



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**GLİOMA ALT TİPLERİNİN mRNA
EKSPRESYON VERİLERİ KULLANILARAK
MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİ İLE
SINIFLANDIRILMASI**

Tuğba Buçan YALÇINKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Burçin KURT

TRABZON-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

21/03/2025

Tuğba Buçan YALÇINKAYA

İthaf

Bu tez çalışmasını, beni bu günlere getiren biricik anneme, rahmetli babama, başarabileceğime inandıran ablam İlknur BUÇAN KIRKBİR'e ve sabırla beni bekleyen canım kızım Mihra'ya ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgilerini benimle paylaşan sevgili danışman hocam Doç. Dr. Burçin KURT'a, sabırla bana yol gösteren, çalışma boyunca bir an olsun desteğini esirgemeyen ablam Dr. Öğr. Üyesi İlknur Buçan KIRKBİR'e, her zaman desteği ile beni güçlendiren eşim Asım YALÇINKAYA'ya ve bana desteklerini her daim hissettiren sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tuğba Buçan YALÇINKAYA



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kanser	4
2.2. Beyin Tümörleri	6
2.2.1. Gliomalar	7
2.2.1.1. Glioma Türleri	7
2.2.1.2. Gliomaların Sınıflandırılması	8
2.2.2. Gliomalar ve Genetik	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Veri Seti	17
3.2. Literatür Araştırması ile Glioma İlişkili Genlerin Belirlenmesi	18
3.3. Veri Ön İşleme	19
3.4. İstatistiksel Analiz	21
3.5. Tahmin Modelinin Geliştirilmesi	21
3.5.1. Makine Öğrenmesi	22
3.5.2. Eğitim ve Test Setinin Oluşturulması	24
3.5.3. Tahmin Modelinin Eğitilmesi	25
3.5.4. Modellerin Tahmin Performansının Değerlendirmesi	25
3.6. Model Eniyileme	26
3.6.1. Rastgele Orman (Random Forest, RF) Algoritması ile Özellik Seçimi	26

3.6.2. Hiperparametre Optimizasyonu	27
4. BULGULAR	29
4.1. Veri Setine Dair Bulgular	29
4.2. Tahmin Modellerine Ait Bulgular	30
4.2.1. Temel Tahmin Modellerine Ait Bulgular	30
4.2.2. SMOTE Sonrası Tahmin Modellerine Ait Bulgular	31
4.2.3. Eniyileme Sonrası Tahmin Modellerine Ait Bulguları	33
4.2.4. Modellerin Tahmin Performanslarının Karşılaştırılması	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
KAYNAKLAR	42
EKLER	60
EK 1. Veri setindeki değişkenlerin GBM ve LGG sınıflaması için önem dereceleri	61
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Veri setindeki demografik, klinik ve literatüre göre belirlenen genlere ait değişkenlerin listesi	20
Tablo 2. Karışıklık matrisi	26
Tablo 3. Veri setindeki demografik ve klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	29
Tablo 4. Random forest ile belirlenen anlamlı genlerin mRNA ekspresyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	34
Tablo 5. Tahmin modelleri hiperparametre optimizasyonu için kullanılan arama uzayı değerleri	35
Tablo 6. Tahmin modellerinin SMOTE öncesi, SMOTE sonrası ve eniyileme sonrası hata oranları ve performans metrikleri	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Çalışmaya ilişkin akış süreci	17
Şekil 2. Destek vektörleri ve hiper düzlem	23
Şekil 3. Temel model eğitim setindeki sınıf dağılımı	30
Şekil 4. DVM ve Naive Bayes temel modellerinin tahmin performanlarının karşılaştırılması	31
Şekil 5. SMOTE yöntemi sonrası eğitim setindeki sınıf dağılımı	32
Şekil 6. DVM ve Naive Bayes başlangıç tahmin modellerine ait ROC eğrisi	32
Şekil 7. Rastgele orman önem derecesi grafiği	33
Şekil 8. Glioma alt tiplerine göre gen ekspresyon seviyelerinin karşılaştırılması	35
Şekil 9. Eniyileme sonrası DVM model 2 ve NB model 2'ye ait ROC grafikleri	36

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi (Acute Lymphoblastic Leukemia)
AML	Akut Miyeloid Lösemi (Acute Myeloid Leukemia)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BVZ	Bevacizumab (Bir monoklonal antikor, kanser tedavisinde kullanılır)
CAR-T	Kimerik Antijen Reseptör T Hücre Terap
CBTRUS	Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Sistemi (Central Brain Tumor Registry of the United States)
CNN	Evrişimli Sinir Ağı (Convolutional Neural Network)
DN	Doğru negatif sayısı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DP	Doğru pozitif sayısı
DVM	Destek Vektör Makinesi (SVM - Support Vector Machine)
GBM	Glioblastoma Multiforme
GLOBOCAN	Küresel Kanser İstatistik Veritabanı (Global Cancer Observatory)
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer)
KNN	K-En Yakın Komşu Algoritması (K-Nearest Neighbors)
LGG	Low-Grade Glioma
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit (MicroRNA)
MR	Manyetik Rezonans
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit (Messenger RNA)
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NB	Naive Bayes
RBF	Radyal Bazlı Fonksiyon (Radial Basis Function)
ResNet-50	Residual Network 50
RF	Rastgele Orman (Random Forest)
RNA	Ribonükleik Asit

SMOTE	Sentetik Azınlık Aşırı Örneklem Tekniği (Synthetic Minority Over-sampling Technique)
TC	Türkiye Cumhuriyeti
TCGA	Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas)
U-NET	U-Net Derin Öğrenme Modeli (Görüntü segmentasyonu için kullanılan bir yapay sinir ağı mimarisi)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
YN	Yanlış negatif sayısı
YP	Yanlış pozitif sayısı

Simgeler

%	Yüzde, oran
<	Küçüktür işareti
α	Alfa

Formüller

P(C/E)	Posterior Olasılık
P(E/C)	Olabilirlik
P(C)	Ön Olasılık
P(E)	Kanıt Olasılığı

ÖZET

Glioma Alt Tiplerinin mRNA Ekspresyon Verileri Kullanılarak Makine Öğrenmesi Yöntemleri ile Sınıflandırılması

Gliomalar, beyin tümörleri arasında en sık görülen türlerden biridir. Histopatolojik olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli gliomalar olmak üzere iki gruba ayrılır. Hızlı büyüme ve erken yayılım özellikleri gösteren malign (kötü huylu) bir tür olan glioblastoma multiforme (GBM), yüksek mortalite ve nüks oranlarıyla son derece agresif bir tümördür. Gliomaların kesin nedeni bilinmemekle birlikte, farklı tedavi yaklaşımlarına rağmen genellikle kötü prognoz ve nüksü kaçınılmazdır. Bu nedenle, gliomaların doğru sınıflandırılması, erken teşhisi ve etkili tedavisi büyük önem taşımaktadır. Kişiye özgü tedavi planlamasının yapılabilmesi için tümör derecesinin doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Bu tez çalışmasında, glioma tanısı alan hastalara ait mRNA ekspresyon verilerinden faydalanılarak tümörlerin yüksek dereceli (Glioblastoma Multiforme-GBM) ve düşük dereceli gliomalar (Low-Grade Glioma-LGG) olarak sınıflandırılması amaçlanmıştır. Makine öğrenmesi, genetik verilerin moleküler seviyede analizine olanak tanıyan ve büyük veri analizi için yaygın olarak kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu bağlamda, yapılan tez çalışmasında makine öğrenmesi yöntemlerinden olan Naive Bayes ve destek vektör makinesi kullanılmıştır. Geliştirilen en başarılı tahmin modeli %100 duyarlılık, %98 özgüllük ve %99 doğruluk değerleri ile radial tabanlı destek vektör makinesi olarak belirlenmiştir. Gliomaların alt tiplerine göre doğru sınıflandırılması sayesinde kişiye özel tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Destek vektör makinesi, Genetik, Glioma, Makine öğrenmesi, mRNA, Sınıflama

ABSTRACT

Classification of Glioma Subtypes by mRNA Expression Data Using Machine Learning Methods

Gliomas are one of the most common types of brain tumors. Histopathologically, they are divided into two groups as low-grade and high-grade gliomas. Glioblastoma multiforme (GBM), a malignant type with rapid growth and early spread, is an extremely aggressive tumor with high mortality and recurrence rates. Although the exact cause of gliomas is unknown, despite different treatment approaches, poor prognosis and recurrence are generally inevitable. Therefore, correct classification, early diagnosis and effective treatment of gliomas are of great importance. In order to make personalized treatment planning, the tumor grade must be determined correctly. In this thesis study, it is aimed to classify tumors as high-grade (Glioblastoma Multiforme-GBM) and low-grade gliomas (Low-Grade Glioma-LGG) by using mRNA expression data of patients diagnosed with glioma. Machine learning is an effective method that allows the analysis of genetic data at the molecular level and is widely used for big data analysis. In this context, Naive Bayes and support vector machine, which are machine learning methods, were used in the thesis study. The most successful prediction model developed was determined as radial-based support vector machine with 100% sensitivity, 98% specificity and 99% accuracy values. It will contribute to personalized treatment approaches thanks to the correct classification of gliomas according to their subtypes.

Keywords: Classification, Genetics, Glioma, Machine learning, mRNA, Support vector machine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, dünya genelinde mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup, toplum sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından hazırlanan bir raporda yaklaşık olarak 9.7 milyon insanın kanserden öldüğü belirtilmektedir. Aynı raporda kanser nedenli ölüm oranının erkeklerde yaklaşık %11, kadınlarda ise yaklaşık %8 olduğu ifade edilmiştir (1, 2). Beyin tümörleri hem lokalizasyonları hem de genellikle lokal olarak invaziv büyümelerinden dolayı yüksek mortalite ve morbidite ile karakterize bir kanser türüdür. Beyin kanserleri içerisinde gliomalar, tümör başlatıcı genetik değişiklikler taşıyan nöral kök veya progenitör hücrelerden geliştiği düşünülen birincil beyin kanserleridir. Gliomalar malign beyin tümörlerinin %80'ini, birincil beyin kanserlerinin ise yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün histopatolojik sınıflandırmasına göre gliomalar düşük dereceli (Low-Grade Glioma/LGG) ve yüksek dereceli (Glioblastoma multiforme/GBM) olmak üzere iki alt türe ayrılmaktadır (4). GBM, birincil beyin kanserlerinin %60'ını oluşturmaktadır ve en agresif beyin tümörü olarak bilinmektedir. GBM'nin prognozu genellikle kötüdür ve ortalama sağkalım süresi oldukça kısadır. Buna karşın, daha düşük dereceli gliomalar için sağ kalım süresi GBM'ye göre belirgin şekilde daha uzundur. GBM hastalarının çoğunda aile öyküsü bulunmamakla birlikte, bu hastalık kötü prognozuyla dikkat çeken bir kanser türüdür. GBM hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı yalnızca %10 civarındadır. Bu nedenle, GBM'in erken dönemde teşhisi ve etkili tedavi yaklaşımlarının uygulanması, hastaların yaşam süresi ve kalitesini artırmak açısından büyük önem taşımaktadır (5). Beyin tümörleri içerisinde GBM ve LGG, agresif yapıları ve konvansiyonel tedavilere direnç göstermelerinden dolayı klinik tedavi süreçleri oldukça zor beyin tümör türleridir. Cerrahi, kemoterapi ve radyasyon gibi geleneksel tedavilerin etkinliği bu kanser türlerinde genellikle sınırlıdır. LGG'ler, GBM'ye kıyasla yavaş büyüyen tümörler olmaları nedeniyle daha iyi bir prognoza sahiptir. Buna karşın, GBM'ler son derece agresif bir yapıya sahiptir; hızlı büyüme gösterir ve çevredeki beyin dokularına metastaz yapma eğilimindedir. Bu durum, tedavi seçeneklerinden biri olan cerrahi müdahaleyi zorlaştırmaktadır (6). 2024 yılında yayınlanan bir çalışmada (4) GBM ve LGG arasında ayırım yapmada mevcut algoritmalar kullanılarak sınırlı sonuçlar elde edildiği ve daha başarılı sınıflandırma teknikleri ve tanı araçları ile bu boşlukların ele alınmasını gerektiği vurgulanmıştır. Gliomaların alt tiplerine göre sınıflandırılması ile ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde sıklıkla manyetik rezonans (MR) görüntüleri kullanılarak

yapılan sınıflama çalışmaları olduğu görülmektedir (4, 7–9). Günümüzde MR görüntüleri ile glioma derecelendirmesinde, radyomik tabanlı özellik seçimi ve sınıflandırma veya regresyon modelleri kullanılmaktadır. Gliomaları LGG ve GBM olarak sınıflamak için yapılan bir çalışmada (10), sıralı MR radyomik verilerine dalgacık tabanlı bir özellik füzyon yaklaşımı kullanılmış ve makine öğrenmesi yöntemleri ile gliomalar sınıflandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, DVM yöntemi kullanılarak %91.34 doğruluk ile LGG ve GBM sınıflandırıldığı bildirilmiştir. Cao ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir başka çalışmada (11), klinik MR görüntüleri kullanılarak LGG ve GBM makine öğrenimi destekli bir sistem ile sınıflanmış ve %83 doğruluk değeri elde edilmiştir Aynı doğrultuda, farklı radyomik özellik seçimi yöntemleri kullanılarak glioma derecesinin tahminine yönelik yapılan başka bir çalışmada, doğrusal DVM sınıflandırıcı ve çok katmanlı algılayıcı ile MR görüntüleri üzerinden yapılan sınıflandırmada sırasıyla %94.4 ve %95.3 doğruluk değerleri elde edilmiştir (12). Genetik ve moleküler biyolojideki ilerlemeler, gliomalarda moleküler biyobelirteç keşif çalışmalarını hızlandırmıştır. Bu bağlamda, 2022 yılında yapılan bir çalışmada (13), LGG alt tiplerini ayırt etmek amacıyla lojistik regresyon modelleri kullanılmıştır. Araştırmada, TCGA'dan alınan glioma RNA-seq verileri analiz edilmiş ve transkriptomik özellikler değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda, TXNDC12, TOMM20, PKIA, CARD8 ve TAF12 genleri lojistik regresyon modelleri tarafından anlamlı genler olarak belirlenmiştir. Bu genler, LGG alt tiplerinin sınıflandırılmasında %78 AUC (Eğri Altında Kalan Alan) değeriyle başarılı bir performans sergilemiştir. Bu bulgular, moleküler biyobelirteçlerin glioma alt tiplerinin doğru sınıflandırılması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Gliomaların doğru sınıflandırması erken tanı ve tedavi planlaması için önemli bir aşamadır. Gliomaların alt tiplerine göre sınıflandırılması tedavi protokollerinin farklılaşmasından dolayı önem arz etmektedir. Bu bağlamda, yapılan bu tez çalışmasında günümüzde birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da sıkça kullanılan ve başarılı sonuçlar elde edilen makine öğrenmesi yöntemleri ile mRNA verileri kullanılarak gliomaların GBM ve LGG sınıflandırması yapılmıştır. Ayrıca, kanıta dayalı ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin ivme kazanmasıyla birlikte kişiselleştirilmiş biyobelirteçlerin belirlenmesi de tedavide önemli roller oynamaktadır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında gliomaların ve LGG için önemli öngörücü biyobelirteçler de belirlenmiştir.

Böylece, gliomaların sınıflandırılması ve biyobelirteçlerin tanımlanmasıyla hem tanı hem de tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser terimi ilk olarak MÖ 3. Yüzyılda Hipokrat tümör çevresi damar şişliklerini yengeç bacaklarına benzetmesi ile yengeç anlamına gelen “canker” kelimesinden türeterek kullanmıştır. Kanser, hücrelerin anormal bir şekilde hızla bölünmeye ve çoğalmaya uğraması sonucu meydana gelir. Kanser oluşum gösterdiği yer dışında farklı bölge ve organlarda hızlı yayılım gösterebilmektedir. Farklı organ ve sistemlerde bu anormal hücrelerin yayılım sürecine metastaz denir. Kanser kaynaklı ölüm nedenlerinden birinci sırada metastazlar yer almaktadır (14, 15). Kanser, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni vaka ve 10 milyon ölümle dünya genelinde en önemli ölüm nedenlerinden biri olarak kaydedilmiştir. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Küresel Kanser Gözlemevi (Global Cancer Observatory -GLOBOCAN) tarafından yayınlanan verilere göre 2022 yılında Türkiye’de 240.013 kişiye kanser tanısı koyulmuş ve bunların %25 (129 672)’i hayatını kaybetmiştir (16, 17). Modern tıp, kanseri oluşmaya başlamadan önce önüne geçmeyi amaçlamaktadır. Bu sebeple kanserin oluşmasını etkileyecek faktörlerin belirlenmesi kanser tanı ve tedavisi için oldukça önem taşımaktadır. WHO, artan nüfus ile tütün ve alkol kullanımı, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam ve obezite gibi etmenlerin kanser için önemli risk faktörleri arasında yer aldığını vurgulamaktadır. Bunlara ek olarak, ailede kanser öyküsü olan bireylerin genetik testler ile kanser yatkınlığı belirlenebilir. Bu test sonuçlarında belirlenen yatkınlık, hastanın kanser olmama ihtimalini göz önünde bulundurmaya gerektirir. Bununla birlikte, ailede kanser olan bireylerin düzenli kontroller ile erken teşhis oranı artırılabilir. Kan testleri, tomografi, MR görüntüleri, endoskopi, mamografi, röntgen gibi testler, kanser teşhisinde yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır (18). Kanser, bireyin kendine özgü genetik, çevresel ve biyolojik özellikleriyle şekillenen karmaşık bir hastalıktır. Bu nedenle, kanser tedavisinin de kişiye özgü hale getirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ancak, tedavi yöntemlerinin kişiye özgü olarak uygulanması, hastalığın karmaşıklığı ve çeşitliliği nedeniyle kesin bir çözüm sunmayı zorlaştırmaktadır. Her bireyde farklı biyolojik mekanizmaların etkili olması, kanser tedavilerinin etkinliğini artırmaya yönelik kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu durum hem teşhis hem de tedavi süreçlerinde yenilikçi teknolojilere ve kapsamlı biyobelirteç analizlerine duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

Radyoterapi, kemoterapi, kök hücre tedavisi, hormonal tedaviler, cerrahi yöntemler, biyolojik tedaviler, kanser aşıları (hücre bazlı tedaviler), immünoterapi, kanser büyüme baskılayıcıları (inhibitörleri), gen terapi gibi yöntemler kanser tedavisinde kullanılan yaklaşımlardır. Bu yöntemler tek başına kullanılabileceği gibi birbirini destekleyici olarak da kullanılmaktadır. Geleneksel tedavi yöntemleri olan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin yanı sıra, aşılar, biyolojik tedaviler, hormonal tedaviler, hedefe yönelik tedaviler ve gen terapileri de giderek daha yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi tedavi yöntemleri, tümörlerin yok edilmesinde etkili olsa da kalan kanserli hücreler ve metastaza bağlı hastalığın yeniden ortaya çıkması gibi önemli sorunlar devam etmektedir. Bu nedenle, kemoterapi de tedavi sürecine dahil edilmektedir (19). Kemoterapinin yalnızca kanserli hücrelere değil, sağlıklı hücrelere de zarar verme potansiyeli dikkate alındığında, tümöre özgü ve bireysel özelliklere göre şekillenen tedavi yöntemlerine olan ilgi giderek artmaktadır.

İmmünoterapi, hem dışarıdan verilen ilaçlar, biyolojik maddeler ya da genetik olarak değiştirilmiş hücreler yoluyla hem de vücudun kendi bağışıklık hücrelerinin aktive edilmesiyle bağışıklık yanıtını artırmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir (20). Bu yaklaşım, bağışıklık sisteminin kansere karşı doğal savunma mekanizmalarını güçlendirmeyi hedefler. İmmünoterapi, özellikle kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçma mekanizmalarını engelleyerek veya bu mekanizmaları tersine çevirerek, tümörlerin tanınmasını ve yok edilmesini sağlar. Bu tedavi yöntemi, kanser tedavisinde oldukça önemli bir yenilik olarak kabul edilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kanser derecelendirmesi

Derece I: Genellikle iyi prognoza sahip yavaş büyüme gösteren tümörlerdir.

Derece II: Yavaş gelişim gösterirler fakat beyinde saldırgan (invaziv) büyümeye eğilimlidir. Bu invaziv büyüme tam cerrahi müdahaleyi zorlaştırmaktadır.

