saptanmasında ve meme kanseri taramasında kullanılmakla birlikte benign ve malign lezyonları ayırmada özgüllüğü ve pozitif öngörü de erlidir. MRI incelemede malign lezyonların kontrast tutulumları vaskülarite, kapiller permeabilite artışı ve normal meme dokusuna oranla daha geniş ekstrasellüler alana sahip olmaları ile açıklanmaktadır. Endikasyonları arasında; silikon protez rüptünün de erlendirilmesi, silikon protez ve meme kanseri şüphesi, meme tümörü nedeniyle koruyucu cerrahi uygulanan olgularda nüks tümörskar dokusu ayırımı, meme kanserinde evreleme, aksiller lenf nodu pozitif olan ancak klinik ve radyolojik olarak tanı konulamayan primer meme kanserinin saptanması sayılabilir.

Dijital Mamografi

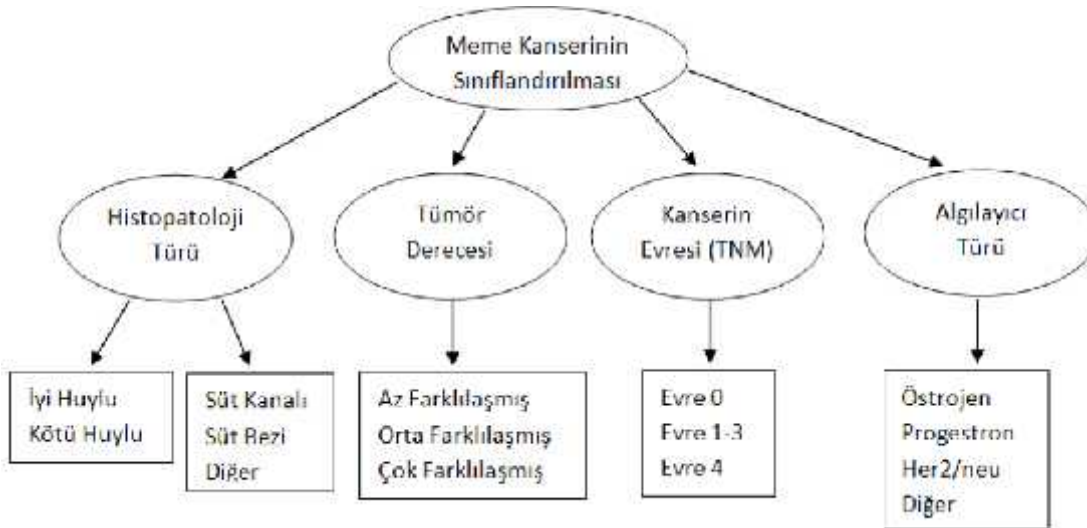
Konvansiyonel mamografideki birçok teknik gelişmelere rağmen ekran-film teknolojisinin bazı özellikleri olası daha ileri gelişmeleri sınırlandırmaktadır. Dijital mamografinin avantajları; kötü mamografik tekniklere bağlı tekrarlanan tetkikleri ortadan kaldırılması, sayısal depolama, sayısal bilgi transferi ile merkezler arası iletişim, bilgisayar destekli tanıya izin vermesi, hastanın aldığı radyasyon dozunun daha düşük olması ve kaset-karanlık oda-banyo ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. Diğer yöntemler arasında pozitron emisyon tomografi (PET) ve sestamibi sintimamografi kullanılmaktadır.

Evreleme

Meme kanserinde do ru yapılmı bir evreleme hem uygun bir tedavinin yapılmasını ve hem de kullanılan de i ik tedavi yöntemlerinin etkili ini gözlemeleme imkânını sa lar. Standart bir evreleme sistemi ile ulusal ve uluslar arası platformda hastaların gidi atının farklı merkezlerce kar ıla tırılabilmesini, hem de tedavi yöntemlerinin etkinli i hakkındaki bilgi birikimini sa lar. AJCC'in (American Joint Comitte on Cancer) bu maksatla 2002'de revize etti i son evreleme sisteminde iki önemli de i iklik göze çarpmaktadır. Bunlardan birincisi mikroskobik metastatik lezyonların saptanması ve tanımlanması ile ortaya çıkan de i iklikler, ikincisi ise lenf nodu metastazlarının yerleri ve sayıları ile ortaya çıkan de i ikliklerdir.[15]

2.3.5. Meme Kanseri Sınıflandırılması

üpheli bölgeden alınan doku örneği eger kanser gösterirse, elde edilen sonuçlar Sekil 1.6'te gösterilen konu başlıklarında kanserin türü ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi verir.



ekil 2.6. : Kanserin Sınıflandırılması

Genel olarak biyopsi sonuçlarından a a ıdaki bilgileri elde etmek mümkündür [14].

- Kanserin yayılmacı olup olmadığı,
- Kanserin derecesi; kanserli hücrelerin ne oranda sa lıklı hücrelere benzedi i,
- Ba ka bir söyleyi le tümör derecesi,
- Kanserin hormonal tedavilere duyarlı olup olmadığı, kanserli hücrelerin çok sayıda Her-2 büyüme proteinleri içerip içermedi i.

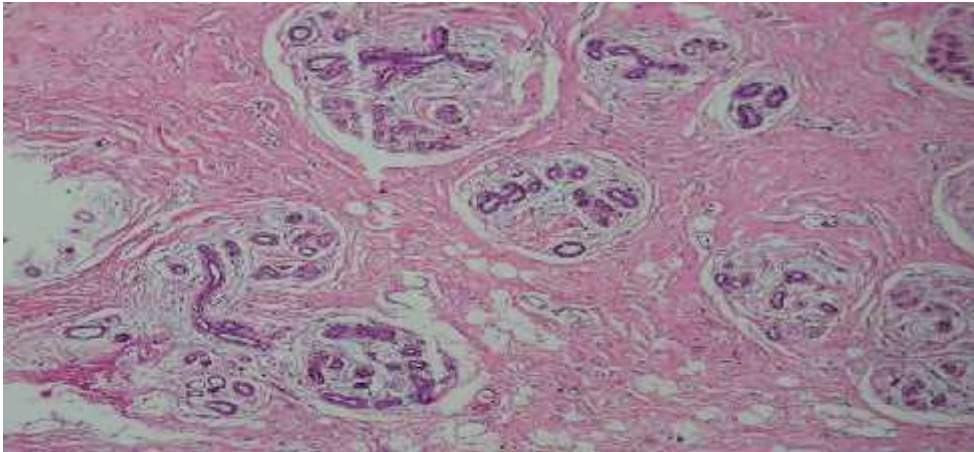
Bu sonuçların yanı sıra, kanserli doku hücrelerinin genetik özelliklerini ve moleküler yapısını inceleyen ileri düzey laboratuvar testleri de yapılmaktadır.

2.3.6. Doku Yapısında Meme Kanserinin Yaygın Türleri

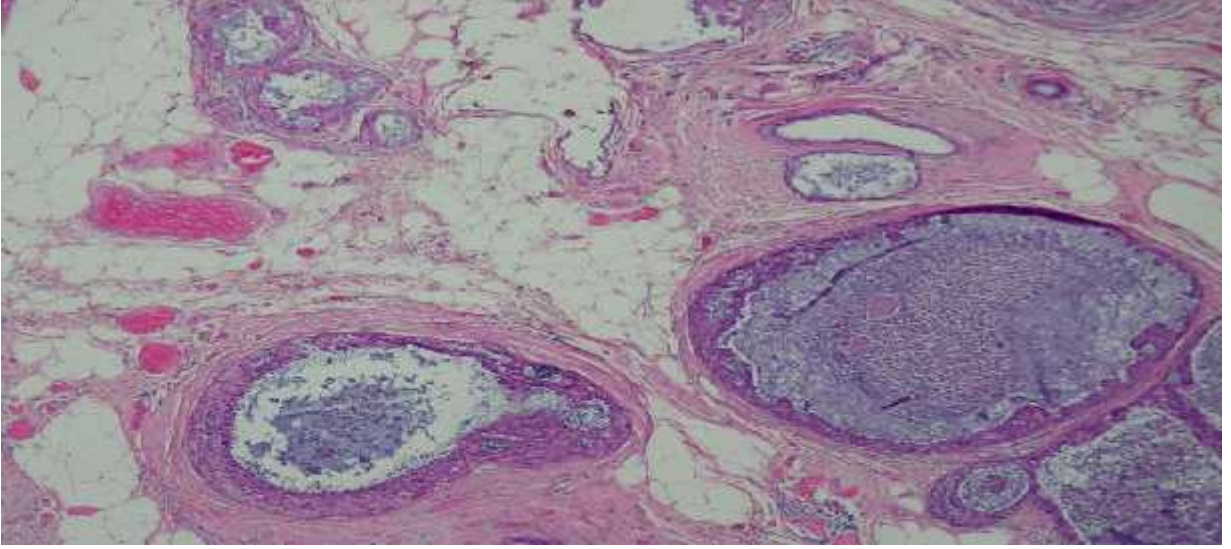
Meme kanserinin en yaygın türleri; ya süt taşıyan kanallarda oluşan süt kanalı kanseri ya da süt bezlerinde oluşan süt bezi kanseri olarak bilinir. Kanserin meme dokusu üzerinde nerede olduğu mikroskop incelemesi ile belirlenir. Şekil 1,7’te, 40x büyütme için mikroskop altında Hemotoksilin Eosin (HE) boyanmasında normal bir meme dokusuna örnek görüntü verilmiştir. [15]. Meme kanserinin adlandırılması yapılırken kanserin nerede olduğunun yanı sıra kanserli hücrenin davranış biçimine de bakılır.

2.3.6.1. Yayılmacı Olmayan

Latince’de yerinde manasına gelen (in situ) kelimesiyle de tanımlanan bu davranış biçiminde, kanserli hücreler oluştuğu yerde kalırlar, süt bezleri yahut kanalları dışındaki meme dokusuna yayılmazlar. Yayılmacı olmayan meme kanseri türleri içerisinde en çok görüleni yayılmacı olmayan süt kanalı kanseridir (DCIS). Bu kanser türünde, kanser hücreleri süt kanallarının iç duvar yüzeyinde hapis kalırlar ve dışarı yayılmazlar.(Şekil 2.8). Uygun bir tedavi yöntemiyle bu kanser türünde başarılı sonuçlar alınabilmektedir.



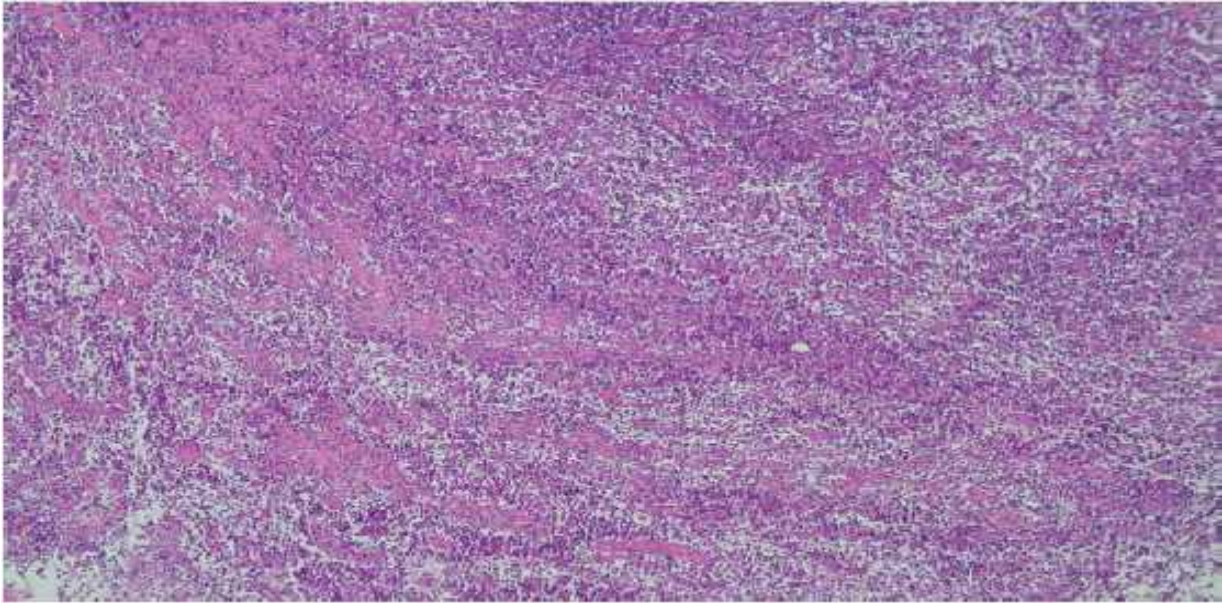
Şekil 2.7 : HE boyanmasında normal bir meme dokusunun görünümü [15]



ekil 2.8. : HE boyamasında DCIS meme kanseri doku görüntüsü [18]

2.3.6.2. Yayılmacı Olan

Bu tür kanserde, kanserli hücreler süt kanalını veya bezini dışarıya ayıran ince zarın dışına geçerek meme dokusu içerisinde yayılırlar (Sekil 1.9). Kanser hücreleri vücudun diğer kesimlerine, örneğin lenf düğümlerine, geçebilirler. Yaygın iki türü bulunmaktadır [16].



ekil 2.9. : HE boyamasında IDC meme kanseriyle bozulmuş doku [15]

Yayılmacı Süt Kanalı Kanseri (IDC): Meme kanseri vakalarının %70'i bu kanser türündendir. Kanseri hücreleri süt kanalının iç yüzey duvarlarında olur, süt kanalı duvarı içerisinden yakındaki meme dokusuna geçer. Bu aşamadan sonra kanser hücreleri belirli bölgede kalabilir veya kan dolaşım sistemi ve lenf sistemi vasıtasıyla vücudun diğer bölgelerine yayılabilirler.

Yayılmacı Süt Bezi Kanseri (ILC): Her ne kadar IDC den daha az rastlansa da, bu tür kanser süt bezlerinde başlar ve benzer biçimde çevreleyen meme dokusu içerisine yayılır. ILC vücudun daha uzak bölgelerine de yayılabilir. Bu kanser türünde ayrık serttir parça hissi yerine meme üzerinde bir bölgenin veya tamamının katılaşması hissi vardır. Bu yaygın türlerin yanı sıra nadir rastlanan farklı bazı meme kanseri türleri de vardır.

2.3.7 . Tümör Derecesi

Erkek kanser yayılmacı ise patolojik kanseri derecelendirir. Bu derecelendirme örnek doku parçasındaki hücrelerin ne oranda sağlıklı doku hücrelerine benzediğine bağlıdır. Kanserin türü ve düzeyi tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olur. Kanseri hücreleri 1-3 arası bir ölçekle derecelendirir [31].

Derecelendirme aşağıdaki hususların değerlendirilmesine ve puanlanmasına bağlıdır [32].

1-) Süt kanallarının ve bezlerinin biçimsel yapısı

- Benzeme oranı <%10 ise 3 puan
- Benzeme oranı %10-75 ise 2 puan
- Benzeme oranı >%75 ise 1 puan

Süt kanallarının ve bezlerinin yapısı sağlıklı meme dokusuna ne kadar çok benzer ise inceleme sonrasında verilen puan ters orantılı olarak azalacaktır. Biçimsel bozulma arttıkça daha çok puan verilecektir.

2-) Çok biçimli çekirdek yapısı

- Küçük ve düzgün dağılımlı hücreler 1 puan
- Hücre boyutunda ve biçimsel farklılaşmasında hafif veya orta ise artı 2 puan
- Hücre boyutunda ve biçimsel farklılaşmasında göze çarpan, belirgin artı 3 puan

3-) Mitoz (bölünen) hücre sayısı: x40 mikroskop büyütmesi altında incelenir. Puanlama 1-3 arasında değerlendirilir.

