



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**DERİN ÖĞRENME İLE HİSTOPATOLOJİK
GÖRÜNTÜ ANALİZİ**

Şaban ÖZTÜRK

DOKTORA TEZİ

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Haziran-2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Şaban ÖZTÜRK tarafından hazırlanan "Derin Öğrenme ile Histopatolojik Görüntü Analizi" adlı tez çalışması 26/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç. Dr. Seral ÖZŞEN

Danışman

Doç. Dr. Bayram AKDMİR

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Kaan BAYKAN

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ÖZKAN

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sabri ALTUNKAYA

İmza



Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Yakup KARA
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.



Şaban ÖZTÜRK

Tarih: 26.06.2019

ÖZET

DOKTORA TEZİ

DERİN ÖĞRENME İLE HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Şaban ÖZTÜRK

**Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Bayram AKDEMİR

2019, 213 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Bayram AKDEMİR

Doç. Dr. Seral ÖZŞEN

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Kaan BAYKAN

Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ÖZKAN

Dr. Öğr. Üyesi Sabri ALTUNKAYA

Kanser, bir veya bir grup hücrenin kontrolsüz biçimde bölünerek çoğalması ile tanımlanabilen son derece tehlikeli bir hastalık türüdür. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, genel ölümler arasında kanserden kaynaklanan ölümler ikinci sıradan ilk sıraya yükselmiştir. Kanserden kaynaklanan ölümlerin önlenmesi için erken teşhis büyük önem arz etmektedir. Erken dönemde yapılacak doğru tıbbi müdahaleler hayatta kalabilme şansını arttırmaktadır. Kanser teşhisinde altın standart olarak biyopsi kullanılmaktadır. Biyopsi işleminde, riskli dokulardan alınan örnekler uzman patoloğlar tarafından uygun mikroskoplar altında incelenmektedir. Alınan doku parçalarının incelenmesi ve karar verme aşaması için patoloğların eğitilmesi ve uzmanlaşması oldukça uzun ve maliyetli bir süreçtir. Bu süreçleri başarı ile tamamlamış olsalar bile, aynı doku parçası için iki ayrı patoloğ farklı kararlar verebilirler. Bu özelliğin giderilebilmesi için nicel veriler kullanarak hesaplama yapabilen görüntü işleme yöntemleri kullanılmaktadır. İlk zamanlardaki çalışmalar, histopatolojik görüntülerden matematiksel olarak elde belirlenen özelliklerin elde edilmesi üzerine kuruluydu. Görüntü işleme araştırmacıları tarafından belirlenen bu özellik çıkarma teknikleri oldukça fazla tecrübe gerektirmekteydi ve her görüntü için yüksek başarı sağlayamamaktaydı. Özellikle, histopatolojik görüntülerdeki doku bileşenlerinin uzamsal yapısında karmaşık renk bilgileri bu işlemi zorlaştırmaktadır. Genel çerçeveden bakıldığında, histopatolojik görüntüler oldukça fazla renk varyasyonu, piksel seviyesinde parazit bilgileri, hücre dizilimindeki farklılıklar gibi birçok zorlayıcı etmen içermektedir. Otomatik olarak belirlenmeyen özellikler ile böyle bir görüntü içeriğinin analiz edilmesi sınırlı bir başarı düzeyi ve sınırlı sayıda doku için mümkündür. Son yıllarda, yapay zekâ algoritmalarındaki ilham verici gelişmeler ve bilgisayar donanımlarındaki hızlı gelişme otomatik özellik çıkarma yöntemleri için bir umut ışığı olmuş ve el ile çıkarılan özelliklerden doğan olumsuz etkilerin ortadan kaldırılmasını sağlamıştır. Uygulamalardaki başarısı sayesinde derin öğrenme (deep learning) yöntemi, otomatik özellik çıkarma ve bu özellikler ile sınıflandırma yapabilen algoritmalar arasında en popüler hale gelmiştir. Özellikle görüntü işleme problemleri için oldukça başarılı sonuçlar üreten konvolüsyonel sinir ağları (convolutional neural networks) neredeyse tüm alanlardaki görüntüler için kullanılmaktadır. Konvolüsyonel sinir ağları, görüntülerden otomatik olarak özellik çıkarmakta ve bu özellikleri kendi sahip olduğu tam bağlı ağlar sayesinde sınıflayabilmektedir. Oluşturulan mimari yapılarına göre sınıflandırma, segmentasyon, yorumlama gibi üst düzey işlemleri gerçekleştirebilmektedir.

Bu tez çalışmasında, tam boyutlu histopatolojik görüntülerin konvolüsyonel sinir ağları kullanılarak analizi için oldukça verimli ve kararlı bir sınıflandırma tekniği ve yeni bir semantik segmentasyon mimarisi sunulmaktadır. Bu amaçla, ilk olarak histopatolojik görüntülerin yapısı ve

geleneysel yöntemlerin bu görüntüler üzerindeki başarıları incelenmiştir. Daha sonra lineer konvolüsyonel sinir ağları ile görüntülerin analizi yapılmış ve ağ parametrelerinin analiz başarısına etkisi incelenmiştir. Tüm bu veriler ışığında, histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması için yeni bir konvolüsyonel sinir ağı mimarisi önerilmiştir. Önerilen mimari, histopatolojik görüntüler için yumuşak bir ön işleme katmanı ve lineer yapıdaki bir konvolüsyonel sinir ağı mimarisinden oluşmaktadır. Önerilen model literatürdeki diğer sınıflandırıcılar ile karşılaştırılmıştır ve daha başarılı olduğu görülmektedir. Sınıflandırma sonucunda, önerilen algoritma tarafından üretilen bilgiler genellikle imge hakkında kanserli ve normal olan büyük ölçekli alanlar hakkında rakamsal bilgiler içermektedir. Fakat kanser gibi insan hayatı için son derece önemli bir hastalığın sadece yapay zekâ programı tarafından değerlendirilmesi yetersiz olarak görülmektedir. Böyle bir karar uzman patoloğlar tarafından bile ortaklaşa alınmaktadır. Bir dokunun kanserli olduğuna kesin karar verilebilmesi için birden fazla patoloğun kararına başvurulması genel olarak uygulanan prosedürdür. Bu sebeple, yapay zekâ tarafından üretilen sonuçlar patoloğlar için bir danışma sistemi olmak için önemli bir eksikliğe sahiptir. Üretilen sonuçlarda, alan bilgisi ve görsellik olmadığından, patoloğun inceleme sürecini kısaltamaz. Bu problemin aşılabilmesi için semantik segmentasyon tekniğinden yararlanılmıştır. Önerilen sistemde, histopatolojik görüntülerdeki arka plan, boyalı alanlar, kanserli hücreler ve normal hücreler fark edilebilir biçimde temsil edilmektedir. Bu algoritmanın geliştirilmesi aşamasında, literatürdeki en güçlü semantik konvolüsyonel sinir ağları incelenerek, bu yapıların güçlü yanları belirlenmiştir. Tüm bu güçlü tarafları içeren yeni bir semantik segmentasyon mimarisi önerilmiştir. Önerilen mimari görsel sonuçlar üreterek kanser tehlikesi olan bölgelerin patoloğ tarafından kolayca anlaşılmasını sağlamaktadır. Bu sayede patoloğların iş yükü azalmış olur ve bir hızlı danışma sistemi oluşturulmuş olur. Önerilen semantik segmentasyon mimarisi diğer semantik segmentasyon algoritmaları ile karşılaştırılmıştır ve daha başarılı sonuçlar ürettiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: derin öğrenme, görüntü işleme, histopatolojik görüntü, konvolüsyonel sinir ağları, semantik segmentasyon, sınıflandırma.

ABSTRACT

Ph.D THESIS

HISTOPATHOLOGICAL IMAGE ANALYSIS USING DEEP LEARNING

Şaban ÖZTÜRK

**Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Electrical and Electronics Engineering**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Bayram AKDEMİR

2019, 213 Pages

Jury

Assoc. Prof. Dr. Bayram AKDEMİR

Assoc. Prof. Dr. Seral ÖZŞEN

Asst. Prof. Dr. Ömer Kaan BAYKAN

Asst. Prof. Dr. Ali Osman ÖZKAN

Asst. Prof. Dr. Sabri ALTUNKAYA

Cancer is an extremely dangerous disease that can be defined by the uncontrolled multiplication of one or a group of cells. According to recent studies, the deaths from cancer among the general deaths are in the first rank. Early diagnosis is crucial to prevent deaths from cancer. Early medical interventions increase the chance of survival. Biopsy is used as the gold standard for cancer diagnosis. In the biopsy procedure, samples taken from risky tissues are examined under appropriate microscopes by expert pathologists. Training and specialization of pathologists for the examination and decision-making of tissue fragments is a long and costly process. Even if they have successfully completed these processes, two different pathologists can make different decisions for the same piece of tissue. In order to eliminate this subjectivity, image processing methods that can calculate by using quantitative data are used. Early studies were based on obtaining the mathematically hand-determined properties from histopathological images. This feature extraction techniques, determined by image processing researchers, required a lot of experience and could not achieve high success for each image. In particular, the complex color information in the spatial structure of the tissue components in the histopathological images complicates this process. From the general framework, histopathological images include many color variations, pixel-level parasitic information, and many challenging factors, such as differences in cell lineage. Analyzing such image content with features that are not automatically determined is possible for a limited success level and a limited number of textures. In recent years, inspirational developments in artificial intelligence algorithms and rapid growth in computer hardware have been a glimmer of hope for automated feature extraction methods and have eliminated the negative effects arising from hand-crafted features. Thanks to its success in applications, deep learning method has become the most popular among automatic feature extraction and classification algorithms. Convolutional neural networks, which produce highly successful results especially for image processing problems, are used for images in almost all areas. Convolutional neural networks automatically remove features from the images and classify them by their own fully connected networks. According to the architectural structures formed, it can perform high level operations such as classification, segmentation and interpretation.

In this thesis, a highly efficient and stable classification technique and a new semantic segmentation architecture are presented for the analysis of full-size histopathological images using convolutional neural networks. For this purpose, firstly the structure of histopathological images and the success of traditional methods on these images were examined. Then, the images were analyzed with linear convolutional neural networks and the effect of network parameters on the analysis success was

investigated. In the light of all these data, a new convolutional neural network architecture has been proposed for the classification of histopathological images. The proposed architecture consists of a soft preprocessing layer for histopathological images and a convolutional neural network architecture of a linear structure. The proposed model is compared with other classifiers in the literature and appears to be more successful. As a result of the classification, the information generated by the proposed algorithm usually contains numerical information about large-scale areas of the image, which are cancerous and normal. However, the evaluation of an extremely important disease, such as cancer, by the artificial intelligence program is seen as insufficient. Such a decision is taken jointly by expert pathologists. It is generally the procedure to apply for the decision of more than one pathologist to make sure that one tissue is cancerous. Therefore, the results produced by artificial intelligence have an important deficiency to be a counseling system for pathologists. The results do not shorten the pathologist's review process because there is no field information and visuality. Semantic segmentation technique was used to overcome this problem. In the proposed system, the background, stained areas, cancerous cells and normal cells in histopathological images are markedly recognizable. During the development of this algorithm, the strongest semantic convolutional neural networks in the literature were examined and the strengths of these structures were determined. A new semantic segmentation architecture with all these strengths has been proposed. The proposed architecture produces visual results and allows the pathologist to easily understand the risk of cancer. In this way, the workload of pathologists is reduced and a quick consultation system is created. The proposed semantic segmentation architecture has been compared with other semantic segmentation algorithms and has been found to produce more successful results.

Keywords: classification, convolutional neural networks, deep learning, histopathological image, image processing, semantic segmentation.

ÖNSÖZ

Öncelikle tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve değerli bilgi birikimiyle bana yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Bayram Akdemir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onun yardımı ve desteği olmasaydı tezimi tamamlamak mümkün olmazdı.

Doktora tezim boyunca benden değerleri fikirlerini esirgemeyen ve tez çalışmama sağladıkları katkılar dolayısıyla tez izleme komitesindeki komite üyelerine ve tez savunma komite üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Son ve en değerlisi olarak, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve beni her konuda destekleyen değerli aileme teşekkür ederim.

Şaban ÖZTÜRK
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
ÖNSÖZ	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Hücrelerde Mitoz Bölünme	2
1.2. Dünyada Kanser.....	3
1.3. Meme Kanseri ve Lenf Sisteminin Önemi	7
1.4. Biyopsi	9
1.5. Histopatolojik Görüntülerin Elde Edilmesi ve Analizi.....	11
1.6. Histopatolojik Görüntü İşleme.....	14
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	19
2.1. Geleneksel Yöntemler ile Histopatolojik Görüntü Analizi.....	19
2.2. Hand-Crafted Özellikler ile Histopatolojik Görüntü Analizi	25
2.3. Otomatik Özellik Çıkarma Yöntemleri ile Histopatolojik Görüntü Analizi.....	37
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	50
3.1. Materyal	50
3.1.1. Mitoz Veri Kümesi ve Hazırlanması	50
3.1.2. Meme Kanseri Histopatolojik Görüntüler Veri Kümesi ve Hazırlanması....	53
3.2. Makine Öğrenmesi Temelleri	59
3.3. Yapay Sinir Ağlarının Derin Öğrenme ile İlişkisi	62
3.4. Derin Öğrenme Mimarisinin Temel Bileşenleri	70
3.5. Sınıflandırma için Derin Öğrenme	79
3.5.1. Sınıflandırma için Önerilen CNN Mimarisi	86
3.6. Semantik Segmentasyon için Derin Öğrenme	94
3.6.1. Semantik Segmentasyon için Önerilen CNN Mimarisi	102
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	111
4.1. Mitoz Bölünme ve Hücre Tespiti Çalışması.....	112
4.1.1. Manuel Yöntemler ile Hücre Tespiti Çalışması	112
4.1.2. CNN ile Mitoz Bölünme Tespiti Çalışması.....	124
4.2. Histopatolojik Görüntü Sınıflandırma Çalışması	131
4.2.1. Manuel Özellik Çıkarma Yöntemleri ile Histopatolojik Görüntü Sınıflandırılması.....	131
4.2.2. Optimize Edilmiş Manuel Özellik Çıkarma Yöntemleri ile Histopatolojik Görüntü Sınıflandırılması	137

4.2.3. Konvolüsyon Katmanı Filtre Boyutlarının Histopatolojik Görüntü Sınıflandırmasına Etkisi.....	145
4.2.4. Ön İşleme Yöntemlerinin Histopatolojik Görüntü Sınıflandırmasına Etkisi	149
4.2.5. Histopatolojik Görüntü Sınıflandırması için Önerilen CNN Mimarisi	155
4.3. Histopatolojik Görüntülerde Analiz Edilen Alanı Azaltma Çalışması	162
4.4. Histopatolojik Görüntü Semantik Segmentasyon Çalışması	179
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	187
5.1 Sonuçlar	187
5.2 Öneriler	189
KAYNAKLAR	191



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

y_i	: Tek bir nöronun çıkışı
y	: Ağın ürettiği sayısal çıkış
a	: Ağın anlık ürettiği çıkış
$y(x)$: Hedeflenen çıkış
w	: Ağdaki ağırlıklar
w_i	: Ağdaki i . ağırlık
x_i	: Ağdaki i . giriş parametresi
b	: Bias değeri
σ	: Nöron aktivasyon fonksiyonu
f	: Aktivasyon fonksiyonu
N	: Örnek sayısı
E	: Toplam hata
I	: Giriş görüntüsü
\otimes	: Konvolüsyon işlemi
DIM	: Çıkışta elde edilecek matris boyutları
P	: Dolgu parametresi
S	: Adım değeri
P_{jm}	: Havuzlama sonuç matrisi
r	: Havuzlama boyutu
$\theta(x,y)$: x ve y doğrultularındaki oryantasyon
$G(x,y)$: Gaussian fonksiyonu
g_c	: Merkez pikselin gri değeri
g_p	: Merkez piksel komşularının değeri
R	: Komşuluk yarıçapı
T	: Eşik değeri
AF	: Manuel özellikler matrisi
P_n	: n . etkenin önem parametresi
$OptFunc$: Optimize edilen fonksiyon
$\Psi(t)$: Ana dalgacık
Ψ^H	: Yatay dalgacık
Ψ^V	: Dikey dalgacık
Ψ^D	: Köşegenel dalgacık

Kısaltmalar

ADH	: Tipik olmayan duktal hiperplazi (Atypical ductal hyperplasia)
AUC	: İşlem karakteristik eğrisi altında kalan alan
BAEC	: Sığır aort endotel hücreleri
CAD	: Bilgisayar destekli tanı
CNN	: Konvolüsyonel sinir ağları
CSS	: Eğrilik ölçeği uzayı
DCIS	: Duktal karsinomlar (Ductal carcinoma in situ)
DCNN	: Derin konvolüsyonel sinir ağı
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSSM	: Kenar algılama yöntemi içeren çift-strateji bölme modeli

DWT	: Ayrık dalgacık dönüşümü
EM	: Beklenti maksimizasyonu
FAST	: Hızlandırılmış segment testi özellikleri
FCL	: Tam bağlı katman
FCN	: Tamamıyla konvolüsyonel ağ
FN	: Yanlış olarak belirlenmiş negatif pikselleri
FP	: Yanlış olarak belirlenmiş pozitif pikselleri
GLCM	: Gri seviye birlikte oluşma matrisi
GLDM	: Gri seviye fark metodu
GLRLM	: Gri seviye çalışma uzunluğu matrisi
GPU	: Grafik işlemci ünitesi
H&E	: Hematoksilen ve eosin boya
HOG	: Gradyantların histogramı
ICA	: Bağımsız parçacık analizi
kNN	: k en yakın komşuluk
LBGLCM	: Yerel ikili gri seviye eş-oluşum matrisi
LBP	: İkili yerel özellikler
LDA	: Doğrusal ayırt edici analiz
MLP	: Çok katmanlı sinir ağı
MSE	: Kareysel hata
MSER	: Maksimum kararlı ekstrem nokta bulma algoritması
NAS	: Nükleer atipi skoru
PCA	: Temel bileşen analizi
ReLU	: Rektifiye doğrusal birim
RGB	: Kırmızı-yeşil-mavi renk uzayı
RICA	: Tekrarlayan bağımsız bileşen analizi
ROI	: İlgilenilen bölge
SFTA	: Segmentasyon tabanlı fraktal doku analizi
SGD	: Stokastik gradyan azalması
SIFT	: Ölçekten bağımsız özellik dönüşümü
SPD	: Simetrik pozitif tanım
SVM	: Destek vektör makinesi
TP	: Doğru olarak belirtilen pozitif pikselleri
UDH	: Alışlageldik duktal hiperplazi
WDMR	: Dalgalı ayırıştırma ve çok ölçekli bölge büyütme
WHO	: Dünya sağlık örgütü
WSI	: Tam boyutlu histopatolojik görüntü
YSA	: Yapay sinir ağı

1. GİRİŞ

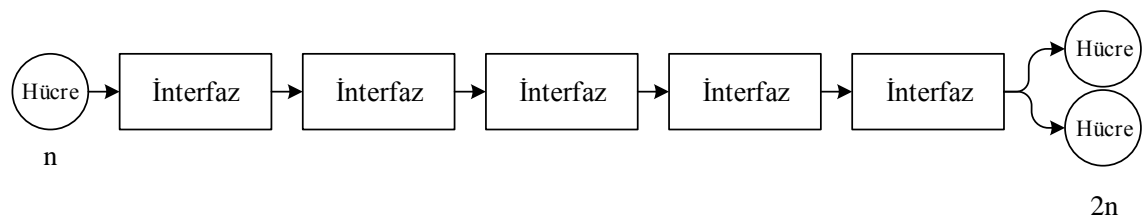
Kanser, vücuttaki hücrelerin normal olmayan biçimde ve kontrolsüz olarak bölünmesi olarak tanımlanabilen oldukça tehlikeli bir hastalık türüdür. Vücudun çeşitli bölgelerinde oluşabilir ve olduğu bölgeye göre adlandırılan birçok çeşide sahiptir. Türleri ne kadar çeşitli olursa olsun temelde incelendiğinde hücrelerin anormal biçimde bölünmesi ile açıklanmaktadır. Kanser oluşumunu anlamak için normal vücut hücrelerinin işleyişini anlamak gerekmektedir. Normal vücut hücreleri, kendi yaşam döngülerinin bir parçası olarak bölünme ve ölme gibi evrelere sahiptirler. Vücudumuzdaki kas ve sinir hücreleri dışındaki hücreler, vücudumuzun genel fonksiyonları olan büyüme, yaraların iyileşmesi, ölen hücrelerin yerine yenisinin oluşturulması gibi görevlerin yerine getirilebilmesi için bölünmektedir. Hücrelerin bölünme hızları erken yaşlarda daha hızlı iken ilerleyen yıllarla birlikte yavaşlamaktadır. Fakat bu bölünme yetenekleri sınırsız değildir. Her hücre belirli bir ömre ve bu ömründe belirli sayıda bölünebilme yeteneğine sahiptir. Bu bilgiler hücrenin DNA'sında mevcuttur. DNA, hücre çekirdeğinde bulunan ve organizma hakkında genetik bilgileri içeren iplikçiktir. Sağlıklı hücreler, DNA iplikçiklerindeki bilgiler sayesinde büyüme, bölünme ve ölme gibi önemli görevli düzenli olarak yerine getirirler. DNA iplikçiklerindeki bozulmalar hücrelerin görevlerini yerine getirememesine sebep olur. Bu durumda sağlıklı hücreler ya DNA bozulmalarını onarır ya da ölürlür. Fakat kanserli hücrelerde DNA onarımı gerçekleşmez ve hücreler kontrolsüz davranışlar sergilerler. Bu kontrolsüz çoğalma davranışı tümörleri oluşturur. Tümörler, iyi huylu tümörler ve kötü huylu tümörler olarak ikiye ayrılmaktadır. İyi huylu tümörler, diğer doku ve organlara yayılmayan tümörlerdir. Bu tümörler vücuttan alındıktan sonra çoğu zaman tekrarlamazlar ve hayati tehlike oluşturmazlar. Kötü huylu tümörler ise kanser olarak adlandırılmaktadır ve hayati tehlike yaratır. Kötü huylu tümörler kanserli hücrelerden oluşmaktadır ve bu hücreler, normal dokulara zarar verebilirler. Ayrıca, kötü huylu tümörler ait olduğu dokudan ayrılarak diğer doku ve organlara dağılırlar (Paul ve Mukherjee, 2015).

Kanser çoğu durumda 4 evreden oluşmaktadır ve bunlar evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4 olarak adlandırılmaktadır. Bazı durumlarda bunlara ek olarak evre 0 kullanılmaktadır. Evre 1, bir kanserin nispeten küçük olduğu ve başladığı organda kaldığı durumlarda kullanılır. Evre 2, bir önceki evreye göre daha büyük tümörler için kullanılmaktadır ve yine diğer organlara sıçrama yaşanmamıştır. Evre 3, kanserin daha

büyük alanlara yayıldığı durumlarda kullanılmaktadır. Çevre dokulara yayılmaya başlamış olduğu durumlar içinde kullanılabilir. Evre 4, kanserin diğer organlara yayıldığı durumlarda kullanılmaktadır. Evre 0, vücudun belirli bir bölgesinde normal olmayan hücreler olduğunda kullanılmaktadır ve bu hücrelerin ilerleyen dönemlerde kansere dönüşebilme ihtimali vardır. Kanser tedavisinde erken teşhis oldukça önemlidir. Evre 0, Evre 1 ve bazen Evre 2 için erken dönemler denilmektedir. Eğer kanserin bu evrelerinde tedavisine başlanırsa hayatta kalma şansı artmaktadır. Evre 4 gerçekleştirildiğinde ise çoğunlukla hastanın yaşama süresinin uzatılması için tedaviler uygulanmaktadır.

1.1. Hücrelerde Mitoz Bölünme

Kanser oluşumunu daha ayrıntılı incelemek için hücrenin bölünme aşamasını daha ayrıntılı incelemek gerekmektedir. Bu amaçla, hücrelerin bölünmesi anlamına gelen mitoz bölünme olayı tamamen anlaşılmalıdır. Mitoz bölünme, bir adet anne hücrenin kendisi ile genetik olarak tamamen aynı olan iki yavru hücreye bölünmesi işlemidir. Bu bölünme işleminde hücre çekirdeği DNA'sı iki eşit kromozom setine ayrılmaktadır. Mitoz bölünme sonucunda temel hedef iki yavru hücrenin tam ve anne hücrenin birebir kopyası bir kromozom setine sahip olmasının sağlanmasıdır. Eğer yavru hücreler eksik veya fazla sayıda kromozom içerir ise fonksiyonlarını yerine getiremezler. Bu durumda çoğunlukla hücreler ölmektedir. Fakat bazı durumlarda kanser gibi hastalıklara sebep olabilirler. Bu yüzden bir hücre mitoz bölünme aşamasına girdiğinde DNA'sını rasgele olarak dağıtmaz. Tüm işlem belirli bir sıra ile yapılır. Mitoz bölünme temel olarak 5 evreden oluşmaktadır. Bu evreler sırası ile: interfaz evresi, profaz evresi, metafaz evresi, anafaz evresi ve telofaz evresidir (Rubin ve Atweh, 2004). Mitoz bölünme evreleri Şekil 1.1'de görülmektedir.



Şekil 1.1. Mitoz bölünme evreleri

İnterfaz evresinde hücre bölünme öncesi evrededir ve hücre hayatının neredeyse %90'lık bir bölümünü bu evrede geçirmektedir. Bu evredeki en önemli mitoz görevi olarak kromatinlerin eşlenmesi söylenebilir. Bazı araştırmalarda bu evre mitoz bölünme döngüsüne dâhil edilmez.

Profaz evresinde kromatinler kısalıp kalınlaşırlar ve böylece yeni hücrenin oluşumu için gerekli olan kromozomlara dönüşüm işlemi başlamış olur. Kromozomların hücre içerisinde daha rahat hareket edebilmeleri için çekirdek zarı ve organeller ortadan kaybolmaya başlar.

Metafaz evresinde eşlenmiş kromotitler dizilirler. Bu dizilim işlemi hücre ortasında sıralı veya dağınık olarak olabilir. Bu evrede hücrenin orta noktasında hafif bir boğumlanma görülür.

Anafaz evresi iki hücre için organellerin ayrılmaya başladığı evredir. Tek hücre içindeki organeller artık iki hücre için bölünmeye başlar. Her hücre için gerekli olan sentromerler ve iğ iplikleri hücre kutuplarına doğru yönelir.

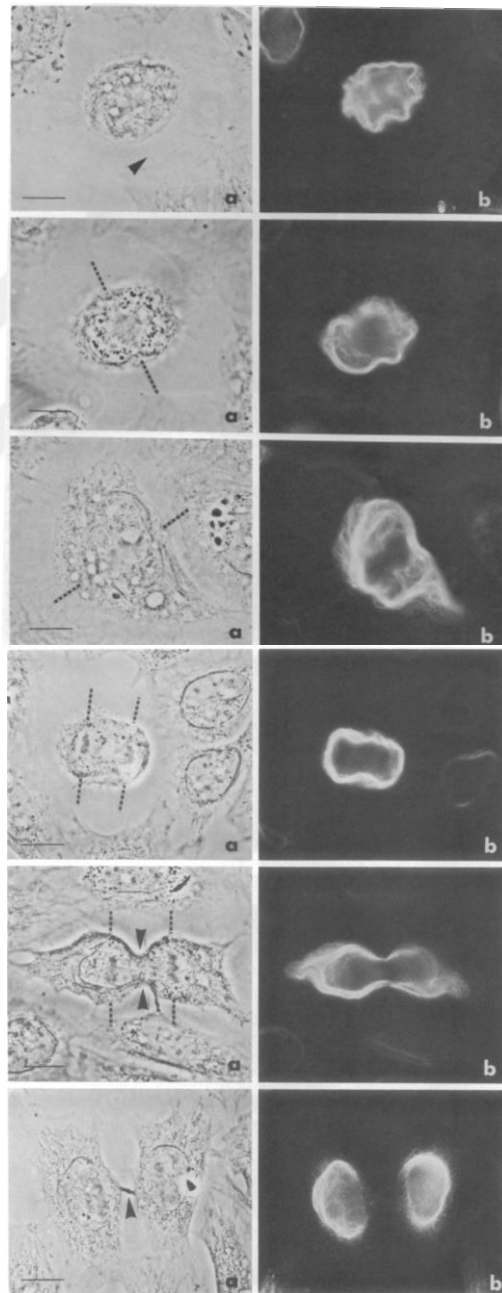
Telofaz evresi mitoz bölünmenin son evresidir ve bu evre sonunda iki ayrı hücre oluşmaktadır. Bu evrenin sonunda birbirine eş DNA'ya sahip iki adet ayrı yavru hücre oluşur.

Mitoz bölünme organizmanın temel işlevlerini yerine getirebilmesi için oldukça önemlidir. Şekil 1.2'de bir hücrenin bölünme aşamaları görsel olarak gösterilmiştir. Şekil 1.2.(a)'da görülen görüntüler immunoflorasan özellikli bir mikroskop ile elde edilmiş görüntülerdir. Şekil 1.2.(b)'de ise mikrograf tekniği ile daha net görüntüler gösterilmiştir. Daha öncede belirttiğimiz gibi bazı kalıtsal ve çevresel sebepler ile mitoz bölünme sonucunda DNA hasarları meydana gelmektedir. Bu hasarlar sonucu ölmeyen ve kontrolsüz bölünen hücreler kansere yol açabilmektedir.

1.2. Dünyada Kanser

Kansere yakalanma ve kanserden kaynaklanan ölüm oranları kanser araştırmacıları tarafından her yıl takip edilmektedir. Amerikan kanser topluluğuna göre sadece birleşik devletlerde 2007 yılında 1,444,920 yeni kanser vakası ve bu kanser vakalarından 559,650 kanserden kaynaklanan ölüm beklenmekteydi (Jemal ve ark., 2007). 2017 yılında ise 1,688,780 yeni kanser vakası ve bu vakalardan 600,920 ölüm olacağı tahmin edilmektedir (Siegel ve ark., 2017). Verilerden anlaşıldığı üzere kansere yakalanma oranı ve kanserden ölen kişi sayıları on yılda oldukça artmıştır. Genetik ve

özellikle son zamanlarda oldukça etkili olan çevresel faktörler dolayısıyla kanserin görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Cinsiyetler bakımından karşılaştırıldığında erkeklerde kansere rastlanma oranı kadınlara nazaran %20 daha fazladır ve erkeklerde kanserden hayatını kaybetme oranı kadınlara nazaran %40 daha fazladır. Bu genellemelerden ziyade, bazı kanser türlerinde (örneğin tiroid kanseri) kadınların yakalanma oranı daha fazla iken, bazı kanser türlerine ise (örneğin prostat kanseri) erkeklerin yakalanma oranları daha fazladır.



Şekil 1.2. Mitoz bölünme aşamaları, a)immunoflorasan görüntüleri, b)mikrograf görüntüsü
(Blöse, 1979)

1 ile 14 yaş arasındaki çocuklar arasında kanserden ölüm en sık ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. 2017 yılında Amerika’da 10,270 çocuğun kansere yakalanacağı tahmin edilmiştir ve bu vakalardan 1,190 tanesinin ölümle sonuçlanacağı düşünülmektedir. Çocuklarda en sık görülen kanser türü lösemidir ve bunu beyin ve diğer sinir sistemi ile ilgili kanser türleri takip eder.

Şekil 1.3’te 2007 yılında rastlanan kanser türleri ve cinsiyetlere göre oranlar verilmiştir. Buna göre, ilk olarak tüm kanser türleri için tahmin edilen yeni vakalar ve tahmin edilen ölüm oranları incelenmiştir. Bu kategoriler kendi içlerinde ise tüm cinsiyetler, sadece erkekler ve sadece kadınlar olmak üzere ayrı ayrı incelenmiştir. Neredeyse tüm kanser türleri ile ilgili toplanan bilgiler düzenli biçimde sunulmuştur.

	Estimated New Cases			Estimated Deaths		
	Both Sexes	Male	Female	Both sexes	Male	Female
All Sites	1,444,920	766,860	678,060	559,650	289,550	270,100
Oral cavity & pharynx	34,360	24,180	10,180	7,550	5,180	2,370
Tongue	9,800	6,930	2,870	1,830	1,180	650
Mouth	10,660	6,480	4,180	1,860	1,110	750
Pharynx	11,800	9,310	2,490	2,180	1,620	560
Other oral cavity	2,100	1,460	640	1,680	1,270	410
Digestive system	271,250	147,390	123,860	134,710	74,500	60,210
Esophagus	15,560	12,130	3,430	13,940	10,900	3,040
Stomach	21,260	13,000	8,260	11,210	6,610	4,600
Small intestine	5,640	2,940	2,700	1,090	570	520
Colon†	112,340	55,290	57,050	52,180	26,000	26,180
Rectum	41,420	23,840	17,580			
Anus, anal canal, & anorectum	4,650	1,900	2,750	690	260	430
Liver & intrahepatic bile duct	19,160	13,650	5,510	16,780	11,280	5,500
Gallbladder & other biliary	9,250	4,380	4,870	3,250	1,260	1,990
Pancreas	37,170	18,830	18,340	33,370	16,840	16,530
Other digestive organs	4,800	1,430	3,370	2,200	780	1,420
Respiratory system	229,400	127,090	102,310	164,840	92,910	71,930
Larynx	11,300	8,960	2,340	3,660	2,900	760
Lung & bronchus	213,380	114,760	98,620	160,390	89,510	70,880
Other respiratory organs	4,720	3,370	1,350	790	500	290
Bones & joints	2,370	1,330	1,040	1,330	740	590
Soft tissue (including heart)	9,220	5,050	4,170	3,560	1,840	1,720
Skin (excluding basal & squamous)	65,050	37,070	27,980	10,850	7,140	3,710
Melanoma-skin	59,940	33,910	26,030	8,110	5,220	2,890
Other nonepithelial skin	5,110	3,160	1,950	2,740	1,920	820
Breast	180,510	2,030	178,480	40,910	450	40,460
Genital system	306,380	228,090	78,290	55,740	27,720	28,020
Uterine cervix	11,150		11,150	3,670		3,670
Uterine corpus	39,080		39,080	7,400		7,400
Ovary	22,430		22,430	15,280		15,280
Vulva	3,490		3,490	880		880
Vagina & other genital, female	2,140		2,140	790		790
Prostate	218,890	218,890		27,050	27,050	
Testis	7,920	7,920		380	380	
Penis & other genital, male	1,280	1,280		290	290	
Urinary system	120,400	82,960	37,440	27,340	18,100	9,240
Urinary bladder	67,160	50,040	17,120	13,750	9,630	4,120
Kidney & renal pelvis	51,190	31,590	19,600	12,890	8,080	4,810
Ureter & other urinary organs	2,050	1,330	720	700	390	310
Eye & orbit	2,340	1,310	1,030	220	110	110
Brain & other nervous system	20,500	11,170	9,330	12,740	7,150	5,590
Endocrine system	35,520	9,040	26,480	2,320	1,030	1,290
Thyroid	33,550	8,070	25,480	1,530	650	880
Other endocrine	1,970	970	1,000	790	380	410
Lymphoma	71,380	38,670	32,710	19,730	10,370	9,360
Hodgkin lymphoma	8,190	4,470	3,720	1,070	770	300
Non-Hodgkin lymphoma	63,190	34,200	28,990	18,660	9,600	9,060
Multiple myeloma	19,900	10,960	8,940	10,790	5,550	5,240
Leukemia	44,240	24,800	19,440	21,790	12,320	9,470
Acute lymphocytic leukemia	5,200	3,060	2,140	1,420	820	600
Chronic lymphocytic leukemia	15,340	8,960	6,380	4,500	2,560	1,940
Acute myeloid leukemia	13,410	7,060	6,350	8,990	5,020	3,970
Chronic myeloid leukemia	4,570	2,570	2,000	490	240	250
Other leukemia‡	5,720	3,150	2,570	6,390	3,680	2,710
Other & unspecified primary sites‡	32,100	15,720	16,380	45,230	24,440	20,790

Şekil 1.3. 2007 yılı USA kanser istatistikleri (Jemal ve ark., 2007)

Şekil 1.4'te 2017 yılı için tahmini kanser ve kanserden ölüm vakaları sunulmaktadır. 2007 yılındaki verilerle karşılaştırıldığında kanser vakalarındaki artış dikkat çekmektedir. Günümüzde kullanılan teknolojilerin artması ve toplumsal bilincin oluşması birçok kanser türünden kaynaklanan ölümlerin azalmasına olanak sağlamaktadır. Fakat obezite gibi toplumsal sağlık problemlerinden kaynaklanan karaciğer ve korpüs uteri kanser türlerinde artış devam etmektedir.

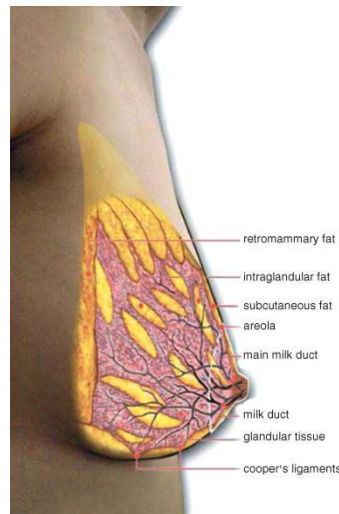
	ESTIMATED NEW CASES			ESTIMATED DEATHS		
	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE
All Sites	1,688,780	836,150	852,630	600,920	318,420	282,500
Oral cavity & pharynx	49,670	35,720	13,950	9,700	7,000	2,700
Tongue	16,400	11,880	4,520	2,400	1,670	730
Mouth	13,210	7,800	5,410	2,580	1,680	900
Pharynx	17,000	13,780	3,220	3,050	2,340	710
Other oral cavity	3,060	2,260	800	1,670	1,310	360
Digestive system	310,440	175,650	134,790	157,700	92,350	65,350
Esophagus	16,940	13,360	3,580	15,690	12,720	2,970
Stomach	28,000	17,750	10,250	10,960	6,720	4,240
Small intestine	10,190	5,380	4,810	1,390	770	620
Colon†	95,520	47,700	47,820	50,260	27,150	23,110
Rectum	39,910	23,720	16,190			
Anus, anal canal, & anorectum	8,200	2,950	5,250	1,100	450	650
Liver & intrahepatic bile duct	40,710	29,200	11,510	28,920	19,610	9,310
Gallbladder & other biliary	11,740	5,320	6,420	3,830	1,630	2,200
Pancreas	53,670	27,970	25,700	43,090	22,300	20,790
Other digestive organs	5,560	2,300	3,260	2,460	1,000	1,460
Respiratory system	243,170	133,050	110,120	160,420	88,100	72,320
Larynx	13,360	10,570	2,790	3,660	2,940	720
Lung & bronchus	222,500	116,990	105,510	155,870	84,590	71,280
Other respiratory organs	7,310	5,490	1,820	890	570	320
Bones & joints	3,260	1,820	1,440	1,550	890	660
Soft tissue (including heart)	12,390	6,890	5,500	4,990	2,670	2,320
Skin (excluding basal & squamous)	95,360	57,140	38,220	13,590	9,250	4,340
Melanoma of the skin	87,110	52,170	34,940	9,730	6,380	3,350
Other nonepithelial skin	8,250	4,970	3,280	3,860	2,870	990
Breast	255,180	2,470	252,710	41,070	460	40,610
Genital system	279,800	172,330	107,470	59,100	27,500	31,600
Uterine cervix	12,820		12,820	4,210		4,210
Uterine corpus	61,380		61,380	10,920		10,920
Ovary	22,440		22,440	14,080		14,080
Vulva	6,020		6,020	1,150		1,150
Vagina & other genital, female	4,810		4,810	1,240		1,240
Prostate	161,360	161,360		26,730	26,730	
Testis	8,850	8,850		410	410	
Penis & other genital, male	2,120	2,120		360	360	
Urinary system	146,650	103,480	43,170	32,190	22,260	9,930
Urinary bladder	79,030	60,490	18,540	16,870	12,240	4,630
Kidney & renal pelvis	63,990	40,610	23,380	14,400	9,470	4,930
Ureter & other urinary organs	3,630	2,380	1,250	920	550	370
Eye & orbit	3,130	1,800	1,330	330	180	150
Brain & other nervous system	23,800	13,450	10,350	16,700	9,620	7,080
Endocrine system	59,250	15,610	43,640	3,010	1,440	1,570
Thyroid	56,870	14,400	42,470	2,010	920	1,090
Other endocrine	2,380	1,210	1,170	1,000	520	480
Lymphoma	80,500	44,730	35,770	21,210	12,080	9,130
Hodgkin lymphoma	8,260	4,650	3,610	1,070	630	440
Non-Hodgkin lymphoma	72,240	40,080	32,160	20,140	11,450	8,690
Myeloma	30,280	17,490	12,790	12,590	6,660	5,930
Leukemia	62,130	36,290	25,840	24,500	14,300	10,200
Acute lymphocytic leukemia	5,970	3,350	2,620	1,440	800	640
Chronic lymphocytic leukemia	20,110	12,310	7,800	4,660	2,880	1,780
Acute myeloid leukemia	21,380	11,960	9,420	10,590	6,110	4,480
Chronic myeloid leukemia	8,950	5,230	3,720	1,080	610	470
Other leukemia‡	5,720	3,440	2,280	6,730	3,900	2,830
Other & unspecified primary sites†	33,770	18,230	15,540	42,270	23,660	18,610

Şekil 1.4. 2017 yılı USA kanser istatistikleri (Siegel ve ark., 2017)

Türkiye'nin içinde bulunduğu merkez Asya kıtası kanser araştırmalarında ise en fazla akciğer, meme, kolon ve prostat kanseri türleri bulunmaktadır (Torre ve ark., 2015). Genel olarak tüm kanser türleri incelendiğinde Türkiye'de kanser oranı diğer gelişmiş ülkeler ile neredeyse aynı orandadır. Yapılan araştırmalara göre ülkemizdeki genç yaş oranı çoğu gelişmiş ülkeden daha fazla olsa da birçok sosyoekonomik etkenden dolayı kansere rastlama oranı neredeyse aynı kalmıştır (Yılmaz ve ark., 2011). Türkiye'de kanser türlerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, akciğer kanseri ilk olarak 100 bin kişi başına 30.13, ardından prostat kanseri (24.33 / 100.000), cilt kanseri (18.91 / 100.000), göğüs kanseri (17.96 / 100 000) ve mide kanseri gelir (9.92 / 100 000). 2002 ve 2004 yılları arasındaki ölüm profilleri, akciğer ve meme kanseri kanserine benzerdir.

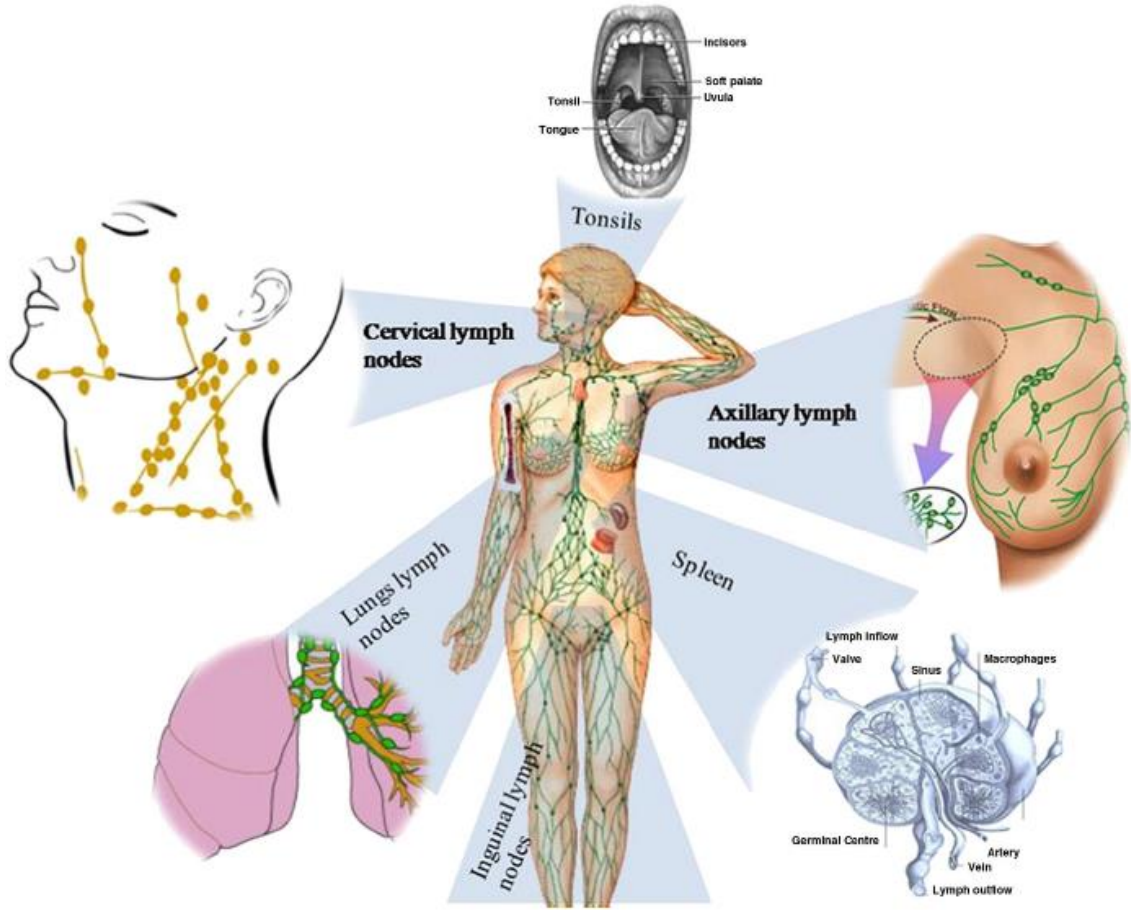
1.3. Meme Kanseri ve Lenf Sisteminin Önemi

Bu tez çalışmasında kadınlar arasında en yaygın kanser türü olan meme kanserinin tespiti üzerine çalışılmaktadır. Meme kanseri terimi meme içerisindeki hücrelerde meydana gelen ve kötü huylu olan tümörlerin oluşumunu temsil etmektedir. Meme kanseri genellikle süt üreten bezler olan lobul hücrelerinde ya da sütü loblardan meme başlarına taşıyan kanallarda meydana gelmektedir. Daha az olasılık ile ise memenin yağ hücrelerini ve lifli bağ dokularını içeren stromal dokularda kanser oluşumuna rastlanabilir. Meme anatomik yapısı ve iğ parametrelerinin yer aldığı görüntü Şekil 1.5'te görölmektedir (Ramsay ve ark., 2005).



Şekil 1.5. Meme kanseri için anatomik görüntü (Ramsay ve ark., 2005)

Lenf sistemi temel olarak üç bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; lenf sıvısını taşıyan lenf damarları, lenf sıvısı ve lenf damarlarının birleşme noktaları olan lenf düğümleridir. Lenf sıvısı lenf damarları yardımıyla vücut içini dolaşabilmekte ve hücreleri vücudun içerisinde bir bölgeden diğer bir bölgeye taşıyabilmektedir. Lenf sistemi Şekil 1.6'da görülmektedir (Malik ve ark., 2014).



Şekil 1.6. Lenf düğümleri (Malik ve ark., 2014)

Meme kanseri diğer kanser türlerinde olduğu gibi bir genetik anomallikten dolayı meydana gelmektedir. Bununla birlikte ailemizden bize miras kalan genlerin buna sebep olabilme olasılığı oldukça düşüktür. Büyük çoğunlukla yaşlılıktan meydana gelen aşınma ve yıpranma bu hastalığın ana nedenini oluşturur (Nisihara ve ark., 2018). Bununla birlikte çevresel faktörler, beslenme ve kötü alışkanlıklar diğer başlıca sebepler arasında gösterilir.

Kadınlar arasında oldukça yaygın olan meme kanserinin ne kadar tehlikeli boyutlara ulaştığının belirlenebilmesi için kanser evresinin belirlenmesi gerekmektedir.

Meme kanserinde evre belirlenmesi için kanserin ne kadar alana yayıldığı, tümör büyüklüğü ve hacmi ve hormon reseptörlerinin olup olmaması gibi temel özelliklere ilk aşamada kontrol edilmektedir. En düşük evre olan Evre 0, orijinal konumundaki ve saldırgan olmayan kanser hücreleri için kullanılır ve sürekli takip edilmesi gereken bir durumdur. En yüksek evre olan Evre 4 ise diğer bölgelere yayılmış olan saldırgan kanser için kullanılır.

1.4. Biyopsi

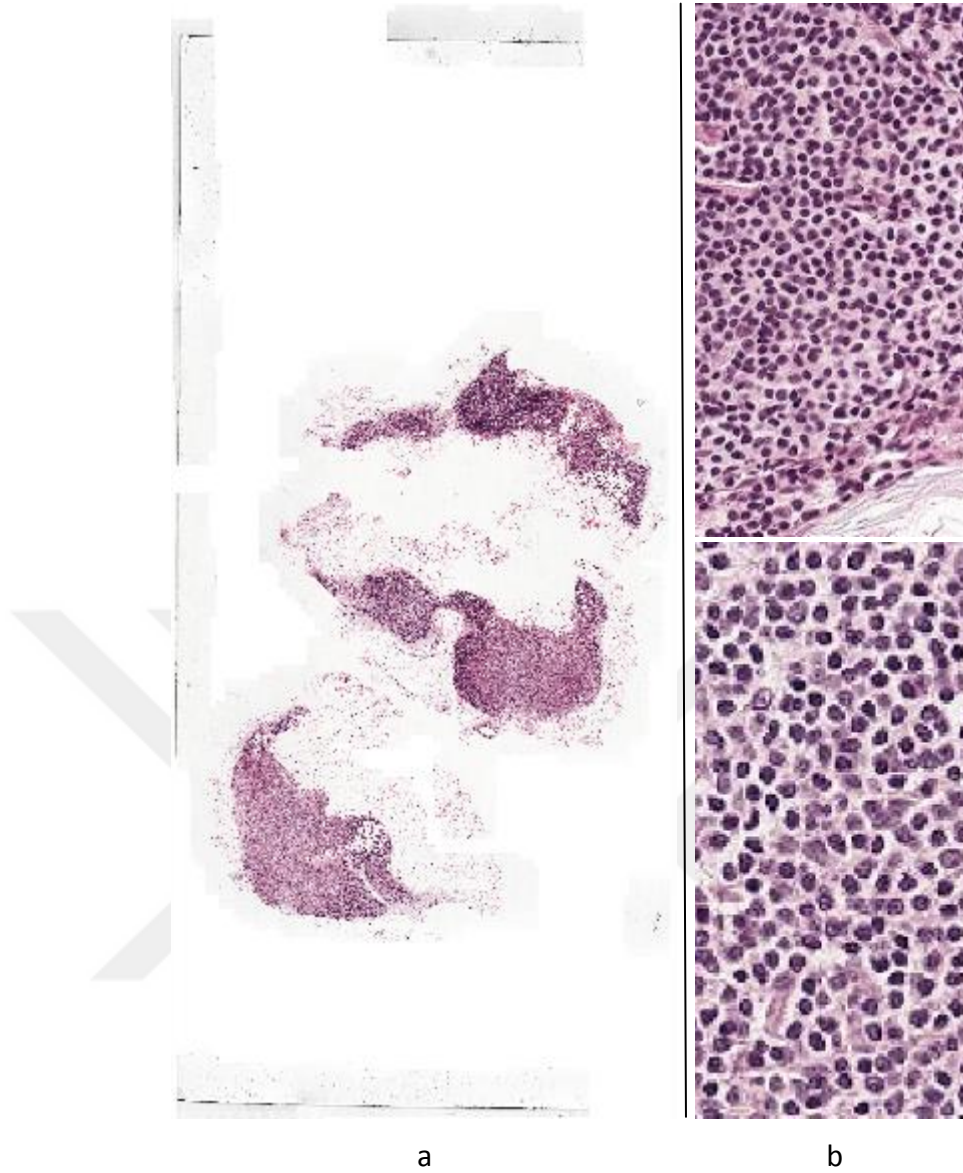
Kanser teşhisinde bilgisayarlı tomografi (Huang ve ark., 2018), manyetik rezonanslı görüntüleme (Wu ve ark., 2018), pozitron emisyon tomografisi (Everitt ve ark., 2017), endoskopi (Dohi ve ark., 2017) ve biyopsi (Coudray ve ark., 2018) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler içerisinde altın standart olarak kullanılan teknik biyopsidir. Biyopsi, bir canlının dokusundan hastalık teşhisi için parça alınması işlemidir. Canlı içerisinde herhangi bir organ veya dokudan alınan örnek uygun koşullarda mikroskop ile incelenir. Dokunun incelenmesi işleminde makroskobik ve mikroskobik inceleme uygulanmaktadır. Makroskobik inceleme işleminde dokudan alınan örneklerin hacim, ağırlık, yoğunluk gibi parametreleri gözlemlenir. Daha önemli ve kesin tanı için ise mikroskobik inceleme kullanılmaktadır. Mikroskobik inceleme için dokudan alınan örnekler mikroskopla incelenebilir duruma getirilmelidir. Bu işlem kanser teşhisi için en güvenilir ve kesin sonuçları ürettiğinden dolayı incelenecek örneklerin hazırlanması için dokuya belirli işlemler uygulanır.

Alınan örnek doku parçasının hazırlanması işleminde, ilk olarak dokuların canlılıklarını kaybetmemeleri sağlanmaktadır. Canlı organizmadan alınan dokular bir süre daha canlılık özelliklerini korumaya devam ederler. Bu süre içerisinde orijinal dokunun özelliklerini taşırlar. Uygun koşullar sağlanmadığı takdirde yaşam özelliğini kaybedip canlı dokuya ait herhangi bir bilgi taşıyamazlar. Doku parçalarının yaşam süresini uzatmak veya orijinal dokunun özelliklerini taşıdığı süre içerisinde analiz yapmak mikroskobik inceleme için temel bir gerekliliktir. Bu amaçla alınan doku parçaları özel besleyici sıvılar içinde muhafaza edilir. Bu özel sıvılar dokuda bakterilerin birikmesini ve bakteriye zarar vermesini önler. Ayrıca, sindirim enzimleri ile dokunun kendi kendini sindirip otolize uğramasını engeller. Kullanılacak boyama yöntemi ve beklenen yaşatma süresine göre farklı teknikler de kullanılmaktadır. Hastalıklı organdan alınan dokular mikroskop altında doğrudan incelemek için uygun değildirler. Doku

örneklerinin uygun biçimde kesilmesi ve hazırlanması gerekir. Bu sebeple belirtilen sıvılar içinde bekletilen doku örneklerinin uygunca katılaştırılması ikinci adım olarak belirtilmektedir. Bu işlemde gerekli olan en önemli özellik dokudan alınan örneğin ince kesilmesini sağlayabilecek bir katılaştırıcı kullanılmasıdır. Parafin bu işlem için oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Sıvılaştırılmış parafinin doku içine tam nüfuz etmesi sağlanır. Daha sonra ise parafinin katılaşması beklenir. Parafinin katılaşması için oda sıcaklığında bekletmek bir süre alır. Bu sebeple özel yöntemler ile çok kısa sürede katılaştırılır. Son olarak ise parafinli örnek doku bloklar halinde parçalara bölünmektedir. Bu bloklaşma işlemi otomatik olarak makineler tarafından gerçekleştirilir ve ortaya düzgün dikdörtgen prizmalar çıkar (Scire ve ark., 2007).

Mikroskop ile patolojik dokuların incelenmesi işleminde dokular lam ve lamel arasına konulmaktadır. Bu sebeple parafinli doku örneklerinin oldukça ince kesilmesi önem arz etmektedir. Dikdörtgen prizmalar halindeki dokular özel bir cihaz ile genellikle 4 mikron veya doku özelliklerine göre daha kalın kesilebilir (5-6 mikron). Kesilen parçalar sırasıyla daha da seyrekleşen alkol içerikli sıvılardan geçirilerek lam üzerine yerleştirilir. Son adım olarak boyama işlemi yapılır. Boyama aşaması için genellikle hematoksilin (H) ve eosin (E) kullanılmaktadır (H&E). Fakat literatürde birçok farklı boyama maddesine ve boyama tekniğine rastlamak mümkündür. Hematoksilin maddesi mavi ve mavi tonlarında renklendirme yapar. Eosin maddesi ise kırmızı ve kırmızı tonlarında renklendirme yapar. Şekil 1.7’de H&E maddesi ile boyanmış bir meme doku parçasından mikroskop ile elde edilmiş görüntü görülmektedir. Hücreler mavi ve mavi tonlarında, diğer bölgeler ise kırmızı ve kırmızı tonlarında görülmektedir.

Şekil 1.7’deki gibi patolojik görüntüler literatürde histopatolojik görüntüler olarak adlandırılmaktadır. Histopatolojik görüntüler mikroskop üzerine monte edilen yüksek çözünürlük ile görüntü kaydı yapabilen dijital fotoğraf makineleri ile elde edilmektedir. Bu makineler ile elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntüler kayıt amacıyla bilgisayar ortamına depolanır. Bilgisayara depolanan bu görüntüler daha sonra yapay zeka algoritmaları ile analiz edilebilmektedir.



Şekil 1.7. Histopatolojik görüntü örnekleri, a) tam boyutlu histopatolojik görüntü, b) kesilmiş histopatolojik görüntü parçası (Bejnordi ve ark., 2017)

1.5. Histopatolojik Görüntülerin Elde Edilmesi ve Analizi

Histopatolojik görüntüler analiz işlemini zorlaştıran birkaç adet özel probleme sahiptir. Bu problemlerden ilki arka plan dengesizliğidir. Görüntü işleme problemlerinde nesne arka planı işlem yükünün hafifletilmesi için oldukça sade seçilmektedir. Fakat gerçek problemler ile çalışırken görüntü arka planı otomatik olarak nesne ile beraber kaydedilmektedir. Bu nedenle karmaşık arka planlar nesne tanımayı ve algılamayı oldukça zorlaştırmaktadır. Histopatolojik görüntüler boyama aşamasından sonra mavi, mor, kırmızı, pembe gibi birçok renk kombinasyonuna sahip olmaktadır. Bu renk

kombinasyonları arasındaki geçişler ve doku özelliklerinin sürekli farklılık göstermesi gibi parametreler hem insan gözü için hem de görüntü işleme algoritmaları için zorluklar oluşturur. Bu renk ve düzen karmaşası analiz işlemini oldukça uzatmakta ve yorucu olmaktadır. Diğer problem ise hücrelerin düzensiz ve öngörülemez bir dağılıma sahip olmasıdır. Bazı doku ve organlardaki hücre dizilimleri belirli özelliklere sahiptir. Fakat bazı dokularda ise hücre dizilimi daha özgürdür. Genel olarak bakıldığında kanserli ve tümör hücrelerinin lokasyonunu önceden tahmin etmek imkânsızdır. Bu sebeple tüm histopatolojik görüntünün ayrıntılı biçimde incelenmesi gerekir. Bu incelemede genel olarak hücre düzenleri ve hücre yapıları incelenmektedir. Hücre düzenlerinin genel düzenin dışında olması (belirli bir düzene ve sıraya bağlı doku ve organ hücreleri için) veya hücre yapısının bozunmaya uğraması gibi sebeplerin yanında ayrıca dokudaki değişimlerde önemle araştırılmaktadır. Sadece küçük bir alanda bile binlerce hücre olması bu inceleme işleminin ne kadar külfetli olduğunu anlamamıza yetmektedir. Tüm bir görüntü içerisinde ise on binlerce hatta yüz binlerce hücreye rastlamak mümkündür. Her hücrenin kendi içinde de özel bir şekle ve bireysel davranışa sahip olduğu göz önüne alındığında bu çeşitlilik, analizi oldukça zorlaştırmaktadır.

Histopatolojik görüntüleri analizindeki bir diğer problem ise görüntülerin boyutlarıdır (Ozturk ve Akdemir, 2018b). Görüntü işleme ile ilgili problemlere genel çerçeveden bakarsak çözünürlüğün önemi her zaman fazladır. Çözünürlüğü yüksek olan görüntüler oldukça fazla yer kaplar fakat görüntü içerisindeki detaylar oldukça net bir şekilde algılanabilir. Özellikle küçük detaylar ve ufak nesnelere önem arz ediyorsa yüksek çözünürlüklü görüntüleri kullanmak şarttır. Düşük çözünürlüklü görüntüler ise boyutları nispeten küçük tutulabilecek görüntülerdir. Bu görüntüler depolama alanı olarak az yer kaplar ve detayları net bir biçimde algılamak neredeyse imkânsızdır. Bir olguyla ilgili sadece genel bir fikir elde etmek için kullanılabilir. Bu maddelerden yola çıkarak, küçük hücrelerin ve dokudaki sert geçişlerin algılanmasının hayati önem taşıdığı histopatolojik görüntüler için yüksek çözünürlüklü görüntüler kullanmanın gerekliliği anlaşılmaktadır. Histopatolojik görüntüler uzman patologlar tarafından mikroskop ile incelenirken, aynı zamanda yüksek çözünürlüklü bir kamera ile kayıt altına alınmaktadır. Bu yüksek çözünürlüklü görüntüler genel olarak görüntü piramitleri içinde saklanırlar. Görüntü piramitleri içinde düşük çözünürlükten yüksek çözünürlüğe doğru aynı görüntünün birkaç versiyonu bulunmaktadır. Literatürde genellikle 50,000x25,000 piksellik ve 100,000x50,000 piksellik görüntüler en yüksek çözünürlüğü sahip histopatolojik görüntüler, görüntü piramidinin en geniş basamağında bulunmaktadır. Bu kadar yüksek

boyutlardaki görüntüler oldukça detaylı bilgiler içermesine rağmen, bunların incelenmesi ve analizi çok fazla zaman almaktadır. İnsan gözünün sahip olduğu özellikler ve yorulma gibi birçok etkeni göz önüne alırsak, ağır bir iş yükü oluşmaktadır.

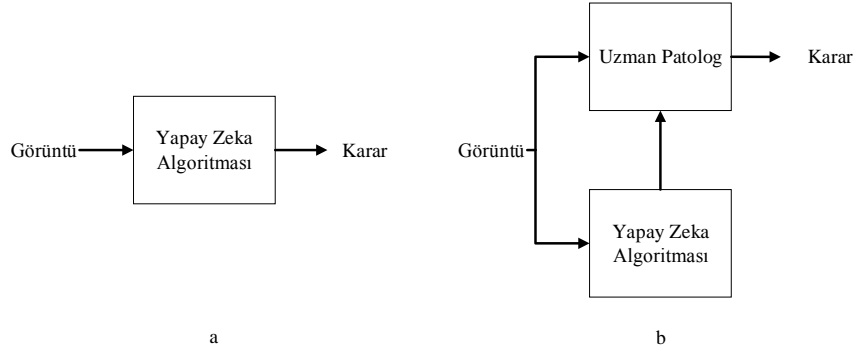
Histopatolojik görüntülerin yapısından kaynaklanan sorunların yanı sıra incelenmesi aşamasında da yaşanan bazı problemler mevcuttur. Histopatolojik görüntüler, uzman patologlar tarafından oldukça detaylı ve titiz bir biçimde incelenmektedir. Bu inceleme süreci oldukça fazla tecrübe ve uzmanlık gerektiren bir süreçtir. Patologlar, mikroskop altındaki doku örneğinin hücreleri ve dokusu gibi mekânsal bileşenleri inceleyerek tanı işlemini gerçekleştirmektedir. Histopatolojik doku parçalarının mikroskop altındaki görüntülerin boyutları ve karmaşıklığı, patologların işini epey zorlaştırır. Özellikle mitoz bölünme olayının takibi ve sayısının hesaplanması gibi görevler oldukça zaman almaktadır. Bir diğer sorun ise üretilen kararların öznel olmasıdır. Aynı doku örneği için birden fazla patolog farklı kararlar verebilmektedir. Bu problem yorgunluk, tecrübesizlik, donanımsal farklılıklar ve çeşitli çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Birçok durumda bir doku örneği iki veya daha fazla patolog tarafından incelenmektedir. Bu durum normalde faydalıdır fakat dünyadaki patolog sayıları incelendiğinde patologlar için oldukça zor olduğu anlaşılmaktadır.

Patolog sayıları rakamsal olarak incelendiğinde Amerika'da 100,000 insan başına yaklaşık olarak 5.7 uzman patolog düşmektedir (Robboy ve ark., 2013). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise 100,000 insan başına düşen uzman patolog sayısı yaklaşık olarak 1.56 olarak ölçülmüştür. Yapılan tahminler neticesinde ilerleyen yıllarda bu sayının 3.7'ye kadar çıkması öngörülmektedir. Diğer taraftan düşük gelirli ülkelerde ise tablo daha kötüdür. Birçok Afrika ülkesinde 500,000 kişi için sadece bir adet uzman patolog veya daha az uzman patolog düşmektedir (Adesina ve ark., 2013). Çalışma saatleri olarak incelenirse yüksek gelirli ülkelerde patologların çalışma saatleri nispeten daha uygundur. Örneğin Amerika'da patologların ortalama olarak haftalık çalışma saatleri 49.2 saattir. Düşük gelirli ülkelere ve daha az patoloğa sahip ülkelere gidildikçe haftalık çalışma saatleri artmaktadır. Fakat gelişmiş ülkelerde dahi haftalık çalışma saatleri diğer birçok iş koluna göre oldukça yüksektir. Bu yük altında patologlar oldukça yorulmakta ve örnek dokuların incelenmesi sürecinde diğer patoloğlara danışılması ek yük oluşturmaktadır. Hastalar için ise teşhis süresinin uzaması veya hatalı teşhisler gibi olumsuz yanlar oluşmaktadır. Özellikle erken teşhisin hayati önem taşıdığı bir hastalığın teşhisinin gecikmesi veya yetersizlikten dolayı yapılamaması oldukça büyük bir sorundur. Uzman patolog sayısının az olmasının çeşitli sebepleri bulunmakla birlikte eğitimin oldukça zorlu

olması ve süresinin oldukça uzun sürmesi, eğitim süresinde ve eğitim süresinden sonra yeterli donanımsal ekipmanların olmaması, iş yükünün oldukça fazla olması gibi sebepler başlıca sebepler arasındadır.

1.6. Histopatolojik Görüntü İşleme

Histopatolojik görüntülerin kendi içlerinde yapısal olarak sahip oldukları zorluklar, patologların sayısının azlığı ve çalışma sürelerinin oldukça fazla olması gibi olumsuz sebepler dolayısıyla patolojik örneklerin analizi ile ilgili zorluklar çözüm beklemektedir. Canlıların hayatını tehdit eden ve son dönemlerde oldukça fazla artış gösteren kanserin tespit edilmesi için altın standart olan bu yöntemin çözülmesi için bilim insanları çeşitli bilimsel teknikler üzerine çalışmaktadırlar. Kanser tedavisinde erken teşhis çok önemli olduğundan, ana amaçlardan bir tanesi doğru ve başarılı bir tespit yapmak iken, diğer önemli husus ise bu analizin kısa süre içerisinde yapılmasıdır. Analiz süresini kısaltmak ve patoloğa ek bir danışma sistemi oluşturmak amacı ile görüntü işleme ve yapay zekâ tekniklerinden son zamanlarda sıklıkla faydalanılmaktadır. Bu teknolojik yöntemler temel olarak bir karar üretebilirler. Fakat bir canlının hayatı ile ilgili önemli kararlar üretilirken sadece makinelerin ürettiği kararları kullanmak yetersizdir (Sirinukunwattana ve ark., 2016). Bu sebeple günümüzde bu tarz sistemlerin ana amaçları arasında patoloğun analiz süresini kısaltmak ve patolog için bir danışma sistemi oluşturmak vardır. Bu sistemler insan gözü için zorlayıcı ve yorucu olan basit işleri yapmak için kullanılmaktadır. Örnek olarak tam boyutlu bir histopatolojik görüntüdeki hücrelerin sayımı insan gözü için oldukça zor ve zaman alıcıdır. Ama bilgisayar programı tarafından çok kısa sürede yapılabilir. Yine görüntüdeki mitoz bölünmelerin sayısı ve durumu hakkında bilgisayar programı oldukça kısa sürede başarılı bilgiler üretebilmektedir. Bu yönüyle bakıldığında patoloğun inceleme süresini oldukça kısaltabilir. Diğer taraftan ise, yapay zekâ algoritmaları görüntü işleme problemleri için başarılı sınıflandırma sonuçları üretebilmektedir. Yapay zekâ programının ürettiği sonuçlar patoloğun kararı için bir danışma sistemi olarak kullanılabilir. Tüm bu avantajlarına ek olarak bu sistemler yeni patologların eğitilmesi ve uzmanlaşabilmesi için kullanılabilirler. Şekil 1.8’de bir yapay zeka sisteminin histopatoloji problemleri için kullanılması gösterilmektedir.



Şekil 1.8. Histopatolojik görüntü analizi, a) Yapay zeka algoritmasının karar mekanizması olarak kullanılması, b) Yapay zeka algoritmasının danışma sistemi olarak kullanılması

Histopatolojik görüntüler yüksek çözünürlüklü kayıt yapabilen fotoğraf makineleri ile bilgisayar ortamına kaydedilmektedir ve bu görüntüler, görüntü işleme yöntemleri ile analiz edilerek yukarıda belirtildiği gibi patoloğların kullanımına sunulmaktadır. Görüntü işleme kavramı birbirlerine oldukça benzeyen birçok farklı tanıma sahiptir. Fakat tüm bu tanımlar incelendiğinde ortaya çıkan ana fikir bir görüntünün belirli ölçütlere göre değiştirilmesi ve amaca göre uygunlaştırılmasıdır. Renk uzayı değişimi, kenar belirleme, özellik çıkarma, boyama, segmentasyon gibi birçok işlem görüntü işlemenin içine dâhildir.

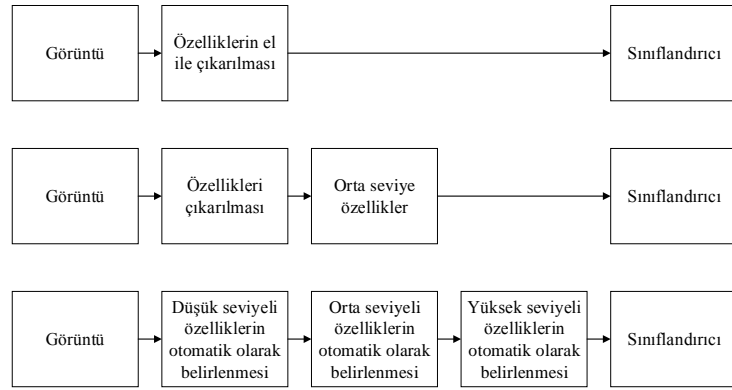
Erken dönemlerde basit görüntü işleme yöntemleri kullanılmaktaydı. Bunun sebepleri donanımsal gelişmenin yeterli düzeyde olmaması ve yapay zekâ yöntemlerinin yeteri kadar gelişmemiş olmasıydı. Bu sebeple, karar verme sürecine destek olabilecek ve patoloğa çeşitli bilgiler sunabilen yöntemler kullanılmaktaydı. Özellikle hücre çekirdeklerinin belirlenmesi ve sayılması gibi görevler için oldukça sık kullanılmaktaydı. Daha sonraki dönemlerde kameralar ve bilgisayar donanımları oldukça gelişti. Bu gelişme hem kullanılacak görüntü kalitesini arttırdı, hem de bilgisayarda çalıştırılacak algoritmaların daha hızlı sonuca ulaşmasını sağladı. Bu gelişmelere dayalı olarak bilim insanları tarafından daha güçlü ve başarılı görüntü işleme teknikleri önerildi. Özellik çıkarma yöntemleri, sınıflandırıcı algoritmalar, yeni görüntü işleme yaklaşımları gibi birçok fikir ortaya çıktı. Bu yöntemler birçok alana uygulandığı gibi histopatolojik görüntü işleme alanında da kullanıldı. Önerilen algoritmalar genellikle el ile oluşturulmuş özellikleri kullanılmaktaydı. El ile üretilen özellikler, bir problemin çözülmesi için uzmanların tecrübe ve bilgilerini kullanarak önerdikleri ve her problem için yeniden hesaplanması gereken özelliklerdir. Görüntü yapısına göre birçok doku analizi formülü bu dönemde önerilmiştir. Bu genel doku özellikleri kullanılarak sınıflandırıcılar

beslenmekteydi. Fakat medikal alandaki bazı görüntü dokuları oldukça farklı olduğu için genel doku özelliklerine ek olarak farklı özellik çıkarma formülleri üretilmiştir. El ile üretilen özelliklerin güçlü tarafları arasında probleme özel olduğu için başarı seviyesinin istenen değerler arasında olması vardır. Diğer bir önemli özellik ise özellik çıkarma işleminde bir eğitim ve öğrenme sürecinin yaşanmamasıdır. Ayrıca birçok işlem el ile hesaplandığından bilgisayar donanımlarına ilk hesaplama görevi düşmez. Fakat özelliklerin bu şekilde çıkarılması oldukça fazla tecrübe ve bilgi gerektirmektedir. Ayrıca analiz edilecek görüntü yapısı iyice araştırılmalıdır. Bu yöntemlerdeki en önemli problem ise görüntü dokusu veya renginde gerçekleşen ufak bir değişimin başarıyı oldukça düşürmesidir. Diğer önemli problem ise aranan nesne ile ilgili bütünlük problemidir. Örneğin bir görüntüde kedilerin tespit edilmesi istendiğinde, bir kedinin gözleri, kulakları ve kuyruğu gibi birçok önemli parçası matematiksel olarak tanımlanmaktadır. Bütün haldeki ve normal bir biçimde duran kedilerin tespit edilmesi için el ile özellik çıkarma algoritmaları başarılı sonuçlar üretebilmektedir. Fakat beklenen pozlardan farklı bir kedi görüntüsü ile karşı karşıya kaldığımızda başarı çok düşer. Örnek olarak sadece kedinin kafasının görüldüğü bir sahnede veya kedinin bir bölümünü içeren bir sahnede bu teknikler başarısız olurlar. Bu sorunlar sadece kedi tespit etme probleminde yaşanmamaktadır. Diğer görüntü işleme problemleri içinde oldukça büyük bir problem olan bu durumun ortadan kaldırılması için son yıllarda otomatik özellik çıkarma teknikleri önerilmiştir. Otomatik özellik çıkarma yöntemleri insan müdahalesi olmadan kendi kendine özellikleri öğrenebilen bir yapay zekâ algoritması olarak tanımlanabilir. Bu yöntemler özellikleri temsil eden rasgele ağırlıklarla başlamaktadır. Bu rasgele değerlerin en iyi değerlere dönüşebilmesi için eğitim işlemi yapılmaktadır. Eğitim işlemi sonunda ise problemi temsil eden en iyi özellikler otomatik olarak belirlenmektedir. Bu işleme ek olarak çoğu algoritma bu özellik çıkarma işleminin hemen arkasına bir sınıflandırıcı ekleyerek iki işlemi aynı anda gerçekleştirmektedir. Yine bazı algoritmalar ise özellik sıralama yöntemi uygulamaktadır.

Otomatik özellik çıkarma algoritmalarının gelişimi ve kullanılması yapay zekâ yöntemleri sayesinde başlamıştır. Yapay zekâ yöntemlerinin temelinde bir uzmanın bir konu ile ilgili olan bilgisi ve tecrübesini bir bilgisayar programına aktarmak oluşturmaktadır. Bu amaçla geliştirilen teknikler için en önemli evre eğitim evresidir. Eğitim evresinde bir orijinal görüntü ve bir veya birkaç uzmanın bu görüntü ile ilgili teşhisleri vardır. Geliştirilen yöntemler uzmanın verdiği kararları iyice öğrenerek ve bu teşhislere göre özellikleri öğrenerek bir sonraki örnekler için kendi kararlarını

üretebilmektedir. Bu sürecin gerçekleşebilmesi için belirli kriterler vardır. Bu kriterler sağlanmazsa öğrenme işlemi başarısız olmaktadır. Öncelikle etiketli veriler eğitim için gereklidir. Etiketli veriler bir uzman tarafından değerlendirilmiş ve işaretlenmiş verilerdir. Etiketlenmiş verileri bulmak bazı problemler için kolay olmasına rağmen, yoğun uzmanlık bilgisi gerektiren birçok tıbbi problem için etiketli veri bulmak oldukça zordur. Diğer yandan eğitim işleminin güçlü bir biçimde gerçekleştirilmesi için oldukça fazla etiketlenmiş veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda probleme uygun bir mimari önermek başarıya giden yolda önemlidir. Son yıllarda öne çıkan en önemli otomatik özellik çıkarma ve sınıflandırma yöntemi derin öğrenmedir (deep learning). Derin öğrenme temelinde insan zihnini kopyalamayı amaçlayan bir öğrenme algoritmasıdır (LeCun ve ark., 2015). Bütün yapı olarak incelendiğinde aslında çok katmanlı bir yapay sinir ağı olarak düşünülebilir. Derin öğrenme mimarileri genel yapay sinir ağı mimarileri ile kıyaslandığında daha fazla katmana sahiptir. Daha fazla katmana sahip olması daha iyi öğrenebilmesini sağlayabilir. Fakat eğitim işlemi oldukça uzun süre almaktadır. Eğitim işleminin süresini kısaltmak ve ezberleme gibi sorunların üstesinden gelebilmek için bu yapıya çeşitli katmanlar eklenmiştir. Derin öğrenme yapısı birçok probleme uygulanabilir ve bazı problemler için özel olarak üretilmiş mimariler bulunmaktadır. Görüntü işleme problemleri için konvolüsyonel sinir ağları (convolutional neural networks) önerilmiştir.

Konvolüsyonel sinir ağları (CNN) görüntü işleme problemleri için kullanılan ve son yıllarda birçok görüntü işleme yarışmasını kazanan başarılı bir mimaridir (Krizhevsky ve ark., 2017). Bu mimarinin en önemli avantajı yapısının görüntüler için oldukça uygun olmasıdır. CNN yapısına bakıldığında temel olarak 4 adet katman tipini içerir. Bu temel katman tipleri konvolüsyon katmanı (convolution), havuzlama katmanı (pooling), rektifiye doğrusal birim (rectified linear unit, ReLU) ve tam bağlı katman olan yapay sinir ağı katmanıdır. Bu katmanlara ek olarak softmax katmanı, birleştirme katmanı, bırakma katmanı gibi birçok yeni katman her geçen gün literatüre kazandırılmaktadır. CNN içeriğindeki konvolüsyon katmanının içerdiği kernellerin yapısı görüntü yapısına uygunluğundan dolayı görüntü işleme için başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu kernellerin görüntü üzerinde kaydırılması ile ortaya çıkan özelliklerin paylaşılması ise bu katmanın sahip olduğu ve özelliklerin paylaşılması adı verilen önemli bir özelliktir. Daha genel pencereden bakıldığında ise CNN düşük seviye, orta seviye ve yüksek seviye özellikleri otomatik olarak öğrenerek sınıflandırabilmektedir. Şekil 1.9'da CNN mimarisi ve eski teknikler arasındaki fark görülmektedir.



Şekil 1.9. Yapay zeka algoritmaları ve gelişimi

Önümüzdeki yıllar için bir önceki bölümlerde yapılan kanser tahminleri ne kadar korkutucu olsa da bu rakamlar mevcut teknolojiler göz önünde bulundurularak yapılmıştır ve bu rakamların düşürülmesi için oldukça fazla kanser teşhisi ve tedavisine yönelik bilimsel çalışmalar yürütülmektedir. Özellikle erken teşhis ve doğru tedavi yöntemleri ile tehlike azaltılabilir. Bu sebeple hızlı ve başarılı makine öğrenme yöntemlerinin kullanılması bu rakamların düşmesine katkı sağlayacaktır. Bu tez çalışmasının en ciddi önemi önerilen başarılı derin öğrenme yapısı sayesinde histopatolojik görüntülerden hızlı bir şekilde sonuç üretmesidir. Bu sonuçlar direk olarak karar olarak kullanılabilir veya uzman görüşüne yardım etmek için kullanılabilir. Her iki durumda da erken teşhis sürecine katkı sağlayarak tedavinin başarılı geçme şansını artırmaktadır.

Bu tez çalışmasının dizilimi şu şekilde devam etmektedir; Bölüm 2’de literatürdeki çalışmalar incelenmiş ve tüm yönleriyle avantaj ve dezavantajları ortaya konulmuştur. Bölüm 3’te kullanılan veri seti ile ilgili ayrıntılar ve rakamsal bilgiler sunulmuştur. Buna ek olarak kullanılan sınıflandırma ve segmentasyon yöntemlerinin matematiksel altyapısı ve mimarisi açıklanmıştır. Bölüm 4’te yapılan deneylerden elde edilen sonuçlar ve önerilen yöntemlerin diğer yöntemler ile karşılaştırıldığı tablolar verilmiştir. Elde edilen sonuçlar tartışılmıştır. Bölüm 5’te ise yapılan tez çalışmasının sonuçları irdelenmiş ve gelecekte yapılması muhtemel çalışmalar için öneriler sunulmuştur.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Bu bölümde histopatolojik görüntü analizi konusunda yapılmış araştırmalar üç bölüm altında incelenmektedir. İlk bölümde, görüntüleme aygıtlarının ve donanımsal yeterliliğin daha kısıtlı olduğu yıllardaki çalışmalar incelenmiştir. İkinci bölümde teknolojik gelişmelerin arttığı ve yapay zekâ tekniklerinin kullanıldığı gelişmiş çalışmalar incelenmektedir. Üçüncü bölümde ise derin öğrenme ve otomatik özellik çıkarma yöntemlerinin kullanıldığı daha ileri yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar incelenmektedir.

2.1. Geleneksel Yöntemler ile Histopatolojik Görüntü Analizi

Günümüzde histopatolojik görüntü kalitesi incelendiğinde, oldukça kaliteli ve çözünürlüğü yüksek görüntüler olduğu anlaşılmaktadır. Fakat bu alandaki geçmiş çalışmalar incelendiğinde görüntü kalitesinin oldukça düşük olduğu ve renk bilgisinin yetersiz olduğu görülmektedir. Tüm bunlara ek olarak donanımsal yetersizlikler ve günümüzdeki birçok yöntemin henüz keşfedilmemiş olması gibi olumsuzluklar bilinmektedir. Bu alandaki ilk çalışmalar incelendiğinde genel olarak tam boyutlu ve renkli histopatolojik görüntü sınıflandırması veya segmentasyonu gibi üst düzey görevler yerine hücre tespiti gibi daha basit görevler yerine getirilmektedir.

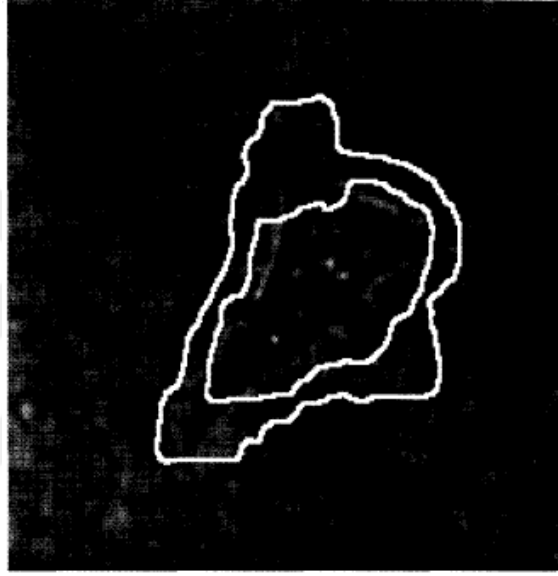
Kaman ve ark. 1984 yılında mitoz bölünme tespiti için hücre çekirdeklerini tespit eden ve bunları sayan bir görüntü işleme prosedürü geliştirmişlerdir. Bunun için öncelikle görüntüyü gri seviye değerlerine normalize etmişlerdir. Hemen ardından global eşikleme uygulamışlar ve elde edilen yeni görüntüde küçük objeleri görüntüden silmişlerdir. Son olarak ise görüntüde kalmış olan siyah noktaları sayarak mitoz tespiti için kullanmışlardır (Kaman ve ark., 1984).

Cseke 1992 yılında beyaz kan hücrelerinin tespit edilmesi için üç adımdan oluşan hızlı bir segmentasyon yöntemi sunmuştur. Bu yöntemde ilk olarak kandaki tüm hücreleri belirleyen bir pencereleme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde göre pencere altında kalan alanların benzerliğine bakılmıştır. Ardından Otsu eşikleme yöntemi kullanılarak birbirlerine benzemeyen hücreler ortaya çıkarılmıştır. Son adımda ise morfolojik yumuşatma işlemi ile bütün bölgeler daha belirgin hale getirilmiştir (Cseke, 1992).