Derece III: Yüksek hücre yoğunluğu, pleomorfizm (hücre boyut ve şekil farklılığı), yüksek nükleer anormallikler (nükleer Atipi) ve mitotik aktivite gibi anaplazinin yani tümör biyolojik ve hücre yapısının normalinden daha düzensiz ve malign bir şekle gelmesi ile hızlı büyüme daha agresif seyir eden tümörlerdir.

Derece IV: KontROLSÜZ ve hızlı büyüme gösteren malign tümörlerdir. Kötü prognoza sahiptir ve metastaz yapma eğilimleri yüksektir. Derece I'e göre daha az yaygındır (21).

2.2. Beyin Tümörleri

İnsan beyninde milyonlarca nöron bulunur ve bu nöronların görevleri bilgiyi işlemek ve vücut organlarının işlevlerini kontrol etmektir. İnsan beyni serebrum, beyincik ve beyin sapı olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır. Beyni çevreleyen kafatası, beyni dış etkenlerin neden olabileceği hasarlardan koruyucu bir görev üstlenir. Fakat, kafatası iç nörolojik etkilerden korumak için yetersiz kalır. Beyin için en tehlikeli iç faktörlerden biri sağlıklı beyin dokusuna hücresel düzeyde zarar vererek ölümcül sonuçlara neden olan beyin tümörleridir (22). Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri; primer tümörler ve sekonder (metastatik) tümörler şeklinde iki ana gruba ayrılabilir. Primer beyin tümörleri; Gliomalar (astroitomlar, oligodendrogliomalar, ependimomlar, meningeal gliomalar), nonglial tümörler, hemanjiyoblastom, germ hücreli tümörler, pineositomlar ve embriyonal gibi farklı alt türlerde tümörleri kapsamaktadır (23). Primer beyin tümörleri, çocuklar ile genç yetişkinlerde kanserle ilişkili ölümlerin ikinci en yaygın nedeni olarak öne çıkar. Beyin kanserleri, yüksek nüksetme oranları, tedaviye karşı direnç göstermeleri ve düşük sağ kalım oranları nedeniyle en kötü kanser türleri arasında yer almaktadır (24). Sekonder beyin tümörleri vücudun farklı bölgelerinde başlayıp beyne metastaz yapan malign tümörlerdir. Bu tür tümörler, genellikle akciğer, meme, böbrek veya deri gibi organlarda gelişen primer kanserlerden kaynaklanır. MSS'nin ana organı beyin, vücuttaki birçok aktiviteyi kontrol eder ve işler. Bu yüzden diğer organlardan beyne yayılan metastazlar hastalarda yaşam süresini kısaltır ve son derece ölümcüldür. Meme, melanom, bağırsak ve akciğer kanserleri beyne metastaz yapma eğilimindedir (25, 26). Achrol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (24), kanser hastalarının %20'sinde beyin metastazının geliştiği ve bu metastazların çoğunun meme, kolorektal kanser, akciğer melanom veya renal hücreli karsinom hastalarında görüldüğünü belirtmişlerdir.

MSS tümörleri, hayat kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyebilen çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu komplikasyonlar arasında bilişsel ve davranışsal değişiklikler, nöbetler, beyin ödemi, kısa süreli hafıza bozukluğu, hareket bozuklukları, konuşma problemleri ve görme kayıpları yer almaktadır. Tümörün yerleşim yeri, boyutu ve büyüme hızı gibi faktörler, bu belirtilerin şiddetini ve türünü etkileyebilir (27). MSS

kanserlerinin küresel insidansı, kanser vakalarının %2'sini oluşturmaktadır. MSS kanserleri arasında yer alan gliomalar, özellikle yetişkinlerde en sık görülen, oldukça agresif ve ölüm riski yüksek bir beyin tümörüdür. Nöral kök hücreler (glial hücreler), MSS'ni destekleyen hücrelerdir ve bu destekleyici hücreler malign hale dönüştüğünde gliomaları (glial beyin tümörleri) oluşturmaktadır (28, 29).

2.2.1. Gliomalar

Gliomalar, beyinde ve yakın dokularda kontrolsüz büyüme gösteren tümörlerdir. Bu büyüme sınırlı kafatası alanında intrakranial basıncı artırma, ödem ve kan akışı azalması ve nörolojik dejenerasyona neden olmaktadır (30). Gliomalar, tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık %30'unu ve tüm malign tümörlerin %80'ini oluşturmaktadır. Yüksek prevalansları ve agresif özellikleri nedeniyle, primer beyin tümörlerinden kaynaklanan ölümlerin büyük bir kısmından sorumludurlar. Gliomaların yaklaşık %61'i beyin dört lobunda görülür ve bu oranlar %25 frontal, %20 temporal, %13 parietal ve %3 oksipital şeklindedir (31). Bu dağılım, gliomaların yerleşim yerine bağlı olarak semptomların ve tedavi yaklaşımlarının değişebileceğini göstermektedir. Özellikle frontal ve temporal loblar, gliomaların en sık görüldüğü bölgeler arasında yer almakta ve bu durum, bu lobların fonksiyonlarıyla ilişkili bilişsel ve motor etkilerin daha yaygın olmasına neden olmaktadır.

2.2.1.1. Glioma Türleri

Gliomalar, beyinde nöronlara destek sağlayan glial hücrelerden köken alır ve astrositomlar ile oligodendrogliomlar gibi glial hücrelere benzer özellikler gösteren heterojen bir tümör grubunu oluşturur. Bu tümörler hem benign (iyi huylu) hem de malign (kötü huylu) tümörleri içerirler. WHO, glioma teşhisinde moleküler biyobelirteçler ve histolojik özelliklere dayalı bir sınıflandırma kriteri benimsemiştir. Gliomanın hangi hücre tipinden köken aldığını belirlemek için tümör hücrelerinin genetik ve yapısal özellikleri detaylı olarak incelenmektedir. Malign gliomalar genellikle yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkilendirilir ve prognozları kötü olma eğilimindedir. Glioma alt türleri genel olarak astrositomlar, oligodendrogliomlar, glioblastoma multiforme ve diğer nadir glioma türleri olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama, gliomaların biyolojik davranışlarını anlamada ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmede önemli bir temel oluşturmaktadır (3, 32, 33).

Astrositomlar, beyindeki destek hücreleri olan astrositlerden köken alan bir tümör grubudur. Bu tümörler, WHO sınıflamasına göre Derece I, II, III ve IV olmak üzere düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmaktadır. En agresif formu, Derece IV olarak bilinen Glioblastoma multiforme (GBM)'dir. GBM, hızlı büyümesi, çevre dokuya invazyonu ve kötü prognozu ile dikkat çeken bir glioma alt tipidir. Astrositomlar arasında önemli bir moleküler biyobelirteç olan IDH-mutantı, özellikle düşük dereceli gliomalarda ve GBM'nin belirli alt tiplerinde saptanmaktadır. IDH-mutantı, gliomaların moleküler sınıflandırılmasında ve hastalığın prognozunu değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır (3, 32, 33).

Oligodendrogliomlar, beyindeki miyelin üreten hücreler olan oligodendrositlerden köken alır. Bu tümörler, genellikle iyi prognoza sahip olmaları ve daha az agresif yapılarıyla dikkat çeker. WHO sınıflamasına göre Derece II (düşük dereceli) ve Derece III (anaplastik) olarak sınıflandırılırlar. Oligodendrogliomlar, moleküler genetik değişikliklerle karakterize edilir. Özellikle 1p/19q-kodelezyonu ve IDH-mutasyonu, bu tümörlerin tanısında ve sınıflandırılmasında kritik biyobelirteçlerdir. Bu genetik özellikler, oligodendrogliomların prognozunu olumlu yönde etkiler ve bu tümörlerin tedaviye daha iyi yanıt verme eğiliminde olduğunu gösterir (3, 32, 33).

Glioblastoma, astrositlerden köken alan ve gliomaların en malign türü olarak kabul edilen bir beyin tümörüdür. WHO sınıflamasında Derece IV olarak tanımlanır ve bu tümör, hızlı büyüme, nekroz, invazyon ve kötü prognoz gibi özellikleriyle dikkat çeker. Glioblastoma, agresif yapısı nedeniyle tedavisi oldukça zordur ve genellikle yüksek mortalite ile ilişkilidir. Glioblastomanın belirgin moleküler biyobelirteci, özellikle daha agresif ve kötü prognozlu vakalarda görülen IDH-vahşi tip özelliğidir. IDH-vahşi tip, glioblastomanın diğer gliomalardan ayrımında ve kötü prognozun değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Bu biyobelirteç, glioblastomanın moleküler tanı süreçlerinde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel bir parametre olarak kullanılmaktadır (3, 32, 33).

2.2.1.2. Gliomaların Sınıflandırılması

Gliomaların sınıflandırılması, geleneksel olarak malignite derecesi ve histolojik tipine göre yapılmaktadır. Histolojik inceleme, tümörün yapısal özelliklerinin değerlendirilmesi yoluyla tümör türü ve derecesinin belirlenmesine olanak tanır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2021 MSS tümörlerinin sınıflandırılması (34), histolojik özelliklerin yanı sıra moleküler tanı ve derecelendirme kriterlerini de içeren bir yaklaşımı

benimsemiştir. Bu yeni sınıflandırma sistemi, gliomaların genetik ve moleküler biyobelirteçlerine dayalı bir değerlendirme sunarak, tümörlerin biyolojik davranışlarının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. Biyolojik özelliklerine göre dört dereceye ayrılırlar ve bu dereceler tümör hızını, agresifliği ve yayılma durumunu göstermektedir (35–37). 2016’dan bu yana, tümör sınıflandırmasında önemli bir dönüşüm gerçekleşmiştir. 2021 WHO MSS tümörleri sınıflandırması, bu alandaki en kapsamlı yeniden yapılanmalardan birini temsil etmektedir. İlk kez, geleneksel histopatolojik özelliklere ek olarak, tümörlerin moleküler özellikleri de sınıflandırmaya dahil edilmiştir.

2021 WHO tarafından benimsenen “hibrit taksonomi” (38), MSS tümörlerinin sınıflandırılmasında yenilikçi bir anlayışı temsil etmektedir. Bu yaklaşım, moleküler biyobelirteçlerin yanı sıra histolojik ve klinik özellikleri bir arada değerlendirerek daha kesin bir tümör sınıflandırması ve hedef belirlemeyi amaçlamaktadır. 2021 WHO sınıflandırması, tümör teşhisi ve tanımlama sürecine önemli kolaylıklar sağlayarak, farklı tümörlerde görülebilecek genetik değişikliklere odaklanmaktadır. WHO Merkezi Sinir Sistemi tümörleri için oluşturulan derecelendirme sistemi (20), tümörlerin agresiflik seviyelerine göre sınıflandırılmasını sağlar. Bu sistem, tümörleri Derece I (düşük malignite) ile Derece IV (yüksek malignite) arasında derecelendirir.

Glioma tanısındaki üç önemli nokta; tümörün derecesi, tümörün türü ve biyolojik belirteçleridir. Bu faktörlerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, doğru tanının konulmasına yardımcı olur. Aynı zamanda, tümörün doğru şekilde sınıflandırılmasını sağlar ve buna dayalı uygun tedavi stratejilerinin oluşturulmasına olanak tanır (3). Derece I gliomalar genellikle iyi huylu ve düşük riskli tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Derece II gliomalar, düşük dereceli ve iyi huylu olmalarına rağmen, yüksek nüks oranlarıyla dikkat çeker. Derece III gliomalar, kötü prognoz ile ilişkilendirilen malign gliomalar arasında yer alır. Derece IV gliomalar ise, en agresif glioma formu olup, en kötü prognoza ve en düşük sağkalım oranına sahip tümörlerdir. Glioblastomalar, Derece IV gliomalar olarak sınıflandırılmaktadır. Gliomaların doğru bir şekilde derecelendirilmesi, uygun tedavi planlamasının yapılması, tümörün davranışının anlaşılması ve prognoz tahmininin doğru bir şekilde gerçekleştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. WHO’nun geliştirdiği bu derecelendirme sistemine göre, I. ve II. ve III. dereceli gliomaları düşük dereceli gliomalar (LGG) olarak sınıflandırılırken IV. derece gliomalar ise yüksek dereceli gliomalar (GBM) olarak sınıflandırılmıştır (39, 40).

Düşük Dereceli Glioma (Low Grade Glioma-LGG)

Düşük dereceli gliomalar, glial hücrelerden kaynaklanan daha az agresif glioma türlerini içeren heterojen tümör grubudur. En sık görülen gliomaları içerir ve genellikle iyi huylu olup yavaş klinik seyirlere sahip yavaş büyüyen beyin tümörü türüdür. Bu tümörler histolojik, klinik ve moleküler özellikler bakımından farklılık gösterirler. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tümörlerinin sınıflandırılmasında, WHO'nun belirlediği kriterlere göre düşük dereceli gliomalar (Low-Grade Glioma, LGG), Derece I, Derece II ve Derece III lezyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. LGG'ler astrositomları ve oligodendrogliomaları içermektedir. IDH (izositrat dehidrojenaz) mutasyonu taşıyan astrositomlar, ve hem 1p/19q kodelasyonu hem de IDH1 mutasyonu bulunan oligodendrogliomalar ile karakterize edilir (41, 42). LGG'ler yüksek insidans oranları ile 20-40 yaş aralığındaki yaş grubunda sık görülür. Oligodendrogliomalarda insidans 40-45 yaş aralığındayken, astrositomlar için 30-40 yaş arasında teşhis edilir. LGG'lerin erkeklerde insidansı kadınlara oranla biraz daha yüksektir.

Türkiye'de bu tümörlerin insidansı hakkında spesifik veriler sınırlı olmakla birlikte, mevcut bilgiler şu şekildedir. Ülkede kaydedilen tüm kanser vakalarının %2'sini MSS kanserleri oluşturmaktadır. MSS kanseri teşhisi alan hastaların yaklaşık olarak %79,9'u histolojik olarak doğrulanmış, %11,3'ü yalnızca radyolojik bulgularla tanı almış, %2,4'ü ise ölüm bildirimiyle MSS kanseri olarak kaydedilmiştir (43). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2018 kanser verilerine göre, 15-24 yaş aralığında beyin ve sinir sistemi kanserleri erkeklerde %7, kadınlarda ise %4 oranında görülmektedir (44). Dünya genelinde düşük dereceli gliomalar, beyin tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (45). Türkiye'de bu oranların benzer olduğu düşünülmektedir, ancak kesin insidans verileri sınırlıdır.

ABD'de kanser araştırmaları yaygındır ve buna ek olarak yaygın olarak kullanılan kanser kayıt merkezleri bulunmaktadır. Kanserler ile ilgili kapsamlı veri toplama projeleri bulunmaktadır. Buna örnek ABD'de kanser araştırmaları olarak CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), ABD'de beyin tümörleri hakkında bilgi toplayan bir veri tabanıdır. Burada tümör türleri, insidansı, vaka sayısı, demografik bilgiler ve coğrafi bölge yayılımı hakkında geniş kapsamlı bilgiler bulunmaktadır (46). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 3 bin kişiye LGG teşhisi koyulmaktadır. LGG'ler daha agresif glioma türlerine kıyasla daha uzun sağ kalım sürelerine sahiptir. Ancak tedavi sürecinde radyoterapinin yan etkileri, cerrahi müdahaleye bağlı komplikasyonlar ve

kemoterapinin olumsuz etkileri göz ardı edilmemeli, hastanın iyilik halinin sürdürülebilmesi için bu süreçler dikkatle yönetilmelidir. LGG'ler, beyaz ırklarda daha yaygın görülürken, Alaska yerlileri, Amerikan yerlileri, Asya ve Pasifik Adalıları gibi gruplarda daha düşük oranlarda rastlanmaktadır (37). MSS tümörleri arasında pediatrik tip düşük dereceli gliomalar, çocukluk çağındaki beyin tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (47).

Semptomlar ve Tanı: Düşük dereceli gliomalarda en yaygın görülen semptom baş ağrısı ve nöbetlerdir. Lezyonlar büyüme eğiliminde olmaları nedeniyle çevre dokulara basınç uygulaması semptomların görülmesine neden olur. Baş ağrıların asıl nedeni tümörlerin mikro damarlara uyguladığı tıkanıklık ve artan basıncıdır. Bu durum hidrosefali gibi komplikasyonlar geliştirir ve bu da bulantı, kusma ve görme bozukluğuna neden olabilmektedir. Aynı zamanda bazı hastalarda kompresyon belirtileri ya da tıkanıklık gelişmeden, asemptomatik süreçler de gözlenebilmektedir.

LGG, genellikle yirmili yaşlar ile kırklı yaşların ortalarında teşhis edilmekte ve nöbet ile ortaya çıkmaktadır. LGG'ler, beyin yapısını doğrudan tahrip etmek yerine dokulara sızma eğiliminde oldukları için tek taraflı güçsüzlük veya konuşma güçlüğü gibi nadir nörolojik işlev kayıplarına yol açabilirler. LGG'lerin %95'i beyin sağ ve sol yarım küresinde (serebral hemisfer) yer almakta olup, frontal lob ve temporal lobda eşit şekilde dağılmaktadır. Buna karşın, oksipital lobda oluşum sıklığı daha düşüktür (36).

LGG tanı sürecinde, Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), gelişmiş görüntüleme teknikleri, nöropatolojik tanı, histopatoloji ve moleküler nöropatoloji gibi yöntemler kullanılmaktadır (47).

Tedavi: LGG tedavi sürecinde cerrahi rezeksiyon, Derece I ve Derece II LGG'ler için tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Cerrahinin temel amacı, tümörün tamamen çıkarılması, yani tam rezeksiyonun sağlanmasıdır. Bu yaklaşım, tümörün tamamen kontrol altına alınması ve nöbetlerin önlenmesi ile ilişkilidir. Radyasyon ve kemoterapi, genellikle Derece I LGG'lerin tedavisinde kullanılmamakla birlikte, Derece II LGG'ler invaziv büyüme eğiliminde olduğundan, bu yöntemler cerrahiye ek tedavi olarak uygulanabilmektedir (48). Derece I gliomalar, erken tanı durumunda cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir. Bu nedenle, sağkalım oranları diğer glioma türlerine kıyasla daha yüksektir. Derece II gliomalar ise çoğalma ve büyüme eğiliminde oldukları için zamanla daha yüksek dereceli formlara dönüşebilir veya davranışlarında agresiflik gözlenebilir. Bu

özellikleri nedeniyle, cerrahi genellikle ilk tedavi tercihi değildir (45, 46). Düşük dereceli gliomalar (LGG), alt türlerine bağlı olarak prognoz açısından farklılık göstermektedir. Örneğin, Derece I LGG çevre dokulara yayılım göstermediği için tam rezeksiyon sonrasında prognozu oldukça iyidir ve uzun süreli sağkalım sağlar. Buna karşılık, Derece II gliomalar infiltratif (dokuda yayılma eğilimi) özellikleri nedeniyle cerrahi sınırları zorlaştırır ve tam rezeksiyonu engelleyebilir. Tedavi edilmediği takdirde, tümör derecesinde ilerleme meydana gelir ve kötü bir prognoz seyrine neden olur.

Derece II gliomalarda cerrahiye ek olarak kullanılan kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler, bilişsel bozukluklara yol açabilen olumsuz etkilere sahiptir. Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, WHO Derece II difüz gliomalara sahip 74 hastadan oluşan bir örnekleme, cerrahi rezeksiyonun IDH-vahşi tip alt grubunda genel sağkalımla ilişkili olduğu, ancak IDH-mutant alt grubunda bu ilişkiyi göstermediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmanın sınırlı yanları arasında IDH mutasyon test protokollerinin eksik açıklanması ve 1p/19q kodelesyon ayrımının yapılmaması yer almaktadır (51).

Yüksek Dereceli Glioma (Glioblastoma multiforme-GBM)

Glioblastoma multiforme (GBM), astrositik glial hücrelerden (sinir hücresi destek hücreleri) kaynaklanan MSS'i tümörlerinin %16 'sını oluşturan en yaygın ve malign primer tümörlerdir. Oldukça agresif bir beyin tümör türüdür ve invazif büyüme gösterirler bu nedenle tanı ve tedavi süreçleri zor seyreder. GBM, 5 yıllık sağ kalım süresiyle dikkat çeker. İnsidansı yaşla doğru orantılıdır ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (52, 53). Hızla büyüyen yapıları nedeniyle, glioblastomlar (GBM) beyin ve yakın komşu organlarda yeni tümör oluşumuna yol açabilir. Bu nedenle, tedavi edilmeyen saldırgan GBM'li hastalarda ölüm genellikle birkaç ay içinde gerçekleşmektedir. Tümörün köken aldığı hücre tipi, saldırganlık derecesi ve geliştiği bölgeye bağlı olarak farklı tümör alt tipleri mevcuttur. GBM, en ölümcül primer beyin kanseri olup, gliomaların %53'ünü ve beyin tümörlerine bağlı metastazların %8'ini oluşturmaktadır (54, 55).

