

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BULANIK YEREL BİLGİ C-ORTALAMALAR ALGORİTMASIYLA
HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLEME**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mustafa ÇETİN

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Elektronik Mühendisliği Programı

HAZİRAN 2019

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BULANIK YEREL BİLGİ C-ORTALAMALAR ALGORİTMASIYLA
HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLEME**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Mustafa ÇETİN
(504161215)**

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Elektronik Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tamer ÖLMEZ

HAZİRAN 2019

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 504161215 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Mustafa ÇETİN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “BULANIK YEREL BİLGİ C-ORTALAMALAR ALGORİTMASIYLA HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLEME” başlıklı tezini aşağıdaki imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Tamer ÖLMEZ**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Tamer ÖLMEZ**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Selçuk PAKER
İstanbul Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Songül VARLI
Yıldız Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : **MAYIS 2019**
Savunma Tarihi : **HAZİRAN 2019**





Aileme ve dostlarıma,



ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımnda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Abdulkadir Albayrak'a, Prof. Dr. Zümray Dokur'a, tez danışmanım Prof. Dr. Tamer Ölmez'e ve aileme teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Haziran 2019

Mustafa ÇETİN
Elektronik Mühendisi





İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	xi
SEMBOLLER	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET	xix
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı.....	7
1.3 Hipotez	8
2. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLER	11
2.1 Patoloji Bilimi	11
2.2 Histopatolojik Uygulamalar	11
2.2.1 Tespit işlemi.....	11
2.2.2 Takip işlemi	12
2.2.3 Bloklama.....	13
2.2.4 Kesme	14
2.2.5 Boyama.....	15
3. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERİN ANALİZİ.....	17
3.1 Histopatolojik Görüntülerin Bölütlenmesinde Kullanılan Renk Uzayları	17
3.1.1 KYM (Kırmızı, Yeşil, Mavi) renk uzayı	17
3.1.2 HSV (Hue, Saturation, Value) renk uzayı.....	17
3.1.3 XYZ renk uzayı	18
3.1.4 LAB renk uzayı	18
3.2 Bölütleme İçin Kullanılan Yöntemler	18
3.2.1 K-ortalamlar yöntemi.....	19
3.2.2 Bulanık c-ortalamlar yöntemi	22
3.2.3 Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemi.....	25
3.3 Önışlem Adımları	28
3.3.1 Görüntüyü ölçeklendirme	28
3.3.2 Filtreleme.....	28
3.4 Son İşlem Adımları.....	29
3.4.1 İkili yapıya ayırma işlemi	29
3.4.2 Morfolojik işlemler.....	29
3.4.2.1 Aşınma.....	29

3.4.2.2 Genişletme	30
3.4.2.3 Açma.....	30
3.4.2.4 Kapama.....	30
3.4.3 İkili büyük nesne analizi.....	30
3.4.4 Çekirdek olmayan nesnelerin ayrılması	31
4. BİLGİSAYAR BENZETİMİ.....	33
4.1 Bölütlenen Histopatolojik Veri Kümesi.....	33
4.2 Başarım Ölçütleri.....	35
4.3 Bölütleme Sonuçları	36
4.3.1 K-ortalamlar yöntemi ile bölütleme.....	38
4.3.2 Bulanık c-ortalamlar yöntemi ile bölütleme	40
4.3.3 Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemi ile bölütleme.....	42
4.3.4 Yapılan çalışmanın literatürdeki yöntemlerle karşılaştırılması	44
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR.....	49
ÖZGEÇMİŞ	55