Tenkate ve ark. 1993 yılında göğüs kanseri tespiti için histopatolojik görüntülerden otomatik olarak hücre tespiti yapabilen bir segmentasyon tekniği önermişlerdir. Önerilen yöntemde göre görüntü içindeki nesnelerin kenar özellikleri ve

boyut bilgileri çıkarılmaktadır. Elde edilen bu boyut bilgileri sınıflandırılarak mitoz bölünmenin olup olmadığı ve sayısı hakkında otomatik olarak bilgi üretilebilmektedir (Tenkate ve ark., 1993).

Wu ve ark. 1995 yılında gerçek zamanlı olarak hücre hareketlerinin takibi için bir görüntü işleme tekniği önermişlerdir. Önerilen bu iki adımlı stratejiye göre ilk olarak hücre içeren ve hücre içermesi muhtemel olan arka plan görüntüleri işaretlenmektedir. İkinci adımda ise ilk adımda üretilen bölgelerin içerisinde bir segmentasyon işlemi uygulanmaktadır (Wu ve ark., 1995). Önerilen yöntem Şekil 2.1'de görülmektedir.



Şekil 2.1. Wu ve arkadaşları tarafından önerilen gerçek zamanlı hücre takip sistemi görüntüleri (Wu ve ark., 1995)

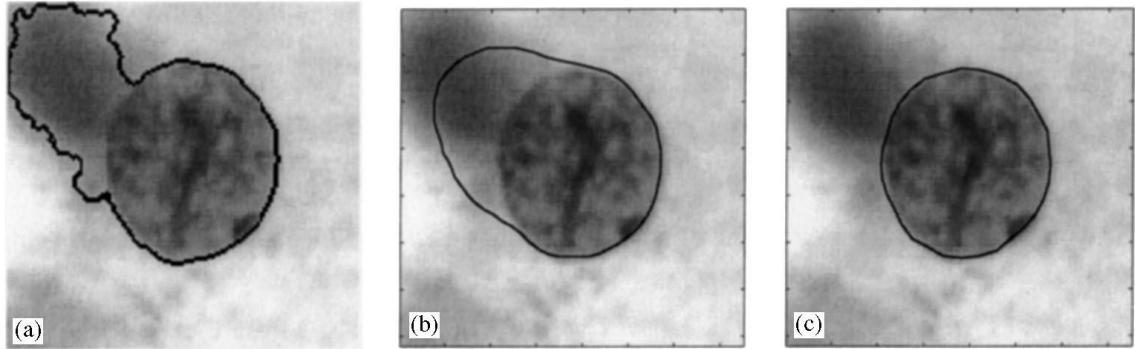
Belien ve ark. 1997 yılında Feulgen lekeli meme kanseri görüntülerinde mitoz hücrelerin görüntü işleme ile otomatik tanıma görevi için çözünürlüğün etkisini incelemişlerdir. Bu işlem için görüntülerden belirli bölgeler seçilerek bu bölgelerin çözünürlüğü artırılmıştır. Çözünürlüğü artırılan bölgelerdeki her nesnenin kenar özellikleri ve optik yoğunluk ölçümleri hesaplanmıştır. Araştırma sonuçları göstermiştir ki, 403 objektif kullanılarak artan çözünürlüğün 203 objektif ile karşılaştırıldığında yanlış sınıflandırılmış mitoz sayısını azalır (Belien ve ark., 1997).

Malpica ve ark. tarafından 1997 yılında yapılan çalışmada kümelenmiş haldeki hücre bölünmelerini tespit etmek için morfolojik watershed algoritması önerilmiştir. Bu işlem için literatürde genellikle kullanılan yaklaşımlar kümedeki ortak gradyanı

hesaplayarak ayrımı belirleme yaklaşımı ve geometrik model yaklaşımıdır. Ama iki yöntemde kendine has dezavantajlara sahiptir. Önerilen yöntem bu dezavantajların üstesinden gelebilmeyi amaçlamaktadır. Fakat sonuç görüntüleri incelendiğinde görüntüdeki parlama ve aydınlık değişimlerinin başarı üzerinde oldukça fazla etkiye sahip olduğu görülmektedir (Malpica ve ark., 1997).

Boland ve ark. 1998 yılında hüresel proteinlerin mikroskop altındaki yapılarını ve davranışlarını incelemek için görüntü işleme tekniklerinden faydalanmışlardır. Bu amaçla görüntülerden Zernike momentlerini ve Haralick özelliklerini çıkarmışlardır. Elde edilen bu özellikler ile yapay sinir ağını eğitmişler ve böylece yapay sinir ağını sınıflandırıcı olarak kullanmışlardır (Boland ve ark., 1998).

Bamford ve Lovell 1998 yılında sitoplazmadan elde ettikleri mikroskobik görüntülerden hücrelerin tespiti için aktif kontur algoritmasını kullanmışlardır. O güne kadar kullanılan teknikler incelendiğinde genellikle eşikleme yöntemleri ve morfolojik yöntemler kullanılmaktaydı. Bu yöntemlerin aydınlık geçişlerine karşı dayanıksız olmaları sebebiyle aktif kontur algoritmasının kullanılmasının daha faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu sebeple Viterbi arama-tabanlı çift kat aktif kontur algoritması ile hücrelerin segmentasyonu gerçekleştirilmiştir ve Şekil 2.2'de görülmektedir (Bamford ve Lovell, 1998).



Şekil 2.2. Bamford ve Lovell tarafından önerilen segmentasyon algoritmasının sonuçları. a) Klasik watershed algoritması hücreleri belirleyemiyor, b) Kass yılan modeli diğer hücre merkezinde takılı kalıyor, c) Önerilen model tam olarak hücreyi kaplayabiliyor (Bamford ve Lovell, 1998)

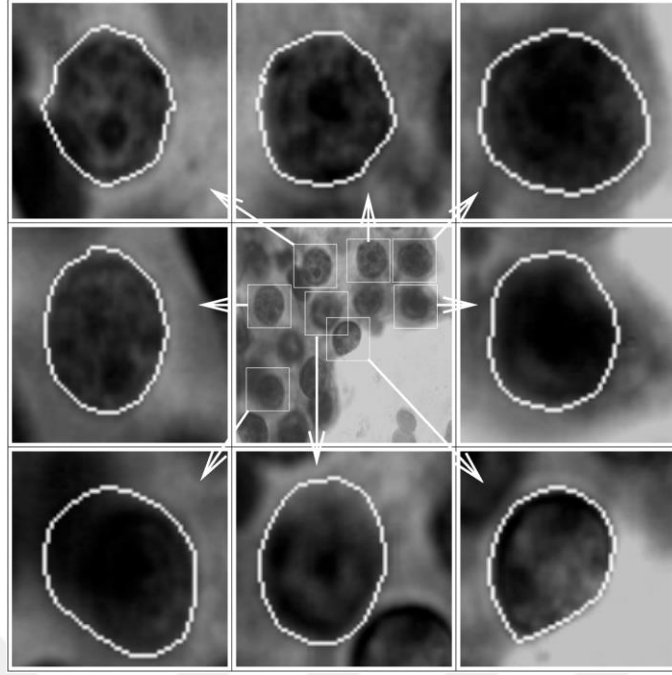
De Solorzano ve ark. 1999 yılında 3 boyutlu olarak elde edilen mikroskop görüntülerinde hücre segmentasyonu için insan görme yeteneğini taklit eden bir yöntem önermişlerdir. Önerilen yöntemin yeniliği Hough dönüşümü ve çekirdek ebatlarını ölçmek için otomatik odaklama tekniğinin birleşiminden oluşmaktadır. Bu işlemde

sonra ise Gaussian filtresi ile görüntüdeki küçük alan kaplayan gürültüler yok edilmektedir. Daha sonra ise tepe noktaları bastırılarak görüntüler watershed algoritması için hazır hale getirilir. Son olarak watershed algoritması kullanılarak görüntü bölütlenmiş olur (de Solorzano ve ark., 1999).

Adiga ve Chaudhuri 1999 yılında konfokal lazer mikroskop ile elde edilen histopatolojik görüntülerden hücre çekirdeklerinin elde edilmesi için yarı otomatik bir görüntü işleme tekniği sunmuşlardır. Önerilen tekniğe göre ilk olarak alınan konfokal mikroskop görüntülerindeki gürültüler temizlenmektedir. Daha sonra Laplacian of Gaussian tekniği ile hücre kenarları belirlenmiştir. Bir sonraki aşama için zaman serisi olarak elde edilen görüntülerden bir tanesi rasgele seçilir. Morfolojik işlemler ile belirginleşen hücre çekirdeği zaman serisindeki bir sonraki görüntü için şablon olarak kullanılır ve böylece tüm görüntülerde segmentasyon işlemi hızlıca gerçekleştirilir (Adiga ve Chaudhuri, 1999).

Theera-Umpon ve Gader 2000 yılında yaptıkları çalışmada mikroskop görüntülerinde beyaz kan hücrelerinin otomatik olarak sayılması için yapay sinir ağları ile birlikte görüntü işleme yöntemi kullanmışlardır. Bu amaçla klasik olarak kullanılan sınıf bazlı objektif fonksiyonu yerine toplam hücre sayısı hatasını hedef fonksiyonu olarak kullanmışlardır (Theera-Umpon ve Gader, 2000).

Garrido ve de la Blanca 2000 yılında şiddetli gürültü koşullarında hücre görüntü bölümlenmesi için, deforme edilebilir şablon yaklaşımına dayalı etkili bir yöntem sunmuşlardır. Onlar, süreci üç bölüme ayıran yeni bir yöntem önermişlerdir: (1) hücrelerin konumu hakkındaki görüntüden kanıt elde edilmesi, (2) bu kanıtlar konumların eliptik bir yaklaşımını hesaplamak için kullanılır, (3) lokal deformasyon modelleri ile hücrelerin sınırları belirlenmektedir. Hücreleri bulmak ve stokastik deforme şablon modeli ile birlikte kullanılmak üzere bir enerji fonksiyonu önermek için yeni bir algoritma tasarlanmıştır. Deneysel sonuçlar, hücre görüntülerini bölümlere ayırmaya yönelik bu yaklaşımın hem hızlı hem de sağlam olduğunu ve bu metodolojinin bilgisayar destekli tıbbi karar verme tekniğinin bir parçası olarak etkili sınıflandırma için kullanılabileceğini göstermektedir (Garrido ve de la Blanca, 2000). Yazarlar tarafından önerilen algoritmanın sonuçları Şekil 2.3'te görülmektedir.



Şekil 2.3. Garrido ve de la Blanca tarafından önerilen hücre bölütleme tekniği sonuçları (Garrido ve de la Blanca, 2000)

Cosio ve ark. 2001, ışık mikroskobu ile elde edilen histopatolojik görüntülerden hücrelerin merkezlerini tespit ederek mitoz bölünmeleri sınıflandırmaktadır. Bu amaçla öncelikle hücre merkezlerinin belirlenmesi için hücreler bölütlenmiştir. Bu bölütlemeyen sonra her nesne için morfolojik özellikler, fotometrik özellikler ve dokusal özellikler çıkarılmıştır. Elde edilen bu özellik matrisleri yapay sinir ağları ile sınıflandırılmıştır (Cosio ve ark., 2001).

Zimmer ve ark. 2002 yılında videomikroskopi adı verilen hücrelerin anlık hareketlerini inceleyen sıralı görüntülerde hücre bölütlemesi ve hücrelerin takibini otomatik olarak görüntü işleme yöntemleri ile gerçekleştirilmişlerdir. Bu amaçla öncelikle görüntüdeki aydınlık dengesini anlayabilmek için kenar haritası kullanılmıştır. Daha sonra ise önerilen parametrik aktif kontur modeli kullanılarak hücrelerin kenarları belirlenmiştir (Zimmer ve ark., 2002).

Lin ve ark. 2003 yılında üç boyutlu olarak hücrelerin segmentasyonu üzerine çalışmışlardır. Genellikle ışık dengesizliği yüzünden hücrelerin birbirlerine yapışmış gibi algılanması sorunu oluşmaktadır. Bu çalışmada bu sorunun aşılması için iki adımdan oluşan bir görüntü işleme programı önerilmiştir. İlk adım olarak ışık dengesizliğinin modellenmesi için geometrik mesafe modeli önerilmiştir. İkinci adım olarak hücre çekirdeklerinin matematiksel modeli çıkarılmıştır (Lin ve ark., 2003).

Rabut ve Ellenberg 2004 yılında flüoresan mikroskop ile alınan hücre görüntülerinde zamana bağlı olarak hücre hareketlerinin incelenmesi ve hücrelerin takip edilmesi için bir görüntü işleme tekniği önermişlerdir. Bu teknik kısa zaman aralıkları ile elde edilen görüntülere uygulanan eşikleme yöntemine ve renk uzayı seçme temellerine dayanmaktadır (Rabut ve Ellenberg, 2004).

Gallardo ve ark. 2004 yılında zaman aralıklı olarak alınan mikroskop görüntülerinde Gizli Markov modelini kullanarak mitoz bölünmeyi otomatik olarak tespit etmişlerdir. Önerilen yöntemde ilk olarak potansiyel mitoz hücreleri tespit edilmektedir. İkinci adım olarak watershed yöntemi ile bu olası hücrelerin sınırları belirlenmektedir. Üçüncü adımda ise görüntü dizisi özellik matrisleri haline dönüştürülmektedir. Bu özellik matrislerinin sınıflandırılması için Hidden Markov Modeli kullanılmıştır (Gallardo ve ark., 2004).

Sage ve ark. 2005 yılında zaman aralıklı mikroskop ile elde edilen görüntülerden her hücre parçacığının ayrı olarak takip edilebileceği yeni bir yöntem önermişlerdir. Üç adımdan oluşan bu yöntemin ilk adımında, görüntüler incelenen biyolojik yapının hareketini telafi etmek için hizalanmıştır. İkinci adımda, görüntüde Gauss benzeri bir noktanın gürültülerinden kurtulmak için bir Meksika şapka filtresi geliştirilmiştir. Son olarak, bir dinamik optimizasyon prosedürü uygulanarak parçacığın optimal yörüngesi çıkarılmıştır (Sage ve ark., 2005).

Yang ve ark. 2005'te yaptıkları çalışmada, canlı hücre görüntü verilerinin niceliksel analizine yeni bir yaklaşım sunmuşlardır. Ekstra bir boyut olarak zaman kullanarak, 2 boyutlu zaman veri kümelerinden hücre yörüngelerini belirlemek için seviye kümesi yöntemleri kullanmışlardır. Hücre yörüngelerini belirlerken, hücre kümesi ayırımı ve mitoz hücre saptama adımları gerçekleştirilir. Rotaların her biri, veri kümesindeki tek bir hücrenin hareket modeline karşılık gelir. Her zaman aralığında, hücre sayısı, hücre konumları, hücre sınırları, hücre alanları ve hücre durumları belirlenir ve kaydedilir (Yang ve ark., 2005).

Bu kısımda yapılan çalışmalar incelendiğinde genellikle çözünürlüğü düşük görüntüler ve görüntüleme aygıtlarının kapasitelerinin kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu sebeple öncelikle görüntülerdeki gürültülerin temizlenmesi ve renk uzayı çalışmaları neredeyse her çalışmada mevcuttur. Diğer taraftan, genellikle bütün çalışmalarda hücrelerin çekirdeklerinin belirlenmesi ve hücre bölünmelerinin tespiti üzerine çalışmalar yapılmıştır. 2000 yılından sonra ise görüntüleme aygıtlarındaki ilerlemeler sayesinde üç boyutlu görüntü analizine geçilmiştir. Yine bu dönemlerde zaman serisi görüntüleme

sayesinde hücrelerin zaman içerisindeki hareketleri incelenmiştir. Kullanılan görüntü işleme teknikleri olarak ise genellikle eşikleme, morfolojik özelliklerin çıkarılması, kenar belirleme, watershed ve yapay sinir ağları gibi oldukça bilinen yöntemlerden yararlanılmıştır.

2.2. Hand-Crafted (Manuel) Özellikler ile Histopatolojik Görüntü Analizi

Sınıflandırma algoritmaları genellikle görüntüden çıkarılan özellikleri kullanmaktadır. Yapay sinir ağları, Markov modeli, destek vektör makineleri gibi kuvvetli sınıflandırıcılar çok eski zamanlardan beri bilinmekte ve kullanılmaktaydı. Bu sınıflandırıcı algoritmaları özellik vektörlerini oldukça kuvvetli sınıflayabilmelerine rağmen birkaç dezavantaja sahiptir. Bunlardan en önemlisi, girişine verilen özellik vektörü başarıyı oldukça yüksek oranda etkiler. Bu amaçla, bu yöntemleri kullanmak için görüntüden çıkarılacak özellikleri iyi belirlemek gerekmektedir. Gabor özellikleri, Haralick özellikleri, morfolojik özellikler gibi birçok özellik sınıflandırma için kullanılabilir. Fakat bu özelliklerin hepsini kullanmak ve sayısını artırmak sınıflandırıcı için oldukça fazla yüke sebep olacak ve verimsiz olarak değerlendirilecektir. Bu sebeple en uygun özelliklerin belirlenmesi gerekmektedir. En uygun özelliklerin belirlenmesi için literatürde kesin kurallar mevcut değildir. Çünkü her problem için en uygun özellikler farklıdır. En uygun veya en uyguna yakın özelliklerin belirlenmesi işlemi tecrübe gerektirmektedir. Bu işleme hand-crafted (manuel) özellik çıkarma ismi verilmiştir. Ancak bu tecrübeye sahip olan ve doğru sınıflandırıcıyı seçen kişilerin önerdiği sistemler başarılı sonuçlar üretebilmektedir. Bahsedilen sistemler görüntü işleme alanında çok uzun yıllardır kullanılsa da histopatolojik görüntü işleme alanına daha geç dönemlerde uygulanmışlardır. Histopatolojik görüntü analizi alanında manuel özellik çıkarma yöntemleri ile yapılan başlıca çalışmalar şöyledir;

Albregtsen ve ark. 2000 yılında hücrelerin dört ayrı sınıfa ayrılabilmesi için el ile belirlenen özellikler dizisi sunmuşlardır. Bu yöntemin ismi Gri Seviye Çalışma Uzunluğu Matrisi (GLRLM) olarak adlandırılmıştır. Önerilen GLRLM özellik çıkarma algoritması günümüzde hala bazı çalışmalarda kullanılmaktadır (Albregtsen ve ark., 2000).

Spyridonos ve ark. 2001 senesinde kötü huylu tümörlerin tespit edilebilmesi için görüntü işleme tabanlı ve elle belirlenen özellikler ile sınıflandırma yapabilen bir sistem geliştirmişlerdir. Bu amaçla 36 adet dokusal ve morfolojik özellik belirlenmiştir ve

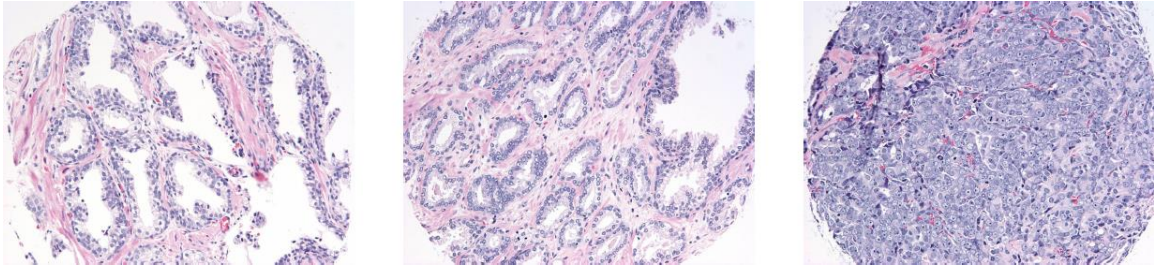
Bayesian sınıflandırıcı kullanılarak düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere iki sınıfa atama yapılmıştır (Spyridonos ve ark., 2001).

Tasoulis ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada yapay sinir ağları kullanılarak tümör derecelerini otomatik olarak sınıflandırabilen bir sistem önerilmiştir. Bu çalışmada 36 adet morfolojik ve dokusal özellik el ile belirlenip çıkarılarak bir yapay sinir ağı modeli sınıflandırıcı olarak eğitilmiştir. Kullanılan YSA çıkışında ise tümörler sınıf 1, sınıf 2 ve sınıf 3 olarak atanmaktadır (Tasoulis ve ark., 2003).

Teverovskiy ve ark. 2004 senesinde histopatolojik görüntülerden hücrelerin tespit edilmesi ve tespit edilen hücrelerden el ile belirlenen özelliklerin çıkarılması ve sınıflandırılması üzerine bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla kendileri önemli olarak gördükleri renk kanalları ortalamaları, standart sapma, hücre boyutları ve pozisyonu, komşu hücreler ile olan uzaklık bilgileri, simetri özelliği, eliptik uygunluğu ve kontrast değeri gibi özellik parametreleri her hücre için çıkarılmıştır. Bu özelliklerin sınıflandırılması için Cox algoritması ve destek vektör regresyon modelleri kullanılmıştır (Teverovskiy ve ark., 2004).

Petushi ve ark. 2004 yılında meme kanserinin otomatik olarak derecelendirilmesi için dört adımdan oluşan bir görüntü işleme tekniği sunmuşlardır. Bu teknikte ilk olarak gri seviyeli görüntülerde bölütleme işlemi gerçekleştirilmiştir. İkinci adımda el ile belirlenen morfolojik özelliklerin çıkarılması işlemi uygulanmıştır. Üçüncü adımda özelliklerin sınıflandırılması için ikili ağaç modeli sınıflandırıcısını kullanmışlardır. Son olarak ise kümeleme algoritması ile elde edilen sonuçlar ile kanserin derecesini tahmin etmişlerdir (Petushi ve ark., 2004).

Tabesh ve ark. 2005 yılında histopatolojik görüntülerden elle seçtikleri özellikleri çıkararak Gleason gelişmesini takip eden bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Buna göre seçilen renk uzayı bilgisi, fraktal boyut bilgisi, fraktal kod bilgisi, dalgacık özellikleri, renk, doku ve şekil bilgisi her nesne için hesaplanarak Gleason büyümesi için düşük veya yüksek seviye olarak bir sınıflandırma sonucu üretilmektedir. Sınıflandırma sonucunun üretilmesi için iki sınıf çıkışı üreten Bayesian sınıflandırıcı kullanılmıştır. Şekil 2.4'te normal, zayıf ve yüksek seviyeli Gleason skorlarına ait görüntüler görülmektedir (Tabesh ve ark., 2005).



Şekil 2.4. Tabesh ve arkadaşları tarafından önerilen Gleason büyümesi derecelendirme çalışması, a) normal Gleason, b) 2. seviye Gleason, c) 5. seviye Gleason

Hwang ve ark. 2005 yılında Histopatolojik görüntülere Haar dalgacık dönüşümü uygulamışlardır. Elde edilen Haar görüntülerinden doku özellikleri çıkarılmaktadır. Fakat sınıflandırıcı duyarlılığının artırılması amacıyla ikinci dereceden dalgacık dönüşümü uygulanmıştır. Daha sonra düşük çözünürlüklü ana fikir görüntüleri haricindeki diğer görüntülerden entropi, enerji ve homojenlik özelliği çıkarılmıştır. Elde edilen doku özellikleri ise yapay sinir ağları ve destek vektör makineleri ile sınıflandırılmışlardır (Hwang ve ark., 2005).

Doyle ve ark. 2006 yılında, yüksek çözünürlüklü dijital histopatolojik slaytlardan prostatik adenokarsinomu otomatik olarak tespit etmek için bilgisayar destekli bir tanı (CAD) sistemi sunmuşlardır. Adenokarsinomu iyi huylu stromal epitelyumdan ayırt etmek için imza vektörleri oluşturmak için çoklu yönelimlerde yaklaşık 600 doku özelliği çıkarılmıştır. Her bir görüntü ölçeğinde özellik ekstraksiyonu ve özellik sınıflandırmasının yapıldığı, bir patoloğun doku slaytlarını analiz ettiği yönteme benzer bir çoklu çözünürlük yaklaşımı kullanılır. Son olarak ise AdaBoost ve karar ağacı sınıflayıcıları ile sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir (Doyle ve ark., 2006).

Tahir ve Bouridane 2006 senesinde histopatolojik görüntülerden prostat kanserinin dört adet sınıfının otomatik olarak belirlenmesi için bir teknik önermişlerdir. Önerilen teknikte el ile birçok özellik belirlenmiştir. Bunun sonucunda oldukça büyük bir özellik vektörü belirlenmiştir. Bu özellik vektörünün büyük olması boyutun laneti olarak adlandırıldığından dolayı, boyutun düşürülmesi için round-robin tabu arayıcı adı verilen bir yöntem önerilmiştir. Bu algoritma ile özellik vektörünün boyutları düşürülmüştür ve sınıflandırılmıştır (Tahir ve Bouridane, 2006).

Bilgin ve ark. 2007 yılında meme kanserinin otomatik olarak tespiti için etkili bir histopatolojik görüntü analizi yöntemi sunmuşlardır. Önerilen teknikte ilk olarak k-means algoritması kullanılarak görüntü bölütlenmiştir. Bölütlenen her görüntü için hücre grafi

modeli çıkarılmıştır. Bu graflar genellikle 500-2000 adet hücre ve yaklaşık olarak 1000-10000 bağlantı noktası içermektedir. Hücre graflarından global değerler hesaplanarak, bu değerlerden özellik matrisleri oluşturulmuştur. El ile elde edilen bu özellikler sınıflandırıcılar ile sınıflanmaktadır (Bilgin ve ark., 2007).

Waheed ve ark. tarafından 2007 senesinde sunulan çalışmada bilgisayar destekli bir tanı sistemi ile kanser tespiti için el ile belirlenen özelliklere dayalı bir sınıflayıcı sunulmuştur. Bu amaçla fraktal boyut özellikleri, morfolojik özellikler ve doku özelliklerini içeren sekiz adet özellik belirlenmiştir. Belirlenen bu özellikler Bayesian sınıflayıcı ile sınıflandırılmıştır (Waheed ve ark., 2007).

George ve Sager tarafından 2007 senesinde önerilen araştırmanın amacı, histopatolojik görüntüleri kullanarak meme tümörü dokularının sınıflandırma sistemini geliştirmektir. Makale, fraktal geometri doku analizinin avantajlarını kullanmaya odaklanmaktadır. Geliştirilen yaklaşım iki ana adımdan oluşmaktadır: ilgi bölgeleri için fraktal boyut spektrumlarının çıkarılması ve test edilen meme tümör dokusunun türünü otomatik olarak tanımlayan bir sınıflandırıcı kullanılması. Sınıflandırıcının performansı, k-aracı kümeleme algoritması kullanılarak geliştirilmiştir; Bu algoritma, her biri belirli bir tipte göğüs tümörü dokusunun çeşitli durumlarını ayarlayacak şekilde, merkez gruplarını tanımlamak için kullanılmıştır (George ve Sager, 2007).

Sertel ve ark. tarafından 2008 yılında sunulan çalışmada tam slayt doku örneklerinden foliküler lenfomanın bilgisayar destekli derecelendirilmesine yeni bir renk doku sınıflaması yaklaşımı getirilmiş ve uygulanmıştır. Foliküler lenfomanın sayısallaştırılmış doku örnekleri, istatistiksel bir çerçeve altında histolojik dereceler olarak sınıflandırılmıştır. Önerilen yöntem, görüntüyü sitolojik bileşenlerin miktarına göre düşük veya yüksek dereceler halinde sınıflandırır. Bu yaklaşım, kendi kendini organize eden özellik haritaları ile doğrusal olmayan bir renk kuantizasyonu kullanarak el ile gri seviye co-occurrence matris özelliklerinin çıkarılmasına dayanmaktadır (Sertel ve ark., 2008a).

Doyle ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada, düşük ve yüksek dereceli meme kanserini dijitalleştirilmiş histopatolojiden otomatik olarak ayırt etmek için yeni bir görüntü analizi metodolojisi sunmuşlardır. Dokusal ve nükleer mimariye dayalı özellikler de dâhil olmak üzere, 3 bin 400'den fazla görüntü özelliği, 48 meme biyopsi dokusu çalışmasından (30 kanser ve 18 iyi huylu) oluşan bir veri tabanından çıkarılmıştır. Özellik kümesinin boyutsallığını azaltmak için spektral kümeleme kullanılmıştır. Kanserli ve

kanserli olmayan görüntüleri ayırt etmek için elle çıkarılan özellikler destek vektör makinesi (SVM) sınıflandırıcı ile sınıflandırılmıştır (Doyle ve ark., 2008).

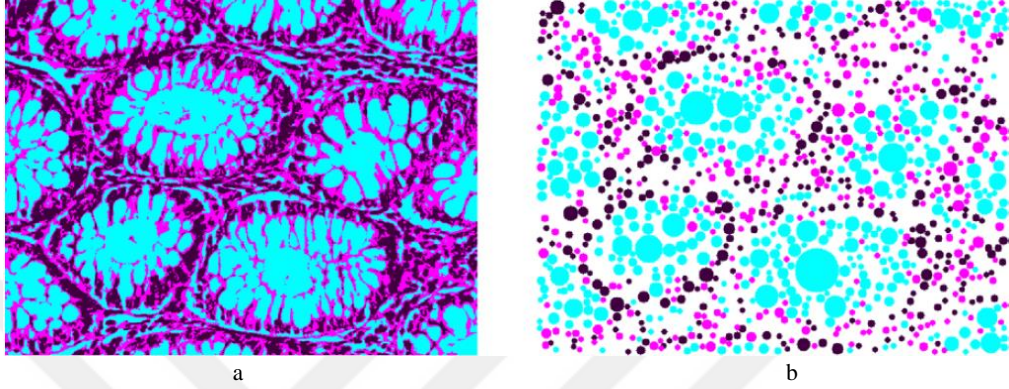
Sertel ve ark. 2008 senesinde nöroblastoma slaytlarının kantitatif analizi için bilgisayarlı bir sistemi geliştirmişlerdir. Bu çalışmada, dijitalleştirilmiş tam slayt nöroblastoma örneklerinden stromal gelişimin derecesini belirlemek için yeni bir görüntü analiz sistemi sunulmuştur. Geliştirilen yöntem, patoloğların slaytları nasıl incelediğine benzer şekilde çalışan çok çözünürlüklü bir yaklaşım kullanmaktadır. Çok büyük çözünürlükleri nedeniyle, tüm slayt görüntüleri üst üste binmeyen görüntü döşemelerine bölünür ve önerilen görüntü analizi adımları, paralel bir hesaplama altyapısı kullanılarak her görüntü döşemesine uygulanır. Bilgisayarlı sistem, görüntü karolarını, el ile belirlenen doku özelliklerini kullanarak stroma bakımından fakir veya stroma bakımından zengin alt türler olarak sınıflandırır (Sertel ve ark., 2008b).

Sertel ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada, histopatolojik görüntüleri histolojik derecelerine göre sınıflandırmak için bir istatistiksel çerçeve önerilmiştir. Doku özelliklerinin daha yüksek düzeyde semantik tanımını sağlayan hücresel bileşenlerin model bazlı ara gösterimi tanıtılmıştır. Ayrıca, bu ara gösterimi doku seviyesini piksel düzeyinde yakalayan düşük seviye doku özellikleriyle birleştiren yeni bir renk-doku analizi yaklaşımı geliştirilmiştir. Elde edilen istatistiksel özelliklerin boyutları azaltıldıktan sonra Bayesian sınıflayıcı ile sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir (Sertel ve ark., 2009).

Huang ve Lee tarafından 2009 senesinde yapılan çalışmada prostatik karsinomun patolojik görüntülerde doğru derecelendirilmesi, prognoz ve tedavi planlaması için bir teknik önerilmiştir. İnsan sınıflaması daima zaman alıcı ve subjektif olduğundan, bu çalışmada prostat dokularının histolojik derecelendirilmesi için en yaygın yöntem olan Gleason derecelendirme sistemine göre patolojik görüntüleri otomatik olarak derecelendirmek için bilgisayar destekli bir sistem sunulmuştur. Fraktal boyutuna dayalı iki özellik çıkarma yöntemi önerilmiştir ve ilgi bölgelerindeki yoğunluk ve doku karmaşıklık değişkenleri analiz edilmiştir. Her bir görüntü, sırasıyla Bayesian, yapay sinir ağları ve destek vektör makinesi sınıflandırıcıları kullanılarak uygun bir dereceye sınıflandırılmıştır (Huang ve Lee, 2009).

Altunbay ve ark. 2010 yılında, otomatik ve objektif kanser tanısı ve derecelendirme amacıyla bir dokuyu matematiksel olarak temsil etmek ve ölçmek için yeni bir yapısal yöntem sunmuşlardır. Hücre çekirdeğinin uzamsal dağılımlarını dikkate alan bir doku miktarını belirleyen önceki yapısal yöntemlerin aksine, önerilen metot,

temsil için çoklu doku bileşenlerinin dağılımlarının kullanılmasına dayanır. Bu amaçla çoklu doku bileşenleri üzerinde bir grafik oluşturur ve uç noktalarının bileşen tiplerine bağlı olarak kenarlarını renklendirir. Uygulanan yöntemin çıktıları Şekil 2.5'te görülmektedir. Daha sonra, bu renk grafiklerinden yeni bir dizi yapısal özellik çıkarır ve bu özellikleri dokuların sınıflandırmasında kullanır (Altunbay ve ark., 2010).



Şekil 2.5. Altunbay ve arkadaşları tarafından önerilen teknik, a) renk normalizasyonundan sonraki pikseller, b) Bu sayısal pikseller üzerinde bulunan dairesel temel değerler (Altunbay ve ark., 2010)

Orlov ve ark. tarafından 2010 yılında sunulan çalışmada üç yaygın kötü huylu kanser tipinin otomatik sınıflandırılması için bir çalışma önerilmiştir. Çalışmanın amacı, kötü huylu tümörleri gösteren kısımları bulmak ve bu tümörleri tiplere göre sınıflandırmaktır. Histopatolojik görüntü içeriğinin nicel karakterizasyonu için bir görüntü işleme yaklaşımı kullanılmıştır. Bu çalışmada iki aşamalı bir yaklaşım kullanılmıştır. İlk aşamada, ham pikseller bir dizi dönüşümle spektral düzlemlere dönüştürülmüştür. Basit (Fourier, Chebyshev ve dalgacık dönüşümü) ve bileşik dönüşümler (Fourier'in Chebyshev dönüşümü ve Fourier dalgacıkları) hesaplanmıştır. İkinci aşamada, çok amaçlı ve elle belirlenmiş global özellikler kümesi, her bir spektral düzlemde aynı özellikler için hesaplanmıştır. Tüm hesaplanan özellikler tek bir özellik vektörüne birleştirilip sınıflandırılmıştır (Orlov ve ark., 2010).

Huh ve ark. tarafından 2011 yılında önerilen çalışmada yıkıcı olmayan bir görüntüleme metodu olan faz-kontrastlı zaman atlamalı mikroskop kullanılarak otomatik mitoz tespiti için etkili bir yaklaşım önerilmiştir. Bu metot ile hücrelerin sürekli izlenmesi sağlanmaktadır. Önerilen yaklaşımda, eş zamanlı olarak bir mitotik olay içeren mekânsal-zamansal yama sekanslarını tanımlayabilen ve hücre bölünmesinin tamamlandığı zaman ve yer olarak tanımlanan bir doğum olayını lokalize edebilen olay saptaması için bir

olasılık modeli sunulmaktadır. Bu işlemde görsel özelliklerin belirlenmesi için SIFT özellik çıkarma algoritmasından faydalanılmıştır (Huh ve ark., 2011b).

Tosun ve ark. tarafından 2011 senesinde histopatolojik doku görüntülerinin segmentasyonu için bir algoritma sunulmuştur. Bu algoritma, doku organizasyonunun arka plan bilgisini segmentasyona dâhil ederek çalışmaktadır. Bu amaçla hücrel doku bileşenlerinin mekânsal ilişkileri bir grafik oluşturularak nicelleştirilir ve bu grafik görüntü segmentasyonu için yeni doku özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Bu yeni doku tanımı, gri seviye uzunluklu matrisler fikrini kullanmaktadır. Bununla birlikte, piksel yoğunluklarını incelemek yerine bir matris oluşturmak için bir grafik üzerindeki hücrel bileşenlerin çalışmalarını ele alır (Tosun ve Gunduz-Demir, 2011).

Dündar ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada, meme mikroskobik dokularının usual ductal hyperplasia (UDH) ve eyleme geçirilebilir alt tipler atypical ductal hyperplasia ve ductal carcinoma in situ (ADH ve DCIS) arasında ayırım yapmak için otomatik olarak sınıflandırılması için bir prototip sistemi tanıtılmıştır. Bu sistem, belirli hücrel kriterler için dokuların sayısallaştırılmış slaytlarını otomatik olarak değerlendirir ve dokuları, görüntülerden türetilen nicel özelliklere göre sınıflandırır. Sistem, 62 hasta vakasında toplanan toplam 327 bölge (ROI) kullanılarak eğitilmiştir ve 33 hasta vakasında test edilmiştir. Tüm test verilerinde %87.9'luk bir genel doğruluk elde edilmiştir (Dundar ve ark., 2011).

Kong ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada histopatolojik görüntülerin niceleyici analizi için, yeni bir dokunma-hücre bölme yönteminden oluşan görüntü işleme algoritması önermişlerdir. Segmentasyon kısmı için, görüntü pikselleri hücre veya hücre dışı kategoriye ayrılarak diğer bölgelerden hücre bölgeleri segmentlere ayrılmıştır. Piksel renk yoğunlukları kullanmak yerine, her pikselin yerel komşuluğunda çıkarılan renk dokusu, sınıflandırma algoritmasına girdi olarak kullanılmaktadır. Her bir pikseldeki renk dokusu, en fazla diskriminant renk alanı olan yeni bir renk uzayından yerel Fourier dönüşümü ile çıkarılmaktadır. Bu renk alanı, orijinal RGB renk uzayının doğrusal bir kombinasyonu olacak şekilde optimize edilmiştir. Böylece, renk uzayındaki el ile çıkarılan bu doku özellikleri, sınıflandırma ve segmentasyon performansı açısından başarı sağlamaktadır (Kong ve ark., 2011).

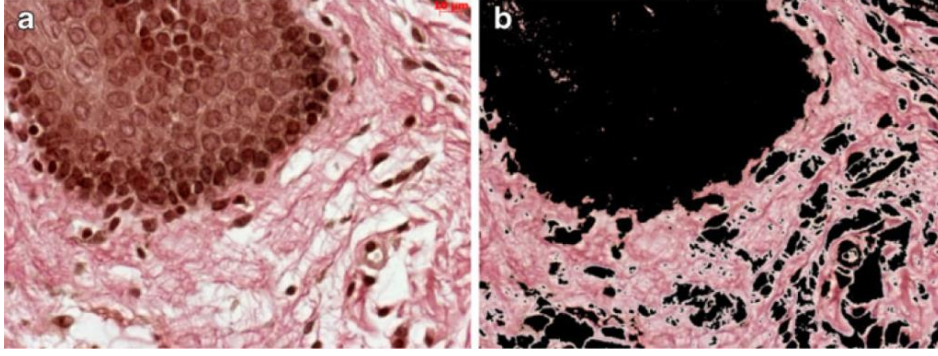
Sommer ve ark. 2012 yılında meme kanseri tespiti için histopatolojik görüntülerden mitoz bölünme tespiti üzerine çalışmışlardır. Önerilen çalışmada hücrelerin şekilleri ve arka plan doku bilgileri çıkarılarak özellik matrisi oluşturulmaktadır. Daha sonra piksel seviyesinde sınıflandırma işlemi için rasgele orman

sınıflandırıcı (random forest classifier) kullanılmıştır. Önerilen çalışma sonucu olarak hücreler mitoz bölünmüş ve mitoz işlemine geçmemiş olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Sommer ve ark., 2012).

Diaz ve Romero tarafından 2012 senesinde yapılan çalışmada dijital histopatolojik görüntülerden yüksek seviyeli özellikler kullanılarak semantik bir analiz sistemi önermişlerdir. Bu amaçla ilk olarak histopatolojik görüntülerin iki adet ana renk bileşenleri birbirlerinden ayrılmaktadır. İkinci adımda ise renk bileşenleri düzenlenmektedir. Üçüncü adımda el ile belirlenen birçok özellik çıkarılmakta ve bu özellikler matrisler haline dönüştürülmektedir. Bu özellikler içerisinde SIFT, ayırık kosinüs dönüşümleri, eşikleme gibi birçok parametre kullanılmıştır. Elde edilen özellikler destek vektör makineleri ile sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak görüntü içerisindeki yapılar temsil edilmiştir (Diaz ve Romero, 2012).

Kalkan ve ark. tarafından 2012'de yapılan çalışmada histopatolojik görüntüler daha küçük parçalara ayrılmıştır. Ayrılan bu her parçadan şekil özellikleri ve doku özellikleri çıkarılmıştır. Bu şekil ve doku özellikleri görüntü içerisindeki nesnelere tanınması için el ile belirlenen veya daha önce benzer çalışmalarda kullanılan özelliklerdir. Bu çalışmada renk uzayı ile ilgili 96 adet özelliğin yanı sıra gabor özellikleri, ikinci dereceden istatistiksel özellikler gibi özellikler kullanılmıştır. Bu özellikler sınıflandırıcılar ile sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışmanın sonucunda ise kanser içermeyen, kanserli, iltihaplı ve tehlike arz eden bölgeler sınıflandırılmıştır (Kalkan ve ark., 2012).

Krishnan ve ark tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada patoloğların iş yükünün hafifletilmesi için histopatolojik görüntülerdeki kolajen liflerin segmentasyonu için bir çalışma önermişlerdir. Önerilen çalışma dokusal özelliklerin çıkarılması, çıkarılan özellikler arasından seçim yapılması, Gauss dönüşümü uygulanması ve sınıflandırılmasından oluşan bir segmentasyon işlemidir. Önerilen segmentasyon işlemi Şekil 2.6'da görülmektedir. Kolajen lifleri R,G,B renk kanallarına, yapay sinir ağı kullanılarak ve ardından leke yoğunluğu varyasyonunu azaltmak için histogram spesifikasyonu kullanılarak ayrılmıştır. Bir sonraki adımda, kolajen alanının dokusal özellikleri, fraktal yaklaşımlar, diferansiyel kutu sayımı ve Brownian hareket eğrisi kullanılarak çıkarılır (Krishnan ve ark., 2012).



Şekil 2.6. Krishnan ve arkadaşları tarafından önerilen segmentasyon yöntemi, a) sağlıklı dokudaki kolajen lifler, b) kolajen liflerin segmente edilmesi (Krishnan ve ark., 2012)

Irshad tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada mitoz tespitinde patologlara yardımcı olan çeşitli renk uzaylarında seçilmiş kanallarda istatistiklerin ve morfolojik özelliklerin kapsamlı analizini içeren bir çerçeve önerilmektedir. Mitoza aday hücre saptama aşamasında, adayları tespit etmek ve segmentlere ayırmak için mavi-oranlı görüntüde Gaussian, eşikleme, morfoloji ve aktif kontur modelinin Laplasyanı gerçekleştirilmiştir. Mitoza aday hücrelerin sınıflandırılması aşamasında, seçilen kanallardaki her aday için morfolojik, birinci dereceden ve ikinci dereceden (doku) istatistik özelliklerini içeren toplam 143 özellik çıkarılmıştır ve sonunda karar ağacı sınıflandırıcıyı kullanarak bu özellikler sınıflandırılmıştır (Irshad, 2013).

Özdemir ve Gündüz-Demir tarafından 2013 senesinde yayınlanan çalışmada doku ölçümü için doku görüntüsündeki biyolojik yapıların yerini belirlemek ve karakterize etmek için hem yapısal hem de istatistiksel model tanıma tekniklerini kullanan etkili bir melez model önermişlerdir. Bu amaçla, bu melez model, normal biyolojik yapıya bir referans olarak bir doku görüntüsü ve bir dizi sorgu grafiği için atfedilen bir grafiği tanımlar. Daha sonra, normal bir biyolojik yapıya en çok benzeyen anahtar bölgeleri, tüm doku grafiği üzerinde sorgu grafiklerini arayarak bulur. Geleneksel yaklaşımlardan farklı olarak, bu melez model, yapısal ve istatistiksel teknikler kullanılarak çıkarılan iki farklı özellik tipi ile bulunan anahtar bölgeleri nicelleştirir. Birinci tip, grafik düzenleme mesafelerinin sorgu grafiğine yerleştirilmesini içerirken, ikincisi anahtar bölgelerin dokusal özelliklerini içermektedir. (Ozdemir ve Gunduz-Demir, 2013)

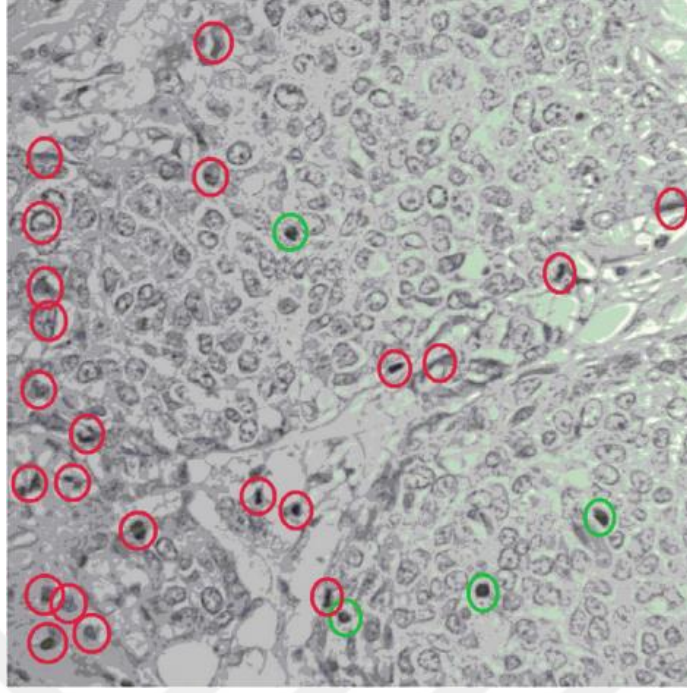
Kothari ve ark. 2013'te yapılan çalışmada histopatolojik görüntülerdeki tümör yapılarının sınıflandırılması için biyolojik olarak yorumlanabilir şekilde dayalı özelliklerin kullanımını incelenmiştir. Fourier şekil tanımlayıcılarını kullanarak, her bir resimde leke

ile zenginleştirilmiş hücresel ve doku yapılarının dağılımını yakalayan ve bu özellikleri çok sınıflı bir tahmin modeli kullanarak değerlendiren şekil tabanlı özellikler çıkarılmıştır. Şekil-tabanlı tanı modelinin, geleneksel modellerin öngörücü performansı, dokusal, morfolojik ve topolojik özellikler kullanarak karşılaştırılmıştır (Kothari ve ark., 2013).

Irshad ve ark. tarafından 2013 yılında önerilen bir çalışmada otomatik mitoz tespiti ve sayımında patolojlara yardımcı olan bir yaklaşım önermişlerdir. En uygun doku özellik kombinasyonuna dayanan yöntem, farklı renk kanalları arasındaki farkları incelemektedir. Mavi-oranlı kanalın histopatolojik görüntülerde mitoz tespiti için daha ayrıcalıklı bilgi sağladığı önerilmiştir. Histopatolojik görüntülerden birlikte-oluşma özellikleri, çalışma-uzunluk özellikleri ve ölçek-değişmez özellik dönüşümü (SIFT) özellikleri çıkarılmıştır ve mitoz sınıflandırmasında kullanılmıştır. Son olarak, hücreyi mitoz sınıfında veya mitoz olmayan sınıfa koymak için bir sınıflandırma yapılıdır. Üç farklı sınıflandırıcı değerlendirilmiştir. Bunlar karar ağacı, doğrusal çekirdek Destek Vektör Makinesi (SVM) ve doğrusal olmayan çekirdek SVM (Irshad ve ark., 2013).

Loukas ve ark. 2013 senesinde düşük büyütme altında yakalanan meme kanseri görüntülerinin değerlendirilmesi için yeni bir sınıflandırma sistemi önermişlerdir. Bu amaçla altmış adet histopatolojik görüntüden altmış beş adet bölge üzerinde çalışılmıştır. Her görüntü için el ile belirlenmiş 30 adet dokusal özellik çıkarılmıştır. Bu dokusal özellikler arasında orta değer, standart sapma, kurtosis, ikinci dereceden istatistiksel özellikler gibi oldukça sık kullanılan özellikler mevcuttur. Elde edilen bu özellik matrisleri k-en yakın komşuluk sınıflandırıcısı, olasılıksal yapay sinir ağı ve destek vektör makineleri sınıflandırıcıları kullanılarak sınıflandırılmıştır (Loukas ve ark., 2013).

Irshad ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada, çoklu çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde mitoz tespitinin doğruluğunu artırmak ve değerlendirmek amaçlanmaktadır. Önerilen çalışmanın adımları şu şekildedir; spektral bantların ve odak düzlemlerinin seçimi, aday mitotik bölgelerin saptanması ve morfolojik ve çok merkezli istatistiksel özelliklerin hesaplanması. Önerilen çalışmada morfolojik ve çoklu çözünürlüklü istatistiksel özellikler kullanılmaktadır. Morfolojik özellikler hücrelerin fenotipini, istatistiksel özellikler ise çevre ile olan bağlantılarını ele almaktadır. Son olarak ise elde edilen özellikler literatürdeki çeşitli sınıflandırıcılar ile sınıflandırılarak mitoz bölünme tespit edilmiştir. Yapılan çalışma Şekil 2.7'de görülmektedir (Irshad ve ark., 2014).



Şekil 2.7. Irshad ve arkadaşları tarafından yapılan mitoz tespit çalışması (kırmızı daireler bölünmemiş hücreleri, yeşil daireler ise mitoz bölünmeyi göstermektedir) (Irshad ve ark., 2014)

Sokouti ve ark tarafından 2014'te yapılan çalışmada düşük dereceli intraepitelyal skuamöz lezyon ve yüksek dereceli intraepitelyal skuamöz lezyon vakaları dâhil olmak üzere 100 hastadan elde edilen servikal hücre görüntülerini sınıflandırmak için Levenberg – Marquardt ileri beslemeli yapay sinir ağı modeli önerilmiştir. Önerilen yapay sinir ağı sınıflandırıcı olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflandırıcı için gerekli özellikler ile el ile belirlenen özellikler olmuştur. Kullanılan özellikler medyan filtresi, eşikleme, Fourier dönüşümü, kenar bileşenleri gibi basit parametrelerdir (Sokouti ve ark., 2014).

Wang ve ark. tarafından 2014 yılında sunulan çalışmada histopathological görüntülerden hücre segmentasyonu için bilgisayar destekli tanı ve yeni görüntü belirteçleri kullanılarak hastaların hayatta kalma analizi için bir teknik önerilmiştir. Bu teknik iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, her bir hücrenin görüntüler içerisinde doğru şekilde bölütlenmesi için sağlam bir hücre saptama algoritması kullanılır. İkinci aşamada ise, hücre segmentasyonu algoritması önerilmiştir. Hücre segmentasyon sonuçları için bir dizi kapsamlı hücresel morfolojik özellik, verimli özellik tanımlayıcıları kullanılarak çıkarılmıştır. Daha sonra, yüksek boyutlu verileri işleyebilen sekiz farklı sınıflandırma tekniği değerlendirilmiş ve bilgisayar destekli tanı için karşılaştırılmıştır (Wang ve ark., 2014b).

Qu ve ark. tarafından 2014 senesinde meme histopatolojik görüntülerinde kanser oluşumunun yakalanması için morfolojik özellikleri kullanmaktadır. Bu amaçla ilk olarak görüntüler hücresel bazda destek vektör makineleri ile bölütlenmektedir. Daha sonra görüntü watershed yöntemi ile parçalara ayrılmaktadır. Ayrılan her parçadan önceden belirlenmiş formüllerle morfolojik özellik vektörleri oluşturulmaktadır. Toplam olarak bakıldığında, piksel seviyesinde 400 adet özellik, daha büyük alanlar olarak nesne tabanlı 314 özellik ve 16 adet yüksek seviyeli özellik çıkarılmaktadır. Bu özelliklerin sınıflandırılması sayesinde görüntüdeki watershed bölgeleri küçülerek sadece hücrelerin etrafını sarar (Qu ve ark., 2014).

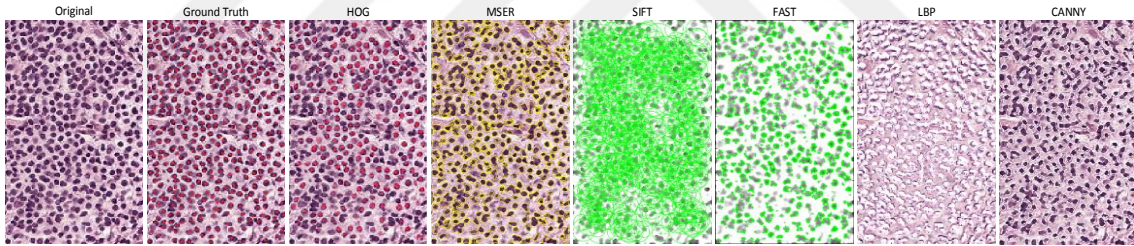
Al-Kadi tarafından 2015 senesinde yapılan çalışmada histopatolojik görüntü dokusunun heterojen veya durağan olmayan bir özellik sergilemesinden yola çıkılmış ve optimum sınıflandırma için tek bir çözünürlük yaklaşımı kullanılmasının yetersiz olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada, menenjiyom beyin histopatolojik görüntü sınıflandırmasının en iyi baz seçimi için alt bantların dokusal fraktal özelliklerini kullanan bir klinik karar destek sistemi önerilmiştir. Her alt bant, görüntü yoğunluğuna ve görüntü dokusunda ani değişikliklere karşı daha az hassas olma avantajına sahip olan enerji yerine, fraktal boyut kullanılarak analiz edilmiştir. Doku süreksizliklerini en iyi tanımlayan en önemli alt bant daha fazla ayırma için seçilmiştir. Daha sonra bu bantın fraktal özellikleri sınıflandırma için optimal özellik vektörünü temsil etmiştir. Önerilen çalışmanın performansı, SVM, Bayesian ve k en yakın komşuluk (kNN) sınıflandırıcıları kullanılarak test edilmiştir (Al-Kadi, 2015).

Lu ve ark. 2015 yılında nükleer atipi skoru (NAS) hesaplaması için otomatik bir teknik önerilmişlerdir. Önerilen teknik, hematoksilin ve eosin lekeli görüntüler için NAS'ı ölçmek üzere gelişmiş dijital görüntü analizi ve makine öğrenme yöntemleri kullanmaktadır. Önerilen teknik ilk önce tüm çekirdek bölgeleri bölümlere ayırır. Bir dizi morfoloji ve doku özellikleri, önceden belirlenmiş çekirdek bölgelerinden çıkarılır. Her bir özelliğin histogramı daha sonra çekirdeklerin istatistiksel bilgisini karakterize etmek için hesaplanır. Son olarak, bir yüksek güçlü alan görüntüsünü farklı nükleer atipi sınıflarına ayırmak için bir destek vektörü makine sınıflandırıcısı uygulanır (Lu ve ark., 2015).

Wang ve ark. 2016 senesinde histopatolojik meme kanseri için otomatik kantitatif analizi için bir görüntü işleme tekniği önermişlerdir. Bu çalışmada, hücre çekirdeklerinin bölütlenmesi ve görüntü kalitesini artırmak için üst alt şapka dönüşümü kullanılmıştır. Dalgalı ayırıştırma ve çok ölçekli bölge büyütme (WDMR), hassas bölgelerin elde

edilmesi ve böylece hassas konumun elde edilmesi için birleştirilmesi için kullanılmıştır. Uyarlamalı matematiksel morfoloji ve Eğrilik Ölçeği Uzayı (CSS) ve kenar algılama yöntemi içeren çift-strateji bölme modeli (DSSM), daha iyi doğruluk ve sağlamlık için birbiriyle örtüşen hücrelerin bölünmesi için uygulanmıştır. Hücre çekirdeğinin sınıflandırılması için 4 şekle dayalı özellikler ve renk uzaylarına dayanan 138 yapısal özellik elde edilmiştir. Optimal özellik seti, SVM kullanılarak sınıflandırılmıştır (Wang ve ark., 2016).

Öztürk ve Akdemir tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada histopatolojik görüntülerden hücrelerin otomatik olarak yakalanması için özellik çıkarma algoritmalarının başarısı incelenmiştir. Bu amaçla gradyanların histogramı (HOG), maksimum kararlı ekstrem nokta bulma algoritması (MSER), ölçekten bağımsız özellik dönüşümü (SIFT) tekniği, hızlandırılmış segment testi özellikleri (FAST), ikili yerel özellikler (LBP) ve Canny kenar bulma algoritması kullanılmıştır. Tüm bu teknikler ile elde edilen özellikler görüntülere uygulanmıştır ve bu görüntüler Şekil 2.8’de görülmektedir (Ozturk ve Akdemir, 2018a).



Şekil 2.8. Öztürk ve Akdemir tarafından 2018 yılında sunulan özellik çıkarma algoritmalarının karşılaştırılması çalışması (Ozturk ve Akdemir, 2018a)

2.3. Otomatik Özellik Çıkarma Yöntemleri ile Histopatolojik Görüntü Analizi

Yapay zekâ, insanların kabiliyetleri sayesinde üstesinden geldiği birçok işi insan faktörü olmadan yapabilme kabiliyetine sahip bir bilgisayar algoritması olarak tanımlanabilir. Yapay zeka algoritmalarının geliştirilmesi aşamasının anlaşılması için uzmanların karar verme sürecinin incelenmesi gerekmektedir. Bir uzman karar verirken birçok duyusunu ve tecrübesini kullanmaktadır. Dokunarak, gözlemleyerek, koklayarak veya yapılan işe özel tekniklerle uzmanlar birçok özelliği elde etmektedir. İkinci aşamada ise tecrübelerini kullanarak bu özellikleri yorumlamaktadır. Yapay zekâ algoritmalarının

karar verebilmesi için de ilk olarak özellikler gerekmektedir. Özellik mühendisliği ile problem analiz edilerek gerekli özellikler belirlenebilmektedir. Bu işlemde öncelikle problem ve aranılan sonuçlar iyice analiz edilmektedir. Bununla birlikte oldukça fazla tecrübe gerektirmektedir. Bölüm 2.2’de belirtildiği üzere, aynı problem için özellik çıkarıcı uzmanın tecrübe ve bilgisine bağlı olarak farklı özellikler kullanılabilir. Fakat genellikle daha önce yapılan çalışmalardaki özellikler veya bu özelliklerin daha gelişmiş benzerleri kullanılmaktadır.

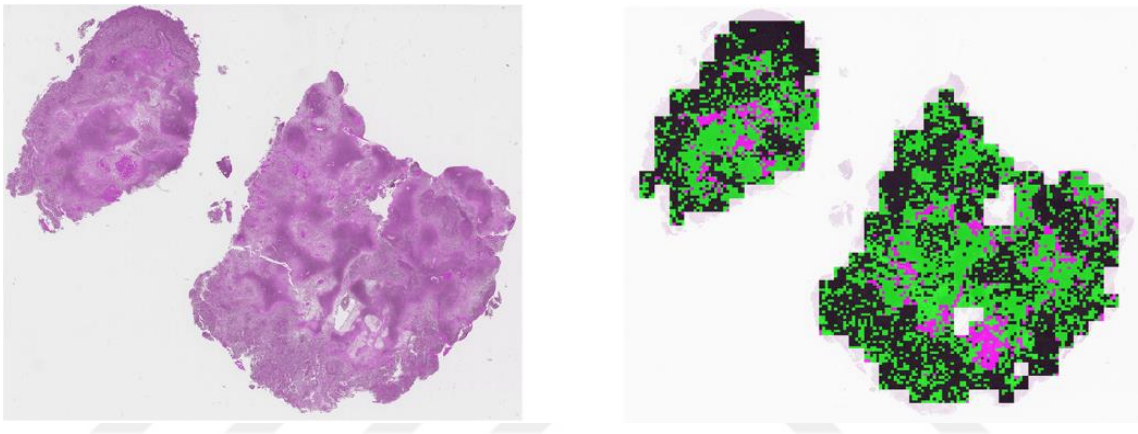
Yapay zekâ algoritmalarının eğitilmesi aşamasında kullanılan özellikler başarıyı oldukça etkiler. Bu sebeple daha fazla özellik kullanmanın sınıflandırma başarısı üzerine etkisi incelenmiştir. Basit olarak düşünüldüğünde kullanılan özellik sayısı arttıkça, problem ile ilgili bilgi miktarı artacağından, sınıflandırma başarısının da artacağı düşünülmektedir. Fakat kullanılan özellik sayısı arttıkça sınıflandırıcı algoritma için karmaşıklıkta artar ve daha fazla eğitim örneğine ihtiyaç duyulur. Daha kötü durum ise çözüm kümesi kombinasyonları artar ve özellikler arasındaki ayrıklık birbirlerini bastırabilir.

Yukarıda sayılan birçok dezavantaja sahip olan ve oldukça fazla matematiksel işlem gerektiren tecrübeye dayalı el ile özellik çıkarma yöntemleri son yıllarda otomatik özellik çıkarma yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla popülerliğini kaybetmiştir. Otomatik özellik çıkarma yöntemleri manuel olarak özellik çıkarmaya ve ek bir sınıflandırmaya ihtiyaç duymamaktadır. Kendi içerisinde en ideal özellikleri belirlemekte ve daha sonra kendi içerisindeki sınıflandırıcı ile bu özellikler sınıflandırılmaktadır. Kullanılan sınıflandırıcıya göre eğitim işlemi ve özelliklerin üretilmesi prosedürü gerçekleştiğinden oldukça etkili bir yöntemdir. Otomatik özellik çıkarma yöntemleri özellik mühendisliğine, özellik azaltmaya ve ek sınıflandırıcılara ihtiyaç duymamaktadır. Bu sebeple manuel özellik çıkarma yöntemlerinin sahip olduğu dezavantajların aşılmasını sağlamıştır. Derin öğrenme ve sözlük öğrenme son yıllarda otomatik özellik çıkarma ve sınıflandırma yöntemlerinin en sık rastlanan başarılı örneklerindedir. Bu algoritmalar kendi başlarına yapay zekâ algoritmaları olarak adlandırılabilir.

Konvolüsyonel yapay sinir ağları görüntü işleme için kullanılan derin öğrenme yapısıdır. İçerdiği katmanların konvolüsyon işlemi ile uygulanmasından dolayı görüntüler için oldukça uygun bir algoritmadır. Bu sebeple son yıllarda gerçekleştirilen görüntü işleme çalışmalarının birçoğunda bu mimariye rastlanmaktadır.

Nayak ve ark. 2013 senesinde histopatolojik görüntülerde tümör, nekroz gibi farklı özelliklere sahip görüntü bölümlerinin birbirlerinden ayrılarak istatistiksel olarak

temsil edilmesi üzerine bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada kısıtlı Boltzman makinesi seyreklik katsayıları eklenerek görüntü bölümlerinin özellikleri etiketsiz olarak otomatik olarak öğrenilmektedir. Bunun yapılabilmesi için sözlük adı verilen ve görüntüden otomatik olarak kesilen bölümleri tanımlayan görüntü parçaları çıkarılmaktadır. Bu sözlüklerin güncellenmesi için bir katsayılar matrisi kullanılmaktadır. Sözlükteki her özellik satırı tanımlayıcı katsayılar matrisi ile çarpıldığında görüntüdeki ilgili kısım oluşmaktadır. Bu prensibe göre algoritmadaki katsayılar otomatik olarak güncellenmektedir. Şekil 2.9'da önerilen algoritma ile elde edilen sınıflandırma sonuçları görülmektedir (Nayak ve ark., 2013).



Şekil 2.9. Nayak ve ark. tarafından önerilen algoritmanın sonuçları. (siyah renk tümörü, pembe renk nekrozu, yeşil renk nekroza dönüşen bölgeleri temsil eder) (Nayak ve ark., 2013)

Ciresan ve ark tarafından 2013 yılında sunulan çalışmada meme histolojisi görüntülerinde mitoz bölünmeyi tespit etmek için konvolüsyonel sinir ağlarını kullanmışlardır. Önerilen çalışmada orijinal olarak renkli görüntüler kullanılmıştır. Önerilen mimarinin eğitilmesi ve özellikleri otomatik olarak üretilip sınıflayabilmesi için görüntülerden kesilen küçük görüntü parçaları kullanılmıştır. Bu görüntü parçaları merkeze yakın halde bulunan ve mitoz içeren hücre çekirdekleri içermektedir (Ciresan ve ark., 2013).

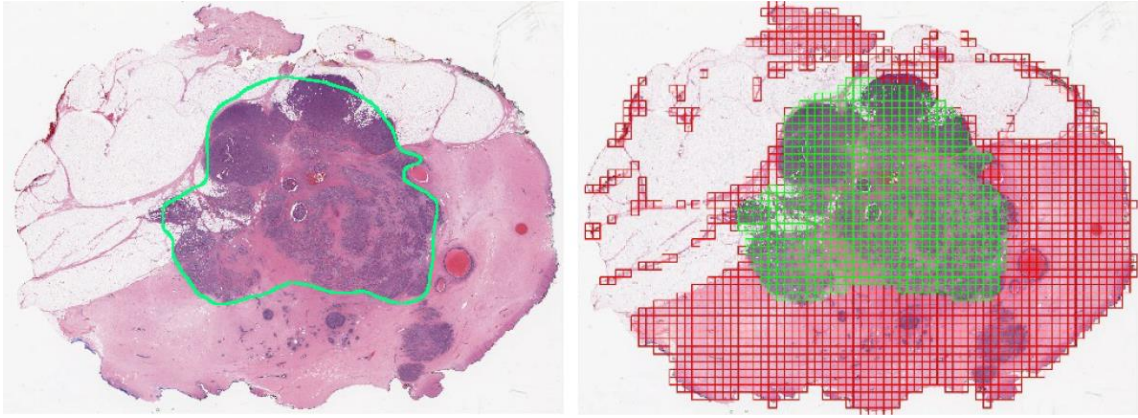
Chang ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada histopatolojik görüntü yapısı içerisinde bulunan tümör, stroma, nekroz gibi farklı bölgelerin sınıflandırılması için toplu görüntü etkisine dirençli bir otomatik özellik öğrenme yöntemi önermişlerdir. Önerilen yöntem yığılmış öngörülü seyrek ayrışma modeline göre her bölgenin fenotipini o bölgenin tanımlayıcı imzası olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla bir fonksiyonlar kümesi,

bir ayrık kodlar matrisi ve bir merkez ayarı matrisi kullanılmaktadır. Buradaki optimizasyon probleminde en uygun ayrık kodlar elde edilmesi amaçlanmaktadır (Chang ve ark., 2013).

Malon ve Cosatto 2013 yılında yaptıkları çalışmada histolojik görüntülerdeki hücre yapılarını inceleyerek mitoz bölünme olaylarını ve mitoz ile ilgisi bulunabilecek hücrelerin tespiti üzerine çalışmışlardır. Önerilen yöntem ilginç bir biçimde, manuel olarak çıkarılan özellikler ile konvolüsyonel sinir ağları tarafından otomatik olarak çıkarılan özelliklerin birleştirilmesi esasına dayanmaktadır. Manuel olarak çıkarılan düşük seviye özellikler zaten CNN mimarisinin ilk katmanlarında elde edilmektedir. Yine CNN mimarisi özellikleri otomatik olarak çıkardıktan sonra sınıflandırmaktadır. Bu çalışmada ise CNN tarafından otomatik olarak çıkarılan özellikler ile manuel olarak çıkarılan özellikler birleştirildikten sonra destek vektör makineleri ile sınıflandırılmıştır. (Malon ve Cosatto, 2013).

Xing ve ark. 2014'te karmaşık varyasyonları sebebiyle incelenmesi ve takibi oldukça zor olan Ki-67 sayımı için otomatik bir yöntem önermişlerdir. Önerilen yöntem hem tümörlü hücrelerin hem de normal hücrelerin sayımını ve sınırlarını belirlemektedir. Bu işlem için çevrimiçi olarak seyreltilmiş sözlük öğrenme yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada, sözlükler ve ayrık kod matrisleri sayesinde özellikler otomatik olarak elde edilmektedir. Otomatik çıkarılan özelliklerin başarısı diğer manuel yöntemler ile karşılaştırılmış ve otomatik özellik çıkarma yöntemlerinin daha başarılı olduğu gösterilmiştir (Xing ve ark., 2014).

Cruz-Roa ve ark. tarafından 2014 senesinde yapılan çalışmada meme kanserinin tüm slayt görüntülerinde invaziv duktal karsinom (IDC) doku bölgelerinin otomatik olarak saptanması ve görsel analizi için derin öğrenme yaklaşımı sunulmuştur. Lineer CNN mimarisinin eğitilmesi için histopatolojik görüntülerden birbirleri ile örtüşmeyen 100x100 piksellik görüntü parçaları kesilmiştir ve bu parçalarla eğitimi işlemi gerçekleştirilmiştir. Son olarak ise görüntü üzerinde elde edilen bölgeler ile olasılık haritası oluşturulur. Şekil 2.10'da önerilen olasılık haritası sistemi görülmektedir (Cruz-Roa ve ark., 2014).



Şekil 2.10. Cruz-Roa ve ark. tarafından önerilen algoritmanın sonuçları. (kırmızı kareler pozitif örnekleri, yeşil kareler ise negatif örnekleri temsil eder) (Cruz-Roa ve ark., 2014)

Zhou ve ark. tarafından 2014 yılında sunulan çalışmada histopatolojik görüntülerde oluşan çeşitli problemlerin (lekelenme, boya ton dengesizliği, sabitleme problemi gibi) sınıflandırma başarısını etkilediğinden bahsedilmiş ve bu etkilerin olumsuzluklarını ortadan kaldıran bir algoritma önerilmiştir. Önerilen yöntem konvolüsyonel ayırık kodlamaya dayalı olan çok boyutlu bir özellik öğrenme algoritmasıdır. Özelliklerin öğrenilmesi aşaması çeşitli skala ve dağınık alanlardaki özellikler uzamsal piramit karşılaştırma yöntemi desteğiyle eğitim gerektirmeksizin gerçekleştirilmektedir. Son olarak ise, öğrenilen özellikler doğrusal destek vektör makineleri kullanılarak sınıflandırılır (Zhou ve ark., 2014).

Wang ve ark. 2014 senesinde meme kanseri hastalığının derecesinin tespit edilmesi için mitoz bölünme geçiren hücrelerin sayımı üzerine otomatik özellik öğrenme tabanlı bir modeli CNN mimarisi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada meme histolojisi görüntüleri 80x80 piksellik görüntülere ayrılmakta ve bu görüntü parçalarından CNN ile otomatik olarak özellikler elde edilmektedir. İkinci adımda ise histopatolojik görüntü 30x30 piksellik görüntü parçalarına ayrılmakta ve her parçadan manuel olarak özellikler çıkarılmaktadır. Son olarak tüm bu özellikler ayrı ayrı üç ayrı sınıflandırıcı ile sınıflandırılır. Her sınıflandırma sonucu değerlendirilerek olasılıksal olarak bir sonuç üretilmektedir (Wang ve ark., 2014a).

Vu ve ark. 2015'te histopatolojik görüntülerdeki karmaşık özelliklerin otomatik olarak öğrenilmesi için bir yöntem önermişlerdir. Önerilen yöntem her sınıf için ayrı ayrı sınıf tabanlı özellikleri otomatik olarak belirlemekte ve düşük karmaşıklık ile çalışmaktadır. Önerilen ayırıcı özellik-tabanlı sözlük öğrenme tekniğinin çalışma

mantığının temelinde sözlük öğrenme ilkeleri yatmaktadır. Önerilen yöntemin en önemli avantajı sınıflar arası farkı artırmak ve sınıflar içindeki benzerlik oranının artırılması sayesinde sınıflandırma başarısının artırılmasıdır (Vu ve ark., 2015).

Xie ve ark. tarafından 2015 senesinde yapılan çalışmada birçok histopatolojik görüntü analizi çalışmasında gerçekleştirilen hücre tespiti çalışması için yeni bir derin öğrenme yapısı önermişlerdir. Önerilen algoritma sayesinde birbirleri ile temas halinde olan hücreler, homojen arka plana sahip olmayan hücre alanları ve çeşitli boyutlara sahip hücreler yapısal regresyon ile zenginleştirilmiş konvolüsyonel sinir ağı mimarisi ile tespit edilmektedir. Önerilen yöntem diğer yöntemlerdeki gibi kesin sınıflandırma sonuçları üretmek yerine her görüntü parçası için yakınlık sonuçları üretmekte ve bunlara göre tahmin üretmektedir (Xie ve ark., 2015).

Su ve ark. 2015 senesinde meme kanseri incelemesi için kaydedilen histopatolojik görüntülerin analizinde kullanılmak üzere hızlı taramalı konvolüsyonel sinir ağları adını verdikleri bir mimari önermişlerdir. Yazarlar, büyük boyutlu görüntülerin analizinde CNN kullanmanın oldukça zahmetli olduğu ve zaman alıcı olduğu fikri üzerine yoğunlaşmış, bu problemlerin üstesinden gelmek için performanstan ödün vermeden bazı hesaplamaları orijinal mimariden çıkarmışlardır. Bu işlemi ise konvolüsyon ve pooling pencerelerinin kaydırılması aşamasında benzerlik oranlarından yararlanarak gerçekleştirmişlerdir. Önerilen algoritmanın histopatoloji görüntüleri üzerindeki sonuçları analiz hızının arttığını göstermektedir (Su ve ark., 2015a).

Song ve ark. tarafından 2015 senesinde yapılan çalışmada histopatolojik görüntülerde bölütleme başarısını arttırmak için çoklu konvolüsyonel sinir ağı yapısı ve grafik bölümlenme esaslı algoritma kullanmışlardır. Önerilen çok ölçekli CNN yapısı ölçek özelliklerine göre değişmez özelliklerin çıkarılması ve her piksel için bölge sınırları belirlenmesini sağlamaktadır. Bu işlem için YUV renk uzayındaki her bir renk kanalına otomatik özellik çıkarma işlemi uygulanmaktadır. Grafik bölümlenme esaslı algoritma ise, CNN tarafından elde edilen kaba segmentasyon sonuçlarının uygunlaştırılmasını sağlamaktadır. Bunun için önceden bazı kurallar tanımlanmıştır ve bu kurallar görüntüye uygulanır (Song ve ark., 2015).

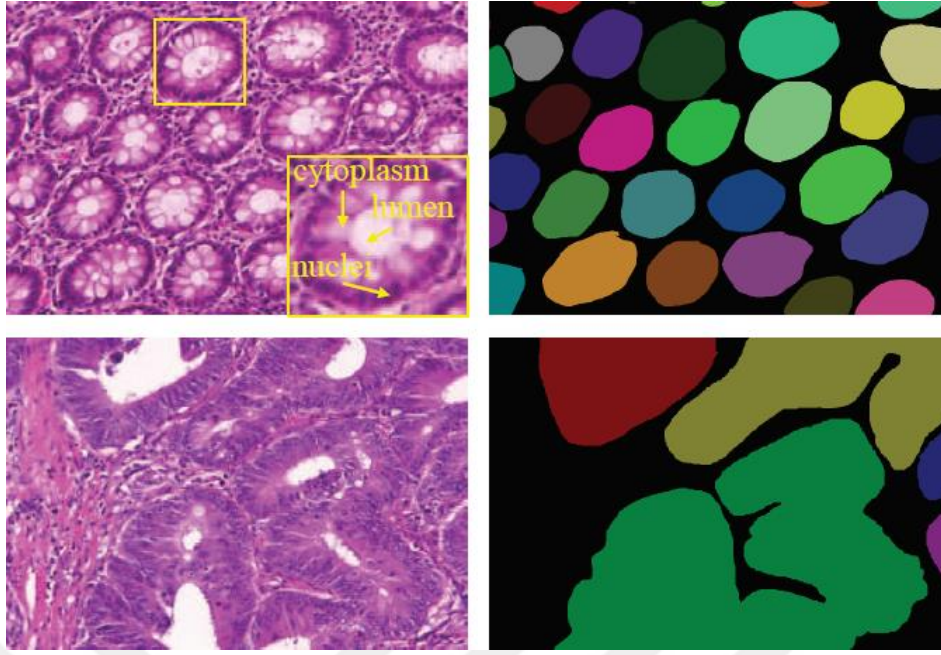
Su ve ark. 2015 yılında hücrelerin tespit edilmesi ve bölütlenmesi için otomatik bir teknik sunmuşlardır. Önerdikleri yöntem geçici şablonlar ve istiflenmiş gürültü giderici bir kodlayıcı (stacked denoising autoencode) modüllerinden oluşmaktadır. Önerilen yöntemin temeli olan seyrek kodlama, şekil varyasyonlarını ele alarak sözlükteki şekilsel bilgilerin doğrusal olarak kodlanmasını sağlamaktadır. Geçici

şablonlar ise birbirlerine temas eden hücreler için kullanılmaktadır. Sonuç olarak, seyrek kodlama ile sözlükten öğrenilen özellik bilgileri otokodlayıcı ile segmente edilmektedir (Su ve ark., 2015b).

Rezaeilouyeh ve ark. tarafından 2016 senesinde önerilen çalışmada meme kanserinin tespiti ve prostat kanserinde Gleason büyümesinin derecesini tespit etmek için bir CNN mimarisi ve Shearlet parametreleri kullanılmıştır. İlk olarak Shearlet dönüşümü ile Shaerlet katsayılarının fazları ve büyüklükleri elde edilmiştir. Elde edilen bu parametreler ve orijinal görüntüler ile CNN mimarisi eğitilmiştir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Shaerlet katsayıları ile desteklenen derin ağ, daha iyi öğrenmiş ve problemi genelleyebilmiştir. Bu sayede üretilen sonuçlar daha başarılı olmuştur (Rezaeilouyeh ve ark., 2016).

Hou ve ark. 2016 yılında oldukça büyük boyutlu olan histopatolojik görüntülerin parçalara ayrılarak sınıflandırıldığı bir çalışma önermişlerdir. Önerilen çalışmada CNN mimarisinin büyük boyutlu görüntülerin sınıflandırılması için büyük kapasitelerdeki donanım ihtiyacı duyduğu için ve analizin oldukça uzun süreceği için, görüntüyü parçalara ayırıp sonradan birleştirmeyi önermişlerdir. Buradaki en önemli problem ise birleştirme işleminde yaşanan sorunlardır. Bu amaçla beklenti maksimizasyonu (EM) adını verdikleri bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem ile her görüntü parçasının uzamsal bileşenleri belirlenmekte ve birleştirme işlemi gerçekleştirilmektedir (Hou ve ark., 2016).

Chan ve ark. tarafından 2016 senesinde histopatolojik görüntülerdeki adonekarsinom derecesini ölçmek için otomatik bir çalışma önerilmiştir. Bu amaçla, görüntüdeki bölgelerin tespit edilmesi ve renklendirme yöntemiyle birbirlerinden ayırt edilmesi olmak üzere iki adet görev tek bir derin öğrenme mimarisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan derin öğrenme yapısı ilk olarak her nesnenin kenar bileşenlerini tespit etmektedir. Daha sonra ise görüntü içerik bilgisi kullanılarak her nesnenin birbirinden ayırt edilebilmesi sağlanmıştır. Gerçekleştirilen çalışma Şekil 2.11'de görülmektedir (Chen ve ark., 2016).



Şekil 2.11. Chen ve ark. tarafından 2016 senesinde önerilen algoritmanın sonuçları (Chen ve ark., 2016)

Bayramoglu ve ark. tarafından 2016 yılında histopatolojik görüntülerin kayıt çözünürlüğünden bağımsız olarak analiz edilebilmesini sağlayan bir derin öğrenme yöntemi sunulmuştur. Önerilen yöntem eğitim aşamasında aynı bölgenin dört adet farklı çözünürlükteki halini kullanmaktadır. Böylece sınıflandırılan bölgenin etrafındaki alanların daha ayrıntılı incelenmesi ve hücreler olarak daha anlamlandırılabilir olması sağlanmaktadır. Sonuç olarak ise önerilen yöntemin değerlendirilebilmesi için tek görevli CNN ve çok görevli CNN mimarileri ayrı ayrı kullanılmıştır (Bayramoglu ve ark., 2016).

2016 senesinde yine mitoz bölünme tespiti ile ilgili çalışmalar devam etmiştir ve yöntemlerin gelişmesi daha zorlayıcı görüntülerde mitoz tespitinin önünü açmıştır. Albarqouni ve ark. 2016'da gerçekleştirilen çalışmada kütleli kaynaklı (crowdsourcing) bir algoritmayı CNN mimarisine ekleyerek histopatolojik görüntülerdeki kütlelerin otomatik olarak çoğaltılması üzerine bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Böylece eğitim aşamasında daha fazla veri kullanabilmeyi olanaklı hale getirmişlerdir. Bu yöntemi mitoz bölünme için özel bir ağ geliştirmek için denemişlerdir (Albarqouni ve ark., 2016).

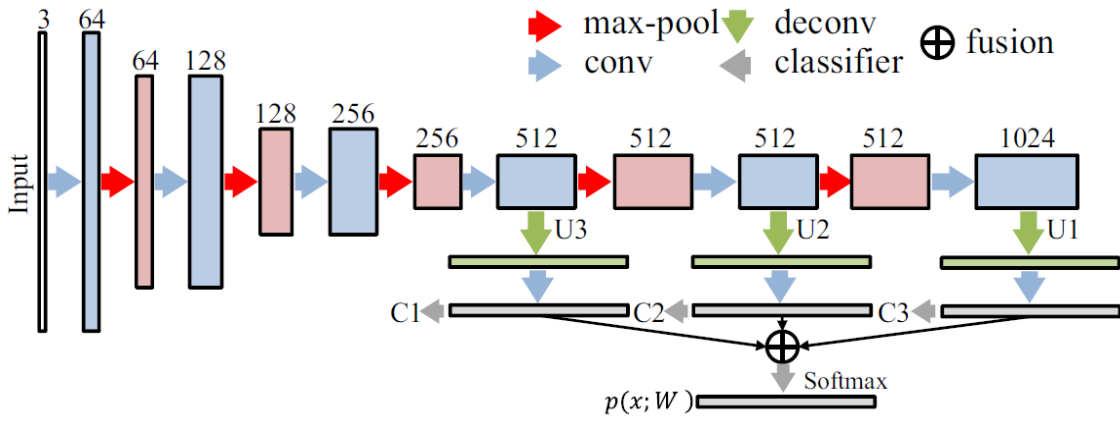
Vu ve ark. 2016 senesinde histopatolojik görüntülerde tümör büyümesinin takibi için özellik tabanlı bir sözlük öğrenme tekniği önermişlerdir. Buna göre önerilen sözlük öğrenme tekniğinin temelini her sınıfa özel olarak oluşturulan sözlükler oluşturmaktadır. Böylece sınıflar arasındaki ayırım karmaşıklığının önüne geçilmiş olur. Her sınıf için

üretilecek bir sözlük temsil ettiği sınıfı çok iyi algılayabilirken diğer sınıflarla ilgili özelliklerin çok azını tanıyabilmektedir (Vu ve ark., 2016).

2017 yılına gelindiğinde derin öğrenme algoritmaları neredeyse her alana yayılmış ve popülerliği oldukça fazla hale gelmiştir. Bu dönemde bilinen tüm derin öğrenme mimarileri kullanıldığından araştırmacılar, derin öğrenme mimarileri geliştirme ve yeni eklemeler yoluna gitmişlerdir. Diğer yandan ise bazı araştırmacılar sadece probleme özel derin öğrenme yapıları geliştirme yolunu tercih etmişlerdir. Shi ve ark. tarafından yapılan ve 2017 senesinde yayınlanan çalışmada daha önceki yıllarda sunulmuş olan temel bileşen analizi ağı (PCAnet) farklı eklentiler ile geliştirilmiştir. Renkli histopatolojik görüntülerin analizi için renk dokularının ikili etiketleme sistemi için kullanıldığı bir sistemin orijinal PCAnet yapısına eklenmesi ile yeni model oluşturulmuştur. Görüntünün R, G ve B kanalları için ayrı birer PCAnet uygulanması ise hesap yükünün artmasına sebep olmuştur (Shi ve ark., 2017).

Pan ve ark. tarafından 2017'de sunulan histopatolojik görüntülerde hücre bölütleme çalışmasında ise seyrek yeniden yapılandırma (sparse reconstruction) metodu ve derin öğrenme mimarisi birlikte kullanılmıştır. İlk olarak histopatolojik görüntü arkaplanının çıkarılması ve hücre çekirdeklerinin koordinatlarının belirlenmesi için seyrek yeniden yapılandırma tekniği kullanılmıştır. Daha sonra ise arka arkaya bağlanmış CNN mimarisi ile eğitim işlemi gerçekleştirilmiştir. Son olarak ise bazı morfolojik yöntemler ile bölütleme işlemi tamamlanmıştır (Pan ve ark., 2017).