Semptomlar ve Tanı: Yeni teşhis edilmiş GBM hastalarında durum, tümörün konumu ve boyutuna bağlı olarak farklılık gösterebilir. GBM genellikle supratentorial bölgede, yani temporal, frontal, parietal ve oksipital loblarda yerleşirken, nadiren serebellumda görülmektedir. Klinik belirtiler arasında nöbet (epilepsi), baş ağrısı, kısa süreli hafıza kaybı, denge problemleri, görme ve işitme bozuklukları yer alır. Buna ek olarak, hastaların %25'i nöbet ile başvururken, bazı tümörler belirti göstermeden büyüme gösterebilir. Tanı

için genellikle manyetik rezonans görüntüleme (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (56).

GBM'in ayırt edici özelliklerinden biri nekroz (hücre ölümü) varlığıdır. Nekroz, tümörün WHO derece IV olarak sınıflandırılması için gerekli bir kriterdir ve tanısal görüntüleme ile bu durum desteklenebilir (57). Hastanın durumu ve tümörün bulunduğu konuma göre biyopsi ile tanı konulabilir ve hücre tipi ile saldırganlık derecesi belirlenebilir. Cerrahi müdahale ile tümör çıkarıldıktan sonra, nüksün önüne geçebilmek için kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları yapılmaktadır. Tekrar nüksün yüksek olduğu bu hastalıkta, düzenli kontrol ve takip büyük önem taşır. Cerrahi ile tam rezeksiyon yapılamayan veya cerrahi müdahale mümkün olmayan hastalar için yaşam sürelerini uzatmak amacıyla radyoterapi ve kanser ilaçları ile hastalık kontrol altında tutulmaya çalışılmaktadır. Ülkemizde kullanılan kanser ilaçları arasında bevacizumab-irinotekan kombinasyonu, temozolomid, platin türevleri, karmustin ve yurtdışından ithal edilen lomustin ile nimotuzumab bulunmaktadır (58, 59).

GBM, genellikle ortalama 65 yaşında teşhis edilmekte olup, görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Sağkalım süreleri iki yılın altında olan GBM hastalarının genel sağkalım oranı oldukça düşüktür. GBM, infiltratif (sızıntılı) büyüme özellikleriyle karakterizedir; bu durum, tümörün çevresindeki normal dokudan ayrıştırılmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Yeni teşhis edilen GBM hastalarında standart tedavi yaklaşımı, cerrahi ile tümörün maksimum derecede rezeksiyonu ve devamında radyoterapi veya kemoterapi uygulanmasıdır.

Ancak her ne kadar cerrahi başarılı olsa da her tümör tekrarlama eğilimindedir. Tekrarlayan gliomaların yalnızca yaklaşık %30'u cerrahi işlem için uygundur ve üçte biri ilk oluşum bölgesinden farklı bir lobda tekrarlar. Tekrarlayan tümörler, birincil tümörün mutasyonlarının yaklaşık %60'ını paylaşmakla birlikte, mikroçevre, bağışıklık hücre içeriği ve gen ifade profili açısından farklılık göstermektedir (54). GBM, metastaz yapma eğilimi gösterir ve genellikle karaciğer, akciğerler, lenf düğümleri, kemikler, pankreas ve ince bağırsak gibi organları hedef alır (60). GBM için ortalama genel sağkalım süresi yaklaşık 1.5 yıl iken, düşük dereceli gliomalar (LGG) için bu süre 6 ila 8 yıl arasında değişmektedir. GBM tanısı alan hastaların %60'ında doğrudan tümör oluşumu gözlenirken, geri kalan %40'ı düşük dereceli gliomaların kötü seyirle malignleşmesi veya metastaz yapması sonucu ortaya çıkmaktadır. Tedavisi oldukça zor olan bu tümörlerde,

radyoterapi, cerrahi ve Temozolomid ile uygulanan kemoterapi süreçlerine rağmen hayatta kalma oranı ortalama 14 aydır. Yeni teşhis edilen GBM vakalarında ortalama sağkalım yaklaşık 15 ay iken, tekrarlayan GBM vakalarında bu süre sadece 3 ila 9 ay arasında değişmektedir (61, 62).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, GBM’li hastaların %55.6’sının 60 yaşın üzerinde olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (63). Başka bir araştırmada, GBM’nin ortalama insidans hızının 100.000 kişide 3.19 olduğu ve ortalama tanı yaşının 64 olduğu bildirilmiştir (64). 2021 de yapılan çalışmada, ülkemizdeki beyin tümörü teşhisi alan hastaların içinden yaklaşık olarak %22’sinin GBM tanısı aldığı ve erkeklerde görülme sıklığının kadınlara oranla daaha fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışma da Trabzon’ da GBM’in diğer beyin tümörlerine oranı %57, Hatay’da %7 olarak belirtilmiştir (65). Amerika Birleşik Devletleri’nde primer beyin tümörleri, yüksek ölüm oranına sahiptir ve 2022 yılı için tahmin edilen ölüm sayısı yaklaşık 18 bin olarak bildirilmiştir. Bu tümörler, ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almakta olup, sağ kalım oranı diğer beyin kanseri türleri de dahil olmak üzere üç kişiden biri için maksimum birkaç yıl ile sınırlıdır (66). GBM’li hastalarda yaş, hücresel yaşlanma ile doğrudan ilişkili bir faktör olup, hücre yaşlanmasının GBM oluşumunda önemli bir etkisi olduğu belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde GBM, her 1.000 kişide 3.19 insidans oranına ve 65 yaş ortalamasına sahip bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (67). GBM insidans oranları cinsiyet ve ırka göre farklılık göstermektedir. Erkeklerde görülme oranı kadınlara kıyasla 1.6 kat daha fazladır ve çocuklarda nadir olarak rastlanmaktadır. Beyazlarda GBM insidansı, Asyalı ve siyah bireylere oranla yaklaşık iki kat daha yüksektir. Ölüm oranları da benzer şekilde beyaz bireylerde daha yüksek seviyelerdedir (68, 69). Ruhban ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Asyalılarda 1992-2013 yılları arasında GBM kaynaklı ölüm oranlarında artış gözlemlenmiş, ancak 2015 yılına kadar bu oranların azalma eğilimi gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (70).

Tedavi: GBM tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Standart tedavi, biyopsi ve tam cerrahi rezeksiyon ile başlar ve destekleyici olarak kemoterapi (temozolomid) ile eşzamanlı radyoterapi uygulanır. Ancak, tam rezeksiyon GBM için oldukça zordur çünkü bu invaziv tümör, konuşma, duyu kontrolü ve motor fonksiyonları yöneten beynin etkili bölgelerinde yer alır (71).

İmmünoterapi, geleneksel kanser tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılan yenilikçi bir tedavi yöntemidir. Kanser tedavisinde sağkalım ve yanıt süresi açısından, bağışıklık sisteminin kansere karşı güçlendirilmesi, etkinliği kanıtlanmış önemli bir tedavi stratejisidir (72, 73). Ancak, GBM için immünoterapi kısmen sınırlıdır; bunun başlıca nedenleri arasında kan-beyin bariyeri, kanserin bağışıklık baskılayıcı mikroçevresi ve tümörün heterojen yapısı bulunmaktadır. İmmünoterapi yöntemleri arasında CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 inhibitörleri, tümör aşılı, CAR-T hücre tedavisi, monoklonal antikorlar (örneğin bevacizumab) ve onkolitik virüsler gibi son teknolojik yaklaşımlar yer almakta olup, bunlar bağışıklık sistemini hedef alarak tedaviye katkı sağlar (74).

GBM tedavisinde hücre bazlı aşılı ve peptit aşılı gibi iki ana türde aşılı üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Klinik çalışmalarda, dendritik hücre tabanlı kanser aşılı, GBM'li hastaların tedavisinde müdahale yöntemi olarak kullanılmış ve aşılıların sağkalım sürelerinde önemli iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (72, 75). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bazı klinik çalışmalarda bu aşılıların etkinliği araştırılmaktadır. Pour ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analiz çalışmasında, bu araştırmaların sonuçlarına yer verilmiştir (76).

Glioma hastaları, aktif tedavi sürecinde ödem, nöbetler ve venöz tromboembolizm gibi yan etkilerle karşılaşırken, geç komplikasyonlar arasında enfeksiyon riski, bilişsel gerileme, vasküler hastalıklar, bulantı, kusma, kabızlık ve ishal gibi kemoterapi ve radyoterapi yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler, hastaların yaşam kalitesini ve genel sağkalımını olumsuz yönde etkileyebilen tıbbi sorunlar oluşturur (77).

2.2.2. Gliomalar ve Genetik

Hücreler yaşam süreleri boyunca epigenetik değişiklikler ve mutasyonlar sonucunda genetik farklılıklar kazanırlar. Genomik, epigenetik değişimlerin ve sağlıklı hücrelerin mutasyona uğraması veya metastaz yapabilen hücrelere dönüşmesi ile gelişen çok aşamalı süreç olan kanserli hücrelerin oluşumu başlamış olur. Kanser genetiğinde mutasyonlar ve kalıtsal çeşitlilik incelenir (78, 79). Her kanser türü, kendine özgü bir gen ifadesi profili ile karakterize edilir. Farklı bölgelerde bulunan tümörler, binlerce farklı şekilde ifade edilen ortak genleri paylaşabilir (80). Gen ifadesindeki bireyler arasındaki farklılık, sağlıklı doku işlevinin yanı sıra hastalıkların moleküler kökenlerinin anlaşılmasına da daha geniş bir perspektif sunmaktadır (81).

Gliomalar, epigenetik değişiklikler, mutasyonlar ve gen ifade düzeyindeki bozukluklar gibi genetik farklılıklar sonucu gelişen beyin tümörleridir. Özellikle mutasyonlar, glioma oluşumu ve büyümesinde önemli rol oynayan genetik değişikliklerdir. Gen ifadesinin düzenlenmesi, hücrel farklılaşma ve canlının gelişimi açısından temel bir süreçtir. Bir tümörün kendine özgü gen ifade düzeyleri, kanser gibi hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde, tümörün tanımlanması, sınıflandırılması ve mutasyonların anlaşılmasında kritik rol oynamaktadır. Bu durum, gen ifadesinin hastalık sürecinin anlaşılması ve kişiselleştirilmiş tıbbın geliştirilmesi, uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi gibi faktörlerde önemli bir yer tuttuğunu gösterir. Gen ifadesi, DNA, RNA ve proteinler gibi çok sayıda aşamadan oluşan karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerle birlikte etkileşimleri içerir (82, 83).

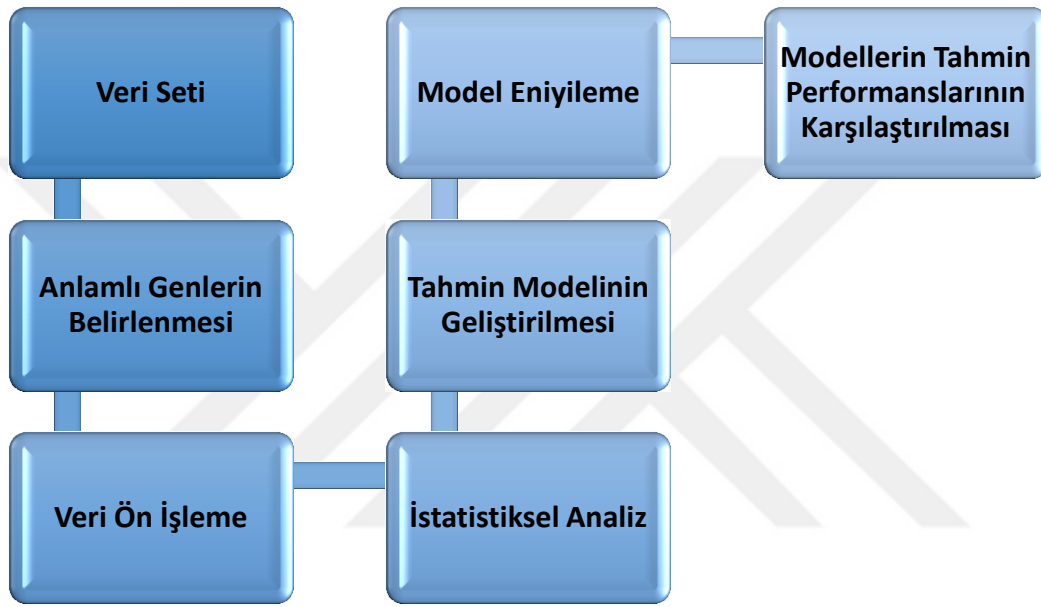
Gliomalar ve mRNA

Son yıllarda RNA (ribonükleik asit) dizilemesindeki teknolojik ilerlemeler, genomik, epigenetik ve transkriptomik profillemeye alanlarında büyük gelişmeler kaydedilmesine olanak sağlamış, aynı zamanda genlerin çeşitli biyolojik rollerinin belirlenmesini mümkün kılmıştır. Kanser biyobelirteçlerinin tanımlanmasında mRNA, miRNA ve kodlanmayan RNA'ların ifade profilleri, kanserin ilerleyişi ile doğrudan ilişkilidir. Kanser teşhisi, tedavisi ve prognozunun belirlenmesinde biyobelirteçler kritik öneme sahiptir (84). Gen dizileme teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde, sadece gliomalar değil, diğer kanser türleriyle ilgili de moleküler düzeyde bilgilere erişim sağlamak daha da kolaylaşmıştır (85). Glioma genetiği hakkında toplanan veriler hızla artmakta ve bu sayede hastalıkla ilgili yeni bilgilerin elde edilmesi mümkün olmaktadır. Ancak, klinik onkolojide genetik verilerin karmaşıklığı, zamanla artan yeni verilerin eklenmesi ve bu verilerin klasik istatistiksel analizler kullanılarak yorumlanması, anlamlı bilgilere ulaşmayı zorlaştırmaktadır (86).

Gliomaların kötü prognozla karakterize edilmesi ve nüksün kaçınılmaz olması nedeniyle, doğru tümör sınıflandırması, erken teşhis ve tedaviye yönelik araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Kişiyeye özel tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için, tümörün derecesinin doğru bir şekilde saptanması gereklidir. Bu bağlamda, büyük ve karmaşık verilerin analizinde sıklıkla kullanılan ve başarılı sonuçlar elde edilen makine öğrenmesi yöntemleri ile glioma hastalarına ait mRNA ekspresyon verileri kullanılarak gliomaların alt tiplerinin sınıflandırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, glioma hastalarına ait demografik bilgiler ve mRNA ekspresyon verileri kullanılarak makine öğrenmesi yöntemleri ile glioma alt türleri (LGG ve GBM) tahmin edilmiştir. Çalışmanın bütün analiz süreci R açık erişimli programlama dili kullanılarak yürütülmüştür. Tez çalışmasına dair iş akışı süreci Şekil 1’de özetlenmiş ve bu bölümde detaylı bir şekilde açıklanmıştır.



Şekil 1. Çalışmaya ilişkin iş akış süreci

3.1. Veri Seti

Tez çalışması kapsamında kullanılan veriseti, uluslararası açık erişimli Kanseri Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas/TCGA) veritabanından elde edilmiştir. Bu veri tabanından glioma (GBM/LGG) tanısı almış hastalar filtrelenerek onlara ait klinik ve genetik verilere erişilmiştir. Genetik verilerin bulunduğu dosyalar içerisinde mRNA sekans değerleri olan dosya bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Hatalara ait klinik ve demografik bilgiler ise ayrı bir dosya olarak bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Klinik veri setinde toplam 1133 gözlem ve 31 değişken bulunmaktadır. mRNA sekans veri setinde ise 712 hastaya ait 42273 sekans değeri bulunmaktadır. Veri setindeki genler mutasyon bulundurmeyen mRNA sekans verileri içermektedir.

3.2. Literatür Araştırması ile Glioma İlişkili Genlerin Belirlenmesi

Li ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada (80), gliomada prognoz ile ilişkili genler belirlenmiş ve çalışmanın sonucunda DLG4, SYT1, SNAP251, VAMP2, CACNA1B, SYN1, GNG3, GNG12, CD44 ve GNAI3 genlerinin önemli 10 düğüm noktası olduğu, ayrıca CABP1 geninin GBM biyolojik süreci için anahtar bir gen olabileceği belirtilmiştir. GBM çekirdek genlerin tanımlanması için yapılan bir başka çalışmada, GABRD, KCNC1, KCNA1, SYT1, CACNG3, OPALIN, CD163, HPCAL4, ANK3, KIF5A ve MS4A6 11 çekirdek gen belirlenerek sağ kalım analizi yapılmıştır (88). Bir diğer çalışmada ise, LGG ve GBM için IDH1 mutasyonları ile ilgili eşit prognostik değere sahip CDC20, WASF3, EN2, VIM, CPE ve DBC1 genleri risk analizi yapmak için kullanılmıştır (89). Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (90) GBM’de bulunan potansiyel biyobelirteçleri belirlemek için, AURKB, RACGAP1, MCM2, MCM5, RPN1, SMAD3, FLT4, RPN2, VEGFC ve TGFBR1 genleri anlamlı olarak belirlenmiştir. Bunlara ek olarak prognostik biyobelirteç olarak ZNF734, RANBP17, NLRP2 ve GPR genleri tanımlanmış ve cinsiyet ile ilişkili CCDC81, NLRP2, SH3RF1 ve TM7SF4 genleri prognostik genler olarak belirtilmiştir. ZNF734, RANBP17, NLRP2, GPR1, SH3RF1, CCDC81 ve TM7SF4 genleri, sağ kalım eğrisinde GBM için iyi prognostik biyobelirteç olarak belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, SLC12A5, CCL2, IGFBP2 ve PDPN genleri GBM hastalarında sağkalım tahmini için ilişkili genler olarak kullanılmıştır (91). Diğer bir çalışmada ise BRAF, IGFBP2, RAF1, PDK1, GATA3, CCNE2, BAK1, FN1, CCNB1.A genleri glioma biyobelirteçleri olarak belirtilmiştir (92). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (93), C9orf64, OSMR, MDK, MARVELD1, PTRF, MYD88, BIRC3 ve RPP25 genleri, sağkalım analizi için anlamlı genler olarak belirlenmiştir. Liang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (94), makine öğrenmesi ile analiz edilen birçok araştırma incelenmiş ve bu araştırmalarda MDK, CHI3L1, LGALS3, IFI44, OSMR, MYC, TOP2A, CD44, LDHA, BMP2, KI67, BUB1, LAMB1, MAP2K3, KCNB1, KCNJ10, IRF1, ASF1A, SOCS3, KCNAB1, GPNMB, VEGFA, EFEMP2, ISG20, FZD7, EGFR, HDAC, STAT1, IGFBP2 genlerinin, birçok çalışma için örtüşen ortak anlamlı genler olduğu belirtilmiştir. Bunlara ek olarak, IDH, MGMT, 1p/19q, H3K27M, TERT, TP53, ATRX, HDAC, VEGF, EGFR ve IGFBP2 genleri, önemli prognostik değere sahip biyobelirteçler arasında yer almaktadır. LGG hastalarında sağkalım ve risk tahmini için yürütülen bir çalışmada, ADAP2, ALOX5AP, APOBEC3C, FCGRT, GNG5, LRRC25 ve SP10 genleri kullanılmıştır (95). İncelenen başka bir çalışmada, SP gen ailesi üyelerinin SP100, SP110,

SP140 ve SP140L gen ifade düzeyleri incelenerek, sağkalım ve prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Ayrıca, SP140 geninin, glioma hastalarında sağkalım tahmini için dikkat edilmesi gereken bir gen olduğu vurgulanmıştır (96). Wen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (97), SOX2, Sp100, IE1, PML ve HCMV moleküllerinin tedavi ve kötü prognoz ile ilişkisi incelenmiş ve gliomalarla ilişkili genler olarak belirlenmiştir. SIGLEC7'nin glioma hastalarındaki prognoz durumu da ele alınmış ve sağkalım ile prognozla negatif yönde ilişkili olduğu belirtilmiştir (98). Başka bir çalışmada ise, SYT1, KCNA1, GRIN2A ve SYNPR genleri, GBM ilerlemesi ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir (99). İncelenen diğer bir çalışmada, ADCY3, CALN1, ELAVL3, SYN2, SLC12A5, SOD1, MKI67, CETN2, ARL13B ve SETDB1 genlerinin GBM prognozu ile anlamlı düzeyde ilişkilendirildiği belirtilmiştir (100). Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (101) MGMT, 1p/19q, IDH, EGFR, p53, PI3K, Rb ve RAF genlerinin, gliomalar için moleküler belirteçlerden bazıları olduğu ifade edilmiştir. GBM anahtar genlerini belirlemek amacıyla yapılan başka bir çalışmada, MAPK, FN1, MMP9, CDC42, CD44, COL1A1, COL1A2, CAMK2A ve CAMK2B genleri, anahtar genler olarak tanımlanmıştır (102). İncelenen diğer çalışmalarda ise, NPM1, CUL4A, YIPF1, SHC1, AKT1, VLDLR, RPL14, P3H2, DTNA, FAM126B, RPL34, LYVE1, FAM162A, WNT6, OTP, PLOD1, TBP1, SLC12A5, PATZ1, SP2, ARNT2, U138MG, U251MG, SYT1, GRIN2A, KCNA1, SYNPR, IFI30, HLA-DMA, P4HB, RCN, IFI30, RCN1, FN1, PYCARD, AURKA, WEE1, PLOD1, CCR5, CTSZ, ITGB2, TLR2, ASPM, GINS4, KIF14, KIF2C, KPNA2, POLD3, KIF14, GINS1, GINS2, GINS3 ve GINS4, POLD1 ve POLD3, TLR2, JAK-2/STAT3, PTEN, PXN, MAPK, FN1, MMP9, CDC42, CD44, COL1A1, COL1A2, CAMK2A ve CAMK2B gibi genlerin gliomalar için önemli rol oynayan ortak genler olarak belirlendiği ifade edilmiştir (103-112). Literatür araştırmasının sonucunda, glioma ile ilişkili 181 gen belirlenmiştir.