KISALTMALAR

BCO	: Bulanık C-Ortalamalar
BDT	: Bilgisayar Destekli Teşhis
BYBCO	: Bulanık Yerel Bilgi C-Ortalamalar
CIE	: Commission Internationale de l'Eclairage
ERS	: Entropy Rate Superpixel
DBSCAN	: Density-Based Spatial Clustering of Application with Noise
F-O	: F-Ölçütü
GN	: Gerçek Negatif
GNO	: Gerçek Negatif Oranı
GP	: Gerçek Pozitif
GPO	: Gerçek Pozitif Oranı
HSV	: Hue, Saturation, Value (Renk, Doygunluk, Parlaklık)
Kİ	: Kesin İsbet
KO	: K-Ortalamalar
KYM	: Kırmızı, Yeşil, Mavi
nm	: nano metre
O	: Örtüşme
SLIC	: Simple Linear Iterative Clustering
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TPRS	: Topology Preserved Regular Superpixel
YN	: Yanlış Negatif
YP	: Yanlış Pozitif



SEMBOLLER

ε : Epsilon





ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1: K-ortalamalar yöntemi ile bölütlenen görüntülere ait başarımların ölçütü değerleri.	38
Çizelge 4.2: Bulanık c-ortalamalar yöntemi ile bölütlenen görüntülere ait başarımların ölçütü değerleri.....	40
Çizelge 4.3: Küme sayısı ve yerel pencere boyutuna göre bölütleme başarımları.	42
Çizelge 4.4: Literatürde aynı veri seti kullanılarak yapılan çalışmalara ait bölütleme başarımları.....	45



ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 : Formalin sıvısı kullanılarak yapılan tespit işlemi [28].	12
Şekil 2.2 : Dokunun parafin ile bloklanması [28].	13
Şekil 2.3 : Parafin ile bloklanmış doku [28].	14
Şekil 2.4 : Parafin blokların mikrotom cihazı ile kesimi [28].	14
Şekil 2.5 : Mikrotom ile elde edilen kesitin ılık su banyosundan geçirilmesi [28].	15
Şekil 2.6 : Hematoksilen ve Eosin ile boyanarak elde edilmiş Histopatolojik Görüntü (Hücre çekirdekleri mavi renge boyanırken kas ve diğer yapılar pembe renge boyanmıştır. Geniş beyaz alanlar ise işlemler sırasında çözünen yağ hücrelerine aittir.) [28].	16
Şekil 3.1 : K-ortalamlar algoritmasının işlem adımları	21
Şekil 3.2 : Bulanık c-ortalamlar yönteminin işlem adımları	24
Şekil 3.3 : Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yönteminin işlem adımları	27
Şekil 4.1 : Beck Laboratuvarı böbrek hücre karsinomu veri setinden üç adet histopatolojik görüntü ve bu görüntülere ait kesin referans görüntüleri [50].	34
Şekil 4.2 : Bölütleme algoritmasının işlem adımları	37
Şekil 4.3 : K-ortalamlar algoritması ile bölütleme adımları: (a) histopatolojik görüntü , (b) kümelenen görüntü, (c) ikili yapıya dönüştürülmüş görüntü, (d) morfolojik açma uygulanan görüntü, (e) bölütlenen görüntü, (f) kesin referans görüntüsü	39
Şekil 4.4 : Böbrek hücre karsinomuna ait hücre çekirdekleri	40
Şekil 4.5 : Bulanık c-ortalamlar algoritması ile yapılan bölütlemeye ait adımlar: (a) histopatolojik görüntü , (b) kümelenen görüntü, (c) ikili yapıya dönüştürülmüş görüntü, (d) morfolojik açma uygulanan görüntü, (e) bölütlenen görüntü, (f) kesin referans görüntüsü	41
Şekil 4.6 : Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritması ile bölütleme adımları: (a) histopatolojik görüntü , (b) kümelenen görüntü, (c) ikili yapıya dönüştürülmüş görüntü, (d) morfolojik açma uygulanan görüntü, (e) bölütlenen görüntü, (f) kesin referans görüntüsü	43