Chen ve ark. tarafından 2017 yılında sunulan çalışmada histopatolojik görüntüler içinde bulunan bezeler ve hücreler gibi nesnelerin morfolojik özellikleri kapsamında bir örnekleme segmentasyonu (instance segmentation) çalışması gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada iki adet ana amaç bulunmaktadır: bahsedilen nesnelerin doğru olarak tahmin edilmesi ve birbirinden bağımsız olan her ayrı nesnenin farklı renklerle ifade edilmesi. Diğer bir önemli husus ise birbirlerine yakın olan nesnelerinin renklerinin birbirlerinden farklı olmasıdır. Bütün bu bahsedilen görevlerin tek bir derin öğrenme ağında gerçekleştirilebilmesi için doğrusal ağ yapısına ekledikleri ek katmanlar kullanmışlardır. Son aşamada ise 3 adet ek katmanın ürettiği bilgileri birleştirmişlerdir. Önerilen teknik Şekil 2.12'de görülmektedir (Chen ve ark., 2017).



Şekil 2.12. Chen ve ark. tarafından 2017 senesinde önerilen instance segmentasyon mimarisi (Chen ve ark., 2017)

Zhang ve ark. 2017 senesinde önerdikleri çalışmada servikal hücrelerin sınıflandırılması için özel bir derin öğrenme mimarisi tasarlamışlardır. Önerilen çalışmaya göre görüntüdeki tüm hücreler normal ve normal olmayan olmak üzere iki ayrı sınıfa atanmaktadır. Önerilen ağ, ilk olarak literatürdeki nesne yakalama veri setleri kullanılarak eğitilmiştir. Bunların üstüne ise servikal kanser veri seti kullanılarak önerilen ağ tekrar eğitilmiştir. Eğitim sırasında her örneklenen alt görüntüde, tespit edilen hücrelerin görüntü merkezlerinde kalması sağlanmıştır. Önerilen algoritma tarafından üretilen %98.3'lük başarı, servikal hücre sınıflandırması alanında o seneye kadar elde edilmiş en yüksek başarılarından biridir (Zhang ve ark., 2017a).

Xu ve arkadaşları tarafından 2017 senesinde sunulan çalışma histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması, bölütlenmesi ve özellik görselleştirmesi gibi birçok görevi aynı anda gerçekleştirebilmektedir. Yazarlar ilk olarak, derin CNN mimarisinin aktivasyon özelliklerini çıkarmaktadır. Çıkarılan bu özellikler bir veri setinde daha sonra kullanılmak üzere biriktirilir. Biriktirilen bu özellikler, histopatolojik görüntülerin sınıflandırılmasında ve segmentasyonunda kullanılmaktadır. Aynı zamanda yapının anlaşılabilirliği için her özelliğin veri setinden çekilip görselleştirilmesine olanak sağlanmaktadır (Xu ve ark., 2017).

Sharma ve ark. 2017'de gastrit kanseri için uygun olan derin öğrenme mimarisinin seçimi için deneysel bir çalışma ortaya koymuşlardır. Bu amaçla ilk olarak ellerindeki eğitim verisinin artırılması için veri çoğaltma (data augmentation) yöntemi kullanmışlardır. Bu yöntemden sonra literatürdeki uygun olan tüm derin öğrenme mimarilerini kendi problemleri için denemişlerdir. En yüksek doğruluk değerini üreten

mimari seçilerek, gerekli uygunlaştırmalar yapıldıktan sonra sınıflandırma işlemi yapılmıştır (Sharma ve ark., 2017).

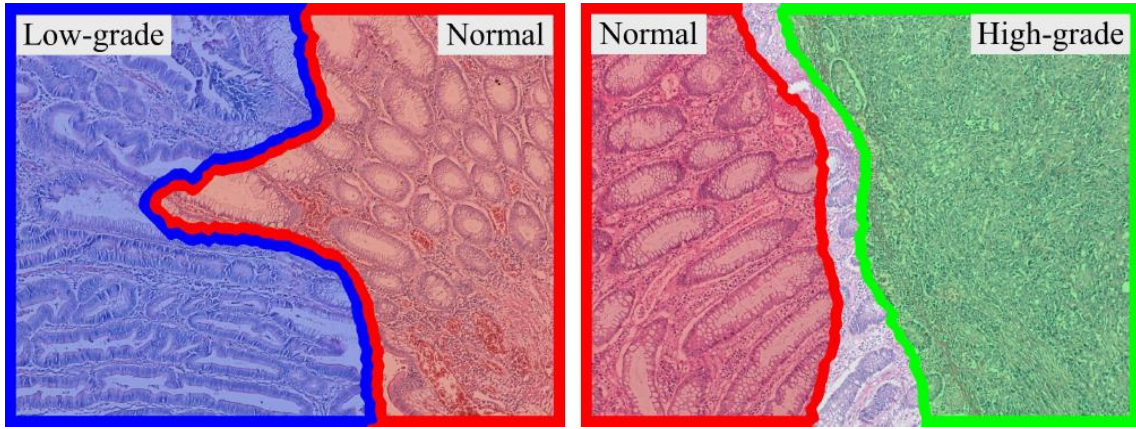
2018 yılında da bir önceki yıldaki eğilim devam etmiştir. Fakat histopatolojik görüntülerin insan sağlığı için oldukça önemli olması ve kendi içlerinde oldukça önemli zorluklara sahip olması daha fazla araştırmacının bu konuya dâhil olmasına yol açmıştır. Lin ve ark. 2018 senesinde meme kanseri tespiti için tam boyutlu histopatolojik görüntülerde (WSI) metastaz analizine göre çalışan ScanNet adını verdikleri bir derin öğrenme mimarisi önermişlerdir. Önerilen mimari hem mikro hem de makro metastazların doğru tespitini yapabilme kabiliyetine sahip ve günümüz gereksinimlerini karşılayabilecek kadar hıza sahiptir. Önerilen mimarinin başarısı ve hızındaki en önemli etken eğitim aşamasında kullanılan asenkron örnekleme yöntemi ve sabit negatif madenciliğidir (Lin ve ark., 2018).

Mehta ve ark. tarafından 2018 yılında sunulan konferans bildirisinde meme kanseri biyopsi örneklerinin anlamlı hale getirilmesi için bir semantik segmentasyon tekniği önerilmiştir. Önerilen yöntemin çalışma stratejisi kodlayıcı-kod çözücü ikileminden oluşmaktadır. Fakat bu yöntemin orijinal hali ile kullanılması görüntü boyutlarından dolayı mümkün değildir. Bunun için dört adımlı bir modifikasyon uygulanmıştır. İlk olarak, bilgi kaybının önlenmesi için giriş ek kodlayıcı katmanı eklenmiştir. İkincisi, kodlayıcı ve kod çözücü arasına yoğun bağlantı dokusu eklenmiştir. Üçüncü adımda, ayrık kod çözücü çok seviyeli özelliklere uygun hale getirilmiştir. Son olarak, çok çözünürlüklü bir ağ eklenmiştir (Mehta ve ark., 2018).

Chakravarty ve ark. tarafından 2018 senesinde önerilen çalışmada RAC-net adı verilen ve histopatolojik görüntüler dahil olmak üzere neredeyse bütün biyomedikal görüntülerin segmentasyonu için kullanılabilen bir CNN mimarisi önerilmiştir. Önerilen yöntem tekrarlamalı yapay sinir ağlarının bir kombinasyonundan oluşmaktadır. Temel olarak seviye temelli deforme modellerinin ürettiği sonuçların daha kararlı olarak üretilmesini sağlamaktadır. CNN mimarisinden daha farklı olduğunu iddia etmesine rağmen, bu çalışmada yine konvolüsyon katmanları, havuzlama katmanları, aşağı örnekleme ve yukarı örnekleme algoritmaları kullanılmıştır (Chakravarty ve Sivaswamy, 2018).

Sari ve Gunduz-Demir tarafından 2018 senesinde yayınlanan yöntem kolon kanseri görüntülerinin otomatik olarak sınıflandırılmasını içeren bir derin öğrenme yöntemidir. İlk olarak alan spesifik ön bilgiler kullanarak alt-alanların öne çıkan kısımları tespit edilmiştir. Daha sonra derin öğrenme mimarisi kullanılarak bu alanlar nicelenerek

özellikleri çıkarılmıştır. Bu çalışmanın görsel sonuçları Şekil 2.13'te görülmektedir (Sari ve Gunduz-Demir, 2018).



Şekil 2.13. Sari ve Gunduz-Demir tarafından 2018 senesinde önerilen çalışmanın görsel sonuçları (Sari ve Gunduz-Demir, 2018)

Janowczyk ve ark. 2018 yılında sundukları çalışmada derin öğrenme algoritmalarının histopatolojik görüntüler gibi yüksek çözünürlüklü görüntülerin analizinde oldukça zorlanması ve bu işlemin aylar sürmesi probleminin aşılması için farklı bir yaklaşım önermişlerdir. Önerilen algoritmaya göre, farklı çözünürlüklerde kaydedilen histopatolojik görüntülerin düşük çözünürlükleri için eğitim işlemi yapılacak, yüksek çözünürlükteki halleri üzerinde ise işaretleme yapılacaktır. Bu sayede analiz süresi %85 oranında azalacaktır. Önerilen teknikte otomatik özelliklerin çıkarıldığı derin öğrenme algoritması olarak en basit yapılardan biri olan AlexNet kullanılmıştır (Janowczyk ve ark., 2018).

Sudharshan ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada hem hastalara hem de hastalara ait histopatolojik görüntülerin özelliklerine bakarak bir kanser sınıflandırması yapılmaktadır. Bunun için zayıf bir biçimde eğitilmiş çoklu örnek öğrenme algoritmasından yararlanılmıştır. Çalışmanın ana amacı her hastadan alınan örneklerin aynı biçimde ve kesin özelliklerle değerlendirilmesi yerine, hastaya özel incelemenin daha başarılı sonuçlar üreteceğini kanıtlamaktır. Bu amaçla her örnek görüntü parçası için bir adet tekli örnek algoritması kullanılmıştır. Daha sonra tüm bu katmanların çıkışları çoğunluk seçimi metodu ile birleştirilmiştir. Çoğunluk oylayıcı bu seçim algoritması tarafından iyi huylu veya kötü huylu tümör olmak üzere iki adet sonuç üretilir (Sudharshan ve ark., 2019).

Das ve ark. 2019 senesinde erken teşhisin hayati önem taşıdığı kanserin erken teşhisi için bir yöntem sunmuşlardır. Önerilen yöntem meme kanserinin aşamalarını ve büyümesini tespit edebilen bir sözlük öğrenme algoritması temeline dayanmaktadır. Önerilen sözlük öğrenme algoritması otomatik olarak simetrik pozitif tanım (SPD) matrislerinin parametrelerini üretmektedir. SPD matrisleri daha önce yapılmış çalışmalarda kanserin dokusunu ve özelliklerini başarılı bir biçimde temsil edebildiklerini göstermiştir. Bu amaçla bu matrislerin otomatik olarak belirlenmesi tespit ve aşama tespiti için başarılı sonuçlar üretmiştir (Das ve ark., 2019).

Hou ve ark. tarafından 2019 senesinde gerçekleştirilen çalışmada ayrık otomatik kodlayıcılar ile konvolüsyon özelliği birleştirilerek kararlı bir kanser tespit yöntemi önerilmiştir. Bu çalışmanın en güçlü tarafı hücre tespiti ve histopatolojik doku özellikleri çıkarma işleminin otomatik olarak ve aynı anda yapılabilmesidir. Önerilen algoritma görüntü içerisindeki hücrelerin çekirdeklerini tespit eder ve hücre etrafındaki dokunun özelliklerini çıkararak bunları ayrık özellik haritalarına kodlamaktadır. Tüm bu işlemler için uygulanan prosedür hiçbir eğitim işlemi gerektirmemektedir. Önerilen yöntem etiketleme maliyetlerinden %95 oranında kar edilmesini sağlamaktadır (Hou ve ark., 2019).

Abdelsamea ve ark. tarafından 2019'da yayınlanan çalışma tümör epitelyal dokusunun otomatik olarak görüntü içerisinde bölütlenmesi için otomatik bir yöntem içermektedir. Önerilen yöntemin en güçlü tarafı görüntü içerisindeki bozucu çevresel faktörlerden etkilenmeden kararlı bir biçimde bölütleme yapabilmesidir. Bunun için sıralı tarz bir algoritma yapısı ile segmentasyon gerçekleştirilmiştir. Önerilen algoritmanın ilk parçasında anlamlı olan bilgiler kodlanarak eşsiz ve değişmez özellikler elde edilmiştir. İkinci parçasında ise bulanık C-araçları tekniği tabanlı yöntem ile bölge sınırlarının belirlenmesidir (Abdelsamea ve ark., 2019).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Tez çalışmasında önerilen derin öğrenme yöntemlerinin test edilmesi için iki ayrı veri seti kullanılmıştır. Bu veri setlerinden ilki mitoz bölünme analizi için kullanılan mitoz bölünme veri setidir. Kullanılan ikinci ve ana veri kümemiz ise meme kanseri testi yapılmak üzere alınmış histopatolojik görüntüleri içeren histopatolojik görüntüler veri kümesidir. Bu iki adet veri kümesine dair ayrıntılı bilgiler ve bu tez çalışmasında kullanılmak üzere hazırlanma aşamaları bölümler halinde açıklanmıştır.

3.1.1. Mitoz veri kümesi ve hazırlanması

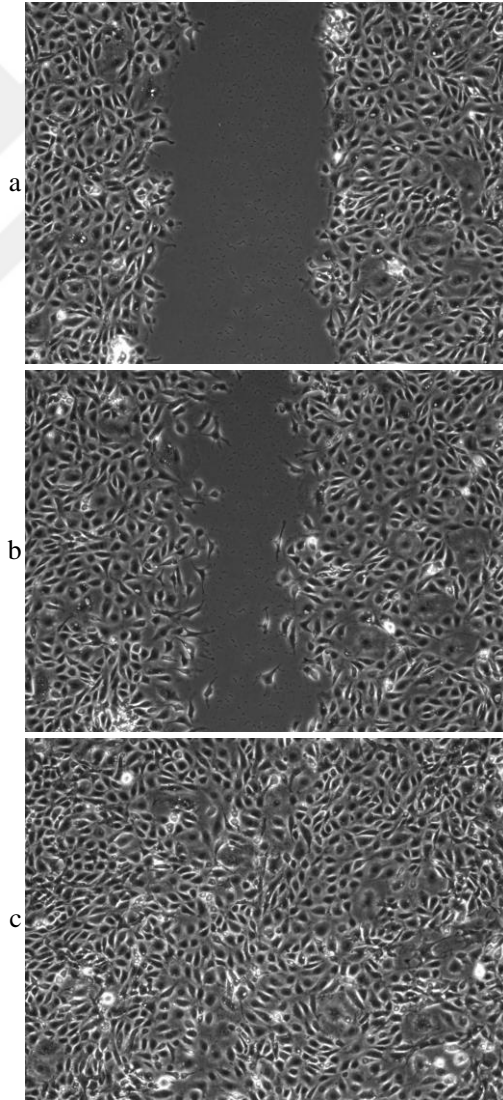
Mitoz bölünme olayının takip edilmesi için sığır aort endotel hücreleri (BAEC) ve C2C12 miyoblastik kök hücreleri (ATTC, Manassas, VA) deneyler için kullanılmıştır. Kullanılan veri seti herkese açıktır ve bilimsel çalışmalar için izin alındığı takdirde kullanılabilir (Huh ve ark., 2011a; Liu ve ark., 2012a). Hücreler DMEM %10'luk sığır serumu (Invitrogen, Carlsbad, CA) ve %1'lik PS içinde büyütülmüşlerdir. Tüm hücreler nemlendirilmiş bir kuluçka makinesinde 37° C ve % 5 CO₂'de tutulmuştur. BAEC görüntülerinde aslında incelenen alan bir yaraya sahiptir ve bu yaralanan bölge hücrelerle kaplıdır. İnceleme sırasında hücrelerin bölünerek yaralanan bölgeyi kapatması incelenmektedir. Yaralanan bölge onarıldıktan sonra hücrelerin bölünmeye son vermesi gerekmektedir.

BAEC veri seti temel olarak iki biçimde kayıt altına alınmıştır. İlk olarak tüm bölünme işlemlerinin kayıt altına alındığı video görüntüleridir. İkinci kayıt tekniğinde ise bu video dosyasından elde edilmiş ardışık haldeki birçok görüntüdür. İkinci teknikte oluşturulmuş veriseti ardışık görüntülere sahip 5 dosyadan oluşur. Her dosya ayrı bir olayı incelemektedir. Her olay 210 adet görüntü karesini içerir.

C2C12 bölümünde ise her olay için 1013 adet ardışık görüntü bulunmaktadır. Kök hücre görüntüleri her 5 dakikada bir 5X, 0.15 N.A. ile donatılmış bir faz kontrast mikroskopu kullanılarak yakalanmıştır ve bu işlem yaklaşık 3.5 gün kadar sürmüştür. Her görüntü, 1.3 mikrometre/piksel çözünürlüğe sahiptir ve görüntülerin orijinal boyutları 1392×1040 pikseldir. Görüntülerdeki tüm mitotik olayların tespiti uzman bir biyolog tarafından gerçekleştirilir ve fazların temel gerçek görüntüleri oluşturulur. Her görüntü

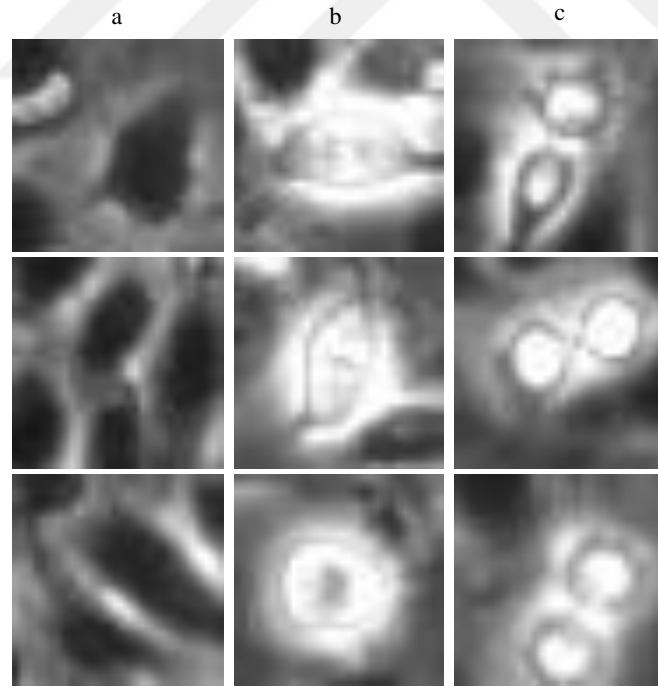
üzerinde mitoz başlangıcı ve hücrelerinin ayrılması aşamaları belirlenir fakat bölünmemiş faz için herhangi bir işaret yoktur.

Kullanılan mitoz veri setinden bazı örnek görüntüler Şekil 3.1’de görülmektedir. Bu şekil incelendiğinde birçok hücre görülmektedir. Bu hücreler incelendiğinde yaralı ve hücre içermeyen bölgeye doğru bir hücre hareketi gözlemlenmektedir. Bu hücrelerin amacı yaralı olan bölgeye ilerlemek ve çoğalmaktır. Böylece yaralı bölge hızlıca iyileşecektir. Hücrelerin temel görevlerinden birisi olan bölünerek yaralı ve hasarlı bölgelerin tedavi edilmesi işlemi aşağıdaki şeklin adımlarında açıkça görülmektedir. Yukarıdan aşağıya doğru zaman ilerledikçe hücreler görüntüdeki her alanı kaplamıştır. Fakat en son noktadan sonra hücrelerin bölünmesi bitmelidir. Sadece ömrünü dolduran ve yaşlanan hücreler yerine yeni hücreler gelmelidir.



Şekil 3.1. Mitoz bölünme veri seti. a) ilk an, b) yaralı bölge onarılıyor, c) bölge onarıldı

Bölünme sürecini mikroskop altında incelemek ve bu olayın sadece görüntüler ile analiz edilmesi için görsel tecrübe önemlidir. Şekil 3.1’de sadece hücrelerin genel hareketleri ve gidiş yönleri görülmektedir. Özünde bu hareket hücrelerin bölünerek çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Mitoz bölünmenin fazlarının mikroskop altında bazı özel şekilleri mevcuttur. Bu şekilleri yakalamak ve hücre davranışları iyice anlamak için hücre davranışlarını daha yakından incelemek gerekmektedir. Şekil 3.2’de mitozun bazı aşamaları görülmektedir. Şekil 3.2 (a) incelendiğinde hücrelerin daha sönük ve kararlı halde oldukları görülmektedir. Bu halde olan hücreler bölünme aşamasında geldikleri zaman Şekli 3.2 (b)’deki görüntüler gibi enerjilerini açığa çıkarmaktadırlar. Bu durumda hücre görüntüleri incelendiğinde hücrelerin daha parlak oldukları görülmektedir. Aynı zamanda bu fazda hücreler genişlemeye başlamaktadır. Bu fazdan sonra hücrelerin bölünme noktasındaki çizgiler belirlemeye başlamaktadır. Şekil 3.2 (c)’de ise mitoz bölünmenin tamamlanması ve iki adet yavru hücrenin oluşması görülmektedir. Bu yavru hücreler anne hücre ile tamamen aynıdır. Bu iki yavru hücre kendi yollarına doğru ilerledikten sonra Şekil 3.2 (a)’da ki gibi normal hücreler gibi olmaktadır. Bu tekrarlanan döngü, hasarlı bölge onarılan kadar devam etmektedir.

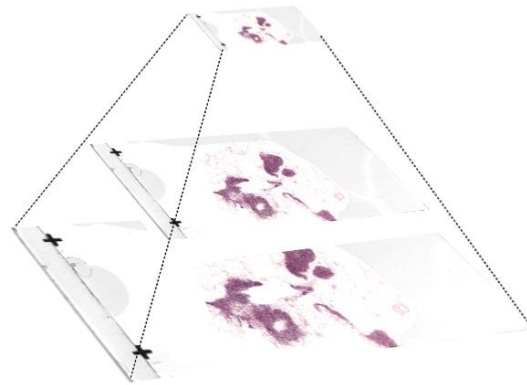


Şekil 3.2. Mitoz bölünme aşamaları, a) normal hücreler, b) bölünme aşamasına girmiş hücreler, c) bölünmesini tamamlamış ve ayrılan hücreler

Mitoz veri setindeki görüntülerin bazılarında mitoz bölünmeye rastlanmaz, bazı görüntüler sadece bir adet mitoz içermektedir, bazı görüntüler ise birden fazla mitoz bölünme içermektedir. Tüm bu olgular uzman patoloğlar tarafından incelenmiştir ve bir tablo oluşturulmuştur. Oluşturulan bu tablo, tüm görüntüler için mitoz bölünmelerin sayısını ve her mitoz bölünmenin koordinatlarını içermektedir. Tez çalışmasında kullanılmak üzere veri setinde bulunan görüntüler belirli aşamalardan geçirilmektedir ve kullanılacak olan algoritmaya göre kesme, yumuşatma gibi ön işlemlere tabi tutulmaktadır.

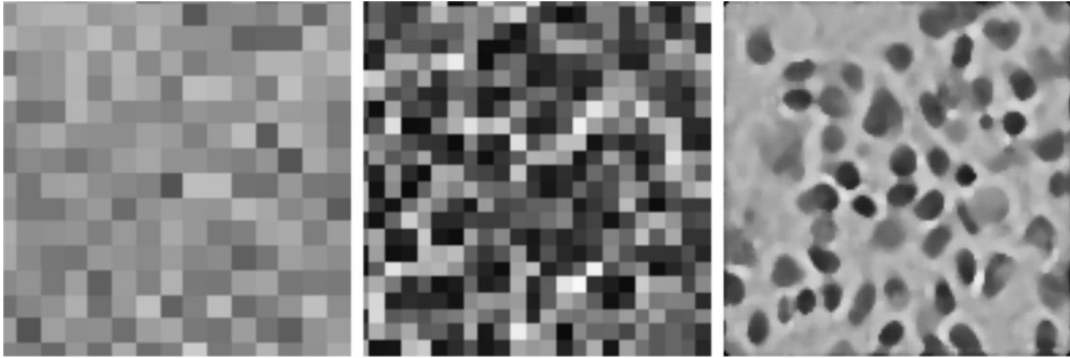
3.1.2. Meme kanseri histopatolojik görüntüleri veri kümesi ve hazırlanması

Tez çalışmasında tam boyutlu histopatolojik görüntülerin analizi için CAMELYON yarışmasında sunulan görüntüler ve bu görüntülerin uzmanlar tarafından işaretlenmiş halleri kullanılmaktadır (Ehteshami Bejnordi ve ark., 2017; Litjens ve ark., 2018). Bu görüntüler mikro ve makro lenf düğümlerinin kanserinin tespiti için kullanılmaktadır. Veri setinde sentinel lenf düğümü içeren 400 adet tam boyutlu görüntü bulunmaktadır. Bu görüntüler iki ayrı tıp merkezinden elde edilmiş iki ayrı veri setinden elde edilmiştir. İlk eğitim veri seti 170 WSI lenf düğümü (100 Normal ve 70 metastaz içeren) ve ikinci 100 WSI 'den (60 normal slayt ve metastaz içeren 40 slayttan) oluşur. Tam slayt görüntüler genellikle çok çözünürlüklü bir piramit yapısında saklanır. Görüntü dosyaları, orijinal görüntünün altörneklenmiş çoklu sürümlerini içerir. Piramitteki her görüntü, görüntünün alt bölgelerinin hızlı bir şekilde alınmasını kolaylaştırmak için bir dizi karo halinde depolanır. Şekil 3.3'te görüntü piramidi görülmektedir.



Şekil 3.3. Histopatolojik görüntü piramidi

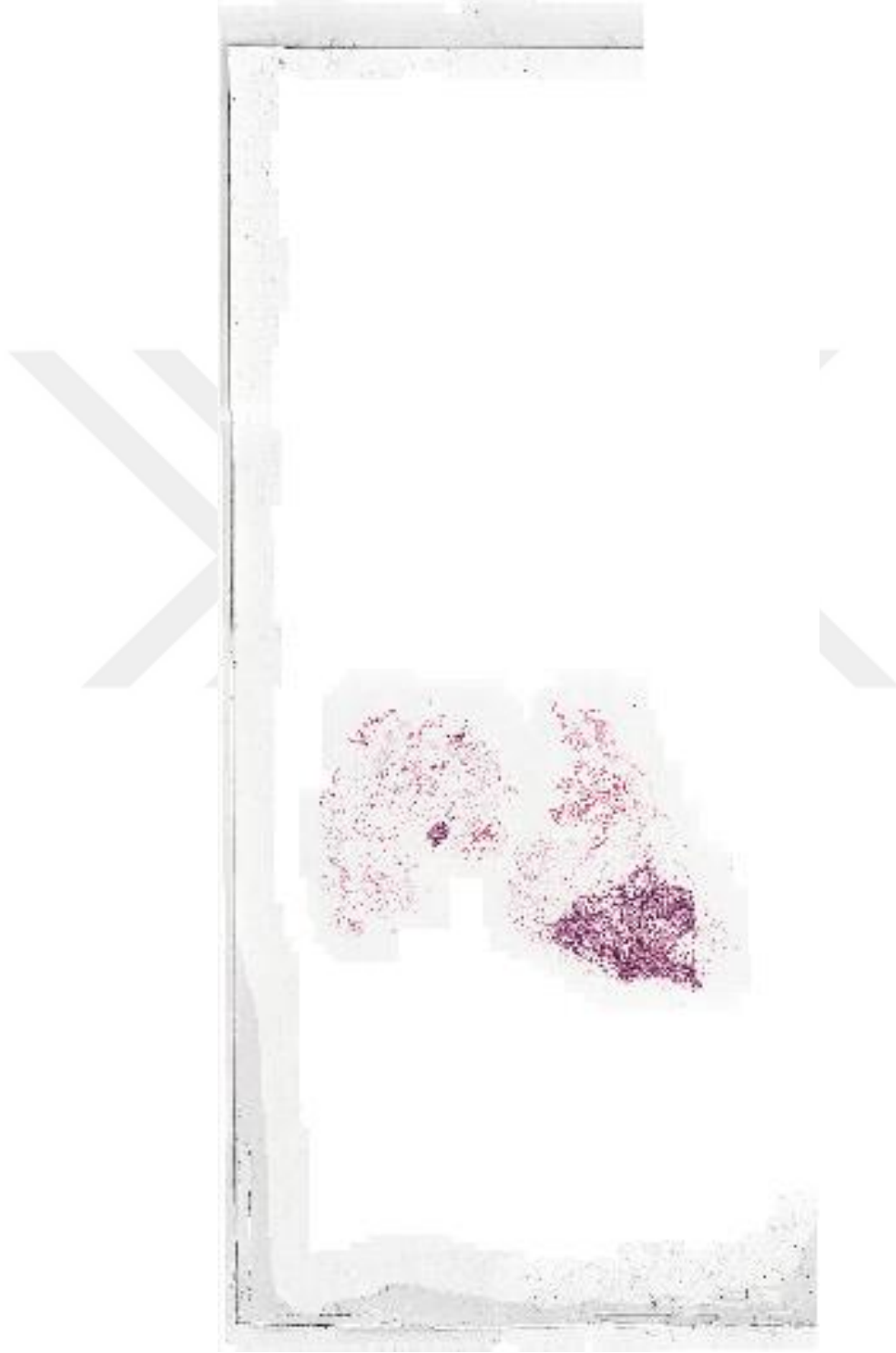
Kullanılan veri setinde her görüntü piramidi on adet görüntüden oluşmaktadır. Bu görüntülerin boyutları sırasıyla şöyledir; 512x512 piksel, 512x1024 piksel, 1024x2048 piksel, 1536x3584 piksel, 3072x7168 piksel, 6144x13824 piksel, 12288x27648 piksel, 24576x55296 piksel, 49152x110592 piksel, 97792x221184 piksel. Bu görüntüler kullanılacağı zaman piramit içerisinde uygun görüntüler alınmaktadır. Görüntü piramidinde düşük çözünürlüklü görüntüler görüntü hakkında genel bir bilgi sahibi olmamızı sağlarlar ve bunların kapladıkları alan oldukça küçüktür. Fakat bu görüntülerden herhangi bir detay elde edilemez ve hücrelerin yapısı anlaşılabilir. Genellikle hücre ve boyalı alanların hızlıca belirlenmesi için kullanılmaktadır. Daha yüksek çözünürlüklü görüntülerde ise görüntü kalitesi ve detaylar artarken görüntünün kapladığı alan işleme süresinde artmaktadır. Bu görüntülerden genellikle 24576x55296 piksel, 49152x110592 piksel, 97792x221184 piksel olanları tercih edilmektedir. Bu tercih bilgisayarın RAM ve grafik işlemcisine göre yapılmaktadır. Şekil 3.4'te bahsedilen çözünürlük etkisi açıkça görülmektedir. Soldan sağa doğru görüntülerin çözünürlüğü artırılmıştır. Görüldüğü üzere görüntü piramidinde yüksek çözünürlüklü görüntülerin kullanılması görüntü içerisindeki nesnelerin daha net olmasını sağlamaktadır. Görüntüler içerisindeki nesnelerin daha net olması özellik çıkarma algoritmalarının daha başarılı özellikler üretmesini sağlamaktadır. Böylece başarı artmaktadır.



Şekil 3.4. Çözünürlüğün görüntü kalitesine etkisi (soldan sağa doğru çözünürlük artmaktadır)

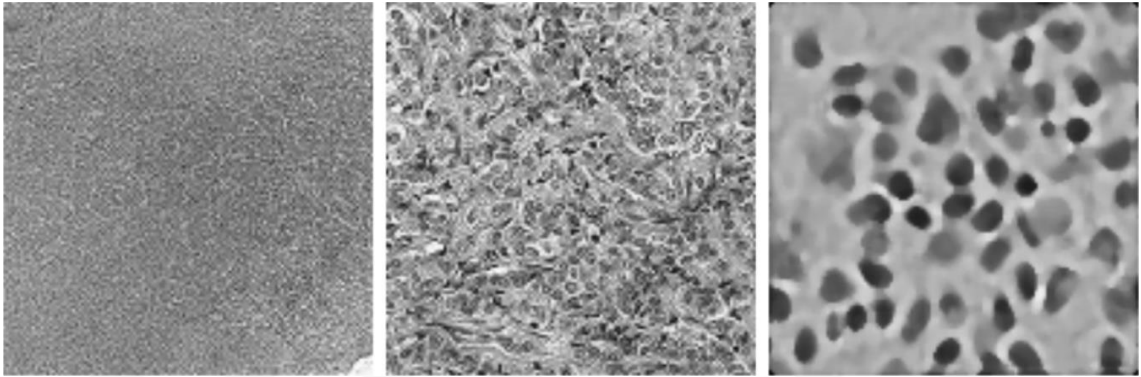
Görüntü piramitleri içerisindeki görüntülerden ikinci sırada olan 49152x110592 piksel boyutlarında olan görüntüler bu tez çalışmasında kullanılmak için seçilmiştir. Bunun nedenleri şu şekilde sıralanabilir; bu boyutlardaki görüntülerde tüm nesnelerin görünüşleri yeterli derecede netliktedir, hücrelerin sınırları tam olarak ayırt edilebilir, görüntü içerisindeki boyalı kütlelerin doygunlukları tamamen belirlidir, en büyük

Çözünürlükteki görüntüleri kullanmak için gerekli olan donanım ihtiyacı oldukça fazladır. Bahsedilen seviyede büyük görüntülere tam boyutlu olarak baktığımızda Şekil 3.5'teki gibi bir görüntü elde ederiz.



Şekil 3.5. Tam boyutlu histopatolojik görüntü

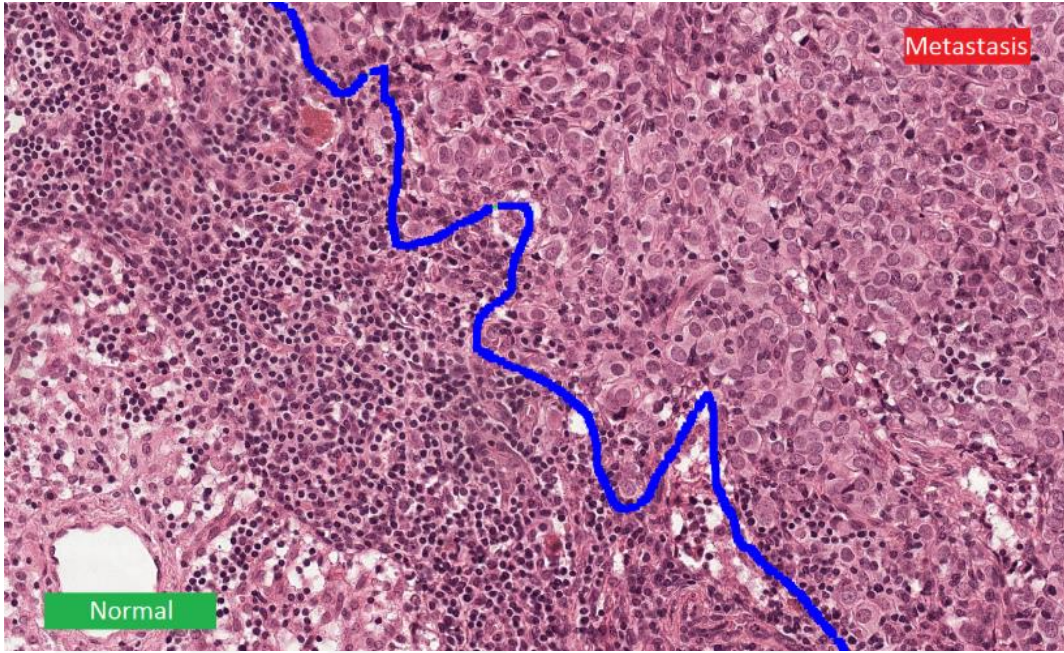
Şekil 3.4 uzaktan incelendiğinde düşük çözünürlüklü görüntülerden pek farklı görünmemektedir. Bunun sebebi görüntü içerisinde bulunan hücre sayısının yüzbinleri aşmasıdır. Yüzbinlerce pikselin bulunduğu bir görüntüyü 20 cm ile ifade etmeye çalıştığımızda gözle görülür farklar yakalamamız imkânsızdır. Bu sebeple bu görüntülerdeki nesne kalitesinin anlaşılabilmesi için yakınlaştırmamız gerekmektedir. Fakat bilgisayar programları ile bu görüntüleri işlerken yakınlaştırmamıza gerek yoktur. Çünkü bilgisayar programları bizim gözümüzün sahip olduğu dezavantajlara sahip değildir ve bizim incelediğimiz gibi 20 cm² kâğıt üzerinde analiz yapmazlar. Şekil 3.6 tam boyutlu ve iyi çözünürlükte bir histopatolojik görüntünün yakınlaştırıldıkça hücrelerin belirginleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.6. Yüksek çözünürlüklü görüntülerin kademeli olarak yakınlaştırılması (soldan sağa doğru görüntü yakınlaştırılmaktadır)

Kullanılan veri setindeki görüntülerin yapısal özelliklerinin yanı sıra görüntü içerisindeki yapıların durumunun iyice bilinmesi gerekmektedir. Uzman patoloğlar mikroskop ile inceledikleri görüntülerde kendi gözlerini kullanarak kanserli alanları belirler. Bunun anlamı sadece görsel analizin böyle bir yargıyı üretmeye yetebileceğidir. Bilgisayarlı görme algoritmaları da sadece görsel bilgiyi kullandıkları için bu iş için uygundur. Her kanser türü için birçok ek bilgi ve farklı doku türleri aranmasına rağmen genel olarak hücrelerin durumu bütün kanser türleri için önemlidir. Bu sebeple göğüs kanseri veri setinde hücrelerin durumuna ve dokunun renk doygunluğuna bakmak kanserli veya tümörlü alanların tespiti için kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Fakat bu tez çalışmasında kullanılan derin öğrenme yöntemi bu özellikleri öğrenmek yerine problemi daha iyi temsil edebilen özellikleri otomatik olarak öğrenmektedir. Şekil 3.7’de veri setinde kullanılan görüntülerden bir tanesi görülmektedir. Bu görüntü incelendiğinde

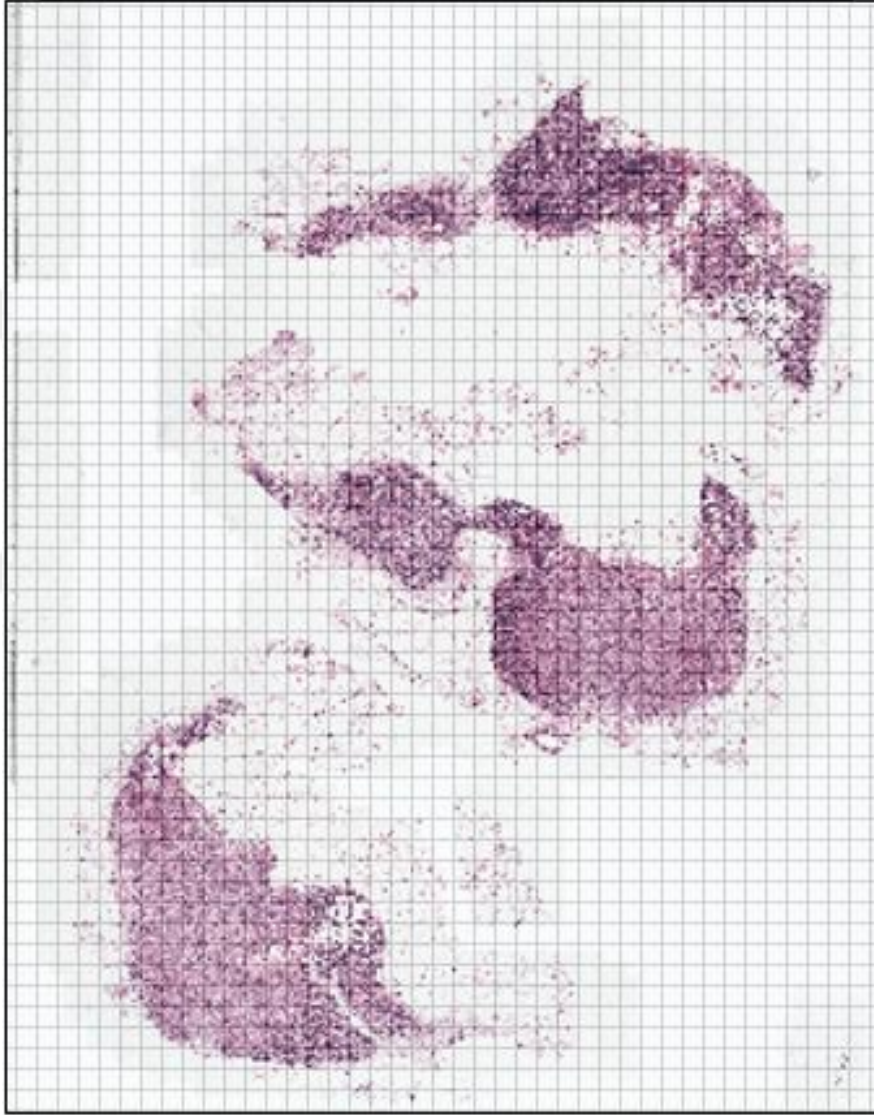
kanserli bölgelerdeki hücrelerin daha soluk hale geldiği ve erir gibi olmaya başladığı görülmektedir. Bu özelliklerin otomatik olarak öğrenilebilmesi için görüntülerin çözünürlüğünün ve yapısının önemi oldukça fazladır. Ayrıca, boyama işlemi için kullanılan H&E maddesinin kötü huylu alan ile normal alan arasındaki yoğunluk farkı yine görüntüde belli olmaktadır (Ehteshami Bejnordi ve ark., 2017).



Şekil 3.7. Meme kanseri tespiti için kullanılan histopatolojik görüntülerde kötü huylu hücrelerden ve normal hücrelerden oluşan bir örnek

Tam boyutlu histopatolojik görüntülerin analizi için teknik anlamda oldukça fazla zorluk mevcuttur. Fakat günümüzde üretilen algoritmalar ve teknikler bu zorlukların üstesinden gelmek için önemli gelişmeler sağlamıştır. Diğer yandan geliştirilen algoritmalar her ne kadar orta düzey donanımlar ile kullanılabilirler de işlem zamanı çok uzun sürmektedir. Eğer bir GPU (grafik işlemci ünitesi) kullanmadan derin öğrenme algoritması çalıştırsak bu işlem, algoritmanın yapısına göre aylar ve belki de yıllar sürecektir. Günümüzde ortaya çıkan algoritmalar her gün daha fazla donanımsal güce ihtiyaç duymaktadır. Bu sebeple donanımların güncel tutulması ve güçlendirilmesi gerekmektedir. Bu ise oldukça fazla maliyeti beraberinde getirir. Bu problemlerin aşılması için ya algoritma mimarisi değiştirilmelidir, ya da kullanılan görüntü yapısı değiştirilmelidir. Bu çalışmada, iyi bir GPU kullanılmıştır fakat birçok araştırma merkezinde kullanılan paralel GPU kullanımı yapılamamıştır. Bu sebeple donanımsal güç

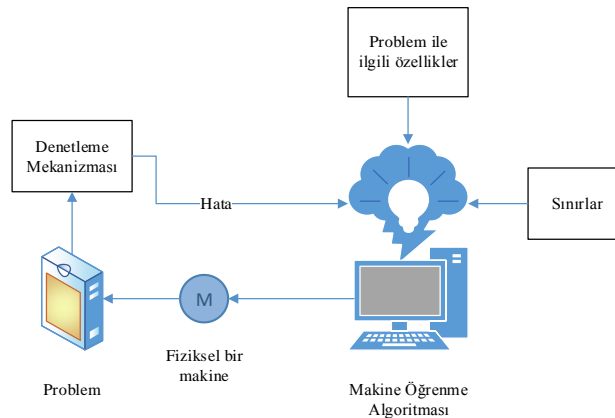
son çıkan algoritmalar için yetersizdir. Son çıkan algoritmaların kullanılabilmesi ve tez çalışmasının güncel teknolojiler ile yarışabilmesi için işlenen görüntü yapısında bazı değişiklikler yapılmıştır. Burada görüntüye zarar vermeden yapılabilecek en iyi değişiklik olan görüntüyü parçalara ayırıp işleme tekniği kullanılmıştır. Şekil 3.8’de görüntünün parçalara ayrılması ve işlendikten sonra tekrar birleştirilmesini içeren temel bir şekil görülmektedir.



Şekil 3.8. Tam boyutlu histopatolojik görüntülerin parçalara ayrılması

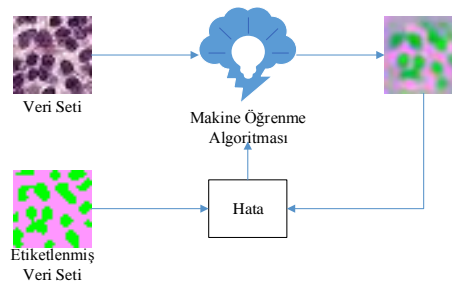
3.2. Makine Öğrenmesi Temelleri

Makine öğrenmesi, makinelerin bir problem veya bir veri kümesi hakkında belirli görevleri yapabilecek kadar bilgi ve tecrübe sahibi olmasını amaçlayan bir algoritmadır (Bose ve ark., 2019). Daha derin açıdan bakıldığında günümüzde artan nüfusla birlikte tüketime olan artan talepte yükselmektedir. Bu talebin karşılanması için sanayileşme ve üretim hızı artmaktadır. Bu hızın karşılanabilmesi için insan gücü kullanıldığında oldukça yoğun bir çalışma temposu ve çok fazla insan gücü gerekir. Bunun yanında insan faktöründen kaynaklanan üretim hatalarının toplam verimi düşürmesi de kaçınılmazdır. Üretim sektöründe gereken tek şey hız ve kalite değildir. Bunların yanında güvenlik oldukça önemlidir. İnsan gücünün ve yeteneğinin yetmeyeceği birçok durum vardır. Çok ağır yüklerin kaldırılmasında makineler kullanılmaktadır, yüklerin yükseğe taşınmasında makineler kullanılmaktadır, insan gözünün göremeyeceği işlerde makinelerden yararlanılmaktadır, insan gözünün yakalamayacağı ışık dalga boyları makineler tarafından algılanabilmektedir, insan kulağının duyamadığı frekanslar makineler tarafından yakalanabilmektedir. Makineler günümüzde birçok alana zaten entegre edilmiştir. Fakat kullanım şekilleri incelendiğinde bir insan operatör tarafından bu makinelerin yönetildiği görülmektedir. Bir insan müdahalesi olmadan bu makinelerin kendi başlarına çalışmaları ve üretim zincirinin etkili bir halkası olması mümkün değildir. Bu kritik problemin ortadan kaldırılabilmesi için makine öğrenmesi algoritmaları önerilmiştir. Uzun yıllardan beri kullanılan bu algoritmaların amacı, insanların yapabildiği bazı görevleri insan müdahalesi olmaksızın makineler tarafından otomatik olarak yapılabilmesidir.



Şekil 3.9. Basit bir makine öğrenmesi yaklaşımı

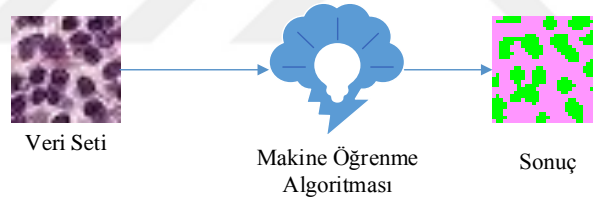
Şekil 3.9’da basit bir makine öğrenme süreci gösterilmektedir. Bu süreç insanın öğrenme sürecine oldukça benzemektedir. Sadece belirli görevleri yapması istenen bir makine, o görevler ile ilgili belirli problemler üzerine tecrübe kazanmaktadır. Bu tecrübenin kazanılabilmesi için öncelikle problem ile ilgili özelliklerin bilinmesi gerekmektedir. Problem ile ilgili özellikler otomatik olarak problem üzerinden öğrenilebilmektedir. Diğer bir yöntem ise önceden tüm özelliklerin uzmanlar tarafından belirlenmesi ve bunların makineye yüklenmesidir. Bu yükleme işlemi makinenin beyni olan bir işlemciye veya bilgisayara yüklenmektedir. Daha sonra bu problem ile ilgili bazı sınırlayıcılar ve yapılamaması gerekenler makineye bildirilmektedir. Tüm bunlardan sonra makine görevini yerine getirmeye başlamaktadır. Bu esnada makinenin uygulama sonuçlarındaki hatalar belirlenerek makine öğrenmesi programına bildirilir. Makine öğrenme programı ise bu hataları içerisindeki programa göre işleyerek tecrübe kazanmaktadır. Bir insanın bir konuda uzmanlık kazanmasına benzeyen süreç basitçe böyledir. Makine öğrenme algoritmalarının bahsedilen tüm bu adımları gerçekleştirebilmeleri için birçok matematiksel model ve teknik üretilmiştir. Bu teknikler, verilerin hazırlanmasından veriler için uygun algoritmaya seçmeye, üretilen hata değerinin hesaplanmasından algoritma katsayılarının güncellenmesine ve uygun analitik modellerin kullanılmasına kadar çok geniş konu aralığını kapsamaktadır. Bu yöntemler birçok farklı kritere göre dallara ayrılabilir. Ama temel olarak incelendiğinde denetimli öğrenme, yarı denetimli öğrenme ve denetimsiz öğrenme olarak üç gruba ayrılabilir. Denetimli öğrenme kısmında, algoritmaya problem ve problemin çözümü olan kümeler uygulanmaktadır. Diğer bir deyişle, elimizde ağımızı eğitmek için bir veri seti olsun. Bu veri seti algoritmanın girişine uygulanır. Bu veri setinin etiketlenmiş bir hali de algoritmanın çıkışında ürettiği verilerle karşılaştırılır. Buna göre algoritma nerede hata yaptığını öğrenir ve parametrelerini günceller. Denetimli eğitim işleminin şeması Şekil 3.10’da görülmektedir.



Şekil 3.10. Denetimli Öğrenme

Sınıflandırma yöntemlerinin ve regresyon yöntemlerinin birçoğu denetimli öğrenmeye girmektedir. Sınıflandırma yöntemleri ikili sınıflandırma, çoklu sınıflandırma ve etiket sınıflandırma olarak ayrılrsa da temel olarak neredeyse hepsinde kullanılan eğitim örnekleri ve etiketleri bilinmektedir. Yarı denetimli öğrenme tekniğinde ise veri kümesindeki eğitim örneklerinden bir kısmı etiketli verilerden oluşmaktadır, diğer kısmı ise etiketsiz verilerden oluşur.

Denetimsiz öğrenme tekniğinde ise eğitim verilerinin etiketleri mevcut değildir. Yani eğitim sırasında algoritmaya sadece eğitim kümesi uygulanır. Algoritma çıkışına etiketli bilgiler uygulanmaz. Bu durumda algoritma ürettiği sonuçlardan hata değerini hesaplayarak kendi parametrelerini güncellemez. Denetimsiz öğrenme tekniğinde önceden kullanılmamış veya etiket değerleri bilinmeyen veriler kullanılarak bu veriler arasındaki bağlantının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu veriler arasındaki ilişki sonucunda farklı kümeler üretilir. En önemli olgu, girdi verilerinin önceden hangi kümeyle ait olduğu algoritma tarafından bilinmemesidir. Bu tekniğe çoğunlukla kümeleme ve veri boyutu azaltmada kullanılmaktadır. Denetimsiz öğrenme ile ilgili temel bir görüntü Şekil 3.11’de görülmektedir.



Şekil 3.11. Denetimsiz Öğrenme

Bunların yanında birçok yeni öğrenme modeli ortaya atılmıştır. Bu öğrenme modellerinden en dikkat çeken pekiştirmeli öğrenmedir. Pekiştirmeli öğrenme sürecinde algoritmanın gözlemde bulunması ve süreci takip etmesi istenmektedir. Problemin etiketleri ile ilgili bilgiler yerine yapay zekâya problem ile ilgili neden sonuç ilişkileri verilir veya bazen bu bilgi de verilmez. Algoritmadan beklenen ise en başarılı ilişkiyi belirlemesidir. Algoritmanın belirlediği sonuçlara göre algoritmaya ödül veya ceza verilmektedir. Bu şekilde algoritmanın öğrenmesi pekiştirilmektedir.

Makinelerin öğrenmesi sadece denetimli veya denetimsiz olarak ifade edilememektedir. Bu ifadeler sadece makine öğrenme mimarisinin temelini nasıl olacağı ile ilgilidir. İçyapısına girildiğinde ise karşımıza birçok matematiksel yaklaşım ve

algoritmalar çıkmaktadır. Fakat yine bu algoritmaların ve tekniklerin belirlenmesi problemin yapısına ve özelliklerine bağlıdır. Bu özelliklerden genel olarak bahsetmek gerekirse, veriden özellik elde etme yöntemleri, verinin işlenmesi yöntemleri, verilerin boyutlandırılması işlemleri, sınıflandırma veya bölütleme işlemleri, hatanın hesaplanması işlemleri, parametrelerin güncellenmesi işlemleri vb. Hepsi için bir algoritma kullanılmaktadır. Bütün bu bahsedilen görevlerin en uygun biçimde yerine getirilebilmeleri için literatürde birçok teknik önerilmiştir. Örneğim sadece sınıflandırma işlemi için üretilen ve sık kullanılan yöntemler arasında destek vektör makineleri, yapay sinir ağları, bayesian sınıflandırıcılar, k en yakın komşuluk gibi birçok algoritma önerilmiştir ve hala önerilmeye devam etmektedir. Diğer yandan çıkış hatasını hesaplamak için birçok algoritma bulunmaktadır. Bu algoritmalar arasında kosinüs dönüşümü, en küçük kareler yöntemi gibi birçok yöntem önerilmektedir. Parametrelerin güncellenmesi için Adam yöntemi, gradyan azalması yöntemi, Adagrad gibi birçok yöntem önerilmiştir.

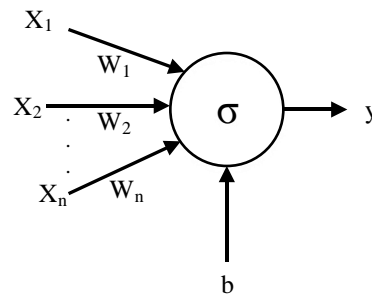
Sonuç olarak makinelerin öğrenmesi düşünce olarak oldukça faydalı ve umut vericidir. Teori olarak oldukça basit ve anlaşılabilir olmasına rağmen uygulama kısmında oldukça fazla parametrenin optimize edilmesi gerekmektedir. Bu parametrelerin optimize edilmesi ve görevlerini otomatik olarak yerine getirebilmesi için birçok algoritma kullanılır. Bu algoritmaların uygun şekilde bir araya getirilmesi ve amaca uygun olarak işlenmesi sonucunda makine öğrenme sistemi oluşturulmuş olur. Günümüzde ise bu tekniklerin en başarılısı ve en popülerleri olarak derin öğrenme gelmektedir. Derin öğrenme temel olarak yapay sinir ağlarına oldukça benzeyen ve yapay sinir ağlarından esinlenen bir mimariye sahiptir. Bu sebeple bir sonraki bölümde sınıflandırıcılar arasından sadece yapay sinir ağlarından bahsedilecektir. Diğer geleneksel sınıflandırıcılar ise deneyler kısmında incelenmiştir.

3.3. Yapay Sinir Ağlarının Derin Öğrenme ile İlişkisi

Görüntü işleme problemlerinin çözümünde en sık kullanılan model olarak son zamanlarda karşımıza çıkan derin öğrenme mimarisi olan konvolüsyonel sinir ağlarının temel katmanları klasik yapay sinir ağlarıyla oldukça yakından ilişkilidir. Mimarideki birçok katman ve fonksiyonlar klasik yapay sinir ağları için kullanılan fonksiyonlar ile aynıdır. Bu sebeple konvolüsyonel sinir ağlarına geçmeden önce bu bölümde yapay sinir ağlarının yapısı, temel fonksiyonları ve çalışma mantığı anlatılmaktadır.

Yapay sinir ağı yapısının temeli ilk olarak Rosenblatt'ın perseptron üzerine çalışmaları sayesinde atılmıştır (Rosenblatt, 1958). Bu çalışmalar ikili bir sınıflayıcının çalışması üzerine kurulmuştur. Fakat basit bir biyolojik nöronun modellenmesini sağlamıştır. Önerilen Bu model üzerine oldukça fazla çalışılmış ve modelin lineer olmayan problemlere uyumsuzluğu, öğrenme güclüğü çekmesi gibi birçok zayıf tarafı ortaya çıkarılmıştır. 1980'lere gelindiğinde, Fukushima el yazısı tanıma için bu yöntemi genişletmiş ve çok katmanlı hale getirmiştir (Fukushima, 1980). Fakat yine de büyük veri setlerinin eğitilmesi için gerekli olan bir geri yayılım algoritması problemi devam etmekteydi. Bu problemi çözen ve daha ileriki çalışmalara ilham olan çalışma 1989 yılında LeCun ve ark. tarafından önerilmiştir (LeCun ve ark., 1989). Daha sonraki yıllarda ise gelişen teknolojiler ve artan donanımsal kuvvetin yardımıyla birçok teknik ve yaklaşım ile yapay sinir ağı gelişmeye devam etmiştir.

Yapay sinir ağı insan beynini taklit etmek amacı ile yapılmış ve insan beyninin sahip olduğu özellikleri kopyalamıştır. Tıpkı insan beyninde bulunan biyolojik nöronlar ve bunların birbirine bağlanmasını sağlayan aksonlar gibi, yapay sinir ağı mimarisinde de nöronlar ve bu nöronları birbirine bağlayan yapılar bulunmaktadır. Daha derine inildiğinde ise her bir nöronun uyarılmasını sağlayan biyolojik elektriksel sinyaller gibi yapay sinir ağlarında çeşitli aktivasyon fonksiyonları kullanılmaktadır. Bütün bu özelliklerin ve yapının anlaşılabilmesi için önce tek bir nöronun yapısı incelenmiştir. Şekil 3.12'de bir nöron yapısı modellenmiştir. Bu nöron modeli giriş bilgisi olarak (X_1, X_2, X_n) olarak aldığı sinyalleri ağırlık değerlerine (W_1, W_2, W_n) ve bias değerine (b) göre işlemektedir. Tüm bu değerler ile ilgili yapılan matematiksel işlemlerden sonra elde edilen sonuç aktivasyon fonksiyonundan geçirilmektedir. Sonuç fonksiyonundan çıkan değere göre sonuçta (y) ikili bir sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiş olur.



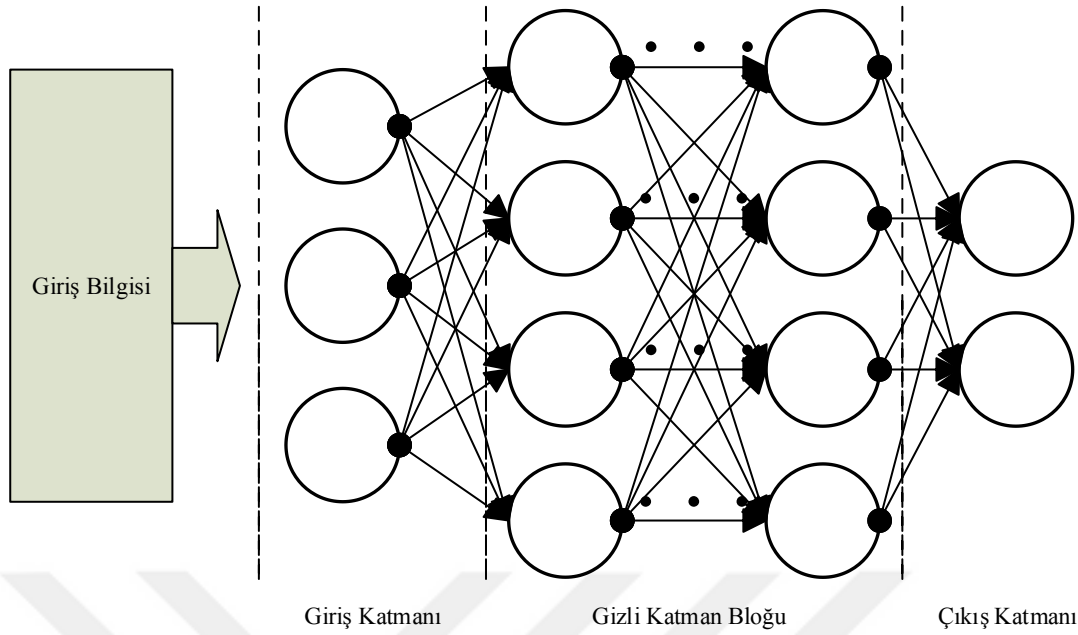
Şekil 3.12. Bir nöronun modellenmesi

Şekil 3.12’de görülen basit nöron yapısı bir önceki nöronlardan veya herhangi bir giriş kaynağından direk olarak bilgi almaktadır. Ürettiği çıkışı ise direk olarak bir sınıflandırma sonucu olarak kullanabiliriz veya başka nöronların girişlerine gönderebiliriz. Bu sistemi matematiksel olarak basitçe Eşitlik 3.1’deki gibi ifade edebiliriz.

$$y_i = \sigma \left(\sum_{i=1}^n w_i x_i + b \right) \quad 3.1$$

y_i parametresi tek bir nöronun çıkışını, w_i parametresi i ağırlığını, x_i parametresi i girişini, b parametresi bias değerini ve σ parametresi ise aktivasyon fonksiyonunu ifade etmektedir.

İnsan beynini modellemek için önerilen yapay sinir ağları bu işlemi sadece tek bir nöron kullanarak yapamazlar. İnsan beyni bilgileri işlerken ve anlamlandırırken birçok katman ve birçok nöron bu işleme dâhil olmaktadır. Yani insan beynine benzer bir yapı tasarlamak için birçok nöron kullanılmalıdır. Bu nöronların dizilimi de insan beynine benzer olmalıdır. Bu nedenle çok katmanlı yapay sinir ağları (MLP) kullanılmaktadır. Çok katmanlı yapay sinir ağları yapısı Şekil 3.13’te görülmektedir. Buna göre ilk olarak bilginin uygun biçimde alınabileceği bir giriş katmanı kullanılmaktadır. Bu giriş katmanındaki nöronlar aldıkları bilgileri işleyerek gizli katman bloğuna göndermektedir. Gizli katman bloğundan bir veya birden fazla katman bulunabilir. Buradaki katman sayısının artması yapay sinir ağı derinliğini artırmaktadır. Derinlik arttıkça teorik olarak öğrenme işlemi güçlenmektedir. Fakat derinlik arttıkça ağı ezberleme eğilimi de artmaktadır. Ağı ezberleme eğiliminin önüne geçilebilmesi için veri setindeki verilerin artırılması en önemli işlemdir. Buna ek olarak kullanılan parametre optimizasyon yöntemi ve aktivasyon yöntemleri değiştirilebilir. Gizli katman içerisindeki nöronlar birbirlerine sıralı biçimde (her nöron bir sonraki katmandaki tüm nöronlara bağlanır) bağlanırsa bu mimariye ileri beslemeli mimari adı verilmektedir. İleri beslemeli mimari Şekil 3.13’te görülmektedir. Gizli katman içerisindeki nöronlar birbirlerine düzensiz biçimde bağlanırsa (belirli bir düzen gözetmeden ve bir önceki katmanlara da gidebilen) bu mimariye tekrarlayan mimari adı verilmektedir. Gizli katmandan sonra çıkış katmanı gelmektedir. Çıkış katmanındaki nöron sayısı çıkışta istenilen sınıflandırma biçimine göre belirlenmektedir.



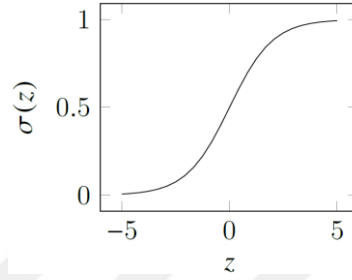
Şekil 3.13. İleri beslemeli çok katmanlı yapay sinir ağı modeli

Yapay sinir ağlarını incelerken önemli olan iki nokta ileri yol ve geri yoldur. İleri yol kısmında parametreler belirli değerler alır ve nöronlar çeşitli aktivasyon fonksiyonlarına sahiptir. Ağın çıkışında ise bir hata değeri hesaplanmalıdır. Bu değerin hesaplanması için bir hata fonksiyonu kullanılmaktadır. Geri yolsa ise hesaplanan hata değerine göre tüm ağ parametreleri güncellenmektedir. Güncelleme işlemi içinde belirli teknikler kullanılır.

Aktivasyon fonksiyonlar her nöronun çıkış bilgisi üretmesi için kullanılan bir fonksiyondur. Yani nöron girişine gelen bilgilerin matematiksel işlemlerden sonra maruz kaldığı bir matematiksel değiştirme olarak düşünebilir. Literatürde sıklıkla kullanılan aktivasyon fonksiyonları; doğrusal aktivasyon, sigmoid fonksiyonu, tanh fonksiyonu, ReLU ve adım aktivasyon fonksiyonlarıdır. Doğrusal aktivasyon fonksiyonu bir bağımlı değişkenin bir bağımsız değişken ile doğrusal orantısına verilen isimdir ve $f(x)=Wx$ olarak ifade edilmektedir. Yapay sinir ağlarının giriş katmanlarında kullanılmasına rağmen günümüzde çok sık kullanılmamaktadır. Sigmoid fonksiyonu bazı kaynaklarda lojistik aktivasyon fonksiyonu olarak karşımıza çıkabilir. Matematiksel olarak Eşitlik 3.2'deki gibi ifade edilmektedir.

$$\sigma(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad 3.2$$

Sigmoid fonksiyonu biyolojik nöronların çalışma biçimine oldukça benzemesine rağmen öğrenme işlemi oldukça uzun sürmektedir. Özellikle eğitim aşamasının ilerleyen döngülerinde öğrenme oldukça yavaşlar. Sigmoid aktivasyon fonksiyonu eğrisi Şekil 3.14'teki gibidir.

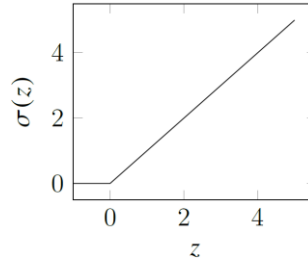


Şekil 3.14. Sigmoid aktivasyon fonksiyonu

Tanh fonksiyonu, sigmoid fonksiyonundan farklı olarak -1 ve 1 aralığında değişmektedir ve bu özelliği sayesinde oldukça avantajlıdır. Bu özelliği sayesinde negatif sayıların dâhil olduğu problemlerin öğrenilmesinde oldukça başarılıdır. Genel olarak aktivasyon eğrisi, sigmoid aktivasyon eğrisine oldukça benzemektedir ve 0 ile 1 arasına değil -1 ile 1 arasına yayılmıştır. ReLU fonksiyonu ise son yıllarda popülaritesini oldukça arttırmıştır. Özellikle konvolüsyonel sinir ağlarında kullanılan bir katmandır. Çalışma mantığı ise oldukça basittir. Derin ağların doğrusal yapısını bozmak ve ezberleme probleminin önüne geçmek için sıfırın altındaki giriş değerlerini sıfır olarak atamaktadır. Eğer giriş değeri sıfırın üzerinde ise doğrusal olarak davranmaktadır. ReLU fonksiyonunun matematiksel karşılığı Eşitlik 3.3'te görülmektedir.

$$f(x) = \max(0, x) \quad 3.3$$

ReLU fonksiyonunun eğrisi Şekil 3.15'te görülmektedir. Bir diğer aktivasyon fonksiyonu olarak adım fonksiyonu kullanılmaktadır. Adım fonksiyonu genellikle daha kesin ve keskin işlemlerin yapılmasında kullanılır. Mantık olarak eşikleme işlemi gerçekleştirmektedir. Giriş değeri belirlenen değer altında ise çıkışa sıfır gönderir, giriş değeri belirli bir seviyenin üzerinde ise çıkış değeri olarak 1 üretilmesini sağlamaktadır.



Şekil 3.15. ReLU aktivasyon fonksiyonu

Eğitim işleminin temel hedefi olan hatayı en aza indirmek için çıkışta elde edilen değer ile hedef değer arasındaki fark en aza indirilmelidir. İyi bir eğitim işleminde eğitim verileri ve değerlendirme verilerinin çıkış hatası sıfıra yakın olmalıdır. Çıkış hatasının hesaplanması için, veri kümesindeki örneklerin hepsini kapsayacak şekilde bir hata hesaplama işlemi yapılmalıdır. Bu amaçla literatürde belirli hata hesaplama fonksiyonları kullanılmaktadır. Bu fonksiyonlardan en sık kullanılanları; kuadratik hata fonksiyonu, çapraz entropi ve softmax hata fonksiyonlarıdır. Bunların dışında birçok hata fonksiyonu bulunmasına rağmen temel düşünce olarak hepsi probleme uygun biçimde bir çıkış hatası belirlemek üzerine çalışmaktadır. Kuadratik hata fonksiyonu bazı kaynaklarda ortalama karesel hata (mean squared error, MSE) olarak geçmektedir. Literatürde günümüze kadar en sık rastlanan hata fonksiyonlarından biridir. Matematiksel olarak Eşitlik 3.4'teki gibi ifade edilmektedir.

$$C(w, b) = \frac{1}{2n} \sum_x \|y(x) - a\|^2 \quad 3.4$$

Formülde w ağırlıkları, b bias değerlerini, $y(x)$ hedeflenen çıkış değerini, a ağın ürettiği çıkış değerini, n eğitim için kullanılan toplam örnek sayısını, x anlık ağa giren eğitim verisini temsil etmektedir. Bu fonksiyonun toplamsallık özelliği ağın ürettiği hata değerinin her zaman pozitif seviyelerde kalmasına sebep olmaktadır. Bu durumda eğitim işlemi daha uzun sürer.

Çapraz entropi adı verilen hata fonksiyonu kuadratik hata fonksiyonundaki yavaşlama problemine alternatif olarak geliştirilmiştir. Buna göre çıkış hatası ne kadar büyükse ağı öğrenme hızı o kadar fazla olacaktır. Diğer durumda ise ağı ürettiği hata

sıfır değerine yaklaştıkça parametrelerin güncellenme oranları oldukça küçük seviyelerde kalacaktır. Bu yaklaşım tek bir nöron için Eşitlik 3.5'teki gibi ifade edilebilir.

$$C = -\frac{1}{n} \sum_x [y \ln a + (1-y) \ln(1-a)] \quad 3.5$$

Eşitlik 3.5'teki tüm parametrelerin ifade ettikleri kavramlar Eşitlik 3.4'teki ifadeler ile aynıdır. Softmax yöntemi ise çoklu sınıf değerleri ile çalışılırken oldukça avantajlıdır. Lojistik regresyon ile karşılaştırıldığında; lojistik regresyon çıkışta sadece iki adet sınıf üretmektedir (0 ve 1), Softmax ise çıkışında birden fazla sınıf üretebilir ve bunlar için hata hesabı yapabilmektedir. Softmax yöntemi ile bir nöronun çıkışını hesaplamak için Eşitlik 3.6 kullanılmaktadır.

$$a_j^L = \frac{e^{z_j^L}}{\sum_k e^{z_k^L}} \quad 3.6$$

Eşitlik 3.6'da, a aktivasyon fonksiyonu çıkışını, j anlık nöronun hangisi olduğunu ifade etmektedir.

Ağın probleme dair çözümü öğrenebilmesi için ağ parametrelerinin en uygun değerlere ayarlanması gerekmektedir. Ağ parametreleri her döngüde değişerek ideal çözüme en uygun hale gelmeye çalışmaktadır. Bu işleme öğrenme adı verilir. Eğitim sırasında ağın öğrenebilmesi için ağ çıkışında hesaplanan hata değerine göre ağırlıklar ve bias değerleri güncellenmektedir. Bu güncelleme işlemi eğitim işleminin en önemli özelliğini oluşturur. Güncelleme sırasında çıkış katmanından alınan hata değeri ağın katmanlarına geriye doğru yayılmaktadır. Böylece giriş katmanına kadar her katmandaki ağırlıklar ve bias değerleri değişir. Eğitimin başlarında oldukça yüksek olan bu değerler eğitim ilerledikçe daha az değişmektedir. Çıkışta hesaplanan hata değeri hiçbir zaman sıfır olamayacağı için eğitimin durması için gereken birkaç kıstas belirlenmektedir. Bu kriterler genellikle maksimum döngü sayısı ve minimum hata değeridir. Eğer algoritma bu ikisinden birine ulaşırsa eğitim işlemi sonlandırılır. Geri yayılım ile ağ parametrelerinin optimize edilmesi için literatürde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları stokastik gradyan azalması, hızlandırılmış gradyan, adaboost yöntemi, adam yöntemidir. Fakat ağın öğrenmesi için en önemli parçalardan

olan geri yayılım algoritmaları ile ilgili her geçen gün yeni ve daha başarılı yöntemler ortaya atılmaktadır. Bu tez çalışmasında stokastik gradyan azalması yöntemi kullanıldığı için bu bölümde sadece bu geri yayılım tekniğinden detaylıca bahsedilecektir.

Bir algoritmanın problem ile ilgili çözümleri kendi kendine öğrenebilmesi için problem ile ilgili tecrübe kazanmalıdır. Bu deneyimi kazanmanın yolu ise yapılan hatalardan elde edilen geri bildirimlerdir. Bu geri bildirimlerden yeteri kadar tecrübe kazanabilmek için ağı hem pozitif hem de negatif örneklerle eğitmek gerekmektedir. Bunun anlamı, her sınıf için belirli sayıda ve neredeyse eşit sayıda örnek kullanmak ve sınıf kategorisine dâhil olmayan (arka plan gibi) örnekleri de kullanmak gerekmektedir. Stokastik gradient azalması yöntemi ile ağıın parametrelerini güncelleme işlemi, ağıın problemi öğrenmesi anlamına gelmektedir. Bu işlemin gerçekleşebilmesi için eğitim verisi, etiketlenmiş veriler, ağ ağırlıkları ve ağ bias değerleri kullanılır. İlk olarak sonlu sayıdaki eğitim girdisi ve etkilenmiş girdiden oluşan bir eğitim verisini şu şekilde ifade edelim: $D = \{(x_1, y_1), \dots, (x_N, y_N)\}$. Bu durumdaki doğrusal öğrenme modeli kendi yapısını koruyarak Eşitlik 3.7'deki gibi ifade edilir.

$$y' = wx + b \quad 3.7$$

Eşitlik 3.7'de y' ağıın çıkışını ifade etmektedir. Ağ parametrelerinin güncellenmesi için kullanılacak olan hata parametresinin üretilebilmesi için elde edilen çıkış (y') ile etiketlenmiş çıkış (y) arasındaki bağıntı kullanılmaktadır. Bu aradaki farkın anlaşılabilmesi için Eşitlik 3.8'deki gibi ortalama karesel hatayı kullanalım.

$$E = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N (y'_n - y_n)^2 \quad 3.8$$

Çok katmanlı ağ için bu formülü Eşitlik 3.9 ve 3.10'da olduğu gibi düzenleyelim.

$$E_p = \frac{1}{2PN} \sum_{p=1}^P \sum_{n=1}^N (y'_n - y_n)^2 \quad 3.9$$

$$E = \sum_p E_p \quad 3.10$$

Eşitlik 3.9 ve 3.10'da, E toplam hatayı, P eğitim örneklerinin toplam sayısını ve N çıkış düğümlerinin sayısını ifade etmektedir. Bu haliyle kullanılan hata değerleri ile eğitim işlemi oldukça yavaş olacaktır. Bu problemi çözmek için eğitim örnekleri içinden sürekli belirli sayıdaki kümelere stokastik gradyan azalması formülü ile güncelleme uygulanmaktadır. Bunun için öncelikler kümede olacak eğitim örneği sayısı belirlenir. Her küme için hata değeri hesaplanır. Bu işlem için Eşitlik 3.11 kullanılmaktadır.

$$\theta = \theta - \alpha \nabla_{\theta} J(\theta; x_n, y_n) \quad 3.11$$

Derin ağlarda bu işlem hep bir sonraki katmana bağlandığı için bunu bir zincir kuralına uyarak uygulamak gerekmektedir. Stokastik gradyan azalmasını bir zincir kuralına uygulamak için Eşitlik 3.12 kullanılmaktadır.

$$\frac{\partial f}{\partial w_1}(x_0; w_1, \dots, w_L) = \frac{\partial f_L}{\partial w_{L-1}}(x_{L-1}, w_L) \times \dots \times \frac{\partial f_1}{\partial w_1}(x_0, w_1) \quad 3.12$$

3.4. Derin Öğrenme Mimarisinin Temel Bileşenleri

Derin öğrenme oldukça fazla gizli katmandan oluşan bir yapay sinir ağı modelini eğitime ve öğrenmesi için gerekli olan katmanların kullanılması işi olarak tanımlanabilir. Bu işlemin en büyük avantajı direk olarak ham veriden özelliklerin çıkarılması ve çıkarılan özelliklere göre sınıflandırma algoritmasının otomatik olarak kendini eğitmesidir (LeCun, 2016). Geleneksel sınıflandırma ve görüntü işleme yöntemleri ham görüntüleri kullanarak işlem yapamazlar. Bu sebeple çeşitli ön işleme yöntemlerine ve özellik çıkarma algoritmalarına ihtiyaç duymaktadır. Bu oldukça zorlu ve tecrübe gerektiren bir süreçtir. İlk zamanlardan beri araştırmacılar manuel olarak özellik çıkarmaktan kurtulmak ve özelliklerin en iyi biçimde otomatik olarak elde edilmesini arzulamaktaydı. Bu öğrenme işlemi çok katmanlı yapay sinir ağları ile gerçekleşmiş olmasına rağmen görüntü işleme gibi alanlarda oldukça önemli eksiklikler görülmekteydi. Bu amaçla yapılan çalışmalar görüntü yapısına oldukça uygun olan konvolüsyonel sinir ağının (CNN) ortaya çıkmasını sağlamıştır.

CNN görüntü işleme problemlerinin çözümü için önerilmiş ve görüntülere oldukça fazla uyum sağlayabilen bir derin öğrenme mimarisidir. Bir görüntü klasik

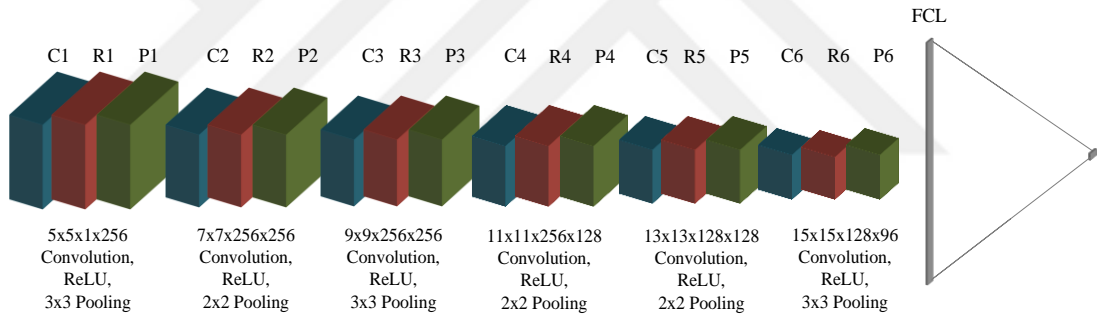
algoritmelerde vektörler haline getirilmektedir, pikseller sadece belirli komşuluk değerlerine göre incelenmekte veya pikseller birbirlerinden bağımsız olarak incelenmektedir. Bu durumda görüntü içerisindeki nesnelere ilişkin birçok bilgi kaybolur. CNN yapısı ise görüntü ile aynı boyutlarda kullandığı filtreler ile bu problemi ortadan kaldırmaktadır. Mimari yapısı incelendiğinde mimarinin oldukça fazla parametre içerdiği görülmektedir. Klasik ağ yapıları bu kadar fazla parametre içerdiğinde ve görüntüler gibi devasa veri kümeleri ile eğitildiğinde boyutluluk laneti (curse of dimensionality) olarak adlandırılan problem ile karşı karşıya almaktadır. Buna ek olarak eğitim verisi ile fazlaca uyum gösterip doğrulama ve test verileri ile ilgili başarıları düşük olacaktır. Bu problemlerin çözümü için CNN mimarisi maymunların görme korteksinden esinlenilerek yaratılmıştır. Maymunların görme korteksi çeşitli parçalardan oluşmaktadır ve görüntü bu parçalar arasında birbirlerine iletilmektedir. Buna benzer olarak CNN mimarisinde belirli katmanlar mevcuttur ve bu katmanlar birbirlerine direkt olarak bağlanmak yerine çeşitli bloklar halinde bağlanmaktadır. Bu bloklar arasındaki bilgi aktarımı görme korteksine oldukça benzemektedir ve klasik tekniklerin problemlerini ortadan kaldırmaktadır.

CNN mimarisinin en önemli avantajlarını sıralarsak;

- Ham verilerden özellikleri otomatik olarak öğrenebilir. Bu özelliği sayesinde manuel özellik çıkarmanın zorlukları aşılmış olur.
- Özelliklerin paylaşılması özelliğine sahiptir. Bu özellik sayesinde ağ parametreleri olması gerekenden çok daha azdır. Eğitim parametresinin az olması hem eğitim işlemini hızlandırır, hem ezberleme problemini ortadan kaldırır. Özelliklerin paylaşılması işlemi, konvolüsyon katmanındaki özellik matrislerinin görüntü üzerinde kaydırılarak, bir matrisin tüm görüntüyü işlemesi anlamına gelmektedir. Böylece her matris görüntüye etki eder.
- Görüntü işleme problemleri için CNN mimarilerinin elde ettiği sonuçlar oldukça başarılıdır ve diğer yöntemler tarafından üretilen sonuçları geçmiştir.
- Ağın öğrendiği tüm özellikler görselleştirilebilir.
- Ağ derinleştikçe, görüntülerin ve ağ içerisinde ilerleyen özelliklerin boyutları azaltılmaktadır. Bu azaltma işleminde görüntü içerisindeki temsil yeteneği en yüksek pikseller kullanılmaktadır.

- Nesnenin görüntü içerisindeki yeri önemsizdir, özellik matrislerinin kaydırılması sayesinde bu problem aşılmıştır.

Şekil 3.16’da basit bir CNN mimarisi görülmektedir. Şekilde, C ile ifade edilen katmanlar konvolüsyon katmanını temsil etmektedir. P ile ifade edilen katmanlar pooling katmanını temsil etmektedir. R ile ifade edilen katmanlar ise ReLU katmanını, S ile ifade edilen katman softmax katmanını, FCL ile belirtilen kısım ise tam bağlı katman olarak adlandırılan çok katmanlı yapay sinir ağı kısmını temsil etmektedir. Şekilde oldukça temel ve basit bir mimari görünmektedir. Bu mimariye göre, görüntü C1 ile adlandırılan konvolüsyon katmanına girmektedir. Bu katmanda görüntüye çeşitli filtreler uygulanmakta ve verinin boyutları artırılmaktadır. Görüntü ağ içerisinde ilerledikçe ise filtrelerin boyutları azalmaktadır. Bahsedilen işlemlerin daha ayrıntılı biçimde ve matematiksel temele dayandırılarak anlaşılması için tüm katmanlar aşağıda ayrı ayrı incelenmiştir.