3.3. Veri Ön İşleme

Veri setinin Oluşturulması

Veri filtreleme ve birleştirme aşamalarının hepsi R “dplyr” paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. mRNA sekanslarının bulunduğu gen veri setinin içerisinde literatür araştırması sonucunda belirlenen glioma ilişkili 181 gen filtrelenmiştir. Ancak TCGA'den elde edilen 42273 gen listesi içerisinde literatür ile eşleşen 150 gen belirlenmiştir. mRNA sekans değerlerinin bulunduğu gen dosyasında her bir hasta için özel bir barkod kayıt

numarası bulunmaktadır. Benzer şekilde klinik ve demografik bilgilerin bulunduğu klinik dosyada da her hasta için bir barkod kayıt numarası bulunmaktadır. Genetik dosya ve klinik dosya içerisindeki barkod kayıt numaraları eşleştirildikten sonra toplam 710 glioma hastasının demografik, klinik ve genetik bilgilerinin olduğu tek bir veri seti oluşturulmuştur. Tahmin modelinin geliştirilmesinde kullanılması uygun olmayan tedavi ile ilgili, biyopsi sonucu ve morfoloji gibi değişkenler analiz dışı bırakılmıştır. Veri setindeki toplam 155 değişken Tablo’1 de verilmiştir.

Tablo 1. Veri setindeki demografik, klinik ve literatüre göre belirlenen genlere ait değişkenlerin listesi

Değişkenler					
Glioma_class (GBM/LGG)	GABRD	SYT1	KCNC1	KCNA1	WEE1
Gender (Cinsiyet)	CD163	CDC20	CPE	MCM5	RPN2
Age at index (İlk tanı yaşı)	HPCAL4	WASF3	AURKB	RPN1	VEGFC
Ethnicity (Etnik köken)	ANK3	EN2	RACGAP1	SMAD3	TGFBR1
Tissue_organ_origin (Tümör kökeni)	KIF5A	VIM	MCM2	FLT4	RANBP17
CACNG3	NLRP2	BRAF	OSMR	VAMP2	CHI3L1
CCDC81	RAF1	MDK	CACNA1B	LGALS3	LAMB1
SH3RF1	PDK1	MARVELD1	SYN1	IFI44	MAP2K3
SLC12A5	GATA3	MYD88	GNG3	MYC	KCNB1
CCL2	CCNE2	BIRC3	GNG12	TOP2A	KCNJ10
IGFBP2	BAK1	RPP25	CD44	LDHA	IRF1
PDPN	FN1	DLG4	GNAI3	BMP2	ASF1A
VEGFA	TP53	LRRC25	EGFR	STAT1	MGMT
ISG20	ATRX	GNG5	TERT	SOX2	SIGLEC7
FZD7	ADAP2	FCGRT	ALOX5AP	APOBEC3C	PML
SP100	SP110	SP140	SP140L	GRIN2A	GINS1
SETDB1	AKT1	PATZ1	CCR5	GINS2	SYNPR
MMP9	VLDLR	SP2	CTS2	GINS3	ADCY3
CDC42	RPL14	ARNT2	ITGB2	POLD1	CALN1
COL1A1	P3H2	IFI30x	TLR2	STAT3	ELAVL3
COL1A2	DTNA	HLA-DMA	ASPM	PTEN	SYN2
CAMK2A	RPL34	P4HB	GINS4	PXN	SOD1
CAMK2B	LYVE1	RCN1	KIF14	PLOD1	MKI67
NPM1	FAM162A	PYCARD	KIF2C	SHC1	CETN2
CUL4A	WNT6	AURKA	KPNA2	POLD3	ARL13B
YIPF1	OTP				

Logaritmik Dönüşüm

Genetik veriler, özellikle gen ekspresyon seviyeleri, genellikle geniş bir dinamik aralığa sahiptir. Bu tür veri setleri, normal veya normale yakın bir dağılıma dönüştürülmek amacıyla sıklıkla logaritmik dönüşümden geçirilir. Logaritmik (log) dönüşüm, uygulanması kolay bir işlem olup, aykırı değerlerin etkisini azaltarak sonuçların değişkenliğini düşürmek veya veriyi normal dağılıma daha uygun hale getirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (86, 112). Log dönüşümü, verilerdeki aralığı küçültür ve analiz sırasında daha dengeli bir dağılım elde edilmesine yardımcı olur. Bu sayede analiz ve modelleme işlemleri daha kolay hale gelir. Bu tez çalışmasında kullanılan gen sekans verileri, logaritmik dönüşüm ile analize uygun hale getirilmiştir. R programlama dilinde, genetik verilerdeki gen ekspresyon seviyeleri gibi sürekli verilere logaritmik dönüşüm uygulamak için $\log()$ fonksiyonu kullanılarak mRNA ekspresyon seviyelerine log transformasyonu uygulanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veri setinde bulunan sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak; ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerleri, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde değerleri hesaplanmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normallik şartı sağlanması durumunda, bağımsız grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi veya tek yönlü ANOVA kullanılmıştır. Parametrik test koşullarının, yani normallik sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi veya Kruskal-Wallis testleri tercih edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Ki-kare ilişki analizleri yapılmış olup, tüm hipotez testlerinde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Gen ekspresyon seviyelerinin karşılaştırılmasında Wald testi kullanılmıştır.

3.5. Tahmin Modelinin Geliştirilmesi

Bu tez çalışmasında, glioma alt tipi tahmini, yani GBM ve LGG sınıflandırması için makine öğrenmesi algoritmalarından destek vektör makinesi (DVM) ve Naive Bayes (NB) yöntemleri kullanılmıştır.

3.5.1. Makine Öğrenmesi

Makine öğrenmesi, günümüz modern bilgisayar dünyasında popüler alanlardan biridir. Öğrenme, doğal bir insan davranışı olup, makinelerin de temel bir özelliği haline getirilmesi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Makineleri daha zeki hale getirmek amacıyla yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Makine öğrenmesi uygulama alanları incelendiğinde, oldukça geniş bir kullanım alanı olduğu görülmektedir. Bilgisayarlı görüş, tahmin, anlamsal analiz, doğal dil işleme ve bilgi alma, nesne tanıma, nesne algılama ve işleme, sınıflandırma, analiz ve öneri, metin sınıflandırması, belge sınıflandırması, görüntü analizi ve tıbbi teşhis tahmin edilmesi gibi çok çeşitli alanlarda başarıyla uygulanmaktadır (113). Sağlık hizmetlerinde ise makine öğrenmesi, özellikle birçok hastalığın teşhisi ve sınıflandırılması konularında sıklıkla kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir (114).

Naive Bayes (NB)

Naive Bayes (NB), bir olasılıksal sınıflandırma algoritmasıdır ve çok çeşitli uygulama alanlarına sahip basit ama etkili bir makine öğrenmesi algoritmasıdır. Makine öğrenmesi yöntemleri arasında önde gelen olasılıksal sınıflandırma tekniklerinden biridir (115). Adından da anlaşılacağı gibi NB algoritması koşullu olasılıkları hesaplamak için basit bir matematik formülü kullanan Bayes teoremine dayanmaktadır. Bayes teoremine ilişkin denklem aşağıda verilmiştir (Eşitlik 1).

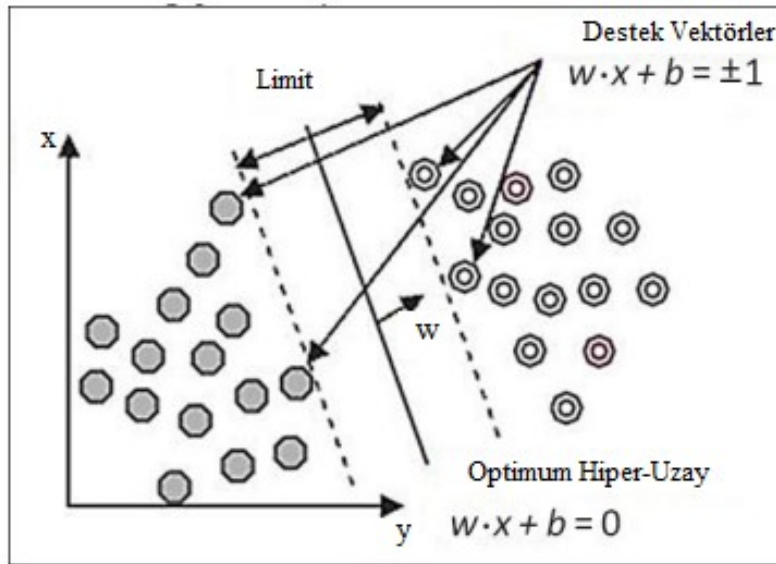
Bayes teoremi:

$$P(C/E) = \frac{P(E/C) P(C)}{P(E)} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

C ve E iki olay olsun. C olayının gerçekleşme olasılığı $P(C)$, E olayının gerçekleşme olasılığı $P(E)$ şeklinde gösterilir. $P(C/E)$ posterior olasılık yani E olayı gerçekleştiğinde C olayının gerçekleşme olasılığıdır. $P(E/C)$ ise C olayı gerçekleştiğinde E olayının gerçekleşme olasılığıdır. Bayes teoremi, birçok makine öğrenmesi ve veri madenciliği yönteminin temelini oluşturmaktadır. Bu algoritma, basit olmasının yanı sıra etkinliği ve sağlamlığı sayesinde popüler bir yöntemdir (116). NB, girdi olarak kullanılacak değişken sayısı ve veri boyutu yüksek olduğunda, basit bir yöntem olmasına rağmen daha karmaşık sınıflandırma yöntemlerine kıyasla daha iyi performans gösterebilir (117).

Destek Vektör Makinesi (DVM)

Destek vektör makinesi (DVM), regresyon ve sınıflandırma problemlerinde sıkça kullanılan makine öğrenmesi yöntemlerinden biridir. DVM'nin teorik altyapısı, yapısal risk minimizasyonu ve istatistiksel öğrenme teorisine dayanmaktadır, bu nedenle teorik olarak güçlü bir makine öğrenmesi yöntemidir. DVM'de temel amaç, verileri optimal bir şekilde iki kategoriye ayıran n-boyutlu bir hiperdüzlem oluşturmaktır; yani bilinen sınıf etiketleriyle eğitim verilerini ayırabilen çok boyutlu bir uzayda fonksiyon bulmaktır (Şekil 2) (118).



Şekil 2. Destek vektörleri ve hiper düzlem (Yakut'dan, 119).

Verilerin doğrusal olarak ayıramadığı problemlerde doğrusal olmayan sınıflandırıcıların kullanılması daha uygundur. DVM, yüksek boyutlu uzaylarda etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Özellikle, veri setindeki boyut sayısının örnek sayısından fazla olduğu durumlarda da başarıyla uygulanabilmektedir. Karar fonksiyonu, destek vektörleri olarak adlandırılan eğitim noktalarının bir alt kümesine dayanır; bu durum, bellek kullanımı açısından önemli bir avantaj sağlar. DVM'nin bir diğer avantajı ise çok yönlü bir yöntem olmasıdır; karar fonksiyonu için farklı çekirdek fonksiyonları kullanılabilir (120). DVM, doğrusal olmayan bir haritalama fonksiyonu ile veriyi orijinal giriş uzayından yüksek boyutlu nitelik uzayına dönüştürür ve bu dönüşüm çekirdek fonksiyonları yardımıyla gerçekleştirilir (121).

DVM, literatürde yaygın olarak kullanılan dört temel çekirdek fonksiyonu ile ilişkilendirilir:

- Radial Baz Fonksiyon (RBF): Literatür çalışmalarında sıkça kullanılan çekirdek fonksiyonlarından biridir. RBF fonksiyonu çekirdeği temel olarak iki dönüm noktası arasındaki Öklid mesafesini σ serbest parametresiyle hesaplayan bir benzerlik fonksiyonudur. Karmaşık verileri doğrusal olmayan bir biçimde sınıflandırabilme yeteneği sağlar (122, 123).
- Polinomiyal Fonksiyon: Polinomiyal çekirdek fonksiyonu durağan olmayan bir çekirdektir. Bu fonksiyon, tüm eğitim verilerinin normalleştirildiği problemler için çok uygundur (124).
- Doğrusal (Linear) Fonksiyon: Doğrusal çekirdek, özellikle yüksek boyutlu veri uzaylarında etkili bir şekilde çalışır. Karmaşıklık açısından düşük maliyetlidir ve sınıflandırma performansı yeterli olduğu durumlarda sıkça tercih edilir (125).
- Sigmoid Fonksiyon: Sigmoid çekirdek fonksiyonu, genellikle yapay sinir ağlarında aktivasyon fonksiyonu olarak kullanılan sigmoid fonksiyonuna dayalıdır. İki veri noktası arasındaki benzerlik ölçümünde kullanılır ve doğrusal olmayan ilişkileri modelleyebilme yeteneğine sahiptir. Sigmoid fonksiyon, özellikle doğrusal sınıflandırmanın yetersiz kaldığı durumlarda etkili bir çözüm sunar. Ancak, belirli hiperparametre ayarlarına bağlı olarak dengesiz sonuçlar üretebilir (123).

3.5.2. Eğitim ve Test Setinin Oluşturulması

Tahmin modelinin geliştirilmesi için eğitim setinin uygun şekilde oluşturulması önemli bir aşamadır. Modelin tahmin etmesi istenen sınıfların dengeli dağılması her sınıf için dengeli bir öğrenme süreci sağlar, bu da eğitim sürecince yanlışlık olasılığını ortadan kaldırır. Bu amaçla öncelikle veri setindeki dengesiz sınıf dağılımı (GBM=176, LGG=534) durumu ele alınmıştır. Eğitim setindeki sınıf dengesizliğini ele almak için sentetik azınlık aşırı örnekleme tekniği (Synthetic Minority Over-sampling Technique/SMOTE) yöntemi kullanılmıştır. Test setinde ise orijinal dağılım korunarak herhangi bir değişiklik yapılmamıştır, bu sayede bütün modellerin tahmin başarısı aynı test seti üzerinde ve gerçek veriler üzerinde değerlendirilmiştir.

SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique)

SMOTE veri seti dengesizliğinde meydana gelen sorunları ele almak amacıyla azınlık sınıfı örneklerinin özellik alanı benzerliğine göre sentetik örnekler oluşturulmasına yönelik kullanılan bir yöntemdir (126). Bu yöntem, basit oversampling (çoğaltma) yöntemlerine kıyasla daha iyi performans sergilemektedir. Uygulama alanı geniş olan bu teknik sınıf dengesizliği problemlerinde kullanılarak sınıf dağılımını dengelemeyi amaçlar. Sınıf dengesizliği durumu bir sınıfın diğerinden fazla örneğe sahip olduğu durumdur (127). Örnekleme için her azınlık sınıfı örneğini seçerek örneğin en k yakın komşularını birleştiren hat segmentleri boyunca yeni sentetik örnekleri oluşturur. Örnek olarak aşırı örnekleme oranı %200 ise, en yakın beş komşu arasından sadece iki komşu seçilir ve seçilen komşular için orijinal örnek arasındaki fark alınır ve bu fark 0 ile 1 arasında rastgele sayı ile çarpılarak sonuç orijinal örneğe eklenerek yeni örnek oluşturulur. Bu işlem belirlenen her komşu için tekrarlanır. Ve sonuç olarak azınlık sınıfı örnek sayısı artırılarak sınıf dengesi sağlanmış olur (127, 128).

3.5.3. Tahmin Modelinin Eğitilmesi

Destek vektör makinesi ve Naive Bayes yöntemleri ile iki farklı tahmin modeli geliştirilmiş ve aynı test seti üzerinde performansları değerlendirilmiştir. Tablo 1’de verilen değişkenler tahmin modellerinin eğitim süreci aşamasında giriş vektörleri olarak kullanılmış ve bu giriş vektörlerine karşılık bir çıkış yani glioma alt ürü (GBM/ LGG) tahmin edilmiştir.

3.5.4. Modellerin Tahmin Performansının Değerlendirmesi

Geliştirilen tahmin modellerin GBM ve LGG ayırımında ne kadar başarılı olduğunun değerlendirilmesinde eğitim sürecinde hiç görmediği test seti üzerinde değerlendirilmiş ve modelin tahmin ettikleri ve gerçek değerler karşılaştırılmıştır. Doğruluk (accuracy), duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity) gibi performans metrikleri ile ölçülmüş ve modellerin tahmin başarısı ROC eğrisi ile karşılaştırılmıştır. Sınıflandırma çalışmalarında tıp alanında büyük öneme sahip olan bu metrikler, karışıklık matrisinden türetilmektedir. Karışıklık matrisi, sınıflandırıcı modelin doğru ve yanlış tahminlerini ölçmek ve görselleştirmek amacıyla kullanılan temel bir araçtır. Tablo 2’de karışıklık matrisinin yapısı sunulmuştur (129).

Tablo 2. Karışıklık Matrisi

		Modelin Tahmin Ettiği Değerler	
		Pozitif	Negatif
Gerçek Değerler	Pozitif	DP	YP
	Negatif	YN	DN

*DP: Doğru pozitif sayısı, DN: Doğru negatif sayısı, YP: Yanlış pozitif sayısı, YN: Yanlış negatif sayısı

Yukarıda verilen tablodan yola çıkarak model performansında kullanılan duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarının nasıl hesaplandığı aşağıda maddelemiştir (129).

- Duyarlılık= $DP / (DP + YN)$
- Özgüllük= $YN / (YP + DN)$
- Doğruluk= $(DN + DP) / (DN + YN + DP + YP)$

Ayrıca geliştirilen modelimizde aşırı uyum (overfitting) veya yetersiz uyum (underfitting) durumları eğitim ve test sürecinde hesaplanan hata oranları ile değerlendirilmiştir (130).