BULANIK YEREL BİLGİ C-ORTALAMALAR ALGORİTMASIYLA HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLEME

ÖZET

Günümüzün en ciddi sağlık problemlerinden biri olan kanser dünya üzerindeki ölüm sebepleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Farklı yaşlarda ve özelliklerde milyonlarca insan kanser türlerinden birine yakalanmakta ve birçoğu bu hastalık sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Kanser hastalığında en önemli hususlardan biri hastalığın erken safhalarda teşhis edilmesidir. Erken teşhisle hastalığın yenilmesi mümkün olabilmektedir. Kanser teşhisi ile ilgili çalışmalar yapan bilim dalı patoloji, bu alanda uzmanlaşan doktorlar patolog olarak adlandırılmaktadır. Hastalıklı dokuların incelenmesi zor ve zaman alıcı bir iş olduğundan kanserin erken teşhisinde patoloji bilimine önemli görevler düşmektedir. Ayrıca uzman doktorun tecrübesi doğru teşhis açısından önem arz etmektedir. Zaman zaman doktor tecrübesizliği nedeniyle hatalı teşhis ve tedaviler yapılabilmektedir.

Gelişen teknoloji sağlık alanına da her geçen gün yeni katkılar sunmaktadır. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle patolojik görüntülerin sayısal ortama aktarılabilmesi mümkün olmuştur. Sayısal ortama aktarılan görüntüler sayısal histopatolojik görüntü olarak adlandırılmaktadır. Histopatolojik görüntüler bir çok doktor tarafından ortak bir mekanda aynı anda incelenebilmekte ve bu durum hastalıkların teşhisinin daha isabetli olmasını sağlamaktadır. Ayrıca bu yöntem uzaktan bağlantı ile aynı ortamda bulunmayan patologların da desteklerinin alınabilmesini sağlamaktadır. Patolojik görüntülerin sayısallaştırılmasının bir diğer avantajı ise histopatolojik görüntülerin bilgisayar ortamında işlemeye uygun olmasıdır. Bu sayede doktorların üzerine düşen iş yükünü hafifletecek bilgisayar destekli teşhis sistemlerinin geliştirilmesi mümkün olmaktadır.

Kanserin teşhisi için hücre sel yapıların analizi büyük bir öneme sahiptir. Özellikle hücre çekirdeklerinin şekli, boyutu ve belirli bir alandaki sayısı kanserin teşhisinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle literatürde hücre sel yapıların bölütlenmesi ve elde edilen sonuçların yorumlanması üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bilgisayar destekli teşhis sistemlerinin ilk kademesini histopatolojik görüntünün işlenmesi ve hücre sel yapıların doğru bir şekilde bölütlenmesi oluşturur. Bu tez çalışmasında bilgisayar destekli teşhis sistemlerinin ilk kademesini oluşturacak şekilde görüntünün işlenmesine ve hücre çekirdeklerinin bölütlenmesine yönelik algoritmalar geliştirilmiştir.

Yapılan çalışmada ilk olarak histopatolojik görüntünün elde edilme süreci incelenmiştir. Bu süreçte hücre sel yapılar üzerinde hangi işlemlerin uygulandığı ve ne tür bozulmalar olduğu araştırılmıştır. İnceleme sonucu, kullanılacak yöntemlerin başarımını arttıracak değerlendirmeler yapılmıştır. Sonrasında görüntünün işlenmesi ve bölütlenmesi gerçekleştirilmiştir.

Bölütleme işleminde ilk olarak bölütleme süresini kısaltmak amacıyla histopatolojik görüntülerin boyutu küçültülmüştür. Bu işlem görüntüyü bozmayacak ve bölütleme başarımını azaltmayacak oranda yapılmıştır. Sonrasında görüntüye gürültüyü bastırırken aynı zamanda görüntünün keskinliğini koruyan medyan filtre uygulanmıştır. Uygulanan önışlem adımlarının ardından histopatolojik görüntüler üç farklı yöntem ile kümelenemiştir.