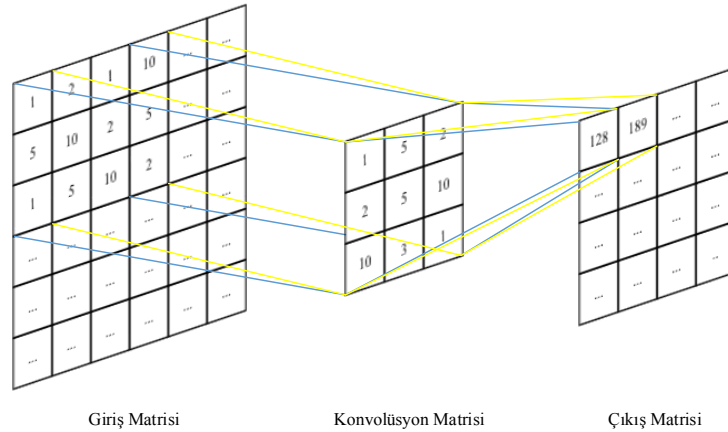
Şekil 3.16. Temel CNN mimarisi

Konvolüsyon Katmanı: Konvolüsyon katmanı CNN mimarisinin temelini oluşturan en önemli katmandır (Krizhevsky ve ark., 2017). Bu katman giriş görüntüsünü belirlenen komşuluk oranlarındaki matrisler ile klasik konvolüsyon işlemine tabi tutarak matrisler oluşturmaktadır. Oluşturulan bu matrislere özellik haritaları ismi verilmektedir. Konvolüsyon katmanındaki özellik matrislerinin çalışmasını anlayabilmek için öncelikle sadece bir matrisin görüntü üzerindeki etkisini inceleyelim. Fakat bilinmesi gerekir ki konvolüsyon katmanında birden fazla özellik matrisi bulunmaktadır ve bunların hepsi giriş katmanındaki görüntüye veya kendisinden önceki katmanın çıkışındaki matrislere uygulanmaktadır. Ayrıca bu özellik matrislerindeki tüm parametreler eğitilebilirdir. Her döngüden sonra yayılan gradyan değerine göre özellik matrislerinin her satır ve

sütunundaki özellikler güncellenir. Bu katmandaki bir özellik matrisinin uygulanması klasik konvolüsyon işlemidir. Eşitlik 3.13'te bu işlem görülmektedir.

$$I_i^l = f \left(\sum_j I_j^{l-1} \otimes w_{ij}^l + b_i^l \right) \quad 3.13$$

Eşitlik 3.13'te; I_i^l konvolüsyon işlemi sonrasında oluşan çıkış matrisini temsil eder, \otimes konvolüsyon işlemi temsil eder, w_{ij} konvolüsyon uygulayan özellik matrisini, b_i^l bias değerini, f ise aktivasyon fonksiyonunu temsil eder. Aktivasyon fonksiyonlarından bir önceki bölümde bahsedilmişti. Konvolüsyon işleminde, özellik haritaları veya özellik çekirdekleri olarak adlandırılan matrisler görüntü üzerinde kaydırılmaktadır. Bu özellik, özelliklerin paylaşımı olarak adlandırılan oldukça faydalı bir yetenektir. Özelliklerin paylaşımı sayesinde ağın toplam parametre sayısı oldukça azalmaktadır. Normalde bir önceki katmanın ile sonraki katman arasında tüm nöronlar birbirine bağlanmaktaydı. Fakat konvolüsyon işleminde, böyle bir bağlantı yoktur. Bunun yerine konvolüsyon matrislerinin görüntü veya bir önceki çıkış matrisi üzerinde kaydırılması ile bu bağlantılar oldukça anlık olarak gerçekleşir ve aynı ağırlıklar bir yana kaydırılır. Bu işlem Şekil 3.17'de görülmektedir.



Şekil 3.17. Konvolüsyon işlemi

Özelliklerin kaydırılması işleminin bir diğer faydası ise yerel özelliklerin daha az çaba ile belirlenebilmesidir. Klasik teknikler, görüntü içerisinde nesnenin yerini önemserler ve nesnenin bütünüyle orada olması gerekmektedir. Ama konvolüsyon çekirdeklerinin görüntü üzerinde kaydırılması sayesinde nesne görüntünün neresinde

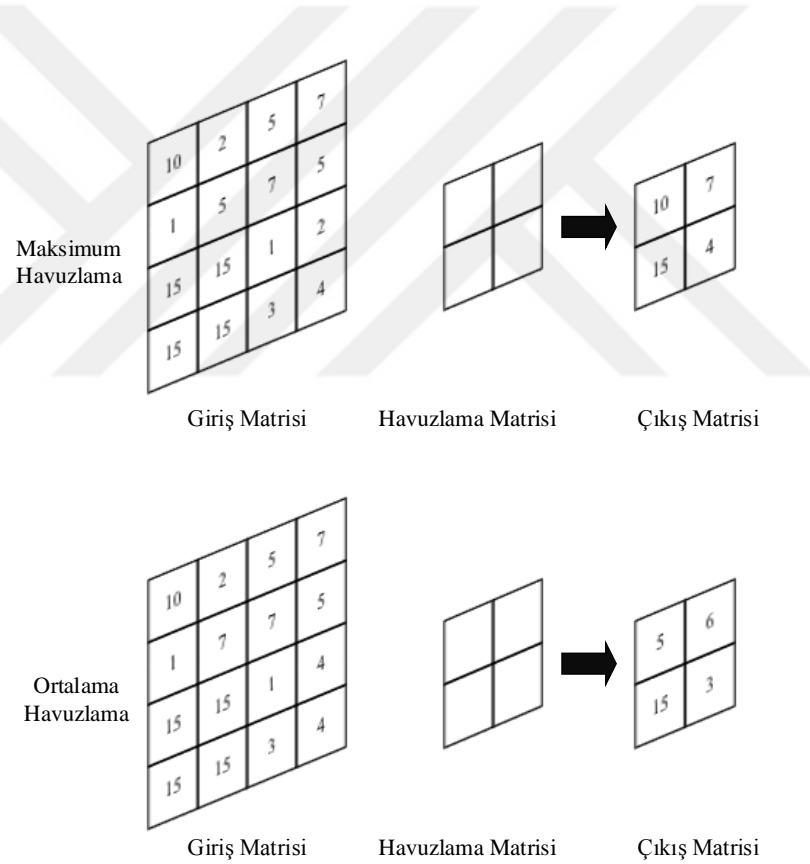
olursa olsun tespit edilmektedir. Ayrıca nesnenin sadece bir bölümü olsa bile tespit edilebilir. Şekil 3.17’de görüldüğü üzere konvolüsyon işleminden sonra matris boyutları azalmaktadır. Çıkış matrisinin boyutlarını ayarlamak için dolgu (padding) ve adım (stride) parametreleri kullanılmaktadır. Dolgu parametresi görüntünün etrafına eşit sayıda piksel eklemektedir. Eklenen piksel değeri herhangi bir değer olabilir fakat zero-padding (parametre olarak sıfır değerinin eklenmesi) oldukça fazla kullanılmaktadır. Adım parametresi ise konvolüsyon matrisinin görüntü üzerinde kaç birim kaydırılacağını belirler. Şekil 3.17’te bu parametre 1 olarak belirlenmiştir ve her adımda 1 birim kaydırma yapılmaktadır. Bu değer iki olarak seçilseydi 2 birim kaydırılıp bir sonraki işlem öyle yapılacaktı. Tanımlardan anlaşıldığı üzere dolgu parametresi çıkıştaki matrisin boyunun büyük kalması için kullanılır. Adım parametre değeri ise arttıkça çıkış matris boyutu küçülecektir. Bu işlemler Eşitlik 3.14 kullanılarak hesaplanabilir.

$$Dim = \left(\frac{I - w + 2P}{S} \right) + 1 \quad 3.14$$

Eşitlik 3.14’te, *Dim* parametresi çıkışta elde edilecek matris boyutlarını, *I* parametresi giriş matrisinin boyutunu, *w* parametresi konvolüsyon matrisi boyutunu, *P* parametresi dolgu değerini, *S* parametresi ise adım değerini belirtmektedir. Bu bölümde konvolüsyon katmanı ile ilgili ileri yol temel formülleri incelenmiştir, güncelleme işlemi formülleri parametrelerin güncellenmesi kısmında incelenmiştir.

Havuzlama (Pooling) Katmanı: Havuzlama katmanı olarak çevrilen pooling katmanının amacı matrislerdeki en önemli özelliklerin seçilmesi ve matris boyutlarının küçültülmesini sağlamaktır (Maturana ve Scherer, 2015). Görüntüdeki uzamsal boyutların azalmasının sağladığı çeşitli avantajlar vardır. İlk olarak eğitilmesi gereken parametre sayısı azalmaktadır. Eğitilmesi gereken parametre sayısının azalması eğitim süresinin daha kısa sürmesini sağlar. Buna ek olarak daha az örnek ile daha güçlü bir öğrenme sağlanmasına olanak vermektedir. Diğer avantaj ise ağın ezberleme probleminin önüne geçilmesidir. Havuzlama işleminde giriş matrisinde bulunan parametrelerin hepsi kullanılmamaktadır. Havuzlama tipine göre bir işlem yapılmaktadır ve havuzlama matrisinin boyutlarına göre bu işlemdeki parametre sayısı belirlenmektedir. Sıklıkla kullanılan havuzlama teknikleri olarak maksimum havuzlama ve ortalama havuzlama örnek verilebilir. Maksimum ve ortalama havuzlama yönteminde yine bir pencere boyutu belirlenmektedir. Fakat bu pencereler herhangi bir parametre içermez. Bu sadece giriş

matrisinde işlem yapılacak olan parametre sayısının belirlenmesi için kullanılır. Daha sonra bu pencere altında kalan pikseller içerisinde maksimum havuzlama için en yüksek değere sahip olan piksel seçilir, ortalama havuzlama için ise bu alanın aritmetik ortalaması alınır. Belirlenen değerler ise bir sonraki katmana aktarılır. Örneğin 3x3 komşuluk değerine sahip olan bir pencere belirlenirse, maksimum havuzlama için bu pencere altında kalan 9 piksel değeri içerisinde maksimum değere sahip olan pikselin değeri alınır. Sadece bu pikselin değeri çıkışa tek piksel olarak taşınır. Geriye kalan 8 piksel silinmiş olur. Bu işlem sonunda, matris boyutu oldukça küçülmüş olur. Bu küçültme işleminin en önemli avantajı, matris boyutlarının küçülmesine rağmen önemli özelliklerin korunmasıdır. Böylece herhangi bir bilgi kaybı yaşanmaz. Şekil 3.18’de maksimum ve ortalama havuzlama yöntemlerine ilişkin örnek görüntüler görülmektedir.



Şekil 3.18. Havuzlama işlemi

Bu tez çalışmasında kullanılan maksimum havuzlama tekniği Eşitlik 3.15’teki gibi hesaplanmaktadır.

$$P_{jm} = \max_{k=1}^r \left(I_{j(m-1)n+k} \right) \quad 3.15$$

Eşitlik 3.15'te, P_{jm} havuzlama katmanının sonucundaki matrisi temsil eder, n alt örnekleme değişkenini, r ise havuzlama boyutunu temsil etmektedir. Havuzlama işleminde sonra yine matris boyutlarında bir azalma olacaktır. Matris boyutlarındaki azalmanın hesaplanması ve korunabilmesi için Eşitlik 3.16 kullanılmaktadır.

$$P_p = \frac{(w_p - 1)}{2} \quad 3.16$$

Düzeltilmiş Doğrusal Birim (ReLU): ReLU katmanı daha öncede belirtildiği gibi bir aktivasyon fonksiyonudur. Konvolüsyon katmanı çıkışına veya havuzlama katmanı çıkışına eklenerek ağı doğrusal yapısını bozmaktadır. Ağı doğrusal yapısı genellikle eğitim aşamasında kullanılan problemlerin ezberlenmesine, test aşamasında ise başarının oldukça düşük olmasına yol açmaktadır. Buna ek olarak derin ağların eğitiminde gradyan değerlerinin yok olması adı verilen bir problem mevcuttur. Bu problemde gradyan değerleri her döngüden sonra daha da düşer. Eğitim ilerlese de ağ parametrelerine etki edebilecek bir gradyan oluşmaz ve bu durumda eğitim işlemi başarısız olur. Çünkü parametreler güncellenemez ve her hangi bir öğrenme süreci yaşanmaz. ReLU katmanı gradyan değerinin yok olmasına negatif katsayılı değerlerin sıfır seviyesine çekilmesiyle direnmektedir. Diğer aktivasyon fonksiyonları olan sigmoid, tanh gibi fonksiyonlardan daha hızlı sonuçlar üretmektedir. Eğitim işleminde daha kısa döngü sayılarında daha başarılı sonuçlar üretebilir. Eşitlik 3.17'de ReLU fonksiyonunun matematiksel olarak ifade edilmesi gösterilmektedir.

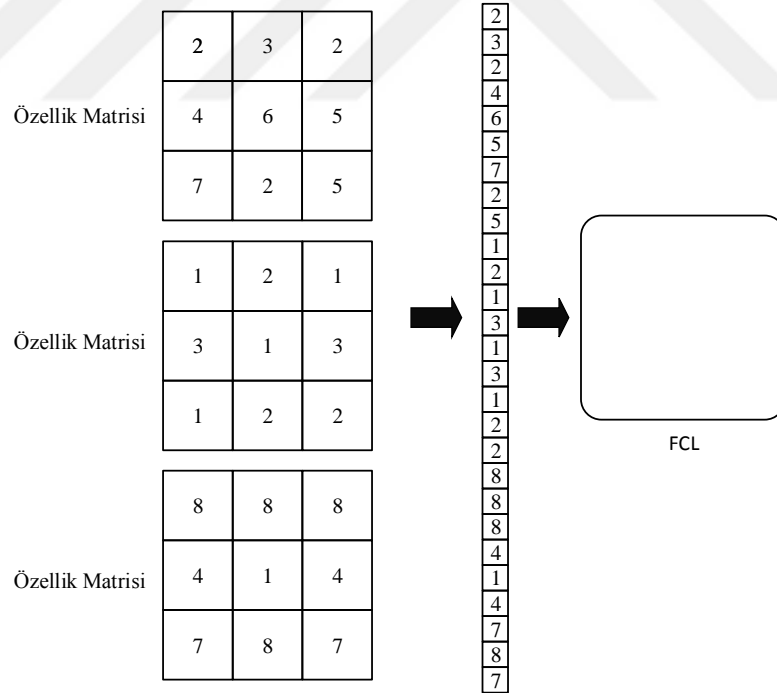
$$f(x) = \max(0, x) \quad 3.17$$

ReLU fonksiyonunun basitçe yaptığı iş negatif olan matris parametrelerini 0 değerine çekmektedir. Pozitif olan bütün matris parametreleri ise değişmeden katman çıkışına aktarılmaktadır.

Softmax Katmanı: Softmax katmanı bir önceki bölümde detaylıca anlatılmasına rağmen bu bölümde ağ içerisindeki görevinden bahsedilmektedir. Özellikle çok sınıflı sınıflandırma problemlerinin çözümünde, softmax katmanı çıkışın hangi sınıfa ait

olabileceğini olasılık dağılımına göre üretmektedir. Bu işlemi basit bir sınıflandırma problemi ile açıklayabiliriz. Bir görüntüdeki nesnenin belirlenmesi esnasında, çıkışta bu nesne ile ilgili %80 kedi, %10 köpek, %2 sincap sonucu softmax tarafından üretilir. Buradan nesnenin bir kedi olduğu anlaşılmaktadır.

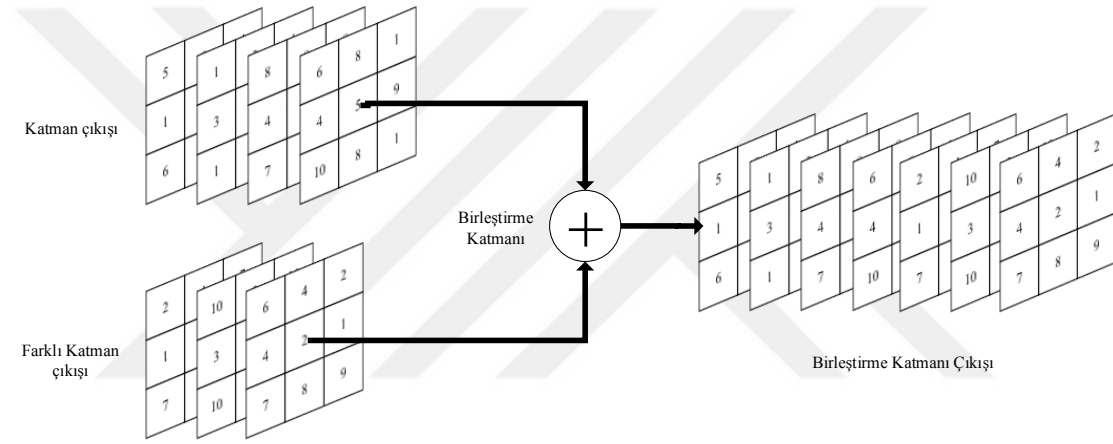
Tam Bağlı Katman (Fully connected layer, FCL): FCL olarak adlandırılan katman ağ içerisinde matrisler olarak ilerleyen yapının artık bir özellik vektörü haline gelmesi ve bu özellik vektörünün sınıflandırmasını yapmaktadır (Maturana ve Scherer, 2015). CNN yapısına giren giriş görüntüsü ağ içerisinde ilerlerken iki boyutlu biçimde matrisler halinde işlenmektedir. Her katman çıkışındaki özellik haritaları matrisler şeklinde elde edilir. FCL katmanı girişinde ise tüm bu matrisler içerisindeki değerler alt alta dizilerek bir özellik vektörü haline dönüştürülür. Bu özellik vektörü genellikle klasik yapay sinir ağları ile sınıflandırılmaktadır. FCL katmanı ise çıkıştaki sınıf sayısına göre ayarlanan bir yapay sinir ağı modelidir. Bu model yerine bazı çalışmalarda destek vektör makineleri de kullanılmaktadır. Bahsedilen yapı Şekil 3.19’da görülmektedir.



Şekil 3.19. FCL katmanı

Birleştirme Katmanı (concatenate layer): Birleştirme katmanının amacı bir katmanın çıkışındaki özellik matrisleri ile bir başka katmanın çıkışındaki özellik vektörlerini

birleştirip bir diğer katmanın girişine uygulamaktır (Ji ve ark., 2013). CNN mimarilerinde ağ yapısı derinleştikçe temel giriş özellikleri değişmektedir. Son katmanlara doğru girişte düşük seviyeli özellik üretici matrislerin ürettiği çıkışlar oldukça değişir. Fakat bu özelliklerin korunması bazı problemler için başarıyı arttırmaktadır. Fakat bu özellikleri koruyabilmek için sığ ağlar kullanmakta, yüksek seviyeli özelliklerin öğrenilmesini engeller. Bu iki işlemde yapılabilmesi için birleştirme katmanı kullanılır. Birleştirme katmanı ağın ilerleyen katmanlarından aldığı özellik matrislerini ve ağın ilk katmanlarından birinden veya birden fazlasından aldığı özellik matrislerini arka arkaya sıralayarak bir sonraki katman girişine uygular. Bu arka arkaya sıralama işlemi özellik matrislerinin boyutları aynı olmalıdır. Şekil 3.20’de bu katmanın işleyişi görülmektedir.



Şekil 3.20. Birleştirme katmanı

Kaçınma Katmanı (Dropout layer): Kaçınma katmanı ağın eğitim verisi ile çok fazla uyum sağlamasını yani ezberleme problemini çözmek için kullanılmaktadır (Liang ve Hu, 2015). Bu katmanın amacı eğitim sırasında ağın bazı parametrelerinin kullanılmamasını sağlamaktır. Bu sayede ağın problemi genellebilmesi sağlanmaktadır. Ağ daha az parametre ile problemi öğrenmektedir. Aynı zamanda ağ parametreleri birbirleri ile etkileşim halinde olduklarından güncelleme işleminde birbirlerine göre güncellenmektedir. Kaçınma katmanı sayesinde ağ parametrelerinin bazıları rasgele biçimde aktifliğini kaybedeceği için daha başarılı öğrenme yaşanır. Birçok çalışmada bu değer 0.3-0.5 aralığında seçilmektedir.

Gruplama ve gruplandırma normalizasyonu (Batch normalization): Gruplandırma işlemi eğitim verisi içerisinde bulunan görüntülerin rasgele olarak sıralanmasıdır. Eğitim işleminde bu gruplandırılan görüntü kümesi sırayla ağ girişine uygulanarak hata tek

seferde bir grup için hesaplanmaktadır. Bu işlemi eğer her görüntü için tek tek yapsaydık eğitim işlemi oldukça uzun sürecekti ve ağ parametreleri problemi genelleme kapasitesi olarak daha düşük kalacaktı. Grupların normalizasyonu ise öğrenme aşamasının daha hızlı olmasını sağlamaktadır. Bunun yanında eğitim eğrisinin erkenden saturasyona uğramasını engellemektedir. Gruplandırma normalizasyonunda ilk olarak ortalama değer ve varyans hesaplanmaktadır. Bu değerler grup normalize edilir.

Stokastik Gradyan Azalması (SGD) ile katmanların geri yayılımlarının hesaplanması:

Ağın parametreleri güncellenirken katmanların formülleri değişmektedir. Eşitlik 3.11 ve 3.12 stokastik gradyan azalması ile ilgili temel formüllerdir. Bu yayılım konvolüsyon katmanı için Eşitlik 3.18 ve 3.19'daki gibidir.

$$\frac{\partial E}{\partial Y_{l-1}} = \frac{\partial E}{\partial y_l} \times \frac{\partial y_l(w, y_{l-1})}{\partial y_{l-1}} \quad 3.18$$

$$\frac{\partial E}{\partial w_l} = \frac{\partial E}{\partial y_l} \times \frac{\partial y_l(w, y_{l-1})}{\partial w_l} \quad 3.19$$

Maksimum havuzlama katmanında gradyan hesaplanması ve parametrelerin güncellenmesi için Eşitlik 3.20 kullanılmaktadır.

$$\frac{\partial P}{\partial y_{l-1}} = \begin{cases} 0, & (y_l \neq y_{l-1}) \\ \frac{\partial P}{\partial y_l}, & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad 3.20$$

ReLU katmanında gradyan değerinin geriye yayılımı ve parametrelerin ilerlemesi için Eşitlik 3. 21 kullanılmaktadır.

$$\frac{\partial f(x)}{\partial y_{l-1}} = \begin{cases} 0, & (y_l < 0) \\ \frac{\partial f(x)}{\partial y_l}, & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad 3.21$$

3.5. Sınıflandırma için Derin Öğrenme

Sınıflandırma işlemi, bir veri kümesinin belirli gözlemler sonucunda sahip oldukları özelliklere göre belirli gruplara ayrılması işlemidir. Yapılan gözlemler

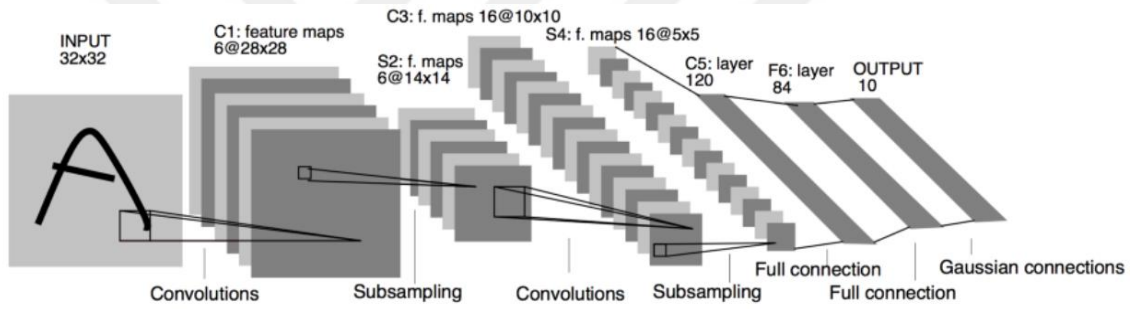
nesnelere çıkarılacak özellikler için oldukça önemlidir. Bu ifade manuel özellik çıkarma yöntemleri için bir uzman tarafından özelliklerin çıkarılması olarak, otomatik özellik çıkarma yöntemleri için ise algoritmanın zamanla en iyi özellikleri öğrenmesi olarak yorumlanabilir. Sonuç olarak ise her nesnenin veya veri grubunun temsil edilebilmesi için sonlu bir özellik vektörü kullanılmaktadır. Bu özellikler nesnenin hangi sınıfa ait olacağını belirlemektedir. Sınıfların belirlenmesi için ise bir sınıflandırıcı algoritma kullanılmaktadır. Bu bölümün konusu buradaki sınıflandırıcı algoritmalarıdır. Belirlenen özellik çıkarma işleminden sonra eğitim verileri ile eğitilen bu sınıflandırıcı algoritmalar problemi ve nesne sınıflarını öğrenmektedir. Test işleminde ise gelen verilerin doğru sınıflandırılması algoritmanın problemi genelleyebilme gücünü göstermektedir.

Sınıflandırma algoritmalarının çalışması genel olarak iki ayrı grup verinin arasına çekilen bir çizgi olarak düşünülebilir. Bu basit yaklaşıma göre çizginin üzerinde kalan noktalar bir sınıfa, altında kalan noktalar ise diğer sınıfa ait olmaktadır. Fakat pratikte, çizginin yanlış tarafında olan noktacıklar ve çizginin ortasında bulunan noktacıklar olabilmektedir. Bu durumda bu noktacıklar yanlış sınıfa atanmış olabilirler. Böyle problemlerin ortadan kaldırılması için çizginin daha fazla uygunlaştırılması gerekmektedir. Buna ek olarak doğrusal olmayan sınıflandırma gibi tekniklerde kullanılabilir. Literatürde geleneksel olarak kullanılan çeşitli sınıflandırıcılar vardır. Bunlar; lojistik regresyon, bayes sınıflandırıcısı, karar ağaçları, destek vektör makineleri, yükseltilmiş karar ağaçları, sinir ağları, en yakın komşuluk sınıflandırıcı olarak sayılabilir.

Bu tez çalışmasında sınıflandırma işlemi için derin öğrenme mimarisinden yararlanılmıştır. Bunun için ise görüntü işleme problemleri için en uygun mimari olan CNN mimarisi kullanılmıştır. Çalışma mantığı temel olarak diğer denetimli sınıflandırıcılar ile aynıdır. İlk olarak eğitim veri seti ile ağ eğitilmektedir. CNN mimarisi özellikleri otomatik olarak öğrenebildiğinden ek olarak bir veri mühendisliğine gerek duyulmamaktadır. Eğitim aşamasında hangi özelliklerin hangi sınıflara ait olduğu öğrenilmektedir. Test aşamasında ise bu özellikler test verileri üzerinde aranmaktadır. Test işleminde her veri en yakın olan sınıfa atanmaktadır.

Literatürde CNN mimarisi ile sınıflandırma işlemi için oldukça fazla kullanılan yapılar mevcuttur. Bu yapılardan ilki LeNet mimarisidir (Lecun ve ark., 1998). Bu mimari günümüz mimarilerine göre oldukça küçük bir mimaridir. Yapısal olarak incelendiğinde ise oldukça düz ve basit bir mimaridir. LeNet mimarisi 32x32 piksel boyutlarındaki gri

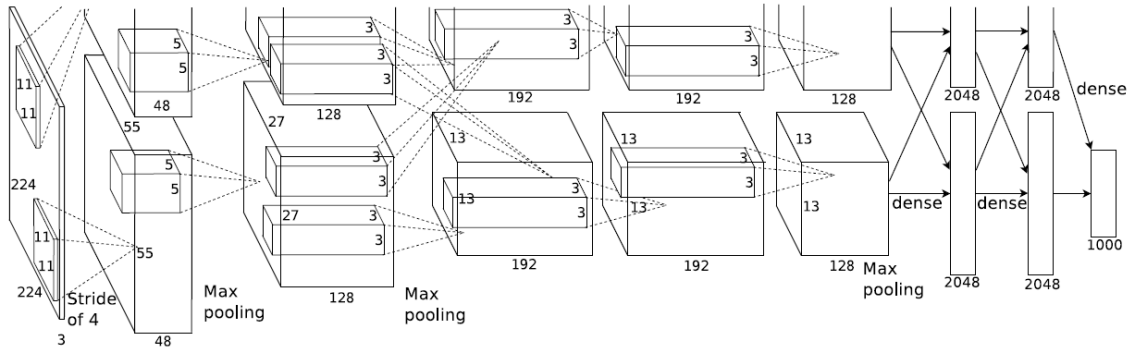
seviyeli görüntülerin işlenmesi için önerilmiştir. Bu mimarinin üretiliş amacı posta kodları üzerindeki el ile yazılmış rakamların tanınmasıdır. Tüm ağ üç adet konvolüsyon katmanı, iki adet alt örnekleme katmanı ve tam bağlı katmandan oluşmaktadır. Alt örnekleme katmanında ortalama havuzlama tekniği kullanılmıştır. Konvolüsyon katmanlarında filtre boyutları 5x5 pikseldir ve kaydırma oranı olarak 1 kullanılmıştır. Ortalama pooling filtresinin boyutları ise 2x2'dir ve kaydırma değeri olarak 2 kullanılmıştır. Aktivasyon fonksiyonu olarak Tanh aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Ağ çıkışında 10 adet rakamı tanıyabilen ve sınıflandırabilen bir çıkış katmanı kullanılmıştır. LeNet mimarisi günümüz bilgisayar donanımları ve GPU gücü ile birlikte oldukça hızlı bir biçimde eğitilebilmektedir. Fakat günümüzdeki karmaşık görüntü işleme problemlerinin çözümü için oldukça gelişmiş ağlar önerilmiştir. Bu sebeple bu mimari tercih edilmemektedir. LeNet mimarisi Şekil 3.21'de görülmektedir.



Şekil 3.21. LeNet Mimarisi

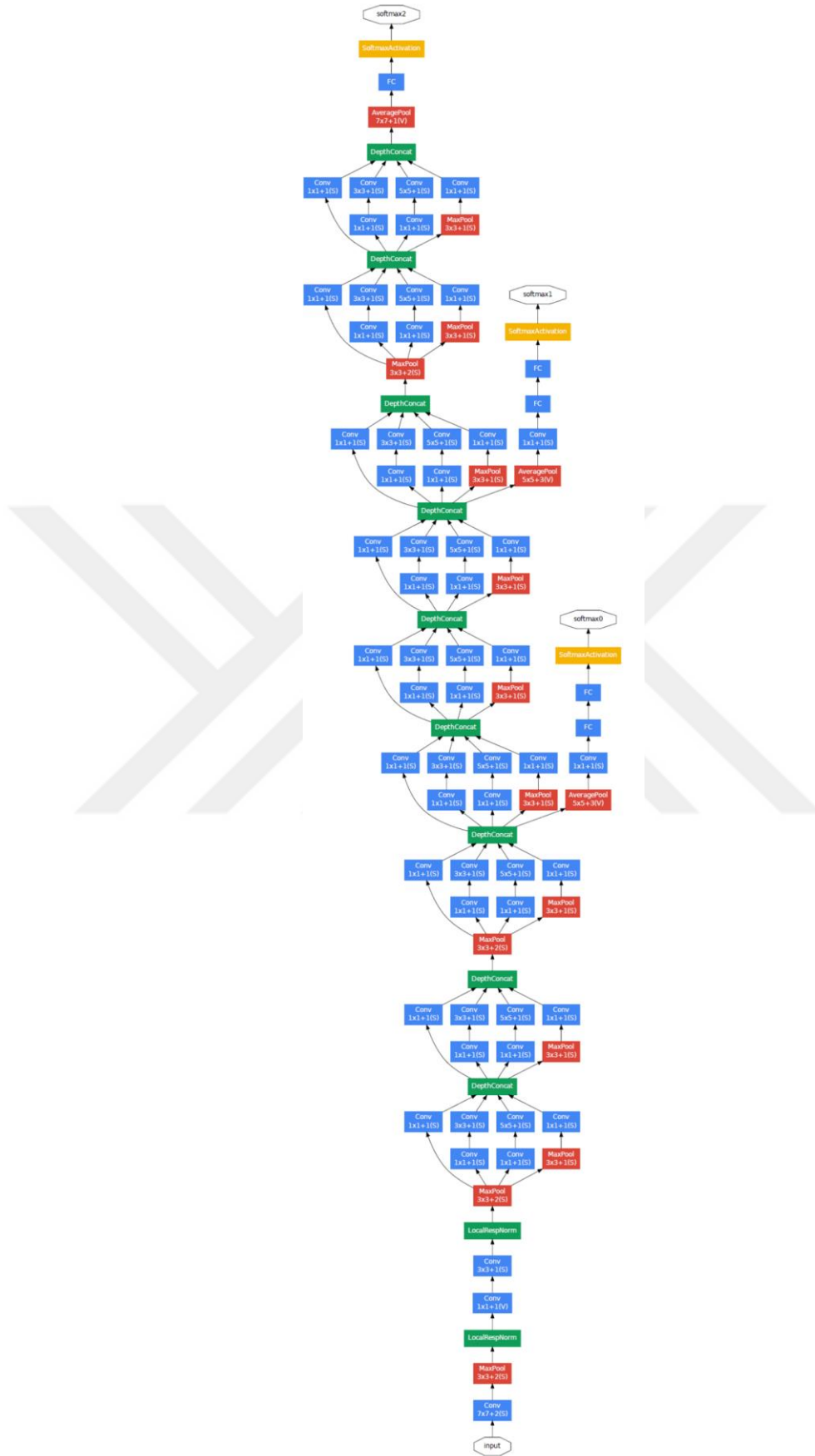
CNN mimarisinin görüntü işleme problemleri için popülerleşmesini sağlayan AlexNet mimarisidir (Krizhevsky ve ark., 2017). 2012 senesinde ImageNet yarışmasını kazanan bu mimariden önce manuel olarak özellik çıkarma yöntemleri oldukça popülerdi. Fakat AlexNet mimarisinin yarışmayı oldukça büyük bir fark ile kazanmasının ardından görüntü işleme çalışmalarının seyri değişmiştir. AlexNet yapısı LeNet mimarisine oldukça benzemektedir. AlexNet mimarisi daha derin bir mimaridir ve her katman için daha fazla özellik filtresi içermektedir. Mimarinin girişi için gerekli olan görüntünün boyutları 224x224x3 olarak belirlenmiştir. Buna göre 224x224 piksel boyutlarındaki renkli görüntüler bu mimari girişi için uygundur. Farklı boyutlardaki görüntüler için mimarinin giriş katmanı değiştirilmelidir. Önerilen mimari 5 adet konvolüsyon katmanına sahiptir ve bu konvolüsyon katmanları 11x11, 5x5 ve 3x3 özellik matrislerinden oluşmaktadır. Buna ek olarak, maksimum havuzlama katmanı, ReLU

katmanı, kaçınma katmanı ve tam bağlı katman kullanılmıştır. Ağ parametrelerinin güncellenmesi için stokastik gradyan azalması yöntemi kullanılmıştır. Ağın daha iyi öğrenebilmesi için veri çoğaltma tekniklerinden yararlanılmıştır. Bu veri çoğaltma teknikleri arasında görüntülerin aynalanması, rasgele olarak kesilmesi gibi yöntemler vardır. Alexnet 60 milyon parametre ve 650000 nörondan oluşmaktadır. Bu ağın eğitilebilmesi için 2012 senesinde, düşük kapasiteli bir GPU ile 6 gün harcanmıştır. AlexNet tam olarak 1000 sınıf etiketine sahip bir softmax çıkış katmanına sahiptir. AlexNet mimarisi birçok çalışma için ilham kaynağı olmuştur. Günümüzdeki GPU güçleri ile bu mimari hızlı bir biçimde eğitilmektedir. Hala bazı sınıflandırma çalışmalarında bu mimari kullanılmaktadır ve genellikle yeni önerilen tekniklerin karşılaştırma yapmak için kullandıkları algoritmalarından bir tanesidir. AlexNet mimarisi Şekil 3.22’de görülmektedir.



Şekil 3.22. AlexNet Mimarisi (Krizhevsky ve ark., 2017)

Sınıflandırma problemleri için kullanılan bir diğer derin öğrenme mimarisi GoogLeNet mimarisidir (Szegedy ve ark., 2015a). Bu mimari kendisinden önceki LeNet ve AlexNet mimarilerinden esinlenmiştir. Fakat bu mimarilerden farklı olarak kullanılan ve sınıflandırma başarısını arttıran ‘inception’ katmanı olarak adlandırılan katman içermektedir. Bu modülün ana amacı çok küçük konvolüsyon katmanları ile ağ parametre sayısını azaltmaktır. Parametre sayıları AlexNet ile karşılaştırıldığında, 22 adet konvolüsyon katmanı içermesine rağmen GoogLeNet 4 milyon parametreden

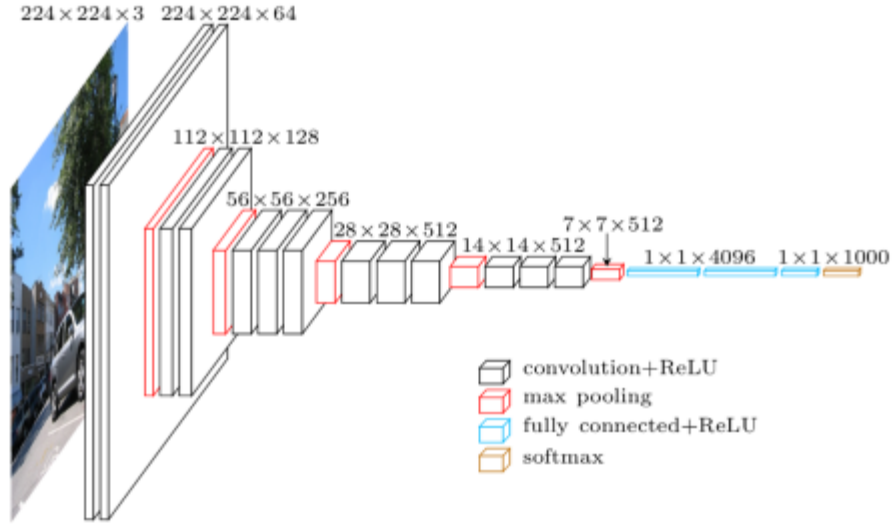


Şekil 3.23. GoLeNet Mimarisi (Szegedy ve ark., 2015a)

oluşmaktadır, AlexNet ise neredeyse 60 milyon parametre içermektedir. Bu mimarinin en önemli katkısı olarak görülen 'inception' katmanını farklı boyutlarda konvolüsyon katmanları ile işlem yapmakta ve daha sonra ise tüm özellik sonuçlarını birleştirmektedir. Böylece görüntü özelliklerinin daha ayrıık biçimde temsil edilebilmesini sağlar. Ayrıca, daha küçük alanlarda daha iyi çözünürlük sağlamaktadır. Ağın içerdiği diğer alışılmadık katman ise 1x1 boyutlarındaki konvolüsyon katmanlarıdır. Bu tipteki konvolüsyon katmanları daha önce doğrusallığı daha fazla bozmak için ReLU katmanları ile birlikte kullanılmıştır. Bu çalışmada ise buna ek olarak boyut azaltarak ağıın parametre sayısının azalmasını sağlamıştır. GoogleNet mimarisi Şekil 3.23'te görülmektedir.

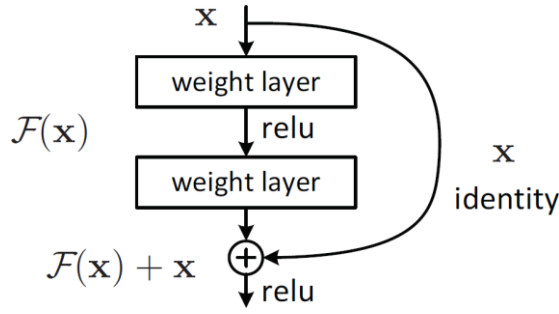
Sınıflandırma işlemleri için diğer sık kullanılan derin öğrenme mimarisi VGG adı verilen mimaridir. VGG mimarisi kullanılan katman sayısına göre VGG16, VGG19 gibi sonuna ekler alabilmektedir. VGG ağını oluşturan konvolüsyon katmanlarındaki filtrelerin boyutları 3x3 pikseldir. Bunun sebebi daha büyük boyutlarda pencereler kullanmanın oluşturacağı hesaplama yükünü ortadan kaldırmaktır. Örneğin sadece bir tane 11x11 pikselden oluşan filtrenin parametre sayısı 121'dir. 3x3 piksel boyutlarında 5 adet filtre kullandığımızda ise sadece 45 adet parametre oluşur. Yani daha az parametre ile daha fazla özellik elde edilmektedir. Giriş görüntüsündeki belirli bir alan için özellik çıkarma işlemi yapılırken fazla sayıdaki küçük boyutlu özellik matrisi kullanmak az sayıda büyük boyutlu özellik matrisi kullanmaktan daha iyidir çünkü çoklu doğrusal olmayan katman kullanarak derinlik artar ve daha karmaşık özellikler öğrenilebilir.

Şekil 3.24'te VGG16 olarak adlandırılan VGG mimarisi görülmektedir. Bu mimaride 13 adet konvolüsyon katmanını bulunmaktadır ve tüm konvolüsyon katmanını özellik matrisi boyutları 3x3 pikselden oluşmaktadır. Ağın girişi ise 224x224 piksellik renkli giriş görüntüleri için uygundur. VGG16 mimarisinde 4 adet maksimum havuzlama katmanını bulunmaktadır. Bu katmanların boyutları ise 2x2 pikseldir. Her havuzlama katmanından sonra boyut yarıya düşmektedir. Ağın çıkışında ise Softmax fonksiyonu kullanılmıştır. VGG16 mimarisi çıkışında 1000 adet farklı sınıfa ait etiketleme yapabilmektedir. Bu mimari günümüzde de oldukça popülerdir ve sınıflandırma için kullanılmaktadır. Buna ek olarak bu mimarinin özellik çıkarma gücü oldukça fazladır. Bu sebeple nesne tespiti ve nesne takibi gibi görevler için eğitilen özel derin öğrenme mimarilerinde genellikle bu ağ ana kısım olarak kullanılmaktadır. Bu ağ tarafından elde edilen özellikler özel katmanlar ile nesne takibi için kullanılır. Sonuç olarak sınıflandırma yapmak için üretilmiş oldukça başarılı bir modeldir.



Şekil 3.24. VGG16 Mimarisi

Sınıflandırma için kullanılan diğer çok bilinen mimari ise ResNet olarak adlandırılan mimaridir (He ve ark., 2016). ResNet mimarisi ImageNet yarışmasında ürettiği sonuçlarla insanlar tarafından üretilen sonuçları yenen oldukça başarılı bir mimaridir. Daha önce bahsedilen LeNet, AlexNet, GoogLeNet, VGG gibi mimariler genellikle sade yapılar olarak görülmektedir. Bu gibi yapılarda ağ derinliği arttıkça gradyan değerinin yok olması ya da sonsuza gitmesi problemi yaşanmaktadır. Bu problem ağın parametrelerinin güncellenmesi sırasında hesaplanan hata değerinin ağ parametrelerine etkisi ile alakalıdır. Eğer gradyan değeri yok olursa ağ parametreleri hiç değişmez, eğer gradyan değeri sonsuza giderse ağ parametrelerinin hepsi sonsuza gider. Sonuçta iki durumda da öğrenme işlemi gerçekleşmez. Bu problemin çözülmesi için Şekil 3.25'te görüldüğü gibi bir atlama yolu eklenmiştir. Bu atlama yolu girişteki bilgiyi birkaç katman sonrasına aktarmaktadır. Böylece önceki katman bilgisi her zaman bilineceği için gradyan değerlerindeki olumsuzlukların etkisi kaldırılmış olur. ResNet yapıları da kullanılan katman sayılarına göre 18, 24, 50, 101, 152 olarak adlandırılabilir. ResNet mimarileri genellikle 7×7 piksellik bir konvolüsyon katmanı ile başlamaktadır. Daha sonra ise kullanılan derinliğe göre 3×3 piksellik ve 1×1 piksellik konvolüsyon katmanları vardır. Çıkışında ise softmax fonksiyonu kullanılmıştır ve 1000 farklı etiket değeri ile sınıflandırma yapılabilmektedir. Günümüzde yine oldukça fazla kullanılan bir mimaridir.



Şekil 3.25. Residual mimarisi (He ve ark., 2016)

3.5.1. Sınıflandırma için önerilen CNN mimarisi

Bu tez çalışmasında sınıflandırma için önerilen CNN mimarisi histopatolojik görüntüler için geliştirilmiş yeni bir mimaridir. Standart olarak H&E olarak boyalı halde olan patolojik parçalardan elde edilen histopatolojik görüntülerin sınıflandırılabilmesi için önerilen yaklaşım parça tabanlı olarak çalışmaktadır. Buradaki parça kelimesi tam boyutlu olan görüntünün belirli parçalara ayrılması ve işlemler bittikten sonra aynı biçimde birleştirilerek büyük boyutlu görüntünün tekrar elde edilmesini ifade etmektedir. Bu sayede daha düşük donanım kullanımı olanaklı hale gelmektedir. Aksi takdirde yaklaşık olarak 100000x50000 piksel boyutlarındaki bir görüntünün tek seferde CNN mimarisi tarafından kullanılması neredeyse olanaksızdır. Önerilen yöntem histopatolojik görüntülerin sınıflandırılabilmesi için bizim tarafımızdan önerilen bir histopatolojik parça normalizasyonu katmanına sahiptir. Bu sebeple önerilen yöntemim adı HIC-Net (Histopathological Image Classification Network) olarak belirlenmiştir.

Önerilen yöntemin önemi; histopatolojik görüntüleme, patoloğlar tarafından hücre davranışını ve tanısını incelemek için kullanılan çok kullanışlı bir yöntemdir. Bununla birlikte, değerlendirme süreci bu görüntülerde çok sayıda hücre ve hücre tipi olması nedeniyle uzar ve zorlaşır. Erken tanı konusunun son derece önemli olduğu bu sorunun üstesinden gelmek için gerekli olan hızlı inceleme sürecinin yerine getirilebilmesi için çok çaba sarf edilmektedir. Günümüzde, teşhis sürecini hızlandırmak için dijital görüntüleme cihazlarında birçok iyileştirme yapılmıştır. Ayrıca, yapay zeka yöntemlerinde önemli gelişmeler takip edilmekte ve sağlık alanında kullanılmaktadır. Histopatolojik görüntülerin birçok hücre ve dokudan oluştuğu bilinmektedir. Bu hücrelerin durumu ve doku parçaları hastalık hakkında bilgi verir. Bazı durumlarda, olağandışı hücre bölünmesi ve histopatolojik bulgular tümör büyümesi olarak bilinir,

ancak bu her zaman kanser değildir. Tümör genel olarak tanımlandığı zaman bir kitledir ve her tümör kansere neden olmaz. Bununla birlikte, hücreler kontrolsüz bir şekilde bölünerek yayılırsa (kötü huylu tümör) kansere neden olabilirler. Bu tümör hücrelerini yorumlamak için tam slayt görüntülerde binlerce hücre ve doku alanı dikkatlice incelenmelidir. Bazı vakalarda yanlış tanı, yorgunluk ve patolojik inceleme deneyimsizliği gibi olumsuz faktörlerden kaynaklanabilir. Bu olumsuz durumu önlemek için, makine öğrenme yöntemleri karar verme sürecine veya ana tanı yöntemine ek olarak kullanılır. Makinelerin avantajları göz önüne alındığında, bu yöntemlerle uzmanların işbirliği birçok durumda başarısını arttırmaktadır. Bu tez çalışmasında uzman patoloğların inceleme süresini azaltmak için kullanabileceği bir otomatik sınıflandırma yöntemi önerilmektedir.

HIC-Net için ilham olan ve yararlanılan literatür çalışmaları; Sertel ve ark. (Sertel ve ark., 2008a) istatistiksel çerçeveyi kullanarak bilgisayar destekli derecelendirme yöntemini önermişlerdir. Önerilen özellik matrisi yöntemine dayalı teknik, düşük ve yüksek dereceli sınıflandırma yapabilme yeteneğine sahiptir. Al-Kadi (Al-Kadi, 2010), görüntü kanalları ayırarak en iyi kanalı seçmek için en uygun doku ölçüm kombinasyonunu geliştirmiştir. El yapımı özellikleri de içeren bu yöntem, meningioma tümörlerini tespit edebilmektedir. Raza ve ark. (Raza ve ark., 2011), tıbbi görüntü özelliklerini ortaya çıkarmak için özellik çantası yöntemini kullanmışlardır. Renal hücreli karsinomu tespit etmek için ölçek ve rotasyon değişmez özellikleri kullanmışlardır. Zhang ve ark. (Zhang ve ark., 2015) histopatolojik görüntülerin analizi için Gauss merkezli hiyerarşik oylama ve itici balon modeli önermiştir. Önerilen yöntemin güçlü yönlerinden biri, gerçek zamanlı olarak çalışabilmesidir. Otomatik özellik çıkarma teknikleri içerisinde esinlenen çalışmalarda şu şekildedir: Vu ve ark. (Vu ve ark., 2016), ayırt edici bir özellik odaklı sözlük öğrenme tekniği kullanmışlardır. Görüntüler, otomatik özellik çıkarma yöntemi olan sözlük öğrenme yöntemiyle daha çok yönlü olarak incelenebilmektedir. Coudray ve ark. (Coudray ve ark., 2018) Adenocarcinoma (LUAD) ve skuamöz hücreli karsinomun (LUSC) teşhisi için derin bir konvolüsyonel sinir ağı eğiterek bir çalışma yürütmüşlerdir. Önerilen yöntemin eğri (AUC) değeri altındaki ortalama alan 0,97'dir. Zhang ve ark. (Zhang ve ark., 2017b), düşük seviye özellikler ve yüksek seviye özellikler arasındaki anlamsal boşluk problemini doldurmak için çok ölçekli negatif olmayan seyrek kodlama önermişlerdir. Cruz-Roa ve ark. (Cruz-Roa ve ark., 2013), bazal hücreli karsinom kanserinin tespiti için derin bir öğrenme mimarisi önermiştir. Histopatolojik görüntüdeki görsel kalıpları vurgulayan

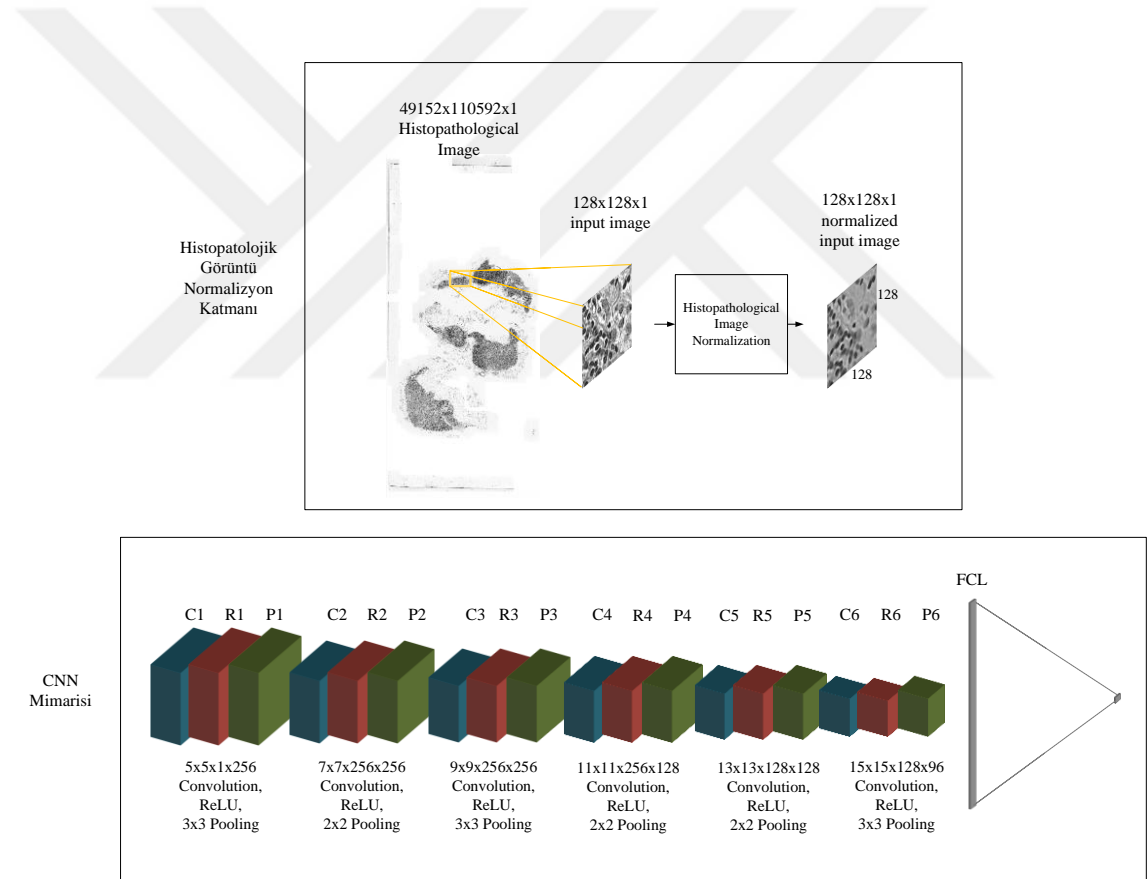
yeni bir derin öğrenme tekniği olarak literatüre geçmiştir. Xu ve ark. (Xu ve ark., 2016), epitelyal ve stromal bölgeleri segmentlere ayırmak ve sınıflandırmak için derin bir CNN modeli ortaya koymuştur. Zhang ve ark. (Zhang ve ark., 2018) cilt biyopsisi histopatolojik görüntüler için derin öğrenme temelli özellik gösterimi kullanmışlardır. Metodları, cilt biyopsi görüntülerinde lokal bölgeler için potansiyel yüksek seviye özellikleri öğrenen bir mekanizmadır. Bayramoğlu ve ark. (Bayramoglu ve ark., 2016) görüntü boyutundan bağımsız meme kanseri analizi için derin bir öğrenme yöntemi önermektedir. Çalışmaları iki ayrı mimariyi, tek görevli ve çok görevli CNN'yi içerir. Huang ve ark. (Huang ve ark., 2017) konvolüsyonel kendi kendine öğrenebilen sinir ağlarını Epitel-stroma sınıflaması için tanıtmıştır. Zheng ve ark. (Zheng ve ark., 2017) histopatolojik görüntülerden ekstraksiyon için çekirdek kılavuzlu konvolüsyonel sinir ağını önermişlerdir. Üç hiyerarşili ağ yapısı, hücre çekirdeği ile eğitilmiştir. Gummesson ve ark. (Gummesson ve ark., 2017) prostat kanserini sınıflandırmak için derin CNN kullanmışlardır. Metodları iyi huylu ve Gleason derecesi 3, 4, 5 için % 7.3'lük bir hata oranına sahiptir. Van Eycke ve ark. (Van Eycke ve ark., 2018) histolojik görüntülerde glandüler epitel segmentlere ayırmak için derin bir öğrenme tekniği önermektedir. Literatürdeki yöntemler incelendiğinde, CNN mimarisinin sınıflandırma başarısı ve hızı diğer yöntemlere kıyasla oldukça dikkat çekicidir. Bu sebeple, CNN mimarisinin teşvik edici avantajlarından yararlanmak için CNN mimarisi seçilmiş ve revize edilmiştir. Tez çalışmasında, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, histopatolojik görüntülerin dokusu için özel olarak bir mimari geliştirilmiştir. H&E boyalı bileşenlerin etkisine ve hücrelerin davranışına dayalı bir ön işleme adımı, CNN mimarisinin ilk tabakası olarak eklenmiştir. Önerilen ön işleme yöntemi, CNN girişi için giriş görüntülerini uygunlaştırmaktadır. Bu yöntem aldatici arka plan dalgalanmalarını kaldırır ve sorun genelleme ve öğrenmeyi daha kolay ve daha hızlı hale getirir.

Önerilen sınıflandırma yönteminin katkıları;

- En önemli katkı olan histopatolojik ön işleme adımı sayesinde ağır öğrenme kabiliyeti arttırılmakta ve eğitim süreci hızlandırılmaktadır.
- Önerilen CNN mimarisi, H&E lekeli tüm slayt histopatolojik görüntüler için özel olarak geliştirilmiştir.
- Önerilen yöntem, tüm slayt görüntülerine uygulanabilir. Bunun için özelleştirme adımına özel küçük değişiklikler eşlik etmelidir. Bu değişiklikler H&E boyama ve hücre tipi ile ilgilidir.

- Ön işleme adımı, diğer makine öğrenme tekniklerine uygulanabilir.

HIC-Net yapısı ve matematiksel altyapısı; Histopatolojik görüntülerin sınıflandırma aşamasında, derin konvolüsyonel sinir ağı yapısı, histopatolojik görüntülerin karmaşık yapısı nedeniyle uygulanmaktadır. Görüntü parçalarındaki hücrelerin türleri, sayıları ve dizileri tahmin edilemez. Her görüntünün kendine özgü hücre davranışı vardır ve yapı mitoz bölünmeler ile bu yapı sürekli değişir. Bunlar sınıflandırmayı zorlaştırır. Bu nedenle, sınıflandırma işlemi için gelişmiş özellikleri otomatik olarak öğrenen ve başarılı bir şekilde elde edilebilen bir sınıflandırma algoritmasına ihtiyaç vardır. Derin konvolüsyonel sinir ağıımız, 6 konvolüsyon katmanı, 6 ReLU katmanı, 6 havuzlama katmanı, 5 gizli katmanı olan FCL, L2 normalizasyonu ve bırakma katmanı içerir. Önerilen yöntemin şeması Şekil 3.26'da gösterilmiştir.



Şekil 3.26. HIC-Net mimarisi

Konvolüsyon katmanının özelliklerinden ve çalışma biçiminden daha önce ayrıntılı olarak bahsedilmişti. Bu bölümde ise uygulama detayları ve katmanlardaki görüntülerin boyutlarının ayarlanmasından bahsedilecektir. Bu sebeple ilk katman olan histopatolojik görüntü normalizasyon katmanı incelenecektir. Bu katmanın girişine tam boyutlu

görüntüden kesilen görüntü parçaları uygulanmaktadır. Bu katmanın amacı sadece görüntü parametrelerinin uygunlaştırılması ve gürültü temizleme gibi bazı ön işleme işlemleri olduğu için görüntü boyutlarında herhangi bir değişiklik olamamaktadır. Bu katman ile ilgili detayları bilgiler bir sonraki bölümde incelenmiştir. CNN mimarimizin girişine gelen görüntü boyutu 128x128 pikseldir ve gri seviyeli bir görüntüdür. Bu görüntü özellikleri haricindeki herhangi bir görüntü bu mimariye uygulandığında ağ yapısı çalışmayacaktır. Bu sebeple ağıma uyguladığımız görüntüler 128x128x1 (sondaki rakam görüntünün gri seviyeli olduğunu belirtir) olmalıdır, aksi takdirde ya görüntü boyutları bir ön işleme tekniği ile değiştirilmeli yada yeni görüntü boyutlarına uygun bir giriş katmanı kullanılmalıdır. Konvolüsyon katmanının uygulanması aşaması Eşitlik 3.13'teki gibidir. Bu katmandaki tüm özellik matrisleri görüntüye uygulanmaktadır. Konvolüsyon katmanından sonra oluşan yeni boyutlar ise Eşitlik 3.14 kullanılarak hesaplanmaktadır. Önerilen HIC-Net mimarisi için girişten çıkışa kadar olan görüntü boyutlarını ve özelliklerin derinliği hesaplayalım. İlk olarak 5x5x1x256 parametrelerine sahip olan ilk konvolüsyon katmanını inceleyelim. Bu yapı $W \times W \times F \times N$ olarak temsil edilir. W, özellik matrisinin yükseklik ve genişlik değerlerini temsil eder. F, özellik kanallarının sayısıdır. N, konvolüsyon katmanındaki görüntü sayısıdır. Derinlik arttıkça yapıdaki W değerleri genişler. Bunun nedeni, kanserli alandaki hücrelerin diğer hücrelerle etkileşimlerini belirlemektir. İlk konvolüsyon katmanı çıkışını Eşitlik 3.22'deki gibi hesaplarız.

$$Dim_{c1} = \left(\frac{128 - 5 + 0}{1} \right) + 1, \quad Dim_{c1} = 124 \times 124 \text{ piksel} \quad 3.22$$

Eşitlik 3.22'de, 128 değeri giriş görüntüsünün boyutunu, 5 değeri konvolüsyon pencere boyutunu, 0 değeri dolgu parametresi kullanılmadığını, 1 değeri ise kaydırma parametresini ifade etmektedir. Bu şekilde ağın parametrelerini hesaplamaya devam ettiğimizde ilk havuzlama katmanı çıkışını Eşitlik 3.23'teki gibi hesaplarız.

$$Dim_{p1} = \left(\frac{124 - 3 + 0}{2} \right) + 1, \quad Dim_{p1} = 61 \times 61 \text{ piksel} \quad 3.23$$

Bu şekilde tüm katmanları çıkışları hesaplandığında görüntü boyutlarının şu şekilde olduğu görülür; Dolgu parametrelerimiz her katman için sıfırdır. Adım değerleri

ise P1 katmanı dışındaki tüm katmanlar için 1, P1 katmanı için 2'dir. FCL girişine kadar her katman çıktısında görüntü boyutları şöyledir: C1'den sonra 124x124 piksel, P1'den sonra 61x61 piksel, C2'den sonra 55x55 piksel, P2'den sonra 54x54 piksel, C3'ten sonra 46x46 piksel, P3'ten sonra 44x44 piksel, C4'ten sonra 34x34 piksel, P4'ten 33x33, C5'ten 21x21 piksel, P5'ten 20x20 piksel, C6'dan 6x6 piksel, P6 katmanlarından sonra 4x4 piksel. Son olarak, 1536 değerleri FCL girişine gelir. Ceza fonksiyonu olarak L2 normalizasyon tekniği kullanılmıştır ve ağ parametrelerinin orantısını bozmak için bırakma katmanı kullanılmıştır. Bırakma katmanı parametresi olarak 0.25 seçilmiştir. Xavier başlatma yöntemi ağırlık başlatma için kullanılır

Ağ parametrelerinin eğitiminde grup SGD kullanılmıştır ve gruptaki görüntü sayısı olarak 64 görüntü seçilmiştir. Ağ eğitimi için diğer önemli parametreler öğrenme hızı, ağırlık azalması ve momentumdur. Önerilen HIC-net'in öğrenme hızı oranı 0,00001 olarak belirlenmiştir. Her 50 tekrarlama bu değer yarı yarıya azalır. Ağırlık azalması parametresi 0,00005'tir. Momentum değeri 0,85'tir.

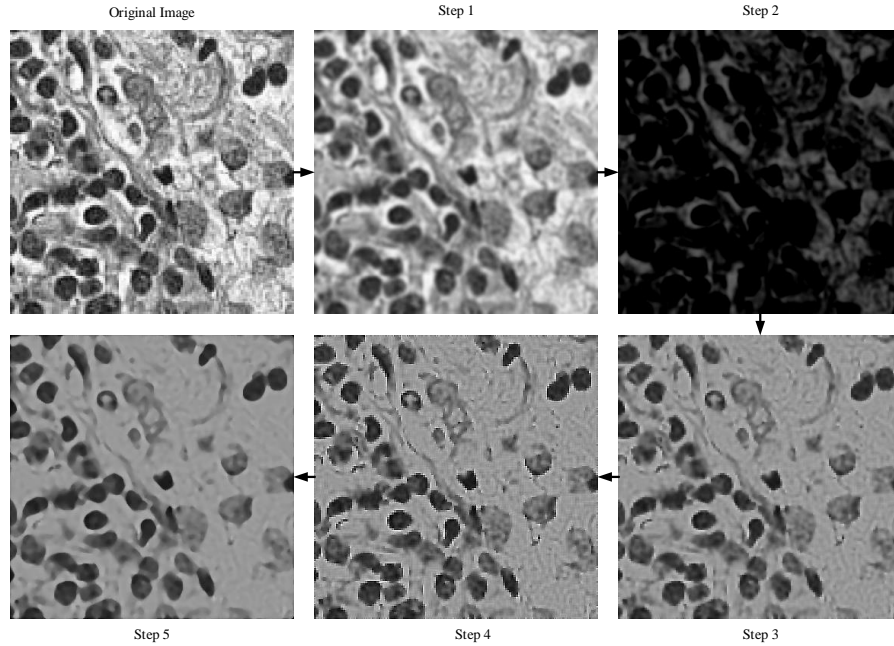
Histopatolojik Görüntü Normalizasyon katmanı; Histopatolojik görüntüler normal görüntülere nazaran çok fazla bozucu etmen ve aldatıcı doku yapısı içermektedir. Bu sebeple bu görüntüler ile yapılan sınıflandırma işlemleri genellikle çok yüksek seviyede başarı sağlamaz. Başarı oranının yükselmesi için çok fazla eğitim örneği kullanılmalıdır. Ancak bu sayede ağ aldatıcı etmenlere karşı duyarlı olabilir. Fakat etiketli histopatolojik görüntü bulmak oldukça zordur ve literatürde bu sayı kısıtlıdır. Bu tez çalışmasında, az veri ile başarılı sınıflandırma yapılmasına olanak sağlayan bir histopatolojik görüntü normalizasyon katmanı önerilmiştir. Parametrelerin normalizasyonu işleminde görüntü önce bir Gaussian filtresi uygulanarak yumuşatılır. Gaussian filtresi, arka plandaki gri seviyelerin ilişkisini ve hücrelerin keskin geçişlerini ortadan kaldırmaya yardımcı olur. Ardından, arka plan görüntüsündeki piksellerin ortalama değeri hesaplanır. Hesaplanan ortalama değer, arka plan gürültüsünü gidermek için düzeltilmiş görüntüdeki tüm piksel değerlerinden matematiksel olarak çıkarılır. Gürültü etkisinin yüksek olduğu tüm bölgeler belirlenir. Bu yeni görüntü orijinal görüntüden sayısal olarak çıkarılır ve görüntüdeki gürültü ve ani renk parlamaları telafi edilir. Ardından, gürültü 5x5 komşuluk değerine sahip bir 2D ortanca (median) filtre ile giderilir. Bununla birlikte, 2D medyan filtresinden önce kaybolmaması için detaylar netleştirilmiştir. Önerilen histopatolojik görüntü parçası normalizasyon yöntemi, hücrelerin temel özelliklerini vurgular ve arka plandaki dalgalanmalar ve gürültü gibi yıkıcı faktörlerin giderilmesinde çok etkilidir. Bu bağlamda, CNN yapısının öğrenebilme

kapasitesi hızlanmıştır. Çünkü CNN yapısı, arka plandaki değişiklikler gibi anlamsız özellikler elde etmeye çalışmaz. Önerilen histopatolojik görüntü ön işleme yönteminin algoritması Çizelge 3.1'deki gibidir.

Çizelge 3.1. Histopatolojik Görüntü Normalizasyonu

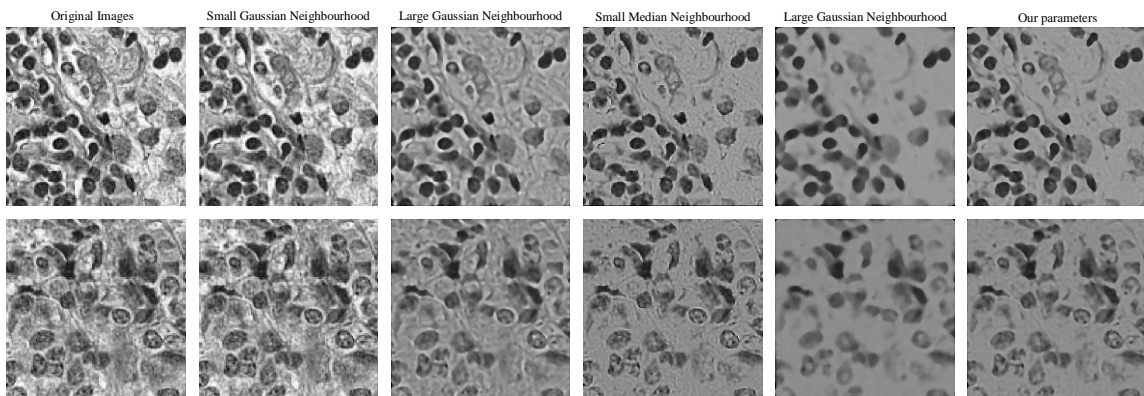
Algoritma. Normalizasyon İşlemi	Matematiksel Karşılığı
<p>Giriş: Histopatolojik Görüntü Parçaları</p> <p>Çıkış: Normalize edilmiş görüntü parçaları</p> <p>1- Gaussian Filtresi ile yumuşatma 2- Median değerlerinin yumuşatılmış görüntüden matematiksel olarak çıkarılması 3- Elde edilen yeni görüntü orijinal görüntüden çıkarılır 4- Görüntü içerisindeki hücre sınırlarının korunması için keskinleştirme 5- 5x5 komşuluk değerine sahip 2 boyutlu median filtresi uygulanır</p>	<p>1- $h_1(x, y) = I * \frac{e^{-\frac{(x^2+y^2)}{2\sigma^2}}}{\sum_x \sum_y e^{-\frac{(x^2+y^2)}{2\sigma^2}}}, \quad \sigma = 2$</p> <p>2- $h_2(x, y) = h_1(x, y) - \text{median}(h_1)$</p> <p>3- $h_3(x, y) = I(x, y) - h_2(x, y)$</p> <p>4- $h_4(x, y) = h_3(x, y) - f_{\text{smooth}}(h_3(x, y))$</p> <p>5- $h_5(x, y) = f_{\text{median}}[5, 5](h_4(x, y))$</p>

Önerilen normalizasyon algoritmasının görüntülere uygulama sonuçları Şekil 3.27'de görülmektedir.



Şekil 3.27. Normalizasyon adımlarının uygulanması

Ön işleme yöntemleri ve normalizasyon algoritmaları genellikle görüntü segmentasyonu ve sınıflandırma görevlerinde performansı artırmak için kullanılır. Önerilen normalizasyon işlemi temel olarak bir ön işleme uygulaması olarak değerlendirilebilir. Ön işleme algoritmalarının amacı, görüntüdeki gürültünün etkisini azaltmak ve rahatsız edici faktörleri ortadan kaldırmaktır. Ancak, bu durum ayrıntılı görüntülerde faydalı bilgilerin kaybolmasına neden olabilir. Ön işleme çoğunlukla el yapımı özellik çıkarım algoritmalarıyla kullanılabilir. Buna karşılık, derin öğrenme algoritmaları ham girdi verilerini işleyebilir ve derin özellikler üretebilir. Otomatik özellik çıkarma algoritmaları ön işlem yapmadan çalışabilir, ancak öğrenme sürecinin hızlı bir şekilde gerçekleşmesi için görüntü normalleştirilmelidir. Tez çalışmasında ilk olarak, görüntü sigma değeri 2 olan bir Gauss filtresi kullanılarak yumuşatılır. Eğer sigma değeri daha büyük bir değer olarak seçilirse, hücre içi gri değerler arka plan toplam değişikliğini etkiler. Küçük sigma değerleri sadece yerel bölgelerle sınırlıdır. Ardından, medyan değeri düzleştirilmiş görüntüden çıkarılır. Çünkü medyan değeri, görüntü arka planının yoğunluk dağılımının genel olarak yeniden hesaplanmasını içerir. Bu etki Şekil 3.27'te Adım 2'de gösterilmektedir. Elde edilen yeni görüntü orijinal görüntüden kaldırılır. Bu, görüntünün arka planının orijinal görüntüden kaldırıldığı anlamına gelir. Son olarak görüntü keskinleştirilir ve 5x5 komşuluk değerine sahip bir 2 boyutlu ortanca filtresi uygulanır. Medyan filtre komşuluk değeri artarsa, hücreler birbirine bitişik görünür. Medyan filtre komşuluk değeri ile azalır, arka plan detayları yeterince çözülemez. Parametre seçiminin etkileri Şekil 3.28'de gösterilmiştir.



Şekil 3.28. Normalizasyon adımlarının uygulanması

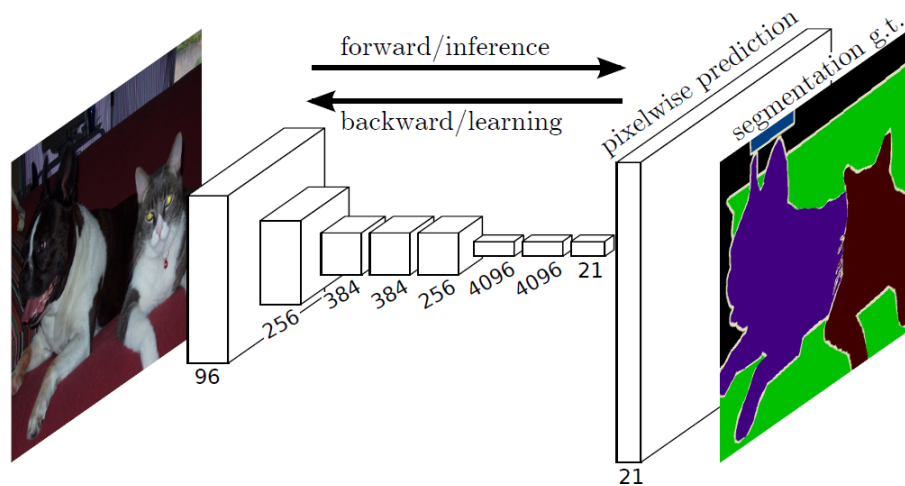
Önerilen Hic-Net mimarisinin uygulama detayları ve ayrıntılı uygulama sonuçları araştırma sonuçları ve tartışma bölümünde geniş biçimde incelenmiştir.

3.6. Semantik Segmentasyon için Derin Öğrenme

Segmentasyon işlemi bir görüntü içerisindeki nesnelerin veya bazı özel bölgelerin çeşitli özelliklere göre görsel olarak birbirinden ayrılması olarak tanımlanabilir. Literatürde bu işlem bölütleme olarak ta adlandırılmaktadır. Bu işlem sırasında her piksele sahip olduğu özelliklere göre bir sınıf bilgisi atanmaktadır. Bu sınıf bilgisi pikselin görüntü içerisindeki hangi kısma ait olduğunu bildirmektedir. Fakat buradaki temel amaç görüntü içerisindeki nesnelerin veya alanların görsel olarak ayırt edilebilmesini sağlamaktır. Bu işlem için kenar tabanlı segmentasyon, bölge tabanlı segmentasyon gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Kenar tabanlı segmentasyon yöntemlerinde nesnelerin veya görüntü içerisindeki özel bölgelerin sınırları belirlenmektedir. Belirlenen sınırlara göre segmentasyon işlemi uygulanır. Bölge tabanlı segmentasyon yaklaşımında ise bir nesne veya bölgedeki piksel değerlerindeki değişim incelenmektedir. Birbirlerine benzer bir doku izini takip eden pikseller aynı etiket değerine sahip olmaktadır. Bu işlemde benzer nesnelerin aynı renk özelliklerine atanması işlemi sağlanmamaktadır. Semantik segmentasyon işleminde ise klasik segmentasyon ile neredeyse benzer yollar izlenmektedir. Fakat buradaki fark, benzer özelliklere sahip olan nesnelerin veya bölgelerin aynı etiket değeri ile etiketlenmesidir. Yani bir görüntü içerisinde nesnelere ve bölgelere incelenirken atanan etiket değerleri daha anlamlıdır. Her pikselin komşulukları ve özellikleri incelenir. Daha önce bu özelliklere yakın bir piksel grubuna bir etiket değeri atandıysa, bu yeni piksele aynı etiket değeri atanmaktadır. Böylece görsel olarak bir görüntüye bakıldığında renklerin durumundan nesnelere kolayca ayırt edilebilir. Bu anlamda sınıflandırmanın sunduğu rakamsal değere göre insan tarafından daha anlamlandırılabilir haldedir.

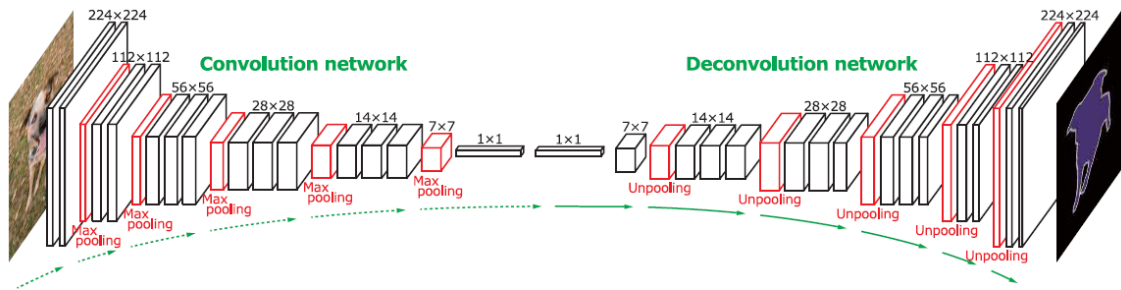
Bu tez çalışmasında histopatolojik görüntüler içerisindeki hücrelerin ve diğer dokuların tespiti için ikinci aşama olarak semantik segmentasyon kullanılmıştır. Semantik segmentasyon sonuçlarının görsel olmasından dolayı üretilen sonuçların uzman patoloj tarafından değerlendirilmesi sadece rakamsal sonuçlara göre daha anlamlı olmaktadır. Önerilen semantik segmentasyon yönteminin temelini CNN mimarisi oluşturmaktadır. CNN mimarisinin eğitilmesi için ise birçok etiketli histopatolojik görüntü parçasından oluşan bir veri seti hazırlanmış ve kullanılmıştır. Önerilen semantik segmentasyon mimarisinin geliştirilmesi aşamasında literatürdeki diğer semantik segmentasyon mimarileri incelenmiştir.

Fully Convolutional Networks (FCN) mimarisi semantik segmentasyon için önerilen oldukça başarılı ve sık kullanılan temel bir mimaridir (Long ve ark., 2015). FCN mimarisi adını içerdiği katmanlardan almaktadır. Bu mimari sadece konvolüsyon ve havuzlama katmanlarından oluşmaktadır. Mimari öncelikle gelen giriş görüntüsünün boyutlarını konvolüsyon katmanlarıyla ve çoğunlukla ise havuzlama katmanlarıyla düşürmektedir. Daha sonra ise görüntü boyutu dekonvolüsyon katmanları kullanılarak büyütülmektedir. Dekonvolüsyon katmanları konvolüsyon katmanının tam tersi olarak çalışmaktadır. Dekonvolüsyon katmanındaki büyütme oranına göre kullanılan mimari FCN-8s, FCN-16s veya FCN-32s olarak adlandırılabilir. Temel olarak bu mimari girişine gelen görüntü ile aynı boyutta bir çıkış görüntüsü oluşturmak mümkündür. Bu işlem son konvolüsyon katmanında yapılan büyütme ile alakalıdır. FCN mimarisi kullanılırken giriş görüntüsünün boyutunun bir önemi yoktur. Bir önceki bölümde bahsedilen sınıflandırma mimarilerinde giriş görüntüsünün boyutu oldukça önemlidir. Eğer belirtilen giriş görüntülerinden farklı boyutlarda giriş görüntüleri uygulanırsa sınıflandırma mimarileri çalışmaz (günümüzde boyuttan bağımsız olarak sınıflandırma yapabilen mimariler üzerine çalışmalar devam etmektedir). Fakat FCN mimarisinde giriş görüntüsünün boyutları ne olursa olsun çıkışta bölütlenmiş görüntü elde edilir. Uygulama aşamasında en önemli parametrelerden birisi olarak çıkış görüntüsü ile hedef görüntünün boyutlarının birbiri ile uyumlu olmasını sağlayacak parametrelerin seçilmesi gelmektedir. Bu mimaride FCN yapısı kullanılmadığından eğitim aşamasındaki parametre sayısı oldukça azaltılmıştır. Şekil 3.29’da FCN mimarisi görülmektedir.



Şekil 3.29. FCN Mimarisi (Long ve ark., 2015)

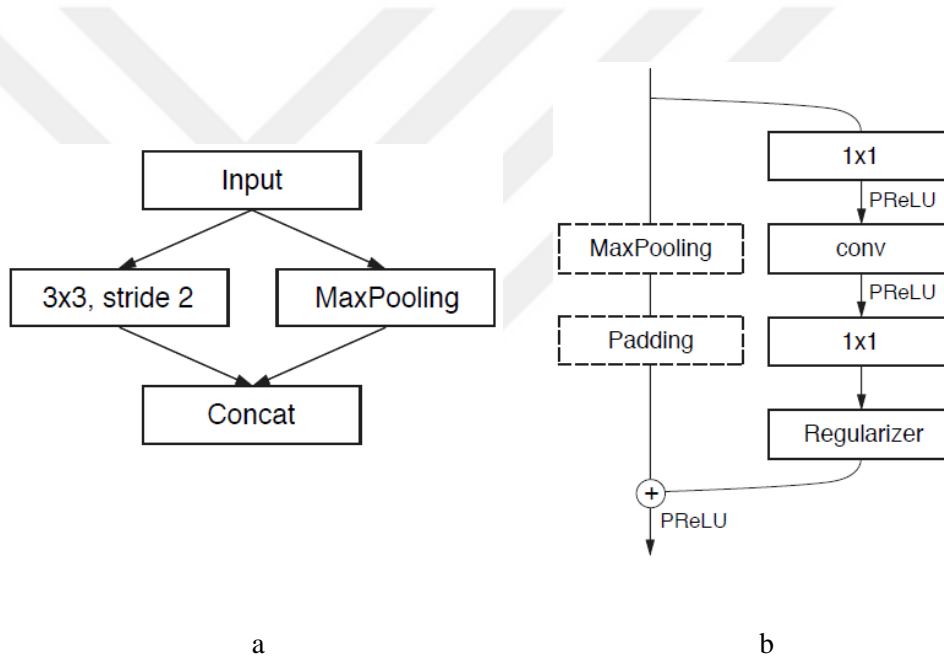
DekonvolüsyonNet mimarisi 2015 senesinde önerilen oldukça başarılı bir semantik segmentasyon mimarisidir (Noh ve ark., 2015). Önerilen mimari Şekil 3.30'da görüldüğü gibi konvolüsyon bölümü ve dekonvolüsyon bölümü olmak üzere iki ayrı bölümden oluşmaktadır. Mimarinin konvolüsyon bölümü görüntüden özelliklerin çıkarılmasından ve sonunda görüntünün çok boyutlu bir özellik vektörüne dönüştürülmesinden sorumludur. Mimarinin dekonvolüsyon bölümünde ise özellik vektörlerinden tekrar bir görüntü elde edilmesi işlemi sağlanmaktadır. Sonuç olarak ise ağın sonunda elde edilen çıkış görüntüsü boyutları giriş görüntüsünün boyutlarıyla aynıdır ve segmentasyon işlemi tamamlanmıştır. Ağın konvolüsyon kısmındaki yapı VGG16 yapısını kullanmıştır ve bu kısımda 13 adet konvolüsyon katmanı bulunmaktadır. Bunların yanında ReLU katmanı ve havuzlama katmanı da bu bölümde yer almaktadır. Konvolüsyon kısmına dâhil olan diğer yapı ise tam bağlı katmanlardır. Burada 2 adet tam bağlı katman bulunur ve bunlar görüntü içerisindeki nesnelerin sınıflama bilgisi almasını sağlamaktadır. Dekonvolüsyon kısmı ise konvolüsyon kısmının aynalanmış halidir. Bu kısımda dekonvolüsyon katmanları, yukarı havuzlama katmanları ve ReLU katmanları bulunmaktadır. Bu mimarinin ne önemli kısmı olarak dekonvolüsyon ve maksimum yukarı havuzlama katmanlarının beraber kullanılmasıdır.



Şekil 3.30. DekonvolüsyonNet Mimarisi (Noh ve ark., 2015)

Enet mimarisi semantik segmentasyon için kullanılan bir diğer mimaridir (Paszke ve ark., 2016). Bu model oldukça hızlıdır ve limitli donanım kaynaklarında bile çalışabilecek yeteneğe sahiptir. Bu mimarinin hızlı olmasının altında yatan sebep diğer mimariler gibi kodlayıcı-kod çözücü yaklaşımını izlememesidir. Bu mimari artık (residual) mimari tarzında tasarlanmıştır. Bunun anlamı ResNet mimarisinin sahip olduğu gibi daha az parametre ile daha kuvvetli bir öğrenme sağlayabilmesidir. Daha az parametre içermesi eğitim işleminin daha hızlı olmasını sağlar ve daha az eğitim örneğine

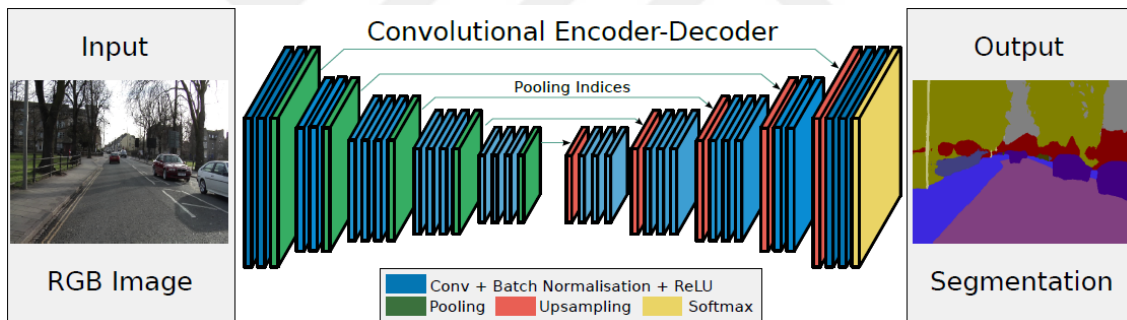
ihtiyaç duyar. Eğitim aşamasında birçok mimari özelliklerin daha derin öğrenilebilmesi için giriş görüntüsünü oldukça küçük değerlere kadar alt örneklere ayırır. Böylece yüksek seviye özellikleri öğrenebilirler fakat görüntüyü eski boyutuna getirmek için yukarı örnekleme katmanlarına ihtiyaç duyarlar. Bu durumda hem parametre sayısı artar hem de eğitim süresi uzar. Enet mimarisinde ise alt örnekleme işleminde yaklaşık olarak 3 derece kullanılır. Bu işlemlerde ise ResNet benzeri bir yapıyla temel özellikler korunarak bir sonraki katmanlara aktarılmaktadır. Yukarı örnekleme için ise tek bir dekonvolüsyon katmanı kullanılmıştır. Enet mimarisine ilişkin önemli katmanlar Şekil 3.31'de görülmektedir. 3.31(a)'da giriş görüntüsünün konvolüsyon işlemi ve maksimum havuzlama ile uygunlaştırılarak toplama katmanına gittiği görülmektedir. 3.31(b)'de ise önerilen mimarinin temel artık yapısı görülmektedir.