3.6. Model Eniyileme

3.6.1. Rastgele Orman (Random Forest, RF) Algoritması ile Özellik Seçimi

Makine öğreniminde özellik seçimi temel bir adımdır ve biyoinformatik alanında hastalıklar için biyobelirtreç tespitinde önemli bir yere sahiptir. Veri ön işleme stratejisi olarak özellik seçimi, veri kümesinden öğrenme algoritması için özellik alt kümesi seçilir ve çözüm uzayında doğruluk oranı en yüksek orana sahip olan en küçük boyutlu özellik altkümesi belirlenir. Özellik seçiminde temel amaç basit anlaşılır veri elde edilmesi, veri bütünlüğünün sağlanması, büyük veri kümelerinde veri hazırlama sürecini hızlandırma ve aşırı öğrenmenin önlenmesidir. Büyük veriye karşı problemlerin önüne geçmede anlaşılır modeller ile veri madenciliği performansını iyileştirmede kullanılan önemli bir yöntemdir (131, 132). Rasgele Orman (Random Forest, RF), topluluk öğrenme (ensemble learning) algoritmasıdır. Bu yöntem karar ağaçlarının aşırı uyum (overfitting) problemini hafifletmeyi hedefler ve regresyon analizi, sınıflandırma gibi makine öğrenimi görevlerinde etkili şekilde kullanılan bir yöntemdir. RF algoritmasında dallanma işlemi, her düğümde rastgele olarak seçilen alt kümeden en iyi nitelikli seçerek dallanma işlemi gerçekleşir. Veri kümeleri bootstrap (yer değiştirmeli) örnekleme ile oluşturulur ve bu şekilde ağaç gelişir. Bu şekilde tüm özellikler yerine rastgele seçilen alt kümeden en iyi

nitelik belirleme ile düğümler arasındaki bağımlılık azaltılarak model çeşitliliği sağlanmış olur (133). RF algoritması, özellikle çok sayıda değişken ve sınıf etiketi içeren kategorik veri setlerinde etkili sonuçlar veren bir makine öğrenimi yöntemidir. Bu algoritma, yeni verilerde tahmin yapma yeteneğinin yanı sıra değişkenlerin önem derecesini hesaplama özelliği ile de öne çıkar. Değişken önem derecesi belirlenirken, her bir karar ağacında kullanılan özelliklerin katkısını ölçmek için “Gini İndeksi” önemli bir rol oynar. RF algoritması, birden fazla karar ağacından elde edilen sonuçları birleştirerek tahmin yapar ve bu yapı, modeli aşırı öğrenmeye karşı dayanıklı hale getirirken genelleştirme performansını artırır

3.6.2. Hiperparametre Optimizasyonu

Tahmin modelinin performansının iyileştirilmesi amacıyla GridSearch (Izgarada Arama) optimizasyon yöntemi ile modellerin en iyi tahmin performansı gösterdiği hiperparametreler belirlenmiştir. GridSearch, hiperparametre optimizasyonunda en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu teknik, önceden tanımlanmış bir ızgarada belirlenen hiperparametre kombinasyonlarını sistematik bir şekilde deneyerek en iyi performans gösteren kombinasyonu belirler. Çalışma mantığı şu şekildedir: Öncelikle, modelin optimize edileceği hiperparametreler belirlenir. Ardından, bu hiperparametreler için potansiyel değer aralıkları veya listeler tanımlanır. GridSearch, tanımlanan parametrelerin tüm olası kombinasyonlarını dener ve her bir kombinasyon için modeli eğitir. Elde edilen modellerin performansı, doğruluk veya hata oranı gibi belirli metrikler üzerinden değerlendirilir. Sonuç olarak, en yüksek performansı sağlayan parametre kombinasyonu seçilir (134). Bu yöntem, hiperparametre seçimini sistematik hale getirerek modelin genelleştirme kapasitesini artırmaya yardımcı olur.

DVM Optimizasyonu

Cost (C): Modelin hata toleransını belirler. Düşük C değerleri, daha yumuşak bir marjine izin vererek daha genel bir model oluştururken, yüksek C değerleri daha az hataya izin vererek modeli veriye daha sıkı uydurur (135).

Gamma: RBF (Radial Basis Function) çekirdeği için gamma parametresi, tek bir eğitim örneğinin etki alanını belirler. Düşük gamma değerleri, daha geniş bir etki alanı oluştururken, yüksek gamma değerleri daha dar bir etki alanı sağlar (135).

Kernel: Veri noktalarını ayırmak için kullanılan fonksiyonu belirtir. Farklı çekirdek türleri, verinin farklı şekillerde ayrılmasını sağlar (135).

Naive Bayes (NB) Optimizasyonu

Laplace: Laplace düzeltme parametresi, sıfır olasılıkların önüne geçmek için kullanılır. Özellikle bazı sınıflarda hiç görülmeyen özellikler için faydalıdır (136).

Usekernel: Çekirdek yoğunluk tahmini kullanılıp kullanılmayacağını belirler. Sürekli değişkenlerin dağılımını modellemek için kullanılır (136).

Adjust: Çekirdek yoğunluk tahmininin bant genişliğini ayarlamak için kullanılır. Bu, modelin esnekliğini ve genelleme yeteneğini etkiler (136).



4. BULGULAR

4.1. Veri Setine Ait Bulgular

Analize dahil edilen 710 glioma tanısı alan hastaya ait demografik, klinik bilgilere dair tanımlayıcı istatistikler Tablo 3'te verilmiştir. Veri setinin orijinal 305 kadın hasta ve 405 erkek hasta olmak üzere toplam 710 glioma tanısı almış hasta bulunmaktadır. GBM tanısı alan hastaların, %36.4'ünün kadın, %63.6'sının erkek olduğu görülmektedir. GBM tanısı alan hastaların hepsinin beyin kökenli tümör oluşumu olduğu, LGG tanısı alanlarda ise %85.2'sinin serebrum kökenli, %12.2'sinin beyin kökenli, %1.3'ünün örtüşen beyin lezyonu olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Veri setindeki demografik ve klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	GBM (176)	LGG (534)	p		
Gender	n(%)	n(%)			
Erkek (male)	112(63.64)	293(54.87)	0.051		
Kadın (female)	64(36.36)	241(45.13)			
Ethnicity					
Hispanic/Latino	5(0.7)	39 (5.49)	0.051		
Non hispanic/Latino	171 (24.08)	495(69.9)			
Tissue or organ of origin					
Brain (Beyin)	176 (100)	65 (12.17)	<0.001*		
Cerebrum (Serebrum)	-	455 (85.21)			
Frontal lobe (Ön lob)	-	5 (0.94)			
Occipital lobe (Arka lob)	-	1 (0.19)			
Parietal lobe (Paryetal lob)	-	-			
Temporal lobe (Yan lob)	-	1 (0.19)			
Overlapping brain lezion (Örtüşen beyin lezyonu)	-	7 (1.31)			
	ort±ss	min-max	ort±ss	min-max	p
Age at index	58.6±13.8	21-89	42.7±13.3	29-56	<0.001*

* İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05

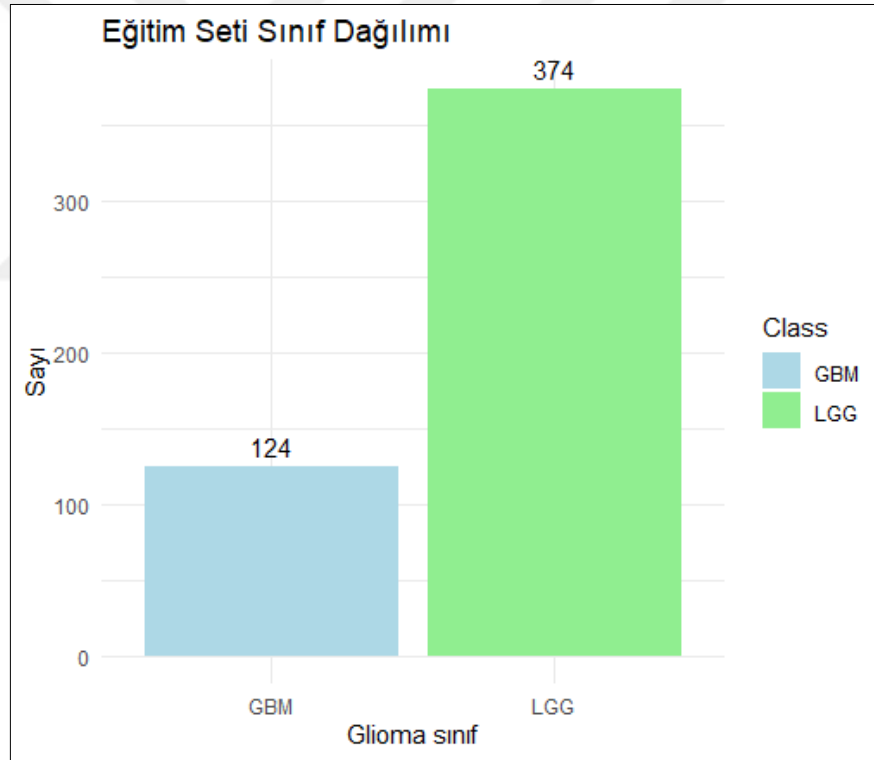
Hipotez testleri sonuçlarına göre cinsiyet, etnik köken ve tümör alt türü arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, tümör kökeni değişkeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Tümör alt türlerine göre yaş ortalamalarının karşılaştırıldığı Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, GBM hastalarının yaş ortalaması

58.6±13.8, LGG hastalarının yaş ortalaması ise 42.7±13.3 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ($p<0.05$).

4.2. Tahmin Modellerine Ait Bulgular

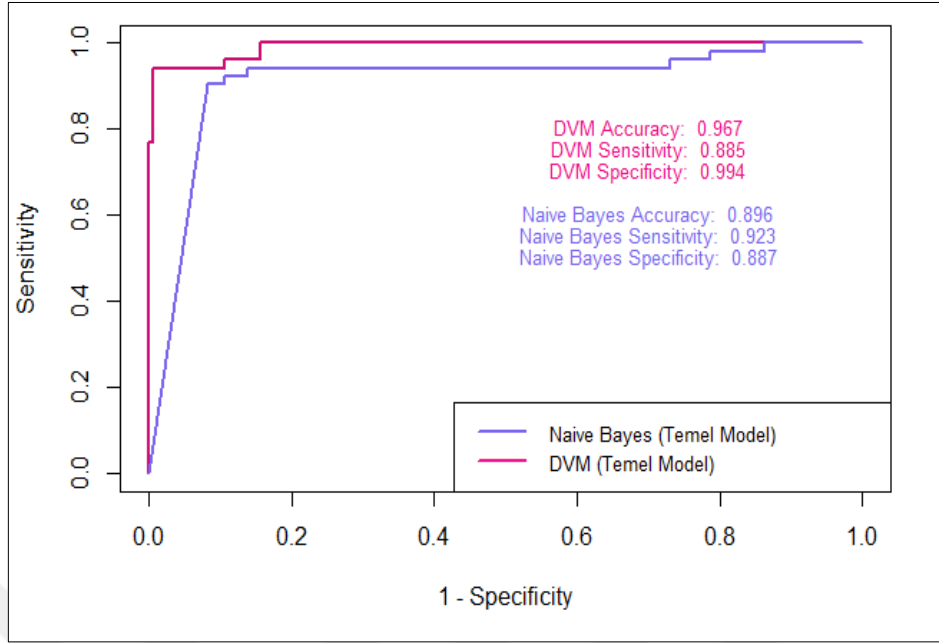
4.2.1. Temel Tahmin Modellerine Ait Bulgular

Veri seti %70 eğitim ve %30 test seti olacak şekilde rastgele ikiye bölündükten sonra temel tahmin modellerinin geliştirilmesinde kullanılan eğitim setinde 124 GBM ve 374 LGG olmak üzere toplam 498 hasta bulunurken, modelin performansının değerlendirilmesinde kullanılan test setinde ise 56 GBM ve 160 LGG olmak üzere toplam 216 hasta bulunmaktadır. Eğitim setindeki sınıf değişkenine dair dağılım Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3. Temel model eğitim setindeki sınıf dağılımı

Tabo 1’de verilen 155 değişken giriş vektörü olarak kullanılarak eğitilen temel NB ve DVM modellerinin test seti üzerindeki tahmin performansları ROC eğrisi ile karşılaştırılmıştır (Şekil 4).

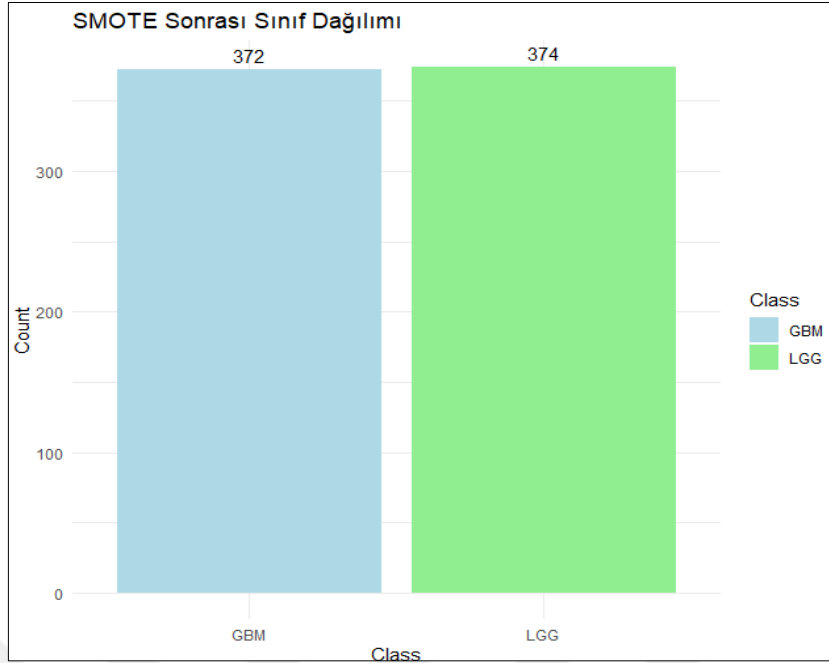


Şekil 4. DVM ve Naive Bayes temel modellerinin tahmin performanlarının karşılaştırılması

Yukarıdaki şekil incelendiğin sınıf dağılımının dengesiz olduğu eğitim seti kullanılarak eğitilen iki farklı model arasında DVM makinesinin NB modeline kıyasla daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerlerine sahip olduğu görülmektedir.

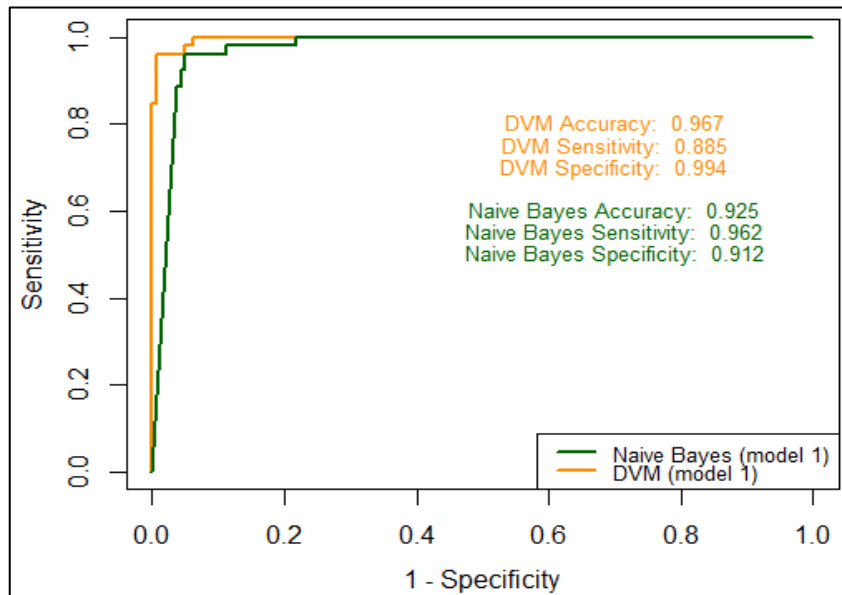
4.2.2. SMOTE Sonrası Tahmin Modellerine Ait Bulgular

Eğitim setinde bulunan dengesiz sınıf dağılım problemi SMOTE yöntemi dengelenerek GBM sınıfından 372, LGG sınıfından 374 olmak üzere toplam 746 hasta örneği olan bir eğitim seti oluşturulmuştur (Şekil 5).



Şekil 5. SMOTE yöntemi sonrası eğitim setindeki sınıf dağılımı

SMOTE sonrası tahmin sınıf dağılımı yani GB ve LGG oranı dengeli hale getirilen eğitim seti ile geliştirilen NB (NB model 1) ve DVM (DVM model 1) modellerinin eğitim aşamasında temel modele benzer şekilde Tablo 1’de verilen 155 değişken giriş vektörü olarak kullanılmıştır. Geliştirilen iki modelin de test seti üzerindeki tahmin başarısı Şekil 6’da verilen eğride karşılaştırılmıştır.



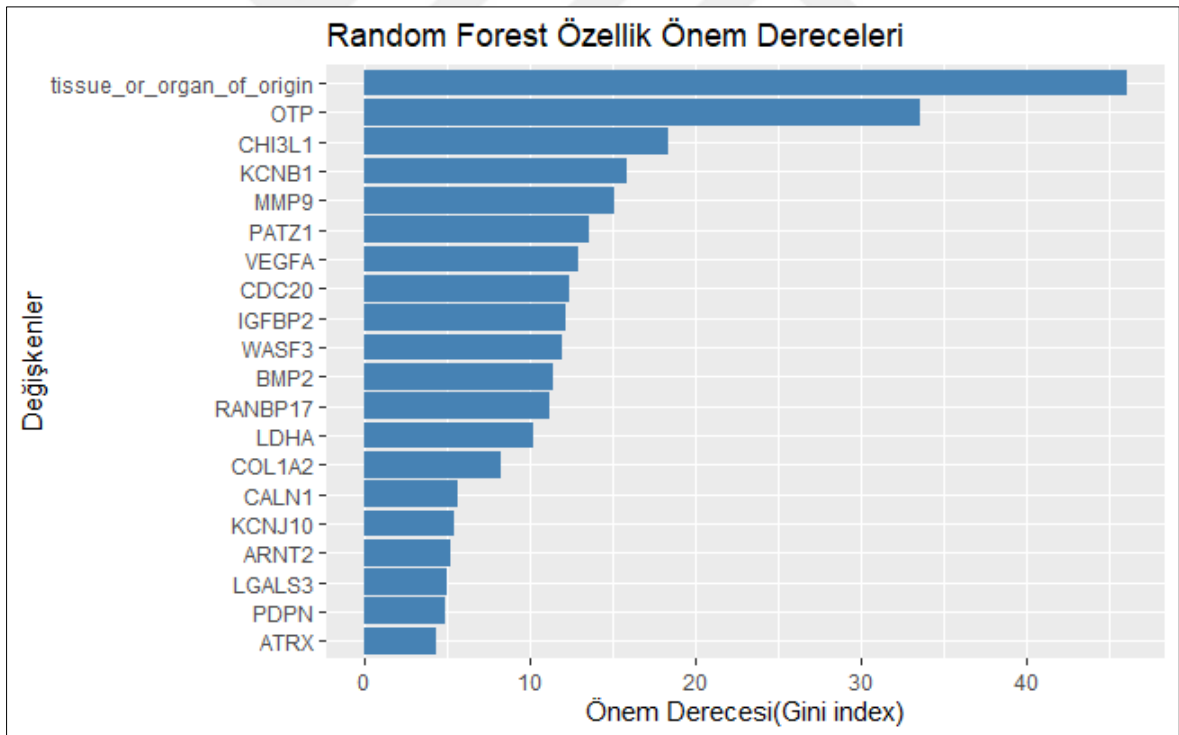
Şekil 6. DVM ve Naive Bayes başlangıç tahmin modellerine ait ROC eğrisi

Şekil 6 incelendiğinde SMOTE sonrası eğitilen modellerden e başarılı tahmin performansı gösteren model DVM (model 1) olarak belirlenmiştir.

4.2.3. Eniyileme Sonrası Tahmin Modellerine Ait Bulguları

Özellik Seçimi Bulguları

Başlangıç tahmin modelleri ve SMOTE sonrası modellerin eğitim sürecinde kullanılan 155 değişken RF algoritması ile Gini indeksine göre glioma alt tipi açısından önem dereceleri belirlenmiştir. Şekil 7’de 155 değişken içerisinde önem derecesi yüksek ilk 20 değişken sıralanmıştır. Aşağıda verilen grafik değerlendirildiğinde “LDHA” geninden sonra Gini indeksinde keskin bir düşüş olduğu gözlemlenmektedir. LDHA genine ait Gini İndeks değeri 10.25’dir (Ek 1). Bu değer altında olan değişkenler analiz dışı bırakılmış ve çalışmanın bundan sonraki kısmı bu değişkenler kullanılarak devam edilmiştir.