- 11 adet bölünme için 1 puan verilir.
- 11-21 adet bölünme için 2 puan verilir.
- 22 ve üzeri bölünme sayısında en fazla 3 puan verilir.

Yukarıda verilen üç unsurun değerlendirilmesi sonucunda toplam puan hesaplanır. Tümörün derecesi toplam puana göre belirlenir.

- **Derece-1** (Toplam Puan 3 ve 5 arasında): Hücreler oldukça normal görünümündedir, farklılaşma azdır veya iyidir denilebilir.
- **Derece-2** (Toplam Puan 6 ve 7 arasında): Hücreler normal dışı görünümündedir.
- Orta düzey farklılaşma vardır.
- **Derece-3** (Toplam Puan 8 ve 9 arasında): Hücreler olması gereken yapı ve fonksiyonlarını yitmişlerdir. Kötü ve safıksız bir farklılaşma olmaktadır.

Patolog, derecelendirme yaparken hücrenin ve hücre çekirdeğinin sekline, yapısına bakar, ne kadar hücrenin bölünme sürecinde olduğunu sayar. Dikkat edilirse önce puanlama yapılır ve bu işlem sonrasında elde edilen sonuçlara göre tümör derecelendirme yapılmaktadır. Kanser derecesi büyüdükçe, daha hızlı yayılan ve büyüyen bir hastalık söz konusu olur. Tümör derecelendirmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bloom-Richardson [33] ve Elston-Ellis modifikasyon yöntemleri [34] bu konuda örnek olarak verilebilir.

BÖLÜM 3

GÖRÜNTÜ

3.1.Görüntü

Bir cismin optik bir aygıt aracılığıyla elde edilen resmi. Geometrik optik açısından görüntüyü oluşturan noktalar, ışık ışınlarının yöneldiği ya da uzaklaşıyor gibi göründüğü noktalardır. Işık ışınları bir noktada toplanıyor gibi görünüyorsa, gerçek görüntü; bir noktadan çıkıp uzaklaşıyor gibi görünüyorsa, görünen görüntü söz konusudur. Işık ışınları, görüntüde aynı noktada birleşecek şekilde de olsa, dağınık bir biçimde gelirse sapınç meydana gelir. Gözün en yakın görüş uzaklığı olan 25 cm.den bakıldığında ışınların tam anlamıyla çakışmamasından ileri gelen bulanık dairelerin çapı küçükse (0,1 mm.) görüntünün net olduğu kabul edilir. Fiziksel optik açısından görüntüdeki ışık oranı, görüntüyü oluşturan ışınlar arasındaki faz farkı ve katettikleri yollar arasındaki farkla ilişkilidir.[17]

3.1.1.Patoloji

Patoloji hastalık (Yunanca pathos) çalışması ve bilimi (Yunanca logos) kelimelerinin birleşmesi ile oluşan hastalıklar bilimi anlamına gelen bir sözcüktür. Ayrıca belirli bir bozukluğun tipik özellikleriyle birlikte bütününe patoloji denilebilir.

Patoloji (hastalık bilimi) özellikle altta yatan hastalıkla ilgili hücrelerdeki, dokulardaki ve organlardaki yapısal ve işlevsel değişikliklerin tanınması, araştırılması ve incelenmesiyle ilgilenir.

Patoloji alanında uzman olan kişilere patolog veya patoloji uzmanı denmektedir.

3.1.1.1.Patolojinin Ana İnceleme Alanları

Patolojinin başlıca hedefi hastalıkları 4 yönden incelemektir

Etyoloji: Hastalıkların nedenleri inceler.

Patogenez: Hastalığın oluşum mekanizması inceler.

Morfolojik değişiklikler: İlgili hücre doku ve organlardaki yapısal değişiklikler incelenir.

Klinik önem: Hastalığın klinik açıdan önemli noktaları incelenir.

3.1.1.2.Patolojinin Yararlandığı Alanlar

Makroskopik Patoloji: Cerrahi yolla ya da otopsi yoluyla elde edilen numunenin çıplak gözle tanı koyma amaçlı incelenmesidir.

Histoloji: Dokuların mikroskop altında incelenmesidir. Histopatoloji de hastalıklı dokuları histolojik yönden inceleyerek tanı koyma amacını taşıyan bir bilim dalıdır.

Sitoloji: Etkilenmi hücreleri inceler. Sitopatoloji de etkilenmi hücreleri sitolojik yönden inceleyerek tanı koyma amacını taşıyan bir bilim dalıdır. Bu tekniğin çok yaygın bir uygulama ekli de pap smear'dir. (pap yayması).

Klinik biyokimya: Toplanan vücut numunelerinin biyokimyasal tetkiklerini yapar.

İmmünoloji: Hastalığın tanısı için özel immün üretleyiciler ve antikorlar kullanır.

Akı Sitometresi: Özel bazı hücrelerin kimliklendirilmesi için kullanılan bir tetkik.

Moleküler Biyoloji: Polimeraz Zincir Tepkimesi (PZR) ve FISH gibi yöntemleri kullanarak özellikle mikrobiyolojik yönden ve kanserin tanısı alanında kullanılan yöntemleri içerir.

3.1.1.3. Patolojinin Alt Dalları

Anatomik patoloji: Dokuların makroskopik ve mikroskopik görünümüne dayalı olarak tanı koymaya yardımcı olan bilim.

Klinik patoloji: Kan gibi bazı vücut sıvılarının tetkikiyle tanı koymaya yardımcı olan bilim.

Adli Patoloji: Adli patoloji insan vücudundaki tüm ola andı ı bulguları araştırır. Genel olarak ölüm ve yaralanma olgularını inceler. Aynı zamanda otopsileri yapar.

3.1.1.4. Patolojik Sıfatı ve Kullanımı

Patolojik sıfatı "patolojiyle ilgili, anormal, bozulmuş, çalı mayan, i lemeyen" anlamlarında tıpta yaygın olarak kullanılan tıbbi bir terim ve sıfattır. En çok 'Anormal' anlamında kullanılır.

3.2. Mikroskop

Çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük cisimlerin birkaç mercek yardımıyla büyütülerek görüntüsünün incelenmesini sağlayan bir alettir.[18]

3.2.1. Mikroskopun Bölümleri:

Oküler: Mikroskoba baktığımız bölümdür. İçinde mercimek vardır.

Objektif: Objektifin diyafram: 11 in geldi i deliktir. Ayar kolu sayesinde 11 in iddeti de i tirilebilir.



ekil 3.1: Mikroskop [19]

Aydınlatma: I ışık kaynağıdır. Eski mikroskoplarda elektrikli lambalar yerine yansıtıcı aynalar kullanılmaktadır.

Kaba ayar düğmesi: Görüntüyü ayarlamakta kullanılır.

İnce ayar düğmesi: Daha hassas ayarlar sağlar. Görüntü kaba ayarla bulununca bu düğme sayesinde en net görüntü bulununcaya kadar ayar yapılır.

Alt kaide: Mikroskobu ayakta tutan parçadır. Mikroskop elde tutulurken bir elde alttan bu bölgeyi desteleyecek şekilde tutulmalıdır.[19]

3.2.2.Mikroskop Çeşitleri

Stereoskopik Mikroskoplar: iki gözle bakılarak üç boyutlu görüntü sağlanan genelde biyoloji laboratuvarlarında kullanılır.

Polarizasyon Mikroskobu: Genellikle boyanmış ve canlı hücreleri incelemeye uygun olan bu mikroskop hücre ve dokuların bazı kısımlarını polarize ışığa gösterdikleri özel tepkilerden hareketle geliştirilmiştir.

İnterferens Mikroskobu: Bir ışık demeti örnekten geçerken diğeri ise ışıktan geçemeyen ışık demetidir, de iki bölgelerin farklı yönlükleri sayesinde kırılma indisleri ile farklılıkları ortaya koyar ve renkli bir görüntü oluşturumunu sağlar.

Metalurji Mikroskobu: Maden parçaları ışıktan geçirmediği için mikroskoba kuvvetli bir ışık kaynağı ilave edilmiştir. Kaynaktan gelen ışık incelenecek cisme çarptırılarak objektife yansıyan ışıklardan inceleme yapılır.

Elektron Mikroskobu: Elektron mikroskopta görüntü elde etmede elektron kullanılarak görüntü birkaç milyon defa büyütülebilmektedir. Bu kadar büyütme özelliği, elektronun dalga boyunun ışık dalga boyundan birkaç bin defa daha küçük olmasındandır. Elektron mikroskop, ilmi araştırmalarda, atom ve virüs gibi çok küçük yapıların incelenmesinde kullanılır.

Karanlık Alan Mikroskobu: Boyanmış ya da canlı örneklerin incelenmesinde kullanılır.

Karanlık alanda özel bir kondansör yardımı ile ışıklı bir görüntü oluşturulmaktadır. Radyografi ve tıpta kullanılır.

Fluorescens Mikroskop: Aydınlanmasında güçlü kaynaklar kullanan (ultra violet ışınları yayan, civa veya xenon yakan arka lambaları) bir mikroskop çeşididir. Parazitoloji ve bakteriyolojide önemli yer tutarlar.

Confocal laser Scanning Mikroskop: Işık kaynağı lazer olan optik mikroskoplarla Scanning Elektron mikroskop arasında bir mikroskop çeşididir. Fluoresens üreticilerle üretilen nükleik asit dizileri bu mikroskopta incelenmektedir.

Saha Emisyon Mikroskobu: Metal veya yarı iletkenlerin yüzey görüntülerinden kristal yapılarını incelemek için, saha emisyon mikroskopları kullanılır. Çok yeni bir teknik olan bu mikroskopları elektron ve optik mikroskoplardan ayıran özellik, cisimden ışık veya foton geçirmek yerine cismin kendisinden elektron veya iyon koparma (emisyon) olayıdır. Emisyon elektrik sahası ile sağlanır. incelenecek metalden kopan elektronlar televizyon tüpüne benzer bir ekran üzerine düşerek kristal yapıya göre izler bırakır. Kristal yapının ekrana düşen bu görüntüsü ayrıca fotoğraflanabilir. Elektron mikroskop kadar büyütme özelliği vardır. Görüntü çok net ve teferruatlıdır.

Atomik Kuvvet Mikroskobu: Atomik kuvvet mikroskobu(AFM) kullanılarak atomik boyutta görüntüler elde edilerek yüzey yapıları yapılmaktadır. Radyasyon malzeme etkileşimleri açısından büyük öneme sahip olan polimerlerin ve ileri teknoloji ürünü süper iletkenlerin yapımı ve karakter yapıları da yapılmaktadır.[20]

3.3.Patolojik İnceleme Yöntemleri

1-Tanım

2-Patolojik yöntem ve yaklaşımlar

3-Rutin histopatolojik uygulamalar

- Tespit (fiksasyon)
- Takip (dokümantasyon)
- Bloklayma
- Kesme
- Boyama

4-"Frozen section" ve intraoperatif konsültasyon

5-Sitolojik yöntemler

6-Sonuç

3.3.1.Tanım

Patoloji, eski yunanca hastalık anlamındaki 'pathos' teriminden türetilmiş ve hastalıkların bilimsel yöntemlerle incelenmesi anlamında kullanılır. Daha geniş anlamıyla patoloji, hastalıklara yol açan nedenleri, bunların doku ve organları etkileme biçimlerini, hastalıklı doku ve organların özellikle morfolojik (biçimsel, görüntüsel) özelliklerini inceler. Bu anlamda patoloji, tıbbın temelini oluşturur.

3.3.2.Patolojik yöntem ve yaklaşımlar

Patolojinin bir tıp dalı olarak yöntemleri ve işleyişleri diğer dallardan kısmen farklıdır. Klinik bir dal olmamasına rağmen, patoloji, çoğu kez klinik çalışmaların ya içinde yer alır veya çalışmalarından elde edilen verilerle hastaların tanı ve tedavilerine doğrudan katkılarda bulunur. Patolojinin çalışma alanı hastalıklı organ ve dokuların incelenmesiyle sınırlı değildir. Deneysel, teorik ve teknik pek çok konuda patolojik çalışmalar yapılmaktadır.

Patolojik inceleme ve çalışmalar ancak yeterli anatomi, histoloji ve fizyoloji bilgisine sahip kişilerce yürütülebilir. Patolog, ilgili uzmanların bulunabildiği akademik ortamlarda, çoğu kez bu konulardaki klinik soruları en kolay cevaplayabilecek kişi konumundadır.

Bir hastanenin işleyişinde patoloji bölümünün katkısı; hastalardan tarama veya tanı amacıyla hücre/doku örneklerinin alınmasıyla veya organların çıkarılmasıyla başlar. Bu örneklerin önceden görünüşleri (makroskopi) değerlendirilir ve mikroskop altında incelenmesi gerekli görülen kısımlar seçilerek ayrılır. Patolojik incelemenin en kritik ve en çok deneyim gerektiren aşamasının bu olduğu kabul edilebilir. Patolojiyi en iyi yansıttığı düşünülen kısımlar örneklenip, çok ince (4-5 mikron kalınlıkta) kesitlerin alınabilmesine olanak verecek yöntemlerden (doku takibi) geçirilir ve hazırlanan kesitler rutin olarak "hematoksilen-eosin" yöntemiyle boyanır. (Hücre çekirdekleri mavi, sitoplazmalar kırmızı boyanır). Daha sonra, bu boyanmış kesitlerin ışık mikroskopunda incelenmesiyle morfolojik (biçimlere ayrıklık veren) bir değerlendirme yapılır.

Morfolojik değerlendirme, patoloji tanıya ulaşmada kullanılan yollardan yalnızca birisidir. Patolog, yeri geldiğinde biyokimyasal, farmakolojik, mikrobiyolojik, genetik, moleküler biyolojik verileri kullanabilir; özel yöntem ve düzeneklerin yardımıyla dokular üzerinde nitel (kalitatif) veya nicel (kantitatif) incelemeler yapabilir. Bunlar arasında:

-histokimya,

-immunohistokimya,

- doku kültürü,
- in situ hibridizasyon,
- DNA sitometrisi, dijital görüntü analizi gibi yöntemler sayılabilir.

Patoloğun en sık kullandığı düzenek ışık mikroskopudur. Işık mikroskopu ile sa lanabilecek büyültme yaklaşık $\times 1000$ ile sınırlıdır ve görünür ışığın dalga boyundan kaynaklanan bu sınırın teknolojik ilerleme ile a lması mümkündür. Laser, X ışını, ultrasound kullanarak veya digital yöntemlerle de i ik mikroskoplar yapılmakta ve bunların kendilerine özgü kullanım alanları bulunmaktadır. Günümüzde, tek tek atomların görüntülenmesine izin veren özel mikroskoplar (scanning tunneling microscope) bile geli tirilmiştir. 'Elektronmikroskop' ise, temel olarak "tarayıcı" (scanning) ve "geçişimsel" (transmission) adlı iki biçimde kullanılmaktadır. Bunların ilki, çok çarpıcı "üç boyutlu" görüntüler sa layabilmesine rağmen, dar bir kullanım alanına sahiptir ve sık görülen hastalıkların tanısında hemen hemen hiç rolü yoktur. "Transmission" elektronmikroskopi ise daha çok ara tırma amacıyla kullanılmakta, nadiren tanısal açıdan da gerekli olabilmektedir. Bu mikroskopların büyültme gücü ışık mikroskopundan yüzlerce kere fazladır. Ancak, büyültme ne kadar fazlaysa tanının o kadar kolay ve do ru olacağını dü ünmemek yanlış olur. Her inceleme yönteminin olduğu gibi, elektron mikroskopunun da kendine özgü bir kullanım alanı vardır.