Şekil 3.31. Enet Mimarisi, a) Enet giriş bloğu (örtüşmeyen bloklar için kullanılır), b) Enet geçiş bloğu (Paszke ve ark., 2016)

Semantik segmentasyon için önerilen ve literatürde oldukça popüler olan bir diğer mimari ise SegNet mimarisidir (Badrinarayanan ve ark., 2017). Segnet yapısı incelendiğinde öncelikle ilk kısımda görüntü boyutu azalmaktadır. Bu kısımda görüntü özellikleri öğrenilmekte ve görüntü içerisindeki nesnelerin sahip olduğu özellikler belirlenmektedir. Sınıflama işlemi için bu özellikler oldukça önemlidir. Bu yapı incelendiğinde VGG16 mimarisine oldukça benzeyen bir mimarinin kullanıldığı görülmektedir. Bu kısım 13 adet konvolüsyon katmanı içermektedir. Ağın ikinci

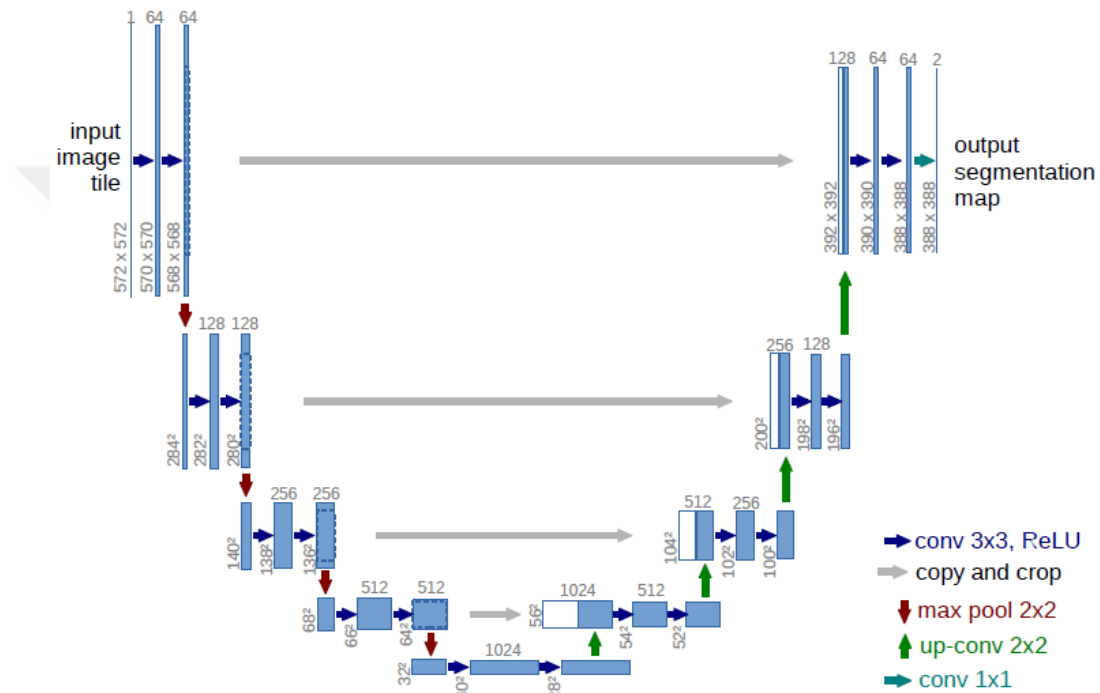
kısımında ise görüntünün boyutları yavaşça artırılmaktadır. Diğer mimarilerin aksine bu kısımda daha fazla katman kullanılmıştır. Bu ağın başarısını önemli ölçüde arttırsa da parametre sayısını da artırmıştır. Ağın önerdiği yenilik ise bu kısımdan gelmektedir. Önceki yöntemlerde kullanılan dekonvolüsyon katmanı yerine bu kısımda maksimum yukarı havuzlama (unpooling) tekniği kullanılmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda önerilen bu yöntemin dekonvolüsyon katmanından daha başarılı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat bu mimariden daha önce önerilen Dekonvolüsyon mimarisinde de maksimum yukarı havuzlama katmanı kullanılmıştır. İki mimari birbirine oldukça benzemesine rağmen SegNet mimarisi kenarların belirlenmesinde daha başarılıdır. Ağın ilk kısmı genellikle kodlayıcı, görüntü boyutunun arttığı ikinci kısmı ise kod çözücü olarak adlandırılmaktadır. Tam konvolüsyonel ağlarda olduğu gibi yine FCN katmanı yoktur ve bu sayede parametre sayısı FCN kullanan mimarilere göre oldukça azdır. SegNet mimarisi kodlayıcı kısmındaki güçlü yapıdan dolayı görüntü içerisindeki nesne sınırlarını belirlemede oldukça başarılıdır. SegNet mimarisi Şekil 3.32’de görülmektedir.



Şekil 3.32. SegNet Mimarisi (Badrinarayanan ve ark., 2017)

U-Net mimarisi medikal görüntülerin semantik segmentasyonu için önerilmiş ve oldukça popüler hale gelmiş bir mimaridir (Ronneberger ve ark., 2015). U-Net mimarisi yapısı incelendiğinde yapının sol tarafındaki kısım görüntüden özellik çıkarmakta görüntüyü yavaşça küçültmektedir. Böylece görüntüyü özellik vektörlerine haline getirebilir. Yapının sol tarafındaki işlemler klasik CNN mimarisi mantığıyla tamamen aynıdır. Bu kısımdaki her bölümde iki adet 3x3 piksel boyutlarındaki konvolüsyon katmanı, Bu katmanları takip eden ReLU katmanları ve 2x2 piksel komşuluğuna sahip kaydırma değeri 2 olan maksimum havuzlama katmanı kullanılmıştır. Bu aşağı örnekleme kısmında her toplu katmandan sonra iki adet örnek alınmaktadır. Bu örneklerden bir tanesi aşırı örnekleme için kullanılmakta, diğeri ise U

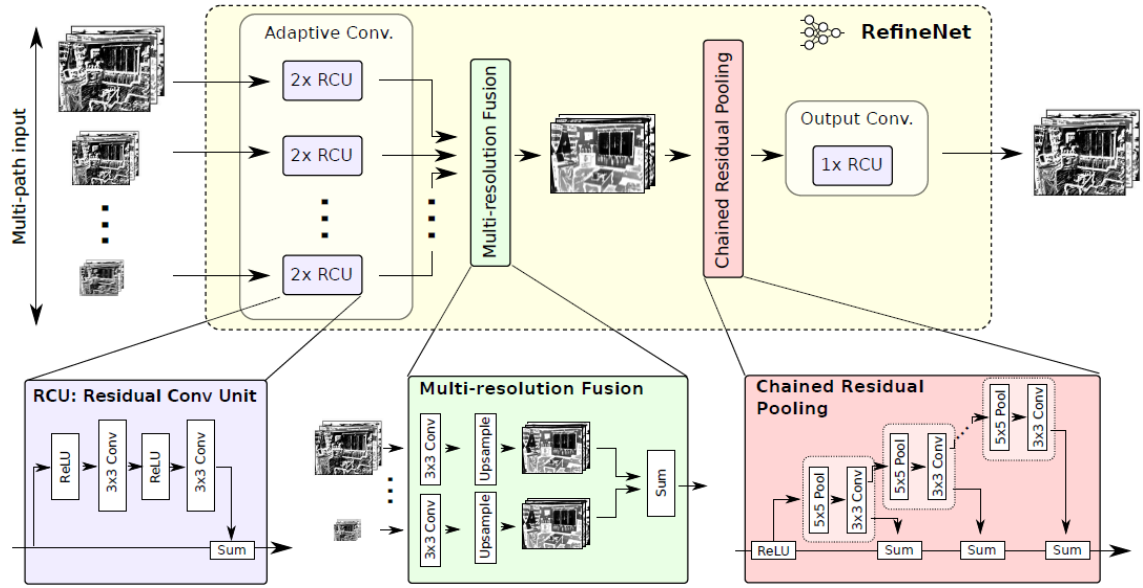
şeklinde olan ağıın ilgili kısmına gönderilmektedir. Yukarı örnekleme kısmında ise 2x2 komşuluğa sahip dekonvolüsyon katmanı kullanılmıştır. Bu katmandan sonra yine iki adet 3x3 piksellik konvolüsyon katmanı kullanılmıştır. Ağıın sonunda ise 1x1 konvolüsyon katmanı kullanılmıştır ve böylece görüntü boyutları giriş ile uygunlaştırılır. U-Net mimarisi medikal görüntülerde oldukça başarılı olduğunda ve mimarisindeki temel özellikleri son katmanlara kadar aktaran yapısından dolayı günümüzde oldukça popülerdir. U-Net mimarisi Şekil 3.33’da görülmektedir.



Şekil 3.33. U-Net Mimarisi (Ronneberger ve ark., 2015)

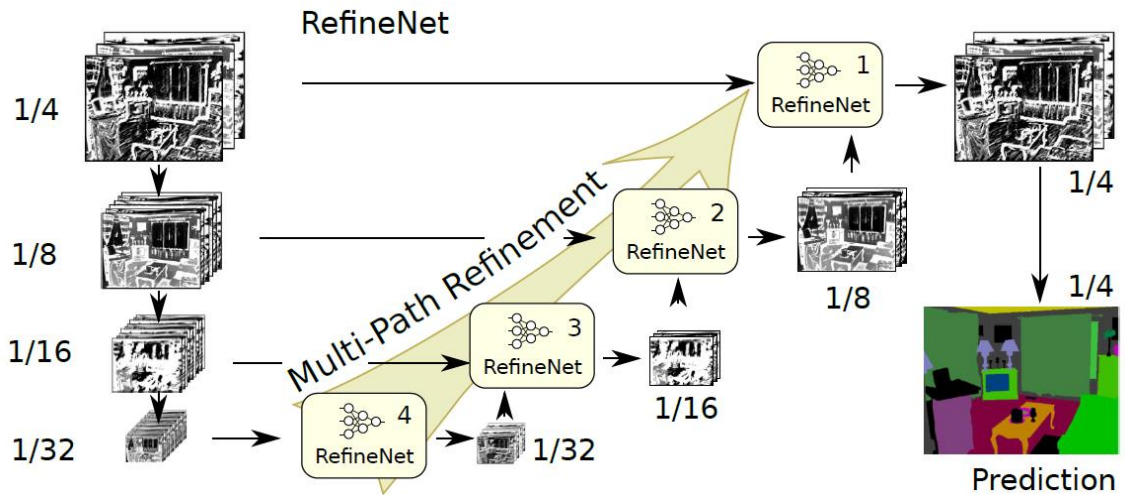
RefineNet mimarisi 2017 senesinde Lin ve ark. tarafından önerilen oldukça güçlü bir semantik segmentasyon mimarisidir (Lin ve ark., 2017). Özelliklerin daha kuvvetli öğrenilmesi için kullanılan fazla derin ağlar oldukça çok sayıda konvolüsyon ve havuzlama katmanı içermektedir. Bu durumda giriş görüntüsünün boyutları küçülmektedir. Bu küçülme işlemi çok fazla olduğunda ise duyarlılık kaybolmaktadır. Bu problemin önüne geçilmesi için literatürde residual adı verilen teknik kullanılmaktadır. Bu teknikte ilk katmanların çıkışlarından alınan bilgiler son katmanlara direk olarak iletilmektedir. Bu teknik son dönemdeki çalışmalarda oldukça kullanılmaktadır. Bu mimarisinin amacı yüksek seviyeli bilgilerin görüntü boyutlarını düşürmeden elde etmektedir. Şekil 3.34’da RefineNet mimarisi görülmektedir. Bu teknikte giriş görüntüsü

çeşitli alt örneklere ayrılmaktadır. Bunlar genellikle 1/4, 1/8, 1/16 gibi oranlardır. Daha sonra ise her görüntü alt birimi için tasarlanan bir RefineNet katmanı uygulanır.



Şekil 3.34. RefineNet Mimarisi (Lin ve ark., 2017)

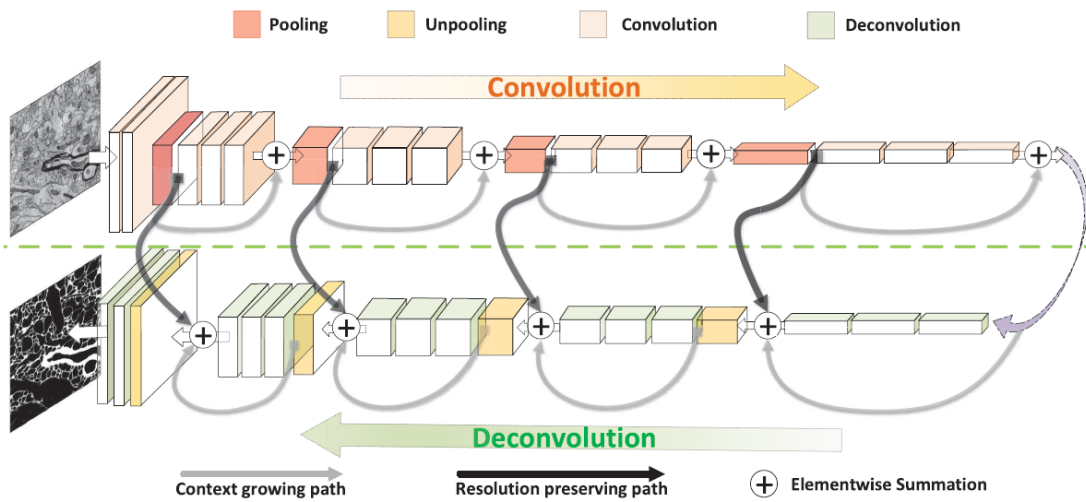
RefineNet mimarisinin daha iyi anlaşılabilmesi için Şekil 3.35'te uygulanmasına ilişkin görüntü görülmektedir.



Şekil 3.35. RefineNet Mimarisi (Lin ve ark., 2017)

Residual Deconvolutional Networks 2017 senesinde beyin içerisindeki yapıların semantik segmentasyonu için önerilmiş bir tıbbi semantik segmentasyon mimarisidir

(Fakhry ve ark., 2017). Önerilen ağın mimarisi dekonvolüsyon mimarisine oldukça benzemektedir fakat bu mimariye bazı artık (residual) eklemeler yapılmıştır. Böylece daha yoğun semantik gösterimler olanaklı hale gelmiştir. Önerilen mimarinin çalışması giriş görüntüsünün boyutlarından bağımsızdır ve çıkışta üretilen görüntü boyutu ile giriş görüntüsünün boyutları birbirlerine eşittir. Kullanılan iki aşamalı artık mimari ile yüksek çözünürlük özelliklerini bir sonraki aşamalara aktarmak daha uygun hale gelmiştir. Böylece piksel seviyesinde segmentasyon daha başarılı olmaktadır. Bu mimaride sadece özellik çıkarma kısmı olan konvolüsyon kısmında değil aynı zamanda özelliklerin işlenerek tekrar semantik görüntünün oluşturulduğu dekonvolüsyon kısmında da artık (residual) mimariden faydalanılmıştır. Şekil 3.36'da Residual Deconvolutional ağ mimarisi görülmektedir. Ağ, konvolüsyon ve dekonvolüsyon olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır ve bu kısımlar birbirlerinin aynadan yansıması hali gibidir. Mimaride toplam olarak 23 adet konvolüsyon katmanı ve 20 adet dekonvolüsyon katmanı bulunmaktadır. Bu katmanlardaki özellik matrislerinin boyutları ise 3x3 ve 1x1 piksel boyutlarındadır. Artık yapıların birleştirilmesi sırasında görüntü boyutlarının farklılıklarının giderilmesi için dolgu parametresi olarak sıfır değeri kullanılmıştır. Her birimden sonra ReLU katmanı ve gruplandırma normalizasyonu kullanılmıştır. Eğitim sırasında kullanılan mini gruplardaki görüntü sayısı 15, momentum değeri 0.9, ağırlık gecikmesi değeri 0.005 ve öğrenme oranı katsayısı 0.01 olarak kullanılmıştır.



Şekil 3.36. Residual Deconvolutional Networks Mimarisi (Fakhry ve ark., 2017)

3.6.1. Semantik segmentasyon için önerilen CNN mimarisi

Semantik segmentasyonun gücünü anlamak için öncelikle diğer yöntemler ile olan farkını anlamak gerekmektedir. Sınıflandırma algoritmalarının ürettikleri sonuçlar incelendiğinde sadece nesnenin olup olmadığı bilgisi üretilmektedir. Genellikle herhangi bir lokasyon bilgisi içermemektedir. Nesne yakalama algoritmalarının ürettiği sonuçlarda ise nesnelere ve nesnelere görüntü içerisindeki yerleri bilinmektedir. Bu nesnelere yerlerini göstermek için bir kutu ile etrafı çevrelenmektedir. Fakat bu kutular nesnenin sınırları ile orantılı ve uyumlu değildir. Sınıflandırma yöntemleri ve nesne yakalama teknikleri orta seviye zorluktaki problemler için oldukça uygun çözümlerdir. Üst seviye zorluktaki problemlerde ise semantik segmentasyon kullanılmaktadır. Semantik segmentasyon çıkışında her piksel sınıflandırılmaktadır. Görüntüde her nesne kendi sınırlarına uygun bir renk ile temsil edilmekte, her nesnenin yeri tam olarak bilinmekte ve aynı sınıfa ait nesnelere aynı renklerle temsil edilmektedir. Özellikle karmaşık görüntü işleme problemlerinde ve insan gözü için zorlayıcı olan nesne takibi ve tespiti işlemlerinde oldukça başarılıdır. Bu avantajlarından dolayı bu tez çalışmasında semantik segmentasyon yöntemi kanserli ve normal hücrelerin tespiti ve uzman tarafından takibi için tasarlanmıştır. En başarılı sonuçların alınması için en güçlü görüntü işleme yaklaşımı olan CNN mimarisi önerdiğimiz mimarinin temelini oluşturmaktadır.

Önerilen yöntemin önemi; Ne kadar iyi eğitim aldıklarına bakılmaksızın, kanser teşhisini sadece makinelere bırakmak günümüzde kabul görmemektedir. Bu nedenle, makine öğrenme algoritmaları patoloğlar için bir danışma sistemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde hücre çekirdeği tespiti, hücre tespiti ve sayımı, yama sınıflandırması ve segmentasyon işlemlerinin yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalar otomatik kanser tespiti ve sınıflandırması için çok önemlidir ve ilham vericidir. Bununla birlikte, uzman patoloğun muayene süresini kısaltan bir fayda sağlamazlar. Yalnızca patoloğlar kararlarını hızla karşılaştırabilecek bilgileri üretirler. Ancak, iki bilgi parçası eşleşmezse sorun ortaya çıkar. Bu tez çalışmasında bu tür sorunların hızlı bir şekilde üstesinden gelmek için, hücre tipi tabanlı sınıfları görsel olarak tanımlayabilen semantik bir bölümlenme yöntemi önerilmiştir. Bu çalışmanın amacı histopatolojik görüntülerde karmaşıklığı en aza indirmek ve hücreler arasındaki tip farkını açıkça vurgulamaktır. Böylece, patoloğ tarafından anlaşılabilir basit ve kullanışlı bir anlamsal bilgi üretilebilir. Önerilen yöntemde dört farklı sınıf tanımlanmıştır, histopatolojik görüntü arka planı, H&E boyanmış fakat herhangi bir hücre

içermeyen alanlar, kanserli hücreler ve normal hücreler. Önerilen yöntem tarafından üretilen çıkış bilgisinde arka plan beyaz renk, H&E ile boyanmış alanlar pembe renk, kanserli hücreler mavi renk ve normal hücreler yeşil renktir. Bu sayede renk zıtlığının gözün kolayca ayırt edebileceği biçimde olması sağlanmıştır. Bu amaçla, literatürde ilk kez yeni derin konvolüsyon sinir ağı yapısı (CellDCNN) kullanılarak hücre tipine dayalı otomatik semantik segmentasyon önerilmiştir.

İlham olan ve yararlanılan literatür çalışmaları; Jamaluddin ve ark. (Jamaluddin ve ark., 2017), lenf düğümü dokusunun histoloji görüntülerini sınıflandırmak için bir CNN yapısı önermektedir. CNN mimarisi, 12 konvolüsyon katmanı, maksimum havuzlama katmanı ve ReLU katmanlarından oluşmaktadır. Teramoto ve ark. (Teramoto ve ark., 2017) histopatolojik görüntülerden akciğer kanseri analizi için üç konvolüsyon katmanı, üç havuzlama katmanı ve iki tam bağlı katmandan oluşan sığ bir CNN yapısını önermişlerdir. Zheng ve ark. (Zheng ve ark., 2017) histopatolojik görüntülerde meme lezyonlarının sınıflandırılması için hücre çekirdeği merkezli bir CNN yapısı önermektedir. Önerilen CNN mimarisi üç aşamadan oluşmaktadır ve eğitim veri kümesinde alınan çekirdeklerle eğitilmiştir. Zhu ve ark. (Zhu ve ark., 2017) hücre tespiti ve sayımı için tam bağlı bir konvolüsyonel yapay sinir ağı (FCN) mimarisi kullanmışlardır. Histopatolojik görüntülerdeki sınıflandırma prosedürleri ve hücre sayma çalışmaları kanserin erken tanısı için çok faydalıdır. Bununla birlikte, bu bilgiler patolog tarafından kontrol edilmeye uygun değildir, çünkü sayısal bir bilgidir. Patologun karar verme sürecini kısaltmak için görüntülerin karmaşıklığı ortadan kaldırılmalı ve görüntünün sahip olduğu nesnel bilgiler daha kolay anlaşılabilir hale getirilmelidir. Al-Kofahi ve ark. (Al-Kofahi ve ark., 2010), hücrelerin semantik segmentasyonu için yeni ve çok adımlı bir yöntem önermişlerdir. Bu yöntemin temelinde ikinci dereceden Gaussian filtreleme, grafik tabanlı algoritma ve grafik renklendirme yöntemleri kullanılmıştır. Qi ve ark. (Qi ve ark., 2012) ve Kalinathan ve ark. (Kalinathan ve ark., 2018) geleneksel olmayan teknikleri kullanarak semantik segmentasyon yaparlar. Bu çalışmalar genellikle hücrelerin algılanmasını ve farklı renkteki hücrelerin boyanmasını içerir. Bununla birlikte, farklı hücrelerin farklı renklere ekspresyonu üzerine bir çalışma bulunamamıştır. Semantik bölümlenme için CNN yöntemlerinin kullanılması sayesinde, bu çalışmaların başarısı büyük ölçüde arttırılmıştır. Saha ve Chakraborty. (Saha ve Chakraborty, 2018), meme kanseri histopatolojisinde hücre zarları ve nükleus segmentasyonu için Her2Net adında derin bir öğrenme mimarisi önermişlerdir. Her2Net mimarisinin en önemli katkısı trapez uzun kısa süreli bellek (TLSTM) katmanının

kullanılmasıdır. Isaksson ve ark. (Isaksson ve ark., 2017) prostat dokusunun H&E malzemesi ile boyanmış mikroskopik görüntüleri için dört sınıf bir semantik segmentasyon çalışması gerçekleştirmiştir. Önerilen çalışma, dört sınıfı (arkaplan, stroma, epitelyal sitoplazma ve çekirdekler) tanımlamaktadır. Ronneberger ve ark. (Ronneberger ve ark., 2015) medikal görüntülerin semantik segmentasyon için U şeklinde ve tamamen uçtan uca bağlı konvolüsyonel yapay sinir ağı modelini önermişlerdir.

Önerilen semantik segmentasyon yönteminin katkıları; Araştırmalarımızdan çıkardığımız sonuçlara göre önerilen çalışma hücre türüne göre semantik segmentasyon yapan ilk derin CNN çalışmasıdır. Önerilen mimari, artık ağ (residual) ve dekonvolüsyon ağ mimarilerinden esinlenilmiş tamamen bağlı ve uçtan uca bir ağ yapısıdır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, pek çok çalışmanın sadece kanserli bölgeleri ve normal bölgeleri işaret ettiği görülmektedir. Daha spesifik çalışmalarda, farklı özelliklere sahip histopatolojik dokular bölümlere ayrılmıştır. Son zamanlarda, hücre çekirdeğinin önemi anlaşılmış ve hücre segmentasyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalarda, hücre tipine bakılmaksızın tüm hücreler aynı sınıfta örneklenir. Önerilen yöntemde, tüm hücre çekirdekleri tanımlanır ve her hücre tipine göre kanserli sınıfa veya normal sınıfa atanır. Bu noktada, önerilen yöntemle oluşturulan semantik histopatolojik görüntülerin uzmanlar tarafından yorumlanması ve test edilmesi daha kolaydır. Önerilen yöntem literatürdeki diğer semantik segmentasyon çalışmaları ile karşılaştırılmıştır ve elde edilen sonuçlar önerilen mimarinin daha başarılı sonuçlar ürettiğini göstermektedir.

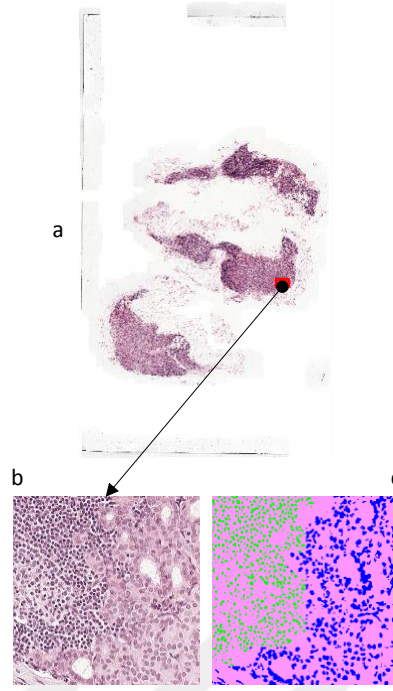
CellDCNN yönteminin motivasyonu; Kanser tanısında altın standart biyopsidir. Biyopsi görüntülerin analizi ve kanser teşhisi için aşılması gereken birçok zorluk vardır. İlk olarak, yaklaşık 100.000x100.000 piksel tam boyutlu histopatolojik görüntülerin yüksek çözünürlükleri nedeniyle inceleme süreci uzun zaman almaktadır. Karar alma sürecinin bir hasta için ne kadar süreceği, her hastanın ortalama 12 ila 20 taranan histopatolojik görüntüsünün göz önüne alındığı anlaşılmaktadır (Xu ve ark., 2017). Diğer yandan, ülkelerdeki kişi başına patologların sayısı düşünüldüğünde, otomatik histopatolojik görüntü analizinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Farre ve Kibera, 2018). Bu amaçla, yapay zeka teknikleri kullanılarak birçok WSI analiz yöntemi önerilmiştir. Bu yöntemler karar alma sürecine olumlu katkılar sağlasa da, tek bir karar alma mekanizması olarak kullanılmamıştır. Önerilen sistemler, WSI yamaları için sınıflandırmanın sonucunu gösteren sayısal bir değer ürettiği için, genellikle patolog için bir danışma sistemi oluşturmak için kullanılırlar. Bu açıdan incelendiğinde, bu çalışmalar

patoloğun karar süresine katkıda bulunmaz, yalnızca alınacak karar için hızlı bir danışma mekanizması görevi görür.

Histopatolojik görüntü analizinde ikinci sorun görüntüdeki doku değişikliklerinin karmaşıklığı ve sınıflar arası farkın olmamasıdır. Bu ince değişiklikler, yüksek çözünürlüğe bağlı olarak zorluklara yol açmaktadır. WSI yapısı bu zorunlu sınıf farklılıklarının tespiti için incelenmiştir. Doku ve H&E boyalı bölge bağlantılarındaki benzer dalgalanmaları tespit etmek için çeşitli çalışmalar önerilmiştir. Bu araştırmalar, tam bir karar verme sistemi için, hücre merkezlerinin tanımlanmadığı ve hücreler arasındaki farkların vurgulanmadığı gibi, doku tespiti için oldukça tatmin edici olmalarına rağmen, bazı eksikliklere sahiptir.

Diğer bir problem, ayrı hücre sınıflarına ait hücrelerde morfolojik özellik farklılıklarının belirlenmesidir. Kanseri hücrelerinin kendi sınıflarındaki özellikleri arasındaki fark, rastgele bölünme ve kanserli hücrelerin büyümesi nedeniyle çok küçük değildir.

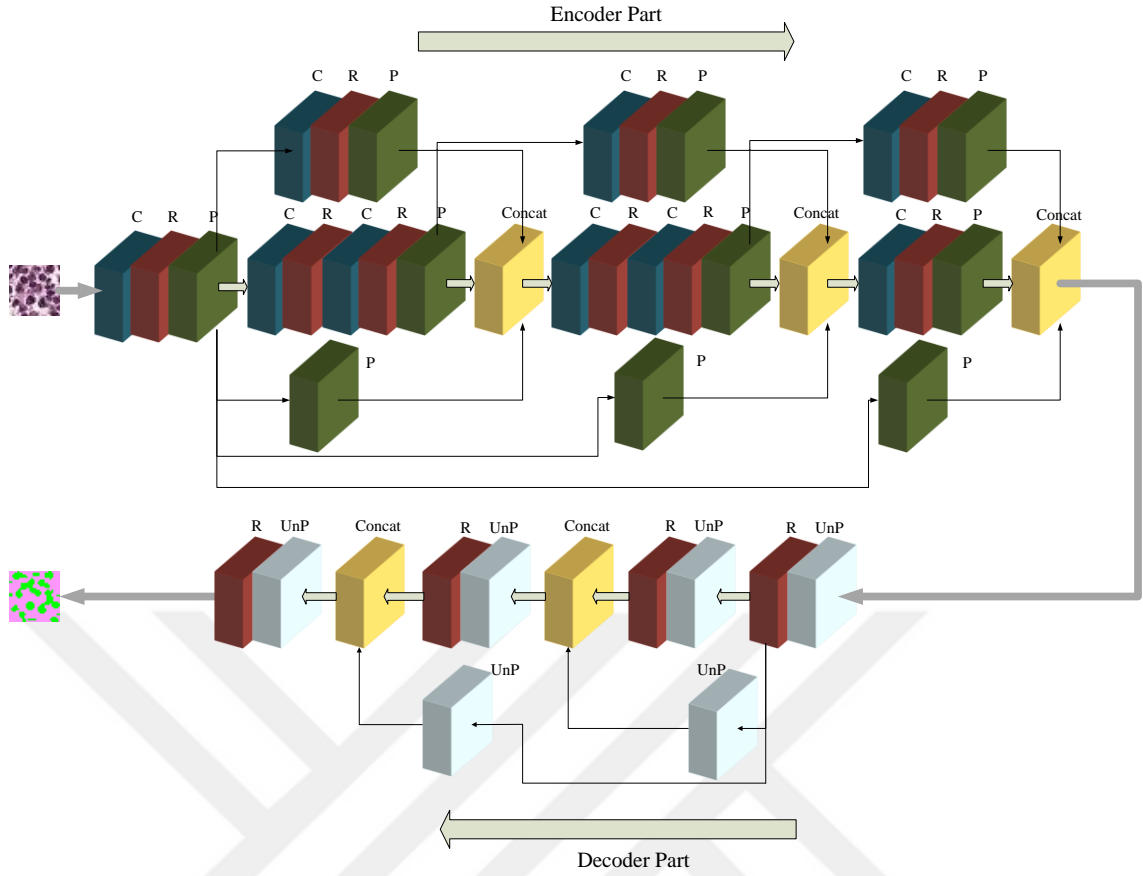
CellDCNN mimarisi ve matematiksel altyapısı; Başarılı bir histopatolojik görüntü analizi algoritması patoloğun karar vermesini hızlandırmalı ve WSI dokusunu basitleştirmelidir. Bunun için üstte bahsedilen tüm problemleri çözebilecek bir algoritma kullanılmalıdır. Literatürdeki çoğu yöntem, yalnızca tek bir problemi oldukça başarılı bir şekilde çözmek için geliştirilmiştir. Bu nedenle katkıları sınırlıdır. Bu çalışmada, söz konusu problemlerin üstesinden gelmek için hücre tipi tabanlı bir semantik segmentasyon yöntemi sunulmuştur. Önerilen yöntem dört sınıf için (histopatolojik görüntü arka planı, H&E boyalı bölgeler, normal hücreler ve kanserli hücreler) anlamsal bilgi üretir. Bu görsel bilgi patoloğ tarafından kolayca yorumlanabilir. Bu amaçla, görüntülerde H&E lekeli dokusu ilk önce daha basit hale getirilir. Görüntü dokusundaki tüm boya dalgalanmaları ve göz yanıltıcı dokular pembe renkte ifade edilir. Daha sonra kanserli ve normal hücreler açıkça tanımlanır. Çünkü bir WSI'da çok fazla hücre bulunmaktadır. Bu hücrelerin incelenmesi ve analizi zaman alıcıdır. Bu nedenle, kanserli ve normal hücreler tespit edilir, kanserli hücreler mavi renkle temsil edilir ve normal hücreler yeşil renktedir. Son olarak, doku ve hücreler içermeyen arka plan bölgeleri beyaz renkle temsil edilir. Bahsedilen CellDCNN yöntemi ile hedeflenen çıktı örneği Şekil 3.37'de gösterilmektedir.



Şekil 3.37. CellDCNN için hedeflenen çıkış, a) Tam boyutlu histopatolojik görüntü, b) tam boyutlu histopatolojik görüntüden kesilmiş bir parça, c) kesilmiş parçanın CellDCNN mimarisi ile işlenmesi

Şekil 3.37(c)'de gösterilen görüntü, patoloğ tarafından analiz edilmesi ve anlaşılması kolay olan semantik bir segmentasyon çalışmasıdır. Bu işlem için hücre tipi tabanlı DCNN adlı yeni bir FCN yapısı önerilmiştir. Literatürdeki başarılı semantik segmentasyon çalışmaları incelenmiş ve bu çalışmaların güçlü ve zayıf yönleri analiz edilmiştir. Bu amaçla, başarılı semantik bölümlendirme mimarileri histopatolojik görüntülere uygulanmıştır. Yüksek puan üreten CNN mimarlarının yapısı ve eğitim için gerekli ihtiyaçları değerlendirilmiştir. Yapılan deneyler sonucunda dekonvolüsyon ağ yapısının hücrelerin morfolojik özelliklerini koruduğu görülmüştür. Ek olarak, artık ağ temel doku bilgisinin son katmanlara başarılı bir şekilde iletilmesini sağlar. Bu nedenle, artık mimari ve dekonvolüsyon ağ yapılarına dayanarak yeni bir DCNN yapısı üretilmiştir. Önerilen CellDCNN mimarisi, Şekil 3.38'de görülmektedir.

Önerilen CellDCNN mimarisine ait olan parametreler ve katmanların sayısına ait bilgiler Çizelge 3.2'de görülmektedir.



Şekil 3.38. CellDCNN mimarisi

Artık ağlar, derin ağ yapılarında gradyan sinyalindeki kaybolma ve patlama gibi sorunları çok etkili bir şekilde ortadan kaldırmayı başarabilir. Hata parametresinin ağ içinde yayılırken yok olma sorunu, ağ derinleştikçe, hata bilgilerinin etkisini kaybederek ağırlık parametrelerini değiştirememesidir. Bu durumda, öğrenme süreci gerçekleşmez. Bu sorunun üstesinden gelmek için, artık yapı önceki katman bilgisini sonraki katmanlara taşır. Bu şekilde, ağ derinleşse bile gradyan kaybolma sorunu oluşmaz.

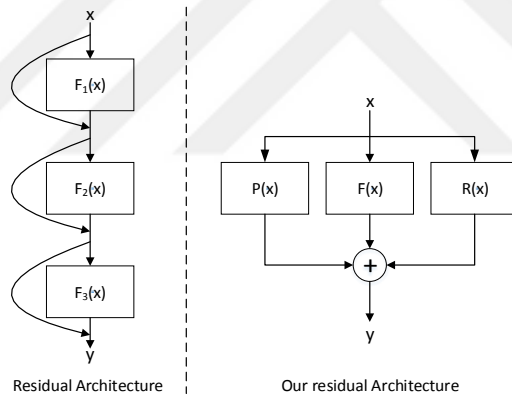
Geleneksel bir artık yapı için kullanılan bazı parametreleri şu şekilde belirleyelim; giriş sinyali için x , çıkış sinyali için y ve fonksiyon için ise $F(x)$ kullanalım. Doğrusal CNN yapısı için çıktı, $y = F(x)$ olur. $F(x)$ katmanlarının sayısı CNN mimarisine göre değişir. Genel olarak, değişken sayıda konvolüsyon tabakası, havuzlama tabakası ve ReLU'dan oluşur. CellDCNN çalışmasında kullanılan konvolüsyon, ReLU ve maksimum havuzlama katmanları için matematiksel formüller sırasıyla Eşitlik 3.13, Eşitlik 3.15 ve Eşitlik 3.17'deki gibidir.

Çizelge 3.2. CelIDCNN mimarisi parametreleri

		Konvolüsyon Katmanı	Havuzlama Katmanı	Yukarı Havuzlama Katmanı	ReLU Katmanı	Softmax Katmanı
Kodlayıcı Kısım	Artık Yol	3x3x512x512 3x3x512x512 3x3x512x512 (sırasıyla) kaydırma=1, dolgu yok	4x4 maks. havuzlama 4x4 maks. havuzlama 2x2 maks. havuzlama (sırasıyla) kaydırma=1	-	3	-
	Ana Yol	3x3x3x512 3x3x512x512 3x3x512x512 3x3x512x1024 3x3x1024x512 3x3x512x512 (sırasıyla) Kaydırma=1, dolgu yok	2x2 maks. havuzlama, kaydırma=1 (Tüm havuzlama katmanları için)	-	6	-
	Havuz Yolu	-	6x6 maks. havuzlama 11x11 maks. havuzlama 14x14 maks. havuzlama (sırasıyla) Kaydırma=1	-	-	-
Kod Çözücü Kısım	Ana Yol	-	-	5x5 maks. yukarı havuzlama Kaydırma=1 (tüm yukarı havuzlama katmanları için)	4	-
	Yukarı Havuz Yolu	-	-	5x5 maks. yukarı havuzlama 9x9 maks. yukarı havuzlama (sırasıyla) Kaydırma=1	-	1

Geleneksel artık mimaride, çıkışa $y=F(x)+x$ olarak x sinyali eklenir. Bu işlem CNN mimarisine uygulandığında, üstesinden gelinmesi gereken bir boyut uyumluluğu sorunu vardır. $F(x)$ 'i oluşturan bileşenler genellikle şunlardır: konvolüsyon katmanı, ReLU, havuzlama katmanı, bırakma katmanı vb. Bu filtrelerden, konvolüsyon katmanı ve havuzlama katmanı görüntü boyutlarını değiştirir. Bu nedenle, $F(x)$ ve x görüntülerinin boyutları farklıdır. Bu farklılığı önlemek için bu çalışmada x sinyaline maksimum havuzlama işlemi uygulanmıştır. Bu süreci $P(x)$ olarak adlandıralım. $P(x)$ 'in amacı, artık ağlarda farklı boyut problemini ortadan kaldırmaktır. Eşitlik 3.15, $P(x)$ için kullanılır.

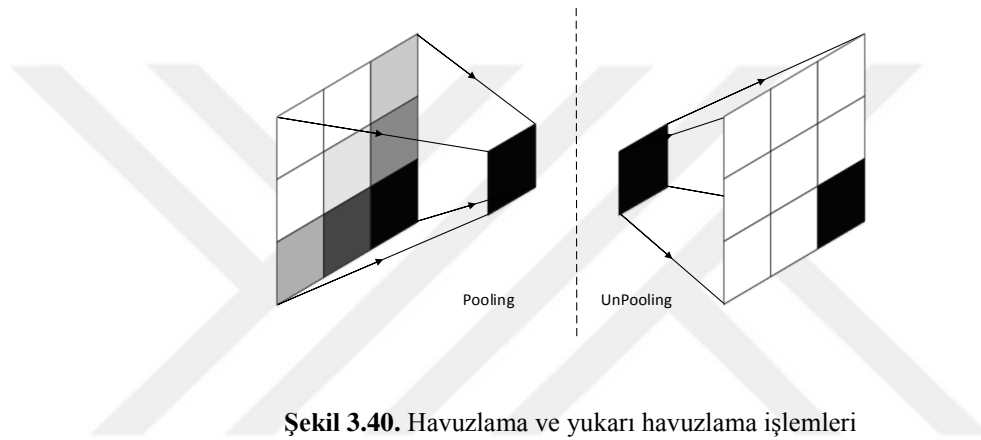
Önerilen mimarinin bir diğer farkı, artık destek yolu olarak adlandırılan $R(x)$ 'tir. Artık destek yolu, x sinyalinin temel seviye özelliklerinin bir sonraki katmanlara aktarılmasını sağlar. Temel bir $R(x)$ için, Eşitlik 3.13, Eşitlik 3.15 ve Eşitlik 3.17 sırasıyla kullanılır. Her eşitliğin çıktısı, diğer eşitlik için girdi olarak atanır. Önerilen ağın artık kısmının çıktısı $y = F(x)+P(x)+R(x)$ olarak ifade edilir. Geleneksel artık ağ yapısı ve önerilen yapının kalıntı kısmı, Şekil 3.39'da gösterilmektedir.



Şekil 3.39. Artık ağ yapısı, geleneksel artık mimarisi (sol tarafta), önerilen artık ağ mimarisi (sağ tarafta)

Bir diğer ilham verici mimari olan dekonvolüsyon ağı, semantik segmentasyon uygulamaları için çok etkili bir yöntemdir. Dekonvolüsyon ağları, görüntünün yapısını orijinal boyutlarına taşıdıklarından bölümlenme, eşleştirme ve oluşturma gibi görevlerde sıklıkla kullanılır. Bu ağların eğitilmesi için çok sayıda etiketlenmiş veri gerekmektedir. Ayrıca, soruna göre belirli bir mimarinin tasarlanması zaman alıcıdır. Bu çalışmada, eğitim sürecini kolaylaştırmak için dekonvolüsyon ağ yapısının derinliğinin düşük olması amaçlanmıştır. FCN yapısında, tamamen bağlı katmanlar yerine konvolüsyon katları kullanılır. Bu sayede, görüntüyü orijinal boyutlarına dönüştürmek için daha az katman kullanılır. Dekonvolüsyon yaklaşımı için görüntü boyutunu artırmak için yukarı

örnekleme yapabilen katmanlar kullanılır. Yukarı havuzlama işlemi, maksimum havuzlama katmanının ters işlemini gerçekleştirir (Cheng ve ark., 2017). Bu işlemin anlaşılması için 3x3 boyutunda bir filtre düşünelim. Bu işlemde görüntü üzerine 9 pikselden oluşan 3x3 bir pencere kaydırılır. Görüntü üzerinde kaydırılan 3x3 komşuluğa sahip filtre altında kalan kısımdan en yüksek değerli piksel seçilir. Bu durumda sadece tek bir piksel değeri tüm bu 9 pikseli temsil edeceğinden görüntünün temsil boyutu 9 kat azalmaktadır. Yukarı havuzlama işleminde, 9 piksel tek bir pikselden üretilir. Bu 9 piksel daha sonra 3x3 pencereye dönüştürülür. Elde edilen yeni görüntünün boyutu 9 kat artar. Havuzlama ve yukarı havuzlama işlemleri Şekil 3.40'ta gösterilmektedir.



Şekil 3.40. Havuzlama ve yukarı havuzlama işlemleri

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Tez çalışmasında histopatolojik görüntülerin analizi için derin bir araştırma sunulmaktadır. Bu amaçla kanser tespiti çalışmalarındaki ilk basamak olan hücre tespitinden başlayıp en uç aşamalardan biri olan semantik segmentasyona kadar derin bir araştırma yapılmıştır. Araştırma sonuçları sunulurken literatürdeki sıra izlenmiştir. Bu amaçla ilk olarak hücrelerin yakalanması ve hücre davranışlarının incelenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar sunulmuştur. Bu çalışmalar sayesinde normal hücreler ile kanserli hücreler arasındaki farklar anlaşılmıştır. Böylece sınıflandırma ve segmentasyon çalışmalarında daha bilinçli deneyler gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada histopatolojik görüntülerin sınıflandırma deneyleri yapılmıştır. Bu kısımda ise geleneksel yöntemlerin kullanılan veri seti üzerindeki başarısı incelenmiştir. Daha sonra günümüzdeki popüler yöntemlerin kullanılan veri seti üzerindeki başarısı incelenmiştir. Son olarak bizim tarafımızdan önerilen mimari veri seti üzerinde kullanılmıştır ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu aşamada önerilen mimarinin konvolüsyon pencere boyutlarının ayarlanabilmesi için ve önerilen histopatolojik görüntü ön işleme yönteminin optimize edilebilmesi için çeşitli deneyler yapılmıştır. Bu parametrelerin başarı üzerine etkisi incelenmiştir. Sınıflandırma aşamasında deneylerin oldukça uzun sürdüğü ve özellikle test esnasında oldukça hızlı çözüme ulaşma gerekliliği anlaşılmıştır. Bu sebeple, tam boyutlu histopatolojik görüntülerin daha hızlı analizi için bir tehlikeli alan belirleme tekniği önerilmiştir. Bu teknik hızlıca kanserli olma olasılığı olan alanları belirleyerek sadece bu alanların işlenmesini sağlamaktadır. Tez çalışmasının sonunda ise semantik segmentasyon çalışması yapılmıştır. Önerilen birçok yöntem sadece sınıflandırma yaparak dokunun kanserli olup olmadığı hakkında bilgi verir ve herhangi bir lokasyon bilgisi üretmez. Bir bireyin kanserli olup olmadığına dair bilgiyi sadece bir yapay zeka programından almak sağlıklı bir karar olarak görülmediğinden bu karar uzman patolog tarafından test edilmelidir. Sınıflandırma sonucunda ise patoloğun dokuyu inceleme süresi değişmeyecektir. Sadece bir danışma sistemi olarak kullanılabilir. Semantik segmentasyon sonuçları ise kanserli alanı direk olarak belirttiğinden hem inceleme süresini azaltacak, hem de tecrübesiz patologların eğitimi için faydalı olacaktır.

Tez çalışmasında kullanılan yöntemlerin bazıları için veri seti özel olarak değiştirilmiştir. Bu durumda sınıflandırma algoritmaları arasındaki farkların en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Her bölümde veri setinin durumu ve hazırlanma aşamasından bahsedilmektedir. Veri setlerindeki bazı özel düzeltmelerin sonuçlar üzerinde pozitif ve

negatif olmak üzere çeşitli etkileri olmuştur. Fakat bu sonuçlar bize veri setinin önemini bir kez daha göstermiştir.

4.1. Mitoz Bölünme ve Hücre Tespiti Çalışması

Mitoz bölünme hücrelerin hayat döngüsünde yaşadığı bir olaydır. Bu sebeple mitoz bölünme olgusunun görüntü içerisinde tespit edilebilmesi için öncelikle hücrelerin tespit edilebilmesi gerekmektedir. Bu sayede hücre özellikleri incelenerek hangi hücrenin mitoz bölünme aşamasında olduğu hangi hücrenin ise mitoz bölünme aşamasında olmadığı anlaşılmaktadır. Bu tez çalışmasının ilk aşaması olan mitoz tespiti için öncelikle hücre tespiti ve hücre özelliklerinin belirlenmesi üzerine çalışılmıştır. Daha sonra ise CNN yapısı kullanılarak mikroskop görüntülerinden mitoz bölünme tespiti yapılmıştır.

4.1.1. Manuel yöntemler ile hücre tespiti çalışması

Biyomedikal görüntülerde hücre tespiti için geleneksel manuel özellik çıkarma yöntemleri oldukça popüler konular olarak uzun yıllarda kalsa da günümüzde otomatik yöntemler kullanılmaktadır. Fakat otomatik yöntemlerin başarısının karşılaştırılması için en başarılı manuel yöntemler karşılaştırma yapmak amacıyla halen kullanılabilir. Bir diğer sebep ise otomatik özellik çıkarma yöntemlerinin çok fazla eğitim verisi ve yüksek bir donanım ihtiyacı olmasıdır. Bu yöntemler genellikle manuel yöntemler tarafından yüksek başarı elde edilemeyen problemlerin çözümünde tercih edilmektedir. Aksi takdirde çalışma verimi düşük olacaktır. Bu tez çalışmasında temel amaç mikroskop görüntülerinde mitoz bölünmeyi yakalayabilmektir. Fakat öncelikle çok fazla hesaplama kapasitesi gerektirmeyen, daha az veri ile çalışmaya olanak sağlayan ve oldukça hızlı sonuçlar üretebilen manuel yöntemler ile bu işlem denenmiştir (Ozturk ve Akdemir, 2018a).

Manuel özellik çıkarma yöntemleri ile hücre tespiti çalışmasında ilk olarak histopatolojik görüntülerden kesilen parçalardan hücre tespiti uygulaması gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ise mitoz bölünme için kullanılacak ana veri seti olan mitoz veri seti görüntüleri denenmiştir. Son olarak iki veri seti içinde sonuçlar yorumlanmıştır.

Histopatolojik görüntülerden hücre tespiti için kullanılan veri seti CAMELYON veri setidir (Ehteshami Bejnordi ve ark., 2017; Litjens ve ark., 2018). Bu veri setinde

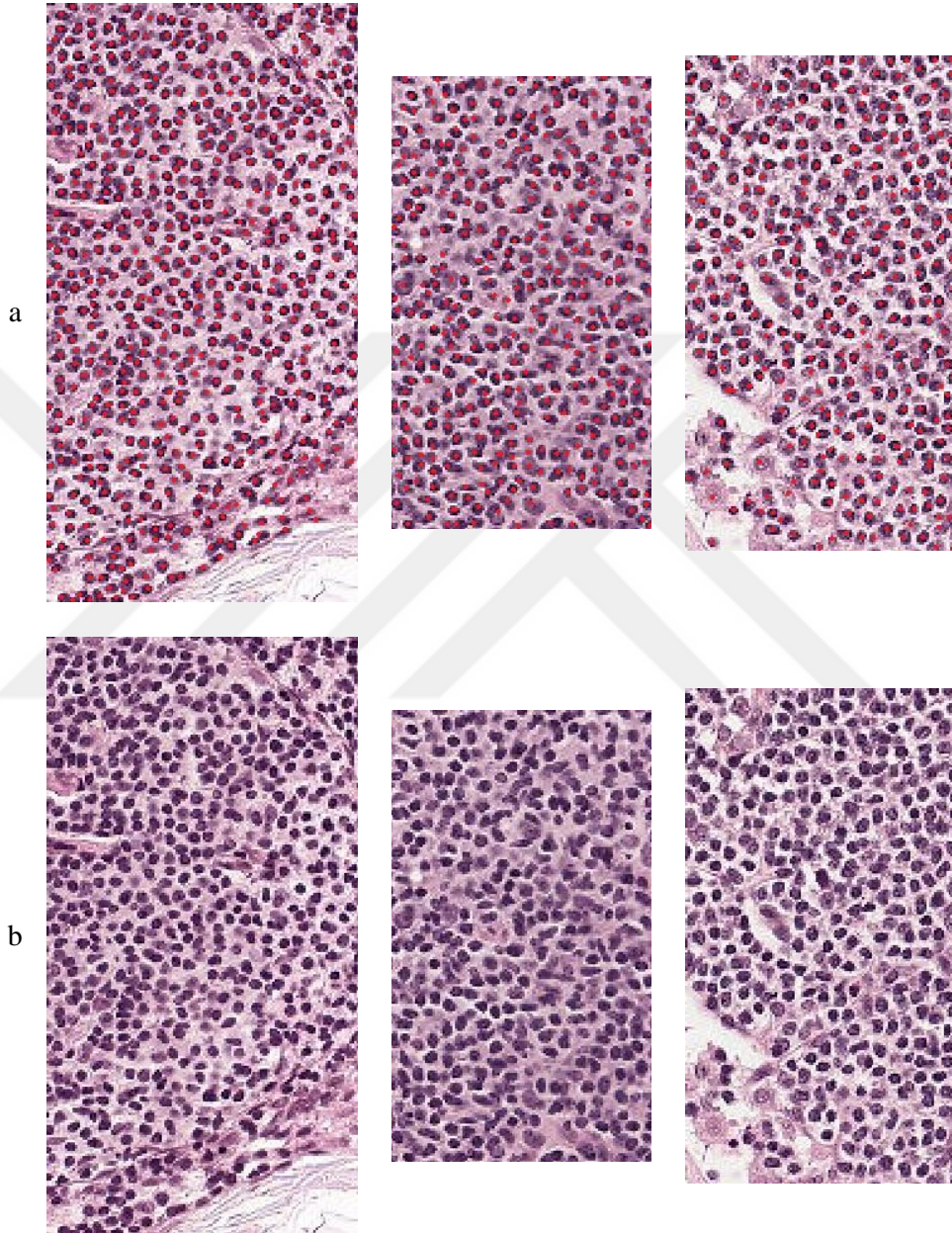
görüntülerin boyutları daha önce bahsedildiği gibi oldukça büyük olduğundan tam boyutlu görüntüler kullanılmamıştır. Veri seti hücre tespiti çalışması için yeniden düzenlenmiştir. Veri setinin düzenlenmesine ilişkin yapılan çalışmalar şu şekildedir;

- Görüntü piramidinden 3. Seviye en yüksek çözünürlükteki görüntüler seçilmiştir. Bu görüntülerin çözünürlükleri 24576x55296 pikseldir.
- 3. Seviye çözünürlükteki görüntülerden birbirinden farklı ve çeşitli çözünürlüklerde görüntü parçaları kesilmiştir.
- Kesilen görüntüler içerisinde sadece normal hücreleri içeren görüntü parçaları, sadece kanserli dokuyu oluşturan tehlikeli hücreleri içeren görüntü parçaları, her iki hücre türünü de çeşitli oranlarda içeren görüntü parçaları mevcuttur.
- Yeni oluşturulan veri kümesine karşılık gelecek bir hedef görüntü kümesi oluşturulmuş ve her hücrenin çekirdeği uzman patoloj tarafından işaretlenmiştir.

CAMELYON veri kümesinden türetilen ve hücrelerin tespiti için kullanılan yeni histopatolojik görüntü kümesi ve hedef görüntüler Şekil 4.1’de görülmektedir. Buradaki görüntüler farklı çözünürlüğe sahiptir ve orijinal halleri ile buraya eklenmişlerdir. Şekil 4.1(a)’da uzman patoloj tarafından işaretlenmiş hücreler görülmektedir. Şekil 4.1(b)’de ise orijinal görüntüler görülmektedir.

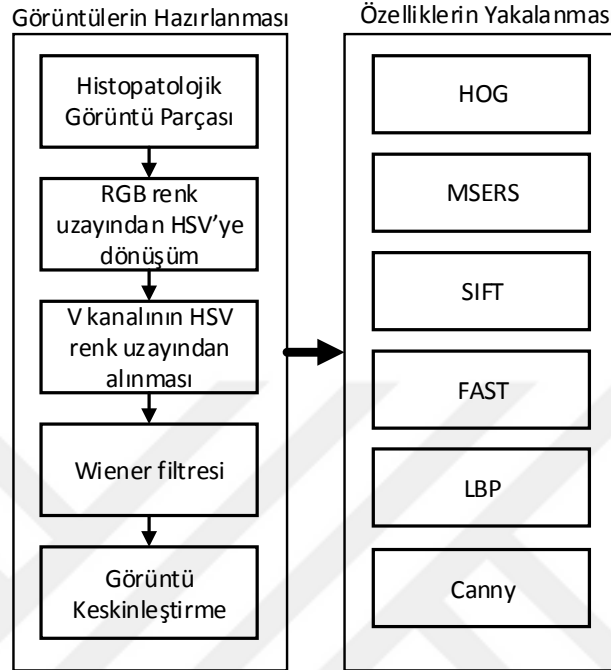
Tez çalışmasının bu bölümünde, histopatolojik görüntülerde hücre tespiti için iyi bilinen ve literatürde daha önce oldukça başarılı olmuş olan manuel özellik çıkarma yöntemlerinin başarısı araştırılmıştır. Bu amaçla; histogram of gradients (HOG), maximally stable extremal region (MSER), scale invariant feature transform (SIFT), features from accelerated segment test (FAST), local binary pattern (LBP) özellik çıkarma yöntemleri ve canny kenar belirleme algoritması kullanılmaktadır. Bahsedilen algoritmaları kullanarak histopatolojik görüntüden elde edilen özellikler ile hücreleri tespit etmek için, özellik kümelerinin sadece hücreleri kaplaması gerekir. Bu nedenle, ham görüntülere uygulandığında, gürültü gibi rahatsız edici faktörler nedeniyle başarısız olurlar. Bu çalışmada öncelikle RGB renk uzayından HSV renk uzayına dönüşüm yapılmıştır. Ardından, HSV renk uzayındaki V bileşenindeki gürültü, wiener filtresi (Benesty ve ark., 2010) kullanılarak temizlenir. Ardından görüntüye görüntü netleştirme uygulanır. Ön işleme yardımı sayesinde manuel özellik çıkarma algoritmalarının yalnızca

hücreleri yakalama şansını arttırılmıştır. Gürültüsü giderilmiş V kanalına sonraki adımda sırasıyla HOG (Dalal ve Triggs, 2005), MSER (Turki ve ark., 2017), SIFT (Ma ve ark., 2016), FAST (Wang ve ark., 2017), LBP (Khazendar ve ark., 2015) ve Canny (Goulart ve ark., 2017) algoritmaları uygulanmaktadır.



Şekil 4.1. Hücre tespiti için kullanılan histopatolojik görüntü kümesi, a) işaretlenmiş görüntüler, b) orijinal görüntüler

Histopatolojik görüntü parçalarından özelliklerin çıkarılması ve bu özelliklere göre hücre çekirdeklerinin tespit edilmesi için önerilen çalışmanın şeması Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



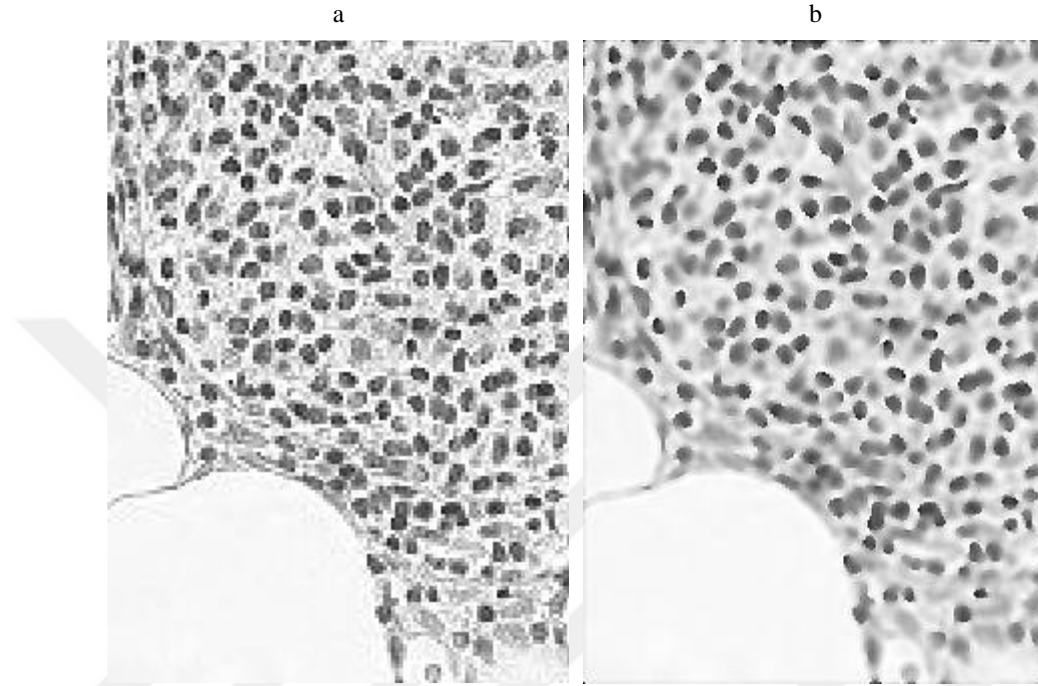
Şekil 4.2. Önerilen hücre tespit sisteminin şeması

Görüntülerin ön işleme ile hazırlanması; Görüntü işleme uygulamalarındaki ana algoritmalar çoğunlukla gürültü ve ışık değişimlerine duyarlıdır. Bu nedenle, ham görüntülerin işlenmesi, istenen başarımın elde edilmesini önler. Görüntü ön işleme teknikleri, görüntülerde gürültü ve aydınlatma dalgalanmalarını önlemek için kullanılır ve görüntü işleme algoritmaları üzerindeki etkisini azaltmak için kullanılırlar. Görüntülerdeki gürültüler genellikle farklı tiplerdedir. Bu nedenle, probleme özel veya görüntüye özel görüntü ön işleme teknikleri kullanılır.

Bu çalışmada, düşük kontrastlı, H&E ile boyanan, renk problemleri olan ve çeşitli gürültü problemleri olan histopatolojik görüntüler için görüntü ön işleme çözümü sunulmaktadır. İlk olarak, görüntü RGB renk uzayından HSV renk uzayına dönüştürülür. Ardından, daha sonraki işlemler için HSV renk uzayının V bileşeni seçilir. V bileşeni, Şekil 4.3 (a)'da gösterilmiştir.

Wiener filtresi, V bileşenindeki gürültüyü gidermek için kullanılmıştır. Wiener filtresi, belirlenen komşuluk değerine göre görüntünün istatistiksel özelliklerini elde eder.

Çok iyi bir komşuluk değeri seçilirse, yumuşama daha az hale gelir ve yumuşama problemi küçük bir komşuluk değeri için ise büyüktür. Son olarak, hücrelerin berraklığını arttırmak için görüntü keskinleştirilmiştir. Ön işlemden sonraki görüntü Şekil 4.3 (b)'de gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Histopatolojik görüntü parçalarına hücre tespiti için ön işleme uygulaması, a) HSV renk uzayından V bileşeni, b) V bileşenine ön işleme uygulanması

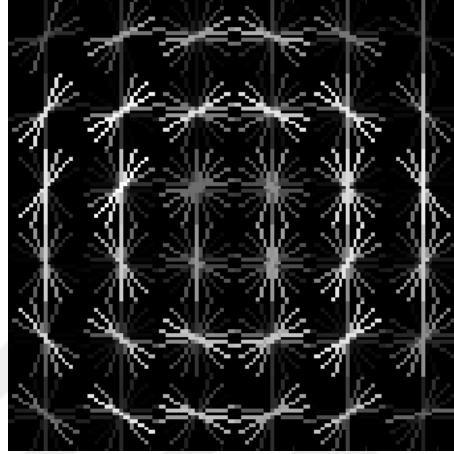
Hücre tespiti çalışmasının temelini özelliklerin çıkarılması oluşturmaktadır. Çünkü bu özellikler kullanılarak bir bölgenin hücre olup olmadığına karar verilmektedir. Bu çalışmada kullanılan özellik çıkarma yöntemleri ise şöyledir;

HOG ile özellik çıkarma; HOG, bir görüntüdeki özellik bölgelerinin boyut ve yön parametrelerini belirtir. Bu parametreler, görüntüdeki nesnelere ve görüntü eşleştirmeyi belirlemek için kullanılır ve boyuttan bağımsızdırlar. Büyüklük değeri $M(x,y)$ ve oryantasyon değeri $\theta(x,y)$ ile ifade edildiğinde bu değerleri Eşitlik 4.1 ve Eşitlik 4.2'yi kullanarak hesaplayabiliriz.

$$m(x, y) = \sqrt{f_x(x, y)^2 + f_y(x, y)^2} \quad 4.1$$

$$\theta(x, y) = \arctan \frac{f_y(x, y)}{f_x(x, y)} \quad 4.2$$

Histopatolojik görüntülerde hücre tespiti için hücreler tarafından eğitilen bir özellik görüntüsü, Şekil 4'te gösterilmiştir. Bu özellik matrisi, hücreleri tanımlamak için test görüntülerine uygulanır.



Şekil 4.4. Hücre Tespiti için kullanılan HOG özelliği

MSER ile özellik çıkarma; MSER, görüntüden çok sayıda benzer bölge özellikleri çıkarır. Bu özellikler genellikle eliptik bölgelerdir. MSER algoritmasında, şekli korunan alanları değerlendirmek için eşik değerleri sürekli değiştirilir. Bu algoritmayı kullanarak, görüntüdeki eliptik özelliklerin yakalanması çok başarılı sonuçlar verir. Bu nedenle, bu algoritma hücre tespiti için kullanılmak üzere seçilmiştir.

SIFT ile özellik çıkarma; SIFT algoritması, görüntüdeki yerel özellikleri yakalamak için kullanılır. Belirtilen özelliklerin durumu ölçeklendirme, döndürme, çevirmeden etkilenmez. İlk olarak, farklı ölçek değerlerindeki Gauss fonksiyonu kullanılarak yerel maksimum ve yerel minimum belirlenir. Bu işlem için Eşitlik 4.3 kullanılır.

$$D(x, y, \sigma) = G(x, y, t\sigma) - G(x, y, \sigma) \times I(x, y) \quad 4.3$$

Eşitlik 4.3'te t sabit faktörü, σ Gauss farkını temsil eder. Daha sonra, her piksel komşu piksellerle karşılaştırılır ve düşük kontrast değerine sahip bölgeler kilit noktalar incelenerek elimine edilir.

FAST ile özellik çıkarma; FAST ile elde edilen özelliklerin amacı görüntüdeki ilgi noktalarını belirlemektir. İlgi noktaları, görüntü içeriği hakkında yerel bilgiler taşır ve farklı görüntüler için tekrar edilebilir. Bu özellikler sayesinde, nesne algılama, nesne izleme ve sahne eşleştirme işlemleri için bu teknik kullanılabilir. Bu algoritma, her pikselin bir ilgi noktası olup olmadığını kontrol eder. Seçilen pikselin yoğunluk değeri, komşu 16 pikselin yoğunluk değerine göre değerlendirilir. Bir piksel için bir yoğunluk noktası olur, bu pikselin yoğunluk değerinin eşikleme işleminden sonra etrafındaki komşu piksellerin yoğunluk değerinden farklı olması gerekir.

LBP ile özellik çıkarma; LBP, her pikseli $n \times n$ komşuluk değerine göre eşleştirerek etiketler. Elde edilen özellikler kullanılarak, görsel özellikleri temsil eden bir özellik histogramı oluşturulur. Bu özellik histogramı diğer görüntülerde aranır ve benzerlikler belirlenir. Benzerlik belirlendiğinde, iki özellik histogramı arasındaki benzerlikler hesaplanır ve hücreler tespit edilir.

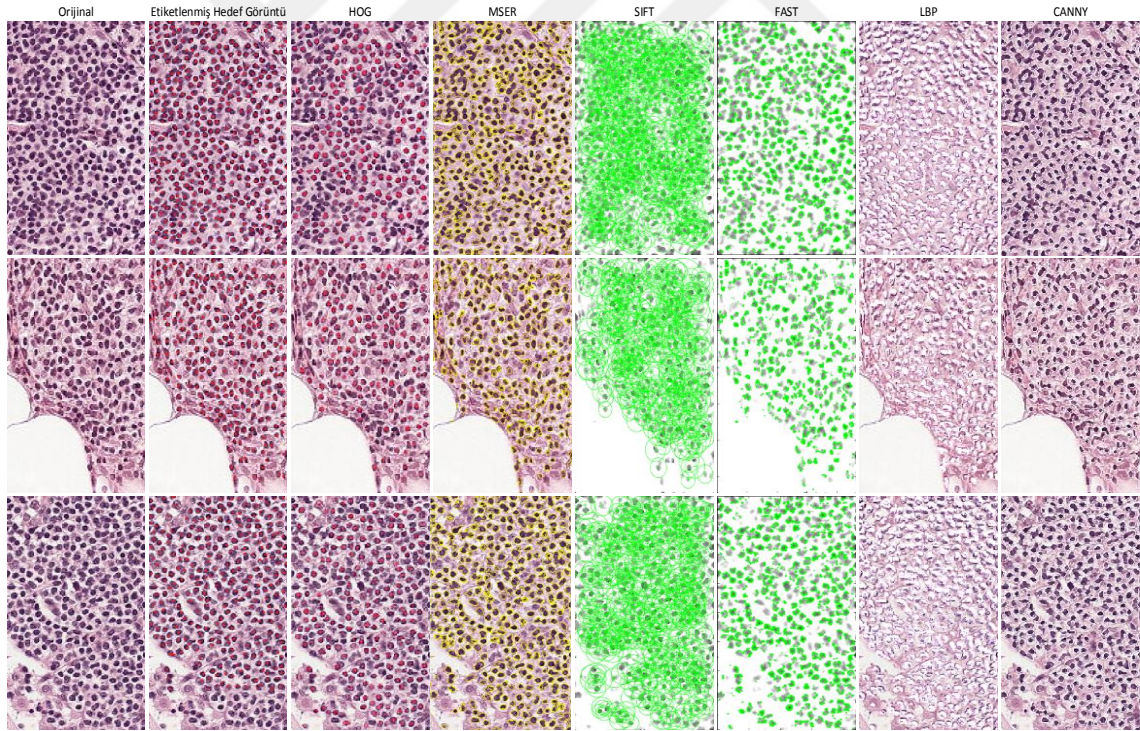
Canny kenar belirleme algoritması ile özellik çıkarma; Canny kenar algılama algoritması, en yaygın kullanılan kenar algılama yöntemlerinden biridir. Bu algoritmanın çalışması şu şekilde özetlenir: ilk olarak, görüntüdeki gürültü giderilir. Gürültü temizlenmezse, doğru kenarlar elde edilemez. Daha sonra, x ve y yönlerinde (G_x , G_y) görüntü yoğunluğunun iki boyutlu bir türevi hesaplanır. Son olarak, görünümün gradyanı G_x ve G_y değerleri eklenerek hesaplanır.

Deneylerde, 12 adet histopatolojik görüntü incelenmiştir. Bu görüntülerde toplamda 3924 adet hücre bulunmaktadır. Kullanılan teknikler eğitim gerektiren teknikler olmadığından ve HOG tekniğinde ise 3924 adet hücre özellik matrisinin oluşturulması için yeterli olduğundan daha fazla görüntüye ihtiyaç duyulmamaktadır. Görüntü yamalarının hücreleri bir uzman tarafından işaretlenmiştir. Özellik çıkarma işlemi, özellik çıkarma algoritmalarının kendi yetenek ve özelliklerine göre gerçekleştirilir. Bu amaçla algoritmalara iyileştirme eklemeleri uygulanmamıştır. Bu işlemin amacı sadece hücreleri içeren bölgeleri tespit etmektir. İyi bilinen özellik çıkarma algoritmalarının performansı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. CellDCNN mimarisi parametreleri

	Doğru tespit edilen Hücre	Hücre olmayan bölgelerin işaretlenmesi	Tespit edilemeyen Hücre	Toplam hücre sayısı
HOG	2748	76	1176	3924
MSER	3540	22	384	3924
SIFT	2903	428	1021	3924
FAST	3064	294	860	3924
LBP	3489	158	435	3924
CANNY	3322	38	602	3924

Bahsedilen özellik çıkarma algoritmaları tarafından belirlenen özellikler Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Hücre Tespiti için kullanılan HOG özelliği

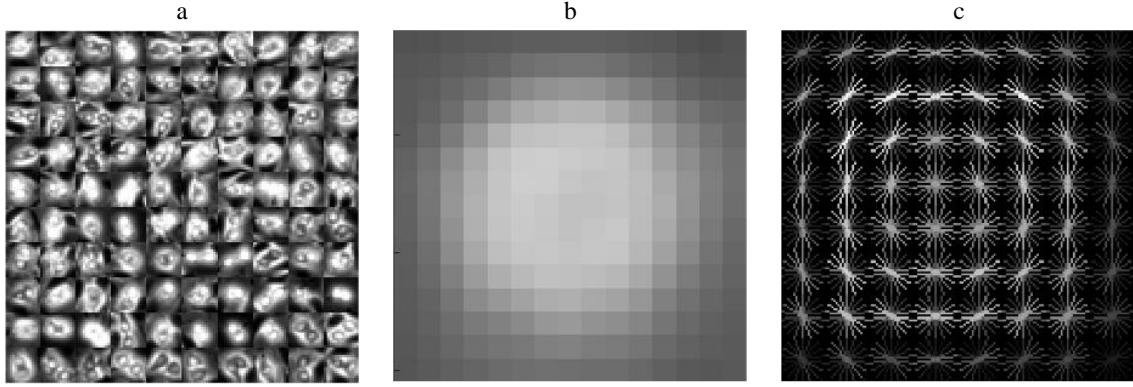
MSER algoritması diğer algoritmalarından daha iyi sonuçlar üretmiştir. Bu algoritma birçok hücreyi algılayabilir ve etrafını işaretleyebilmektedir. Ancak birbirlerine yakın olan hücreler MSER algoritması ile tek bir hücre olarak algılanır. LBP algoritması,

hücrelerin yerlerini doğru bir şekilde belirleyebilen başka bir algoritmadır. Ancak çok fazla sayıda yanlış pozitif hücre işaretlemiştir. Yani hücre olmayan kısımları hücre olarak işaretlemiştir. Canny kenar algılama algoritması, hücrelerin kenarlarını çok başarılı bir şekilde belirler. Bununla birlikte, birçok bölge yoğunluk farkına sahip olduğundan, hücre içermemesine rağmen canny algoritması tarafından hücre olarak çizilmiştir. HOG algoritması tüm hücreleri yakalamakta çok başarılı değildir, ancak yanlış işaretleme oranı diğer algoritmalara göre düşüktür. Bu nedenle, LBP ve canny algoritmalarından daha kullanışlıdır. FAST algoritması, aynı hücreye birden fazla işaret koyar. SIFT algoritması pek çok hücreyi tespit edemez ve pek çok hücre dışı bölgeyi işaretler.

Sonuç olarak ise manuel olarak özellik çıkaran en başarılı algoritmaların sonuçları histopatolojik görüntü parçalarından hücre tespiti için istenen seviyelere ulaşamamıştır. Bu algoritmalar, ışık mikroskobu altından alınan mitoz bölünme görüntüleri için tekrar denenmiştir.

Mitoz bölünme çalışmasında sadece bölünme evresindeki hücrelerin yakalanması amaçlanmaktadır. Bunun yakalanabilmesi için eğitim gerektiren algoritmaların daha başarılı olacağı öngörülmektedir. Eğitimsiz algoritmalar ise oldukça fazla ön işleme tekniği gerektirmektedir. Bu sebeple bahsedilen algoritmaların sonuçlarını ayrı ayrı incelemek daha doğru olacaktır.

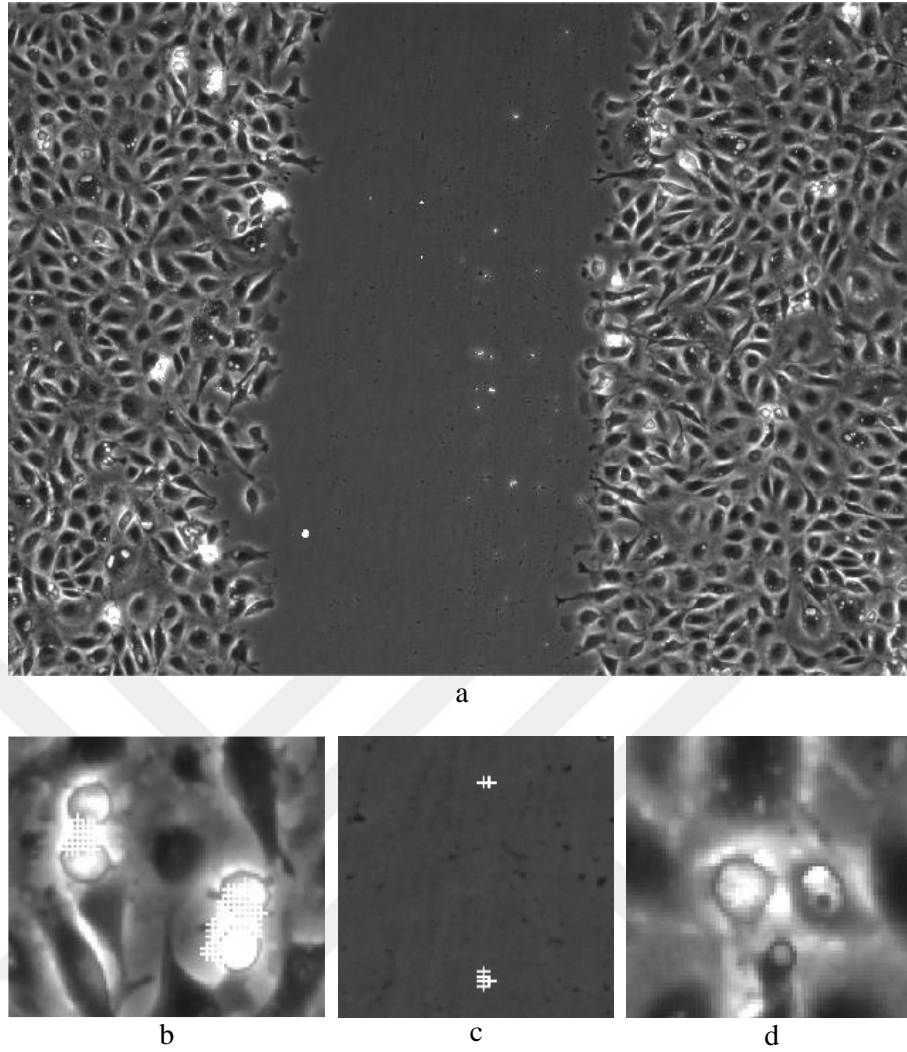
HOG algoritması için HOG özelliklerinin eğitilmesi doğru noktaların belirlenmesini sağlamaktadır. Bu sebeple görüntülerden mitoz bölünme örnekleri çıkarılmıştır. Bu mitoz örnekleri ile HOG algoritması eğitilmiştir. Bu eğitim sonucunda bir HOG haritası elde edilmiştir. Bu HOG haritası görüntü üzerinde gezdirilerek uygun özellikler belirlenmiştir. Şekil 4.6 (a)'da HOG oklarının çıkarılması için kullanılan örnek görüntülerden bazıları görünmektedir. Ayrıca Şekil 4.6 (b)'de görüntü içerisinde aranması gereken gri seviye değerini gösteren görüntü görülmektedir. Şekil 4.6 (c)'de ise HOG oklarının durumu görünmektedir. Bu şekiller incelendiğinde ise problemi görmek oldukça basittir. HOG eğitimi için oldukça fazla ve çeşitli eğitim örnekleri kullanılmasına rağmen, HOG algoritması tüm bu özellikleri birleştirerek tek bir matris haline getirir. Bu işlemden sonra ise sadece bir hücreyi bulabilecek bir şablon ortaya çıkmaktadır. Yani bölünmeye yeni başlamış hücreleri bulabilir fakat bölünmeyen ve sadece parlama aşamasında olan hücreleri de mitoz olarak algılamaktadır. Daha da kötüsü görüntü içerisindeki gürültü parlamaları da mitoz olarak işaretlenir.



Şekil 4.6. HOG ile mitoz tespiti matrisleri, a) eğitim örnekleri, b) elde edilen gri değer matrisi, c) HOG ok matrisi

Bu özelliklerin görüntü içerisinde konvolüsyon işlemi ile aranmasından sonra bir benzerlik haritası çıkarılır. Bu benzerlik haritasında belirli bir eşik değerinin üzerindeki benzerliğe sahip noktalar ise mitoz diye işaretlenir. Bu işlem sonunda elde edilen görüntü Şekil 4.7'de görülmektedir. HOG ile mitoz tespiti işlemi temel olarak çok başarılı olmamasına rağmen çok az hatalı bölge işaretlemesi yapmaktadır. Şekil 4.7(a)'da tam boyutlu görüntü ve işaretler görünmektedir. Şekil 4.7(b)'de doğru bölgelerdeki işaretler, Şekil 4.7(c)'de işaretlenmemiş bölgeler, 4.7(d)'de ise yanlış işaretler görülmektedir.

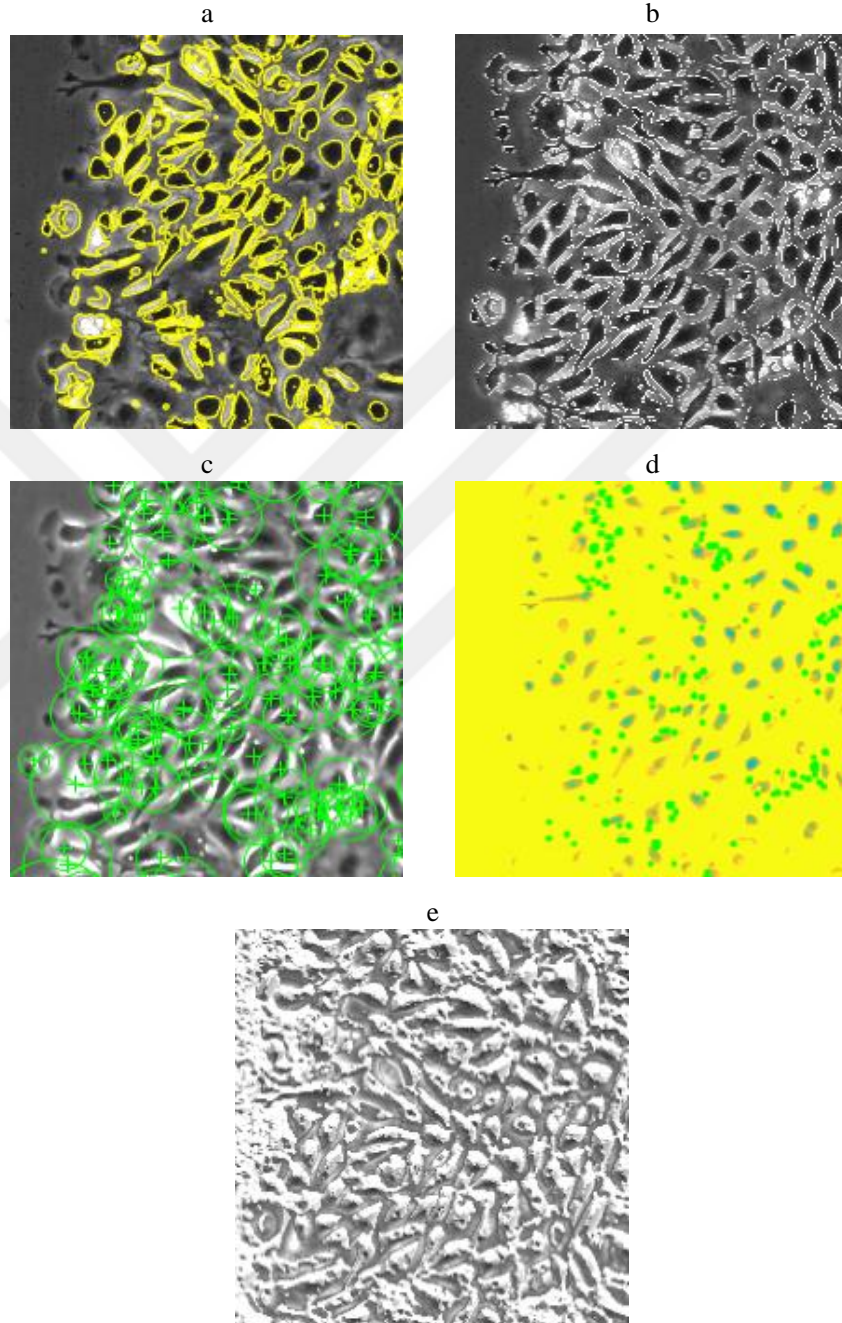
Şekil 4.8'de ise diğer manuel özellik çıkarma yöntemleri ile elde edilmiş görüntüler görülmektedir. Bu görüntüler incelendiklerinde görüntülerdeki neredeyse tüm hücrelerin işaretlendiği görülmektedir. Bu algoritmalarda bir eğitim işlemi gerçekleştirilmediğinden her bölge belirli özellik ve farklılıklara göre seçilmektedir. Bu görüntülerde hücrelerin çoğu arkaplandan yoğunluk olarak farklı olduğundan seçilmektedir. Burada mitoz olayı veya normal hücre arasındaki fark gözetilememektedir. Yine de görüntülerde bulunan her hücrenin yakalanması sağlanamamıştır. Özellikle SIFT, FAST ve LBP algoritmalarının sonuçları incelendiğinde oldukça başarısız oldukları görülmektedir. Diğer taraftan ise MSER ve Canny algoritmaları tüm hücrelerin tespitinde daha başarılı sonuçlar üretebilmektedir. Canny algoritması hücrelerin etrafındaki sınırları çizerek bunların daha belirgin hale gelmesini sağlamaktadır. Birçok hücrenin etrafını çizebilmesine rağmen hücre içermeyen bölgelerinde etrafının çizilmesi problemine sahiptir. Ayrıca hücre sınırları tam değildir. MSER algoritması ise yakaladığı hücreleri tam ifade edebilirken birçok hücreyi yakalayamaz.