Şekil 7. Rastgele orman önem derecesi grafiği

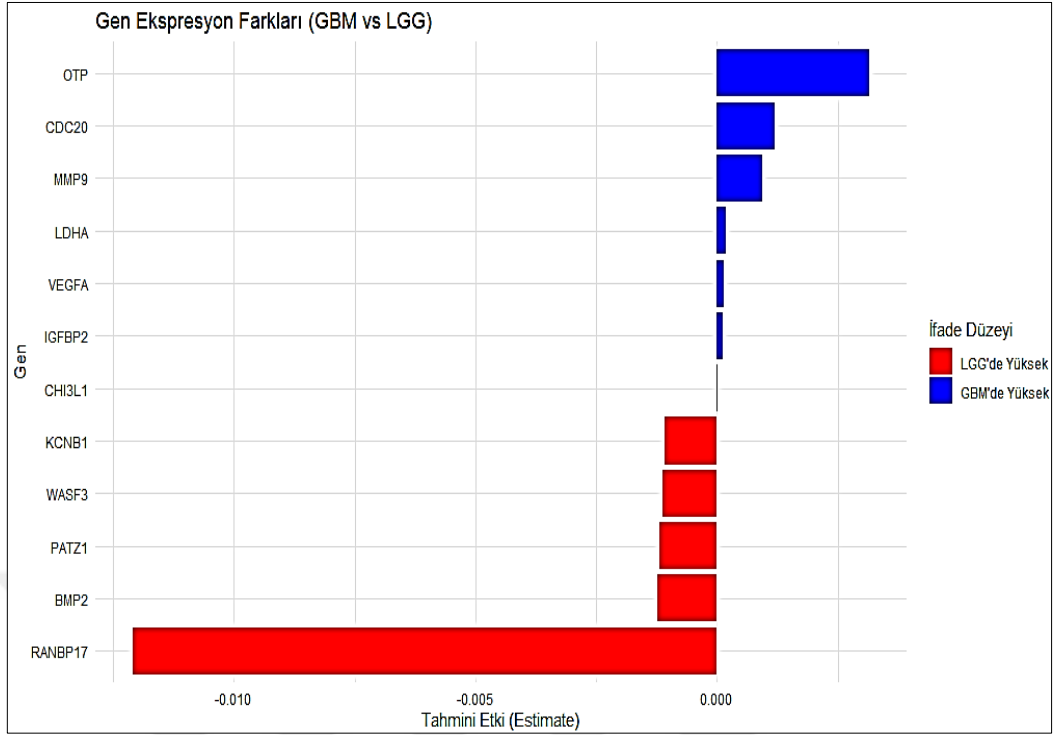
Sonuç olarak “tissue_or_organ_of_origin, OTP, CHI3L1, KCNB1, MMP9, PATZ1, VEGFA, CDC20, IGFBP2, WASF3, BMP2, RANBP17, LDHA” olmak üzere toplam 13 değişkenin glioma alt tipi açısından önem derecesinin diğer değişkenlere oranla daha

yüksek olduğu belirlenmiştir. Belirlenen bu değişkenlerin 12 tanesinin mRNA sekans değişkeniyken, sadece 1 tanesinin klinik değişken olduğu görülmektedir (Şekil 7). Aşağıdaki tabloda RF algoritması ile glioma alt tipi açısından önemli 12 değişkene ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Random forest ile belirlenen anlamlı genlerin mRNA ekspresyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	GBM		LGG	
	ort±ss	min-max	ort±ss	min-max
OTP	663.9±784.1	35-6019	3939.1±3283.5	53-18354
CHI3L1	1560.8±1099.1	35-7101	450.8±792.2	10-7180
KCNB1	192750.1±284272.5	1833-1946058	20760.5±89403.6	8-1460369
MMP9	23689.6±20494.7	161-147661	3715.6±9596.6	90-107299
PATZ1	914.7±1617.8	23-12082	4690.8±2891.9	115-18184
VEGFA	29190±16348.9	884-78356	7986.2±6157.6	1347-42547
CDC20	1658.8±2344.8	2-13376	196.8±897.5	0-11188
IGFBP2	232.1±319.3	0-2311	49.8±202	0-1938
WASF3	2348.1±1206.3	259-6665	5375.9±1974	1351-12967
BMP2	58.2±170.1	3-1965	321.9±259.5	4-2227
RANBP17	20904.1±22281.7	686-118036	3116.4±6990.4	218-86636
LDHA	1674.3±1204.8	79-6783	4956.8±2519.5	372-15057

Tablo 4'te verilen genlerin glioma alt tiplerine göre ekspresyon seviyelerinin Wald testi ile karşılaştırılmıştır. Wald testi sonuçlarına dair barplot aşağıdaki şekilde verilmiştir. Analiz sonucunda LDHA, IGFBP2, CDC20, VEGFA, CHI3L1, MMP9, OTP genlerinin ekspresyon seviyeleri GBM'de yukarı regüle; PATZ1, WASF3, KCNB1, RANBP17, BMP2 genleri ise LGG'de yukarı regüle olarak değerlendirilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Glioma alt tiplerine göre gen ekspresyon seviyelerinin karşılaştırılması

Hiperparametre Optimizasyonu Bulguları

Hiper parametre optimizasyonu aşamasında NB modeli için sadece eklemeli düzeltme parametresi veya Laplace düzeltmesi olarak da bilinen alfa (α) değeri optimize edilmiştir. Bu parametre, modelin sıfır olasılığını atamasını önler. Modelin yeniden eğitilmesinde optimum değer olarak $\alpha = 1.0$ kullanılmıştır. DVM modeli için ise cost, gamma ve kernel fonksiyonları GridSearch algoritması ile optimum değerler belirlenmiştir (Tablo 5).

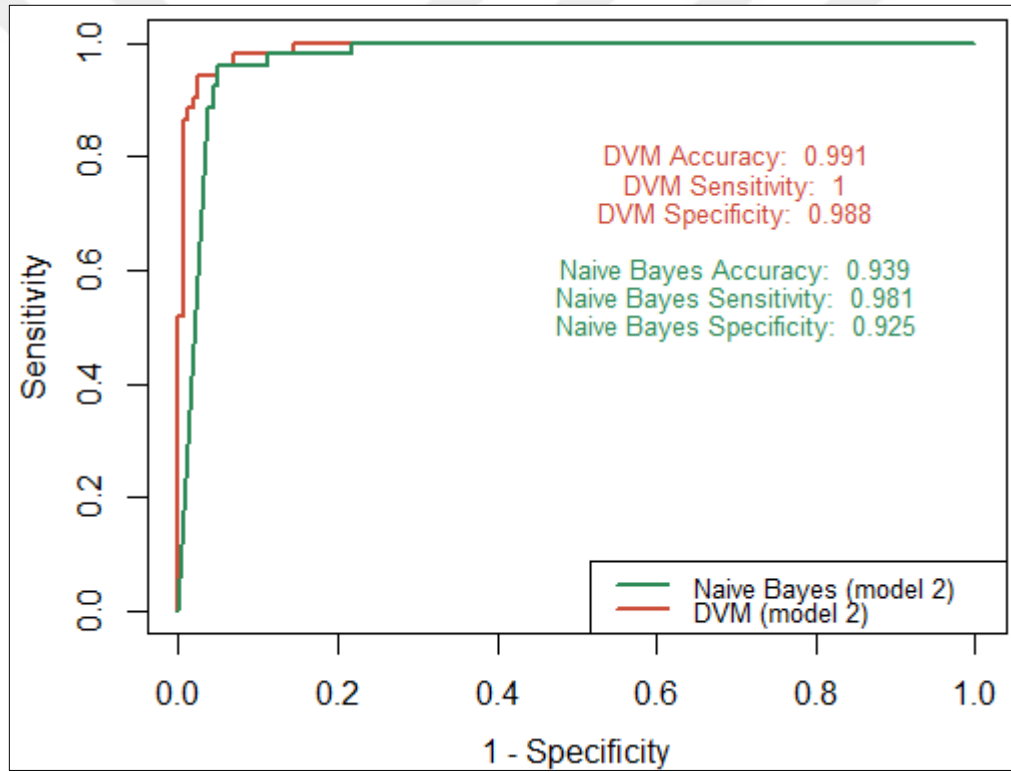
Tablo 5. Tahmin modelleri hiperparametre optimizasyonu için kullanılan arama uzayı değerleri

Tahmin Modeli	Hiper Parametreler					
	Cost	Gamma	Kernel	laplace	usekernel	adjust
DVM	0.1, 1*, 10, 100, 1000	1, 0.1, 0.01*, 0.001, 0.0001	Radial*, linear, sigmoid, polinomial	-	-	-
NB	-	-	-	0*, 0.5, 1	True*, False	0.75, 1*, 1.25

*GridSearch algoritması ile belirlenen optimum değerler

4.2.4. Modellerin Tahmin Performanslarının Karşılaştırılması

Hiperparametreler için optimum değerler belirlendikten sonra DVM ve NB modelleri özellik seçimi sonrası belirlenen Tablo 4’te verilen değişkenler giriş vektörleri olarak kullanılarak ve optimum hiper parametreler ile yeniden eğilmiş ve sonrasında tahmin performansları test setinde tekrar değerlendirilmiştir. NB Model 2 ve DVM Model 2 tahmin modellerinin test seti üzerindeki tahmin performansları ROC eğrisi ile değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır (Şekil 8). Şekil 8 incelendiğinde, glioma alt tiplerini tahmin etmede en başarılı modelin, %99 doğruluk (accuracy), %100 duyarlılık (sensitivity) ve %98 özgüllük (specificity) değerlerine sahip “DVM Model 2” olduğu görülmektedir.



Şekil 9. Eniyileme sonrası DVM model 2 ve NB model 2’ye ait ROC grafikleri

Eniyileme öncesi ve sonrası eğitilen modellerin test seti üzerindeki tahmin performansları duyarlılık, özgüllük, doğruluk değerleri ve ROC eğrisi kullanılarak karşılaştırılarak en iyi tahmin performansı gösteren model belirlenmiştir. Ayrıca geliştirilen tahmin modellerinde aşırı ve yetersiz uyum gibi durumlar eğitim ve test aşamalarında hesaplanan hata oranı ile değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tabloda, DVM ve NB modelleri

için SMOTE öncesi (temel model), SMOTE sonrası (model 1) ve eniyileme sonrası (model 2) eğitim ve test hata oranları ile performans metrikleri verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Tahmin modellerinin SMOTE öncesi, SMOTE sonrası ve eniyileme sonrası hata oranları ve performans metrikleri

Tahmin Modelleri	Eğitim Hata Oran	Test Hata Oranı	Duyarlılık (Sensitivity)	Özgüllük (Specificity)	Doğruluk (Accuracy)
NB temel model	0.106	0.103	0.923	0.887	0.896
DVM temel model	0.014	0.033	0.885	0.994	0.967
NB model 1	0.088	0.075	0.962	0.912	0.925
DVM model 1	0.004	0.028	0.885	0.994	0.967
NB model 2	0.063	0.066	0.981	0.925	0.939
DVM model 2	0.005	0.010	1	0.988	0.991

DVM Model 2, hem eğitim hem de test hata oranlarında oldukça düşük seviyelere sahiptir (%0.05 ve %0.010). Bu modelin duyarlılık (%100) ve özgüllük (%98) değerleri de oldukça yüksek olup, doğruluk oranı %99 ile en iyi seviyeyi göstermektedir. Bu sonuçlar, DVM Model 2'nin eğitim ve test setlerinde başarılı bir genelleme yaparak istikrarlı ve güvenilir bir performans sergilediğini göstermektedir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Gliomalar, merkezi sinir sisteminin agresif primer tümörlerdir ve görülme oranları artmaktadır. Bu tümörler oldukça kötü huylu olup, uygun erken prognostik stratejilerin eksikliği hastaların genel sağkalım oranında düşüşe neden olmaktadır (137) Gliomlarda genel sağkalım oranını artırmak ve tedavi stratejilerinin erken dönemde planlanabilmesi için erken prognostik stratejilere ihtiyaç vardır. GBM yetişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümörüdür ve kadınlara oranla insidansı erkeklerde daha yüksektir (138) Çalışmamızda literatüre benzer şekilde GBM tanısı alan erkek hasta oranı %63.64 olarak belirlenmiştir. İleri yaş, GBM gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu ve çoğunlukla ileri yaşlarda teşhis edildiği belirtilmektedir (138) Çalışmamızda GBM ve LGG hastalarının yaş ortalamasının LGG hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, GBM'in genellikle ileri yaşlarda görüldüğünü, LGG'nin ise daha genç yaşlarda ortaya çıktığını desteklemektedir. Etnik kökenin ırka bağlı genetik mutasyondaki çeşitlilikler kaynaklı GBM gelişimi riski üzerindeki etkisi olabileceği belirtilmektedir (138). Bizimde belirttiğimiz bulgulara göre glioma hastalarının büyük çoğunluğu Latin Amerika veya İspanyol kökenli olmadığı görülmektedir.

Yürütülen bu tez çalışmasında, glioma hastalarına ait demografik, klinik ve mRNA ekspresyon verileri kullanılarak LGG ve GBM sınıflandırması için iki farklı makine öğrenmesi yöntemi kullanılarak glioma alt tipi tahmin modelleri geliştirilmiştir. Literatür çalışmalarında gliomaların gen verileri veya MR görüntüleri kullanılarak sınıflandırılması ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. TCGA veri bankasından alınan veriler ile yürütülen bir çalışmada, 564 GBM vakasının mRNA ve miRNA ekspresyon profilleri kullanılarak GBM'nin Bevacizumab'a (BVZ-kanser ilacı) yanıt veren alt tiplerini sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma için Destek Vektör Makinesi (DVM), Rastgele Orman (RF) ve Yapay Sinir Ağı (ANN) makine öğrenmesi yöntemleri kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hastaların %30'u BVZ'ye yanıt veren alt tip olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda GBM BVZ alt grubu hastalarının sağ kalım süresi diğer GBM hastalarına göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur ($p=0.014$). DVM %90.2 doğruluk, RF %82 doğruluk ve ANN ise % 83.9 doğruluk olarak elde edilmiştir (125).

Başka bir çalışmada, TCGA veri tabanından alınan 573 GBM ve LGG hastasına ait RNA sekans ve DNA metilasyon verileri kullanılarak, glioma hastalarının bağışıklık baskılama durumlarına göre sınıflandırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, epigenetik verilere dayalı bir makine öğrenimi sınıflandırma modeli geliştirilmiştir. Çalışmada, Rastgele Orman (RF) ve Derin Sinir Ağı (Deep Neural Network) algoritmaları kullanılmıştır. Sonuçlar, geliştirilen modelin %82.8 doğruluk oranı ile glioma hastalarını epigenomik durumlarına göre başarıyla sınıflandırdığını göstermiştir. Bu bulgular, epigenetik düzenlemelerin glioma alt tipleri arasındaki farklılıkların belirlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve bu tür verilerin makine öğrenimi modelleri ile analiz edilmesinin kanser biyolojisi üzerine yeni içgörüler sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (129).

Golub ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (139), mRNA ekspresyon eğilimlerini incelemek ve tümör sınıflandırıcılarını belirlemek için mikrodizi tekniğinin kullanıldığı ilk araştırma olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, 38 kemik iliği örneği analiz edilerek 50 genlik bir panel oluşturulmuş ve bu panel yardımıyla akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) sınıflandırmasında yüksek bir başarı elde edildiği bildirilmiştir (139). Yonekura ve arkadaşları, derin öğrenme analiz yöntemlerini kullanarak TCGA'dan alınan glioma görüntüleri üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, glioma hastalık sınıflandırma yöntemi geliştirmiştir. Bu modelde Evrişimsel Sinir Ağı (CNN) kullanılarak %87 doğruluk oranına ulaşılmıştır (140). Başka bir sınıflandırma çalışmasında, evrişimsel sinir ağı yaklaşımı olan U-NET ile %96.36 Dice puanı ve %97.01 doğruluk oranına sahip bir derin öğrenme modeli geliştirilmiştir. Ayrıca, ResNet50 ile yapılan sınıflandırma çalışmasında LGG ve GBM ayrımında %98.92 doğruluk oranı elde edilmiştir (4). Glioma MRI görüntülerinden oluşan bir veri kümesi kullanılarak LGG ve GBM sınıflandırması yapmak amacıyla Merkezi Piksel Komşuluk İkili Desen ve Ayrık Dalgacık Ayrıştırma gibi yöntemlerle bir öğrenme modeli geliştirilmiştir. Bu model, KNN, DVM ve NB gibi makine öğrenimi sınıflandırma yaklaşımlarıyla karşılaştırılmış ve tüm yöntemlerle %90'ın üzerinde doğruluk oranına ulaşılmıştır (141). Bu tez çalışması, klinik ve demografik bilgiler ile mRNA ekspresyon seviyeleri verilerinin birleştirilmesi sayesinde glioma alt tiplerinin (LGG ve GBM) daha hassas ve doğru şekilde sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca RF ile önem derecesi belirlenen genlerin glioma alt tiplerini biyolojik özelliklerini ayırt etmede önemli olabileceğini göstermektedir. Bu veriler, glioma alt tiplerinin daha iyi sınıflandırılması ve biyobelirteçlerin tanımlanması açısından da önemli

bilgiler sunmaktadır. Özellik seçimi ve hiperparametre optimizasyonu sonrası DVM Radial kernel modeli yani DVM model 2 sadece 13 değişken kullanılarak %98 doğruluk, %100 duyarlılık ve %98 özgüllük değerleri ile oldukça yüksek bir tahmin başarısı göstermiştir. Bu performans değerleri, özellikle LGG ve GBM gibi kritik beyin tümörlerinin doğru teşhisi için önemli bir klinik potansiyel sunmaktadır. Erken teşhis ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi, gereksiz biyopsi ve müdahalelerin önlenmesi gibi klinik faydalar, çalışmanın önemini daha da artırmaktadır.

Random forest özellik seçimi yöntemiyle glioma alt tiplerini sınıflandırmada belirleyici olduğu belirlenen 12 genin ekspresyon profillerine dair literatür çalışmaları incelendiğinde çalışmanın bulgularını desteklemektedir. İncelenen literatür çalışmalarına bakıldığında; *OPT* geni ekspresyon seviyesinin, hipoksi altında IDH1 mutant glioma kök hücrelerinde yukarı regüle edilmiş ve sağkalımla pozitif kolerasyon gösterdiği literatürde belirtilmiştir (142-144). *CHI3L1* geni GBM’de ekspresyon seviyesi yukarı regüle edilmekte olup, hücre göçü, invazyon ve temozolomid direnci ile ilişkilendirildiği çalışmalarda belirtilmiştir (145,146). *KCNB1* geni GBM’de ekspresyon seviyeleri bazı çalışmalarda yukarı regüle olduğu, bazı çalışmalarda ise aşağı regüle olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kemoterapiye yanıtı ile pozitif yönlü ilişkili olduğu rapor edilmiştir (147-149). *MMP9* geni gliomalarda tümör hücrelerinin çoğalması ve malignite derecesinin ilerlemesinde rol oynadığı bunun yanı sıra GBM’de ekspresyon seviyesinin yukarı regüle edilen biyobelirteç olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (150,151). *PATZ1* geni hem GBM’de hem de pediatrik glial tümörlerde yukarı regüle edilmekte ayrıca tümör derecesi ve sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (152,153). *VEGFA* geni GBM hastalarında yüksek ifadesi kötü prognozla ilişkilendirilmiş ayrıca gliomalarda anjiyogenezi teşvik eden bir gen olduğu belirtilmiştir (154, 155). *CDC20* geni glioma hastalarında sağkalımla negatif yönlü kolerasyon göstermekte olduğu ve GBM’de ise kök hücreye yönelik kemoterapi ve radyoterapi tedavisine karşı dirençle ilişkili etkili bir gen olduğu bildirilmiştir (156, 157). *IGFBP2* geni GBM’lerde yukarı regüle olduğu ayrıca IDH1 mutasyonu ve 1p/19q kodeleksiyonunda aşağı regüle edildiği belirtilmiştir (154,158,159). *WASF3* geni derece I LGG hastalarında yukarı regüle edildiği belirtilen koruyucu gen olarak bildirilmiştir (160, 161). *BMP2* geninin, IDH1 mutasyonu ile Smad sinyal yolunu aktive ederek glioma hücrelerinin göçünü, anjiyogenezini ve invazyonunu desteklemesinin BMP2 gen ifadesi düzenlenmesinde etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca temozolomid ile birlikte apoptozda büyük oranda artışa neden olduğu ve GBM hastalarında yukarı regüle

edildiği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (162-164). *RANBP17* geni GBM hastalarında aşağı regüle edildiği, IDH mutasyonu ve kötü prognozla korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (165, 166). *LDHA* geni GBM hastalarında makrofaj yoğunluğu ile pozitif korelasyon gösterdiği ve GBM hastalarında potansiyel biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca gliomalarda LDHA baskılanması temozolomid tedavisinde hücrelerin duyarlılığını arttırdığı belirtilmiştir (167, 168). Çalışmamızda Wald testi sonuçlarına göre IGFBP2, CDC20, VEGFA, CHI3L1, MMP9, OTP genlerinin ekspresyon seviyelerinin yukarı regüle olduğu ve PATZ1, WASF3, KCNB1, RANBP17, BMP2 genlerinin ise LGG'de yukarı regüle olduğu sonucu elde edilmiştir. Hem random forest yöntemi hem de Wald testi analizlerinde literatürü destekler nitelikte bulgular elde edilmiştir.