Patolog, yukarıdaki yöntemlerden biri veya birkaçı ile yaptığı inceleme sonunda bir rapor düzenler. Bu rapor yalnızca bir tanı içerebilece i gibi, bir ayırıcı tanı veya öneriler listesi biçiminde de olabilir. Patolog, tıbbi konsültasyon ve danışma mekanizmasının bir parçasıdır; bu nedenle, bir hasta ile ilgili dü ünmesi sorulduğunda (kendisine organ veya doku örne i gönderildi inde) bütün klinik bulgular ve de erlendirmeler hakkında bilgilendirilmelidir.

3.3.3.Rutin Histopatolojik Uygulamalar

3.3.3.1.Tespit (fiksasyon)

Dokular insan vücudundan ayrıldıkları anda canlıdırlar ve ta ıdıkları hastalığın (varsa) morfolojik bulgularını sergilerler. Tespit, dokuların o andaki görünümünün ısı, nem ve enzimlerin etkisiyle de i mesini, bozulmasını önlemek amacıyla yapılır. Tespit edilmeyen dokulardaki hücreler bir süre sonra bakterilerin ve içerdikleri sindirici enzimlerin etkisiyle otolize u rar, morfolojik özelliklerini yitirir ve tanısal amaçlı incelemelerde kullanılamayacak

duruma gelirler. Tespit i lemi için genellikle özel sıvılar kullanılır. Doku ve organlar kendi hacimlerinin 10-20 katı kadar tespit sıvısı içine bırakılırlar. Patolojide rutin amaçlar için en yaygın olarak kullanılan tespit sıvısı formalindir. Bu, seyreltik bir formaldehit (H-CHO) solüsyonudur. Tespit i lemi dokunun türü ve kalınlığına göre birkaç saat (karaciğer için) veya birkaç hafta (beyin) arasında değişen sürelerde olabilir. Yüzde seksenlik etil alkol, Bouin solüsyonu, Zenker solüsyonu, B5 solüsyonu, Carnoy solüsyonu ve glutaraldehit gibi başka tespit sıvıları da yeri geldikçe kullanılabilir. Sitolojik örneklerin havada kurutulmaları veya ısıtılmaları da tespit yöntemleri arasındadır. Bu tür tespit yöntemlerine daha çok hematolojik ve mikrobiyolojik boyalar kullanılacaksa başvurulur. Uygun formalin solüsyonunda bekletilen dokular aylar-yıllar sonra bile histopatolojik olarak rahatlıkla değerlendirilebilir.

3.3.3.2.Takip (Doku İleme)

Tespitten sonraki amaçların hemen hepsi otomatik makinelerde yapılabilir. İlk amaç, çok uzunluğundan sudan oluşturan tespit sıvısının ve dokunun kendisinin bağıngıçta içerdikleri suyun uzaklaştırılmasıdır (dehidratasyon). Bu, dokunun sertleşmesine yardımcı eder. Sert dokuların sonraki amaçlarda çok ince kesilebilmesi mümkün olur. (Bayat ekmekle taze ekmeğin kesilmeleri arasındaki fark gibi). Alkol, dokunun kırılgenliğini artıran bir maddedir. Onun da ksilol yardımıyla ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Daha sonra da, dokuda bağıngıçta su içeren, sonra sırasıyla alkolle ve ksilolle infiltre olan aralıklara ısıtılarak sıvıya tırılma parafinin girmesi sağlanır. Kullanılan parafin oda sıcaklığında katıdır.

Takibe alınan bütün örnekler numaralanır. Bu numaralar sonraki bütün amaçlarda dokuların bulunduğu kasetlerin üzerinde, bloklarda, preparatlarda ve raporlarda yer alır.

Takip i lemleri, oda sıcaklığı ile 60 C arasındaki sıcaklıklarda yapılır. Negatif basınç (vakum) uygulanması ile, dokuların daha iyi ve daha kısa sürede i lenmeleri sağlanabilir. Ayrıca, özel mikrodalga fırınlar kullanılarak, normal olarak 8-16 saat süren bu i lenmelerin süresini belirgin olarak kısaltmak ve 2 saatin altına indirmek mümkündür.

3.3.3.3.Bloklama

Parafinle infiltre edilmiş dokular, dikdörtgen prizma biçimindeki kalıplara konular ve üzerlerine ısıtılmış parafinin dökülmesiyle bloklar elde edilir. Bu durumdaki dokuların çok ince kesilebilmeleri mümkün olur.

3.3.3.4.Kesme

Parafin bloklar; mikrotom adlı aygıt ile istenilen kalınlıkta (genellikle 4-5 mikron) kesilir, kesitler ılık su banyosuna, oradan da lamalar üzerine alınır. Bu kesitler önce ısıtılıp sonra bir solvent olan ksilole konularak deparafinize edilir, daha sonra da giderek daha sulu hale gelen alkollerden geçirilerek istenilen boyanın uygulanmasına geçilir.

3.3.3.5.Boyama

Rutin olarak kullanılan boya hematoksin (mavi) ve eosindir (kırmızı). Kısaca "HE" veya "H&E" denilir. Bu yöntem ile, hücrelerin çekirdekleri mavi, sitoplazma olarak adlandırılan çekirdeği saran kısımları kırmızı-pembe boyanır. Çoğu hastalığın kesin teşhisi için bu yöntem ile boyanmış preparatların değerlendirilmesi yeterli olur.

3.3.4. Frozen Section Ve İntraoperatif Konsültasyon

Yukarıdaki rutin histopatolojik işlemlerin sağlıklı olarak yapılabilmesi için en az 10-15 saatlik bir süreye (mikrodalgalı yöntemler dışında) gereksinim vardır. Bu da, rutin patolojik incelemeye alınan bir örneğin tanısının en iyi olasılıkla ancak bir gün sonra verilebileceği anlamına gelir. Oysa ameliyat sırasında hastada ameliyatın gidişini deşirebilecek bir durumla karşılaşılabilir, dakikalar içinde verilecek bir tanıya gereksinim duyulabilir. Hastanın anestezi alma süresini uzatmamaya ve yeniden ameliyata alınmasına engel olmaya yönelik bir uygulama olarak "frozen section"a (dondurarak kesme) büyük hastanelerde sıkça başvurulur. Bu yöntem, dokuların istenilen incelikte kesilebilmeleri için dondurulmaları temeline dayanır. Özel bir aygıt (kriyostat) yardımıyla dokular -20 C sıcaklıkta kesilir ve hazırlanan kesitler hızlandırılmış yöntemle boyanırlar. Patolog, bu kesitleri inceleyerek vardığı sonucu ameliyatı yapan cerraha bildirir. Bütün bu işlemler, ameliyathaneye komu bir

patoloji bölümünde yapıldığında, 10-15 dakika kadar sürer. Bazı patoloji bölümlerinin ameliyathane içinde bu amaçla çalışmaları bulunmaktadır.

Dondurarak kesme yöntemiyle hazırlanan kesitlerin değerlendirilmesi güçtür ve bu işlem ancak deneyimli patologlar tarafından yapılabilir. Cerrahlar patoloğlardan "intraoperatif histolojik inceleme" istediklerinde, bu isteklerini mümkünse operasyondan önce, de ilse operasyon sırasında ve hasta hakkındaki tüm önemli bilgileri sunarak iletmelidirler. İletim eksikliği, intraoperatif histolojik incelemeden istenilen verimin alınmasını engeller ve bu uygulamanın hastaya zarar vermesine bile yol açabilir.

3.3.5.Sitolojik yöntemler

Dokuların insan vücudundan hiç can yakmadan alınması mümkün değildir. Hastalar, seçme anları oldu unda, tanıların canları yakılmadan konulmasını tercih ederler. Geli mi ülkelerde hastaların bilinçlenmesine ve tıp teknolojisinin gelişmesine paralel olarak, doku almadan da morfolojik değerlendirme yapılabilmesini sağlayan yöntemler hızla yaygınlaşmaktadır. Romanyalı Dr. Aurel Babes tarafından 1927'de ilk kez bildirilen, 1950'lerde George Papanicolaou tarafından yaygınlaştırılan servikovaginal yayma yöntemiyle, rahim ağzından kendiliğinden dökülen hücrelerin morfolojik olarak incelenmesiyle, bir kanserin daha klinik bulgu vermeden yakalanabileceği ilk kez ve kesin olarak gösterilmiştir. Bu yöntemin uygulanması sayesinde, bugün kadınların serviks kanserinden ölmelerine seyrek rastlanmakta ve çoğu kanser daha oluşmasıyla tam olarak çıkarılabilmektedir.

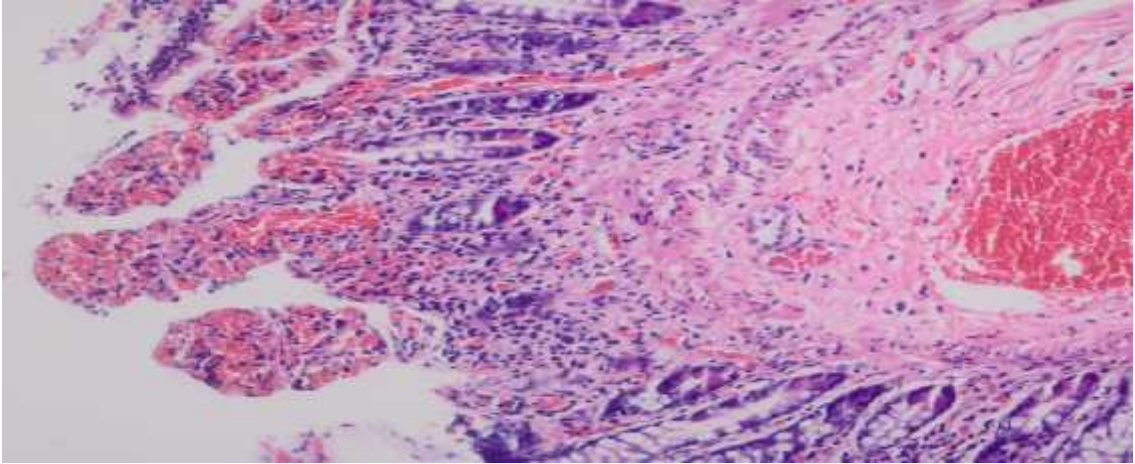
Kapladıkları yüzeyden dökülen hücrelerin sitolojik olarak incelenmelerine 'eksfoliyatif sitoloji' denilmektedir. (Servikovaginal yayma ve idrar sitolojisi gibi). Ayrıca, bu yöntemle birlikte veya ondan ayrı olarak, deri ve mukozayı kazıyarak hücre elde etmek mümkündür (kazıma yöntemi). Gittikçe yaygınlaşmakta olan 'aspirasyon sitolojisi' yöntemi ise, ulaşılabileceği doku ve organların hemen hemen sınırsız olmasıyla diğer bütün sitolojik yöntemlerden ayrılmaktadır. Bu yöntemle, palpe edilebilen bütün organlardaki lezyonlara anesteziye ve özel aletlere gerek duyulmadan ince (dar çaplı) bir enjeksiyon i nesiyile girilmekte ve aspire edilen hücreler lamlara yayılmaktadır. Derindeki organlara da ultrasound veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri ile girilebilmektedir. Elde edilen hücrelerin değerlendirilmesinde, her organ için ayrı bir bilgi birikimine ve deneyime gereksinim vardır. Bu nedenle, yöntemin yaygınlaşmasının önündeki en büyük engel, bu konuda yeterli patoloğ sayısının azlığıdır. Bir sitolojik incelemenin sonucu de i ik

ko ullarda de i ik anlamlar ta iyabilece i için, bu yöntemi uygulamak isteyen klinik doktorlarının patolog ile yakın ili kide olmaları zorunludur. Dünyada ve ülkemizde pek çok birimde, yüzeysel lezyonların aspirasyonu da patolog tarafından yapılmaktadır. Bu yolla; örneklerin daha iyi alınması, gerekirse aspirasyonun hemen tekrarlanabilmesi ve tanının hem daha çabuk hem daha do ru konulması mümkün olmaktadır.

3.3.6.Sonuç

Patoloji; anatomi ve fizyolojide ö renilen bilgilere, hastalıklı organların çıplak gözle veya mikroskop altındaki anormal görünü lerini ekleyerek hastalıkların daha kolay anla ılmasını sa lar. Görünü lerin karar vermeye çok yardımcı oldu u alanlarda, patolojik incelemenin tanıya ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesine katkısı da çok büyüktür. Günümüzde, tümörlerin tanısı ba ta olmak üzere, pek çok hastalı ın kesin tanısı için patolojik inceleme gerekli ve zorunludur.

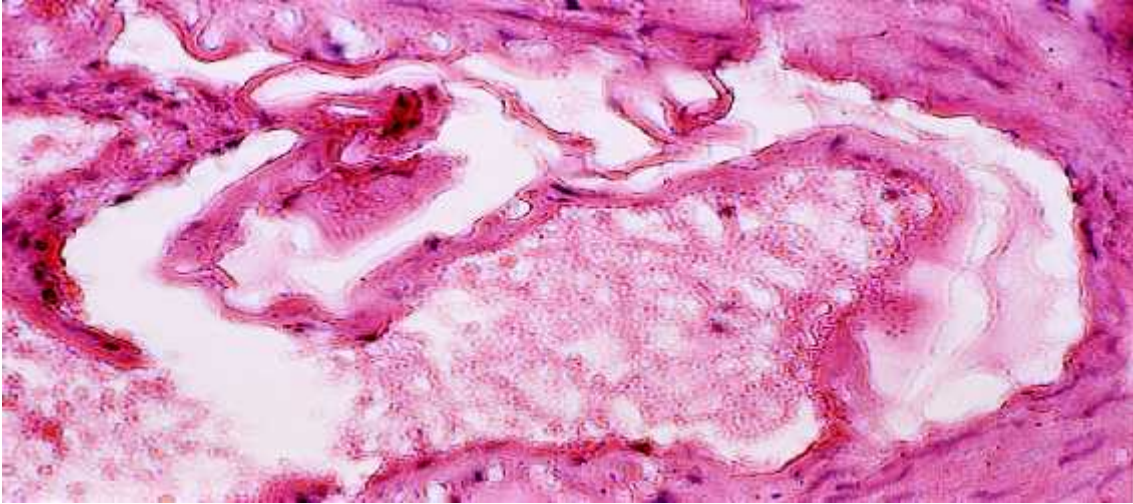
3.3.7.Patalojik Görüntü Örnekleri:



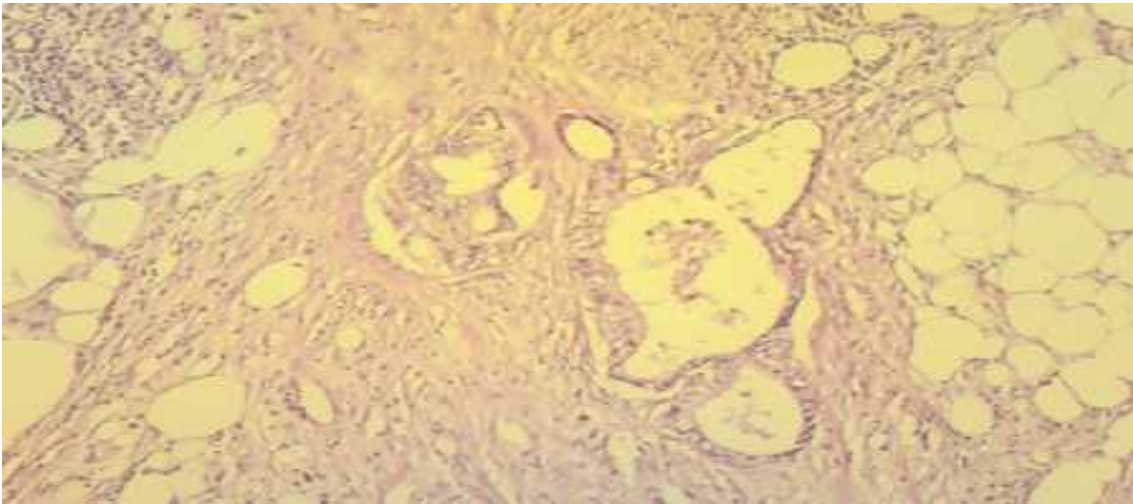
ekil 3.2. : Histopatolojide nekroz ile sa lam mukoza sınırı (patolojik preparat)



ekil 3.3. : Patalojik kolposkopik bulgular. (T.Be e-özel ar iv)



ekil 3.4. : Urasil bazının patoloji preperatlarındaki görüntüleri



ekil 3.5. : Meme, Deri, A ızıçı, Larinks, Akci er, Lenf nodülü

BÖLÜM 4

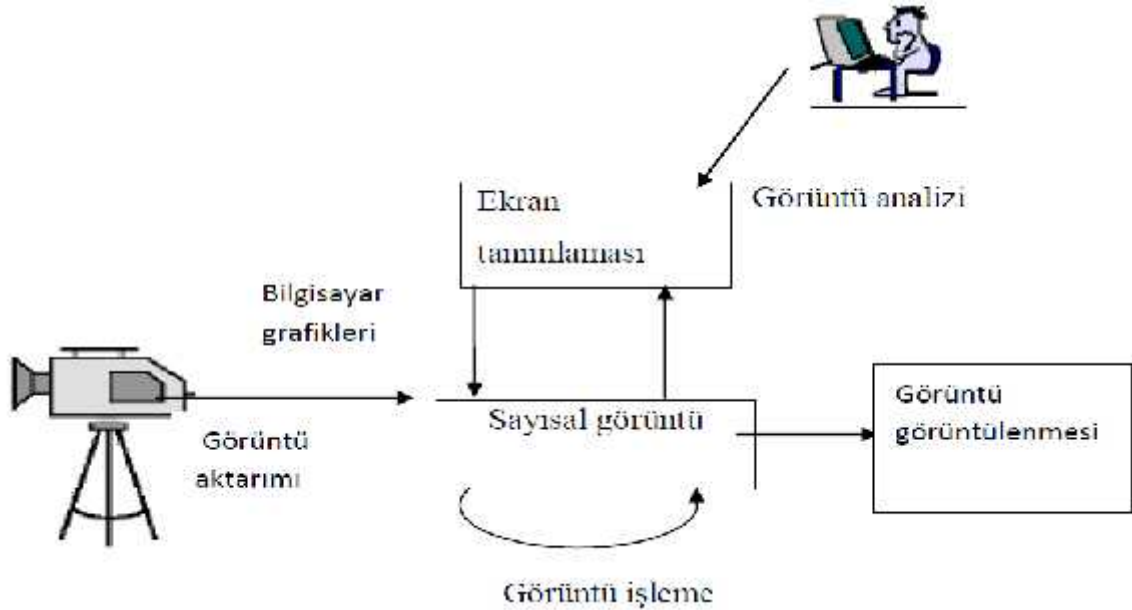
GÖRÜNTÜ LEME

4.1.Görüntü leme

Görüntü leme; ölçülmü veya kaydedilmi olan elektronik (dijital) görüntü verilerini, elektronik ortamda (bilgisayar ve yazılımlar yardımı ile) amaca uygun eilde de i tirmeye yönelik yapılan bilgisayar çalımasıdır.

Görüntü leme, analog veya sayısal bir sensör aracılı ıyla (kamera, CCD veya CMOS sensor, vb) yakalanan hareketli veya sabit bir görüntünün, önce sayısal biçime çevrilmesi, daha sonra bu sayısal verinin bir takım algoritmalar yardımı ile anlamlandırılmasıdır.

Dijital bir resim haline getirilmi olan gerçek ya amdaki görüntülerin, bir girdi resim olarak i lenerek, o resmin özelliklerinin ve görüntüsünün de i tirilmesi sonucunda yeni bir resmin olu turulmasıdır.(ekil 3.1) Görüntü leme teknikleri, görüntünün insan veya bilgisayar tarafından anla ılabilmesi ya da yorumlanabilmesini sa layarak görüntü bilgisi hakkında detaylı bilgiye ula mayı sa lamaktadır.[37]



ekil 4.1. : Görüntü elde etme ve görüntü leme temel adımları

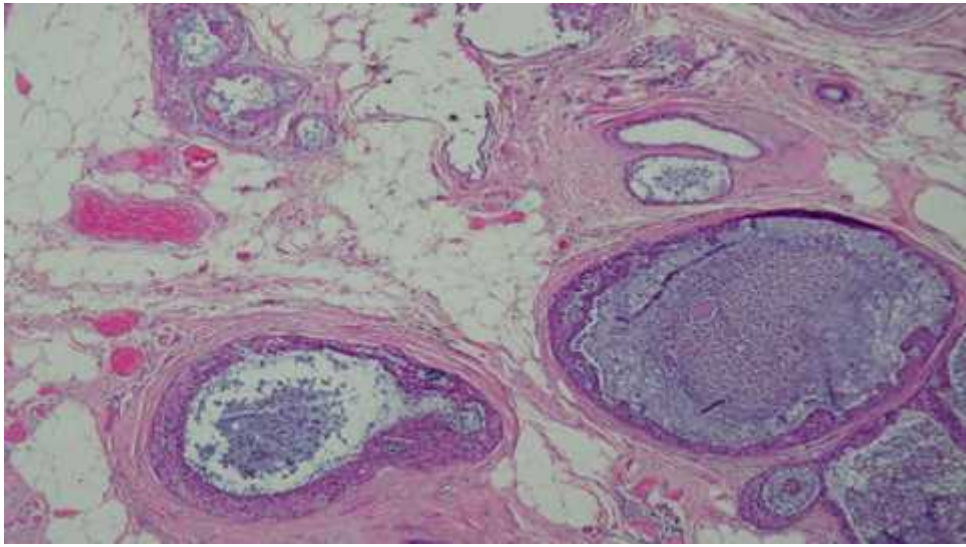
4.2.Görüntü leme Temel Basamakları

4.2.1.Görüntü Elde Edilmesi

Görüntü lemenin ilk adımı, görüntüyü gerçek dünyadan bir film tabakasına veya bir hafıza birimine alınmasını sa layan, sayısal görüntü elde etme i lemidir. Bu cihazlarda bir resim algılayıcısı ve algılanan resmi sayısal hale dönü türen sayısalla tırıcı birim

bulunmaktadır. Görüntüleme ile üç boyutlu nesnelerin gerçek özellikleri, 2-boyutlu düzlemsel uzay ekinde gösterilir. Böylece, görüntü $a(x,y)$ gibi iki de i kenin fonksiyonu ekinde tanımlanır. Fonksiyonda tanımlanan a de i kenin bir iddet birimi olan parlak de erini, x ve y de i kenleri de görüntü eksenlerini verir.

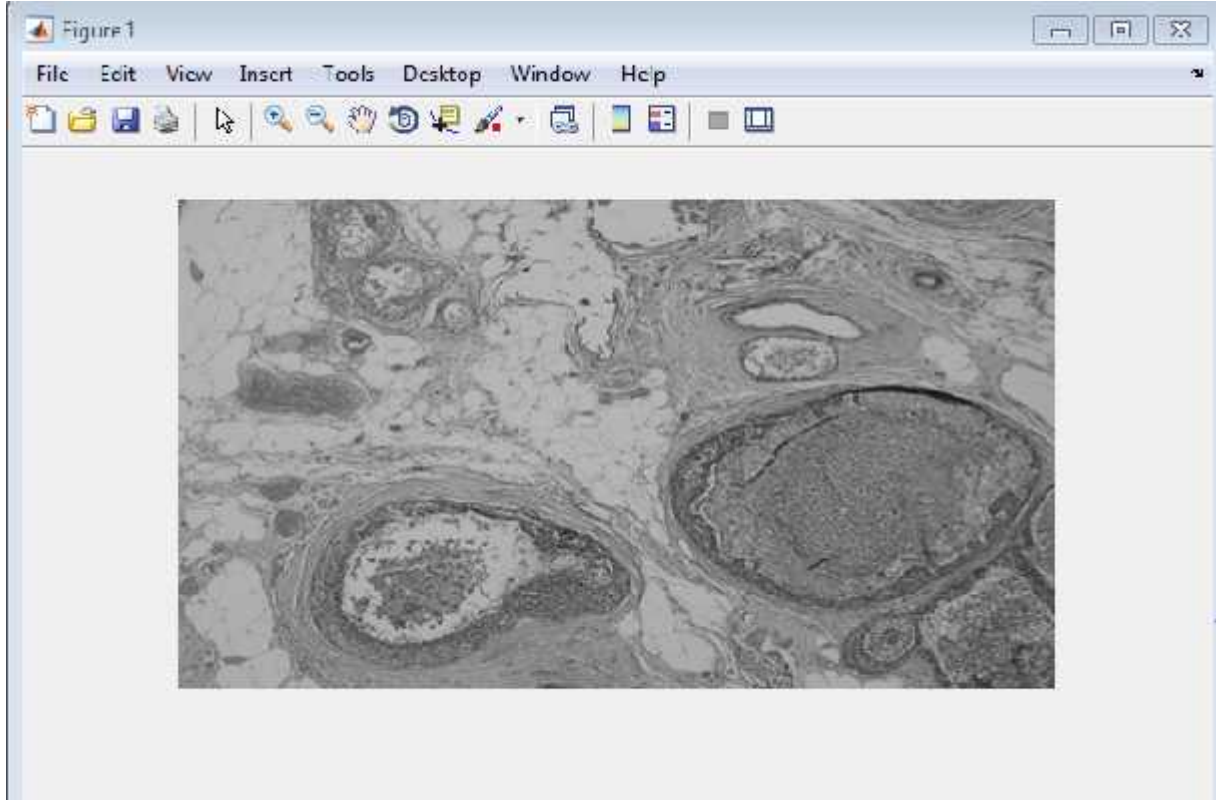
Görüntünün elde edilmesi ve ön i lemeye tabi tutulması dü ük seviyeli görüntü i leme olarak adlandırılır. Görüntü i leme tekniklerinin uygulanabilmesini kolayla tırmak ve i lem hızını artırmak için mikroskop altındaki görüntünün sadece kanserli hücre kısmı bulunan ekil4.2'deki hücreler incelenmiştir.



ekil 4.2 : ncelenen histopatolojik görüntü

4.2.2. Görüntüyü Gri Seviyeye Çevirme

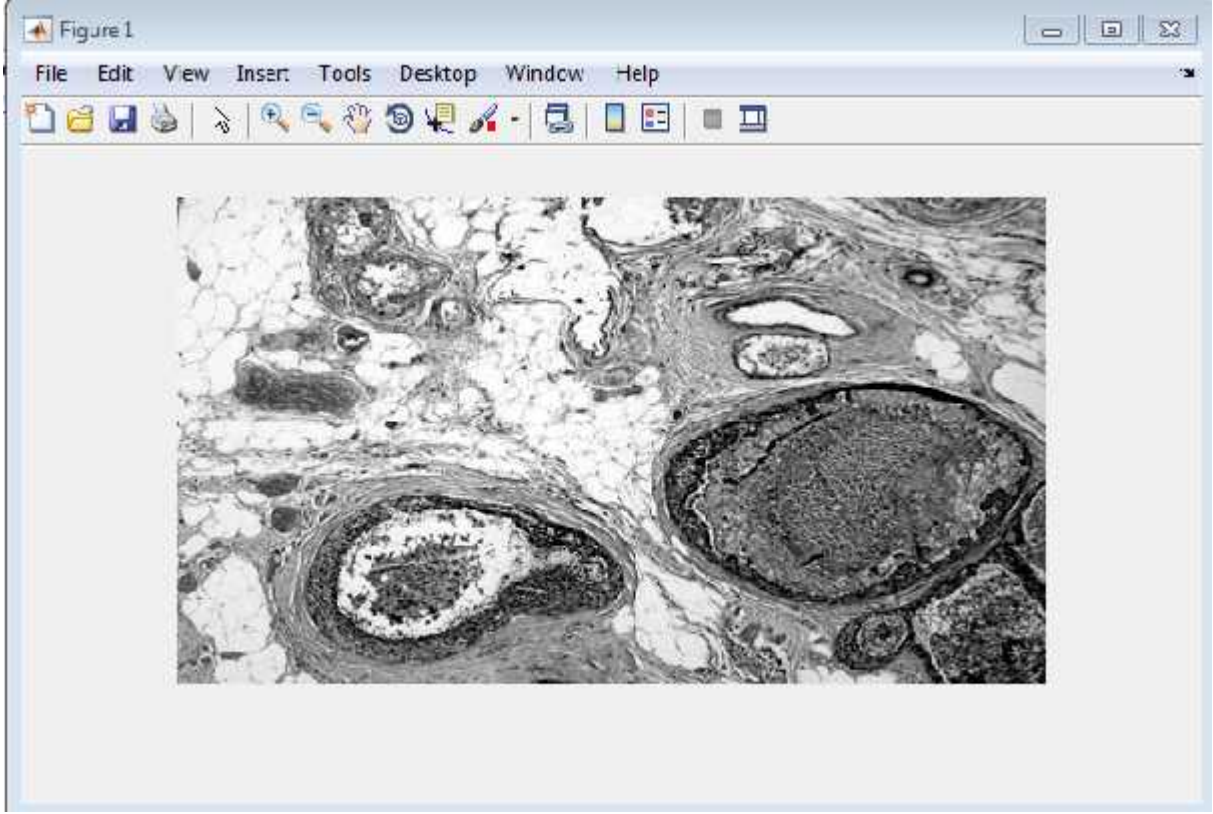
Gri seviyeli görüntü, 0 ile 255 arasındaki farklı gri tonu bile iminden oluşmaktadır. Görüntüdeki her piksel de eri ile tüm görüntü kontrastı hakkında bilgi verir. 0 ile 255 arasındaki tüm piksel de erlerinin gösterilmesiyle görüntüler 8'bit özelliktedir. 0 de eri siyah rengi gösterirken, maksimum de er olan 255 de eri beyaz rengi gösterir. ekil 4.3' te renkli görüntünün gri seviye görüntüye çevrilmiş hali görülmektedir. Matlab' ta griye çevrilme i lemi 'rgb2gray' komutu ile yapılır.



ekil 4.3 : Görüntünü griye çevrilmi hali

4.2.3.Görüntü Yo unluk Dönü ümü

Sayısal bir görüntünün kontrastını (kar ıtlık) artırmak görüntü peki tirmede en sık kullanılan metotlardan birisidir. Görüntü peki tirme, görüntü i lemenin subjektif bir alanı olmasıyla birlikte peki tirmede kullanılacak teknikler kullanıcı tarafından belirlenmektedir. Yapılan çalı mada renkli görüntüdeki gürültülerin yok edilmesi ve mitozlu hücreleri daha belirgin hale getirilebilmesi için görüntü peki tirme metodu kullanılmı tır [38]. Gri seviyeye çevrilmi görüntünün görüntü yo unluk dönü ümü uygulanmı ekli ekil 4.4'te gösterilmektedir.