Şekil 4.7. HOG ile işaretlenen mitoz bölgeler, a) tam boyutlu işaretlenmiş görüntü, b) mitoz bölgelerdeki işaretler, c) işaretlenmeyen mitoz bölgeler, d) yanlış işaretler

Genel olarak incelendiğinde manuel olarak özellik çıkartan algoritmalar özel eklemeler yapılmadan veya görüntüye ön işleme, son işleme gibi uygulamalar yapılmadan oldukça başarısız sonuçlar üretmektedir. Bu algoritmalar hücrelerin yakalanması görevlerinde nispeten kabul edilebilir sonuçlar üretmesine rağmen görüntü içerisinde özel bir olgunun yakalanması için tek başlarına ve sade olarak yeterli değildirler. HOG algoritması denenilen algoritmaların içerisinde en başarılı sonuçlara sahip olmuştur. Fakat bu algoritmanın bu sonuçları elde edebilmesi için bir ön eğitim yapılmıştır. Bu eğitim aşamasında birçok mitoz örneği kullanılmıştır. Bu sebeple diğer algoritmalar ile karşılaştırıldığında daha kabul edilebilir sonuçlar üretmiştir. Fakat derinlemesine incelendiğinde bazı mitoz bölünmeleri yakalayamadığı, parlamaya başlayan hücreler bölünmese bile bunları mitoz olarak işaretlemesi, bölünen hücrelerin birbirlerinden

uzaklaşmasına ve mitoz bitmesine rağmen işaretli olarak kalması ve arkaplanda küçük noktaları işaretlemesi gibi birçok problemlere sahiptir. Bu sebeple manuel yöntemlerin bu problemi çözemeyeceği anlaşılmış ve otomatik yöntemler ile bu probleme bir sonraki bölümde çözüm önerilmiştir.



Şekil 4.8. Manuel özellik çıkarma algoritmaları ile mitoz tespiti, a) MSER ile işaretlenmiş görüntü, b) Canny ile işaretlenmiş görüntü, c) SIFT ile işaretlenmiş görüntü, d) FAST ile işaretlenmiş görüntü, e) LBP ile işaretlenmiş görüntü

4.1.2. CNN ile mitoz bölünme tespiti çalışması

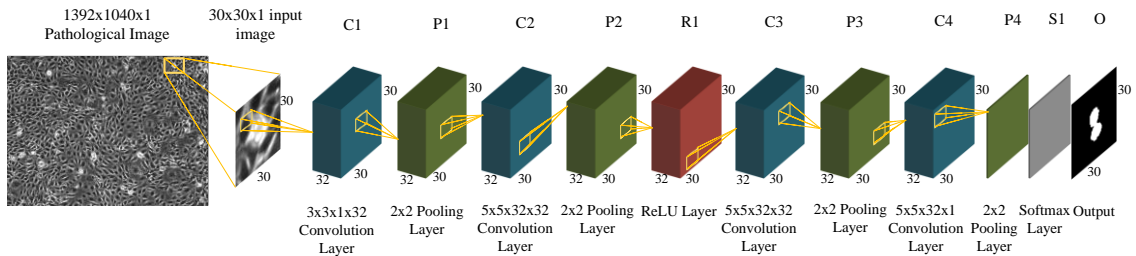
İyileşme ve insan vücudu için büyüme gibi önemli etkileri olan mitoz, son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Özellikle hücre bölünmesi özellikleri, yenileyici tıp için faydalı bilgiler içerir. Bununla birlikte, bu karmaşık yapının analizi uzmanlar için oldukça zordur, çünkü birçok hücre rastgele zamanlarda ve farklı hızlarda dağılır. Mitoz bölünme tespiti için bir önceki bölümde manuel özellik çıkarma yöntemlerinin başarısı incelenmiştir. Bu teknikler genellikle eğitim verisi gerektirmediğinden veya az sayıda örnek ile eğitilebildiğinden ve medikal görüntü işleme problemlerinde etiketli veri oldukça az olduğundan faydalı olabilmektedir. Diğer taraftan bu algoritmaların çalışma süresi oldukça hızlıdır ve donanım ihtiyaçları nispeten daha azdır. Fakat elde edilen sonuçlar yeterli değildir. Bu sebeple otomatik özellik çıkarma algoritmalarından yararlanmak daha faydalıdır. Otomatik mitoz saptama çalışmaları bazı kaynaklarda üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu kategoriler: izleme tabanlı (Li ve ark., 2008), izleme gerektirmeyen (Liu ve ark., 2014) ve hibrit yaklaşımlardır (Liu ve ark., 2012b). Literatürdeki bazı makaleler mitotik olay saptama yöntemlerini iki kategoride sınıflandırmıştır. Bunlar; yerel belirginliğe dayalı yöntemler (Liu ve ark., 2010) ve geçici bağlam temelli yöntemler (Liu ve ark., 2010).

Manuel yöntemlerin oluşturduğu dezavantajları aşmak amacıyla, tez çalışmasının bu kısmında CNN kullanarak otomatik mitoz tespiti için son işleme katkılı bir semantik segmentasyon yöntemi öneriyoruz. Özellikle mitoz gibi zor veri setleriyle çalışırken, birçok yöntemin başarı oranı düşüktür. Bu tür veri setleri için başarının anahtarı, tüm veri özelliklerinin ve ölçeklerinin bilinmesi gerektiğidir. Ancak, tüm veri özelliklerini bilmenin bir yolu yoktur. Bu nedenle, CNN kullanılarak özelliklerin problem veri setine göre otomatik olarak üretilmesi gerekir. Birçok CNN modeli literatürde hali hazırda mevcut olsa da, tez çalışmasının bu kısmı için yeni bir mimari önerilmiştir. Çünkü literatürdeki yöntemler, sahne yorumlama ve nesne tanıma görevlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu CNN yapıları mitoz tespiti için en uygun çözümü sağlamamaktadır. Ayrıca, CNN kullanan semantik segmentasyon çalışmaları mitotik olay tespiti için mevcut değildir. Tez çalışmasının bu bölümünde önerilen mitoz yakalama CNN mimarisinin yapısı sayesinde görüntü boyutunu küçültmeden semantik segmentasyon ile mitoz bölünmeler açıkça renklendirilir. Önerilen mimarinin ileri beslemesi, 4 konvolüsyon katmanı, 4 maksimum havuzlama katmanı, bir ReLU ve softmax katmanından oluşur. Geri besleme kısmında ise, stokastik gradyan iniş optimizasyonu

kullanılır. Sınıflandırma amacıyla kullanılan CNN yapılarının aksine, görüntü boyutu artan derinlikle azalmaz. Bu işlem sayesinde görüntü dekonvolüsyon olmadan yorumlanabilir. Bildiğimiz kadarıyla, önerilen sistem dekonvolüsyon olmadan ilk semantik mitoz bölünmesi çalışmasıdır. Bu çalışmanın ana katkıları şöyle sıralanabilir;

- Mitotik olaylar ve mitoz benzeri yapılar arasındaki fark, anlamsal bölümlenme ile kolayca anlaşılabilir.
- Farklı alanlarda ve aşamalarda mitoz bölünmeler yüksek başarı ile belirlenir.
- Önerilen basit CNN yapısı sayesinde eğitim ve test süreci hızlıdır.

Semantik segmentasyon, piksel tabanlı ve nesne tabanlı yöntemlere kıyasla daha yüksek seviye özellik bilgileri üretir ve bu bilgilerin insan tarafından yorumlanması ve anlaşılması daha kolaydır. Histopatolojik görüntüler yoğun gürültü ve yüksek sayıda negatif örnek içerdiğinden, bu görüntülerin bölümlendirmeden sonra bile yorumlanması zordur. Semantik segmentasyon bu tür görüntüler için çok kullanışlıdır. Bu nedenle, bu çalışma CNN'nin mitotik olay saptamadaki avantajlarından faydalanan anlamsal bir segmentasyon yöntemi sunmaktadır. Önerilen CNN, dört konvolüsyon katmanı olan, dört tane maksimum havuz katmanı, bir ReLU ve bir softmax katmanına sahip olan 10 adet katman içermektedir. Eğitim için kullanılan görüntülerin boyutu 30x30 pikseldir. Bu eğitim görüntüleri, patolojik görüntü veri setinden 1392x1040 piksel olan tam boyutlu görüntülerin kesilmesi ile elde edilmiştir. Tam boyutlu görüntülerden kesilen bu eğitim parçaları CNN mimarisinin girişine uygulanmaktadır. Önerilen CNN yapısı, Şekil 4.9'da gösterilmiştir (Öztürk ve Akdemir, 2018a).

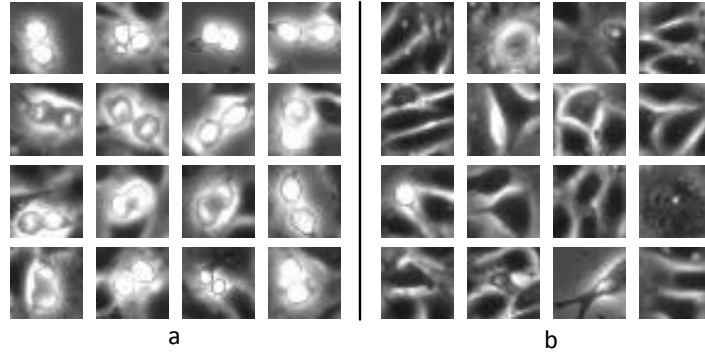


Şekil 4.9. Mitoz bölünmesi için önerilen CNN mimarisi (Öztürk ve Akdemir, 2018a)

Önerilen mimari için kullanılan katmanların görevleri ve hesaplamalarından daha önceki bölümlerde geniş olarak bahsedilmişti. Bu sebeple bu bölümde tekrar formüllerden ve bir sonraki katman için gerekli olan girdi boyutlarının hesaplanmasından bahsedilemeyecektir. Bu çalışmanın en önemli özelliği herhangi bir yukarı örnekleme tekniği kullanılmadan görüntü boyutunun korunmasıdır. Bunun anlamı kullanılan konvolüsyon ve havuzlama katmanlarından sonra görüntü boyutlarının korunması için bazı parametrelerin kullanıldığıdır. Bu parametreler sayesinde görüntü boyutlarında azalma olmaz ve daha sonra herhangi bir yukarı örnekleme katmanı kullanılmaz. Böylece daha az parametre kullanılmış olur. Bu çalışmada dolgu maddesi olarak 0 kullanılmıştır. Sıfır doldurma işleminde, doldurma katsayısı giriş matrisinin kenarlarına 0 eklenerek büyütülür. 30x30 piksel boyutunda girdi olarak eğitim görüntüleri hazırlıyoruz ve her katman çıktısında 30x30 piksel boyutunda matrisleri hedefliyoruz. İlk konvolüsyon katmanı çıktısını 3x3 komşuluğa sahip konvolüsyon katmanı için hesaplırsak, dolgu parametresi kullanmazsak $DimC1=(30-3)/1+1=28$ eğer dolgu parametresi olarak 0 kullanırsak $DimC1=30x30$ olarak elde ederiz. Birinci konvolüsyon çıkışında 30x30 piksel bir görüntü elde etmek için uygun dolgu değeri; $P = 1$ olarak seçilir. Bu işlem C2, C3, C4 konvolüsyon katmanlarında 5x5 özellik haritaları için uygun dolgu değeri 2 olarak elde edilir.

Deneylerde C2C12 ve BAEC faz kontrast mikroskobu görüntü dizileri kullanılmıştır. Bu görüntüler, 5X, 0.15 N.A. faz kontrast hedefi ile Zeiss Axiovert T135V mikroskobu kullanılarak yakalanmıştır. Görüntülerin boyutu 1392x1040 piksel, çözünürlükleri 1.3 μm /pikseldir. BAEC ve C2C12 veri setleri, sırasıyla 210 ve 1013 görüntüden oluşur. İkisinin de içerdiği toplam mitoz bölünme olay sayısı 679'dur. BAEC sıgırlardaki aort endotel hücreleridir ve C2C12 miyoblastik kök hücreleridir.

CNN mimarisi kullanılarak 1392 x 1040 piksel boyutundaki resimlerin işlenmesi zaman alıcıdır. Eğitim sürecindeki birçok döngüden dolayı, büyük görüntüler hızı önemli ölçüde azaltabilir ve bellek sorunlarına neden olabilir. Özellikle son dönemlerde piyasaya sürülen GPU'lar ile bu problem bahsedilen boyutlardaki görüntüler için ortadan kalkmıştır. Fakat deneylerin gerçekleştirildiği 2016 senesinde bizim tarafımızdan kullanılan GPU için bu görüntüler zorlayıcı idi. Bu nedenle, eğitim için 811 mitoz görüntüden 30x30 piksel pozitif ve negatif örnekler alınmıştır. 1006 pozitif örnek ve 811 mitoz görüntüden 716 negatif örnek kullanılarak toplam 1722 eğitim görüntüsüne sahip bir eğitim seti oluşturulmuştur. Üretilen eğitim setindeki bazı örnekler Şekil 4.10'da gösterilmektedir.



Şekil 4.10. Mitoz bölünmesi için kullanılan eğitim setinden alınan bazı örnek görüntüler, a) mitoz bölünme örnekleri, b) arka plan görüntüleri

Farklı CNN yapıları, farklı problemler için farklı sonuçlar üretebilir. Özellikle özellik harita boyutunun sonuçlar üzerinde önemli bir etkisi vardır. Son zamanlarda 5x5 ve 3x3 özellik haritalarının daha başarılı sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Bu sebeple 4 farklı CNN yapısı oluşturulmuş ve mitoz saptama problemindeki başarıları araştırılmıştır. Bu CNN yapılarının parametreleri Çizelge 4.2'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.2. Mitoz tespiti için önerilen CNN mimarisi parametreleri

	Konvolüsyon Katmanı	Konvolüsyon Parametreleri	Havuzlama Katmanı	Havuzlama Parametreleri	ReLU Katmanı	Softmax Katmanı
CNN1	3	3x3x1x16, 3x3x16x16, 5x5x16x1, Stride=1, Padding =1,1,2	3	Tüm Katmanlar için 3x3 max-pooling, Stride=1, Padding=1	1	Var
CNN2	3	5x5x1x32, 5x5x32x32, 7x7x32x1, Stride=1, Padding =2,2,3	3	Tüm Katmanlar için 3x3 max-pooling, Stride=1, Padding=1	1	Var
CNN3	4	3x3x1x32, 5x5x32x32, 5x5x32x32, 5x5x32x1, Stride=1, Padding =1,2,2,2	4	Tüm Katmanlar için 3x3 max-pooling, Stride=1, Padding=1	1	Var
CNN4	4	3x3x1x64, 5x5x64x64, 7x7x64x64, 7x7x64x1, Stride=1, Padding =1,2,3,3	4	Tüm Katmanlar için 3x3 max-pooling, Stride=1, Padding=1	1	Var

Önerilen bu dört yapının karşılaştırılmasında precision, recall ve F-score kullanılır. Bu parametreler sırasıyla Eşitlik 4.4, Eşitlik 4.5 ve Eşitlik 4.6'daki gibi hesaplanmaktadır.

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad 4.4$$

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad 4.5$$

$$F\text{-score} = 2 \times \frac{Precision \times Recall}{Precision + Recall} \quad 4.6$$

TP doğru olarak belirtilen beyaz pikselleri, FP yanlış öngörülen beyaz pikselleri, FN ise net çıktıdaki yanlış öngörülen siyah pikselleri temsil eder. Çizelge 4.3 bu dört yapının sonuçlarını göstermektedir.

Çizelge 4.3. Önerilen 4 CNN mimarisinin başarıları

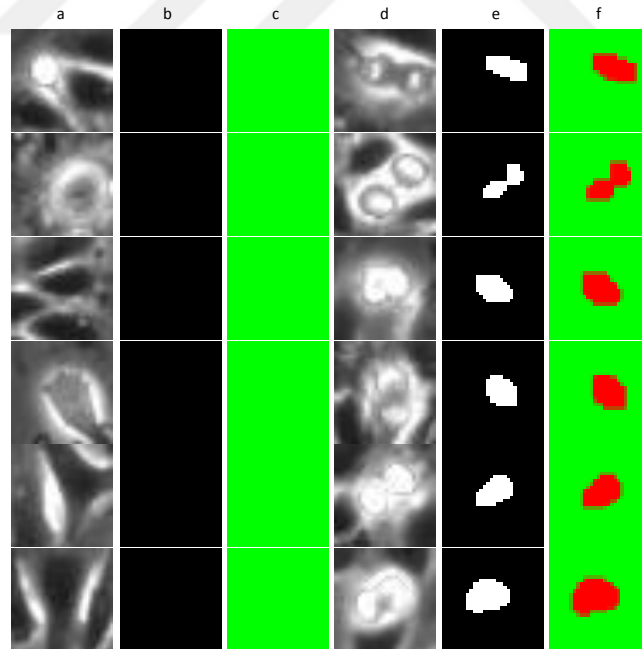
	Precision	Recall	F-score
CNN1	80.52%	77.5%	78.98%
CNN2	82.05%	80.0%	81.01%
CNN3	94.06%	92.07%	93.05%
CNN4	94.06%	92.10%	93.07%

Çizelge 4.3'ten anlaşılacağı gibi, CNN4 yapısı diğerlerinden daha başarılı sonuçlara sahiptir. Bununla birlikte, bir algoritma seçerken, tek kriter programın başarısı değil aynı zamanda algoritma cevabının süresi ve maliyetidir. Bu nedenle, yüksek başarılı algoritmalar arasında kısa cevap süresi olan algoritmayı seçmek, hız gerektiren problemlere uygundur. Bu çalışmada, CNN3 ve CNN4 yapılarının başarı oranı çok farklı değildir, ancak CNN4 yanıt süresi, CNN3 yanıt süresinden yaklaşık 3 kat daha yüksektir. Bu yüzden CNN3 yapısını seçmek mantıklı olacaktır. Bu çalışmanın geri kalanı CNN3 yapısı ile devam etmektedir.

Eğitim sürecinde konvolüsyon katmanlarındaki özellik matrisleri problemin özelliklerini öğrenir. Bu özellikler, birinci konvolüsyon katmanında düşük seviyededir. Yapı derinleştikçe, üst düzey özellikler öğrenilir. Bu çalışmada, havuzlama katmanlarının CNN mimarisi üzerindeki etkisi, segmentasyon sürecini anlamlı kılmak ve görüntüdeki önemli özelliklerin yer değiştirmesini önlemek için boyutta önemli özelliklerin boyut sabitlemesi ve korunmasıdır. Konvolüsyon katmanları otomatik olarak önemli özellikleri

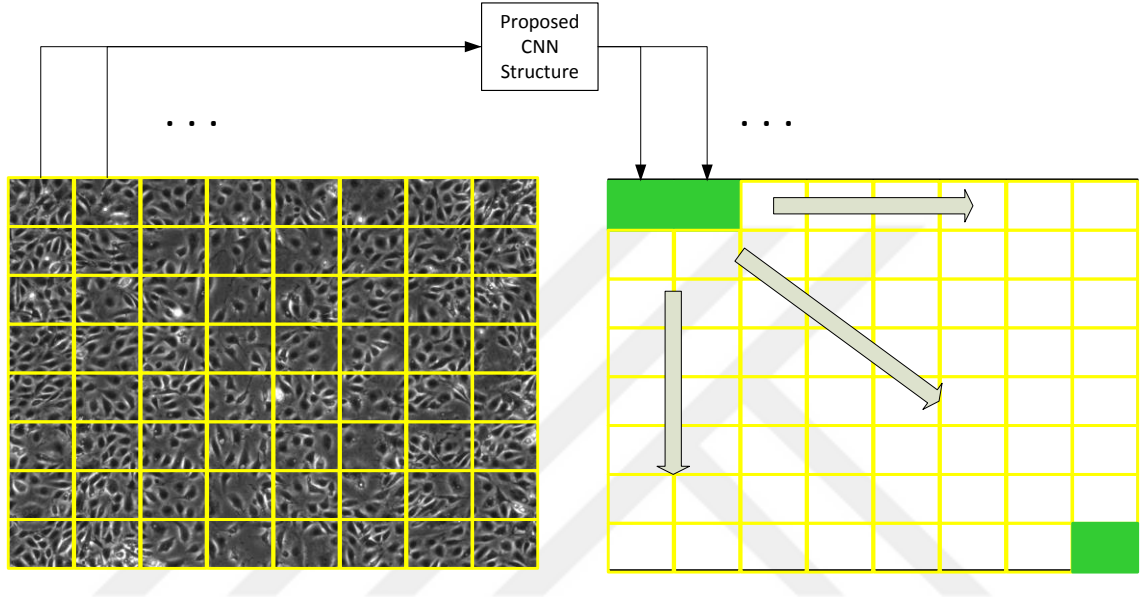
öğrenir. İlk konvolüsyon katmanı, kenar algılama veya oryantasyon algılama gibi temel Gabor filtrelerini öğrenir. Mitotik olayların tanımlanması için yalnızca bu katman yeterli değildir. Bu nedenle, daha büyük boyutlu ikinci bir konvolüsyon katmanı kullanılır. İkinci katmanda orta seviye özellikler öğrenilmiştir. Bu çalışma için orta seviyeli özellikler mitotik olayların bazı kıvrımları ve şekilleri öğrenilir. Üçüncü konvolüsyon katmanı, diğer orta seviye özelliklerini öğrenir. Üçüncü katmandan sonrasında genellikle basit problemlere çözüm aranırken ihtiyaç duyulmayabilir. Ancak, karmaşık problemler için üst düzey özellikler gerekir. Dördüncü konvolüsyon katmanı, sınıflandırma başarısını artıracak bilgileri içerir. Bu katmandaki derinlik özellikleri, mitotik olay parlamaları ve değişken gri değer dağılımı gibi neredeyse hiç saptanamayan özelliklerdir.

Önerilen yöntem mitoz görüntülerde hücre bölünmelerini algılayarak semantik bölümlendirme gerçekleştirir. Hücrelerin bölünmesi (doğum olayı), genellikle hücrenin parlaklığı ile başlayan ve iki ayrı hücrede biten bir süreçtir. Bazı hücreler yoğun şekilde büyür ancak bölünmez. Bu durum, makine görme sistemleri için yanıltıcıdır. Önerilen yapı, zorlukların üstesinden gelmek için birçok örnekle eğitilmiştir. Şekil 4.11, test edilen görüntülerde önerilen mimarinin test sonuçlarını göstermektedir.



Şekil 4.11. Önerilen mimarinin mitoz bölünme tespit örnekleri, a) normal örnekler, b) normal örnek için hedef görüntüler, c) normal örnek için üretilen görüntü, d) mitoz örnekler, e) mitoz örnek için hedef görüntüler, f) mitoz örnek için üretilen görüntü

BAEC ve C2C12 veri kümelerindeki görüntüler 1392x1040 pikseldir. Bu boyuttaki görüntülerin doğrudan CNN ile işlenmesi elimizdeki donanım için neredeyse imkânsızdır. Önerilen mimariyi bu boyuttaki görüntülere uygulamak için görüntüler 30x30 piksel boyutunda parçalara bölünür. Her görüntü parçası, CNN yapısı ile ayrı olarak bölümlenir. Ardından, bölümlenmiş görüntü parçaları aynı sırada birleştirilir. Bu işlem Şekil 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Önerilen görüntü birleştirme yaklaşımı (Öztürk ve Akdemir, 2018a)

Önerilen mimarinin başarısı, mitoz tespiti için aynı veri setleri üzerinde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.4'te gösterilmektedir. Bu sonuçlar mitotik olayların olup olmamasına göre hesaplanmıştır. Diğer sonuçlarla karşılaştırıldığında, önerilen algoritma hatırlama ve F-skoru parametrelerinde en başarılı sonuçları verdi.

Çizelge 4.4. Önerilen CNN mimarisinin diğer yöntemlerle karşılaştırılması

	Precision	Recall	F-score
EDCRF (Huh ve ark., 2011b)	91.3%±4.0	87.0%±4.8	88.9%±0.7
MM-HCRF+MM-SMM (Liu ve ark., 2012b)	95.8%±1.0	88.1%±3.1	91.8%±2.0
Liu ve ark. (Liu ve ark., 2013b)	88%	83.6%	85.7%
Huh ve ark. (Huh ve Chen, 2011)	93.3%	77.2%	84.5%
Liu ve ark. (Liu ve ark., 2013a)	87.8%	91.1%	89.4%
Önerilen Mimari	94.06%	92.07%	93.05%

4.2. Histopatolojik Görüntü Sınıflandırma Çalışması

Histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması bir dokunun kanserli olup olmadığını anlamak için oldukça önemlidir. Bu sebeple meme kanserinin incelenmesi için elde edilen ve CAMELYON yarışmasında sunulan veriler üzerinde bu çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde ilk olarak histopatolojik görüntülerin klasik manuel özellik çıkarma yöntemleri ile özellikleri çıkarılmıştır. Daha sonra ise klasik sınıflandırıcı algoritmalar ile bu özellikler sınıflandırılmıştır. Bir sonraki aşamada ise bu özelliklerin birleştirilmesi üzerine çalışılmıştır. Bunun için optimizasyon algoritmalarından yararlanılmıştır. Önerdiğimiz yöntem tüm bu manuel özellikler arasından en başarılıların otomatik olarak seçilmesi ve kullanılması üzerinedir. Bu kısımda ise en başarılı optimizasyon algoritmalarından yararlanılmıştır.

Bu bölümün ikinci kısmında ise histopatolojik görüntüler CNN yapıları ile sınıflandırılmıştır. Bunun için bizim tarafımızdan HIC-net mimarisi önerilmiştir. Bu mimari histopatolojik görüntüler için özel bir mimaridir. Fakat bu mimarinin parametreleri belirlenirken birçok değişkenin başarı üzerine etki ettiği fark edilmiştir. Bu sebeple ilk olarak konvolüsyon katmanlarındaki özellik matrislerinin boyutunun başarı üzerine etkisi incelenmiştir. İkinci adımda ise ön işleme algoritmalarının CNN başarısına olumlu ve olumsuz etkileri incelenmiştir. Tüm bu çalışmaların ürettiği bilgiler kullanılarak HIC-net adını verdiğimiz bir mimari önerilmiş ve diğer başarılı yöntemler ile karşılaştırılmıştır.

Yapılan çalışmalarda ana veri çeşitli biçimlerde kullanılmıştır. Bunun sebebi ise ağır işlem yükü gerektiren uygulamalarda 30x30 piksellik görüntüler kullanılması donanımsal olarak olanaklıdır. Diğer durumlarda ise 128x128 piksellik görüntüler kullanılmaya uygundur.

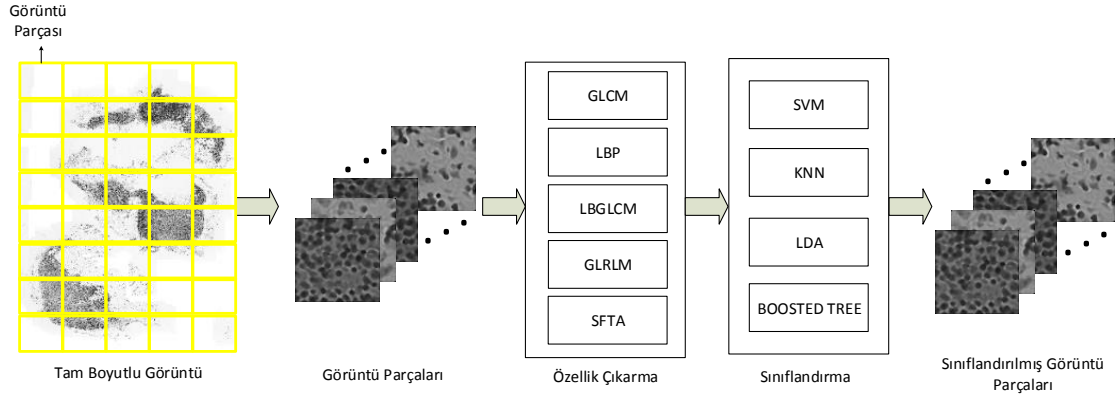
4.2.1. Manuel özellik çıkarma yöntemleri ile histopatolojik görüntü sınıflandırılması

Tez çalışmasının bu bölümünde histopatolojik görüntü dokusundan çeşitli özellikleri çıkarabilen farklı özellik çıkarma algoritmaları kullanılarak sınıflandırma sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu işlem için başarılı özellik çıkarma algoritmaları olan GLCM, LBP, LBGLCM, GLRLM ve SFTA algoritmaları seçilmiştir. Bu yöntemlerden elde edilen özellikler SVM, kNN, LDA ve Boosted Tree sınıflandırıcıları ile

sınıflandırılmıştır. Histopatolojik görüntüler için en başarılı özellik çıkarma algoritması ve en başarılı sınıflandırma algoritması belirlenmiştir.

Özellik çıkarma algoritmalarının amacı görüntüyü en iyi şekilde temsil edebilmektir. Bu işlemi yaparken ise daha az parametre kullanmak önemlidir. Fakat parametre sayısı azaldığında başarı düşebilmektedir. Başarı oranlarını düşürmeden parametre sayılarının azaltılması özellik çıkarma algoritmalarının hedefidir. Bu çalışmada kullanılan algoritmalar daha az parametre kullanılarak görüntü anlamlı bir şekilde ifade edilebilir. Önemsiz parametreleri ortadan kaldırarak daha az sayıda hesaplama yüküyle daha hızlı ve başarılı bir sınıflandırma yapılabilir. Görüntülerden çıkarılan özellikler incelendiğinde genellikle düşük seviye özellikler ve yüksek seviye özellikler görüntülerden elde edilir. Düşük seviyeli özellikler görüntüdeki daha basit özelliklerdir ve hesaplama yükü daha düşüktür. Bununla birlikte, sınıflandırma başarısı karmaşık görüntüler için düşüktür. Üst düzey özellikler daha karmaşık ve daha fazla hesaplama yüküne sahip. Hangi özelliklerin kullanılacağı ise probleme bağlı olarak değişir. Bu nedenle, literatürde farklı yaklaşımlara sahip birçok özellik çıkarma algoritması vardır.

Bu çalışmada, büyük boyutlu histopatolojik görüntüler 128x128 piksel boyutundaki küçük resim parçalarına bölünmüştür. Her görüntü parçası normal doku veya kanser dokusu olarak etiketlenmiştir. Her doku tipinin kendine has özellikleri olmasına rağmen, kanserli doku ile normal doku arasında ayırım yapmak genellikle zordur. Genel olarak, kanserli dokulardaki hücreler genişleme eğilimindedir ve doku rengi daha solgun hale gelir. Normal dokuda ise hücre formları daha düzenlidir ve renk bilgisi daha koyudur. Ancak bu tür karmaşık yapıların sadece bu düşük seviye özelliklerle sınıflandırılması yüksek başarı getirmez. Bu nedenle, bu çalışmada histopatolojik görüntüler üzerinde daha yüksek seviyelerde özellik çıkarabilen farklı algoritmalar test edilmiştir. Bunlar; GLCM, LBP, LBGLCM, GLRLM ve SFTA özellik çıkarma algoritmalarıdır. Her algoritma, tüm veri sırasına sırayla uygulanır ve her görüntü için özellik matrisi çıkarılır. Etiketli görüntülerden elde edilen bu özellik matrisleri, SVM, kNN, LDA ve Boosted Tree algoritmaları kullanılarak sınıflandırılır. Çalışmanın amacı, histopatolojik görüntüler için en uygun özellikleri belirleyebilen özellik çıkarma algoritmasını belirlemektir. Uygulanan teknik Şekil 4.13'te gösterilmektedir (Öztürk ve Akdemir, 2018b).



Şekil 4.13. Histopatolojik görüntü parçalarının manuel yöntemlerle sınıflandırılması tekniği (Öztürk ve Akdemir, 2018b)

Gri seviye birlikte oluşma matrisi (GLCM) popüler bir doku bazlı özellik çıkarma yöntemidir. GLCM, görüntülerde ikinci dereceden istatistiklere göre bir işlem gerçekleştirerek pikseller arasındaki dokusal ilişkiyi belirler. Belirlenen bu piksel parlaklığı değerlerinin kombinasyon sıklığı hesaplanır. Yani, piksel çiftlerinin frekans oluşumunu temsil eder. Bir görüntünün GLCM özellikleri, görüntüdeki gri değerlerle aynı sayıda satır ve sütuna sahip bir matris olarak ifade edilir. Bu matrisin elemanları, belirtilen iki pikselin frekansına bağlıdır. Bu çalışmada kullanılan GLCM özellikleri aşağıdaki gibidir; otokorelasyon (autocorrelation), kontrast (contrast), korelasyon (correlation), küme belirginliği (cluster prominence), küme gölgesi (cluster shade), farklılık (dissimilarity), enerji (energy), entropi (entropy), homojenlik (homogeneity), maksimum olasılık (maximum probability), kareler toplamı (varyans), toplam ortalama (sum average), toplam varyans (sum variance), toplam entropi (sum entropy), fark varyansı (difference variance), fark entropi (difference entropy), bilgi ölçümü korelasyonu (information measure of correlation), normalize edilmiş ters fark (inverse difference normalized) ve ters fark momenti normalizasyonudur. Bu özellikleri kullanarak daha az parametrelili bir resmi başarıyla temsil edebilen bir GLCM özellik matrisi oluşturulur.

Yerel ikili desen (LBP) özellik çıkarım algoritması, ışık değişimlerine dirençli çok kullanışlı bir algoritmadır. LBP sürecini basitçe şöyle tanımlayabiliriz; Komşuluk değerini belirten bir pencere görüntünün üzerinde gezilir ve bir merkez piksel etiketi ataması yapılır. Bu işlemde eşik, merkez piksele bitişik piksel değerlerine göre uygulanır. Daha sonra, LBP matrisi, yerel komşu değerlerine göre saat yönünde veya saat yönünün tersine hesaplanır. Eşitlik 4.7 ve Eşitlik 4.8 pikselleri etiketlemek için kullanılır.

$$LBP_{P,R} = \sum_{P=0}^{P-1} s(g_p - g_c) 2^P \quad 4.7$$

$$s(x) = \begin{cases} 1, & x \geq 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases} \quad 4.8$$

Formüllerde g_c merkez piksel gri değerini temsil eder, g_p merkez pikselin komşularının değerlerini temsil eder. P komşu sayılarını ve R komşuluğun yarıçapını temsil eder. Bu çalışmada, LBP algoritması kullanılarak her görüntü için 10 görüntü özelliği içeren özellik matrisleri elde edilmiştir. Ardından, sınıflandırıcılar bu özellik matrisleri kullanılarak eğitilir.

Yerel İkili Gri Seviye Eş-oluşum Matrisi (LBGLCM) özellik çıkarma yöntemi, LBP ve GLCM algoritmalarının kombinasyonuna dayanır. Bu işlem için ilk önce LBP operatörü ham görüntüye uygulanır. Görüntü, doku görüntüsü oluşturmak için LBP operatörüyle analiz edilir. Son olarak, bu oluşturulan LBP görüntüsünün GLCM özellikleri çıkarılır.

Gri Seviye Çalışma Uzunluğu Matrisi (GLRLM), her bir pikselin uzamsal düzlem özelliklerini yüksek dereceli istatistiklere göre ayıran bir doku gösterimi modelidir. Bu işlemin sonunda iki boyutlu bir özellik matrisi elde edilir. Bu matristeki her bir eleman, gri seviyenin toplam oluşumunu verilen yönde verir (Albregtsen ve ark., 2000). $P(i,j)$ 'nin bu çalışmada kullanılan GLRLM özelliklerini bulmak için görüntü matrisi olduğunu ve özellik matrisinin şu denklemlerdeki formülleri kullanarak elde edildiğini varsayalım;

$$SRE = \sum_{i=1}^C \sum_{j=1}^R \frac{P(i,j)}{J^2} \quad 4.9$$

$$LRE = \sum_{i=1}^G \sum_{j=1}^R j^2 P(i,j) \quad 4.10$$

$$GLN = \sum_{i=1}^G \left(\sum_{j=1}^R P(i,j) \right)^2 \quad 4.11$$

$$RLN = \sum_{i=1}^R \left(\sum_{j=1}^G P(i,j) \right)^2 \quad 4.12$$

$$RP = \frac{1}{n} S \quad 4.13$$

$$LGRE = \sum_{i=1}^G \sum_{j=1}^R \frac{P(i,j)}{i^2} \quad 4.14$$

$$HGRE = \sum_{i=1}^G \sum_{j=1}^R i^2 P(i,j) \quad 4.15$$

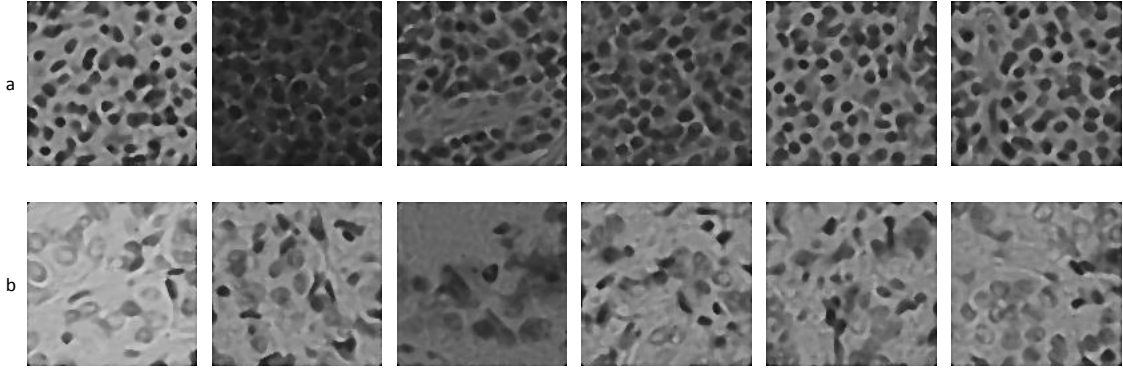
Segmentasyon tabanlı Fraktal Doku Analizi (SFTA) algoritması, görüntü dokusunun fraktal analizini yapan oldukça başarılı bir özellik çıkarma algoritmasıdır (Costa ve ark., 2012). SFTA algoritmasının çalışması iki ana bölümden oluşur. İlk adımda, gri seviyeli giriş görüntülerine çok seviyeli eşik işleme uygulanır ve giriş görüntüsü birçok farklı ikili görüntüye dönüştürülür. Bu işlem için en yaygın kullanılan yöntem İki Eşikli İkili Ayrıştırma (TTBD) yöntemidir. İkinci adımda, özellikler her ikili görüntüden çıkarılır. SFTA algoritmasındaki fraktal ölçümler, nesnelerin ve görüntüdeki yapıların sınır karmaşıklığını öğrenmek için uygulanır. TTBD algoritması için $I(x,y)$ 'nin gri seviye giriş görüntüsü olduğunu varsayalım. Bu seçilen T eşik çifti, Eşitlik 4.16'daki gibi uygulanır.

$$I_b(x, y) = \begin{cases} 1, & \text{if } t_l < I(x, y) \leq t_u \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad 4.16$$

SFTA özelliklerinin hesaplanması için Eşitlik 4.17 kullanılır.

$$\Delta(x, y) = \begin{cases} 1, & \text{if } \exists (x', y') \in N_8[(x, y)]: \\ & I_b(x', y') = 0 \wedge \\ & I_b(x, y) = 1, \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad 4.17$$

Deneylerde, 1416 histopatolojik görüntüler kullanılmıştır. Bu görüntüler 128x128 piksel boyutlarında gri seviyeli görüntülerdir. Her görüntü, büyük ölçekli tam boyutlu histopatolojik görüntülerden kesilerek elde edilmiştir. Toplamda 708 adet kanserli görüntü ve 708 adet normal görüntü vardır. Bu görüntüler arasından rasgele olarak sınıflandırıcıların eğitimi için 1016 (508 kanser doku görüntüsü, 508 normal doku görüntüsü) görüntü kullanılmıştır. Test sürecinde 400 (200 kanser doku görüntüsü, 200 normal doku görüntü) görüntü kullanılmıştır. Veri setindeki bazı örnek resimler Şekil 4.14'te gösterilmektedir.



Şekil 4.14. Verisetindeki bazı örnek görüntü parçaları, a) normal örnekler, b) kanserli örnekler (Öztürk ve Akdemir, 2018b)

Gerçek dünyadan alınan görüntüler çoğu zaman gürültü ve çeşitli rahatsız edici faktörlere sahiptir. Bu olumsuz faktörler, görüntü işleme algoritmalarının başarısını azaltır. Bahsedilen olumsuzluğun etkisini en aza indirmek için görüntülere ön işleme yöntemleri uygulanmaktadır. Bu çalışmada görüntüye önce Eşitlik 4.18'deki gibi iki boyutlu Gauss filtresi ile uygulanır.

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}} \quad 4.18$$

İkinci adımda, iki boyutlu görüntü matrisi tek bir satıra dönüştürülür. Bu satırların ortanca değeri hesaplanır. Bu parametre daha sonra orijinal görüntüdeki piksellerden çıkarılır. Bu, görüntünün arka planındaki gri seviye dalgalanmalarını ve parlaklığı azaltır. Ancak bu aşamada görüntünün önemli detayları bulanıklaşır. Bu bulanıklık, önemli özellikleri yakalamayı zorlaştırır. Bu nedenle, üçüncü adımda görüntü keskinleştirilir, böylece görüntüdeki hücre ve hücre sınırları daha belirgin hale gelir. Bu işlemde, yüksek geçiren filtre kullanılır. Nesnenin kenarlarındaki gri seviye geçişleri daha belirgin hale getirilmiştir. Ancak, görüntüdeki küçük noktalara benzer bir gürültü kalır. Önışlemenin son aşamasında, bu gürültüleri gidermek için bir iki boyutlu median filtre kullanılır.

Özellik çıkarma işlemleri, görüntüler temizlendikten sonra gerçekleştirilir. Her görüntüye GLCM, LBP, LBGLCM, GLRLM ve SFTA algoritmaları sırayla uygulanır. Bu algoritmaların çıktısında, her görüntü için ayrı bir özellik matrisi elde edilir. GLCM algoritması, 22 görüntü özelliğine ve her görüntü için 1 sınıf bilgisine sahip bir özellik matrisi oluşturur. LBP algoritması 10 görüntü özelliği ve 1 sınıf bilgisine sahip bir özellik matrisi oluşturur. LBGLCM algoritması 22 görüntü özelliği ve 1 sınıf bilgisine sahip bir

özellik matrisi oluşturur. GLRLM algoritması 7 görüntü özelliği ve 1 sınıf bilgisine sahip bir özellik matrisi oluşturur. SFTA algoritma, eğitim aşamasındaki her görüntü için 27 görüntü özelliği ve 1 sınıf bilgisi içeren bir özellik matrisi oluşturur.

Elde edilen özellik matrisleri ve etiket değerleri kullanılarak dört sınıflandırma algoritması eğitilmiştir. Bu algoritmalar literatürde sıklıkla kullanılan ve başarılı sonuçlar verebilen SVM, kNN, LDA ve Boosted Tree algoritmalarıdır. Daha sonra test görüntüleri eğitilmiş sınıflandırma algoritmaları kullanılarak sınıflandırılır. Bu şekilde, özellik çıkarma algoritmaları ve histopatolojik görüntüler için sınıflandırıcıların performansı karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.5'te 5 adet özellik çıkartma algoritmasının ve 4 adet sınıflandırma algoritmasının performansını karşılaştırmaktadır. SFTA algoritması ile elde edilen özellik matrisi Boostted Tree algoritması ile sınıflandırıldığında, en yüksek başarı elde edilir. SFTA tarafından elde edilen özellik matrisi SVM ile sınıflandırıldığında, en başarılı ikinci sonuç elde edilir. LBP algoritması tarafından oluşturulan özellik matrisi kNN ile sınıflandırıldığında, tablodaki en düşük başarıyı sağlar. Çizelge 4.5 genel olarak incelendiğinde, SFTA algoritması tüm sınıflandırma algoritmalarında en yüksek başarıya sahiptir. LBP algoritması, diğer algoritmalarından daha düşük sonuçlara sahiptir. Sınıflandırma algoritmaları arasında SVM ve Boostted Tree algoritmaları en yüksek başarıyı elde etmiştir.

Çizelge 4.5. Sınıflandırma Sonuçlarının Karşılaştırılması

	GLCM	LBP	LBGLCM	GLRLM	SFTA
SVM	92.8%	89.6%	92.9%	91.7%	94%
kNN	91.6%	84.2%	90.6%	87.6%	93.4%
LDA	90.3%	84.5%	91.5%	90.3%	92.6%
BOOSTED TREE	92.8%	89.8%	92.2%	91.8%	94.3%

4.2.2. Optimize edilmiş manuel özellik çıkarma yöntemleri ile histopatolojik görüntü sınıflandırılması

Tez çalışmasının bu bölümünde, geleneksel özellik çıkarma algoritmaları kullanılarak görüntülerden elde edilen özelliklerin önem oranları incelenmiştir. Her özellik parametresi için bir önem katsayısı belirlenir. Özelliklerin sayısı, her özellik için hesaplanan önemin ağırlığına göre azaltılır. Sınıflandırma başarısı her durum için

incelenir. Altı özellik çıkarma algoritması bu amaç için kullanılmıştır. Tüm bu özellik çıkarma algoritmalarının sınıflandırma başarısı ayrı ayrı incelenmiştir. Ardından, tüm özellikler tek bir özellik matrisi oluşturmak için birleştirilir. Elde edilen özellik matrisi, temel bileşen analizi (PCA) ve relieff yöntemleri kullanılarak azaltılır. Bu çalışmanın motivasyonu, gerçek zamanlı uygulamalarda çok sayıda özelliği sınıflandırmak zaman kaybına sebep olur ve hız oldukça yavaşlar. Bu sorunun üstesinden gelmek için, her bir parametrenin özellik matrisinde sınıflandırılmasının etkisi incelenmiş ve önemsiz özellikler atılmıştır. Önerilen yöntem histopatolojik görüntüler kullanılarak test edilmiştir. Histopatolojik görüntüler 4 ayrı sınıfa ayrılır. Önerilen yöntem, ham özellik matrisini %97.2 sınıflandırma başarısı ile %50 azaltır.

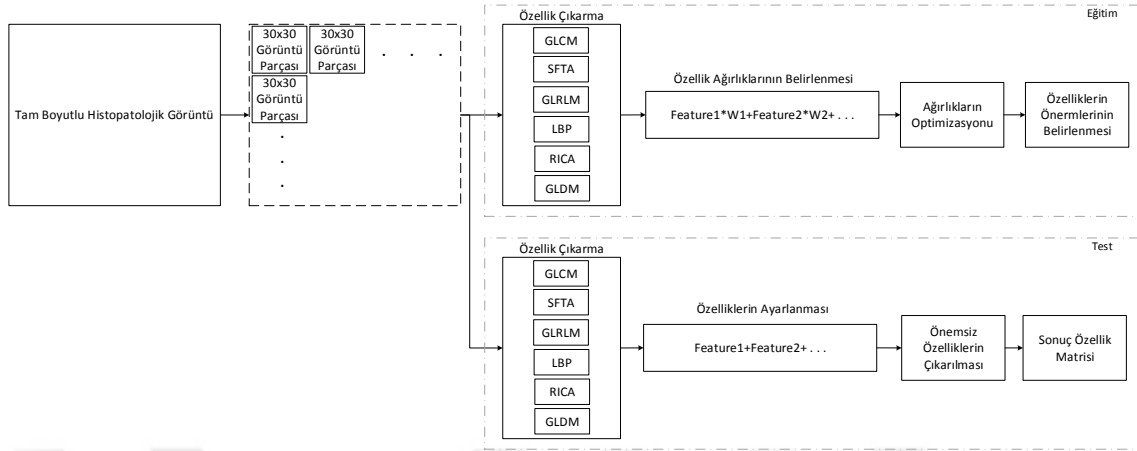
Makine öğrenimi ve yapay zeka yöntemleri otomatik çalışan sistemler için çok önemlidir. Bu sistemler insan müdahalesi olmadan çalışma ve karar verme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle karşılaştıkları problemler için en uygun çözümü üretmeleri beklenmektedir. Basit sistemlerde, makine tarafından yapılacak görev önceden belirlenmiştir. Makinelerin yalnızca görevlerini yerine getirmeleri amaçlanmıştır. Bu tür sistemler için bir makine öğrenme tekniği kullanmaya gerek yoktur. Ancak günümüzde yapay zekânın ve görüntü işleme yöntemlerinin hızlı gelişimi makinelerden beklentileri artırmıştır. Sonuç olarak, yapay zekâ yöntemleri, çeşitli mühendislik dalları, tıp, üretim, tahmin, sosyal medya, finans gibi pek çok alanda kullanılmaktadır.

Özellik çıkarma algoritmaları, makine öğrenme algoritmalarının daha verimli çalışmasını sağlamak için kullanılır. Gri seviye eş-oluşum matrisi (GLCM), segmentasyon tabanlı fraktal doku analizi (SFTA), gri seviye koşu uzunluğu (GLRLM), yerel ikili desen (LBP), tekrarlayan bağımsız bileşen analizi (RICA) ve gri seviye fark metodu (GLDM) algoritmaları görüntü işleme problemlerinde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle, on binlerce pikselden oluşan görüntüler daha az parametre ile gösterilebilir. Her özellik çıkarımı yöntemi, gri değerlerin incelenmesi veya yerel komşulukların renk ilişkilerinin incelenmesi gibi kendi tekniklerini kullanır. Ancak, üst düzey görüntü işleme uygulamalarında bu özelliklere ek uygulamalar ve özellikler eklenmelidir. Eklenen özelliklerin işlem yükünü azaltmak için literatürde çeşitli özellik azaltma yöntemleri önerilmiştir. En sık kullanılan yöntemler PCA, bağımsız parçacık analizi (ICA), relieff ve seyrek filtrelemedir. Temel olarak, özellik azaltma teknikleri, belirli bir şemaya göre özellikler ile matematiksel yapıları arasındaki ilişkiyi belirler. Bu ilişkiye göre özelliklerin sayısı azalır.

Bu çalışmada, problem çözümü için özellik çıkarım algoritmaları ile elde edilen özelliklerin önemi incelenmiştir. Kanımızca her özelliğin problemin çözümü için önemi vardır ve problem bazı özellikler kullanılmadan da çözülebilir. Bu nedenle çalışmamız etkisiz veya düşük etkili özelliklerin tespiti üzerine yoğunlaşmıştır. Etkili olmayan ve düşük etkili özelliklerin özellik matrisinden kaldırılmasıyla hem işlem süresi azalır hem de başarı oranları korunur. Literatürde farklı prensiplere göre çalışan birçok özellik azaltma algoritması vardır. Ancak bu algoritmalar anlık veriler üzerinde çalışır. Bu, gerçek zamanlı uygulamalardaki hızı azaltır. İlk olarak, her özellik için bir ağırlık katsayısı atanır. Bu katsayılar, her bir özelliğin katkısının belirlenmesine izin verir. Bu ağırlık numaraları, probleme özgü bir formül oluşturur. Bu formül doğrusal olabileceği gibi, aynı biçimde doğrusal olmayabilir. Bu çalışmada optimizasyon algoritmaları özellik parametrelerinin önemini belirlenmesi için kullanılmıştır. Optimizasyon algoritmaları, her katsayının optimal değerini belirlemek için kullanılmıştır. Bu katkı değerlerinin ortalamasını alarak, istenen sayıda özellik atılabilir. Histopatolojik görüntüler dört ayrı gruba ayrılır ve önerilen yöntemin sınıflandırma başarısına etkisi incelenir. Bu gruplar; arkaplan, boyalı alan, kanserli alan ve normal alandır.

Önerilen yöntem, histopatolojik görüntülerde dört sınıfı temsil etmek için kullanılan özellik matrisindeki özelliklerin sayısını en uygun şekilde azaltmak için geliştirilmiştir. Özellikle gerçek zamanlı ve hızlı uygulamalarda özelliklerin niteliği ve sayısı çok önemlidir. Çok sayıda özellik kullanmak süreci uzatmaktadır. Ek olarak, düşük etkiye sahip özellikler çözümü en uygun olmaktan çıkaracaktır. Özellik azaltma teknikleri çok kullanışlıdır, çünkü özellikler arasındaki ilişkiye göre yeni bir özellik alanı oluşturma kapasitesine sahiptir. Önerilen yöntemde, tam boyutlu histopatolojik görüntüye görsel bir sınıflandırma işlemi uygulanır. Bu işlem için, tam boyutlu histopatolojik görüntü 30x30 piksel görüntü bölümlerine ayrılmıştır. Her görüntü segmenti dört sınıftan birine ait olabilir. Bu sınıflar arka plan, doku, kanserli kısım ve normal kısımdır. Görüntünün hangi sınıfa ait olduğunu belirlemek için, öncelikle görüntüyü temsil eden bir özellik matrisi oluşturulur. Bu özellik matrisindeki tüm özelliklerin konumu her zaman sabittir. Daha sonra, her özelliğe rastgele ağırlık katsayısı atanır. Bu ağırlık katsayıları, her bir özelliğin soruna katkısını tanımlayan parametrelerdir. Önerilen yöntemin en önemli kısımlarından biri problem için özel bir formül oluşturulmasıdır. Formül ne kadar doğru geliştirilirse, özellik ağırlıkları o kadar doğru şekilde belirlenir. Bir sonraki adımda, formüldeki ağırlıklar optimizasyon algoritmasıyla güncellenir. Elde edilen ağırlık değerleri her özelliğin önemini ortaya koymaktadır. Son olarak, önemsiz özellikler atılır. Test

aşamasında, optimizasyon gerekli değildir. Özelliklerin yerleri sabit olduğundan, atılması gereken sütunlar açıktır. Önerilen yöntem Şekil 4.15'te gösterilmiştir.



Şekil 4.15. Özelliklerinin önemini belirlemek için önerilen yöntem

Önerilen yöntemin amacı, bir matristeki parametreler arasındaki önemli ve önemsiz bileşenleri belirlemektir. Bu noktada, matrisin elemanları verimi ve başarıyı etkilemeden azaltılabilir. F bir özellik matrisi olsun. $F=[\text{Özellik}_1, \text{Özellik}_2, \dots, \text{Özellik}_N]$ ilk resimdeki özellikleri açıklar. N parametresi, her görüntü için çıkarılan özelliklerin sayısını belirtir. M , eğitim için kullanılan tüm görüntülerin sayısı olsun. $AF=[F_1; F_2; \dots; F_M]$, tüm resimlerin özelliklerini içeren matristir. Bu durumda, AF matrisi N sütunlarından ve M satırlarından oluşur. AF matrisi Eşitlik 4.19'deki gibi ifade edilebilir.

$$AF = \begin{bmatrix} \text{Özellik}_{1,1}, \text{Özellik}_{1,2}, \dots, \text{Özellik}_{1,N} \\ \vdots \\ \text{Özellik}_{M,1}, \text{Özellik}_{M,2}, \dots, \text{Özellik}_{M,N} \end{bmatrix}_{M \times N} \quad 4.19$$

Önerilen yöntem özelliklerin sayısını azaltmayı hedeflediğinden, her eğitimde yalnızca bir dizi özellik işlenir. Bu özellikler veri kümesindeki yalnızca bir resme aittir. Eğitim sürecindeki bu yinleme, M 'nin sonunda tamamlanır. Özelliklerin anlamlılık değerlerini belirlemek için her özellik için bir önem parametresi atanır. F_1 için önemli parametre ataması şöyledir; $F_1=[\text{Özellik}_1.P_1, \text{Özellik}_2.P_1, \dots, \text{Özellik}_N.P_1]$. Bu durumda, önem parametreleri şöyledir; $P=[P_1, P_2, \dots, P_N]$. AF matrisindeki önemli parametrelerin kullanımı Eşitlik 4.20'deki gibidir.

$$AF = \begin{bmatrix} \text{Özellik}_{1,1} \times P_1, \text{Özellik}_{1,2} \times P_2, \dots, \text{Özellik}_{1,N} \times P_N \\ \vdots \\ \text{Özellik}_{M,1} \times P_1, \text{Özellik}_{M,2} \times P_2, \dots, \text{Özellik}_{M,N} \times P_N \end{bmatrix}_{M \times N} \quad 4.20$$

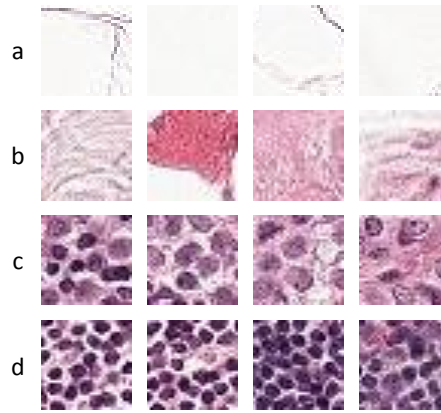
Önerilen yöntemde, P matrisindeki parametreler güncellenir ve özelliklerin katkısı belirlenir. Bu sürecin iki önemli noktası var. İlk olarak, AF matrisindeki özelliklerin sırası sabit kalmalıdır. Diğer bir deyişle, F_1 'in özellikleri ile F_2 'nin ve diğerlerinin özellikleri aynı sırada olmalıdır. Bunu örnek olarak göstermek için, Özellik_1 'in bir görüntünün yoğunluk karakteristiği olmasına izin verin. P_1 parametresi her zaman yoğunluk özelliğinin önem değerini belirlemelidir. Aksi takdirde önem seviyesi belirlenemez. İkincisi, problem için uygun bir denklem belirlenmelidir. Denklem tüm özellikleri ve önem parametrelerini içermelidir. Bazı problemler için uygun çözümler doğrusal denklemler ile oluşturulabilirken, bazı problemler için doğrusal olmayan denklemler kullanılmalıdır. Bu çalışma için kullanılan doğrusal denklem Eşitlik 4.21'de görülmektedir.

$$\text{OptFunc} = \text{Özellik}_1 \otimes P_1 \oplus \text{Özellik}_2 \otimes P_2 \oplus \dots \oplus \text{Özellik}_N \otimes P_N \quad 4.21$$

Eşitlik 4.21'de, her bir özellik için bir önem parametresi birinci dereceden bir etkiye sahiptir. Tüm fonksiyon için, her bir özellik-önem parametresi çifti aynı etkiye sahiptir. OptFunc , bir optimizasyon algoritması yardımı ile optimize edilmiştir. Optimizasyon sürecinde özellik değerleri sabit tutulur. Önem parametreleri, etiket değerine göre güncellenir. Eğitim sürecinin sonunda, tüm etiket değerleri için en yakın sonucu üreten önemli parametre değerleri belirlenir. Daha sonra bu önem değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanır. En önemli değere sahip olan parametreler, çıktıya en fazla katkıda bulunan özellik parametreleridir. Bu nedenle, bu parametreler en önemli özellik parametreleridir. Düşük öneme sahip parametrelili özellikler çıktı üzerinde çok düşük etkiye sahiptir. Bu özellik değerleri olmadan aynı çıkış değeri elde edilebilir. Bu nedenle, özellik matrisinden kaldırılabilirler. Bu çalışmada, özellik matrisi boyutunu küçültmek için düşük öneme sahip parametrelili özellikler atılmıştır.

Tez çalışmasının bu kısmında görüntü piramidinde bulunan tam boyutlu histopatolojik görüntüler arasından 49152x108544 piksel çözünürlükteki görüntüler kullanılmaktadır. Bu görüntüler görüntü işleme yöntemleri için oldukça büyük ve zordur.

Bu nedenle, tam boyutlu histopatolojik görüntüler 30x30 piksellik küçük parçalara bölünür. Veri kümesinin bazı görüntüler Şekil 4.16'da gösterilmektedir.



Şekil 4.16. Özellik azaltma veri kümesinden bazı görüntüler, a) arkaplan görüntüleri, b) hücre içermeyen boyalı alanlar, c) kanserli hücre içeren alanlar, d) normal hücre içeren alanlar

Veri setindeki görüntülerin tez çalışmasının bu bölümü için dört ayrı sınıfa ayrıldığından daha önce bahsedilmiştir. Arka plan görüntüsü parçaları, doku veya hücreler hakkında herhangi bir bilgi içermez. Doku görüntü parçalarında ise hücre içermeyen boyalı bir kısım vardır. Kanserli hücreler içeren yamalar doğrudan kanserli olarak etiketlenir. Normal hücreler içeren tüm yamalar normal olarak işaretlenir. Sayısal değerler etiket değerleri olarak atanmıştır. Bunun nedeni optimizasyon sürecinde yakınsama probleminin gerçekleşmesidir. Etiketleme sürecinde; Arka plan için 0, doku için 0.33, kanser hücreleri içeren parçalar için 0.67 ve normal hücreler içeren parçalar için 1'dir.

Özellik çıkarma algoritmalarının başarısını test etmek için iki farklı sınıflandırıcı kullanılmıştır. Özellik çıkarma algoritmalarının başarıları Çizelge 4.6'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.6. Yalın Özellik Çıkarma Algoritmalarının Başarıları

Özellik Çıkarma Algoritmaları	Sınıflayıcı Algoritmalar	
	<i>SVM</i>	<i>kNN</i>
GLCM	80.7%	79.7%
SFTA	82.5%	80.4%
GLRLM	78.7%	77.8%
LBP	74.1%	74.1%
RICA	44.5%	57.5%
GLDM	70.4%	65.3%

Çizelge 4.6'da, özellik çıkarma algoritmaları tek başına kullanılmıştır. Sınıflandırma başarıları incelendiğinde, istenen düzeyde bir başarıya ulaşılamadığı görülmektedir. Bu sebeple daha fazla özellik kullanma ihtiyacı doğmaktadır. Bu nedenle sıradaki adımda, Çizelge 4.6'daki altı özellik çıkarma algoritmasının özellik değerleri birleştirilmiştir. Bu kombinasyondan oluşan yeni matrise tüm özellikler ismi verilmiştir. Tüm özellikler matrisinin başarısı Çizelge 4.7'de gösterilmektedir. Bağımsız özellikler ile karşılaştırıldığında başarı artmıştır. Bununla birlikte, işlem süresi oldukça uzar ve gereksiz özellikler yine başarı üzerinde ezberleme ve doku takip etme etkisi yaratır. Bu olumsuz etkiyi gidermek için, özellik sayısını azaltmak için özellik azaltma algoritmaları kullanılmıştır. Tüm özellik matrislerine uygulanan özellik azaltma yöntemlerinin başarı sonuçları yine Çizelge 4.7'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.7. Özellik Azaltma Algoritmalarının Başarıları

Özellik Azaltma Algoritmaları	Sınıflayıcı Algoritmalar	
	<i>SVM</i>	<i>kNN</i>
Tüm Özellikler	91.4%	88.9%
PCA	95.1%	92.5%
relieff	96.9%	94.6%
fsnca	96.1%	94.9%
Sparse representation	92.1%	89.3%

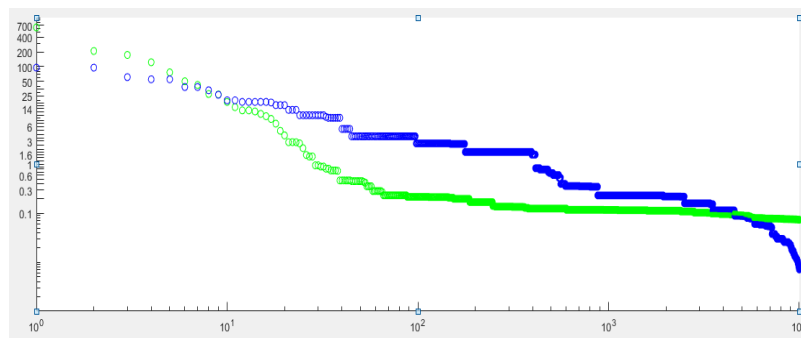
Çizelge 4.7'deki özellik azaltma algoritmaları, tüm özellik matrislerine uygulanır. Sonuçlar incelendiğinde başarı oranının arttığı görülmektedir. Özellik azaltma algoritmaları, tüm özellikler matrisindeki özelliklerin sayısını 100'den 40'a düşürür. Özelliklerin sayısındaki bu azalmaya rağmen, başarı oranındaki artışın ana nedeni;

önemsiz özelliklerin matristen kaldırılması. Çünkü önemsiz özellikler bir kaos yaratır, başarıyı azaltır. Çizelge 4.7'de relieff ve fsnca algoritmalarının başarıları oldukça yüksektir. Çünkü bu algoritmalar özellik uzayında değişme yaratmaz. Önerilen algoritma ile benzer bir yapı içinde çalışırlar. Ancak, test sırasındaki işlem nedeniyle zaman kaybına neden olurlar. Çizelge 4.8, önerilen algoritmanın sonuçlarını farklı optimizasyon algoritmaları ile göstermektedir. Sınıflandırma başarıları oldukça tatmin edicidir. Ek olarak, test sürecinde harcanan zaman yaklaşık %40 daha azdır.

Çizelge 4.8. Özellik Azaltma Algoritmalarının Optimizasyon Katkısı ile Başarıları

Optimizasyon ile Özellik Azaltma	Sınıflayıcı	
	SVM	kNN
Gray Wolf Optimizer ile (denklem uyumu)	97.2%	96.6%
Gray Wolf Optimizer ile (denklem uyumsuzluğu)	77.1%	70.5%
Whale Optimizer ile (denklem uyumu)	96.4%	95.9%
Whale Optimizer ile (denklem uyumsuzluğu)	77.1%	75.9%

Genel olarak, tüm optimizasyon algoritmaları hemen hemen aynı sonuçları verir. Aralarındaki tek fark, sonucun etiket değerlerine yaklaşması üzerindeki regresyon değerlerinde meydana gelen değişikliklerdir. Çizelge 4.8'deki optimizasyon algoritmalarının eğrileri Şekil 4.17'de gösterilmektedir.



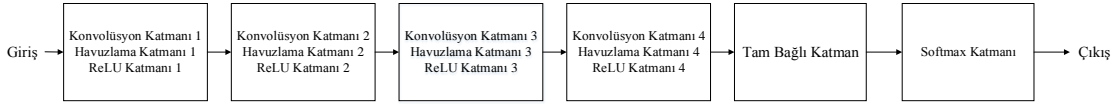
Şekil 4.17. Optimizasyon algoritmalarının özellik azaltma eğrileri, (mavi renkli eğri Gray Wolf Optimizer algoritmasını, yeşil olan eğri Whale Optimizer algoritmasını temsil eder)

4.2.3. Konvolüsyon katmanı filtre boyutlarının histopatolojik görüntü sınıflandırmasına etkisi

Tez çalışmasının bu kısmında CNN sınıflandırma başarısına konvolüsyon katmanlarındaki özellik haritalarının etkisi incelenmektedir. Bu amaçla dört farklı lineer CNN mimarisi inşa edilmiştir. İlk mimari, 3x3 konvolüsyon penceresi boyutlarına sahip 4 konvolüsyon katmanı içerir. İkinci mimari 5x5 konvolüsyon penceresi boyutlarına sahip 4 konvolüsyon katmanı içerir. Üçüncü mimari 7x7 konvolüsyon penceresi boyutlarına sahip 4 konvolüsyon katmanı içerir. Dördüncü mimari, 9x9 konvolüsyon penceresi boyutlarına sahip 4 konvolüsyon katmanı içerir. Oluşturulan CNN mimarilerini test etmek için histopatolojik görüntü yamalarından oluşan bir veri kümesi kullanılmıştır. Adil değerlendirme için tüm mimarlara aynı sıra ile 2000 eğitim resmi ve 250 doğrulama görüntüsü uygulanmıştır. Sonuç olarak, konvolüsyon boyutlarının histopatolojik görüntülerin derin öğrenme yöntemleriyle sınıflandırılmasındaki etkisi belirlenmiştir.

Derin öğrenme yöntemleri birçok uygulama için oldukça etkileyici sonuçlar verir. Bu yöntemlerin zorlu uygulama alanlarında ve klasik makine öğrenimi algoritmalarının başarısız olduğu gerçek dünya problemlerindeki başarısı birçok bilim insanının dikkatini derin öğrenmeye kaydırmasına olanak sağlamıştır. CNN mimarisindeki konvolüsyon katmanı görüntüdeki özellikleri öğrenerek bunları korumaktadır. Bu görevi sayesinde konvolüsyon katmanları CNN mimarisinin en önemli katmanı sayılabilir. Bu katmanların boyutları mimari başarısını diğer katmanlara göre daha fazla etkilemektedir. Bu sebeple bu katmandaki değişimlerin başarıya etkisi incelenmektedir. Fakat bu katmandaki filtre boyutları için kesin konuşmak mantıksızdır. Çünkü her mimarinin kendine özel bir dokusu mevcuttur. Birçok mimari günümüzde 3x3 filtre boyutlarını kullansa da 5x5 filtre boyutları ve hatta 1x1 filtre boyutları da mevcuttur. Bu sebeple biz doğrusal bir mimaride filtre boyutu etkisini inceleyeceğiz. Yine doğrusal mimarilerde farklı görüntü problemleri için farklı filtre boyutları farklı sonuçlar üretebilmektedir. Bunun sebebi görüntü dokusu ve görüntü içerisindeki nesnelerin boyutlarıdır.

Şekil 4.18'de görülen lineer CNN mimarisi, konvolüsyon katmanlarındaki özellik matrislerinin boyutlarındaki değişimin başarısını belirlemek için kurulmuştur. Bu işlem için 4 konvolüsyon katmanı tabakası, 4 ReLU tabakası, 4 havuzlama tabakası, tamamen bağlı tabaka, softmax tabakası, normalizasyon tabakası ve bırakma tabakası kullanılmaktadır.



Şekil 4.18. Önerilen Doğrusal CNN Mimarisi

Deneyler için, veri setindeki görüntüler 128x128 piksel boyutunda rasgele kesilir. Görüntü yamaları iki sınıfa ayrılır. Bu sınıflar kanserli dokular ve normal dokulardır. Her sınıf, on binlerce görüntü parçacığını içerir. Deneyler için, her sınıftan 1125 görüntü rastgele seçilir. Böylece, bütün deneyler toplam 2250 görüntü ile gerçekleştirilir. Bu görüntülerden, 1000 kanserli doku ve 1000 normal doku eğitim için kullanılmıştır. Kalan 250 resim ise test işlemi için kullanılır. Bunların 125'i kanserli, diğer 125'i normal doku görüntülerinden oluşmaktadır.

Bu çalışmanın araştırma teması, konvolüsyon katmanı boyutlarındaki farklılığın aynı veri kümesi üzerindeki başarısının etkisini ve neredeyse aynı CNN mimarisini kullanarak incelemektir. Bu amaçla basit bir doğrusal CNN mimarisi oluşturulur. İlk CNN yapısındaki tüm konvolüsyon özellik haritaları 3x3 piksel boyutundadır. Diğerleri 5x5, 7x7 ve 9x9 piksel boyutlarında konvolüsyon özellik haritalarına sahiptir. konvolüsyon özellik matrisi boyutunu değiştirmek, ağır matematiksel yapısını değiştirir. Bu durumda, matris boyutu her katman çıktısında değişir. Bu nedenle, tamamen bağlı katman yapısı her mimari için yeniden düzenlenir. Bu çalışmada FCL yapıları 11-16 nöron arasında tutulmaya çalışılmıştır, fakat yine de bu durum konvolüsyon katmanı etkisinden bağımsız olarak başarı üzerinde bir etkiye sahip olmuştur. Bunun için havuz katmanında küçük farklılıklar vardır. Bununla birlikte normalizasyon katmanı, bırakma katmanı ve bırakma değeri sabit tutulur. Bırakma değeri 0,3 olarak kullanılır. Deneylerde kullanılan görüntü topluluğu (batch) sayısı 32'dir. Diğer bir deyişle, her 32 görüntüde bir güncelleme işlemi gerçekleştirilmektedir. Güncelleme işlemi için stokastik gradyan iniş algoritması kullanılır.

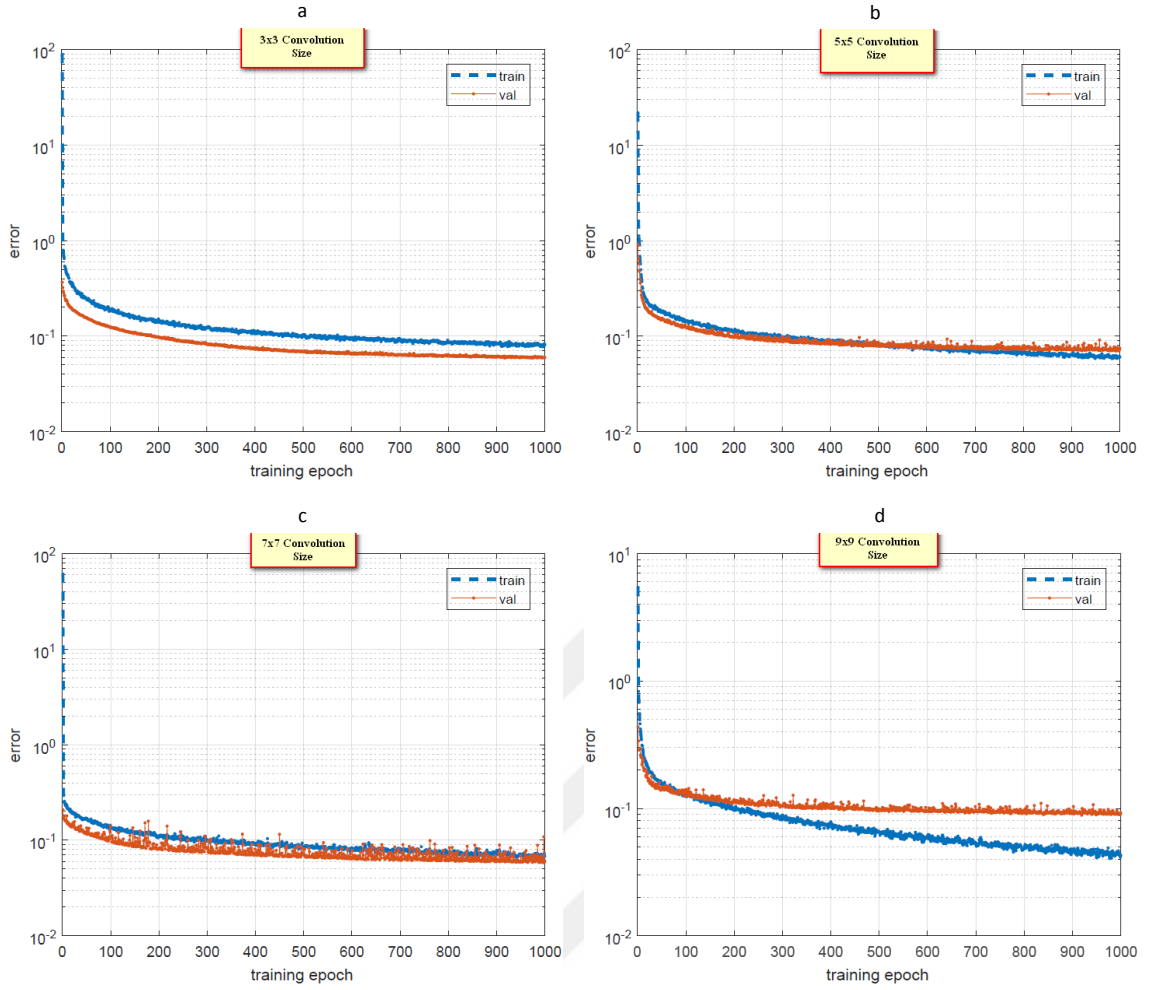
İlk olarak konvolüsyon katmanlarındaki çekirdeklerin boyutlarının değişmesinin işlem süresine etkisi incelenmiştir. Bu işlem için kullanılan ölçüm anlık işlenen görüntü sayısıdır. Yani, bir işleme döngüsü içinde ileri ve geri yönde kaç görüntünün güncellendiği değerlendirilir. Çizelge 4.9, farklı çekirdeklere sahip CNN mimarlarının işlem süresi bakımından karşılaştırmasını göstermektedir.

Çizelge 4.9. CNN Yapılarının İşlem Süresi Bakımından Karşılaştırılması

	İşlenen Görüntü Sayısı
3x3	132
5x5	74
7x7	41
9x9	24

Çizelge 4,9'dan görülebileceği gibi, çekirdek boyutu düşük olduğunda işlem süresi daha hızlıdır. Çekirdek sayısı arttıkça işlemin süresi uzar. Bu, güncellenmesi gereken parametre sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır.

Farklı boyutlardaki çekirdeklerle oluşturulan CNN mimarilerinin karşılaştırma eğrileri, Şekil 4.19'da gösterilmiştir. Şekil 4.19, eğitim ve doğrulama eğrilerini göstermektedir. Eğitim eğrisi mavi renkteki eğri ile temsil edilir ve doğrulama eğrisi kırmızı renk ile temsil edilir. Bu eğriler, öğrenme durumu hakkında önemli bilgiler içerir. Özellikle eğitim sırasında ezberleme problemi ortaya çıkarsa, bu durum eğrilerden anlaşılabilir. Şekil 4.19 incelendiğinde 3x3 ve 7x7 konvolüsyon katmanlarının eğitim sürecinin başarılı olduğu görülmektedir. 5x5 ve 9x9 boyutlarındaki konvolüsyon katmanlarının eğitim sonuçları başarısız olmuştur. Çünkü ağ öğrenmemiş ve ezberlemeye başlamıştır. Bunu anlamanın en basit yolu; eğitim eğrisi sıfıra gider ve doğrulama eğrisi aynı hata değerinde kalır. Histopatolojik görüntüler için değerlendirilen bu eğriler arasında, 3x3 ve 7x7 eğrileri daha başarılıdır. Ancak 7x7 evrişim katmanı için eğri incelendiğinde, dalgalanma oldukça yüksektir. Ve iki eğri arasındaki fark azalma eğilimindedir. 3x3 evrişim eğrisi incelendiğinde, eğitim ve doğrulama eğrileri arasındaki fark oldukça dengelidir. Sonuç olarak, 3x3 konvolüsyon katmanının daha kullanılabilir olduğu anlaşılmıştır. Fakat burada öğrenilen bir diğer önemli nokta ise tam bağlı katmandaki parametre sayısıdır. Bu çalışmada konvolüsyon katmanlarındaki filtre boyutları büyüdükçe tam bağlı katmandaki parametre sayısı azalmaktadır. Bu katman sınıflandırma işleminin yapıldığı katman olduğundan daha az parametre ile çalıştığında doğal olarak başarı düşmektedir. Bu sebeple sadece bir katmandaki değişimin bağımsız olarak incelenmesinin yerine birçok parametrenin etkisinin birlikte değerlendirilmesinin daha mantıklı olacağı sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 4.19. Farklı boyutlardaki konvolüsyon katmanlarının etkisini gösteren eğitim ve doğrulama eğrileri, a) 3x3 konvolüsyon katmanı, b) 5x5 konvolüsyon katmanı, c) 7x7 konvolüsyon katmanı, d) 9x9 konvolüsyon katmanı

Deneyler 1000 döngü tamamlandığında sonlandırılmıştır. Histopatolojik görüntü yamaları için 1000 döngü sonunda elde edilen başarı oranları Çizelge 4.10'da gösterilmektedir. Çizelge 4.10'daki sonuçlar, 1000'inci döngü sonundaki eğitim ve doğrulama eğrilerinin başarı oranlarını içerir. Bu amaçla, her bir eğri için hata oranları verilmiştir. Beklenen sonuçlar şöyledir; doğrulama eğrisi eğitim eğrisini takip eder ve doğrulama hatası değeri biraz daha yüksek olmalıdır. Bununla birlikte, CNN mimarları eğitim için bırakma katmanını kullanır. Bu durumda, ağır bir kısmı eğitim sürecinde kullanılmamaktadır. Bu nedenle deneylerimizde beklediğimiz şöyledir; eğitim ve doğrulama eğrileri neredeyse aynıdır ve eğitim eğrisi hata değeri biraz daha yüksek olmalıdır. Bu yönde 3x3 ve 5x5 konvolüsyon matrisleri ile oluşturulan mimariler histopatolojik görüntülerde daha başarılı sonuçlara sahiptir. Diğer mimarilerin verileri

ezberlemeye yatkın olduğu görülmektedir. Tabii ki bu sadece konvolüsyon matrisi boyutları ile ilgili değildir, aynı zamanda tam bağlı katmandaki parametre azlığından kaynaklanmaktadır.

Çizelge 4.10. CNN Yapılarının Eğitim ve Doğrulama Başarıları Bakımından Karşılaştırılması

	Eğitim	Doğrulama
3x3	%7.9	%6.1
5x5	%6.3	%7.5
7x7	%6.8	%6
9x9	%4.2	%9.1

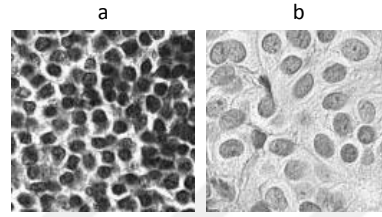
4.2.4. Ön işleme yöntemlerinin histopatolojik görüntü sınıflandırmasına etkisi

Tez çalışmasının bu kısmında, ön işleme algoritmaları kullanılarak CNN yapısı ile işlenen histopatolojik görüntülerin sınıflandırma performansı incelenmiştir. Görüntüler, orijinal halleriyle dört farklı ön işleme sınıfına ayrılır ve üç farklı teknikle işlenir. Bu sınıflar; Orijinal, normal ön işleme, diğer normal ön işleme ve aşırı ön işlemedir. Bu dört sınıfın histopatolojik görüntüleri, kanserli ve kanserli olmayan görüntü yamalarını içerir. Bu görüntü sınıfları için, aynı CNN yapısı kullanılarak kanser yaması sınıflandırması yapılır. Bu görüşe göre, CNN sınıflandırma başarısına ön işleme etkileri incelenmiştir. Literatürde, farklı ön işleme yöntemlerinin CNN performansı üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarla incelenmiştir (Pal ve Sudeep, 2016; Rodrigues ve ark., 2017).

Histopatolojik görüntüler oldukça geniş ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, makine öğrenme algoritmaları için zorlayıcıdır. Bu yüksek çözünürlüklü görüntüler, görüntü dokusu hakkında çok fazla bilgi içerdiğinden, hemen hemen tüm kanser türleri için en başarılı tanıyı sağlarlar. Bu görüntüleri analiz etmek için gelişmiş görüntü analizi yöntemleri kullanılır. Bu yöntemlerin temel amacı, karar verme sürecinde uzmana yardımcı olmak, uzmanlar arasında fikir birliği sağlamak, uzman için zaman kazanmak ve uzmanların fark etmesi zor olan dokuları tanımlamaktır. Bununla birlikte, yüksek çözünürlüklü görüntülerin analizi uzun zaman alır. Aynı zamanda, arka planın karmaşıklığı ve rahatsız edici faktörler işlem hızını yavaşlatabilir ve başarıyı azaltabilir. Görüntü ön işleme algoritmaları bu istenmeyen durumu önlemeye yardımcı olur. Bu

nedenle bu çalışmada aynı görüntüler 3 farklı aşamadan geçirilerek sınıflandırılmıştır. Bu adımlar aşağıdaki gibidir:

Herhangi bir işlem uygulanmamış orijinal görüntüler: CNN sınıflandırma başarısının etkisini araştırmak için orijinal görüntülerin kullanılması, sonuçların yorumlanmasında oldukça yararlıdır. Ön işleme algoritmalarının başarı ve hız etkileri, orijinal görüntünün sınıflandırma sonuçlarına göre değerlendirilir. Şekil 4.20'de, bazı orijinal histopatolojik görüntü parçaları görünmektedir.



Şekil 4.20. Orijinal görüntüler, a) normal doku, b) kanserli doku (Öztürk ve Akdemir, 2018c)

Normal seviyede ön işleme algoritması: Normal düzeyde ön işleme yalnızca görüntünün istenen özelliklerinin vurgulanmasını ve gürültülerin bastırılmasını içerir. Bu şekilde, makine öğrenme yöntemleri için görüntü hakkında daha temiz özellikler sağlanır. İlk ön işleme yönteminde, görüntüdeki gri değer dalgalanmaları belirlenir ve orijinal görüntüden kaldırılır. Görünümün ortanca değeri hesaplanır ve orijinal görüntüden çıkarılır. Daha sonra, elde edilen son görüntü orijinal görüntüden çıkarılır. Uygulanan yöntem Algoritma 1'deki gibidir (Öztürk ve Akdemir, 2018c).