Görüntü öncelikle K-ortalamlar ve Bulanık C-ortalamlar yöntemleriyle kümelenemiştir. Bu yöntemlerle yapılan kümeleme işlemlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Her iki yöntemde de bölütleme için küme sayısı 2 olarak seçildiğinde çekirdeklerle birlikte hücre çeperleri de çekirdek olarak kümelenemiştir. Küme sayısı 4 olarak seçildiğinde ise birçok çekirdek, çekirdek olarak kümelenebilmemiştir. Görüntüler 3 kümeye ayrıldığında daha başarılı kümeleme sonucu elde edilmiştir. Ancak bu yöntemlerin homojen olmayan bazı hücre çekirdeklerini bölütleyemedikleri görülmüştür. Homojen olmayan yapıların düzgün bir şekilde kümelenebilmesine yönelik görüntüyü hem global hem de yerel olarak inceleyen Bulanık Yerel Bilgi C-ortalamlar Algoritmasının başarımı araştırılmıştır. Bu yöntem görüntünün incelenmesi esnasında yerel bir pencere kullanmakta ve o bölgedeki komşu pikselleri bir arada değerlendirmektedir. Pencere boyutunun değişimi kümeleme başarımını etkilemektedir. Yapılan analizlerde çeşitli pencere boyutları ve küme sayılarına göre testler gerçekleştirilmiş ve optimum pencere boyutu 3x3 ve küme sayısı 4 olarak tespit edilmiştir. Uygun boyutta seçilen yerel pencere ve Bulanık Yerel Bilgi C-ortalamlar Algoritması kümeleme başarımının oldukça artmasını sağlamıştır. Bu yöntemle homojen olmayan hücre çekirdekleri de doğru bir şekilde kümelenebilmiştir. Kümeleme sonrasında görüntü bölütleme başarımını arttıracak bazı son işlem adımlarıyla işlenmiştir.

Kümelenen görüntü ilk olarak morfolojik işlem uygulanabilecek şekilde ikili yapıya (binary) dönüştürülmüştür. Bu işlemin sonrasında görüntü, morfolojik aşınma ve genişletme işlemlerinin art arda uygulanması olan açma işlemine tabi tutulmuştur. Açma işlemi ile görüntü içindeki küçük nesnelere temizlenmesi sağlanmıştır. Ayrıca birbirine yakın olan ve temas eden çekirdeklerin bir miktar ayrılması sağlanmıştır. Açma işleminin ardından görüntüye ikili büyük nesne analizi uygulanmıştır. Analiz ile görüntü içindeki bütün nesnelere tespit edilmiş, hücre çekirdeği olamayacak kadar küçük nesnelere elenmiştir. Bazı hücrelerin temas etmesi veya üst üste gelmesi nedeniyle normalde çekirdek olamayacak kadar büyük yapılar bu hususlar göz önünde bulundurularak elenmemiştir. Çekirdek harici nesnelere elenmesi ile bölütleme işlemi sonlandırılmıştır.

Yapılan çalışmada algoritmaların bölütleme başarımlarının test edilmesi amacıyla Harvard Üniversitesi Beck Laboratuvarında elde edilen, aynı zamanda uzman doktorlar tarafından işaretlenmiş kesin referans görüntüleri bulunan, böbrek hücre karsinomuna ait veri seti kullanılmıştır. Veri setinde bulunan görüntülerden, daha önceki çalışmalarda da kullanılan 64 adet histopatolojik görüntünün bölütlenmesi yapılmıştır. Bölütleme başarımının ölçülmesi için daha önce bu veri seti kullanılarak yapılan çalışmalarla aynı başarımlar ölçümleri kullanılmıştır. K-ortalamlar Algoritması ile bölütlenen görüntüler için Gerçek Pozitif Oranı %65.91, Bulanık C-ortalamlar Algoritması ile yapılan bölütlemelerde Gerçek Pozitif Oranı %66.04 olarak hesaplanmıştır. Görüntüye uygulanan önışlem ve son işlem adımları sayesinde bu iki yöntemin başarımı literatürde daha önce yapılan çalışmalara göre daha yüksek