ekil 4.4 : Yo unluk dönü ümü uygulanmı görüntü

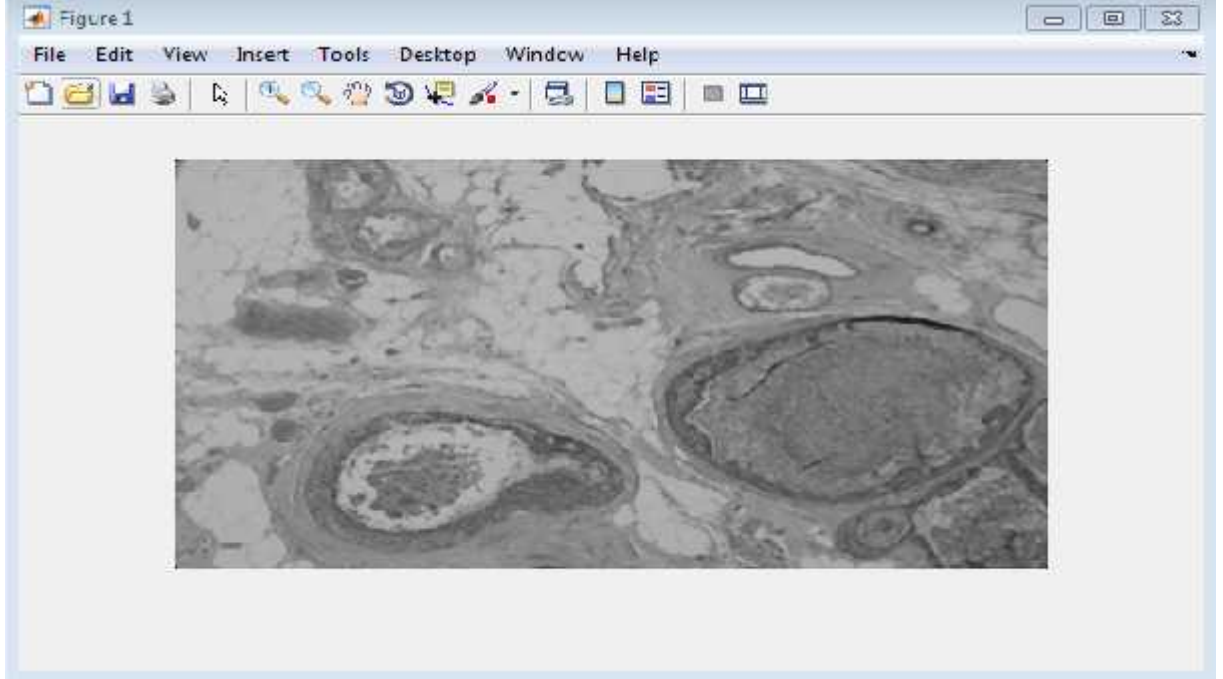
4.2.4.Gürültü Filtreleme

Filtreleme resmin üzerinde bir filtre varmı gibi dü ünüp her piksel de erinin yeniden hesaplanmasıdır. Filtreleme sayesinde görüntü üzerinde netle tirme, belirli ayrıntıları ortaya çıkarma, görüntüyü yumu atma, kenar keskinle tirme veya kenar bulma gibi i lemler gerçekleştirilir. Filtreler genelde 3×3 lük matrislerdir. Fakat boyutları 5×5, 7×7, 9×9, 11×11 ekinde olabilir [39].

4.2.4.1. Medyan Filtreleme

Bu filtreleme yönteminde, orjinal sıralanmı piksel kom ularının arasındaki ortanca de er ile de i tirilir. Bunun a ırlıklı ortalama filtrelerinden farkı udur: A ırlıklı ortalama filtrelerinde, kom uların a ırlıklı ortalaması alınır, hesaplanan bu de er orijinal piksel ile yeniden ortalanarak sonuç bulunur. Ortanca filtresinde ise, kom uluk de erleri önce sıraya konulur, sonra ortadaki de er alınır. Bu de er do rudan sonuç kabul edilir. Ortanca de eri net elde edebilmek için genellikle tek sayıda kom u seçilir. E er hesaplamada çift sayıda kom u kullanılırsa, bu durumda ortada kalan iki pikselin aritmetik ortalaması kullanılır.

Ortanca filtre; Uzaysal çözünürlü ü bozmadan, kopuk (ba ımsız) nokta veya çizgi gürültülerini temizlemek için kullanı lıdır. Bu nedenle ikili (binary) gürültülerde ba arılı olmasına ra men Gaussian gürültüsünde kullanı lı de ildir. Gürültü piksellerinin sayısı kom u piksellerin yarısına e it veya daha fazla ise bu filtre pek ba arılı çalı maz[39]. Gri seviyedeki görüntünün medyan filtre uygulanmı hali ekil 4.5’de gösterilmi tir.



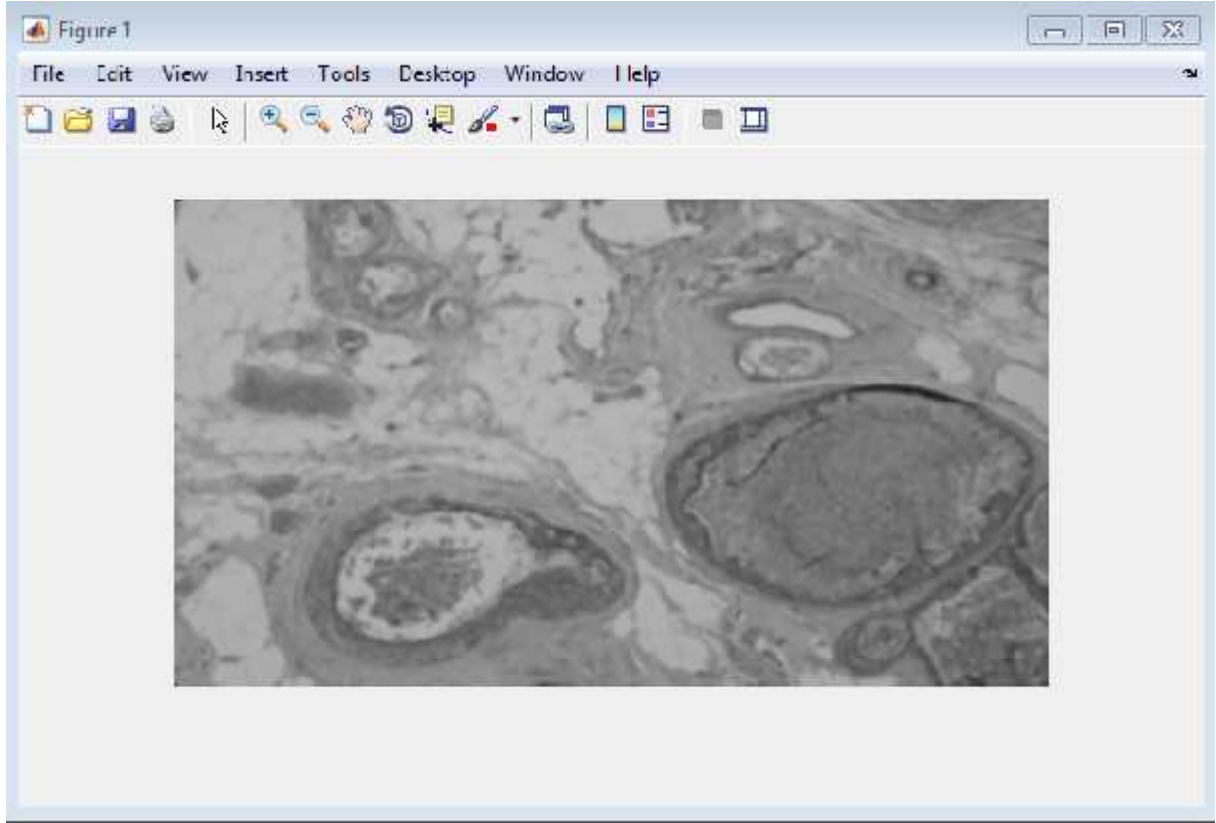
ekil 4.5 : Medyan filtre uygulanmı görüntü

4.2.4.2. Mean Filtreleme

Resimdeki her piksel yerine kom ularını ile beraber ortalaması alınarak yeniden hesaplanır. Resimdeki gri düzeyler arasında keskin geçi ler azalır; daha yumu ak geçi ler söz konusudur. Resim üzerindeki kenarlarda bulanıklıkla maya (blur) yol açarlar. Mean filtre, konvolüsyon filtre gibi de dü ünülebilir. Konvolüsyon i lemlerinde oldu u gibi konvolüsyon filtrelemede de boyutu ve ekli kullanıcı tarafından belirlenen bir maske ile pikselin kom ulu undaki di er pikseller belirlenir ve bu piksellerin ortalamaları alınır. Bu i lem sırasıyla görüntüdeki her bir piksel için tekrarlanır. Maskeleme tipi ise yok edilmek istenen gürültü miktarına göre seçilir.

Mean filtrede yüksek seviyeli pikseller filtrenirken alçak seviyeli pikseller filtreden geçirilir. Bu yüzden mean filtreler alçak geçiren frekans filtresi gibi görev yapmaktadır.

Gri seviyeye mean filtre uygulandı nda olu an görüntü ekil 4.6’da gösterilmektedir.



ekil 4.6 : Mean Filtre uygulanmı görüntü

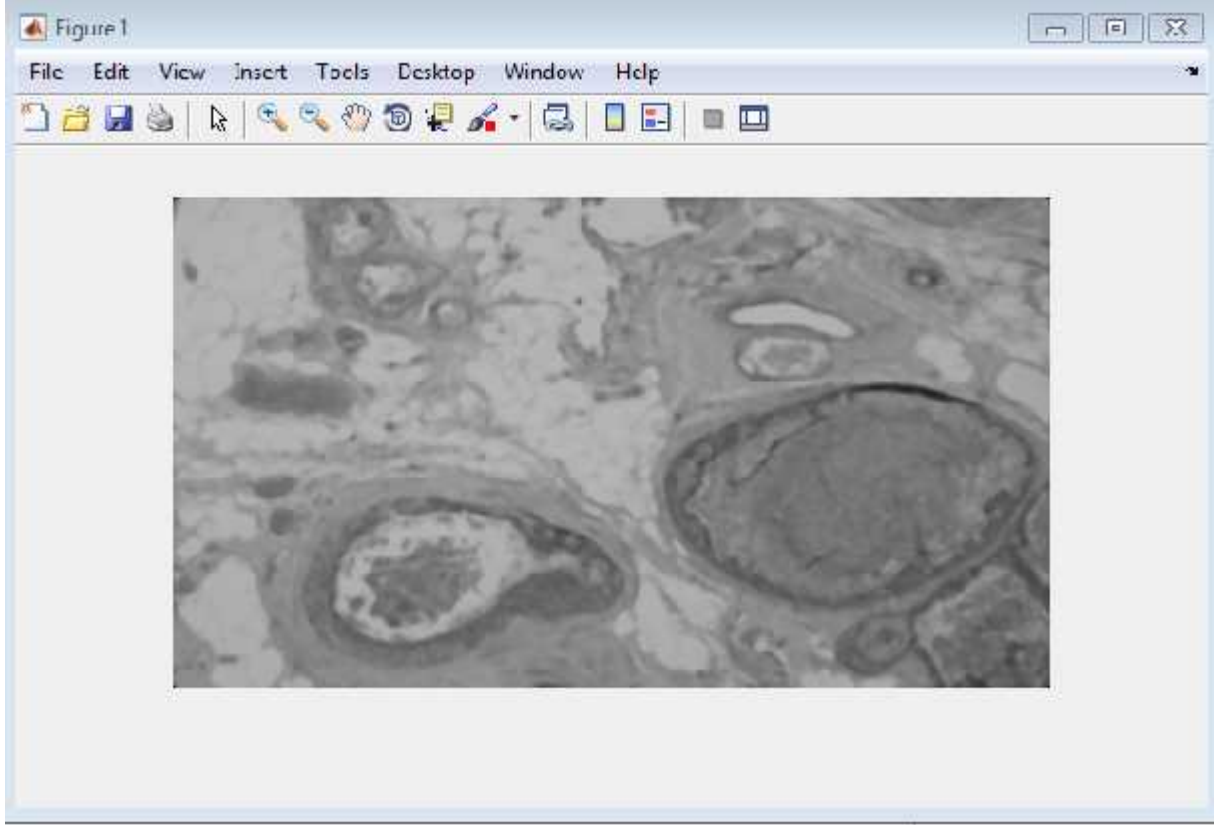
4.2.4.3. Medyan Filtreleme

Filtreleme(süzgeçleme) resmin üzerinde bir filtre varmı gibi dü ünüp her piksel de erinin yeniden hesaplanmasıdır. Filtreler sayesinde girdi resminden yeni resim de i ik efektler verilerek elde edilir. Filtreleme i lemi u formülle elde edilebilir:

$$f'(x,y) = \sum_{i=-\infty}^{+\infty} \sum_{j=-\infty}^{+\infty} h(i,j) \times f(x-i,y-j)$$

Burada h fonksiyonu filtredir [40]. Düzgünle tirme metodunun en temel problemlerinden birisi, görüntü içerisindeki kenarların ve ayrıntıların zayıflamasıdır. Birçok alçak geçiren filtre uygulaması sonucunda gürültü büyük oranda süzülmemekte fakat bulanıkla manın olması sonucu kenarlar ve ayrıntılar keskinli ini kaybetmektedir. Daha az bulanıkla maya kar ılık gürültünün zayıflatılması için kullanılan alternatif bir yakla ım medyan filtreleme metodudur. Buna göre medyan filtreleme i lemi, görüntüdeki her bir pikselin gri seviyesinin bu piksellerin kom ulu undaki gri seviyelerin toplamının ortalaması

ile de il, medyanı ile yer de i tirmesi mantı na göre çalı maktadır. E er gürültünün etkisi çok büyük ise, o zaman bu filtreleme i lemi etkili olmaktadır [41]. Gri seviyeye medyan filtre uygulanmı görüntü ekil 4.7’de gösterilmi tir.



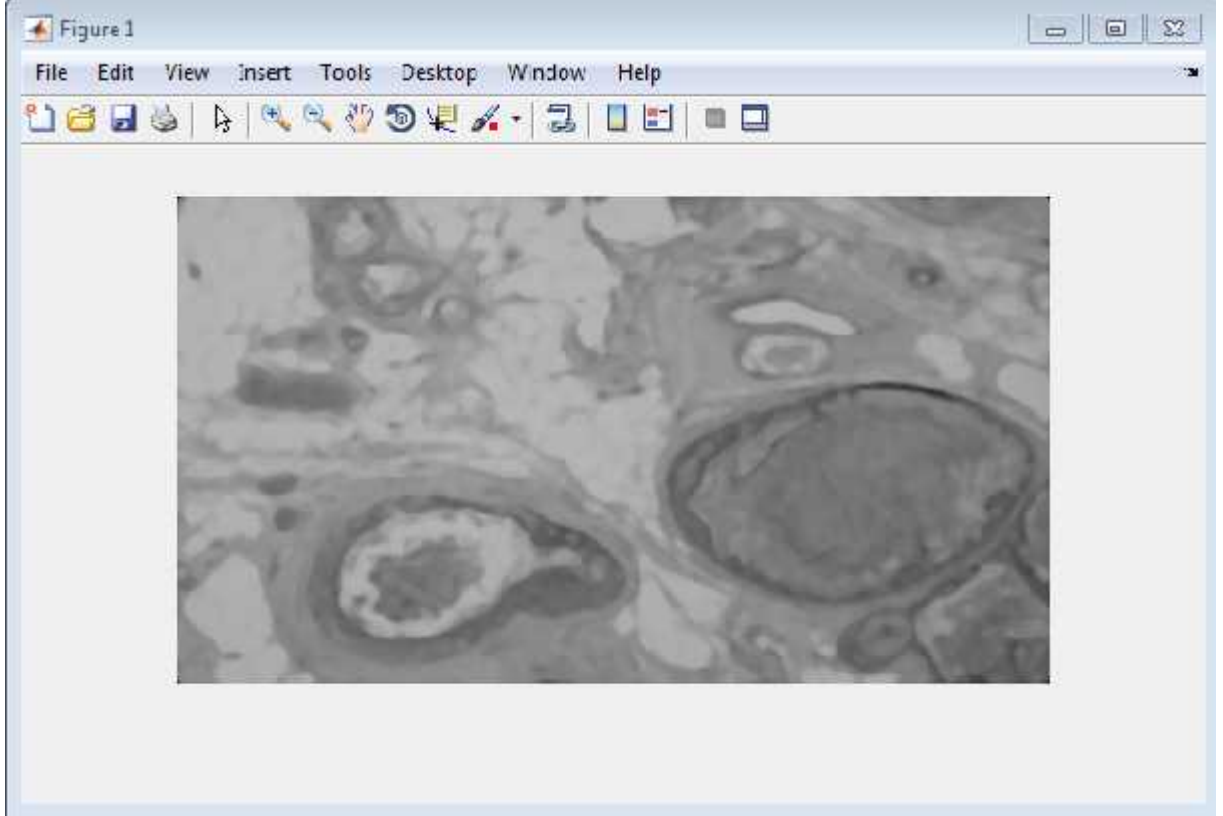
ekil 4.7 : Medyan filtre uygulanmı görüntü

4.2.4.4. Minimum –Maksimum Filtreleme

Minimum filtre, görüntü pikseli kom ulu undaki parlaklık de eri en küçük olan pikselin de erini yeni parlaklık de eri olarak belirleyen bir filtredir. Görüntüdeki istenmeyen periyodik çizgilerin azaltılmasında faydalıdır. Minimum filtre ile, görüntünün göreceli aydınlık kısımlarını ortadan kaldırılıp karanlık kısımların boyut olarak büyümesi sa lanır. Yapılan çalı mada mitozlu hücrelerin görüntü alanındaki di er hücrelerden daha küçük oldu u histopatolojik görüntülerde mitozlu hücrelerin seçimini kolayla tırmak için minimum filtre i lemi gerçekte tirilmi tir.