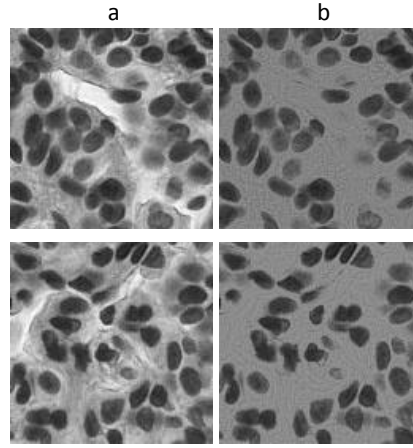
Algoritma 1. Ön işleme Algoritması 1

Girdiler: Histopatolojik Görüntü Parçası

Çıktılar: İşlenmiş Görüntü

- 1- Orijinal görüntünün ortanca değeri belirle
 - 2- Ortanca değer orijinal görüntüden çıkar
 - 3- 3x3 Wiener filtresi uygula
 - 4- Elde edilen görüntüyü orijinal görüntüden çıkar
-

Ön işleme aşamasından sonra oluşan görüntü Şekil 4.21'de gösterilmektedir.



Şekil 4.21. Algoritma 1'in çıkış görüntüleri, a) orijinal görüntüler, b) sonuç görüntüleri (Öztürk ve Akdemir, 2018c)

İkinci Normal seviye ön işleme algoritması: İkinci ön işleme yönteminde, görüntüdeki açık gri hücreler daha koyu yapılır. İlk olarak, görüntü arka plan modeli görüntü açma işlemi ile belirlenir. Görüntü daha sonra orijinal görüntüden kaldırılır. Daha sonra görüntüdeki H&E boya dengesizlikleri, iki boyutlu bir median filtre kullanılarak temizlenir. Son olarak, uyarlanabilir histogram denkleştirme uygulanır. Uygulanan yöntem Algoritma 2'deki gibidir (Öztürk ve Akdemir, 2018c).

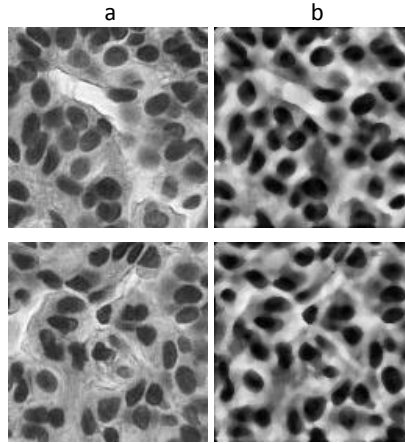
Algoritma 2. Ön işleme Algoritması 2

Girişler: Histopatolojik görüntü parçası

Çıktılar: İşlenmiş görüntü

- 1- Görüntü açma ile arkaplanı bul
 - 2- Arkaplanı orijinal görüntüden çıkar
 - 3- 5x5 komşuluğa sahip median filtre uygula
 - 4- Uyarlanabilir eşikleme uygula
-

Ön işleme aşamasından sonra oluşan görüntü Şekil 4.22'de gösterilmektedir.



Şekil 4.22. Algoritma 2'in çıkış görüntüleri, a) orijinal görüntüler, b) sonuç görüntüleri (Öztürk ve Akdemir, 2018c)

Aşırı işlem içeren önileme algoritması: Aşırı seviyeli önileme sırasında, görüntüdeki görüntü arka plan dokusu ile ilgili tüm bilgiler silinir. Görüntüde sadece hücreler ve hücre sınırları kalır. Doku hakkında çok fazla bilginin azaltılması, bazı manuel özellik çıkarım yöntemleri için faydalı olabilir. Bununla birlikte, otomatik özellik çıkarma yöntemleri için kullanışlı değildir. Üçüncü algoritmada, uyarlamalı eşik birinci algoritma sonuçlarına uygulanır. Uygulanan yöntem Algoritma 3'teki gibidir (Öztürk ve Akdemir, 2018c).

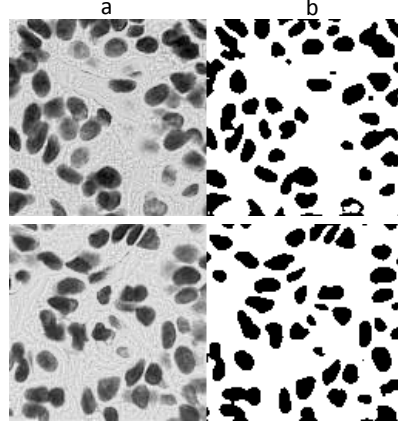
Algoritma 3. Önileme Algoritması 3

Giriş: İlk Önileme algoritmasının çıkışı

Çıkış: İşlenmiş görüntü

- 1- Uyarlanabilir eşikleme
 - 2- 5x5 komşuluğa sahip sert median filtresi
-

Ön işleme aşamasından sonra oluşan görüntü Şekil 4.23'de gösterilmektedir.



Şekil 4.23. Algoritma 3'in çıkış görüntüleri, a) orijinal görüntüler, b) sonuç görüntüleri (Öztürk ve Akdemir, 2018c)

Deneylerde 2000 adet histopatolojik görüntü kullanılmıştır. Bu görüntülerin 1000'i kanserli dokulardan, 1000'i normal dokulardan oluşmaktadır. Kanserli doku içeren görüntü yamaları kanserli olarak etiketlenir. Kanser doku içermeyen görüntü yamaları normal olarak etiketlenir. Veri Kümesindeki görüntüler, 128x128 piksel boyutlarında görüntü parçalarına ayrılmıştır.

Önişlemeden sonra, otomatik özellik çıkarımı ve sınıflandırma için AlexNet yapısı seçilmiştir. Alexnet yapısı 5 konvolüsyon katmanı, 3 maksimum havuzlama katmanı, 2 normalizasyon katmanı ve üç gizli katmanı olan tamamen bağlı katmandan oluşur. Birinci konvolüsyon tabakası filtresinin boyutu 11x11, ikinci konvolüsyon tabakası 5x5 ve diğer konvolüsyon tabakası 3x3 filtrelerdir. Havuz katmanları 3x3 pikselden oluşur. Deneylerde, AlexNet yapısı NVIDIA GeForce GTX 1080 GPU'da çalıştırılmıştır. Eğitim sürecinde 32 görüntüden oluşan mini gruplar kullanılmıştır.

Deneylerde, her önişleme algoritması için aynı eğitim ve doğrulama görüntüleri kullanılmıştır. Aynı zamanda, ağ parametreleri her önişleme algoritmasının değerlendirilmesi için aynıdır. Ön işleme yöntemlerinin adil bir şekilde karşılaştırılması için hem eğitim süreleri hem de eğitim eğrileri karşılaştırılır. Ön işleme algoritmalarının eğitimine ilişkin süre bilgisi ve iterasyon sayıları Çizelge 4.11'de gösterilmektedir. Çizelge 4.11 incelendiğinde, algoritmaların eğitim süreleri arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Çizelge 4.11. Eğitim sürelerinin karşılaştırmaları (Öztürk ve Akdemir, 2018c)

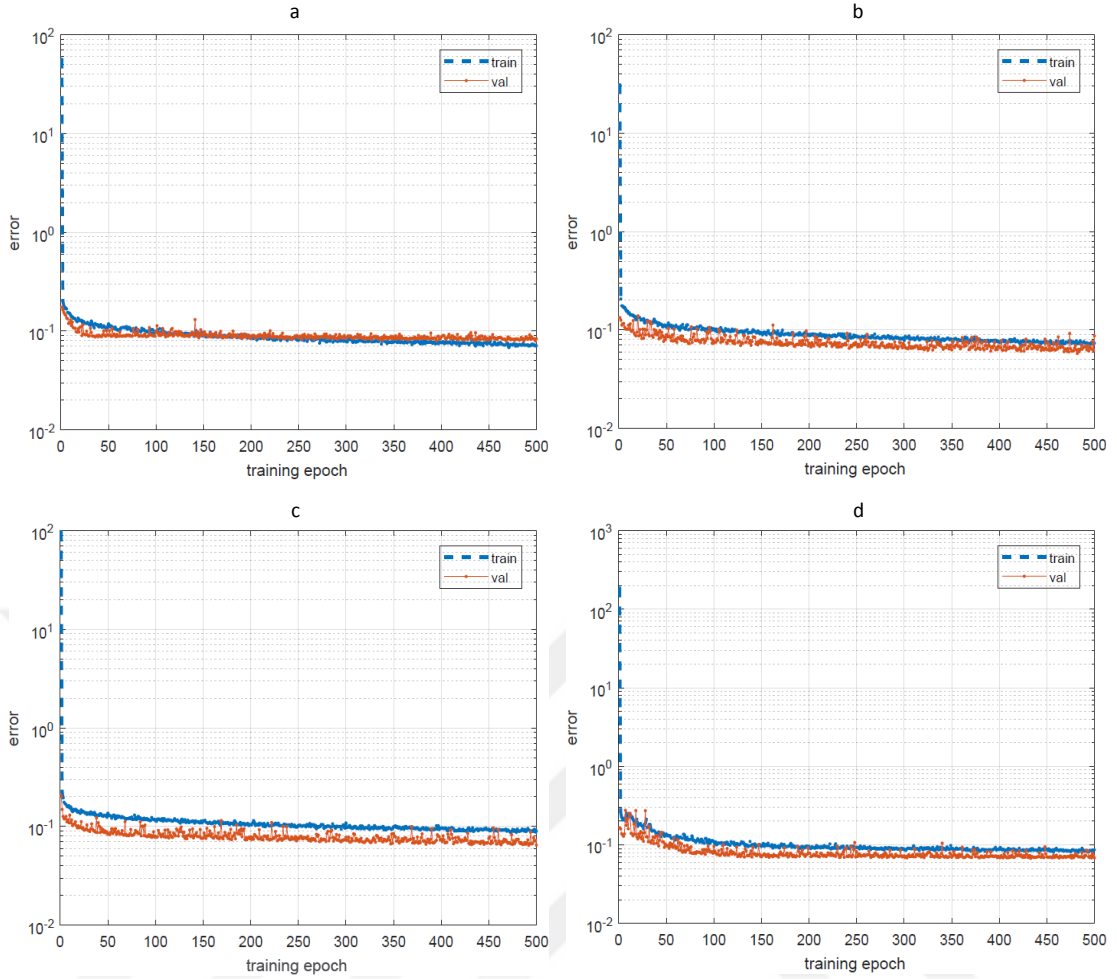
	Eğitim Süresi (saat)	İterasyon Sayısı
Orijinal	22,5	500
Önişleme 1	22.2	500
Önişleme 2	22.4	500
Önişleme 3	22.1	500

Deneyler sonucunda, elde edilen eğitim ve doğrulama eğrileri Şekil 4.24'te gösterilmektedir. Eğrilerden görülebileceği gibi, ön işleme algoritmaları eğitimi daha hızlı ve daha başarılı kılar. Özellikle normal düzeyde ön işleme, öğrenmeyi kolaylaştırır. Deneylerde, eğitim 500 iterasyon ile sınırlandırılmıştır. Ancak, Şekil 4.24(b) ve Şekil 4.24(c) incelendiğinde, hatanın azalmaya devam etme eğiliminde olduğu anlaşılmaktadır. Verilerin ham kullanıldığı Şekil 4.24(a)'da doğrulama eğrisi değişmez. Yani, öğrenme başarısı belli bir seviyede sabit kalmıştır. Şekil 4.24(d)'de eğitim belirli bir iterasyon sayısına kadar azalır, ancak eğitim belirli bir iterasyondan sonra azalmaz. Sonuç olarak, CNN sistemleri, histopatolojik görüntülerin karmaşık yapısı bir dereceye kadar basitleştirildiğinde daha iyi öğrenir.

Çizelge 4.12 test sonuçlarını göstermektedir. Test işlemleri için, her bir görüntü parçası gerekli ön işleme algoritmasıyla işlenir. Sonra, karşılık gelen önceden eğitilmiş CNN modeline göre sınıflandırılırlar. Doğruluk değerleri sınıflandırma etiketlerine göre hesaplanmıştır.

Çizelge 4.12. Eğitim başarılarının karşılaştırmaları (Öztürk ve Akdemir, 2018c)

	Doğruluk
Orijinal	93.05%
Önişleme 1	94.1%
Önişleme 2	94.7%
Önişleme 3	93.4%



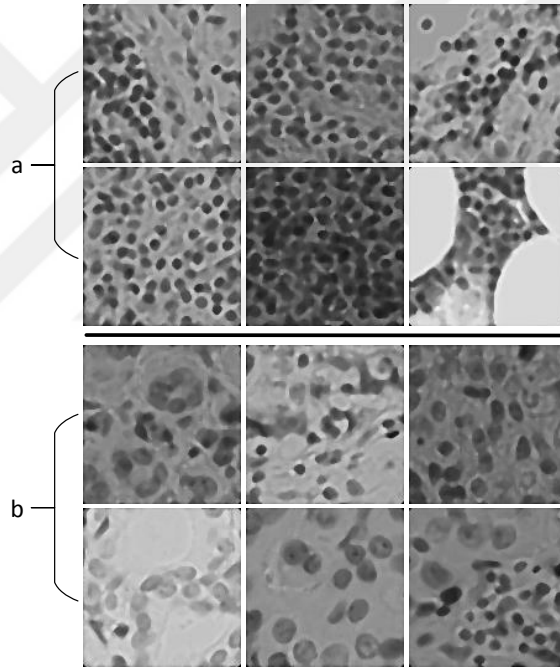
Şekil 4.24. Eğitim eğrileri, a) orijinal görüntü eğrileri, b) Algoritma 1 eğrileri, c) Algoritma 2 eğrileri, d) Algoritma 3 eğrileri (Öztürk ve Akdemir, 2018c)

4.2.5. Histopatolojik görüntü sınıflandırması için önerilen CNN mimarisi

Önerilen histopatolojik görüntü sınıflandırma yöntemi olan HIC-net mimarisinin detaylarından ve motivasyonundan daha önce bahsedilmiştir. Bu bölümde ise kullanılan veri setinden ve bu veri seti üzerinde elde edilen başarı oranlarından bahsedilecektir. Buna ek olarak literatürde kullanılan başarılı algoritmalar ile üretilen sonuçlar karşılaştırılacaktır.

Bu veri setindeki görüntüler daha önce ayrıntılı olarak açıklandığı üzere, histolojik lenf nodlarının bölümlerini inceleyerek meme kanseri teşhisinde kullanılmaktadır. Veri kümesinden görüntüler uzman patoloğlar tarafından gözden geçirilmiş ve her görüntü için temel bir hedef görüntüsü oluşturulur. Veri kümesi, 400 adet görüntü piramidi içerir. Bu görüntülerin 270'i eğitim ve 130 test için ayrılmıştır. Veri kümesi görüntüleri, yüksek

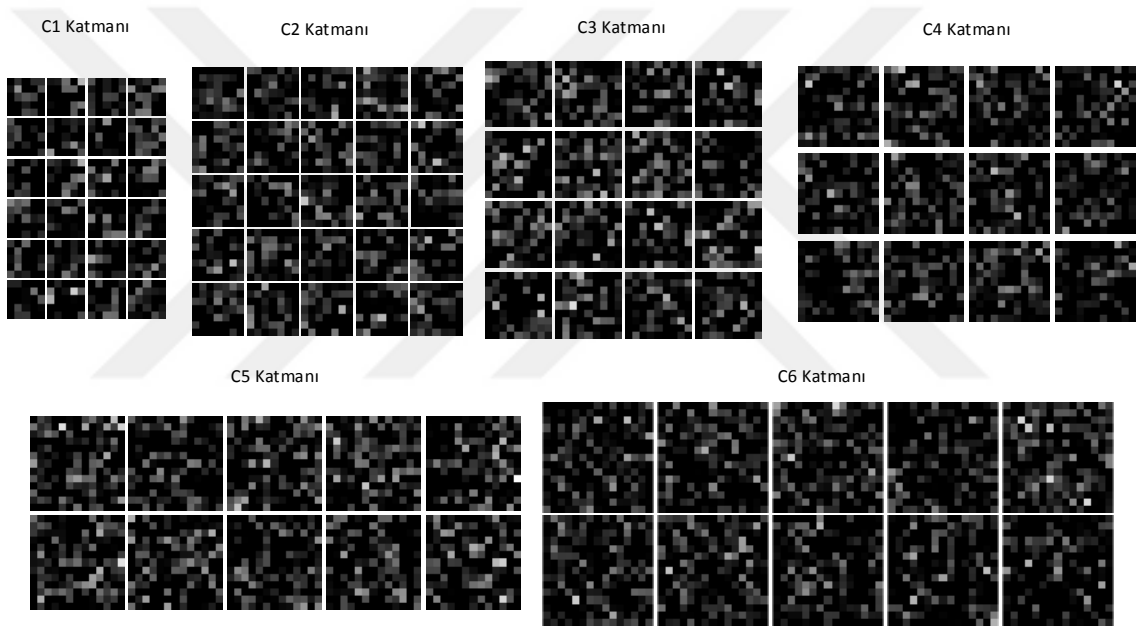
çözünürlükten düşük çözünürlüğe geçen görüntü piramitlerinde saklanır. En düşük çözünürlüklü görüntü 512x512 piksel, en yüksek çözünürlüklü görüntü 97792x217088 pikseldir. Önerilen ağ eğitimi için CAMELYON veri kümesi kullanılarak 30656 görüntü içeren bir veri kümesi oluşturulur. 14500 adet kanserli doku görüntüsü ve 16156 adet normal doku görüntüsü bulunmaktadır. Eğitim için 25600 veri kümesinin görüntüleri rastgele seçilir. Bu görüntüler birden fazla hastanın dokusunu içerir. Veri setini oluştururken, yama seçim işlemi rastgele gerçekleştirilir ve hangi 128x128 yama görüntüsünün hangi tam slayt görüntüsünden kesildiği bilinmemektedir. Sadece etiket bilgisi bilinmektedir. Bu görüntülerin 23040'ı eğitim için, 2560'ı doğrulama için kullanılmıştır. Kalan 5056 görüntü test için kullanılır. Veri kümesindeki tüm görüntüler 128x128 pikseldir. Veri setindeki bazı görüntüler Şekil 4.25'te görülmektedir.



Şekil 4.25. Sınıflandırma verisetindeki bazı örnek görüntüler, a) normal dokuya sahip görüntüler, b) Kanserli dokuya sahip görüntü parçaları

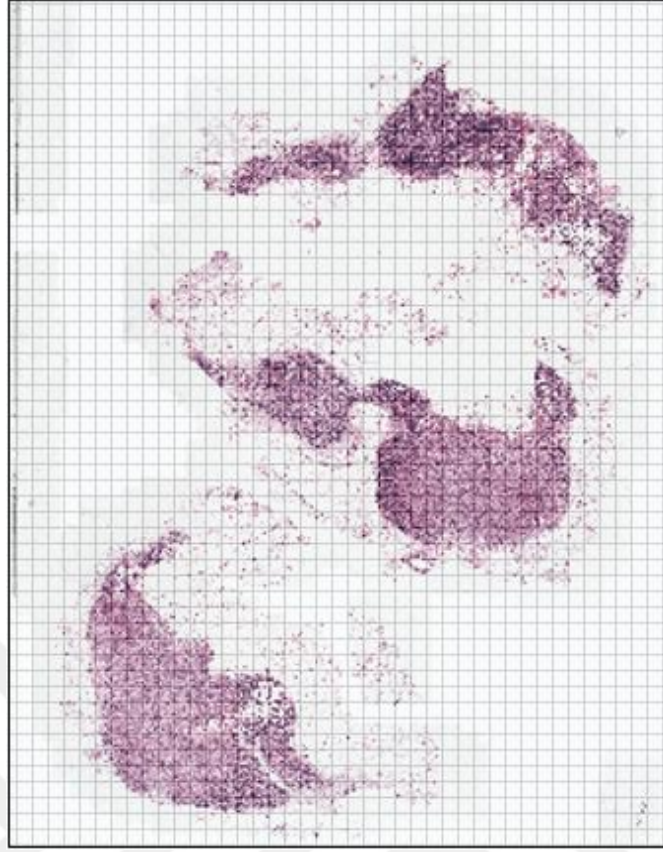
Özellik çıkarma adımı, sınıflandırma işleminde en önemli adımlardan biridir. Çünkü nesnelerin algılanması için temel gerekliliktir. Makine öğrenimi algoritmalarının amacı, senaryoları insanların algıladıkları gibi algılayabilmektir. Bu nedenle, senaryo hakkında faydalı bilgiler edinmek gereklidir. Görüntülerden elde edilen bilgiler görüntü özellikleridir. Bu özellikler, özellik mühendisliği kullanılarak el yapımı özellikler olarak elde edilebilir. Ancak bu çok zor ve zaman alıcı bir süreçtir. Günümüzde bunun yerine

otomatik özellik çıkarma yöntemleri kullanılmaktadır. Görüntülerden elde edilen özellikler düşük seviye özellikler ve yüksek seviye özellikler olarak incelenmiştir. Düşük seviyeli özellikler, genellikle nesnelerin kenarları, renk bileşenleri, gabor filtreleri gibi basit özelliklerdir. Bu özellikler, yalnız kullanıldığında tüm senaryo hakkında bilgi vermez. Üst düzey özellikler nesne temelli veya hareket temellidir. Daha karmaşıktırlar ve daha net bilgiler içerirler. Genellikle yüksek seviyeli özellikler, semantik benzeri işlemler için düşük seviyeli özellikler kullanır. Konvolüsyonel sinir ağı yapısı, ağ derinleştikçe üst düzey özellikleri öğrenir. Düşük seviye seviyeli özellikler ağın ilk katmanlarında öğrenildiği için, son evrim katmanlarında üst seviye özellikler öğrenilir. HIC-net yapısının öğrendiği özellikler Şekil 4.26'da gösterilmektedir.



Şekil 4.26. HIC-net mimarisi tarafından katmanlarda öğrenilen bazı özellikler

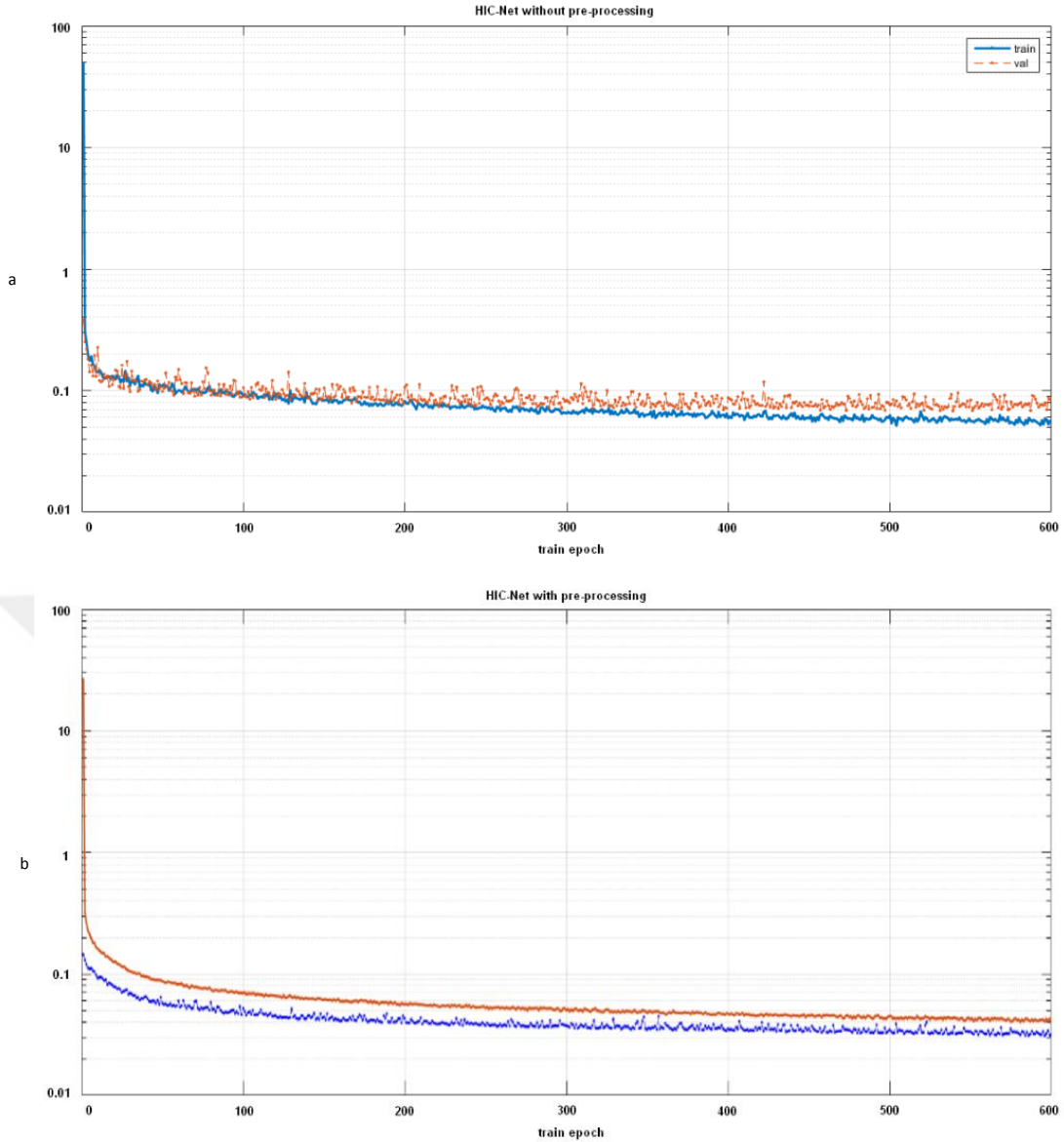
Tam boyutlu görüntülerin 128x128 piksel boyutundaki parçalara ayırırken, 128x128 boyutundaki kaydırma pencereleri kullanılır. Bu pencerelerin altında kalan pikseller bir parça olarak kaydedilir. Görüntünün kenarlarında kalan piksel sayısı 128x128 pencere boyutundan azsa, kalan piksel değerlerinin yerine parçanın anlık ortalama değeri atanır. Bu işlem Şekil 4.27'de gösterilmiştir.



Şekil 4.27. Tam boyutlu görüntüden 128x128 piksellik parçaların elde edilmesi

Önerilen HIC-net mimarisi, Intel Core i7-7700K CPU (4.2 GHz), 32 GB DDR4 RAM ve NVIDIA GeForce GTX 1080 grafik kartı olan bir bilgisayarda eğitilmiştir. Grafik kartı, 6.1'lik bir hesaplama özelliğine sahiptir. Bu özellik sayesinde, GPU daha hızlı çalışabilir. Özellikle toplu işlemler için uygundur. GPU'daki HIC-net ağına eğitimi için 600 döngü seçilmiştir. Eğitim süreci yaklaşık dört gün almıştır.

Histopatolojik görüntülerden oluşan veri seti ile ağ eğitimi sonucu oluşan ön işleme ve ön işleme olmadan yapılan eğitim-doğrulama eğrileri, Şekil 4.28'de gösterilmektedir. Eğrilerden görülebileceği gibi, ön işleme yöntemi kullanıldığında hata eğrileri daha hızlı düşmektedir. Ön işleme katmanı kullanılmadan 600 döngü sonundaki başarı oranı, ön işleme katmanı kullanıldığında 100 döngüde elde edilir. Doğrulama için kullanılan görüntüler daha önce eğitimde kullanılmamıştır. Bu nedenle, iki eğrinin durumu incelenerek eğitimimizin başarısı hakkında ipuçları elde edilebilir. Bu iki eğri arasındaki fark, döngü sayısı ilerledikçe artarsa, ağı eğitimi örneklerini ezberlediği anlaşılmalıdır. Bu nedenle, iki eğri arasında çok az fark olması arzu edilir.

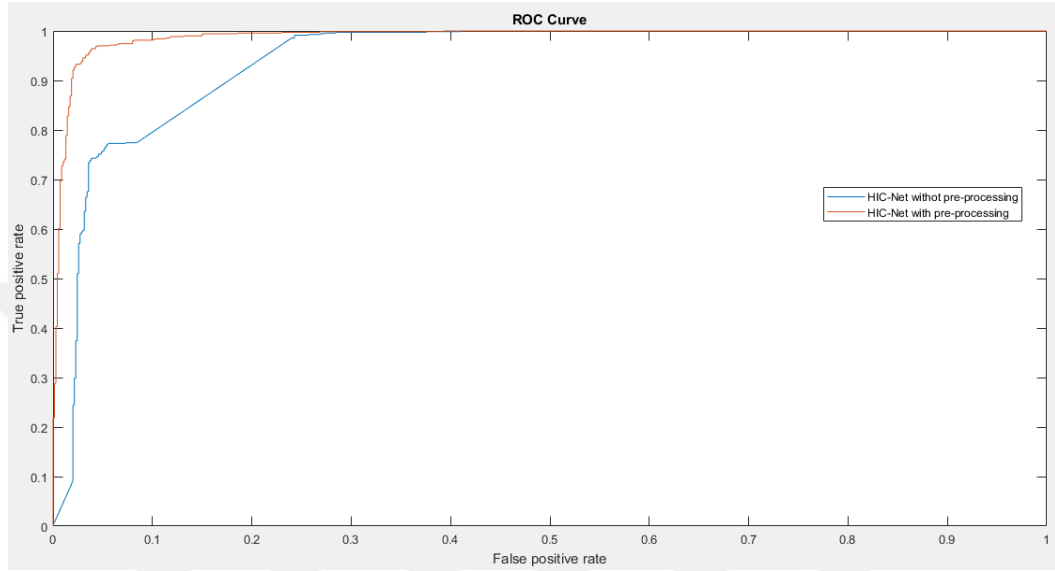


Şekil 4.28. HIC-net eğitim eğrileri, a) Ön işleme kullanılmadan eğitilen HIC-net eğrileri, b) Ön işleme kullanılarak elde edilen HIC-net eğrileri

Önerilen yöntemde hatanın hesaplanması, etiket değerine olan yakınlık değerine dayanır. Yani, 0,95 olarak belirlenen değer, etiket değerinin mesafesine göre değerlendirilir. Böylece, sayısal bir hata değeri ortaya çıkar, etiket hatası değil. Bu işlem tüm toplu görüntüler (minibatches) için geçerlidir ve her toplu görüntü öbeği için bir hata değeri hesaplanır. HIC-net mimarisinin eğitim sonunda başarı oranı %95,2'dir. Yani, etiket değerlerinden sapma oranı %4,8'dir. HIC-net yapısı, eğitim aşamasındaki son katman sonuçlarına müdahale etmeden özellikleri öğrenmiştir. Ancak test aşamasında ham değerleri kullanmak anlamsızdır. Bu nedenle, elde edilen değer en yakın etiket değerine eşittir. Ayrıca, iki etiket değerinin orta noktası olan 0.5 eşik değeri olarak

ayarlanır. 0,5'in altındaki sonuçlar normal doku olarak atanır. 0,5'in üzerindeki sonuçlar kanserli doku olarak atanır.

ROC eğrisi altındaki alan, önerilen HIC-net algoritmasının test sonuçlarını değerlendirmek için kullanılır. Ön işleme tabi tutulmuş HIC-net (orijinal HIC-net) ROC eğrisi Şekil 4.29'da gösterilmektedir.



Şekil 4.29. HIC-net mimarisi ROC eğrisi

HIC-net algoritmasının başarısının sayısal olarak değerlendirilmesi için, iyi bilinen konvolüsyonel sinir ağı algoritmaları ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma aşamasında, aynı eğitim seti ve aynı test görüntüleri tüm CNN yapıları için kullanılır. Görüntü boyutları tüm yöntemler için 128x128 pikseldir. Diğer algoritmaların giriş katmanları bu değerlere göre ayarlanır. Karşılaştırma için AlexNet (Krizhevsky ve ark., 2017), FaceNet (Ding ve ark., 2017), VGG16 (Simonyan ve Zisserman, 2014) ve GoogLeNet (Szegedy ve ark., 2015b) kullanılmaktadır. AlexNet, 5 konvolüsyon katmanına sahiptir. Tam bağlı katmanda 3 gizli katman vardır. Giriş görüntüsü olarak 227x227x3 piksellik görüntüler için uygundur. VGG16 ağı 16 katmandan oluşmaktadır ve tüm konvolüsyon katmanları 3x3 pikseldir. GoogLeNet 27 katmandan oluşmaktadır. Bu ağ tamamen bağlı katman içermemektedir.

Çizelge 4.13 karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir. Karşılaştırma sonuçlarına göre, daha derin ağlar daha başarılı sonuçlar vermektedir. Çizelge 4.13'teki sonuçlar yarışma sayfasından alınmamıştır. Bu yöntemler sadece bizim oluşturduğumuz yeni veri

setine uygulanmıştır. Bu çalışmada sadece hücre içeren yamalar sınıflandırılmıştır. Hücresiz yamalar zaten kanserli değildir, bu sebeple sınıflandırma sonuçlarına eklenmemiştir. Önerilen ön işleme yöntemi yalnızca HIC-net için kullanılır. Diğer algoritmalar için orijinal durumlar kullanılır. Tüm algoritmalar aynı görüntüler üzerinde karşılaştırılır. Ayrıca, Çizelge 4.13, 600 döngü için eğitim sürelerini göstermektedir. HIC-net algoritması, diğer iyi bilinen CNN algoritmalarından daha iyi sonuçlar verir.

Çizelge 4.13. CNN mimarilerinin sınıflandırma başarılarının karşılaştırılması

CNN Mimarisi	AUC (%)	Eğitim Süresi (gün)
AlexNet	90.1	5
FaceNet	93.4	4
VGG16	93.9	4
GoogLeNet	95.3	4
HIC-net ön işleme olmadan	92.05	4
HIC-net	97.7	4

Önerilen yöntemi literatürdeki diğer son teknoloji sınıflandırma çalışmaları ile karşılaştırmak için duyarlılık, özgülük ve doğruluk parametreleri kullanılır. Duyarlılık parametresi, doğru şekilde tanımlanmış kanserli bölgelerin oranını gösterir. Özgülük parametresi başarılı bir normal dokuyu temsil eder. Doğruluk parametresi toplam doğru tahmininizi temsil eder. Bu parametrelere göre değerlendirildiğinde, önerilen algoritmanın histopatolojik görüntü sınıflandırma performansı diğer algoritmalarından daha yüksektir. Bu başarının en önemli faktörlerinden biri, ağ girişinde kullanılan ön işleme tekniğidir. Diğer bir faktör ise ağ mimarisidir.

Çizelge 4.14'te literatürdeki son teknoloji algoritmaların sınıflandırma başarıları oluşturulan veri setinde test edilmiştir. Bu algoritmaların sonuçları HIC-net algoritması ile karşılaştırılmıştır.

Önerilen yöntem, histopatolojik görüntüleri sınıflandırmak için tasarlanmış bir tekniktir. Bu amaçla, görüntü özelliklerinin otomatik öğrenilmesi ve sınıflandırılması için bir CNN mimarisi tasarlanmıştır. CNN mimarisi tek başına kullanıldığında, histopatolojik görüntülerin karmaşıklığı ve yüksek çözünürlüğü nedeniyle eğitim uzun zaman alır. Ayrıca, istenen düzeyde başarı elde edilemez. Bu nedenle CNN mimarisi, etkili bir histopatolojik ön işleme yöntemi ile desteklenmiştir. Bu çalışmada, görüntünün H&E renklendirmesini, dokusal durumunu ve hücreler arasındaki farkları dikkate alarak bir ön işleme tekniği geliştirilmiştir. Yalnızca CNN mimarisi kullanıldığında, eğitim ve

doğrulama eğrileri oldukça dalgalıdır. Ek olarak, eğitim başarısı fazla değişmez. Önerilen ön işleme tekniği ile birlikte kullanıldığında, eğitim ve doğrulama eğrilerinin sıfıra daha hızlı yaklaştığı ve sürekli bir öğrenimin yaşandığı görülmektedir. Önerilen yöntem iki kısımda incelenebilir; ön işleme bölümü ve CNN mimarisi. Ön işleme tamamen probleme özel olarak tasarlanmıştır. Bu bölümün avantajı, önemli bir özelliği bulmanın kolay olmasıdır. Ayrıca, diğer makine öğrenme algoritmaları ile birlikte kullanılabilir olması en büyük avantajlarından biridir. Dezavantajı, her sorun için ayrı bir algısal özellik çıkarma tasarlanmasının gerekli olmasıdır. Bu süreç deneyim ve uzmanlık gerektirir. Aksi takdirde, öğrenme süreci oldukça yavaştır.

Çizelge 4.14. Histopatolojik görüntü sınıflandırma için kullanılan son teknoloji algoritmaların HIC-net ile karşılaştırılma sonuçları

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)
Random Forest	92.6	93.3	93
SVM	85.9	90.6	88.3
C-RBH-PCA-net-SVM	94.7	97.36	94.85
RBH-PCANet-LRBC	71	83.23	78.46
N-CNN	95.5	96.4	95.9
AlexNet	93.2	93.5	93.3
FaceNet	95.7	93.1	93.9
VGG16	96.4	95.8	96
GoogLeNet	96.4	96	96.1
HIC-net	95.3	94.5	94.9
önişlemesiz			
HIC-net	96.71	95.7	96.21

4.3. Histopatolojik Görüntülerde Analiz Edilen Alanı Azaltma Çalışması

Histopatolojik görüntülerin incelenmesi karmaşık yapısı ve büyük boyutları ile hem uzman hem de makine öğrenme yöntemleri için zaman alıcıdır. Bu durumda, hastalığın teşhisinde ve tedavisinde gecikmeler meydana gelir. Histopatolojik görüntüler inceleme süresini kısaltmak için düşük çözünürlükte incelendiğinde, kanserli bölgeleri tanımlamak neredeyse imkânsızdır. Yüksek çözünürlüklü görüntüleri incelerken, görüntü parçalara bölündüğü için incelemesi uzun zaman alır. Analiz süresinin kısaltılması için oldukça hızlı makine öğrenme yöntemlerinin sunulmasına rağmen, incelenecek parçaların sayısı karar verme süresini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle inceleme

altındaki alanın azaltılması gerekmektedir. Bunun için öncelikle hücre içermeyen alanların kaldırılması ve ardından kanserli olmayan hücreleri içeren alanların kaldırılması gerekmektedir. Tez çalışmasının bu kısmında, daha hızlı analiz ve histopatolojik görüntülerin makine öğrenmesi algoritmalarıyla gerçek zamanlı kullanımı için etkili ve hızlı bir alan azaltma yöntemi sunulmuştur. Önerilen yöntemde iki aşamalı bir yaklaşım kullanılmıştır. İlk adımda, görüntülerin 3x3 doku özellikleri elde edilir ve ayrık dalgacık dönüşümü uygulanır. Daha sonra, görüntü basit morfolojik işlemlerle temizlenir. İkinci adımda, temizlenen görüntü, ek bir dalgacık dönüşümüne tabi tutulur. Böylece, hücre içeren bölgelerdeki değişiklikler yakalanır ve tehlikeli olabilecek bölgeler tespit edilir. Önerilen yöntem, incelenecek alanları %95,33 doğrulukla %98,5-99,5 oranında azaltmaktadır.

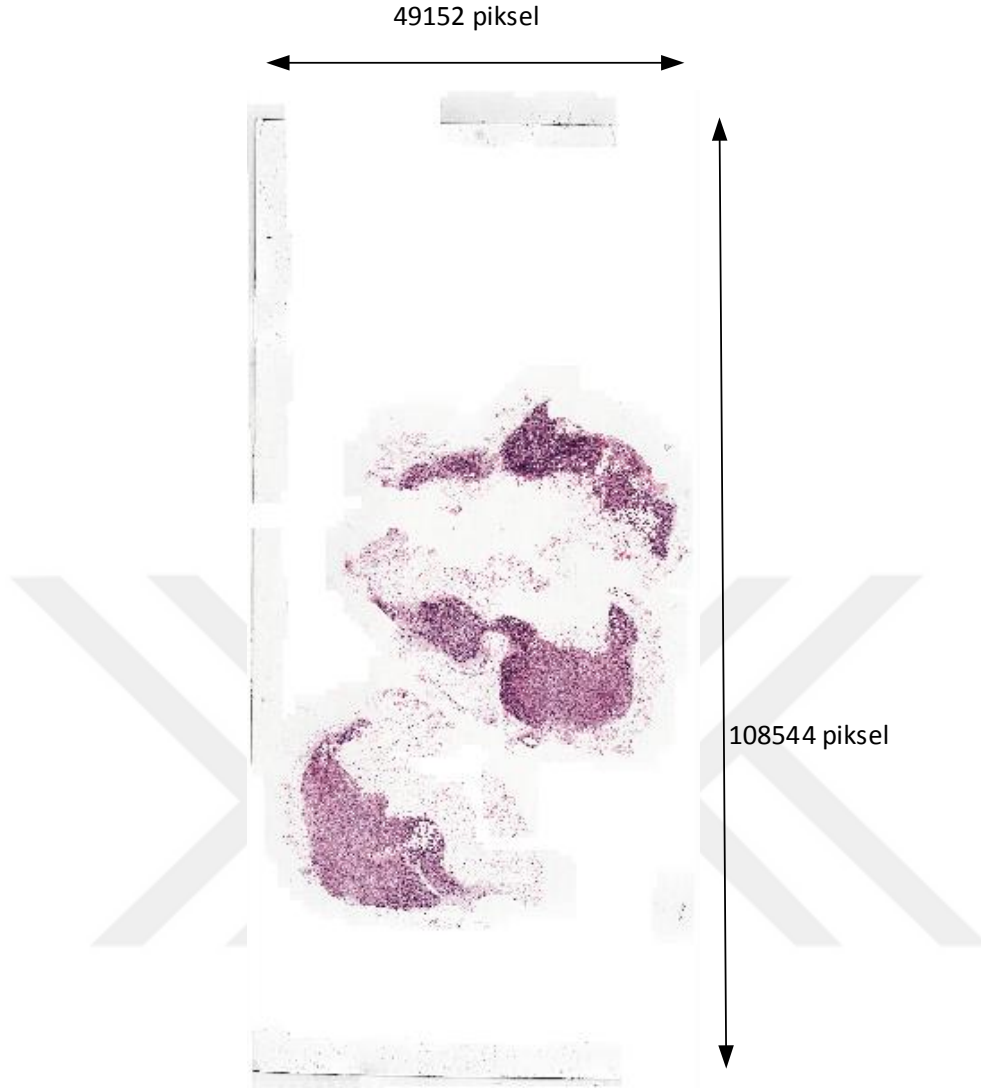
Günümüzde, kanser vakalarında stres, diyet, fiziksel aktivite, radyasyon gibi çeşitli nedenlerden dolayı önemli bir artış olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 2030 yılına kadar 27 milyon yeni kanser hastalığı ve ölümü beklemektedir (Spanhol ve ark., 2016). Patologlar, bu kadar çok sayıda kanser vakası ile karşı karşıya kalmaktadır. Aynı zamanda, histopatolojik görüntülerin karmaşıklığı ve deneyime duyulan ihtiyaç bu durumu daha da zorlaştırmaktadır. Erken teşhisin önemli olduğu kanserde, tanı sürecini hızlandırmak için daha fazla uzman patolog ve daha fazla ekipman gerekir. Ancak birçok sağlık merkezinin söz konusu koşulların gerçekleşmesi için yeterli altyapı sağlaması mümkün değildir. Bu nedenle nispeten ucuz muayene yöntemleri olan makine öğrenme algoritmaları bu işlem için kullanılmaya başlanmıştır. Histopatolojik görüntü analizi için yapılan çalışmaların kaynağı, mikroskop kullanımı ile yakından ilgilidir. Dijital mikroskopların gelişimi ve yeni teknolojik ekipmanın ortaya çıkması ve yayılması sayesinde, görüntünün kalitesi artmış ve görüntü işleme algoritmalarının kullanımı ve geliştirilmesi için uygun bir zemin oluşturulmuştur.

Histopatolojik görüntülerin sınıflandırma başarısını arttırmak için çeşitli ileri yöntemler ve yaklaşımlar kullanılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında, sınıflandırma için görüntü özellikleri çıkarılmış ve işlenmiştir (Nayak ve ark., 2013; Vu ve ark., 2016). El yapımı özellikler çoğunlukla eski çalışmalarda kullanılsa da, yeni işler için otomatik özellik çıkarma yöntemleri tercih edilmektedir (Xu ve ark., 2016). CNN, sözlük öğrenmesi ve seyrek temsil gibi yöntemlerin geliştirilmesi, manuel özellik çıkarma algoritmalarının sorunlarının çoğunun kısmen üstesinden gelmiştir. Ancak, daha önemli bir sorun olan hızlı sonuca ulaşma sorunu çözülemez. Bu sistemlerinin amacı, adapte olabilmek ve gerçek zamanlı sistemlerde kullanılabilir. Aksi takdirde, algoritmaların

katkısı oldukça sınırlıdır. Literatürdeki algoritmaların çoğu görüntüleri parçalara bölerek çalışır ve işlem oldukça uzun zaman alır. Bu algoritmalar başarılı sonuçlar verse bile, tercih edilmezler çünkü patoloğlardan daha yavaş olacaktırlar. Bu algoritmaların gerçek zamanlı olarak kullanılması için, ulaşma zamanının kısa olması gerekir. Bunun için, kullanılan algoritmaların hızlandırılması gerekiyor ya da sınıflandırılacak yama sayısının azaltılması gerekiyor. Çözüm için algoritmaları hızlandırmayı seçerseniz, sonuca ulaşma süresinde önemli bir azalma olmaz. Çünkü tam boyutlu histopatolojik görüntülerin boyutları yaklaşık 100.000x100.000 pikseldir. Bu görüntüler 128x128 piksele bölünmüşse, incelenecek yaklaşık 610.000 görüntü parçası vardır. Görüntü parçası sayısının azaltılması en uygun çözümdür, böylece inceleme süresi yeterince kısaltılabilir. Bu çalışmada, düşük çözünürlüklü histopatolojik görüntüler üzerinde yerel dokular ve ayırık dalgacık dönüşümü kullanılarak bir maske oluşturulmuştur. Oluşturulan maske, aynı görüntü piramidindeki daha yüksek çözünürlüklü görüntüdeki tehlikeli bölgeleri temsil etmek için kullanılır. Önerilen yöntemle, hücre içermeyen bölgeler ve düzgün dağılmış hücreleri içeren bölgeler imha edilir. Böylece incelenecek görüntü parçalarının sayısı %98,5-99,5 oranında azalır (Ozturk ve Akdemir, 2018b).

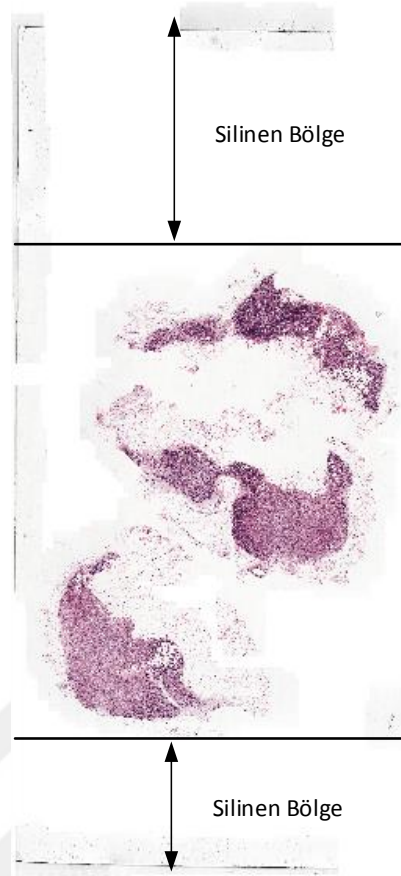
Problemin Tanımı; Patolog tarafından yapılan histopatolojik görüntü inceleme işlemi, yüksek çözünürlük nedeniyle patoloğun tecrübesine ve çeşitli etkenlere göre bir zaman alacaktır. Kişi başına düşen patolog sayısı ile karşılaştırıldığında, bu nispeten uzun bir zaman dilimidir. Düşük gelirli ülkelerde, 500.000 kişi için sadece 1 aktif patolog vardır. Yüksek gelirli ülkelerde, aktif patologların sayısı nüfusun en fazla %10'udur (Adesina ve ark., 2013). Oranlar incelendiğinde, patolog sayısının yeterli olmadığı ve erken tanı için hayati önem taşıyan kanser hastalığının teşhisi için yeterli patolog bulunmaması büyük bir problemdir. Ayrıca, farklı Avrupa şehirlerindeki aktif patologların sayısı incelendiğinde, son on yılda patologların sayısı azalmaktadır (Hofman ve ark., 2017).

Histopatolojik görüntülerin incelenmesinde en çok zaman alan süreç, iyi huylu dokunun ayrılmasıdır. Örneğin, prostat kanseri araştırmalarında patologların zamanının %80'i iyi huylu dokuyu ayırt etmeye çalışarak harcanmaktadır (Gurcan ve ark., 2009). Şekil 4.30'daki gibi yüksek çözünürlüklü bir histopatolojik görüntü göz önüne alındığında, bu zaman oldukça yüksektir.



Şekil 4.30. Tam boyutlu histopatolojik görüntü boyutları (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

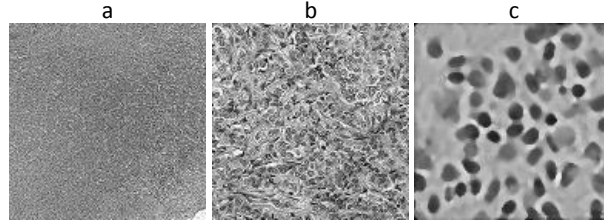
Sınıflandırmak için normal bir histopatolojik görüntü 610.000 parçaya bölünmektedir (128x128 piksellik parçalar halinde), ancak veri setimiz görüntü piramidinin ikinci sırasındaki görüntüyü kullanmasından dolayı 325.000 parçaya bölünmektedir. Bu durumda, tüm slayt görüntüsünün özelliklerinin çıkarılması ve klasik SVM ile sınıflandırılması yaklaşık 1,5 saat sürer. Aynı görüntünün derin olmayan bir CNN mimarisi ile sınıflandırılması yaklaşık 1.4 saat sürer. Bu analiz zamanlarını kısaltmak için literatürde basit ve hızlı bir alan azaltma yöntemi kullanılmaktadır. Bu alan azaltma yöntemine göre, hücreleri olmayan beyaz hücreler görüntüden kesilir. Bu işlemden sonra görüntünün yaklaşık % 66,9'u hızlı bir şekilde silinir. Bu indirgeme işlemi Şekil 4.31'da gösterilmektedir.



Şekil 4.31. Alan azaltmak için kullanılan basit kesim metodu (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

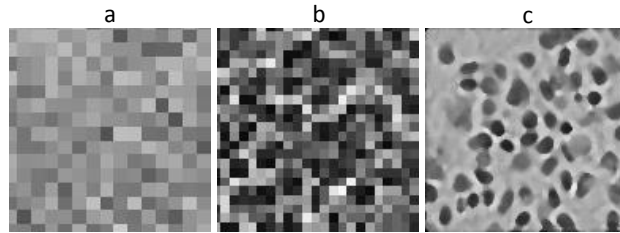
Görüntünün geri kalanı genellikle hücreleri içeren doku alanlarından oluşur ve hücre içeren dokunun çoğu kanserli olmayan hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin incelenmesi için patolog tarafından kayda değer bir süre harcanmaktadır. Bilgisayar destekli tanı sistemleri düşünüldüğünde, patoloğlarda olduğu gibi, kanserli olmayan alanları belirlemek için zamanın %80'i harcanır. Çözünürlüğü azaltmak, bu süreyi azaltmak için en basit çözüm olarak düşünülebilir. Bu çözüm işlem süresini kısaltır ancak başarısını azaltır. Çünkü çözünürlük azaldıkça hücrelerin bulanıklığı artar. Şekil 4.32'de, 128x128 piksellik üç görüntü vardır. Bu görüntüler düşük çözünürlüklü (1536x3584 piksel), orta çözünürlüklü (12,288x27,136 piksel) ve yüksek çözünürlüklü (49,152x108,544 piksel) histopatolojik görüntülerden kesilmiştir. Şekil 4.32'de görüldüğü gibi, pencere boyutu sabit tutularak görüntü çözünürlüğü azaltıldığında, kanserli alanların algılanabilirliği önemli ölçüde düşer. Çünkü aynı pencere boyutu içine daha fazla alan girmektedir. Bu alandaki ayrıntıların yakalanması ise oldukça zordur. Buna ek olarak bu alan içine daha fazla hücre girmesi hücrelerin özelliklerinin

algılanması için zorluklar oluşturmaktadır. Bu sebeple Şekil 4.32(a)'da bulunan düşük çözünürlüklü görüntü birçok hücre içermekte fakat hücrelerin özellikleri anlaşılammaktadır. Şekil 4.32(c) ise daha yüksek çözünürlüklü olduğundan 128x128 piksellik pencere içerisine giren alanda daha az hücre bulunmaktadır. Böylece hücre detayları fark edilebilir.



Şekil 4.32. Görüntü çözünürlüklerine göre sabit pencere boyutundaki nesne netliği, a) Düşük çözünürlüklü görüntü, b) Orta çözünürlüklü görüntü, c) yüksek çözünürlüklü görüntü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Çözünürlük ve hücre algılanabilirliği arasındaki ilişkiyi incelemek için, pencere başına hücre sayısını ayarlamak gerekir. Diğer bir deyişle, çözünürlük oranı, pencere oranı kadar azaltılmalıdır. Şekil 4.33, düşük çözünürlüklü görüntüler için düşük pencere boyutlarında çekilmiş görüntüleri göstermektedir. Bu görüntüden hızın artacağı ve çözünürlük azaldıkça başarımın azalacağı anlaşılabilir.

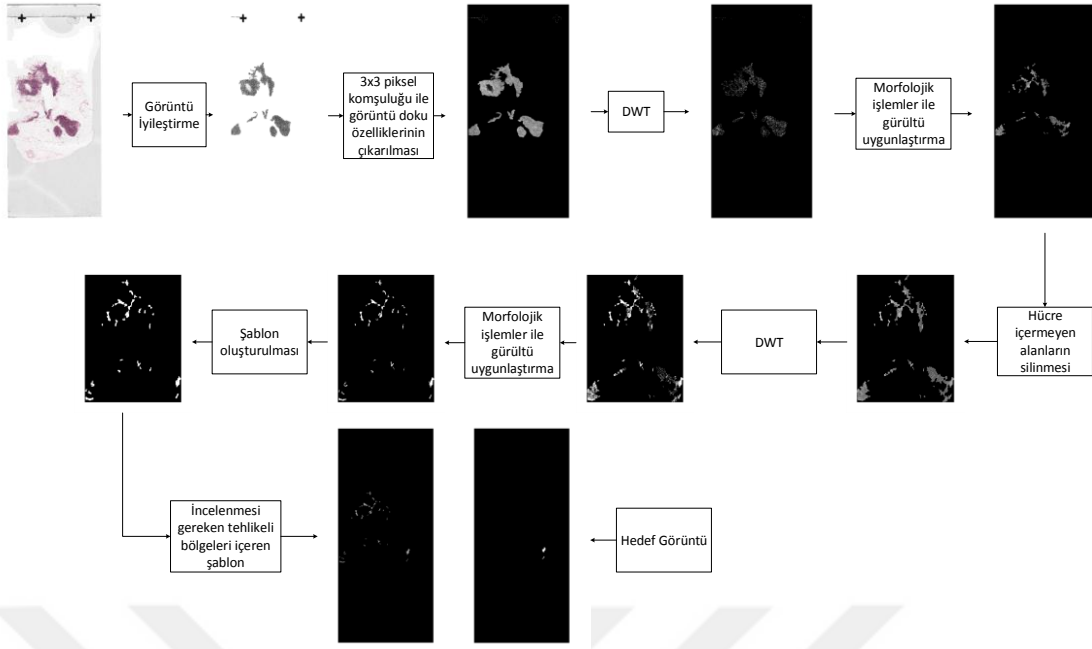


Şekil 4.33. Pencere boyutlarının görüntü çözünürlüğüne göre ayarlanması sonucu, a) Düşük çözünürlüklü görüntü, b) Orta çözünürlüklü görüntü, c) yüksek çözünürlüklü görüntü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Çözüm için önerilen yöntem; Önerilen yöntem, bilgisayarlı analiz sistemleri ve patoloğ tarafından harcanan zamanı en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla, arka plan ve kanserli olmayan hücreleri içeren alanların çoğu görüntüden otomatik olarak silinir. Bu yöntem hem patoloğlar hem de bilgisayarlı analiz sistemleri için %90'dan fazla bir oranda tasarruf sağlar.

Sınıflandırma sürecini hızlandırmak için tehlikeli bölge belirlemesi oldukça hızlı algoritmalarla yapılmalıdır. Aksi halde, alan küçültülmüş görüntünün sınıflandırma hızı ve normal tam boyutlu görüntünün analiz hızı karşılaştırılması durumunda verimlilik yetersiz kalacaktır. Bunun sebebi ise alan azaltma için geçen sürenin analiz süresine eklenmesidir. Bu nedenle, görüntü piramidinde düşük çözünürlüklü görüntüler kullanarak yüksek çözünürlüklü görüntülerle maskeler oluşturmak daha mantıklıdır. Bu bilgiler doğrultusunda, bu çalışmada, yüksek çözünürlüklü görüntü için bir maske oluşturmak amacıyla tüm işlemler düşük çözünürlüklü görüntüye uygulanmaktadır. İlk olarak, histopatolojik görüntü oluşturma işleminde görüntü elde edilirken ortaya çıkan anlamsız renkler temizlenir. İkinci adımda, temizlenmiş görüntünün doku özellikleri 3x3 piksel komşuluklarına göre elde edilir. Böylece görüntüdeki karanlık hücreler, parlak hücreler, boyalı bölgeler ve arka plan belirginleşir. Üçüncü adım, ayrık dalgacık dönüşümünün (DWT) uygulanmasıdır. Bu aşamada, doku özellikleri tarafından yeniden oluşturulan tam boyutlu görüntünün DWT özellikleri elde edilir. DWT, görüntüdeki düşük frekanslı ve yüksek frekanslı bileşenleri tanımlar ve kanserli olmayan parçaların imha edilmesine izin verir. Çünkü kanserli alandaki değişiklikler normal düşük frekans bileşenlerine dâhil edilmemiştir. Daha sonra görüntü basit morfolojik işlemlerle temizlenir ve hücre içermeyen bölgeler görüntüden çıkarılır. Son adımda görüntüye bir kez daha DWT uygulanır. Bu, ilk DWT işleminde hücreyi içeren görüntü bölgelerinin başlangıç noktalarının etkisidir. İlk DWT'den sonra, bu etki için ikinci DWT kullanılarak incelenecek tehlikeli alanlar, kanserli alanları koruyarak en aza indirilir.

Önerilen sistemin basamakları ve her aşamanın sonunda oluşan görüntüler, Şekil 4.34'te gösterilmektedir. Şekil 4.34'te görülen görüntüler ve burada görünen blokların detaylı olarak anlatımı bu bölümün uygulama detayları kısmında anlatılmaktadır. Genel pencereden konuşmak gerekirse, görüntü piramidinin düşük çözünürlüklü kısmından alınan görüntü hızlıca bir şablon oluşturmak için kullanılır. Şablon elde edildikten sonra ise şablon boyutları görüntü piramidindeki ikinci seviye görüntü boyutlarına yükseltilir. Bu işlemde bir bilgi kaybı yaşanmaz. Bunun sebebi oluşturulan şablonun ikili sayı sistemine göre oluşturulmuş olmasıdır. Sonuç olarak elde edilen şablonun içinde '0' değerleri (siyah) önemsiz alanları, '1' değerleri (beyaz) ise incelenmesi gereken alanları ifade eder. Bu şablonu görüntü ile çarptığımızda, orijinal görüntüde sadece incelenmesi gereken alanlar kalmaktadır.



Şekil 4.34. Histopatolojik görüntülerde inceleme alanının azaltılması için önerilen yöntem (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Uygulama detayları; Patolojik örnekler için dijital mikroskoplarla çok yüksek çözünürlüklerde görüntüler elde edilir. Böyle yüksek çözünürlüklü görüntülerin analizi uzun zaman almaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek için bu çalışmada görüntü piramidi kullanılmıştır. Görüntü piramidi, farklı çözünürlüklerde aynı görüntünün birçok durumunu içerir. Görüntü piramidi içerisindeki görüntüler yüksek çözünürlüklü görüntüden başlayarak düşük çözünürlüğe doğru sıralanmıştır. Histopatolojik görüntü piramidi, Şekil 4.35'te gösterilmiştir.



Şekil 4.35. Histopatolojik görüntü piramidi (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Özellik çıkarma algoritmaları, görüntüdeki en küçük faktörlerden bile etkilenir. Bu özellikleri sayesinde insan gözünün algılaması zor görüntü işleme problemlerinde başarılı sonuçlar verirler. Bununla birlikte, bu değişiklikler bazen gürültülerden kaynaklanmaktadır. Bu durumda, özellik çıkarım algoritmalarının ve doku analiz algoritmalarının performansı azalır. Bu nedenle görüntüyü temizlemek çok önemlidir. Doku örneğinin histopatolojik incelemesinde, biyopsi işlemindeki cam sınırlarının etkisi, dağınık halde yalnız hücreler, gri değer değişiklikleri gibi çeşitli rahatsız edici faktörler ortaya çıkar. Bu çalışma, görüntüdeki bozucu faktörleri ortadan kaldırmak için etkili bir ön işleme yöntemi içermektedir. İlk olarak, görüntü gri seviyesine dönüştürülür. Ardından, gri seviyeli görüntünün eşik değeri belirlenir ve görüntü düzgünleştirme için 20x20 piksel bitişik gauss filtre kullanılır. Görüntü önceden ayarlanmış bir eşik değeri uygulanarak siyah beyaza dönüştürülür. Daha sonra, yalnız olan hücreler görüntüden kaldırılır. Son olarak, oluşan bu maske görüntüye uygulanır. Histopatolojik görüntü temizliğinde kullanılan bu yöntem Algoritma 4'teki gibidir. Bu işlem ilk adımdır.

Algoritma 4. Görüntünün temizlenmesi

Girdi: Tam boyutlu düşük çözünürlüklü görüntü

Çıktı: Temizlenmiş görüntü

- 1- Gri seviyeye dönüştür
 - 2- Gri seviye görüntünün eşik değerini belirle
 - 3- Görüntüyü 20x20 komşuluğa sahip Gaussian filtresi ile yumuşat
 - 4- 2. Adımda belirlediğin eşik değerini görüntüye uygula
 - 5- 5x5 komşuluktan daha küçük olan alanları yok et
 - 6- Nesnelerin içindeki boşlukları doldur
 - 7- Oluşan maskeyi görüntüye uygula
-

Algoritma 4 görüntüye uygulandıktan sonra Şekil 4.36'daki görüntü elde edilir. Bu kısım görüntü alınırken oluşan birçok gürültünün elimine edilmesi için oldukça önemlidir. Bu bölümlerdeki gürültüler aniden ortaya çıkmaktadır ve aniden yok olmaktadır. Belirli bir düzen yoktur. Önerilen yöntemin ilerleyen bölümlerinde hücreler arasındaki ani değişimlerin ve düzensizliklerin artmaya başlaması bize tehlikeli bölgeler ile ilgili ipucu vermektedir. Bu durumda, görüntü alınırken oluşan düzensizlikler birçok bölgenin tehlikeli olmamasına rağmen tehlikeliymiş gibi algılanmasına neden olacaktır. Bu durumda yöntemin verimi azalır. Bu sebeple bu bölüm oldukça önemlidir.



Şekil 4.36. İlk adımın görüntüye uygulanması, a) giriş görüntüsü, b) çıkış görüntüsü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Histopatolojik görüntülerin yapısı, hücre çeşitliliği ve hücre dağılımı ile neredeyse bir kaosu andırır. Bu karmaşıklık, özellik çıkarma algoritmaları için oldukça maliyetlidir. Bu nedenle, görüntü daha anlamlı hale getirilmelidir. Bu çalışmada, hücre durumları 'range filter' kullanılarak daha anlamlı hale getirilmiştir. Range filtresi, belirtilen komşuluk değeri içindeki her piksel için minimum ve maksimum farkı kullanır. Yani, komşuluk değerindeki her piksel maksimum ve minimum değeri belirlemek için incelenir. Merkez piksel değeri, bu değerlerin farkı alınarak güncellenir. Böylece, her hücre grubu kendi değer aralığına sahiptir. Temizlenmiş histopatolojik görüntünün bir range filtre ile doku özelliklerini belirlemek için Algoritma 5' kullanılır.

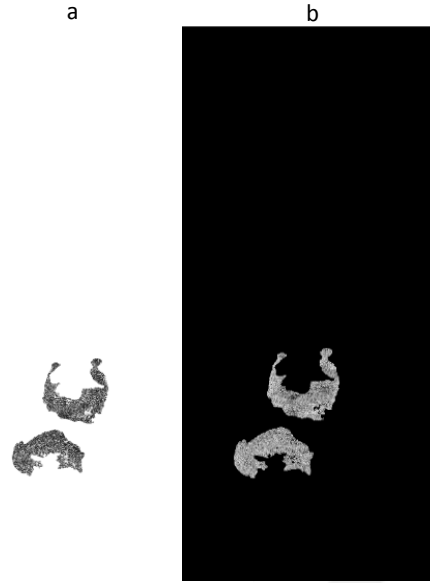
Algoritma 5. Yerel Range filtresi

Girdi: Algoritma 4'ün çıkış görüntüsü

Çıktı: Doku temsil görüntüsü

- 1- Komşuluk değeri (r) belirle
 - 2- Komşuluk değerine göre bir şablon oluştur ve görüntü üzerinde kaydır
 - 3- Şablonun merkezinde kalan piksel değerini merkez almak üzere şablon içindeki en yüksek ve en düşük piksel değerlerini belirle
 - 4- En yüksek piksel değeri ile en düşük piksel değeri arasındaki farkı hesapla
 - 5- Merkez pikselin değerini hesaplanan fark değeri ile güncelle
-

Algoritma 5 yöntemimizin ikinci adımını temsil etmektedir. İkinci adımdan sonra oluşan görüntü Şekil 4.37'de görülmektedir.

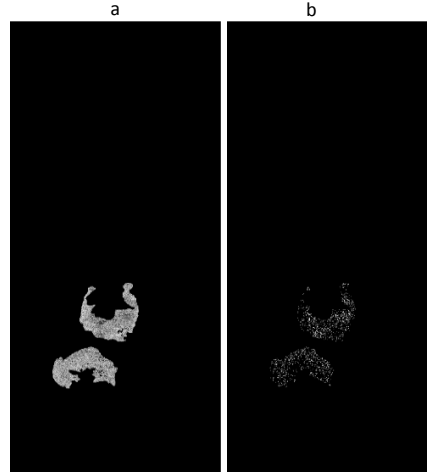


Şekil 4.37. İkinci adımın görüntüye uygulanması, a) giriş görüntüsü, b) çıkış görüntüsü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Dalgacık dönüşümleri, farklı frekans bantlarındaki ve farklı çözünürlüklerdeki sinyalleri analiz etmek için kullanılır. Bu işlemde, sinyal alt bantlara bölünmüştür. DWT için, her skala için dalgacık katsayılarını hesaplamaya gerek yoktur. Bu nedenle, sürekli dalgacık dönüşümünden daha avantajlıdır ve daha hızlıdır. Genel olarak, DWT, Eşitlik 4.22'deki gibi 2'nin katı olarak seçilir.

$$\psi_{j,k}(x) = 2^{j/2} \psi(2^j x - k) \quad 4.22$$

DWT'yi histopatolojik görüntüye uyguladığımızda (yüksek geçişli filtreler ve düşük geçişli filtreler kullanarak), görüntüden dört farklı matris elde edilir. Bu matrisler ana fikir ve detay matrisleridir. Ayrıntı matrisleri yatay, dikey ve çapraz matrislerden oluşur. Ana fikir matrisi görüntünün düşük frekans bilgisini içerir ve görüntü hakkındaki ana fikri korur. Bu nedenle, bu çalışma için ana fikir matrisindeki değerler kullanılmıştır. Elde edilen ana fikir matris görüntüsü, Şekil 4.38'de gösterilmiştir.



Şekil 4.38. Üçüncü adımın görüntüye uygulanması, a) giriş görüntüsü, b) çıkış görüntüsü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

DWT işleminden sonra görüntüde sürekli olarak değişen frekansta kansersiz bölgeler ve kanserli hücreler vardır. Bunun nedeni, kanserli bölgelerdeki hücrelerin dağılımının düşük olması ve bu hücrelerin boyutlarının büyük olmasıdır. DWT işleminden sonra görüntüde incelenecek alan kısmen azalabilir. Ancak bu alanlar çok dağınık olduğundan, sonuca ulaşmak için harcanan zaman yeteri derecede azalmayacaktır. Bu nedenle, hücre frekansı değerleri belirli bir sınır değere yakın olan alanları elimine etmek için basit morfolojik işlemler uygulanır. Morfolojik işlemlerin sonucu olarak bir maske elde edilir. Bu maskeyi görüntüye uygulayarak, kanser tehlikesi olmayan alanlar görüntüden kaldırılır. Bu aşamadaki temel mantık, hücre yoğunluğunun düşük olduğu yoğunluk sınır değerine yakın alanların görüntüden kaldırılmasıdır. Son olarak, görüntü boyutunu küçültmek için hücre içermeyen bölümler görüntüden silinir. Algoritma 6 bu işlem için kullanılır. Algoritma 6, yöntemimizin dördüncü ve beşinci adımlarını içermektedir.

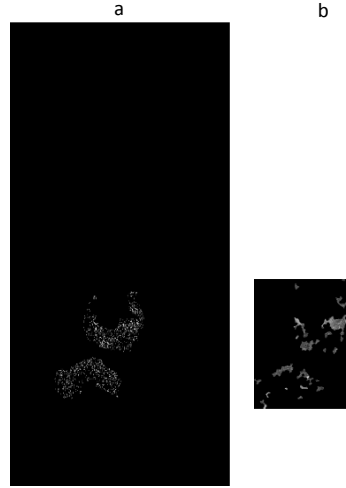
Algoritma 6. Limit değerine yakın alanların kaldırılması ve görüntüyü kesme işlemi

Girdi: Algoritma 5'in çıkış görüntüsü

Çıktı: Morfolojik işlem ve kesme sonucu oluşan görüntü

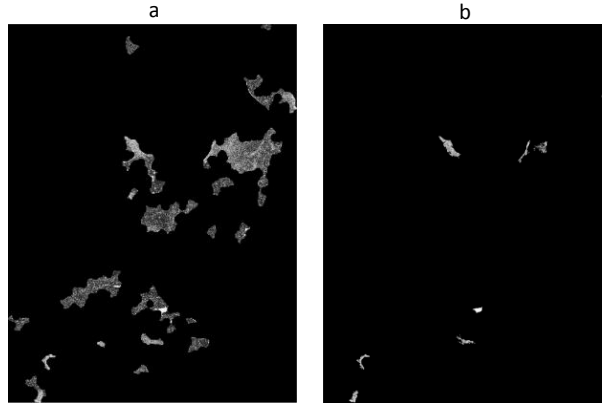
- 1- Görüntüye adaptif eşikleme uygula
 - 2- 3x3 komşuluk değerine sahip disk şeklindeki filtre ile görüntüye morfolojik açma uygula
 - 3- 6x6 komşuluğa sahip disk şeklindeki şablon ile görüntüdeki beyaz alanları büyüt
 - 4- 10 pikselden küçük alanları sil
 - 5- Hücre içermeyen bölümleri kes ve küçük boyutlu bir görüntü elde et
-

Algoritma 6'nın uygulama sonucu Şekil 4.39'da görülmektedir.



Şekil 4.39. Dördüncü ve Beşinci adımın görüntüye uygulanması, a) giriş görüntüsü, b) çıkış görüntüsü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Buraya kadar uygulanan işlemler sonunda, incelenmesi gereken alanlar azaltılır. Özellikle kanser içermeyen hücrelerde azalma muayene süresini önemli ölçüde kısaltır. Bununla birlikte, kalan bölgelerde hala kansersiz hücreler bulunur. Yerel range filtresi özelliklerini içeren ilk görüntüde, hücre bölümünün başlangıç noktası yerel olarak yüksektir. Bu nedenle, ilk DWT işleminden sonra tam bir azaltma işlemi gerçekleştirilemez. Algoritma 6 bu etkinin azaltılmasında kullanılır. Bununla birlikte, DWT, kanserli alanların tamamen elde edilmesini sağlamak için kenar etkisi kaldırılmış olarak görüntüye bir kez daha uygulanmalıdır. Bu çalışmada, ikinci DWT işlemi kırpılmış görüntüye uygulanır. İkinci DWT ile görüntü tekrar düşük ve yüksek frekans bileşenlerine bölünür. Yüksek frekanslı bileşenler kanser içermeyen hücreleri temsil eder. Düşük frekanslı bileşenler kanserli alanların özellikleri ile uyumludur. Bu nedenle, düşük frekanslı bileşenler ileriki işlemler için kullanılır. Bu işlemden sonra, kalan sınır alanlarını temizlemek için algoritma 6 tekrar kullanılır. Yani bu aşamada elde edilen görüntüye tekrar Adım 3, Adım 4 ve Adım 5 uygulanır. Morfolojik işlemlerin iki defa uygulanması sonucunda görüntüdeki kanserli bölgelerin kenar bölümleri ile ilgili bazı bilgiler kaybolabilir. Farklı olarak, eğer kanserli bölge oldukça küçük bir alana sahipse, bu bölüm tamamen görüntüden silinebilmektedir. Fakat kullanılan veri setinde bu işlemler denendiğinde elde edilen toplam sonuçlar sadece %2 kadar bir kayıp yaşanabileceğini göstermektedir. Kazanılan süre göz önüne alındığında bu kaybın önemsiz olduğu kabul edilebilir. Son olarak, elde edilen görüntü Şekil 4.40'ta gösterildiği gibidir.



Şekil 4.40. Sonuç olarak elde edilen görüntü, a) giriş görüntüsü, b) çıkış görüntüsü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Tüm bu işlemlerden sonra, kanser riski için belirlenmiş bölgeler orijinal görüntü konumlarına yerleştirilir. Kalan tüm alanlar görüntüden kaldırılır. Görüntü daha sonra bir patolog tarafından hızlıca incelenebilir ve kanserli alanların tam yeri belirlenebilir. Veya görüntü makine öğrenme algoritmalarıyla oldukça hızlı bir biçimde analiz edilebilir. Şekil 4.41’de şablonun büyük boyutlu görüntüye uygulanmış hali görülmektedir.



Şekil 4.41. Sonuç olarak elde edilen görüntü, a) giriş görüntüsü, b) çıkış görüntüsü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Önerilen yöntem, büyük boyutlu tam slayt görüntüler için bir işlem yükü azaltma yöntemidir. Bunun için kanser olasılığı yüksek olan bölgeler belirlenir. Diğer bölgeler

ekrandan silinir. Kullanılan veri setindeki görüntüler, histolojik lenf nodlarının bölümlerini inceleyerek meme kanseri teşhisinde kullanılmaktadır. Önerilen yöntem eğitim gerektirmez. Bu nedenle, veri setindeki tüm görüntüler önerilen yöntemin testi için kullanılır. Veri kümesi görüntüleri, yüksek çözünürlükten düşük çözünürlüğe geçen görüntü piramitlerinde saklanır. En düşük çözünürlüklü görüntü 512x512 piksel, en yüksek çözünürlüklü görüntü 97792x217088 pikseldir. Bu çalışmada, ikinci piramit seviyesindeki görüntüler kullanılmıştır. Bu görüntülerin boyutları 49152x108544 pikseldir.

Önerilen yöntem Intel Core i7-7700K CPU (4.2 GHz), 32 GB DDR4 RAM ve NVIDIA GeForce GTX 1080 grafik kartı olan bir bilgisayarda uygulanmıştır.

Önerilen sistemin temel amacı analiz süresini kısaltmaktır. Bunun için kullanılan yaklaşım, incelenecek alanların azaltılmasından dolayı inceleme süresinin kısalmasıdır. Bu yaklaşımla ilgili en önemli sorun görüntü alanı azaltma için harcanan zamandır. Bu süre verimin hesaplanmasında çok önemlidir. Çünkü alan azaltma süresine ek olarak, kanserli alanları sınıflandırmak için ek bir zaman harcanacaktır. Yani, önerilen sistemin toplam yanıt süresi=alan azaltma süresi+kanser riski olan alanları sınıflandırmak için zaman. Önerilen yöntemin tamamlanması yaklaşık 1,5 dakika sürer. Önerilen sistemin başarısını test etmek için, bu iki sürecin toplamı literatürdeki genel yaklaşımlarla karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalarda popüler SVM algoritması, kNN algoritması, LDA algoritması ve son yıllarda çok popüler olan AlexNet kullanılmıştır.

Çizelge 4.15, üç farklı yaklaşıma göre toplam piksel sayılarını, toplam kaç adet parça üretileceğini göstermektedir.

Çizelge 4.15. Farklı histopatolojik görüntü alan azaltma yöntemlerinin alan azaltma başarıları

Yöntem	Piksel Sayısı	Görüntü Parçası Sayısı
Tam boyutlu orijinal görüntü	5.3 milyar piksel	325500
Basit kesme tekniği	1.5 milyar \pm 0.5 milyar piksel	91552 \pm 30000
Önerilen yöntem ile	22 milyon \pm 6 milyon piksel	1350 \pm 366

Çizelge 4.15'teki sonuçlar ortalama olarak standart sapma oranı ile verilmiştir. Çünkü her görüntüde kesme işlemi aynı değildir. Bazı görüntülerde hücre alanları büyük,

bazı görüntülerde küçüktür. Yine bazı görüntülerde kanserli bölgeler hemen hemen tüm hücreleri kaplar ve bazı görüntüler oldukça küçüktür.

Önerilen sistemin diğer algoritmalarla kullanıldığı durumdaki faydası oldukça yüksektir. Bu avantaj, incelenecek alanların azaltılmasından kaynaklanmaktadır. Bu alanları piksel sayısına göre incelemek mümkündür. Bununla birlikte, tüm slayt görüntüleri genellikle yamalar halinde analiz edilir. Bu nedenle, önerilen sistem, alan azaltma başarısının yama sayısına göre hesaplanmıştır. Bunun için her yama 128x128 piksel olarak seçilmiştir. Çizelge 4.16'da, önerilen algoritmanın kanserli dokuları koruyarak alanı azaltmada başarılı olduğu gösterilmiştir. Çizelge 4.16'da, tüm slayt görüntüleri, basit kesim ve önerilen sistem karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.16. Önerilen yöntemin görüntü parçası sayısına göre başarısının diğer yöntemlere oranla hesaplanması

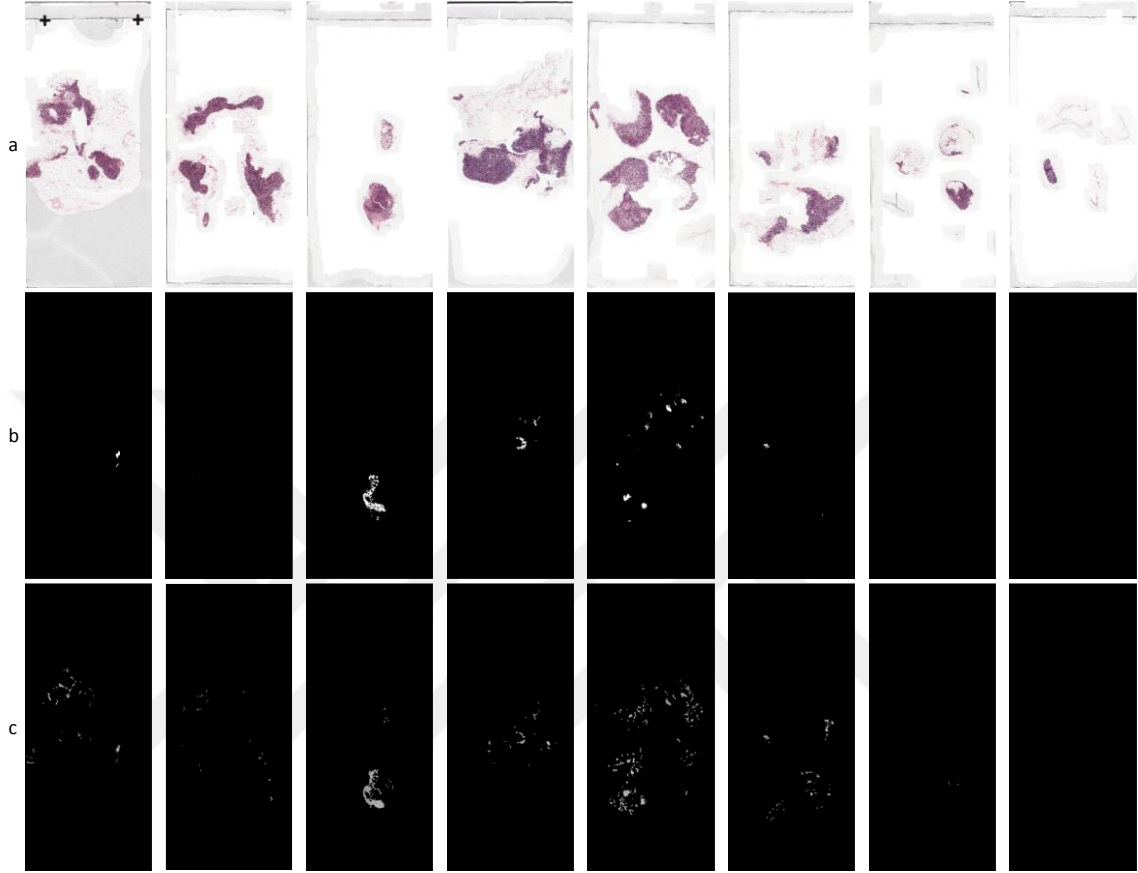
Yöntem	Yöntem	Tam Boyutlu Görüntü	Basit Kesme	Önerilen Yöntem
Tam Boyutlu Görüntü		-	66.98%	99.5%
Basit Kesme		66.98%	-	98.5%
Önerilen Yöntem		99.5%	98.5%	-

Önerilen yöntemin literatürdeki popüler sınıflandırma algoritmaları ile kullanımı ve işlem süresindeki değişimler Çizelge 4.17'de görülmektedir.

Çizelge 4.17. Önerilen yöntemin tüm alanda başarısının diğer yöntemlere oranla hesaplanması

Yöntem	İşlem Süresi	Sınıflandırma Doğruluğu
SVM	86 dakika	96.5%
SVM + basit kesme	28.4 dakika	96.5%
SVM + önerilen yöntem	8.5 dakika	94.57%
kNN	87 dakika	96.1%
kNN + basit kesme	28.7 dakika	96.1%
kNN + önerilen yöntem	8.5 dakika	94.18%
LDA	86 dakika	96.08%
LDA + basit kesme	28.4 dakika	96.08%
LDA + önerilen yöntem	8.5 dakika	94.13%
AlexNet	78 dakika	97.28%
AlexNet + basit kesme	25.6 dakika	97.28%
AlexNet + önerilen yöntem	8 dakika	95.33%

Şekil 4.42, önerilen algoritmanın veri setinden rastgele seçilen görüntülere uygulanmasının sonuçlarını göstermektedir. Kanserli bölgelerin yerleri ve temel gerçek görüntüleri karşılaştırıldığında, önerilen yöntemin başarısı görülmektedir.



Şekil 4.42. Önerilen yöntemin sonuçları, a) orijinal görüntü, b) hedef görüntü, c) Önerilen yöntem tarafından elde edilen görüntü (Ozturk ve Akdemir, 2018b)

Önerilen yöntem sınıflandırıcılar algoritmaları ve patoloğlar tarafından bir ön adım olarak kullanılabilir. Önerilen yöntem iki şekilde kullanılabilir. Birinci olarak; Alanın azalmasından sonra, kalan alanlar bir patoloğ tarafından incelenebilir. Bu kullanımla patoloğ iş yükünü azaltır ve zaman kazandırır. İkinci kullanım şekli, sınıflandırma algoritmalarının kullanılmasıdır. Sınıflandırıcıların otomatik olarak sonuç üretme süresini kısaltır, başarı oranını korur. Önerilen yöntemin en önemli dezavantajı ise toplam kanserli kütlede bazı örneklerde %2-3 arasında bir kayıp yaratmasıdır. Veri setinde rastlanan bir örnekte ise çok küçük olan kanserli bölge yakalanamamıştır.