Bununla birlikte, çalışmanın bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Veri setinin yalnızca TCGA gibi sınırlı kaynaklardan alınması, modelin genelleştirme kapasitesini etkileyebilecek bir faktördür. Ayrıca, modelin gerçek dünya uygulamalarına yönelik bağımsız ve farklı popülasyonlardan alınan dış validasyon verileriyle test edilmesi gerekmektedir. Bu sınırlamalara rağmen, çalışma, makine öğrenimi tekniklerinin glioma alt tiplerinin sınıflandırılmasında ne kadar etkili olabileceğini göstermesi açısından önemli bir katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Baykara O (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 5(3): 154-165.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 74(3): 229–263.
3. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M, Monje M, Reifenberger G (2024). Glioma. *Nat Rev Dis Primers* 10(1): 33.
4. Janardhan K, Christy BT (2024). MRI fusion for glioma grade classification. In: *IEEE International Conference on Electronics, Computing and Communication Technologies (CONECCT)*, Bangalore, India, 1-6.
5. Galbo PM, Madsen AT, Liu Y, Peng M, Wei Y, Ciesielski MJ, Fenstermaker RA, Graff S, Montagna C, Segall JE, et al. (2024). Functional contribution and clinical implication of cancer-associated fibroblasts in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 30: 865–876.
6. Naveed M, Mahmood S, Aziz T, Azeem A, Rajpoot Z, Rehman S ur, Al-Asmari F, Alahmari AS, Saleh O, Sameeh MY, et al. (2024). Green-synthesis of silver nanoparticles AgNPs from *Podocarpus macrophyllus* for targeting GBM and LGG brain cancers via NOTCH2 gene interactions. *Sci Rep* 14: 1–19.
7. Sun X, Jia Q, Li K, Tian C, Yi L, Yan L, Zheng J, Jia X, Gu M (2024). Comparative genomic landscape of lower-grade glioma and glioblastoma. *PLoS One* 19: e0309536.
8. Dequidt P, Bourdon P, Tremblais B, Guillevin C, Gianelli B, Boutet C, Cottier JP, Vallée JN, Fernandez-Maloigne C, Guillevin R (2021). Exploring radiologic criteria for glioma grade classification on the BraTS dataset. *IRBM* 42: 407–414.
9. Cho H-H, Lee S-H, Kim J, Park H (2018). Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ* 2018: e5982.
10. Janardhan K, Christy BT (2024). Glioma classification using multi-sequence MRI and novel wavelets-based feature fusion. *J Comput Anal Appl* 33(8): 367–384.
11. Cao H, Erson-Omay EZ, Li X, Günel M, Moliterno J, Fulbright RK (2020). A quantitative model based on clinically relevant MRI features differentiates lower grade gliomas and glioblastoma. *Eur Radiol* 30: 3073–3082.

12. Sun P, Wang D, Mok VC, Shi L (2019). Comparison of feature selection methods and machine learning classifiers for radiomics analysis in glioma grading. *IEEE Access* 7: 102010-102020.
13. Carrilho JF, Lopes MB (2022). Classification and biomarker selection in lower-grade glioma using robust sparse logistic regression applied to RNA-seq data. *Braz J Biom* 40: 371-381.
14. Alessy SA, Alqahtani SA, Vignat J, Abuhmaidan A, Basmi AEL, Al Lawati N, Ali A-Nooh A, Shelpai W, Alhomoud S, Al-Zahrani A, et al. (2024). The current and future cancer burden in the Gulf Cooperation Council (GCC) countries. *Cancer Medicine* 13: e70141.
15. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, Kshitiz (2019). Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Systems* 9: 109.
16. Türk Toraks Derneği Torasik Onkoloji Çalışma Grubu (n.d.). “1-7 Nisan Kanser Haftası: Farkındalık, Destek ve Umut” Basın Bildirisi. Available at: <https://toraks.org.tr/site/news/12034>. [Accessed: 31 December 2024].
17. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 74: 12–49.
18. World Helth Organization (2024). Cancer. Available at: https://www.who.int/health-topics/cancer/#tab=tab_2. [Accessed: 1 January 2025].
19. Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S (2023). Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Molecular Biology Reports* 50: 9663–9676.
20. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology* 23: 1231.
21. Latif G, Ben Brahim G, Iskandar DA, Bashar A, Alghazo J (2022). Glioma Tumors’ classification using deep-neural-network-based features with SVM classifier. *Diagnostics* 12(4): 1018.

22. Özgiray E, Çalışkan KE, Çağlı MS, Yurtseven T, Ertan Y, Akalın T, Şanlı AU, Kamer S, Anacak Y, Haydaroglu A (2019). Ege Üniversitesi Hastanesi merkezi sinir sistemi tümörlerinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Journal of Medicine* 58: 10–18.
23. Sonali, Viswanadh MK, Singh RP, Agrawal P, Mehata AK, Pawde DM, Narendra, Sonkar R, Muthu MS (2018). Nanotheranostics: Emerging strategies for early diagnosis and therapy of brain cancer. *Nanotheranostics* 2(1): 70-86.
24. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, Peters S, Arvold ND, Harsh GR, Steeg PS, Chang SD (2019). Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers* 5(1): 5.
25. Lah TT, Novak M, Breznik B (2020). Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Seminars in Cancer Biology* 60: 262–273.
26. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, Butowski N, Campian JL, Clark SW, Fabiano AJ, Forsyth P (2020). entral nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 18: 1537–1570.
27. Sarıkaya NK, Akkoyunlu DS (2023). Investigating gene expression changes and hub genes playing a role in the progression of glial brain tumors. *Acta Medica Nicomedia* 6(3): 380–389.
28. Acarkan T (2017). MSS hastalıkları ve kranial sinir disfonksiyonlarına nöralterapi yaklaşımı ve trigeminal nevralji. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi* 11: 1–6.
29. Mamun A Al, Uddin MS, Perveen A, Jha NK, Alghamdi BS, Jeandet P, Zhang HJ, Ashraf GM (2022). Inflammation-targeted nanomedicine against brain cancer: From design strategies to future developments. *Seminars in Cancer Biology* 86: 101–116.
30. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR (2014). The epidemiology of glioma in adults: A "state of the science" review. *Neuro-oncology* 16: 896–913.

31. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, Nishikawa R, Rosenthal M, Wen PY, Stupp R, Reifenberger G (2015). Glioma. *Nature Reviews Disease Primers* 1: 1–18.
32. Malik N, Geraghty B, Dasgupta A, Maralani PJ, Sandhu M, Detsky J, Tseng CL, Soliman H, Myrehaug S, Husain Z, Perry J (2021). MRI radiomics to differentiate between low grade glioma and glioblastoma peritumoral region. *Journal of Neuro-Oncology* 155: 181–191.
33. Masui K, Mischel PS, Reifenberger G (2016). Molecular classification of gliomas. *Handbook of Clinical Neurology* 134: 97–120.
34. Horbinski C, Berger T, Packer RJ, Wen PY (2022). Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours. *Nature Reviews Neurology* 18: 515–529.
35. Sidaway P (2017). Glioblastoma subtypes revisited. *Nature Reviews Clinical Oncology* 14: 587.
36. Wu PB, Filley AC, Miller ML, Bruce JN (2023). Benign glioma. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1405: 31–71.
37. Toader C, Eva L, Costea D, Corlatescu AD, Covache-Busuioc RA, Bratu BG, Glavan LA, Costin HP, Popa AA, Ciurea AV (2023). Low-Grade gliomas: Histological subtypes, molecular mechanisms, and treatment strategies. *Brain Sciences* 13(2): 1700.
38. McNamara C, Mankad K, Thust S, Dixon L, Limback-Stanic C, D'Arco F, Jacques TS, Löbel U (2022). 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. *Neuroradiology* 64: 1919–1950.
39. Alksas A, Shehata M, Atef H, Sherif F, Alghamdi NS, Ghazal M, Abdel Fattah S, El-Serougy LG, El-Baz A (2022). A Novel System for Precise Grading of Glioma. *Bioengineering* 9(10): 532.
40. Dasgupta P, Balasubramanyan V, de Groot JF, Majd NK (2023). Preclinical models of low-grade gliomas. *Cancers*, 15(3), 596.
41. Haddad AF, Young JS, Oh JY, Okada H, Aghi MK (2022). The immunology of low-grade gliomas. *Neurosurgical Focus* 52: E2.

42. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2016). CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-Oncology* 18: 1–75.
43. Özdoğan K, Hacıhanefioğlu M, Pamir MN (2019). Glioblastom. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 29(3): 305-334.
44. Türkyılmaz M, Oruç Hamavioğlu İ, Dündar S, Kavak Ergun A, Sevinç A, Tütüncü S (2018). Türkiye Kanser İstatistikleri [online]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf. [Accessed: 1 Şubat 2025].
45. Öztürk M, Kamer S, Ertan Y, Özgiray E, Yurtseven T, Şanlı UA, Haydaroğlu A, Üniversitesi E, Fakültesi T, Onkolojisi R, et al. (2019). Ege Üniversitesi Hastanesinde glioblastomaların epidemiyolojik ve sağ kalım özellikleri. [pdfs.semanticscholar.org](https://pdfs.semanticscholar.org/58/19-25) 58: 19–25.
46. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J (2014). CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology* 16(suppl_4), iv1-iv63.
47. Aiman W, Gasalberti DP, Rayi A (2023). Low-Grade Gliomas. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
48. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ (2015). The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology* 125: 503–530.
49. Gusyatiner O, Hegi ME (2018). Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options. *Seminars in Cancer Biology* 51: 50–58.
50. Patel T, Bander ED, Venn RA, Powell T, Cederquist GYM, Schaefer PM, Puchi LA, Akhmerov A, Ogilvie S, Reiner AS, Moussazadeh N (2018). The role of extent of resection in IDH1 wild-type or mutant low-grade gliomas. *Neurosurgery* 82: 808–814.

51. Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K, Van Gool S, Sawicka-Gutaj N, Moskal J, Kościński J, Graczyk P, Hałas T, Lewandowska AM, Czepczyński R (2023). Glioblastoma multiforme: The latest diagnostics and treatment techniques. *Pharmacology* 108: 423–431.
52. Uddin MS, Mamun A Al, Alghamdi BS, Tewari D, Jeandet P, Sarwar MS, Ashraf GM (2022). Epigenetics of glioblastoma multiforme: From molecular mechanisms to therapeutic approaches. *Seminars in Cancer Biology* 83: 100–120.
53. Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS (2016). A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene* 35(45): 5819–5825.
54. Glas M, Rath BH, Simon M, Reinartz R, Schramme A, Trageser D, Eisenreich R, Leinhaas A, Keller M, Schildhaus HU, Garbe S (2010). Residual tumor cells are unique cellular targets in glioblastoma. *Annals of Neurology* 68(2): 264-269.
55. Urbanska K, Sokolowska J, Szmidt M, Sysa P (2014). Glioblastoma multiforme – an overview. *Contemporary Oncology* 18: 307–312.
56. Johnson DR, Fogh SE, Giannini C, Kaufmann TJ, Raghunathan A, Theodosopoulos PV, Clarke JL (2015). Case-Based Review: newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology Practice* 2: 106.
57. Wirsching HG, Galanis E, Weller M (2016). Glioblastoma. *Handbook of Clinical Neurology* 134: 381–397.
58. Anjum K, Shagufta BI, Abbas SQ, Patel S, Khan I, Shah SAA, Akhter N, Hassan SS ul (2017). Current status and future therapeutic perspectives of glioblastoma multiforme (GBM) therapy: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 92: 681–689.
59. Rong L, Li N, Zhang Z (2022). Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2022 41(1): 142.
60. Yu ZY, Peng RY, Han M, Grant S, Yang GY, Liu JP, Cao HJ (2021). Adjunctive effect of compound Kushen Injection to chemotherapy for non-small cell lung cancer: An evidence map and overview of systematic reviews. *Journal of Ethnopharmacology* 281(2021): 114538.

61. Anjum K, Shagufta BI, Abbas SQ, Patel S, Khan I, Shah SAA, Akhter N, ul Hassan SS (2017). Current status and future therapeutic perspectives of glioblastoma multiforme (GBM) therapy: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 92: 681–689.
62. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 72: 7–33.
63. Keskin E, Elmas Ö, Aydın HA, Şimşek K, Gün EG, Kalaycı M (2021). Glioblastome multiforme epidemiyolojisi, tedavi seçenekleri ve sağkalım süresi: retrospektif tek merkezli çalışma. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 5: 248–255.
64. Sert E (2024). Glioblastoma kanser hücrelerinde Lomeguatrib’in epitelyal mezenkimal dönüşümdeki rolü. Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Aksaray.
65. Türkiye Kanser Kontrol Programı (2021). [Online] Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf. [Accessed 20 Ocak 2024].
66. Salam R, Saliou A, Bielle F, Bertrand M, Antoniewski C, Carpentier C, Alentorn A, Capelle L, Sanson M, Huillard E, Bellenger L, Guégan J, Roux IL (2023). Cellular senescence in malignant cells promotes tumor progression in mouse and patient Glioblastoma. *Nature Communications* 14: 441.
67. Onciul R, Toader C, Glavan L-A, Covache-Busuioc R-A, Bratu B-G, Costin H-P, Corlatescu A-D, Ciurea AV, Grama M, Idu A-A (2024). Retrospective analysis of glioblastoma outcomes. *Cureus* 16: e62462.
68. Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, Howard A, Mahmood U, Chmura SJ, Weichselbaum RR, McCarthy BJ (2012). Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *Journal of Neuro-Oncology* 107: 207–212.
69. Davis ME (2016). Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 20: S2.

70. Ruhban IA, Khoudeir MW, Saad AM, Al-Husseini MJ, Jazieh KA, Alzuabi MA, Gad MM (2019). Racial disparities in incidence and mortality trends of glioblastoma; A population-based study. *Annals of Oncology* 30(6): vi133–vi134.
71. Sarihan S- (2020). İmmunoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 46(2): 225–235.
72. Pour ME, Moghadam SG, Shirkhani P, Sahebkar A, Mosaffa F (2023). Therapeutic cell-based vaccines for glioblastoma multiforme. *Medical Oncology* 40: 1–14.
73. Ghosh MK, Kumar S, Begam S, Ghosh S, Basu M (2024). GBM immunotherapy: Exploring molecular and clinical frontiers. *Life Sciences* 356: 123018.
74. Yao Y, Luo F, Tang C, Chen D, Qin Z, Hua W, Xu M, Zhong P, Yu S, Chen D, Ding X (2018). Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 67: 1777–1788.
75. Mitchell DA, Batich KA, Gunn MD, Huang MN, Sanchez-Perez L, Nair SK, Congdon KL, Reap EA, Archer GE, Desjardins A, Friedman AH (2015). Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients. *Nature* 519(7543): 366-369.
76. Shah U, Morrison T (2013). A review of the symptomatic management of malignant gliomas in adults. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 11: 424–429.
77. Yokuş B (2013). Epigenom ve Epigenetik. *Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* (1): 5–13.
78. Pamuk M (2019). Gen ifadesi verilerine çok kriterli karar verme yöntemlerinin uygulanması. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Ankara.
79. Gonzalez A, Leon DA, Perera Y, Perez R (2023). On the gene expression landscape of cancer. *PLOS ONE* 18: e0277786.

80. Aguet F, Brown AA, Castel SE, Davis JR, He Y, Jo B, Mohammadi P, Park YS, Parsana P, Segrè AV, Strober BJ, Zappala Z, NIH program management: Addington A, Guan P, Koester S, Little AR, Lockhart NC, Moore HM, Rao A, Struewing JP, Volpi S, Pathology: Sobin L, Barcus ME, Branton PA, NIH Common Fund Nierras CR, NIH/NCI Branton PA, Carithers LJ, Guan P, Moore HM, Rao A, Vaught JB, NIH/NHGRI Gould SE, Lockhart NC, Martin C, Struewing JP, Volpi S, Genome Browser Data Integration & Visualization—EBI Flicek P, Juettemann T, Ruffier M, Sheppard D, Taylor K, Trevanion SJ, Zerbino DR (2017). Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*, 550(7675), 204-213.
81. 8Signor SA, Nuzhdin SV (2018). The evolution of gene expression in cis and trans. *Trends in Genetics* 34(7): 532-544.
82. Gibney ER, Nolan CM (2010). Epigenetics and gene expression. *Heredity* 105(1): 4-13.
83. Li MH, Fu SB, Xiao HS (2015). Genome-wide analysis of microRNA and mRNA expression signatures in cancer. *Acta Pharmacologica Sinica* 36(10): 1200–1211.
84. Cao H, Erson-Omay EZ, Li X, Günel M, Moliterno J, Fulbright RK (2020). A quantitative model based on clinically relevant MRI features differentiates lower grade gliomas and glioblastoma. *European Radiology* 30: 3073–3082.
85. Libbrecht MW, Noble WS (2015). Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics* 16(6): 321–332.
86. Broothaerts W, Cordeiro F, Corbisier P, Robouch P, Emons H (2020). Log transformation of proficiency testing data on the content of genetically modified organisms in food and feed samples: is it justified? *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 412: 1129–1136.
87. Lei Li, Xiaohui Liu, Xiaoye Ma, Xianyu Deng, Tao Ji, Pingping Hu, Ronghao Wan, Huijia Qiu, Daming Cui, Liang Gao (2019). Identification of key candidate genes and pathways in glioblastoma by integrated bioinformatical analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 18(5): 3439-3449.
88. Yang JA, Yang Q (2021). Identification of core genes and screening of potential targets in glioblastoma multiforme by integrated bioinformatic analysis. *Frontiers in Oncology* 10: 615976.

89. Cheng W, Ren X, Zhang C, Cai J, Han S, Wu A (2017). Gene expression profiling stratifies idh1-mutant glioma with distinct prognoses. *Molecular Neurobiology* 54: 5996–6005.
90. Zhou L, Tang H, Wang F, Chen L, Ou S, Wu T, Guo K (2018). Bioinformatics analyses of significant genes, related pathways and candidate prognostic biomarkers in glioblastoma. *Molecular Medicine Reports* 18(5): 4185-4196.
91. Yang J, Wang L, Xu Z, Wu L, Liu B, Wang J, Tian D, Xiong X, Chen Q (2020). Integrated analysis to evaluate the prognostic value of signature mrnas in glioblastoma multiforme. *Frontiers in Genetics* 11: 253.
92. Wang ZL, Zhang CB, Cai JQ, Li Q Bin, Wang Z, Jiang T (2015). Integrated analysis of genome-wide DNA methylation, gene expression and protein expression profiles in molecular subtypes of WHO II-IV gliomas. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 34: 1–8.
93. Wang W, Zhao Z, Wu F, Wang H, Wang J, Lan Q, Zhao J (2018). Bioinformatic analysis of gene expression and methylation regulation in glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* 136: 495–503.
94. Liang X, Wang Z, Dai Z, Zhang H, Cheng Q, Liu Z (2021). Promoting prognostic model application: a review based on gliomas. *Journal of Oncology* 2021(1): 7840007.
95. Zhang M, Wang X, Chen X, Guo F, Hong J (2020). Prognostic Value of a Stemness Index-Associated Signature in Primary Lower-Grade Glioma. *Frontiers in Genetics* 11: 441.
96. Li X, Li G, Li L, Gao B, Niu X, Wang Y, Wang Z (2024). SP140 inhibitor suppressing TRIM22 expression regulates glioma progress through PI3K/AKT signaling pathway. *Brain and Behavior* 14(3): e3465.
97. Wen L, Wang X-Z, Qiu Y, Zhou Y-P, Zhang Q-Y, Cheng S, et al. (2023) SOX2 downregulation of PML increases HCMV gene expression and growth of glioma cells. *PLoS Pathog* 19(4): e1011316. doi: 10.1371/journal.ppat.1011316
98. An W, Ren C, Yuan L, Qiu Z, Wang P, Cheng Y, He Z, Han X, Li S, An Y (2024). High expression of SIGLEC7 may promote M2-type macrophage polarization leading to adverse prognosis in glioma patients. *Frontiers in Immunology* 15: 1411072.