Maksimum filtre, görüntü pikseli kom ulu undaki parlaklık de eri en büyük olan pikselin de erini yeni parlaklık de eri olarak belirleyen bir filtredir. Görüntüde bulunan ve istenmeyen periyodik çizgilerin azaltılmasında faydalıdır. Minimum filtrenin tam tersi olarak görüntüdeki karanlık kısımları ortadan kaldırıp aydınlık kısımların boyut olarak büyümesini

sa lamaktadır. Bir görüntüye önce maksimum sonra minimum filtreleme uygulanabilece i gibi, önce minimum sonra maksimum filtreleme yapılarak görüntüdeki istenmeyen noktaların yok edilmesi gerçekte tirilmi olur. Maksimum-minimum filtreden geçirilmi görüntü ekil 4.8’ de gösterilmektedir.



ekil 4.8 : Min-Max filtre uygulanmı görüntü

4.2.5. Görüntü Histogramı

Görüntüyü olu turan bütün parlaklık de erlerinin grafiksel olarak gösterilmesi ile görüntü histogramı elde edilir. Histogramda; x ekseni parlaklık de erlerini (0-255), y ekseni de parlaklık de erlerinin görüntüde bulunma sıklı ı de erlerini gösterilir.

Histogramda grafiksel olarak gösterilen sayısal de erleri kullanarak, görüntü parlaklık durumu ya da tonları hakkında bilgi sahibi olunabilir ve grafikte, yansıma de erleri x-ekseni üzerinde ve bu de erlerin görüntüde tekrar etme sıklı ı ise y-ekseninde görülmektedir.

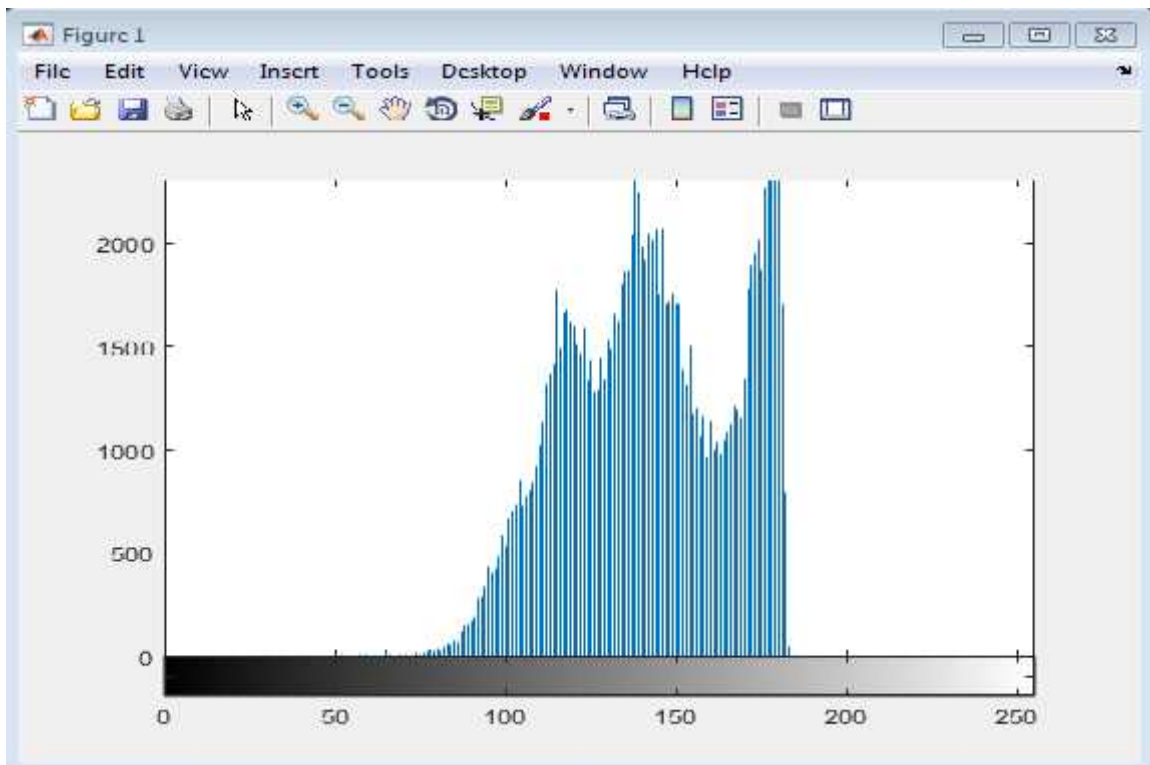
Histogram tüm görüntü hakkında genel bir bilgi verdi i için görüntüdeki her bir piksel de erinin yeri hakkındaki bilgiye ula ılamaz. Görüntü histogramına bakılarak u ekilde yorumlar yapılabilir:

a. Piksel de erleri histogramda küçük gri ton sayılı de erlerini gösteren bölgelerinde yo unla ıyorsa görüntünün genel olarak karanlıktır.

b. Piksel de erleri, yüksek gri ton de erlerinde yo unla ıyorsa görüntü çok aydınlık ve beyaz a ırlıklıdır.

c. Piksel de erleri, histogramın orta bölgelerinde dar bir alanda yo unla ıyorsa görüntüde gri ton a ırlıktadır.[42]

Filtreden geçirilmi gri seviyeli görüntünün histogramı ekil 4.9' da gösterilmi tir.



ekil 4.9 : Histogramı alınmı görüntü

4.2.6. Görüntü E ikleme ve kili Görüntüye Çevirme

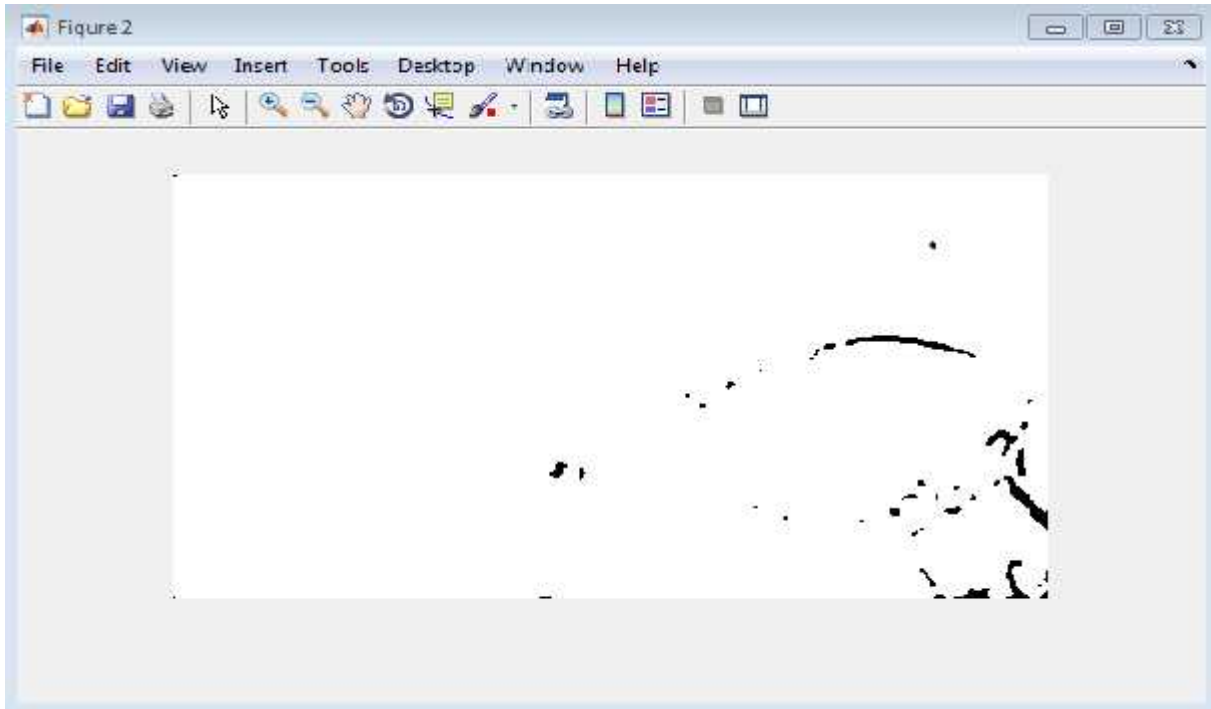
E ikleme i lemi, görüntü islemenin önemli i lemlerinden biridir. Matris formundaki renkli veya gri seviyedeki görüntünün, ikili görüntüye dönü türülmesini sa lar. Basit olarak, e ikleme i lemi belirli bir esik de erinin altında kalan gri seviye de erlerine 0, üstünde kalan de erlere 1 atanması i lemidir [43].

Uygun bir e ik de erinin belirlenmesi için ise, görüntünün gri ton yo unluk da ılımını gösteren histogramına bakılmalıdır. Böylece arka plandan ayrılmak istenen nesne ile arka planın gri ton seviyesi hakkında edinilen bilgiye göre e ik de eri belirlenir.

$f(x,y)$ gri ton görüntü dizisi ve T e ik gri ton de eri olmak üzere, e ikleme sonucunda olu an $g(x,y)$ ikili görüntü dizisi a a ıdaki gibi belirlenir [44]:

$$g(x,y) = \begin{cases} 0 & f(x,y) \leq T \\ 1 & f(x,y) > T \end{cases}$$

E ikleme ile e ik de eri olan T de erine küçük ve e it olan piksel de erlerini 0'a ve T de erinden büyük olan pikseller ise 1 de erine e itlenir. E ikleme çok basit ve hızlı bir methodtur. Fakat, gürültünün az oldu u ve belirli piksel de erlerinin çok dü ük oldu u durumlarda özelli i ortaya çıkarılmaya çalı an kısımların yok edilece i için kullanı lı olmamaktadır. ekil 4.10'da e ikleme yapılmı görüntü gösterilmektedir. E ik de eri kanserli olmayan görüntü üzerinde deneme yapılarak elde edilmi tir.



ekil 4.10 : E ikleme yapılmı görüntü

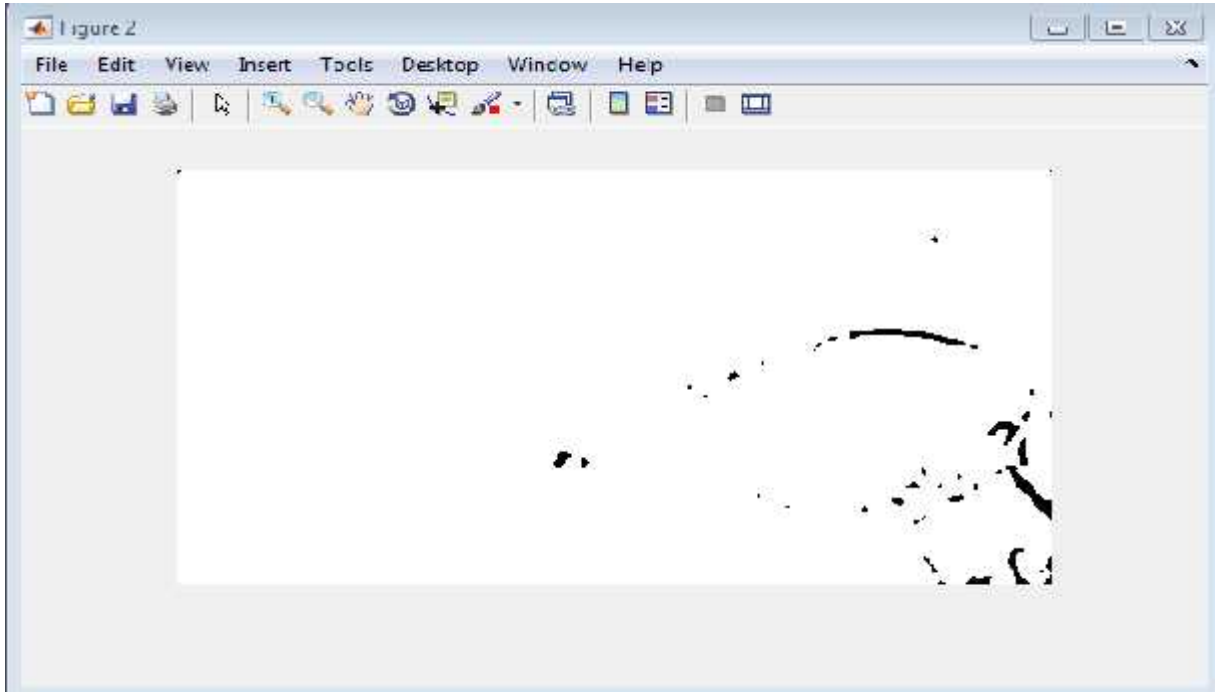
4.2.7. Bölge Büyütme Tekni i ile Hücrelerin Belirlenmesi

Morfolojik i lemler do rusal olmayan kom uluk i lemleri için çok güçlü bir araçtır. Morfolojik i lemlerde kom uluk ili kisi yapısal eleman (structuring element SE) olarak adlandırılan bir maske ile tanımlanabilir. SE maskesi çe itli ekillerde tanımlanabilir; örne in kare seklinde veya yatay/dü ey kom ulukları belirlemek üzere do ru seklinde gibi. Ayrıca disk seklinde tanımlayarak i lem sonucunda elde edilen görüntünün daha yuvarlak hatlara sahip olunması da sa lanabilmektedir.[45]

4.2.7.1. Yayma i lemi

kili imgedeki nesneyi büyötmeye ya da kalınlı tırmaya yarayan morfolojik i lemdir. Sayısal bir imgeyi geni letmek imgeyi yapısal elemanla kesi ti i bölümler kadar büyötmektir.