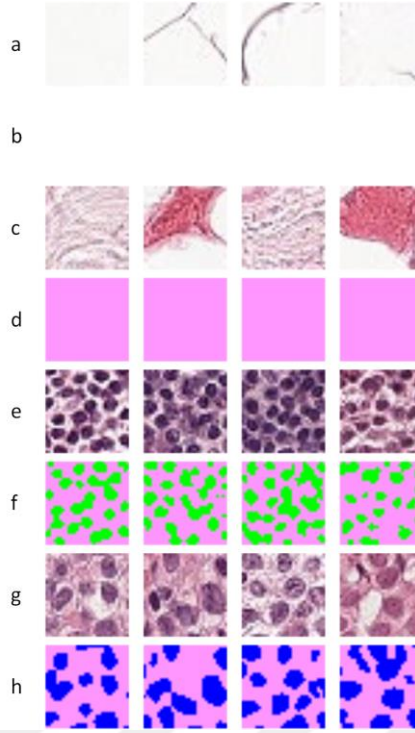
4.4. Histopatolojik Görüntü Semantik Segmentasyon Çalışması

Histopatolojik görüntülerin semantik segmentasyonu için bizim tarafımızdan önerilen derin öğrenme mimarisinin detayları ve hesaplamaları Bölüm 3.6.1’de detaylı olarak incelenmiştir. Önerilen mimarinin yapısı Şekil 3.34’ten incelenebilir. Bu bölümde ise kullanılan veri setinin hazırlanması ve yapılan deneylerin detaylarından bahsedilecektir. Ayrıca önerilen yöntemin elde ettiği sonuçlar diğer başarılı algoritmalar ile karşılaştırmalar yapılacaktır.

Semantik segmentasyon deneylerinde yine Camelyon veri kümesi kullanılmıştır. Bu veri kümesindeki görüntülerin deneylerimizde kullanılabilmesi için öncelikle hedef görüntüler elde edilmiştir. Hedef görüntülerin elde edilmesi aşamasında uzman patolog tarafından görüntüdeki hücreler tanımlanmıştır. Böylece arka plan, boyalı alan, kanserli hücreler ve normal hücrelerin ayrımı ve hedef görüntüler oluşturulmuştur. Çalışmanın bu kısmında görüntüler 30x30 piksel boyutlarında parçalara bölünmüştür. 30x30 piksel görüntü parçaları CNN tarafından oldukça hızlı bir şekilde bölümlere ayrılabilir ve kolayca birleştirilebilir.

Eğitim için toplam 40.000 görüntü parçası, doğrulama için 6.000 görüntü parçası ve test işlemi için 6.000 görüntü parçası kullanılmıştır. Bu görüntüler içinde, dört sınıfın görüntü parçaları neredeyse eşit sayıdadır. Önerilen yöntemin eğitimi ve test edilmesi için kullanılan görüntü parçalarının bazıları Şekil 4.43’te gösterilmektedir (Öztürk ve Akdemir, 2019).

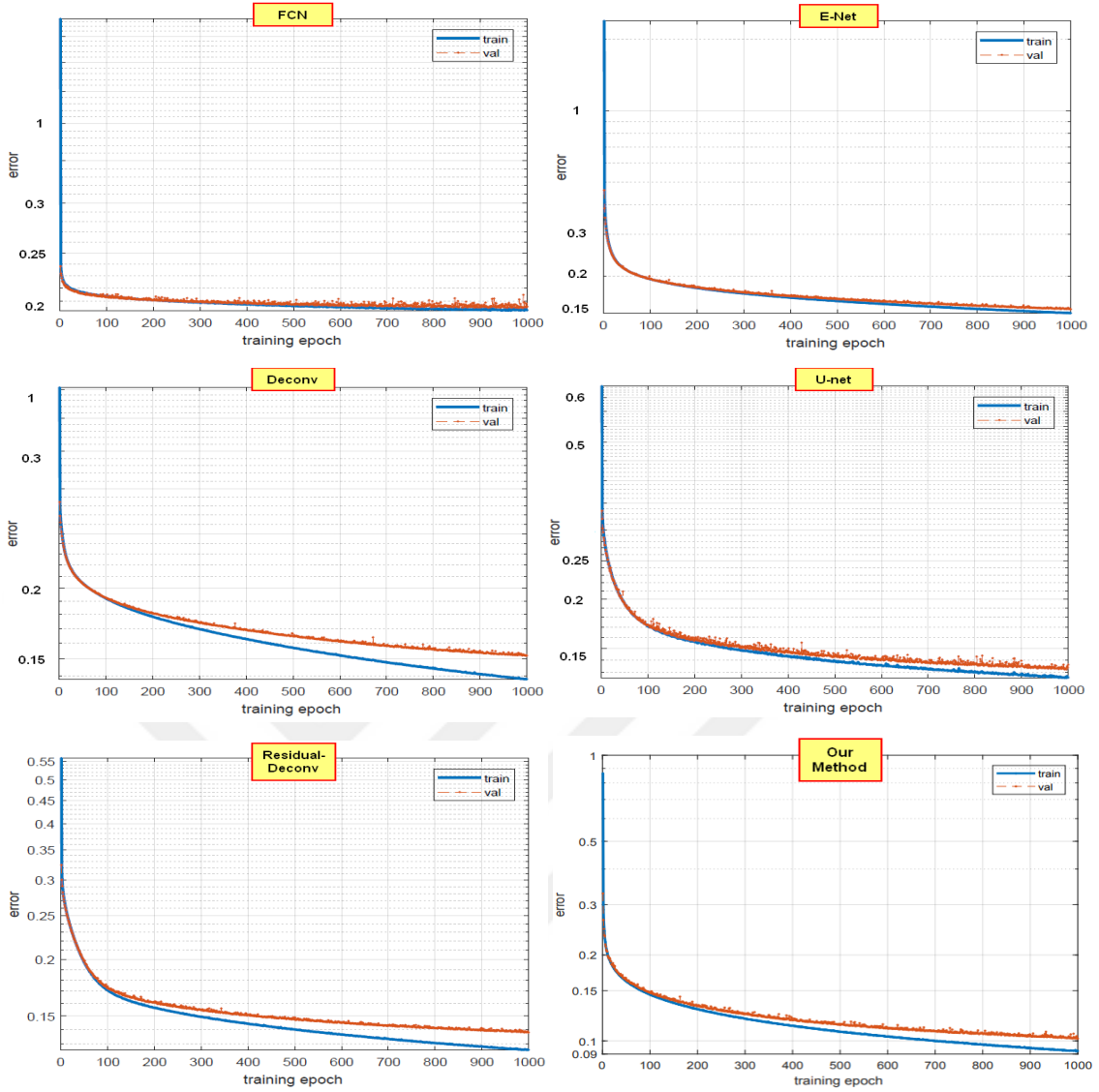
Ayrılmış görüntü parçaları tabanlı deneyler ve başarı oranları; Görüntü parçası bazlı segmentasyon deneylerinde, tam boyutlu histopatolojik görüntüler 30x30 piksel görüntü yamaları olarak bölünmüştür. Bunun nedeni, yaklaşık 50.000x100.000 piksel olan bir WSI kullanarak eğitimin zorluklarının üstesinden gelmektir. Bir DCNN ağını WSI’larla eğitmek için çok veri gerekir. Bu çalışmada eğitim için yaklaşık 40.000 görüntü parçası kullanıldığı göz önüne alındığında, 40.000 WSI edinme zorluğunun ve bu WSI’lerin eğitim için etiketlenmesinin zor olduğu anlaşılabilir. Ayrıca, tek bir WSI için 2-3 GB saklama alanı gerekir. 40.000 WSI için gereken depolama alanı oldukça yüksektir. Bütün bunlara ek olarak, 1000 döngü için ağın eğitimi yıllarca sürebilir. Bu sorunların üstesinden gelmek için parça tabanlı eğitim çok faydalıdır. Parça tabanlı eğitimde yaşanabilecek tek sorun WSI’nin 30x30 piksellere bölünememesidir. Bu problem ‘0’ doldurma yöntemi ile aşılmıştır.



Şekil 4.43. Semantik segmentasyon için kullanılan veri kümesindeki görüntülerden bazıları, a) arka plan görüntüsü, b) arkaplan görüntüsü için hedef, c) boyalı alan görüntüleri, d) boyalı alan görüntülerinin hedefleri, e) normal hücreli alanlar, f) normal hücreli alanlar için hedefler, g) kanserli hücre içeren alanlar, h) kanserli hücre içeren alanlar için hedefler (Öztürk ve Akdemir, 2019)

Bu çalışmada, dört farklı sınıf için görüntü yamaları elde edilmiştir. Her sınıf için yaklaşık olarak 10.000 resim yaması dâhil olmak üzere toplam 40.000 resim yaması, eğitim için kullanılmıştır. Doğrulama için her sınıf için yaklaşık olarak 1500 resim parçası dâhil toplam 6.000 görüntü parçası kullanılır. Eğitim süreci 1000'inci döngüde durdurulmuştur. Eğitim sürecinde; mini batch sayısı 80, öğrenme hızı 0.0001, ağırlık azalması 0.0005 ve momentum 0.9 olarak seçilmiştir.

Şekil 4.44'te, önerilen hücre tipi bazlı segmentasyon yönteminin eğitim eğrileri, diğer son teknoloji segmentasyon yöntemlerinin eğitim eğrileri ile karşılaştırılmıştır. Bu eğrilerden, FCN ve E-Net modellerinin eğimi, 1000 yinelemenin sonunda, öğrenme sürecinin bittiğini gösterir ve önemli ölçüde azalır. Dekonvolüsyon modelinde, eğitim eğrisinin eğimi devam ederken, doğrulama eğrisinin eğimi azalır. Bu, ağın ezberlemeye meyilli olduğu anlamına gelir. U-Net ve artık-dekonvolüsyon modelleri çok başarılı sonuçlara sahiptir. 1000 döngünün sonunda öğrenmenin devam ettiği görülmektedir. Hücre tipi semantik segmentasyon modelimizde, öğrenme 1000 yinelemenin sonunda devam eder ve hata oranları en düşüktür.



Şekil 4.44. Semantik segmentasyon modellerinin öğrenme eğrilerinin önerilen yöntem ile karşılaştırılması (Öztürk ve Akdemir, 2019)

Çizelge 4.18, önerilen yöntem ile son teknoloji yöntemlere ait semantik segmentasyon yöntemlerinin eğitim ve doğrulama hata değerlerini göstermektedir. Çizelge 4.18 için eğitim hatası, eğitim sırasındaki yanlış etiketlenmiş piksellerin oranını gösterir ve doğrulama hatası, doğrulama sırasında yanlış etiketlenmiş piksellerin oranını gösterir. Çizelge 4.18 incelendiğinde, FCN algoritmasındaki tek katman üzerinden işlem yapmanın başarı oranını sınırladığı anlaşılmaktadır. Dekonvolüsyonun diğer yöntemlerden daha fazla ezberleme eğiliminde olması muhtemeldir. U-net ve artıkdekonvolüsyon yöntemleri benzer başarı oranlarına sahiptir. Önerilen hücre tipi tabanlı

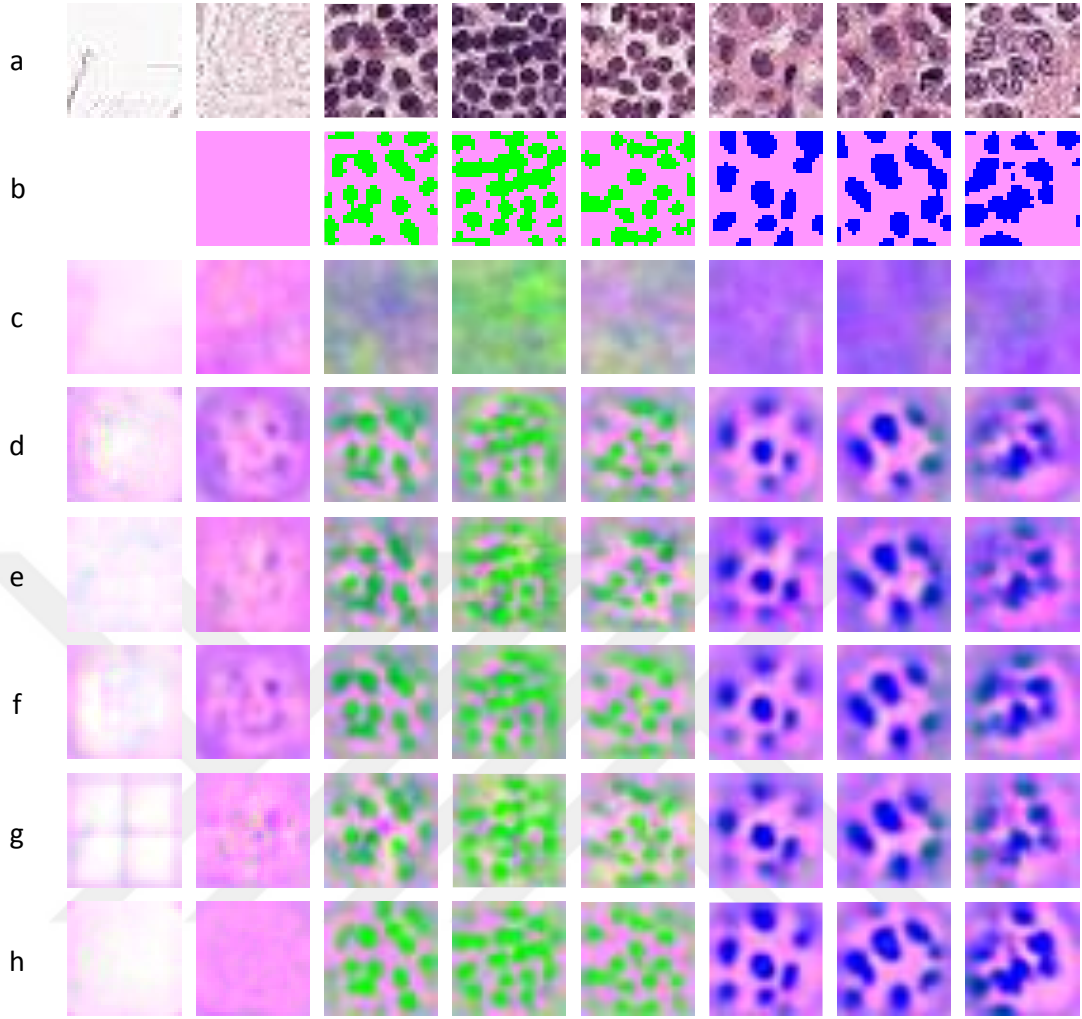
semantik segmentasyon yöntemi, hem eğitim hem de doğrulama hata değerlerine göre diğer yöntemlerden daha başarılı sonuçlara sahiptir.

Çizelge 4.18. Önerilen yöntemin eğitim başarısının diğer yöntemler ile karşılaştırılması

CNN Mimarisi	Eğitim Hatası	Doğrulama Hatası
FCN	20.3%	20.6%
E-Net	13.9%	14.5%
Deconv	13.8%	15.2%
U-Net	12.6%	13.6%
Residual-Deconv	12.5%	13.8%
Önerilen yöntem	9.2%	10.2%

Şekil 4.45'te, önerilen hücre tipi bazlı segmentasyon yönteminin yama bazlı segmentasyon sonuçları, diğer algoritmalarla karşılaştırılmıştır. Bu işlem için, veri kümesinde 30x30 piksel görüntü yamaları kullanılır. Buna göre, doku içermeyen bölgeler beyaz renkle, hücre içermeyen doku bölgeleri pembe renkle, normal hücreler yeşil renkle ve kanserli hücreler mavi renkle temsil edilir. Şekil 4.45'ten görülebileceği gibi, dekonvolüsyon bölümündeki katman sayısındaki artış görüntü netliğini arttırmaktadır. Kalan görüntü boyutu ileri yol bölümünde azalır, temel özellikleri sonraki katmanlara iyi taşımak çok önemlidir. Bu etki hücrelerin sınırlarını daha açık hale getirir. Bu bilgi ışığında, segmentasyon sonuçları incelendiğinde, tek katmanlı FCN mimarisinin başarısız olduğu görülmektedir. Aynı zamanda ezberlemeye meyilli olan mimarilerin sadece doku içeren bölgelerdeki başarısızlıkları olduğu anlaşılmaktadır. Önerilen yöntem diğer algoritmalarla karşılaştırıldığında oldukça başarılı ve anlamlı sonuçlar üretmektedir.

Test verileri görüntüleri ile yapılan deneylerin sonuçları Çizelge 4.19'da gösterilmektedir. Hücreleri içeren yamalardaki değerlendirme kriteri olarak; doğru tanımlanmış hücreler doğru pozitif, doğru belirlenmiş arka plan doku bilgileri doğru negatif olarak ifade edilir. Hücre içermeyen diğer yamalarda; doğru olarak belirlenen piksel gerçek pozitif olarak ifade edilir ve diğer yamalar yanlış pozitif olarak ifade edilir. Bu işlemlerde her renk için 0,5 değeri eşik bilgisi olarak seçilmiştir. Bu eşik değerinin altındaki piksel bulanıklaştırma olarak kabul edilir. Bulanık piksel, yanlış piksel sınıfına atanır. Önerilen yöntemin performansı diğer algoritmalarla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Bunun en önemli nedenleri; diğer metodların bulanıklık oranları oldukça yüksektir ve beyaz ve pembe renkler diğer segmentasyon algoritmaları tarafından güçlü biçimde üretilemez.



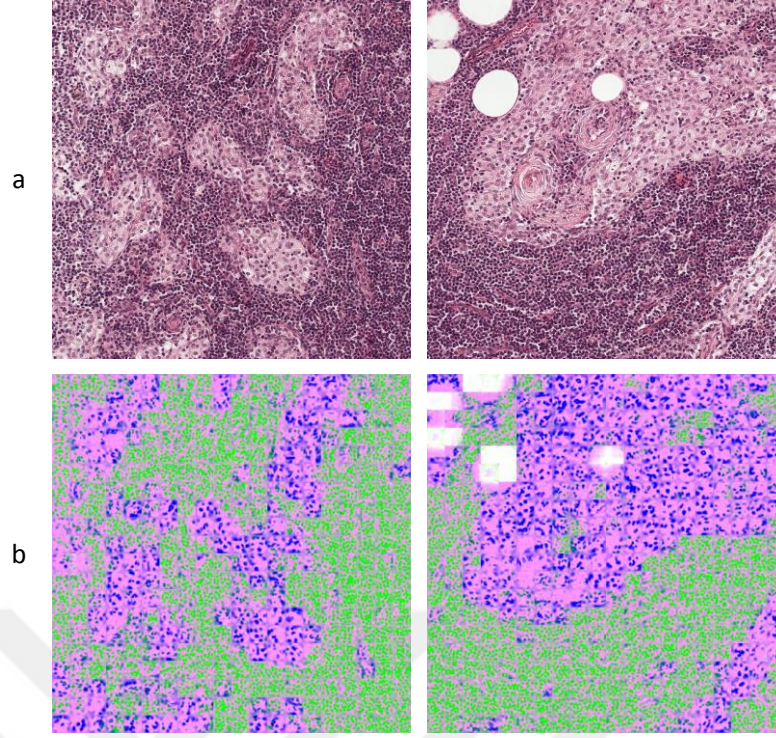
Şekil 4.45. Görsel sonuçların karşılaştırılması a) Orijinal görüntüler, b) beklenen hedef görüntüler, c) FCN mimarisi sonuçları, d) E-Net mimarisi sonuçları, e) Deconvolution mimarisi sonuçları, f) U-Net mimarisi sonuçları, g) residual-deconvolution mimarisi sonuçları, h) Önerilen hücre tipi bazlı DCNN mimarisi sonuçları (Öztürk ve Akdemir, 2019)

Çizelge 4.19. Önerilen yöntemin test başarısının diğer yöntemler ile karşılaştırılması

CNN Mimarileri	Precision	Recall	F-Score
FCN	31.67%	70.37%	43.68%
E-Net	72.83%	84.02%	78.11%
Deconv	72.17%	83.21%	77.83%
U-Net	75%	83.33%	78.95%
Residual-Deconv	74.17%	84.76%	79.11%
Önerilen Yöntem	86.67%	91.23%	88.89%

Tam boyutlu görüntü deneyleri; WSI deneyleri için, yeni bir ağ eğitmek yerine 30x30 yamalar ile eğitilmiş önceki ağ kullanılır. Bunun nedenleri ve WSI ile ağ eğitiminin zorlukları daha önce belirtilmişti. Hücre tipi tabanlı semantik bölümlendirme ağının girişi için uygun yapı 30x30x3'tür. Bu nedenle, WSI'yı bir bütün olarak yaklaşık 50.000x100.000 piksel boyutundaki ağ girişine uygulamak mümkün değildir. Tüm slayt görüntüsünü daha önce eğitilmiş ağ girişine uygulamak için, WSI 30x30 piksel yamalara bölünür. Bu işlemde, görüntü önce bölünür ve işlenir, ardından aynı sırada birleştirilir. Bu nedenle, görüntünün sol üst köşesinden sağ alt köşesine doğru sıralı bir ayırma işlemi gerçekleştirilir. Şekil 4.46, önerilen hücre tipi bazlı semantik segmentasyon yöntemi ile oluşturulan görüntüleri göstermektedir. Bu görüntüler 600x600 piksel boyutundadır. Bu görüntüler, tam boyutlu görüntülerden tüm işlemlerden sonra burada gösterilmek için kesilmiştir. Tam boyuttaki görüntülerin buraya eklenmemesinin sebebi, bu görüntülerin buraya sığmamasıdır. Eğer tam boyutlu halinde bu görüntüleri ekleysek, hücreler normal göz ile ayırt edilemezdi. 600x600 piksel boyutundaki görüntüler, önerilen yöntemin başarısının daha net bir biçimde algılanabilmesini sağlar.

Şekil 4.46, önerilen yöntemin başarısı ve avantajlarının daha net anlaşılmasını sağlar. Histopatolojik görüntülerde hücre sayısı ve karmaşıklık arttıkça, diğer yöntemlerin bulanıklaşma sorunları görüntü yapısını bozar. Özellikle, yama bazlı segmentasyon yönteminde yama sınırlarındaki yoğun renk kaybı, WSI segmentasyonu için önemli bir dezavantajdır. 600x600 pikselden oluşan bir görüntü için 400 yama parçası uygulanır. Her yamanın kenarlarındaki dengesizlik anlaşılabilirliği büyük ölçüde azaltır. Önerilen yöntem, söz konusu sorunun çözülebilmesi için diğer yöntemlere göre oldukça başarılı sonuçlar üretir. Özellikle, yama kenarlarındaki geçişler ayırt edilemeyecekleri kadar küçüktür ve hücreler açıkça ayırt edilebilir. Fakat yine de daha derinden incelendiğinde görüntü parçaları birleştirilirken oluşan sorunlar fark edilebilmektedir. Bir diğer önemli problem ise, 30x30 piksel boyutlarında kesilen görüntü parçaları geometrik olarak bir karedir. Bu sebeple görüntü içerisinde yuvarlak haldeki veya diğer geometrik şekillere sahip bölümler kare olarak temsil edilir veya sonuçlar kareye oldukça yakındır.



Şekil 4.46. Önerilen yöntem kullanılarak histopatolojik görüntü semantik segmentasyon. a) 600x600 piksel boyutlarındaki orijinal görüntü, b) Önerilen yöntemin semantik segmentasyon sonuçları (Öztürk ve Akdemir, 2019)

Sonuçlarımız, önerilen hücre tipi tabanlı DCNN yönteminin diğer semantik segmentasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında oldukça başarılı olduğunu göstermektedir. Literatürdeki en temel semantik mimariler, önerilen yöntemin başarısını test etmek için kullanılmıştır. Kullanılan bu mimariler temelde birbirinden farklıdır ve literatürdeki diğer bölümlenme mimarileri için bir ilham kaynağı olmuştur. Bu nedenle, bu mimarilerin karşılaştırma prosedürü için seçilmeleri doğru karardır. Semantik segmentasyon için birden fazla sınıfın kullanılması günümüzde oldukça yaygındır. Ancak, sınıf benzerliklerinin oldukça yüksek olduğu histopatolojik görüntüler için bu çalışma bir ilktir. Bu nedenle bir mimari inşa etmek ve uygun özellikleri seçmek oldukça zordur. Yapılan deneylerde, görüntüyü eski boyutlarına yükseltmek için kullanılan katman sayısı açıkça belirlenir. Uygun açma fonksiyonu ve katman sayısı seçimi, bulanıklık sorununu önemli ölçüde azaltır. Bu sorun FCN mimarisinde görülür. Dekonvolüsyon mimarisi yeterince yukarı örnekleme katmanına sahip değildir ve önerilen mimari kadar başarılı olamaz. Bunun temel nedeni, temel özelliklerin transferinin sağlanamamasıdır. Mimarimiz iki ana bölümden oluşmaktadır. Her bölümün temel giriş özelliklerini son katmanlara iletmek, bulanıklığı azaltır. Önerilen mimarinin

artık kısmında, başarının anahtarı artık destek yoludur. Düşük seviyeli özelliklerin son katmanlara ulaşmasını sağlar.

Bu çalışmanın temel amacı, patoloğların yorumlaması ve incelemesi kolay güvenilir görüntüler oluşturmaktır. Bu amaçla, histopatolojik görüntünün arka planındaki renk karmaşıklığı önemli ölçüde azaltılmıştır. Farklı sınıflara ait hücreler farklı renklerde boyanmıştır. Teorik olarak oldukça faydalı olan bu fikrin deneyler boyunca problemler olduğu anlaşıldı. Ne yazık ki, binlerce hücreli ve büyük boyutlu tam boyutlu görüntüler hayal edildiği kadar mükemmel sonuçlar almamıza engel oldu. Öte yandan, önerilen yöntem oldukça faydalı işler üretmektedir. Özellikle, yamanın kenarlarındaki bulanıklaşma sorunu ve hücre derinliği çok başarılı bir şekilde gösterilmiştir. Bu, hücrenin algılanmasını artırır ve erken tespiti kolaylaştırır.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez çalışmasında histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması ve semantik segmentasyon üzerine araştırmaları yürütülmüştür. Bu araştırmaların daha iyi anlaşılması ve kanser hastalığının temeline inebilmek için hücre tespiti ve mitoz bölünme tespiti üzerine yapılan çalışmalarla bu tez çalışması desteklenmiştir. Tez çalışmasındaki konular kronolojik olarak incelendiğinde, bu süreçte ilk olarak hücrelerin davranışları, bölünmesi ve mitoz bölünme olgusunun ayrıntıları incelenmiştir. Daha sonra, meme kanseri teşhisi için biyopsi işlemi ile elde edilen histopatolojik görüntülerin analizine geçilmiştir. Tam boyutlu histopatolojik görüntüler için öncelikle sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır. Sınıflandırma çalışmalarında öncelikle oldukça bilinen manuel özellik çıkarma yöntemleri kullanılmıştır ve bu özellikler oldukça bilinen geleneksel sınıflandırma algoritmaları ile sınıflandırılmıştır. Daha sonra ise derin öğrenme yöntemlerinin histopatolojik görüntü sınıflandırmadaki başarıları ölçülmüştür. Bir sonraki adımda ise histopatolojik görüntüleri daha başarılı biçimde sınıflandırabilen yeni bir derin öğrenme mimarisi önerilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar konvolüsyon katmanının etkisini ve önışlemenin katkısını incelemektedir. Sınıflandırma işleminin son adımında ise bir önceki deneylerden elde edilen bilgiler ile literatürdeki diğer yöntemlerden daha başarılı sonuçlar üretebilen yeni bir derin öğrenme mimarisi önerilmiştir. Tez çalışmasının en önemli kısmı ise histopatolojik görüntülerin semantik segmentasyonu için önerilen derin öğrenme mimarisidir. Bu yeni derin öğrenme mimarisi literatürdeki diğer başarılı semantik segmentasyon yöntemlerinden ve diğer derin öğrenme mimarilerinden daha başarılı sonuçlar üretebilmektedir. Ek olarak, tez çalışması için yapılan deneyler sırasında karşılaşılan en önemli problemlerden biri olan görüntü boyutlarının oldukça büyük olması sorunu için etkili bir çözüm önerilmiştir.

5.1 Sonuçlar

Önerilen çalışmanın sonuçlarını hücre tespiti, sınıflandırma, semantik segmentasyon ve görüntü alan azaltması olmak üzere dört ayrı bölümde incelemek daha anlamlı olacaktır.

Hücre tespiti ve mitoz bölünme yakalanması çalışmalarında amaç hücrelerin davranışlarının anlamlandırılması olmuştur. Bu amaçla ilk olarak manuel özellik çıkarma algoritmaları kullanılarak histopatolojik görüntülerde hücre tespiti üzerine çalışmalar

yürütülmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar hücrelerin yeteri kadar başarılı tespit edilemediğini göstermiştir. Bu bölümde yakalanan ve yakalanamayan hücre sayıları belirtilmiştir ve görsel olarak sonuçlar gösterilmiştir. Bunun üzerine mitoz tespiti için derin öğrenme üzerine çalışılmıştır. Mikroskop yardımıyla alınan görüntülerde mitoz bölünme tespiti için bir CNN mimarisi önerilmiştir. Elde edilen sonuçlar bir önceki bölümdeki sonuçlar ile karşılaştırıldığında oldukça başarılı görünmektedir. Fakat önerilen yöntemin gerçek başarısını ölçmek için literatürde önerilen son teknoloji ürünü yöntemler ile karşılaştırmak gerekmektedir. Bu sebeple önerilen yöntem bu metodlar ile karşılaştırılmıştır ve diğer algoritmalarından daha başarılı sonuçlar ürettiği Tablo 4.4'te görülmüştür.

Histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması çalışmalarında ilk olarak geleneksel yöntemler kullanılmıştır. Bu geleneksel yöntemler genellikle önceden çıkarılmış özellikler ile işlem yapabilen SVM, kNN, YSA gibi sınıflandırıcılardır. Bu sınıflandırıcıların başarılı biçimde işlem yapabilmeleri için literatürdeki başarılı manuel özellik çıkarma algoritmaları kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar oldukça başarılı olmasına rağmen medikal uygulamalarda kullanılacak kadar yeterli değillerdir. Bu sebeple optimizasyon algoritmaları yardımıyla en uygun özelliklerin belirlenmesi için bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmanın sonunda oldukça ilham verici sonuçlara ulaşılmıştır fakat her görüntü için yüksek başarı elde edilememiştir. Bazı görüntü tipleri için sorunlar oluşmuştur. Bunun üstesinden gelebilmek için otomatik özellik çıkarma ve sınıflandırma tekniği olan derin öğrenme üzerinde çalışılmıştır. CNN mimarileri tüm görüntülerden özellikleri otomatik olarak öğrendiğinden dolayı ve kendi içinde sınıflandırıcısını otomatik olarak eğittiği için oldukça başarılıdır. CNN mimarisinin parametrelerinin belirlenebilmesi için konvolüsyon katmanındaki özellik matris boyutlarının etkisi üzerine bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak, ön işleme etkisinin CNN başarısına olumlu ve olumsuz katkıları incelenmiştir. Son olarak literatürdeki diğer CNN mimarileri incelenmiş ve histopatolojik görüntü sınıflandırma problemi için veri kümemize uygulanmıştır. Tüm bunların ışığında yeni bir doğrusal CNN mimarisi geliştirilmiştir. Önerilen mimarinin sonuçları literatürdeki diğer son teknoloji ürünü algoritmalarından daha başarılıdır.

Histopatolojik görüntülerin semantik segmentasyonu bu alanda yapılabilecek en önemli katkı olarak görülmektedir. Çünkü bir makinenin bir insanın kanser olup olmadığına karar vermesi henüz kabul gören bir durum değildir. Bu sebeple bu sistemlerin doktorlara yardım etmesi şimdilik daha uygundur. Sınıflandırma algoritmaları

görüntülerle ilgili kesin yargılar sunmaktadır fakat kanserli bölgenin tipi, durumu ve lokasyonu hakkında detaylı bilgi içermezler. Kanserli bölgenin büyük bir alandaki küçük bir bölge olduğu düşünülduğünde bu durum doktorlara çok fazla vakit kazandırmaz. Semantik segmentasyon ise tüm görüntüyü özelliklerine göre renklendirdiği için insanlar tarafından oldukça kolay yorumlanabilmektedir. Histopatolojik görüntülerin semantik olarak segmente edilebilmesi için ilk olarak literatürdeki başarılı semantik segmentasyon çalışmaları incelenmiştir. Her algoritmanın güçlü ve zayıf tarafları belirlenmiştir. Bu algoritmaların güçlü taraflarının bizim problemimiz için uygun olup olmadığı denenmiştir. Sonuç olarak ise literatürdeki birçok yaklaşımın başarılı yönlerini birleştiren yeni bir derin CNN mimarisi önerilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ise önerilen algoritmanın diğer yöntemlere göre oldukça başarılı olduğu görülmektedir.

Tez çalışmasında son olarak ise histopatolojik görüntülerde incelenmesi gereken alanların otomatik olarak azaltılması için etkin bir yöntem sunulmuştur. Histopatolojik görüntülerin boyutları oldukça büyüktür ve bunların makine öğrenme programı ile analizi oldukça uzun zaman almaktadır. Bu sürenin azaltılabilmesi için kanserli ve kanser tehlikesi olabilecek bölgelere zarar vermeden oldukça hızlı biçimde azaltılması faydalı olmaktadır. Bu amaçla bu kısımda alan azaltması algoritması önerilmiştir. Önerilen algoritma 6-7 saniye içerisinde tüm görüntüde yaklaşık olarak 99% oranlarında alan azalması sağlamaktadır.

5.2 Öneriler

Tez çalışması boyunca yapılan araştırmalar ve uygulanan deneyler sonucunda aşağıdaki öneriler gelecekte uygulanacak çalışmalar için oldukça faydalı ve ışık tutucu olacaktır.

- Tam boyutlu histopatolojik görüntülerin boyutları oldukça büyüktür ve piyasadaki birçok GPU bu kadar büyük bir veriyi tek seferde işleyemez. Bu sebeple görüntülerin tek parça işlenmesi için çeşitli yöntemler üzerinde çalışılabilir.
- Donanım yetersizliğinden dolayı görüntü parçalara ayrılarak işlenecekse görüntülerin birleştirilmesi için başarılı bir yöntem üzerinde çalışılmalıdır. Özellikle süper piksel tabanlı yöntemler bu işlem için kullanılabilir.

- Sınıflandırma işleminin daha görsel olması için çeşitli algoritmalar ve görselleştirme teknikleri üzerine çalışılırsa sınıflandırma sonuçlarının uzmanlar tarafından yorumlanması daha kolay olur.
- Hücre tespiti çalışmalarının daha ilerisine geçebilmek için hücrelerin takip edilmesi ve mitozu her aşamasının takip edilen hücreler üzerinde yakalanmasının oldukça faydalı olacağı düşünülmektedir.
- Histopatolojik görüntüler genellikle arka plan dahil edildiğinde 4 adet sınıftan oluşmaktadır. Bu sınıflar içerisinde en fazla nesne hücre sınıfına aittir. Hücre farklılıklarının vurgulanması için instance segmentasyon işlemi farklı bir bakış açısı olarak sunulabilir.



KAYNAKLAR

- Abdelsamea, M. M., Pitiot, A., Grineviciute, R. B., Besusparis, J., Laurinavicius, A. ve Ilyas, M., 2019, A cascade-learning approach for automated segmentation of tumour epithelium in colorectal cancer, *Expert Systems with Applications*, 118, 539-552.
- Adesina, A., Chumba, D., Nelson, A. M., Orem, J., Roberts, D. J., Wabinga, H., Wilson, M. ve Rebbeck, T. R., 2013, Improvement of pathology in sub-Saharan Africa, *Lancet Oncology*, 14 (4), E152-E157.
- Adiga, P. S. U. ve Chaudhuri, B. B., 1999, Efficient cell segmentation tool for confocal microscopy tissue images and quantitative evaluation of FISH signals, *Microscopy Research and Technique*, 44 (1), 49-68.
- Al-Kadi, O. S., 2010, Texture measures combination for improved meningioma classification of histopathological images, *Pattern Recognition*, 43 (6), 2043-2053.
- Al-Kadi, O. S., 2015, A multiresolution clinical decision support system based on fractal model design for classification of histological brain tumours, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 41, 67-79.
- Al-Kofahi, Y., Lassoued, W., Lee, W. ve Roysam, B., 2010, Improved Automatic Detection and Segmentation of Cell Nuclei in Histopathology Images, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 57 (4), 841-852.
- Albarqouni, S., Baur, C., Achilles, F., Belagiannis, V., Demirci, S. ve Navab, N., 2016, AggNet: Deep Learning From Crowds for Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 35 (5), 1313-1321.
- Albreghsen, F., Nielsen, B. ve Danielsen, H. E., 2000, Adaptive gray level run length features from class distance matrices, *15th International Conference on Pattern Recognition, Vol 3, Proceedings*, 738-741.
- Altunbay, D., Cigir, C., Sokmensuer, C. ve Gunduz-Demir, C., 2010, Color Graphs for Automated Cancer Diagnosis and Grading, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 57 (3), 665-674.
- Badrinarayanan, V., Kendall, A. ve Cipolla, R., 2017, SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation, *Ieee Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 39 (12), 2481-2495.
- Bamford, P. ve Lovell, B., 1998, Unsupervised cell nucleus segmentation with active contours, *Signal Processing*, 71 (2), 203-213.
- Bayramoglu, N., Kannala, J. ve Heikkila, J., 2016, Deep Learning for Magnification Independent Breast Cancer Histopathology Image Classification, *2016 23rd International Conference on Pattern Recognition (Icpr)*, 2440-2445.
- Bejnordi, B. E., Veta, M., van Diest, P. J., van Ginneken, B., Karssemeijer, N., Litjens, G., van der Laak, J. A. W. M. ve Consortium, C., 2017, Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer, *Jama-Journal of the American Medical Association*, 318 (22), 2199-2210.
- Belien, J. A. M., Baak, J. P. A., vanDiest, P. J. ve vanGinkel, A. H. M., 1997, Counting mitoses by image processing in Feulgen stained breast cancer sections: The influence of resolution (vol 28, pg 135, 1997), *Cytometry*, 29 (2), 189-189.
- Benesty, J., Chen, J. D. ve Huang, Y. T., 2010, Study of the Widely Linear Wiener Filter for Noise Reduction, *2010 Ieee International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, 205-208.
- Bilgin, C., Demir, C., Nagi, C. ve Yener, B., 2007, Cell-graph mining for breast tissue modeling and classification, *2007 Annual International Conference of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Society, Vols 1-16*, 5311-5314.
- Blose, S. H., 1979, Ten-nanometer filaments and mitosis: Maintenance of structural continuity in dividing endothelial cells, *Cell Biology*, 76 (7), 5.
- Boland, M. V., Markey, M. K. ve Murphy, R. F., 1998, Automated recognition of patterns characteristic of subcellular structures in fluorescence microscopy images, *Cytometry*, 33 (3), 366-375.
- Bose, E., Maganti, S., Bowles, K. H., Brueshoff, B. L. ve Monsen, K. A., 2019, Machine Learning Methods for Identifying Critical Data Elements in Nursing Documentation, *Nurs Res*, 68 (1), 65-72.
- Chakravarty, A. ve Sivaswamy, J., 2018, RACE-net: A Recurrent Neural Network for Biomedical Image Segmentation, *IEEE J Biomed Health Inform*.
- Chang, H., Zhou, Y., Spellman, P. ve Parvin, B., 2013, Stacked Predictive Sparse Coding for Classification of Distinct Regions in Tumor Histopathology, *2013 Ieee International Conference on Computer Vision (Iccv)*, 169-176.

- Chen, H., Qi, X. J., Yu, L. Q. ve Heng, P. A., 2016, DCAN: Deep Contour-Aware Networks for Accurate Gland Segmentation, *2016 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 2487-2496.
- Chen, H., Qi, X. J., Yu, L. Q., Dou, Q., Qin, J. ve Heng, P. A., 2017, DCAN: Deep contour-aware networks for object instance segmentation from histology images, *Medical Image Analysis*, 36, 135-146.
- Cheng, Y. H., Cai, R., Li, Z. W., Zhao, X. ve Huang, K. Q., 2017, Locality-Sensitive Deconvolution Networks with Gated Fusion for RGB-D Indoor Semantic Segmentation, *30th Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr 2017)*, 1475-1483.
- Ciresan, D. C., Giusti, A., Gambardella, L. M. ve Schmidhuber, J., 2013, Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images with Deep Neural Networks, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - Miccai 2013, Pt Ii*, 8150, 411-418.
- Cosio, F. A., Vega, L., Becerra, A. H., Melendez, R. P. ve Corkidi, G., 2001, Automatic identification of metaphase spreads and nuclei using neural networks, *Medical & Biological Engineering & Computing*, 39 (3), 391-396.
- Costa, A. F., Humpire-Mamani, G. ve Traina, A. J. M., 2012, An Efficient Algorithm for Fractal Analysis of Textures, *2012 25th SIBGRAPI Conference on Graphics, Patterns and Images*, 39-46.
- Coudray, N., Ocampo, P. S., Sakellaropoulos, T., Narula, N., Snuderl, M., Fenyó, D., Moreira, A. L., Razavian, N. ve Tsirigos, A., 2018, Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning, *Nature Medicine*, 24 (10), 1559-+.
- Cruz-Roa, A., Basavanthally, A., Gonzalez, F., Gilmore, H., Feldman, M., Ganesan, S., Shih, N., Tomaszewski, J. ve Madabhushi, A., 2014, Automatic detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with Convolutional Neural Networks, *Medical Imaging 2014: Digital Pathology*, 9041.
- Cruz-Roa, A. A., Ovalle, J. E. A., Madabhushi, A. ve Osorio, F. A. G., 2013, A Deep Learning Architecture for Image Representation, Visual Interpretability and Automated Basal-Cell Carcinoma Cancer Detection, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - Miccai 2013, Pt Ii*, 8150, 403-410.
- Cseke, I., 1992, A Fast Segmentation Scheme for White Blood-Cell Images, *11th Iapr International Conference on Pattern Recognition, Proceedings, Vol Iii*, 530-533.
- Dalal, N. ve Triggs, B., 2005, Histograms of oriented gradients for human detection, *2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, Vol 1, Proceedings*, 886-893.
- Das, A., Nair, M. S. ve Peter, S. D., 2019, Sparse Representation Over Learned Dictionaries on the Riemannian Manifold for Automated Grading of Nuclear Pleomorphism in Breast Cancer, *Ieee Transactions on Image Processing*, 28 (3), 1248-1260.
- de Solorzano, C. O., Rodriguez, E. G., Jones, A., Pinkel, D., Gray, J. W., Sudar, D. ve Lockett, S. J., 1999, Segmentation of confocal microscope images of cell nuclei in thick tissue sections, *Journal of Microscopy*, 193, 212-226.
- Diaz, G. ve Romero, E., 2012, Micro-structural tissue analysis for automatic histopathological image annotation, *Microscopy Research and Technique*, 75 (3), 343-358.
- Ding, H., Zhou, S. H. K. ve Chellappa, R., 2017, FaceNet2ExpNet: Regularizing a Deep Face Recognition Net for Expression Recognition, *2017 12th Ieee International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition (Fg 2017)*, 118-126.
- Dohi, O., Yagi, N., Majima, A., Horii, Y., Kitaichi, T., Onozawa, Y., Suzuki, K., Tomie, A., Kimura-Tsuchiya, R., Tsuji, T., Yamada, N., Bito, N., Okayama, T., Yoshida, N., Kamada, K., Katada, K., Uchiyama, K., Ishikawa, T., Takagi, T., Handa, O., Konishi, H., Naito, Y., Yanagisawa, A. ve Itoh, Y., 2017, Diagnostic ability of magnifying endoscopy with blue laser imaging for early gastric cancer: a prospective study, *Gastric Cancer*, 20 (2), 297-303.
- Doyle, S., Rodriguez, C., Madabhushi, A., Tomaszewski, J. ve Feldman, M., 2006, Detecting prostatic adenocarcinoma from digitized histology using a multi-scale hierarchical classification approach, *2006 28th Annual International Conference of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Society, Vols 1-15*, 5558-+.
- Doyle, S., Agner, S., Madabhushi, A., Feldman, M. ve Tomaszewski, J., 2008, Automated grading of breast cancer histopathology using spectral clustering with textural and architectural image features, *2008 Ieee International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, Vols 1-4*, 496-+.
- Dundar, M. M., Badve, S., Bilgin, G., Raykar, V., Jain, R., Sertel, O. ve Gurcan, M. N., 2011, Computerized Classification of Intraductal Breast Lesions Using Histopathological Images, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 58 (7), 1977-1984.
- Ehteshami Bejnordi, B., Veta, M., Johannes van Diest, P., van Ginneken, B., Karssemeijer, N., Litjens, G., van der Laak, J., the, C. C., Hermsen, M., Manson, Q. F., Balkenhol, M., Geessink, O., Stathonikos, N., van Dijk, M. C., Bult, P., Beca, F., Beck, A. H., Wang, D., Khosla, A., Gargeya, R., Irshad, H.,

- Zhong, A., Dou, Q., Li, Q., Chen, H., Lin, H. J., Heng, P. A., Hass, C., Bruni, E., Wong, Q., Halici, U., Oner, M. U., Cetin-Atalay, R., Berseth, M., Khvatkov, V., Vylegzhanin, A., Kraus, O., Shaban, M., Rajpoot, N., Awan, R., Sirinukunwattana, K., Qaiser, T., Tsang, Y. W., Tellez, D., Annuscheit, J., Hufnagl, P., Valkonen, M., Kartasalo, K., Latonen, L., Ruusuvoori, P., Liimatainen, K., Albarqouni, S., Mungal, B., George, A., Demirci, S., Navab, N., Watanabe, S., Seno, S., Takenaka, Y., Matsuda, H., Ahmady Phoulady, H., Kovalev, V., Kalinovsky, A., Liauchuk, V., Bueno, G., Fernandez-Carrobles, M. M., Serrano, I., Deniz, O., Racoceanu, D. ve Venancio, R., 2017, Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer, *JAMA*, 318 (22), 2199-2210.
- Everitt, S., Ball, D., Hicks, R. J., Callahan, J., Plumridge, N., Trinh, J., Herschtal, A., Kron, T. ve Mac Manus, M., 2017, Prospective Study of Serial Imaging Comparing Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET) and Fluorothymidine PET During Radical Chemoradiation for Non-Small Cell Lung Cancer: Reduction of Detectable Proliferation Associated With Worse Survival, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 99 (4), 947-955.
- Fakhry, A., Zeng, T. ve Ji, S. W., 2017, Residual Deconvolutional Networks for Brain Electron Microscopy Image Segmentation, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 36 (2), 447-456.
- Farre, X. ve Kibera, J., 2018, The untapped potential of digital pathology in prostate cancer diagnosis and medical education in sub-Saharan Africa, *African Journal of Urology*, 24 (1), 54-55.
- Fukushima, K., 1980, Neocognitron: a self organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position, *Biol Cybern*, 36 (4), 193-202.
- Gallardo, G., Yang, F., Ianzini, F., Mackey, M. A. ve Sonka, M., 2004, Mitotic cell recognition with hidden Markov models, *Medical Imaging 2004: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display*, 5367, 661-668.
- Garrido, A. ve de la Blanca, N. P., 2000, Applying deformable templates for cell image segmentation, *Pattern Recognition*, 33 (5), 821-832.
- George, L. E. ve Sager, K. H., 2007, Breast Cancer Diagnosis Using Multi-Fractal Dimension Spectra, *Icspc: 2007 Ieee International Conference on Signal Processing and Communications, Vols 1-3, Proceedings*, 592-+.
- Goulart, J. T., Bassani, R. A. ve Bassani, J. W. M., 2017, Application based on the Canny edge detection algorithm for recording contractions of isolated cardiac myocytes, *Computers in Biology and Medicine*, 81, 106-110.
- Gummesson, A., Arvidsson, I., Ohlsson, M., Overgaard, N. C., Krzyzanowska, A., Heyden, A., Bjartell, A. ve Astrom, K., 2017, Automatic Gleason grading of HE stained microscopic prostate images using deep convolutional neural networks, *Medical Imaging 2017: Digital Pathology*, 10140.
- Gurcan, M. N., Boucheron, L. E., Can, A., Madabhushi, A., Rajpoot, N. M. ve Yener, B., 2009, Histopathological Image Analysis: A Review, *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2, 147-171.
- He, K. M., Zhang, X. Y., Ren, S. Q. ve Sun, J., 2016, Deep Residual Learning for Image Recognition, *2016 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 770-778.
- Hofman, P., Lucas, S., Jouvion, G., Tauziède-Espariat, A., Chretien, F. ve Cathomas, G., 2017, Pathology of infectious diseases: what does the future hold?, *Virchows Archiv*, 470 (5), 483-492.
- Hou, L., Samaras, D., Kurc, T. M., Gao, Y., Davis, J. E. ve Saltz, J. H., 2016, Patch-based Convolutional Neural Network for Whole Slide Tissue Image Classification, *2016 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 2424-2433.
- Hou, L., Nguyen, V., Kanevsky, A. B., Samaras, D., Kurc, T. M., Zhao, T. H., Gupta, R. R., Gao, Y., Chen, W. J., Foran, D. ve Saltz, J. H., 2019, Sparse autoencoder for unsupervised nucleus detection and representation in histopathology images, *Pattern Recognition*, 86, 188-200.
- Huang, P., Park, S., Yan, R. K., Lee, J., Chu, L. C., Lin, C. T., Hussien, A., Rathmell, J., Thomas, B., Chen, C., Hales, R., Ettinger, D. S., Brock, M., Hu, P., Fishman, E. K., Gabrielson, E. ve Lam, S., 2018, Added Value of Computer-aided CT Image Features for Early Lung Cancer Diagnosis with Small Pulmonary Nodules: A Matched Case-Control Study, *Radiology*, 286 (1), 286-295.
- Huang, P. W. ve Lee, C. H., 2009, Automatic Classification for Pathological Prostate Images Based on Fractal Analysis, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 28 (7), 1037-1050.
- Huang, Y., Zheng, H., Liu, C., Ding, X. H. ve Rohde, G. K., 2017, Epithelium-Stroma Classification via Convolutional Neural Networks and Unsupervised Domain Adaptation in Histopathological Images, *Ieee Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21 (6), 1625-1632.
- Huh, S. ve Chen, M., 2011, Detection of Mitosis within a Stem Cell Population of High Cell Confluence in Phase-Contrast Microscopy Images, *2011 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 1033-1040.

- Huh, S., Ker, D. F., Bise, R., Chen, M. ve Kanade, T., 2011a, Automated mitosis detection of stem cell populations in phase-contrast microscopy images, *IEEE Trans Med Imaging*, 30 (3), 586-596.
- Huh, S., Ker, D. F. E., Bise, R., Chen, M. ve Kanade, T., 2011b, Automated Mitosis Detection of Stem Cell Populations in Phase-Contrast Microscopy Images, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 30 (3), 586-596.
- Hwang, H. G., Choi, H. J., Kang, B. D., Yoon, H. K., Kim, H. C., Kim, S. K. ve Choi, H. K., 2005, Classification of breast tissue images based on wavelet transform using discriminant analysis, neural network and SVM, *Healthcom 2005: 7th International Workshop on Enterprise Networking and Computing in Healthcare Industry, Proceedings*, 345-349.
- Irshad, H., 2013, Automated mitosis detection in histopathology using morphological and multi-channel statistics features, *J Pathol Inform*, 4, 10.
- Irshad, H., Jalali, S., Roux, L., Racoceanu, D., Hwee, L. J., Naour, G. L. ve Capron, F., 2013, Automated mitosis detection using texture, SIFT features and HMAX biologically inspired approach, *J Pathol Inform*, 4 (Suppl), S12.
- Irshad, H., Gouaillard, A., Roux, L. ve Racoceanu, D., 2014, Multispectral band selection and spatial characterization: Application to mitosis detection in breast cancer histopathology, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 38 (5), 390-402.
- Isaksson, J., Arvidsson, I., Astrom, K. ve Heyden, A., 2017, Semantic Segmentation of Microscopic Images of H&E Stained Prostatic Tissue using CNN, *2017 International Joint Conference on Neural Networks (Ijcn)*, 1252-1256.
- Jamaluddin, M. F., Fauzi, M. F. A. ve Abas, F. S., 2017, Tumor detection and whole slide classification of H&E lymph node images using convolutional neural network, *2017 Ieee International Conference on Signal and Image Processing Applications (Icsipa)*, 90-95.
- Janowczyk, A., Doyle, S., Gilmore, H. ve Madabhushi, A., 2018, A resolution adaptive deep hierarchical (RADHical) learning scheme applied to nuclear segmentation of digital pathology images, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering-Imaging and Visualization*, 6 (3), 270-276.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J. Q. ve Thun, M. J., 2007, Cancer statistics, 2007, *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 57 (1), 43-66.
- Ji, S. W., Xu, W., Yang, M. ve Yu, K., 2013, 3D Convolutional Neural Networks for Human Action Recognition, *Ieee Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 35 (1), 221-231.
- Kalinathan, L., Kathavarayan, R. S., Nagendram, D., Vij, M. ve Rela, M., 2018, Segmentation of hepatocellular carcinoma and dysplastic liver tumors in histopathology images using area based adaptive expectation maximization, *Multimedia Tools and Applications*, 77 (2), 1761-1782.
- Kalkan, H., Nap, M., Duin, R. P. W. ve Loog, M., 2012, Automated Classification of Local Patches in Colon Histopathology, *2012 21st International Conference on Pattern Recognition (Icpr 2012)*, 61-64.
- Kaman, E. J., Smeulders, A. W. M., Verbeek, P. W., Young, I. T. ve Baak, J. P. A., 1984, Image-Processing for Mitoses in Sections of Breast-Cancer - a Feasibility Study, *Cytometry*, 5 (3), 244-249.
- Khazendar, S., Sayasneh, A., Am, H. A. A., Du, H., Er, J. K., Ferrara, L., Timmerman, D., Jassim, S. ve Bourne, T., 2015, Automated characterisation of ultrasound images of ovarian tumours: the diagnostic accuracy of a support vector machine and image processing with a local binary pattern operator, *Facts Views and Vision in Obgyn*, 7 (1), 7-15.
- Kong, H., Gurcan, M. ve Belkacem-Boussaid, K., 2011, Partitioning Histopathological Images: An Integrated Framework for Supervised Color-Texture Segmentation and Cell Splitting, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 30 (9), 1661-1677.
- Kothari, S., Phan, J. H., Young, A. N. ve Wang, M. D., 2013, Histological image classification using biologically interpretable shape-based features, *Bmc Medical Imaging*, 13.
- Krishnan, M. M. R., Shah, P., Chakraborty, C. ve Ray, A. K., 2012, Statistical Analysis of Textural Features for Improved Classification of Oral Histopathological Images, *Journal of Medical Systems*, 36 (2), 865-881.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I. ve Hinton, G. E., 2017, ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks, *Communications of the Acm*, 60 (6), 84-90.
- LeCun, Y., Boser, B., Denker, J. S., Henderson, D., Howard, R. E., Hubbard, W. ve Jackel, L. D., 1989, Backpropagation Applied to Handwritten Zip Code Recognition, *Neural Computation*, 1 (4), 541-551.
- Lecun, Y., Bottou, L., Bengio, Y. ve Haffner, P., 1998, Gradient-based learning applied to document recognition, *Proceedings of the Ieee*, 86 (11), 2278-2324.
- LeCun, Y., Bengio, Y. ve Hinton, G., 2015, Deep learning, *Nature*, 521 (7553), 436-444.
- LeCun, Y., 2016, Deep Learning & Convolutional Networks, *2015 Ieee Hot Chips 27 Symposium (Hcs)*.

- Li, K., Miller, E. D., Chen, M., Kanade, T., Weiss, L. E. ve Campbell, P. G., 2008, Cell population tracking and lineage construction with spatiotemporal context, *Medical Image Analysis*, 12 (5), 546-566.
- Liang, M. ve Hu, X. L., 2015, Recurrent Convolutional Neural Network for Object Recognition, *2015 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 3367-3375.
- Lin, G., Adiga, U., Olson, K., Guzowski, J. F., Barnes, C. A. ve Roysam, B., 2003, A hybrid 3D watershed algorithm incorporating gradient cues and object models for automatic segmentation of nuclei in confocal image stacks, *Cytometry Part A*, 56a (1), 23-36.
- Lin, G. S., Milan, A., Shen, C. H. ve Reid, I., 2017, RefineNet: Multi-Path Refinement Networks for High-Resolution Semantic Segmentation, *30th Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr 2017)*, 5168-5177.
- Lin, H., Chen, H., Dou, Q., Wang, L., Qin, J. ve Heng, P. A., 2018, ScanNet: A Fast and Dense Scanning Framework for Metastatic Breast Cancer Detection from Whole-Slide Image, *2018 Ieee Winter Conference on Applications of Computer Vision (Wacv 2018)*, 539-546.
- Litjens, G., Bandi, P., Ehteshami Bejnordi, B., Geessink, O., Balkenhol, M., Bult, P., Halilovic, A., Hermsen, M., van de Loo, R., Vogels, R., Manson, Q. F., Stathonikos, N., Baidoshvili, A., van Diest, P., Wauters, C., van Dijk, M. ve van der Laak, J., 2018, 1399 H&E-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: the CAMELYON dataset, *Gigascience*, 7 (6).
- Liu, A. A., Li, K. ve Kanade, T., 2010, Spatiotemporal Mitosis Event Detection in Time-Lapse Phase Contrast Microscopy Image Sequences, *2010 Ieee International Conference on Multimedia and Expo (Icme 2010)*, 161-166.
- Liu, A. A., Li, K. ve Kanade, T., 2012a, A semi-Markov model for mitosis segmentation in time-lapse phase contrast microscopy image sequences of stem cell populations, *IEEE Trans Med Imaging*, 31 (2), 359-369.
- Liu, A. A., Li, K. ve Kanade, T., 2012b, A Semi-Markov Model for Mitosis Segmentation in Time-Lapse Phase Contrast Microscopy Image Sequences of Stem Cell Populations, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 31 (2), 359-369.
- Liu, A. A., Hao, T., Gao, Z., Su, Y. T. ve Yang, Z. X., 2013a, Sequential sparse representation for mitotic event recognition, *Electronics Letters*, 49 (14), 869-870.
- Liu, A. A., Hao, T., Gao, Z., Su, Y. T. ve Yang, Z. X., 2013b, Nonnegative Mixed-Norm Convex Optimization for Mitotic Cell Detection in Phase Contrast Microscopy, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*.
- Liu, A. A., Gao, Z., Hao, T., Su, Y. T. ve Yang, Z. X., 2014, Sparse Coding Induced Transfer learning for HEP-2 Cell Classification, *Bio-Medical Materials and Engineering*, 24 (1), 237-243.
- Long, J., Shelhamer, E. ve Darrell, T., 2015, Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation, *2015 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 3431-3440.
- Loukas, C., Kostopoulos, S., Tanoglidi, A., Glotsos, D., Sfikas, C. ve Cavouras, D., 2013, Breast cancer characterization based on image classification of tissue sections visualized under low magnification, *Comput Math Methods Med*, 2013, 829461.
- Lu, C., Ji, M. Y., Ma, Z. ve Mandal, M., 2015, Automated image analysis of nuclear atypia in high-power field histopathological image, *Journal of Microscopy*, 258 (3), 233-240.
- Ma, B. Y., Ban, X. J., Wang, Y. ve Liu, X., 2016, Recognition of Blacklisted Vehicle Based on Sift Feature, *Proceedings of 2016 4th Ieee International Conference on Cloud Computing and Intelligence Systems (Ieee Ccis 2016)*, 456-460.
- Malik, B., Rath, G. ve Goyal, A. K., 2014, Are the anatomical sites for vaccine administration selected judiciously?, *International Immunopharmacology*, 19 (1), 17-26.
- Malon, C. D. ve Cosatto, E., 2013, Classification of mitotic figures with convolutional neural networks and seeded blob features, *J Pathol Inform*, 4, 9.
- Malpica, N., deSolorzano, C. O., Vaquero, J. J., Santos, A., Vallcorba, I., GarciaSagredo, J. M. ve delPozo, F., 1997, Applying watershed algorithms to the segmentation of clustered nuclei, *Cytometry*, 28 (4), 289-297.
- Maturana, D. ve Scherer, S., 2015, VoxNet: A 3D Convolutional Neural Network for Real-Time Object Recognition, *2015 Ieee/Rsj International Conference on Intelligent Robots and Systems (Iros)*, 922-928.
- Mehta, S., Mercan, E., Bartlett, J., Weaver, D., Elmore, J. ve Shapiro, L., 2018, Learning to Segment Breast Biopsy Whole Slide Images, *2018 Ieee Winter Conference on Applications of Computer Vision (Wacv 2018)*, 663-672.
- Nayak, N., Chang, H., Borowsky, A., Spellman, P. ve Parvin, B., 2013, Classification of Tumor Histopathology Via Sparse Feature Learning, *2013 Ieee 10th International Symposium on Biomedical Imaging (Isbi)*, 1348-1351.

- Nisihara, R., Machoski, M. C. C., Neppel, A., Maestri, C. A., Messias-Reason, I. ve Skare, T. L., 2018, Anti-nuclear antibodies in patients with breast cancer, *Clinical and Experimental Immunology*, 193 (2), 178-182.
- Noh, H., Hong, S. ve Han, B., 2015, Learning Deconvolution Network for Semantic Segmentation, *2015 Ieee International Conference on Computer Vision (Iccv)*, 1520-1528.
- Orlov, N. V., Chen, W. W., Eckley, D. M., Macura, T. J., Shamir, L., Jaffe, E. S. ve Goldberg, I. G., 2010, Automatic Classification of Lymphoma Images With Transform-Based Global Features, *Ieee Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 14 (4), 1003-1013.
- Ozdemir, E. ve Gunduz-Demir, C., 2013, A Hybrid Classification Model for Digital Pathology Using Structural and Statistical Pattern Recognition, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 32 (2), 474-483.
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2018a, Comparison of HOG, MSER, SIFT, FAST, LBP and CANNY features for cell detection in histopathological images, *Helix*, 8 (3), 3321-3325.
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2018b, Effective histopathological image area reduction method for real-time applications, *Journal of Electronic Imaging*, 27 (5).
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018a, A convolutional neural network model for semantic segmentation of mitotic events in microscopy images, *Neural Computing and Applications*.
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018b, Application of Feature Extraction and Classification Methods for Histopathological Image using GLCM, LBP, LBGLCM, GLRLM and SFTA, *Procedia Computer Science*, 132, 40-46.
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018c, Effects of Histopathological Image Pre-processing on Convolutional Neural Networks, *Procedia Computer Science*, 132, 396-403.
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2019, Cell-type based semantic segmentation of histopathological images using deep convolutional neural networks, *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 0 (0).
- Pal, K. K. ve Sudeep, K. S., 2016, Preprocessing for Image Classification by Convolutional Neural Networks, *2016 Ieee International Conference on Recent Trends in Electronics, Information & Communication Technology (Rteict)*, 1778-1781.
- Pan, X. P., Li, L. Q., Yang, H. H., Liu, Z. B., Yang, J. X., Zhao, L. L. ve Fan, Y. X., 2017, Accurate segmentation of nuclei in pathological images via sparse reconstruction and deep convolutional networks, *Neurocomputing*, 229, 88-99.
- Paszke, A., Chaurasia, A., Kim, S. ve Culurciello, E., 2016. ENet: A Deep Neural Network Architecture for Real-Time Semantic Segmentation. arXiv e-prints. Erişim Adresi, <https://ui.adsabs.harvard.edu/#abs/2016arXiv160602147P>.
- Paul, A. ve Mukherjee, D. P., 2015, Mitosis Detection for Invasive Breast Cancer Grading in Histopathological Images, *Ieee Transactions on Image Processing*, 24 (11), 4041-4054.
- Petushi, S., Katsinis, C., Coward, C., Garcia, F. ve Tozeren, A., 2004, Automated identification of microstructures on histology slides, *2004 2ND IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMEDICAL IMAGING: MACRO TO NANO, VOLS 1 and 2*, 424-427.
- Qi, X., Xing, F. Y., Foran, D. J. ve Yang, L., 2012, Robust Segmentation of Overlapping Cells in Histopathology Specimens Using Parallel Seed Detection and Repulsive Level Set, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 59 (3), 754-765.
- Qu, A. P., Chen, J. M., Wang, L. W., Yuan, J. P., Yang, F., Xiang, Q. M., Maskey, N., Yang, G. F., Liu, J. ve Li, Y., 2014, Two-step segmentation of Hematoxylin-Eosin stained histopathological images for prognosis of breast cancer, *2014 Ieee International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (Bibm)*.
- Rabut, G. ve Ellenberg, J., 2004, Automatic real-time three-dimensional cell tracking by fluorescence microscopy, *Journal of Microscopy-Oxford*, 216, 131-137.
- Ramsay, D. T., Kent, J. C., Hartmann, R. A. ve Hartmann, P. E., 2005, Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging, *Journal of Anatomy*, 206 (6), 525-534.
- Raza, S. H., Parry, R. M., Moffitt, R. A., Young, A. N. ve Wang, M. D., 2011, An Analysis of Scale and Rotation Invariance in the Bag-of-Features Method for Histopathological Image Classification, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Miccai 2011, Pt Iii*, 6893, 66+.
- Rezaeilouyeh, H., Mollahosseini, A. ve Mahoor, M. H., 2016, Microscopic medical image classification framework via deep learning and shearlet transform, *J Med Imaging (Bellingham)*, 3 (4), 044501.
- Robboy, S. J., Weintraub, S., Horvath, A. E., Jensen, B. W., Alexander, C. B., Fody, E. P., Crawford, J. M., Clark, J. R., Cantor-Weinberg, J., Joshi, M. G., Cohen, M. B., Prystowsky, M. B., Bean, S. M., Gupta, S., Powell, S. Z., Speights, V. O., Gross, D. J., Black-Schaffer, W. S. ve Grp, W. P. W., 2013, Pathologist Workforce in the United States I. Development of a Predictive Model to Examine Factors Influencing Supply, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 137 (12), 1723-1732.

- Rodrigues, L. F., Naldi, M. C. ve Mari, J. F., 2017, Exploiting Convolutional Neural Networks and preprocessing techniques for HEP-2 cell classification in immunofluorescence images, *2017 30th Sibgrapi Conference on Graphics, Patterns and Images (Sibgrapi)*, 170-177.
- Ronneberger, O., Fischer, P. ve Brox, T., 2015, U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Pt Iii*, 9351, 234-241.
- Rosenblatt, F., 1958, The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain, *Psychol Rev*, 65 (6), 386-408.
- Rubin, C. I. ve Atweh, G. F., 2004, The role of stathmin in the regulation of the cell cycle, *Journal of Cellular Biochemistry*, 93 (2), 242-250.
- Sage, D., Neumann, F. R., Hediger, F., Gasser, S. M. ve Unser, M., 2005, Automatic tracking of individual fluorescence particles: Application to the study of chromosome dynamics, *Ieee Transactions on Image Processing*, 14 (9), 1372-1383.
- Saha, M. ve Chakraborty, C., 2018, Her2Net: A Deep Framework for Semantic Segmentation and Classification of Cell Membranes and Nuclei in Breast Cancer Evaluation, *Ieee Transactions on Image Processing*, 27 (5), 2189-2200.
- Sari, C. T. ve Gunduz-Demir, C., 2018, Unsupervised Feature Extraction via Deep Learning for Histopathological Classification of Colon Tissue Images, *IEEE Trans Med Imaging*.
- Scire, C. A., Epis, O., Codullo, V., Humby, F., Morbini, P., Manzo, A., Caporali, R., Pitzalis, C. ve Montecucco, C., 2007, Immunohistological assessment of the synovial tissue in small joints in rheumatoid arthritis: validation of a minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsy procedure, *Arthritis Research & Therapy*, 9 (5).
- Sertel, O., Kong, J., Lozanski, G., Shana'ah, A., Catalyurek, U., Saltz, J. ve Gurcan, M., 2008a, Texture classification using nonlinear color quantization: Application to histopathological image analysis, *2008 Ieee International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing, Vols 1-12*, 597-+.
- Sertel, O., Kong, J., Shimada, H., Catalyurek, U., Saltz, J. H. ve Gurcan, M., 2008b, Computer-aided prognosis of neuroblastoma: Classification of stromal development on whole-slide images, *Medical Imaging 2008: Computer-Aided Diagnosis, Pts 1 and 2*, 6915.
- Sertel, O., Kong, J., Catalyurek, U. V., Lozanski, G., Saltz, J. H. ve Gurcan, M. N., 2009, Histopathological Image Analysis Using Model-Based Intermediate Representations and Color Texture: Follicular Lymphoma Grading, *Journal of Signal Processing Systems for Signal Image and Video Technology*, 55 (1-3), 169-183.
- Sharma, H., Zerbe, N., Klempert, I., Hellwich, O. ve Hufnagl, P., 2017, Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 61, 2-13.
- Shi, J., Wu, J. J., Li, Y., Zhang, Q. ve Ying, S. H., 2017, Histopathological Image Classification With Color Pattern Random Binary Hashing-Based PCANet and Matrix-Form Classifier, *Ieee Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21 (5), 1327-1337.
- Siegel, R. L., Miller, K. D. ve Jemal, A., 2017, Cancer Statistics, 2017, *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 67 (1), 7-30.
- Simonyan, K. ve Zisserman, A., 2014. Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition. arXiv e-prints. Erişim Adresi, <https://ui.adsabs.harvard.edu/#abs/2014arXiv1409.1556S>.
- Sirinukunwattana, K., Raza, S. E. A., Tsang, Y. W., Snead, D. R. J., Cree, I. A. ve Rajpoot, N. M., 2016, Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 35 (5), 1196-1206.
- Sokouti, B., Haghypour, S. ve Tabrizi, A. D., 2014, A framework for diagnosing cervical cancer disease based on feedforward MLP neural network and ThinPrep histopathological cell image features, *Neural Computing & Applications*, 24 (1), 221-232.
- Sommer, C., Fiaschi, L., Hamprecht, F. A. ve Gerlich, D. W., 2012, Learning-based mitotic cell detection in histopathological images, *2012 21st International Conference on Pattern Recognition (Icpr 2012)*, 2306-2309.
- Song, Y., Zhang, L., Chen, S., Ni, D., Lei, B. ve Wang, T., 2015, Accurate Segmentation of Cervical Cytoplasm and Nuclei Based on Multiscale Convolutional Network and Graph Partitioning, *IEEE Trans Biomed Eng*, 62 (10), 2421-2433.
- Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C. ve Heutte, L., 2016, Breast cancer histopathological image classification using Convolutional Neural Networks, *2016 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, 2560-2567.

- Spyridonos, P., Ravazoula, P., Cavouras, D., Berberidis, K. ve Nikiforidis, G., 2001, Computer-based grading of haematoxylin-eosin stained tissue sections of urinary bladder carcinomas, *Medical Informatics and the Internet in Medicine*, 26 (3), 179-190.
- Su, H., Liu, F. J., Xie, Y. P., Xing, F. Y., Meyyappan, S. ve Yang, L., 2015a, Region Segmentation in Histopathological Breast Cancer Images Using Deep Convolutional Neural Network, *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, 55-58.
- Su, H., Xing, F. Y., Kong, X. F., Xie, Y. P., Zhang, S. T. ve Yang, L., 2015b, Robust Cell Detection and Segmentation in Histopathological Images Using Sparse Reconstruction and Stacked Denoising Autoencoders, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Pt Iii*, 9351, 383-390.
- Sudharshan, P. J., Petitjean, C., Spanhol, F., Oliveira, L. E., Heutte, L. ve Honeine, P., 2019, Multiple instance learning for histopathological breast cancer image classification, *Expert Systems with Applications*, 117, 103-111.
- Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y. Q., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., Erhan, D., Vanhoucke, V. ve Rabinovich, A., 2015a, Going Deeper with Convolutions, *2015 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 1-9.
- Szegedy, C., Wei, L., Yangqing, J., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., Erhan, D., Vanhoucke, V. ve Rabinovich, A., 2015b, Going deeper with convolutions, *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 1-9.
- Tabesh, A., Kumar, V. P., Pang, H. Y., Verbel, D., Kotsianti, A., Teverovskiy, M. ve Saidi, O., 2005, Automated prostate cancer diagnosis and Gleason grading of tissue microarrays, *Medical Imaging 2005: Image Processing, Pt 1-3*, 5747, 58-70.
- Tahir, M. A. ve Bouridane, A., 2006, Novel round-robin tabu search algorithm for prostate cancer classification and diagnosis using multispectral imagery, *Ieee Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 10 (4), 782-793.
- Tasoulis, D. K., Spyridonos, P., Pavlidis, N. G., Cavouras, D., Ravazoula, P., Nikiforidis, G. ve Vrahatis, M. N., 2003, Urinary bladder tumor grade diagnosis using on-line trained neural networks, *Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems, Pt 1, Proceedings*, 2773, 199-206.
- Tenkate, T. K., Belien, J. A. M., Smeulders, A. W. M. ve Baak, J. P. A., 1993, Method for Counting Mitoses by Image-Processing in Feulgen Stained Breast-Cancer Sections, *Cytometry*, 14 (3), 241-250.
- Teramoto, A., Tsukamoto, T., Kiriya, Y. ve Fujita, H., 2017, Automated Classification of Lung Cancer Types from Cytological Images Using Deep Convolutional Neural Networks, *Biomed Research International*.
- Teverovskiy, M., Kumar, V., Ma, J. S., Kotsianti, A., Verbel, D., Tabesh, A., Pang, H. Y., Vengrenyuk, Y., Fogarasi, S. ve Saidi, O., 2004, Improved prediction of prostate cancer recurrence based on an automated tissue image analysis system, *2004 2ND IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMEDICAL IMAGING: MACRO TO NANO, VOLS 1 and 2*, 257-260.
- Theera-Umpon, N. ve Gader, P. D., 2000, Training neural networks to count white blood cells via a minimum counting error objective function, *15th International Conference on Pattern Recognition, Vol 2, Proceedings*, 299-302.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. ve Jemal, A., 2015, Global Cancer Statistics, 2012, *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 65 (2), 87-108.
- Tosun, A. B. ve Gunduz-Demir, C., 2011, Graph Run-Length Matrices for Histopathological Image Segmentation, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 30 (3), 721-732.
- Turki, H., Ben Halima, M. ve Alimi, A. M., 2017, A Hybrid Method of Natural Scene Text Detection Using MSERs Masks in HSV Space Color, *Ninth International Conference on Machine Vision (Icmv 2016)*, 10341.
- Van Eycke, Y. R., Balsat, C., Verset, L., Debeir, O., Salmon, I. ve Decaestecker, C., 2018, Segmentation of glandular epithelium in colorectal tumours to automatically compartmentalise IHC biomarker quantification: A deep learning approach, *Medical Image Analysis*, 49, 35-45.
- Vu, T. H., Mousavi, H. S., Monga, V., Rao, U. K. A. ve Rao, G., 2015, Dfdl: Discriminative Feature-Oriented Dictionary Learning for Histopathological Image Classification, *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, 990-994.
- Vu, T. H., Mousavi, H. S., Monga, V., Rao, G. ve Rao, U. K. A., 2016, Histopathological Image Classification Using Discriminative Feature-Oriented Dictionary Learning, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 35 (3), 738-751.
- Waheed, S., Moffitt, R. A., Chaudry, Q., Young, A. N. ve Wang, M. D., 2007, Computer aided histopathological classification of cancer subtypes, *Proceedings of the 7th Ieee International Symposium on Bioinformatics and Bioengineering, Vols I and Ii*, 503-+.

- Wang, D. D., Hou, X. W., Xu, J. W., Yue, S. G. ve Liu, C. L., 2017, Traffic Sign Detection Using a Cascade Method With Fast Feature Extraction and Saliency Test, *Ieee Transactions on Intelligent Transportation Systems*, 18 (12), 3290-3302.
- Wang, H., Cruz-Roa, A., Basavanthally, A., Gilmore, H., Shih, N., Feldman, M., Tomaszewski, J., Gonzalez, F. ve Madabhushi, A., 2014a, Mitosis detection in breast cancer pathology images by combining handcrafted and convolutional neural network features, *J Med Imaging (Bellingham)*, 1 (3), 034003.
- Wang, H. Y., Xing, F. Y., Su, H., Stromberg, A. ve Yang, L., 2014b, Novel image markers for non-small cell lung cancer classification and survival prediction, *Bmc Bioinformatics*, 15.
- Wang, P., Hu, X. L., Li, Y. M., Liu, Q. Q. ve Zhu, X. J., 2016, Automatic cell nuclei segmentation and classification of breast cancer histopathology images, *Signal Processing*, 122, 1-13.
- Wu, B., Lu, S. T., Yu, H., Liao, R. F., Li, H., Zafitatisimo, B. V. L., Li, Y. S., Zhang, Y., Zhu, X. L., Liu, H. G., Xu, H. B., Huang, S. W. ve Cheng, Z., 2018, Gadolinium-chelate functionalized bismuth nanotheranostic agent for in vivo MRI/CT/PAI imaging-guided photothermal cancer therapy, *Biomaterials*, 159, 37-47.
- Wu, K. N., Gauthier, D. ve Levine, M. D., 1995, Live Cell Image Segmentation, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 42 (1), 1-12.
- Xie, Y., Xing, F., Kong, X., Su, H. ve Yang, L., 2015, Beyond Classification: Structured Regression for Robust Cell Detection Using Convolutional Neural Network, *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 9351, 358-365.
- Xing, F. Y., Su, H., Neltner, J. ve Yang, L., 2014, Automatic Ki-67 Counting Using Robust Cell Detection and Online Dictionary Learning, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 61 (3), 859-870.
- Xu, J., Luo, X. F., Wang, G. H., Gilmore, H. ve Madabhushi, A., 2016, A Deep Convolutional Neural Network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images, *Neurocomputing*, 191, 214-223.
- Xu, Y., Jia, Z. P., Wang, L. B., Ai, Y. Q., Zhang, F., Lai, M. D. ve Chang, E. I. C., 2017, Large scale tissue histopathology image classification, segmentation, and visualization via deep convolutional activation features, *Bmc Bioinformatics*, 18.
- Yang, F. X., Mackey, M. A., Ianzini, F., Gallardo, G. ve Sonka, M., 2005, Cell segmentation, tracking, and mitosis detection using temporal context, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - Miccai 2005, Pt 1*, 3749, 302-309.
- Yilmaz, H. H., Yazihan, N., Tunca, D., Sevinc, A., Olcayto, E. O., Ozgul, N. ve Tuncer, M., 2011, Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41 (1), 10-16.
- Zhang, G., Hsu, C. H. R., Lai, H. D. ve Zheng, X. H., 2018, Deep learning based feature representation for automated skin histopathological image annotation, *Multimedia Tools and Applications*, 77 (8), 9849-9869.
- Zhang, L., Lu, L., Nogues, I., Summers, R. M., Liu, S. X. ve Yao, J. H., 2017a, DeepPap: Deep Convolutional Networks for Cervical Cell Classification, *Ieee Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21 (6), 1633-1643.
- Zhang, R. J., Shen, J., Wei, F. S., Li, X. ve Sangaiah, A. K., 2017b, Medical image classification based on multi-scale non-negative sparse coding, *Artificial Intelligence in Medicine*, 83, 44-51.
- Zhang, X. F., Xing, F. Y., Su, H., Yang, L. ve Zhang, S. T., 2015, High-throughput histopathological image analysis via robust cell segmentation and hashing, *Medical Image Analysis*, 26 (1), 306-315.
- Zheng, Y. S., Jiang, Z. G., Xie, F. Y., Zhang, H. P., Ma, Y. B., Shi, H. Q. ve Zhao, Y., 2017, Feature extraction from histopathological images based on nucleus-guided convolutional neural network for breast lesion classification, *Pattern Recognition*, 71, 14-25.
- Zhou, Y., Chang, H., Barner, K., Spellman, P. ve Parvin, B., 2014, Classification of Histology Sections via Multispectral Convolutional Sparse Coding, *2014 Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr)*, 3081-3088.
- Zhu, R. K., Sui, D., Qin, H. ve Hao, A. M., 2017, An Extended Type Cell Detection and Counting Method based on FCN, *2017 Ieee 17th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (Bibe)*, 51-56.
- Zimmer, C., Labruyere, E., Meas-Yedid, V., Guillen, N. ve Olivo-Marin, J. C., 2002, Segmentation and tracking of migrating cells in videomicroscopy with parametric active contours: A tool for cell-based drug testing, *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 21 (10), 1212-1221.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Şaban ÖZTÜRK
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : KONAK/İZMİR – 08.09.1989
Telefon : +905065702451
Faks : -
e-mail : saban.ozturk@amasya.edu.tr

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Çınarlı Lisesi	2007
Üniversite	: Pamukkale Üniversitesi	2011
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi	2015
Doktora (Araştırma)	: Trento University (Italy)	2018 (3 ay)
Doktora (Araştırma)	: Graz University of Technology (Austria)	2019 (7 ay)
Doktora	: Konya Teknik Üniversitesi	2019

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2013-2014	Amasya Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2014-2018	Selçuk Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2018-	Amasya Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

UZMANLIK ALANI

Görüntü İşleme (Image Processing)
 Yapay Zeka (Artificial Intelligence)
 Makine Öğrenmesi (Machine Learning)
 Medikal Görüntü İşleme (Medical Image Processing)
 Görüntü Segmentasyonu (Image Segmentation)
 Örüntü Sınıflandırma (Pattern Classification)
 Derin Öğrenme (Deep Learning)
 Konvolüsyonel Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks)

YABANCI DİLLER

İngilizce – İleri Seviye

YAYINLAR

Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2015, Comparison of Edge Detection Algorithms for Texture Analysis on Glass Production, *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 195, 2675-2682. (Yüksek lisans tezinden yapılmıştır)
 Akdemir, B. ve Öztürk, Ş., 2015, Glass Surface Defects Detection with Wavelet Transforms, *International Journal of Materials, Mechanics and Manufacturing*, 3 (3), 170-173. (Yüksek lisans tezinden yapılmıştır)

- Akdemir, B., Kulaksız, A. A. ve Öztürk, Ş., 2016, A Novel Isolated Filter Built with One Transistor for Industrial Devices, *International Journal of Electronics and Electrical Engineering*, 226-230.
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2016, Novel BiasFeed cellular neural network model for glass defect inspection. 2016 International Conference on Control, Decision and Information Technologies (Codit): 366-371. (Yüksek lisans tezinden yapılmıştır)
- Ozturk, S. ve Akdemir B., 2017, Detection of PCB Soldering Defects using Template Based Image Processing Method, *International Journal of Intelligent Systems and Applications in Engineering*, 4 (5), 269-273.
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2017, Automatic leaf segmentation using grey wolf optimizer based neural network. 2017 *Electronics*: 1-6.
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2017, Control of a Real-Time Humanoid Robot Based on Gesture Detection, *Electronics World*, 123 (1975), 34-37.
- Ozturk, S., Ozkaya, U., Akdemir, B., Seyfi, L. ve Kulaksiz, A. A., 2017, Combining different image parts of instruments with image mosaicing. 2017 4th International Scientific-Practical Conference Problems of Infocommunications. *Science and Technology (PIC S&T)*: 530-534.
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2018, Fuzzy logic-based segmentation of manufacturing defects on reflective surfaces, *Neural Computing & Applications*, 29 (8), 107-116. (Yüksek lisans tezinden yapılmıştır)
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2018, Effective histopathological image area reduction method for real-time applications, *Journal of Electronic Imaging*, 27 (5). (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Ozturk, S. ve Akdemir, B., 2018, Comparison of HOG, MSER, SIFT, FAST, LBP and CANNY features for cell detection in histopathological images, *Helix*, 8 (3), 3321-3325. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018, Phase classification of mitotic events using selective dictionary learning for stem cell populations, *Computers & Electrical Engineering*, 67, 25-37. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018, Real-time product quality control system using optimized Gabor filter bank, *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 96 (1-4), 11-19. (Yüksek lisans tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018, Effects of Histopathological Image Pre-processing on Convolutional Neural Networks, *Procedia Computer Science*, 132, 396-403. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018, Application of Feature Extraction and Classification Methods for Histopathological Image using GLCM, LBP, LBGLCM, GLRLM and SFTA, *Procedia Computer Science*, 132, 40-46. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2018, A convolutional neural network model for semantic segmentation of mitotic events in microscopy images, *Neural Computing and Applications*. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Ozkaya, U., Ozturk, S., Akdemir, B. ve Sevfi, L., 2018, An Efficient Retinal Blood Vessel Segmentation using Morphological Operations. 2018 2nd International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies (ISMSIT): 1-7.
- Öztürk, Ş., Özkaya U., Akdemir B. ve Seyfi L., 2018, Convolution Kernel Size Effect on Convolutional Neural Network in Histopathological Image Processing Applications. 2018 International Symposium on Fundamentals of Electrical Engineering (ISFEE), 1-5. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş., Özkaya U., Akdemir B. ve Seyfi L., 2018, Weighting and Classification of Image Features using Optimization Algorithms. 2018 International Symposium on Fundamentals of Electrical Engineering (ISFEE), 1-6. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2019, Cell-type based semantic segmentation of histopathological images using deep convolutional neural networks, *International Journal of Imaging Systems and Technology*. (Doktora tezinden yapılmıştır)
- Öztürk, Ş. ve Akdemir, B., 2019, HIC-NET: A Deep Convolutional Neural Network Model for Classification of Histopathological Images, *Computers & Electrical Engineering*. (Doktora tezinden yapılmıştır)