99. Huang Z, Chen Z, Song E, Yu P, Chen W, Lin H (2024). Bioinformatics analysis and experimental validation for exploring key molecular markers for glioblastoma. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 196: 6974–6992.
100. Lu WC, Xie H, Yuan C, Li JJ, Li ZY, Wu AH (2020). Identification of potential biomarkers and candidate small molecule drugs in glioblastoma. *Cancer Cell International* 20: 1–14.
101. Ludwig K, Kornblum HI (2017). Molecular markers in glioma. *Journal of Neuro-Oncology* 134: 505.
102. Guo Y, Bao Y, Ma M, Yang W (2017). Identification of key candidate genes and pathways in colorectal cancer by integrated bioinformatical analysis. *International Journal of Molecular Sciences* 18: 722.
103. Senft C, Priester M, Polacin M, Schröder K, Seifert V, Kögel D, Weissenberger J (2011). Inhibition of the JAK-2/STAT3 signaling pathway impedes the migratory and invasive potential of human glioblastoma cells. *Journal of Neuro-Oncology* 101: 393–403.
104. Huang Z, Wang H, Sun D, Liu J (2022). Identification of paxillin as a prognostic factor for glioblastoma via integrated bioinformatics analysis. *BioMed Research International* 2022(1): 7171126.
105. Long H, Liang C, Zhang X, Fang L, Wang G, Qi S, Huo H, Song Y (2017). Prediction and analysis of key genes in glioblastoma based on bioinformatics. *BioMed Research International* 2017: 7653101.
106. Geng RX, Li N, Xu Y, Liu J hui, Yuan F en, Sun Q, Liu BH, Chen QX (2018). Identification of core biomarkers associated with outcome in glioma: Evidence from bioinformatics analysis. *Disease Markers* 2018: 3215958.
107. Guo K, Yang J, Jiang R, Ren X, Liu P, Wang W, Zhou S, Wang X, Ma L, Hu Y (2024). Identification of key immune and cell cycle modules and prognostic genes for glioma patients through transcriptome analysis. *Pharmaceuticals* 17: 1295.

108. Zhong WJ, Zhang LZ, Yue F, Yuan L, Zhang Q, Li X, Lin L (2024). Identification of DNA methylation-regulated WEE1 with potential implications in prognosis and immunotherapy for low-grade glioma. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* 40: 297–317.
109. Music D, Dahlrot RH, Hermansen SK, Hjelmberg J, de Stricker K, Hansen S, Kristensen BW (2016). Expression and prognostic value of the WEE1 kinase in gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 127: 381–389.
110. Chen J, Wang H, Deng C, Fei M (2023). SLC12A5 as a novel potential biomarker of glioblastoma multiforme. *Molecular Biology Reports* 50: 4285–4299.
111. Huang Z, Chen Z, Song E, Yu P, Chen W, Lin H (2024). Bioinformatics analysis and experimental validation for exploring key molecular markers for glioblastoma. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 196: 6974–6992.
112. Feng C, Wang H, Lu N, Chen T, He H, Lu Y, Tu XM (2014). Log-transformation and its implications for data analysis. *Shanghai Archives of Psychiatry* 26(2): 105-109.
113. Shinde PP, Shah S (2018). A review of machine learning and deep learning applications. In: 2018 Fourth International Conference on Computing Communication Control and Automation (ICCUBEA), India, 16-18 August 2018, 1-6.
114. Polatlı LÖ, Karadayı MA (2023). Sağlık hizmetlerinde güncel makine öğrenmesi algoritmaları. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment* 6(2): 117-143.
115. Wickramasinghe, I., & Kalutarage, H. (2021). Naive Bayes: applications, variations and vulnerabilities: a review of literature with code snippets for implementation. *Soft Computing*, 25(3), 2277-2293.
116. Subbalakshmi G, Ramesh K, Rao MC (2011). Decision support in heart disease prediction system using naive bayes. *Indian Journal of Computer Science and Engineering (IJCSE)* 2(2): 170-176.
117. Harman G (2021). Destek vektör makineleri ve naive bayes sınıflandırma algoritmalarını kullanarak diabetes mellitus tahmini. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (32), 7-13.

118. Kaynar O, Görmez Y, Yıldız M, Albayrak A (2016, September). Makine öğrenmesi yöntemleri ile duygu analizi. In: International Artificial Intelligence and Data Processing Symposium (IDAP'16), 17-18 September 2016, Malatya, 234-241.
119. Yakut YBET, Yakut E, Yavuz S (2014). Yapay sinir ağları ve destek vektör makineleri yöntemleriyle borsa endeksi tahmini. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 19(1): 139-157.
120. Schölkopf B, Sung KK, Burges CJ, Girosi F, Niyogi P, Poggio T, Vapnik V (1997). Comparing support vector machines with Gaussian kernels to radial basis function classifiers. IEEE Transactions on Signal Processing 45(11): 2758-2765.
121. Ghosh S, Dasgupta A, Swetapadma A (2019). A study on support vector machine based linear and non-linear pattern classification. In: 2019 International Conference on Intelligent Sustainable Systems (ICISS), 21-22 February 2019, 24-28.
122. Tuncer E, Bolat ED (2021). Destek Vektör Makinaları ile EEG Sinyallerinden Epileptik Nöbet Sınıflandırması. Politeknik Dergisi 1-1.
123. Ayhan S, Erdoğan Ş (2014). Destek vektör makineleriyle sınıflandırma problemlerinin çözümü için çekirdek fonksiyonu seçimi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi 9(1): 175-201.
124. Jabbar MA, Samreen S (2016). Heart disease prediction system based on hidden naïve bayes classifier. In: 2016 International Conference on Circuits, Controls, Communications and Computing (I4C), 04-06 October 2016, 1-5.
125. Shi J (2022). Machine learning and bioinformatics approaches for classification and clinical detection of bevacizumab responsive glioblastoma subtypes based on miRNA expression. Scientific Reports 12(1): 8685.
126. He H, Garcia EA (2009). Learning from imbalanced data. IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering 21(9): 1263-1284.
127. Blagus R, Lusa L (2013). SMOTE for high-dimensional class-imbalanced data. BMC Bioinformatics 14: 1-16.
128. Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP (2002). SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. Journal of Artificial Intelligence Research 16: 321-357.

129. Polano M, Fabbiani E, Andreuzzi E, Cintio FD, Bedon L, Gentilini D, Toffoli G (2021). A new epigenetic model to stratify glioma patients according to their immunosuppressive state. *Cells* 10(3): 576.
130. Bashir D, Montañez GD, Sehra S, Segura PS, Lauw J (2020). An information-theoretic perspective on overfitting and underfitting. *AI 2020: Advances in Artificial Intelligence: 33rd Australasian Joint Conference, AI 2020, Canberra, Australia, 29–30 November 2020*, 347-358.
131. Li J, Cheng K, Wang S, Morstatter F, Trevino RP, Tang J, Liu H (2017). Feature selection: A data perspective. *ACM Computing Surveys (CSUR)* 50(6): 1-45.
132. Meher PK, Rai A, Rao AR (2021). mLoc-mRNA: predicting multiple sub-cellular localization of mRNAs using random forest algorithm coupled with feature selection via elastic net. *BMC bioinformatics* 22(1): 342.
133. Ratnasingam S, Muñoz-Lopez J (2023). Distance correlation-based feature selection in random forest. *Entropy* 25(9): 1250.
134. Gürsakal N (2018). *Makine Öğrenmesi*. Bursa; Dora Yayınları, Sayfa: 303-304.
135. High Performance Implementation of the Naive Bayes Algorithm. naivebayes [Internet]. Available from: https://majkamichal.github.io/naivebayes/?utm_source=chatgpt.com. Available from: <http://www.uwe.ac.uk/library/resources/general/databases/>. [Accessed 13 December 2024].
136. Sungur F, Bakır H. Hiperparametre ayarlama ve veri dengelemenin kalp hastalığı tahmini için kullanılan makine öğrenimi algoritmaları üzerindeki etkilerinin incelenmesi. *Bilişim Teknolojileri Dergisi* 17(1): 45-58.
137. Dai J, Gao J, Dong H (2024). Prognostic relevance and validation of ARPC1A in the progression of low-grade glioma. *Aging (Albany NY)* 16(14): 11162.
138. Colopi A, Fuda S, Santi S, Onorato A, Cesarini V, Salvati M, Balistreri CR, Dolci S, Guida E (2023). Impact of age and gender on glioblastoma onset, progression, and management. *Mech Ageing Dev* 211: 111801.

139. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, Coller H, Loh ML, Downing JR, Caligiuri MA, Bloomfield CD, Lander ES (1999). Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286: 531-527.
140. Yonekura A, Kawanaka H, Prasath VBS, Aronow BJ, Takase H (2017). Improving the generalization of disease stage classification with deep CNN for Glioma histopathological images. *Proceedings-2017 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine*, 15 Aralık 2017, 1222-1226.
141. Bhatele KR, Bhadauria, SS (2022). Machine learning application in glioma classification: review and comparison analysis. *Archives of Computational Methods in Engineering* 29(1): 247-274.
142. Dao Trong P, Rösch S, Mairbäurl H, Pusch S, Unterberg A, Herold-Mende C, Warta R (2018). Identification of a prognostic hypoxia-associated gene set in IDH-mutant glioma. *International Journal of Molecular Sciences* 19(10): 2903. doi: 10.3390/ijms19102903.
143. Cao W, Lan J, Hu C, Kong J, Xiang L, Zhang Z, Sun Y, Zeng Z, Lei S (2024). Predicting the prognosis of glioma patients with TERT promoter mutations and guiding the specific immune profile of immune checkpoint blockade therapy. *Aging* 16(6): 5618–5633. doi: 10.18632/aging.205668.
144. Wu X, Rauch TA, Zhong X, Bennett WP, Latif F, Krex D, Pfeifer GP (2010). CpG island hypermethylation in human astrocytomas. *Cancer Research* 70(7): 2718–2727. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3631.
145. Liang X, Wang Z, Dai Z, Zhang H, Cheng Q, Liu Z (2021). Promoting prognostic model application: A review based on gliomas. *Journal of Oncology*, 7840007. doi: 10.1155/2021/7840007.
146. Qin G, Li X, Chen Z, Liao G, Su Y, Chen Y, Zhang W (2017). Prognostic value of YKL-40 in patients with glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Neurobiology* 54: 3264–3270. doi: 10.1007/s12035-016-9878-2.

147. Li L, Liu X, Ma X, Deng X, Ji T, Hu P, Wan R, Qiu H, Cui D, Gao L (2019). Identification of key candidate genes and pathways in glioblastoma by integrated bioinformatical analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 18(5): 3439–3449. doi: 10.3892/etm.2019.7975.
148. Wang HY, Wang W, Liu YW, Li MY, Liang TY, Li YJ, Hu HM, Lu Y, Yao C, Ye YY, Wang YZ, Zhang SZ. (2017). Role of KCNB1 in the prognosis of gliomas and autophagy modulation. *Scientific Reports* 7: 14. doi: 10.1038/s41598-017-00045-7.
149. Griffin M, Khan R, Basu S, Smith S (2020). Ion channels as therapeutic targets in high grade gliomas. *Cancers* 12(10): 3068. doi: 10.3390/cancers12103068.
150. Xue Q, Cao L, Chen X, Zhao J, Gao L, Li S, Fei Z (2017). High expression of MMP9 in glioma affects cell proliferation and is associated with patient survival rates. *Oncology Letters* 13: 1325–1330. doi: 10.3892/ol.2017.5567.
151. Long H, Liang C, Zhang X, Fang L, Wang G, Qi S, Huo H, Song Y (2017). Prediction and analysis of key genes in glioblastoma based on bioinformatics. *BioMed Research International* 2017: 7653101. doi: 10.1155/2017/7653101.
152. Chen J, Wang H, Deng C, Fei M (2023). SLC12A5 as a novel potential biomarker of glioblastoma multiforme. *Molecular Biology Reports* 50: 4285–4299. doi: 10.1007/s11033-023-08371-y.
153. Passariello A, Errico ME, Donofrio V, Maestrini M, Zerbato A, Cerchia L, Capasso M, Capasso M, Fedele M (2019). PATZ1 is overexpressed in pediatric glial tumors and correlates with worse event-free survival in high-grade gliomas. *Cancers* 11(10): 1537. doi: 10.3390/cancers11101537.
154. Liang X, Wang Z, Dai Z, Zhang H, Cheng Q, Liu Z (2021). Promoting prognostic model application: A review based on gliomas. *Journal of Oncology* 2021: 7840007. doi: 10.1155/2021/7840007.
155. Luo X, Xu S, Zhong Y, Tu T, Xu Y, Li X, Yang F (2019). High gene expression levels of VEGFA and CXCL8 in the peritumoral brain zone are associated with the recurrence of glioblastoma: A bioinformatics analysis. *Oncology Letters* 18: 6171–6179. doi: 10.3892/ol.2019.10988.

156. Geng RX, Li N, Xu Y, Liu JH, Yuan FE, Sun Q, Liu BH, Chen QX (2018). Identification of core biomarkers associated with outcome in glioma: Evidence from bioinformatics analysis. *Disease Markers* 2018: 3215958. doi: 10.1155/2018/3215958.
157. Mao DD, Cleary RT, Gujar A, Mahlokozera T, Kim AH (2022). CDC20 regulates sensitivity to chemotherapy and radiation in glioblastoma stem cells. *PLoS ONE* 17(6): e0270251. doi: 10.1371/journal.pone.0270251.
158. Cai J, Chen Q, Cui Y, Dong J, Chen M, Wu P, Jiang C (2018). Immune heterogeneity and clinicopathologic characterization of IGFBP2 in 2447 glioma samples. *OncoImmunology* 7(5). doi: 10.1080/2162402X.2018.1426516.
159. Yang J, Wang L, Xu Z, Wu L, Liu B, Wang J, Tian D, Xiong X, Chen Q (2020). Integrated analysis to evaluate the prognostic value of signature mRNAs in glioblastoma multiforme. *Frontiers in Genetics* 11: 253. doi: 10.3389/fgene.2020.00253.
160. Cheng W, Ren X, Zhang C, Cai J, Han S, Wu A (2017). Gene expression profiling stratifies IDH1-mutant glioma with distinct prognoses. *Molecular Neurobiology* 54: 5996–6005. doi: 10.1007/s12035-016-0150-6.
161. Tsung K, Liu KQ, Han JS, Deshpande K, Doan T, Loh YE, Ding L, Yang W, Neman J, Dou Y, Attenello FJ (2024). CRISPRi screen of long non-coding RNAs identifies LINC03045 regulating glioblastoma invasion. *PLoS Genetics* 20(6): e1011314. doi: 10.1371/journal.pgen.1011314.
162. Xu H, Cao Y, Ruan J, Wang F, He Y, Yang L, Yu T, Du F, Zhang N, Coa X (2024). The effects of BMP2 and the mechanisms involved in the invasion and angiogenesis of IDH1 mutant glioma cells. *Journal of Neuro-Oncology* 170: 161–171. doi: 10.1007/s11060-024-04789-x.
163. Persano L, Pistollato F, Rampazzo E, Della Puppa A, Abbadi S, Frasson C, Volpin F; Indraccolo S, Scienza R, Basso G (2012). BMP2 sensitizes glioblastoma stem-like cells to Temozolomide by affecting HIF-1 α stability and MGMT expression. *Cell Death & Disease* 3: e412. doi: 10.1038/cddis.2012.153.

164. Yang X, Li D, Cheng S, Fan K, Sheng L, Zhang J, Feng B, Xu Z (2014). The correlation of bone morphogenetic protein 2 with poor prognosis in glioma patients. *Tumor Biology* 35: 11091–11095. doi: 10.1007/s13277-014-2424-9.
165. Zhou L, Tang H, Wang F, Chen L, Ou S, Wu T, Xu J, Guo K (2018). Bioinformatics analyses of significant genes, related pathways and candidate prognostic biomarkers in glioblastoma. *Molecular Medicine Reports* 18(5): 4185–4196. doi: 10.3892/mmr.2018.9411.
166. Tang H, Liu X, Li H, Huang H, Ran C, Wen B, Liu Q, Lu H, Jing M, Zhau L (2023). Comprehensive analysis reveals RANBP17 as a potential biomarker for prognosis and immunotherapy in glioblastoma. *Research Square*, 06 April 2023. doi: 10.21203/rs.3.rs-2777142/v1.
167. Khan F, Lin Y, Ali H, Pang L, Dunterman M, Hsu WH, Frenis K, Rowe RG, Wainwright DA, McCortney K, Billingham LK, Miska J, Horbinski C, Lesniak MS, Chen P (2024). Lactate dehydrogenase A regulates tumor-macrophage symbiosis to promote glioblastoma progression. *Nature Communications* 15: 1987. doi: 10.1038/s41467-024-46193-z.
168. Di H, Zhang X, Guo Y, Shi Y, Fang C, Yuan Y, Li C (2018). Silencing LDHA inhibits proliferation, induces apoptosis and increases chemosensitivity to temozolomide in glioma cells. *Oncology Letters* 15: 5131–5136. doi: 10.3892/ol.2018.7932.



EKLER

Ek 1. Veri setindeki değişkenlerin GBM ve LGG sınıflaması için önem dereceleri

Değişkenler	Gini İndeksi
tissue_or_organ_of_origin	46.12498506
OTP	33.62990737
CHI3L1	18.31637597
KCNB1	15.89046007
MMP9	15.14150626
PATZ1	13.6129739
VEGFA	12.94353827
CDC20	12.33914649
IGFBP2	12.11906477
WASF3	11.91301484
BMP2	11.44345305
RANBP17	11.14752254
LDHA	10.25659665
COL1A2	8.23172066
CALN1	5.65802503
KCNJ10	5.39852585
ARNT2	5.19498717
LGALS3	4.99506189
PDPN	4.87674329
ATRX	4.31784949
SMAD3	3.83773357
BUB1	3.82550777
ANK3	3.63761596
GNG5	3.4226083
SP2	3.41325534
BRAF	3.34519663
MDK	2.68916895
SOX2	2.6646163
ASF1A	2.45064509
KPNA2	2.42791835
EGFR	2.0876315
COL1A1	2.05337436
ALOX5AP	1.86920839
VIM	1.75230479
PTEN	1.72365492
KIF2C	1.64353676
SETDB1	1.47479229
PDK1	1.44767016
MCM5	1.43632339
ELAVL3	1.35910969
CACNA1B	1.31726225
STAT3	1.22352335
VAMP2	1.20881917
FN1	1.18091387
DLG4	1.07667913
MYC	1.04523188
TERT	1.0183536
DTNA	0.9887914
IFI30	0.95431585

Ek 1. (Devam)

CPE	0.94721781
CETN2	0.94211753
TOP2A	0.91416044
ADCY3	0.88618973
RPL14	0.87018187
CD163	0.85238137
SYN2	0.8401144
ARL13B	0.8362218
CUL4A	0.82843442
NPM1	0.82778022
CDC42	0.81184998
GINS2	0.78287716
BAK1	0.77307578
RCN1	0.76963401
GABRD	0.74905008
KIF5A	0.72483723
KCNC1	0.70817212
SP140L	0.70296788
LYVE1	0.69724022
GINS1	0.69656561
SOCS3	0.69305228
HPCAL4	0.68581112
FCGRT	0.68332732
ISG20	0.67781853
STAT1	0.67616807
WEE1	0.67395609
MAP2K3	0.67032331
ASPM	0.66925786
GINS3	0.65909996
GNAI3	0.6525829
P3H2	0.63428767
RPL34	0.61355379
P4HB	0.61155975
age_at_index	0.60496172
RACGAP1	0.60396959
PLOD1	0.58777591
SYN1	0.5847481
LAMB1	0.57768869
SH3RF1	0.57712152
NLRP2	0.57132399
FAM162A	0.55685035
ADAP2	0.55384814
SP110	0.54256159
FLT4	0.53488444
PXN	0.52162001
POLD3	0.51817039
AURKB	0.51804486
gender	0.20416596
ethnicity	0.01909091
race	0.01371429

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Tuğba Buçan YALÇINKAYA
Uyruğu : T.C
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta : t

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fatih Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Öğretmenliği	2019
Lise	Türk Telekom Anadolu Lisesi	2012

YABANCI DİL

İngilizce