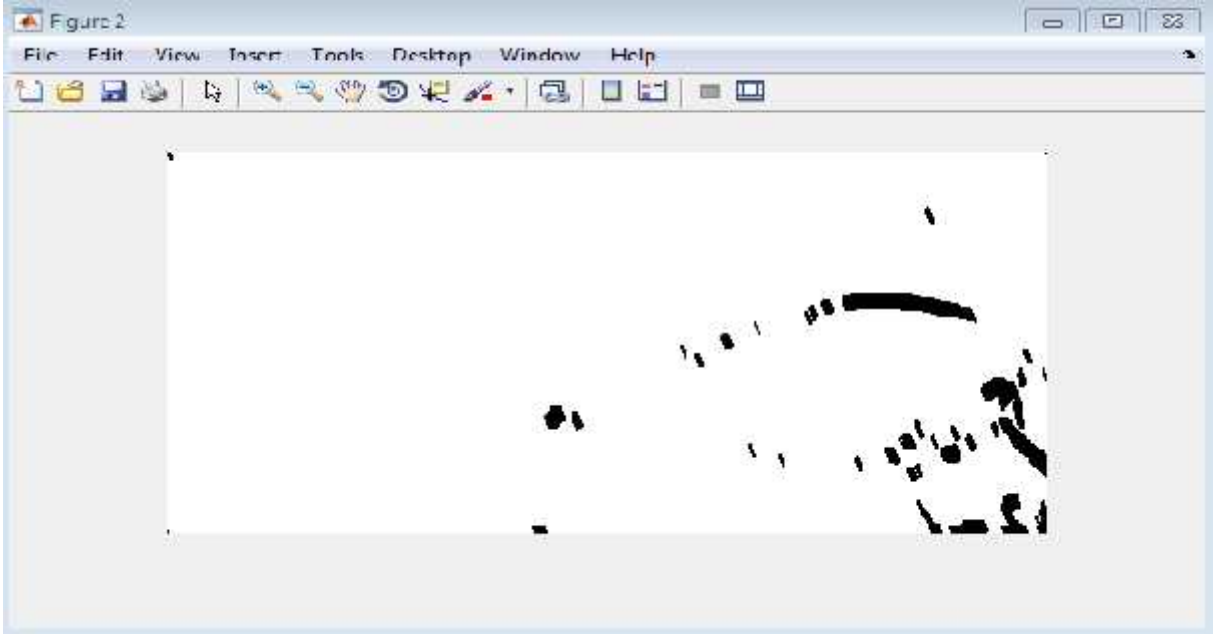
lenecek imgenin her bir pikseli, yapısal elemanın merkez noktasına oturtularak genle me i lemi yapılmaktadır. Kalınlı tırma i leminin nasıl yapılaca nı yapısal eleman belirler. Genle me i lemi uygulanmı bir imgede, imge içerisindeki deliklerin ve bo lukların doldurulması ve kö e noktasının yumu aması gözlenir [46]. ekil 4.11'de görüntüye [3x3] boyutlarında kare seklinde bir SE ile genle me i lemi uygulanmı tır.



ekil 4.11 : Yayma i lemi uygulanmı görüntü

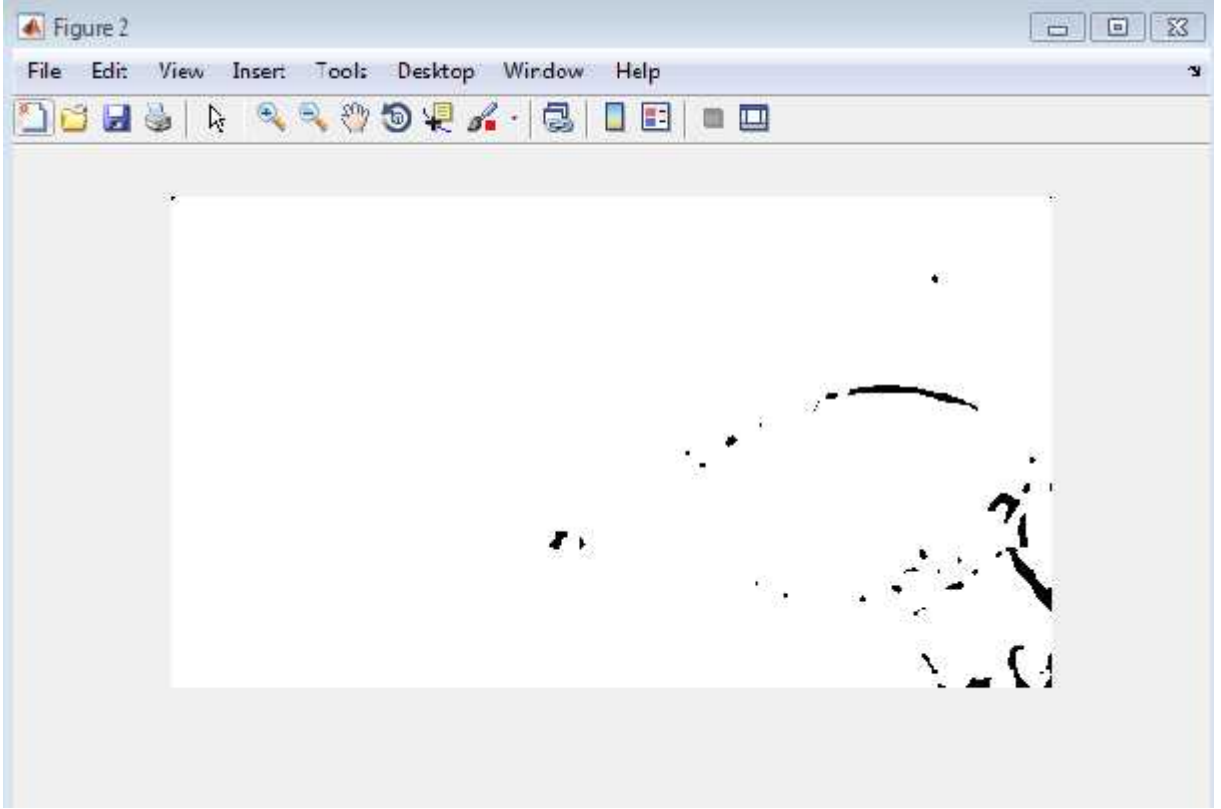
4.2.7.2. A ındırma i lemi

kili imgedeki nesneyi küçültmeye ya da inceltmeye yarayan morfolojik i lemdir. A ınma i lemi tam anlamıyla olmasa da bir bakıma genle me i leminin tersi gibidir. mge içerisindeki nesnelere ufalır, delik varsa genişler, ba lı nesnelere ayrılma e ilimi gösterir [47]. ekil 4.12’de binary görüntüye a ındırma i lemi uygulanmı tır.

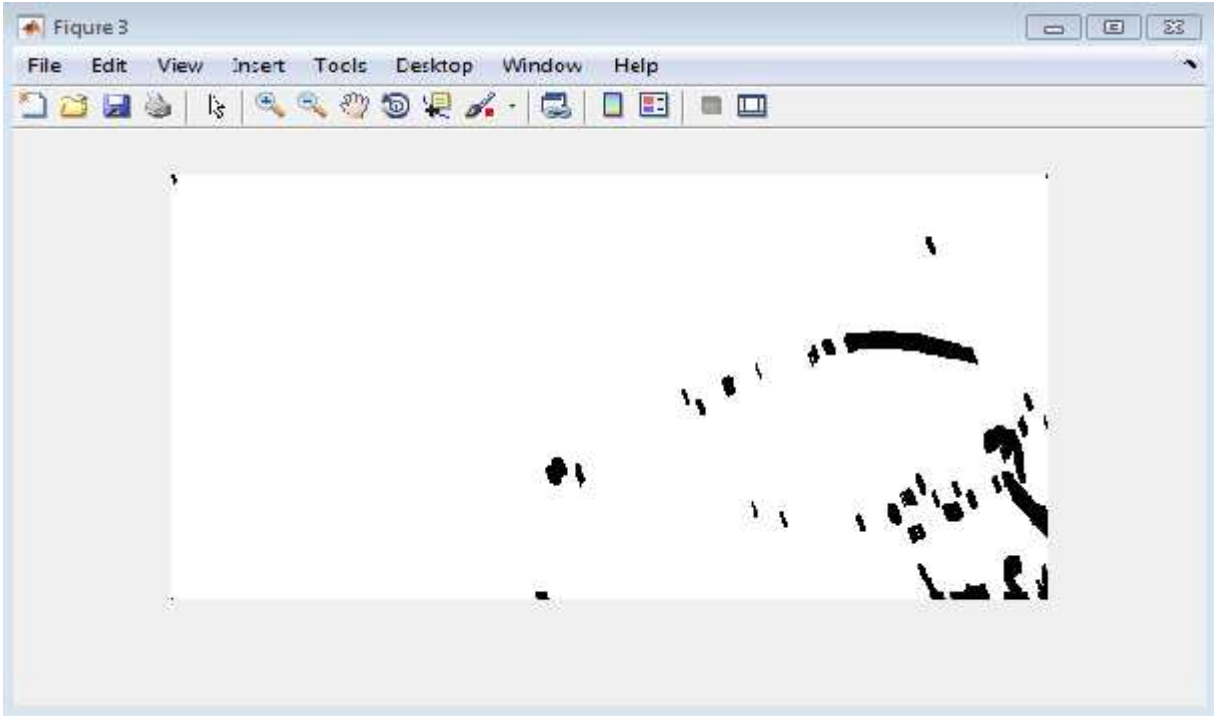


ekil 4.12 : A ındırma i lemi uygulanmı görüntü

ekil 4.13 ve ekil 4.14’ te yarıçap de erleri de i tirilerek ikinci kez morfolojik i lemler yapılmı tır.



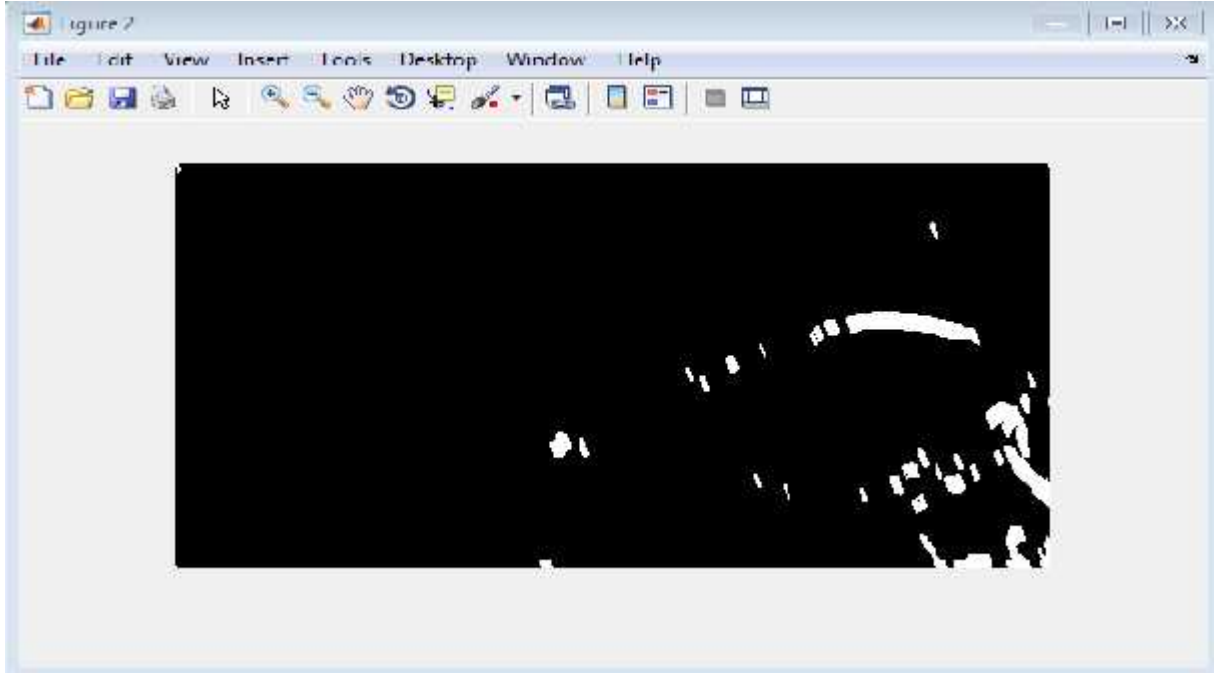
ekil 4.13 : Görüntüye ikinci yayma i lemi uygulanması



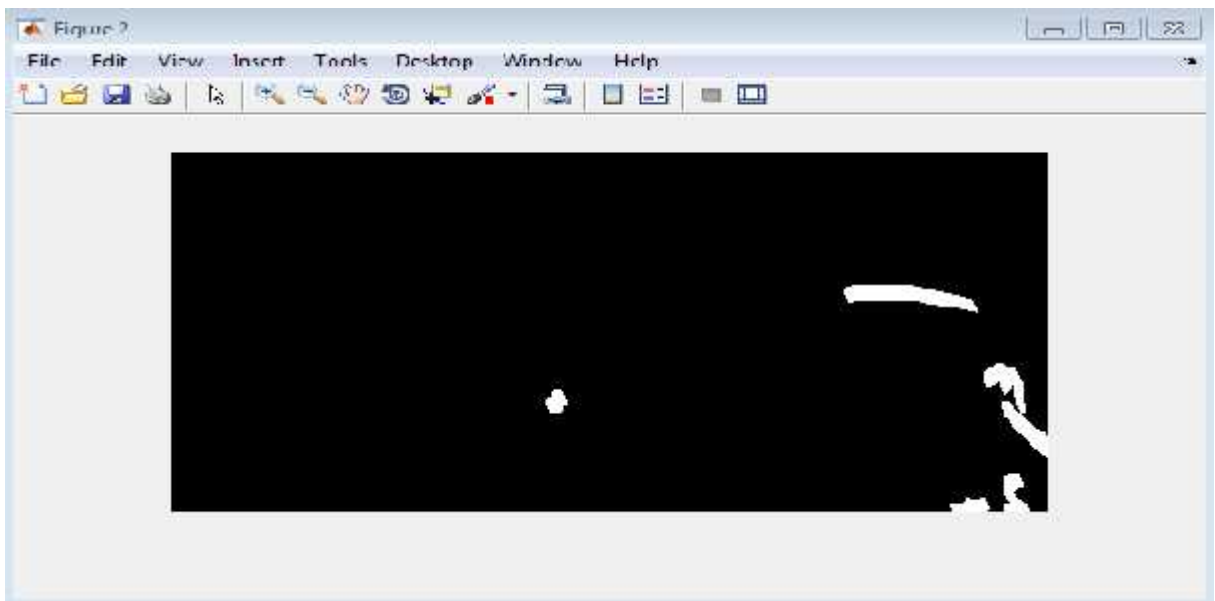
ekil 4.14 : Görüntüye ikinci a ındırma i lemi uygulaması

4.2.8. kili Görüntüden Küçük Nesneleri Kaldırmak

Görüntüde kanserli hücreler di er hücrelerden daha yo un ve daha büyük yer almaktadır. Di er küçük hücreleri elimine etmek için görüntüyü binary forma çevirip, daha sonra komplementini alıp piksel de erlerine bakarak belirli pikselin altındaki hücreler yok edilir. Komplementi alınmı görüntü ekil 4.15’ te gösterilmektedir. Komplementi alındıktan sonra küçük hücrelerin elimine edilmesi de ekil 4.16’ da yer almı tır.



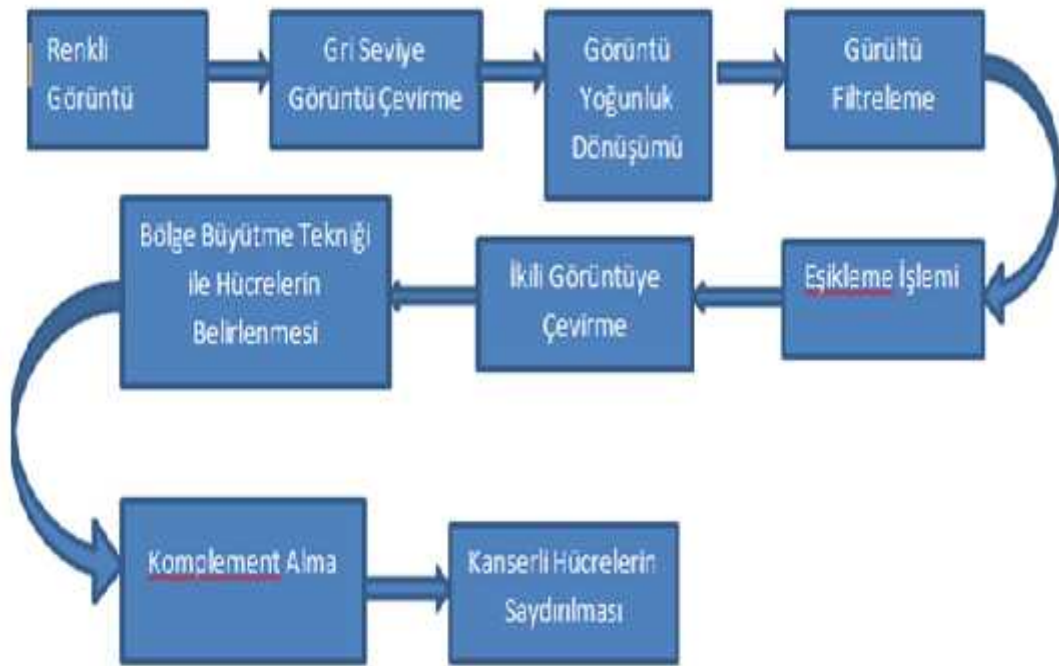
ekil 4.15 : Komplementi alınmı görüntü



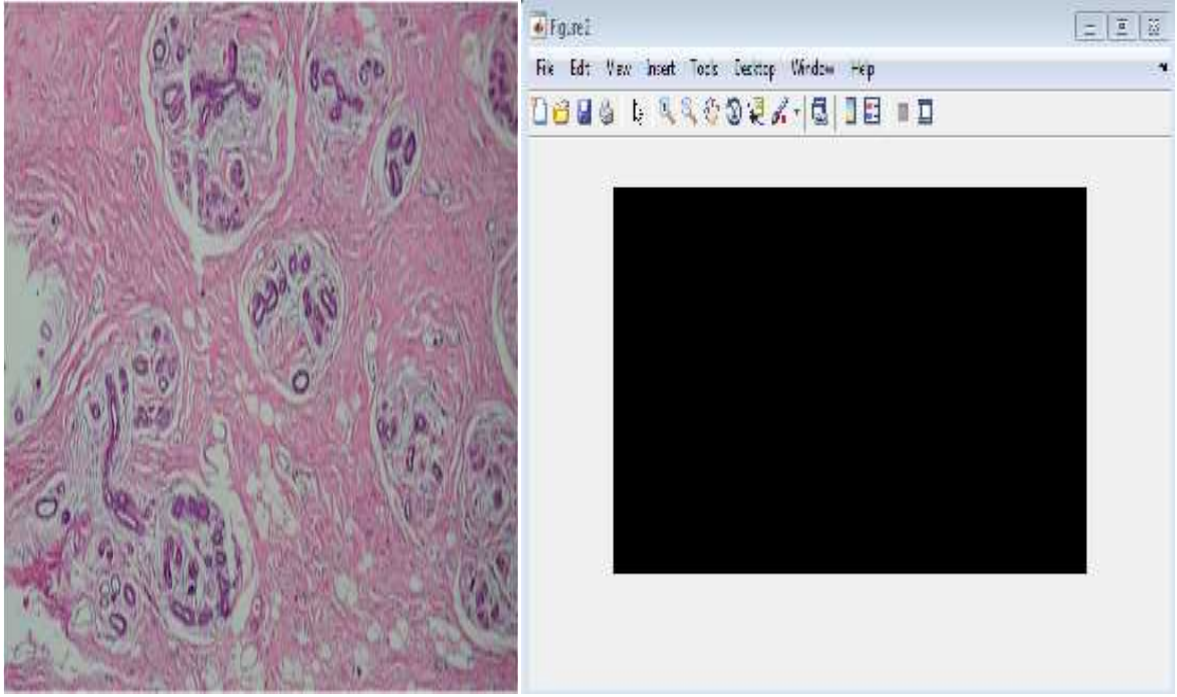
ekil 4.16 : Görüntüden piksel de eri küçük nesnelere kaldırılmı hali

SONUÇ

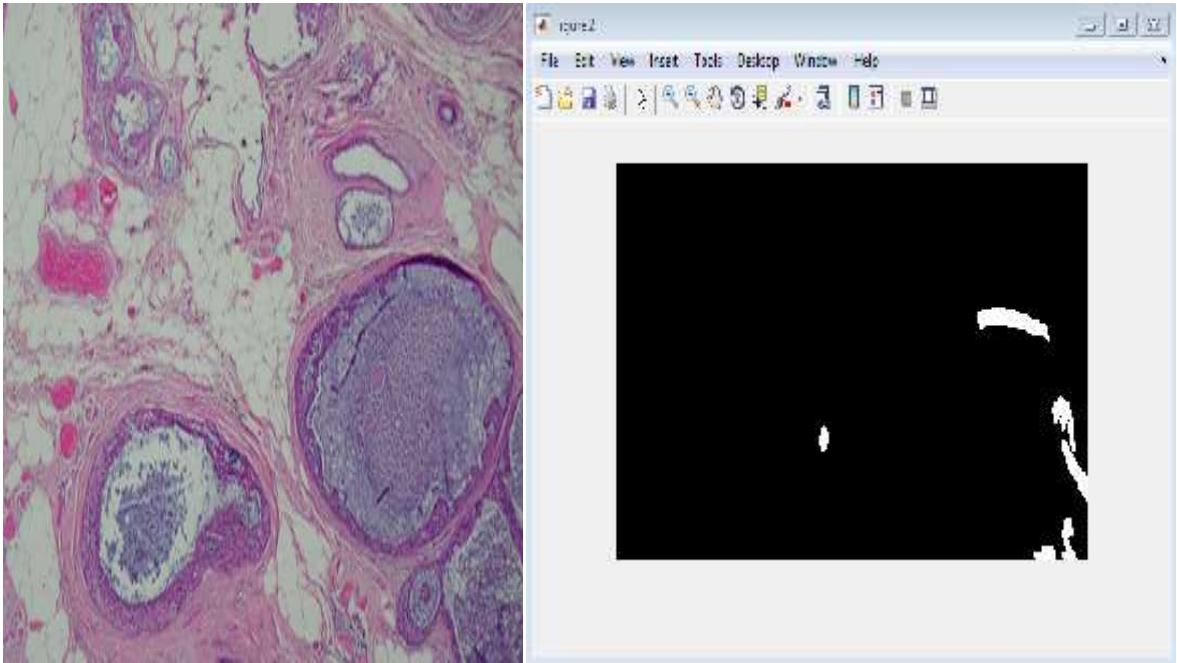
Projemizde Matlab kullanarak kanserli meme dokusunda bulunan kanserli hücreleri tespit etmek için ekil 4.17’de gösterilmekte olan proje akı masında ki i lemleri uyguladık. Kanserli hücreleri tespit edebilmek için öncelikle kanserli olmayan meme dokusu görüntüsü üzerinde çalı ma yaparak kritik bir e ik de eri belirledik.bu e ik de eri 90 olarak alınmı tır. Pikseli de eri 90 dan büyük olan kısımlar görüntümüzde kalacak 90 dan küçük olanlar ise görüntüden kaldırılarak kanserli hücreler tespit edilecektir. Programa kansersiz meme dokusu görüntüsü yüklendi inde elde edilen görüntü tamamıyla siyah görünür bu da görüntünün kansersiz oldu u anlamına gelir ekil 4.18 de gösterilmektedir. Kanserli görüntü yüklendi inde ise kanserli hücreler beyaz renkte tespit edilir. ekil 4.19’da gösterilmektedir.



ekil 4.17 : Proje akı ması



ekil 4.18 : Kancersiz görüntü ve elde edilen sonuç



ekil 4.19 : Kanserli görüntü ve elde edilen sonuç

KAYNAKÇA

1. Mitchison, T., J., Salmon, E., D., , 2001. Mitosis: a history of division, Nature Cell Biology Vol 3 January
2. Fencanavari - Hucre Ve Yapisi
3. Genel biyoloji laboratuvarı web sitesi © Utku GÜNER (2009)
4. DR.Musa SARAÇO LU /Biyoloji ubat 1998 /Tümör Hücreleri ve Metastaz Yapan Terör
5. Benign ve Malign Tümörlerin Özellikleri Doç. Dr. Nilgün Kapucuo lu sunumu
6. Yük.Bio.Olcay Irmak/Kanser Nedir ?/Bilkent Üniversitesi
7. 2003 Nature Review Cancer
8. Jeremy, S., Hyams, Stephen, R., Bolsover, Elizabeth, A., Shephard, Hugh, A., White , 412 page, BlackwellPub, Cell Biology: A Short Course
9. Ba kent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisli i Biyomedikal Mühendisli ine Giri Dersi Kanser ve Çe itleri Sunumu
10. Türkiye Cumhuriyeti Sa lık Bakanlı ı, organlara göre kanser sıklı ının da ılımı ve kadınlarda en sık görülen 10 kanser, [http:// www. saglık. gov.tr](http://www.saglık.gov.tr). 2001.
11. Dr. Tamer AKÇA Meme Kanseri adlı bildirgesi
12. Symptoms & Diagnosis., 2012, (Date accessed: June 2012)
13. Afzan, A., & Khairuddin, O., 2012. Computerized breast cancer diagnosis with genetic algorithms and neural network. (Date accessed: July 2012).
14. Dr.Sevil Öz / Meme Kanseri Belirtileri
15. Zingman, I., Meir, R., & El-Yaniv, R. , 2005. Breast cancer image data.(Date accessed: May 2012).

16. Susan G. Komen for the Cure, 2012. Diagnosis. (Date accessed: April 2012).
17. MsxLabs.org Morpa Genel kültür Ansiklopedisi/Görüntü Nedir ?21. Diyardinnet/Patoloji Nedir ?
18. Nedir/Mikroskop Nedir ?
19. Delinetciler/Mikroskop Nedir /Arwen
20. Delinetciler/Mikroskop çe itleri Nedir /Arwen
21. Toward Real-Time Biopsy Image Analysis and Cell Segmantation adlı tez (Luis Hernandez, Paula Gothreaux, Liwen Shih)
22. Digital Pathological Image Analysis and Cell Segmantation adlı tez (Luis Hernandez, Paulo Gothreaux, George Collins)
23. Breast Cancer Detection Using Image Processing Techniques (Tobias Christian Cahoon, Melanie A. Sutton)
24. Patolojik Görüntülerin Bilgisayarlı Analiz Programı ile De erlendirilmesi (M. Cihat Avunduk, Hakan I ık, Evren Sezgin)
- 25.Meme Kanseri Biyopsi Örneklerinde Östrojen Hormonu Alıcı Varlı ının Zeki Yöntemlerle Tespiti (Fatih Sarıkoç)
26. Histopatolojik Görüntüler Üzerinde Bölge Büyütme Yöntemi ile Mitoz Sayımı (Dilek Sönmezer)
27. Mink, D., Bonkhoff, H., Herth, G., Schmidt, W., 1992. Use of computer-assisted image analysis for the detection of immunohistochemical receptor status in breast cancer Immunohistochemical densitometry receptor analysis—IRDA. Geburtshilfe,Frauenheilkd Oct;52(10):617-23.
28. Young, T.I., Gerbrands, J.J., Vliet, L., 1995. Fundamentals of Image Processing.

Delft University of Technology, The Netherlands, 113 pp.

29. Maitra, I., K., Bandyopadhyay, S., K., 2011. Automated digital mammogram

segmentation for detection of abnormal masses using binary homogeneity

enhancement algorithm, Indian Journal of Computer Science and Engineering

(IJCSE), ISSN : 0976-5166 Vol. 2 No. 3.

30. Petushi, S., Garcia, F., U., Haber, M.,M., Katsinis, C., Tozeren, A., 2006. Largescale

computations on histology images reveal grade-differentiating parameters

for breast cancer, BMC Medical Imaging, 6:14

31. Mayo Clinic., 2012. Breast cancer types: What your type means.(Date accessed: April 2012)

32. Wikipedia, the free encyclopedia., 2012. Breast cancer classification.(Date accessed: April 2012)

33. Ellis, I., Schnitt, S., & Sastre-Garau, X., 2003. Invasive breast carcinoma, pp. 13-59.In, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. (Eds. F. Tavassoli, & P. Devilee). IARC Press.

34. Elston, C., & Ellis, I., 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer I. Thevalue of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology, 19: 403–410.

35. engür, A., Türko lu, ., nce, M., C., 2009. Endoskopik Görüntülerin De erlendirilmesinde Görüntü leme Temelli Akıllı Bir Karar Destek Sistemi,Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 15 (1), 33-42.

36.Tutac, A., E., Racoceanu, D., Putti, T., Xiong, W., Leow, W., Cretu, V., 2008. Knowledge-Guided Semantic Indexing of Breast Cancer Histopathology Images, BMEI2008,International Conference on BioMedical Engineering and Informatics, Sanya, Hainan, Chine.

37. Pitas, I., 1993. Digital Image Processing Algorithms and Applications, Wiley, New York.
38. Castleman, K., R., 1996. Digital image processing, Prentice Hall, New Jersey, 71-279.
39. Görüntü filtreleme uygulamaları ve amaçları matlab (Bülent Siyah)
40. Bulu,H.,Alpkoçak, A., 2004. Tıbbi Görüntüler için 3 Boyutlu Bölütleme Algoritmalarının Karşılaştırılması, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
41. Gonzalez, R., Woods, R., Eddins, S., 2004. Digital Image Processing Using MATLAB, 2nd edition, United States of America, 827 pp
42. Latifoğlu, F., Sönmez, D., Deniz, K., 2010. Görüntü işleme yöntemleri kullanılarak tümörlü hücrelerde mitoz sayımı, Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), 15th National.
43. Yaman K., "Görüntü işleme yönteminin Ankara hızlı raylı ulaşım sistemi güzergahında sefer aralıklarının optimizasyonuna yönelik olarak incelenmesi",
Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-156
(2001).
44. Acharya, T.; Ray, K., A., 2005. Image Processing Principles and Applications, A John Willey & Sons, Inc., New Jersey, USA.
45. Verim V, Aralık 2005, Görüntü işleme Yöntemleri ile Doku Sınırlarının Belirlenmesi .
46. Özgür Özgenç, Matematiksel Morfoloji Kullanılarak Göğüs Kanserinin Erken Teşhisi, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2002.
47. H. Boztoprak, M. F. Çalpar, M. Merdan, "Alternatif Morfolojik Bir Yöntemle Plaka Yerini Saptama", XII. Elektrik, Elektronik, Bilgisayar, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Kongresi, Eskişehir, Kasım 2007.

EKLER

Ek 1 : Proje de Kullanılan Matlab Prpgram Kodu

```
a=imread('C:\Users\lenovo\Desktop\proje\GÖRÜNTÜ2.PNG');
b=rgb2gray(a);
c=imadjust(b);
d=medfilt2(b);
e=fspecial('average',3);
f=imfilter(d,e,'replicate');
g=medfilt2(f);
h=ordfilt2(g,15,true(5));
figure;
imhist(h);
i=h>90;
SE=strel('square',1);
j=imdilate(i,SE);
se=strel('line',10,100);
k=imerode(j,se);
j2=imdilate(j,SE);
k2=imerode(j2,se);
l=imcomplement(k2);
m=bwareaopen(l,150);
figure
imshow(m);
```