çıkılmıştır. Ayrıca hesaplanan diğer başarımlar ölçütleri Kesin İsalet, F-Ölçütü, Gerçek Negatif Oranı ve Örtüşme değerlerinde de iyileşmeler meydana gelmiştir. Çekirdek bölütlemesini daha yüksek başarımla gerçekleştiren Bulanık Yerel Bilgi C-ortalamlar Algoritması için ise Gerçek Pozitif Oranı %73.10 olarak hesaplanmıştır. Bu değer literatürde yapılmış diğer çalışmalarda elde edilen en başarılı sonuçlara oldukça yakındır. Ayrıca Gerçek Pozitif Oranı kendinden daha yüksek olan yöntemlerle karşılaştırıldığında Bulanık Yerel Bilgi C-ortalamlar Algoritması en yüksek Kesin İsalet, F-Ölçütü, Gerçek Negatif Oranı ve Örtüşme değerlerine sahiptir. Bu yöntemin çekirdekleri bölütlemeye oldukça başarılı olduğu görülmüştür.

Bu tez çalışmasında geliştirilen algoritmalarla hücre çekirdeklerinin başarılı bir şekilde bölütlenmesi sağlanmıştır. Gerçekleştirilen görüntü işleme adımları ve kümeleme algoritmaları bilgisayar destekli teşhis sistemlerinin ilk kademesini oluşturacak niteliktedir. Bu aşama sonrasında bölütlenen hücre çekirdeklerinin boyut, sayı ve şekillerini detaylı olarak yorumlayacak otonom sistemlerin oluşturulması mümkün olmaktadır.





FUZZY LOCAL INFORMATION C-MEANS ALGORITHM FOR HISTOPATHOLOGICAL IMAGE SEGMENTATION

SUMMARY

Cancer which is one of the most serious health problem of today is one of the leading causes of death in the world. Millions of people of different ages and characteristics develop one of the cancer types and many of them die from this disease. One of the most important issue for cancer is finding the disease at an early stage. It is more likely to overcome the disease with early diagnosis. The science which makes research on diagnosis of cancer is called as pathology and doctors specializing in this science are called as pathologists. Because the examination of diseased tissues is difficult and time consuming, the pathology science has an important role in early detection of cancer. Furthermore, the experience of the specialist doctor has great importance for the correct diagnosis. Sometimes, doctors may make misdiagnosis and malpractice because of inexperience.

Developing technology presents new contributions to health field every day. With the development of imaging techniques, it is possible to transfer pathological images to digital media. Images transferred to digital media are called digital histopathological images. Histopathological images can be examined by many doctors at the same time in a common place and this makes the diagnosis of diseases more accurate. Furthermore, opinion of the doctors who are far from consultation place can be got with the remote connection. Another advantage of digitization of pathological images is that histopathological images are suitable for processing on computer. With the aid of histopathological images, it is possible to develop computer aided diagnosis (CAD) systems that will reduce the workload on the doctors.

The analysis of cellular structures has a great importance for the diagnosis of cancer. Especially the number of nuclei in specified area, nuclei shape and size play a decisive role in the diagnosis of cancer. Owing to this reason, various studies have been carried out in the literature on the segmentation of cellular structures and the interpretation of the obtained results. The processing of the histopathological images and accurate segmentation of the cellular structures create the first stage of computer aided diagnosis systems. In this thesis study , algorithms for image processing and accurate segmentation of cell nuclei have been developed to form the first stage of computer aided diagnosis systems.

The process of obtaining the histopathological images is examined firstly in this thesis study. It has been investigated what processes are applied on cellular structures and what kind of artefacts occur during obtaining images. As a result of the examination, evaluations are made to enhance the performance of the methods to be used. After that, processing and segmentation of histopathological images are carried out.

Firstly, the size of the histopathological images is reduced in order to shorten the time of segmentation in the pre-processing stage. This down sampling is applied to the histopathological images in a such way that it does not reduce segmentation performance. Secondly, images are passed through a median filter that removes the noise while preserving the sharpness of the image. After the pre-processing steps, histopathological images are clustered with three different methods.

The histopathological images are firstly clustered with K-means and Fuzzy C-means Algorithms. These methods give similar clustering results that are very close to each other. In both two methods, when the number of clusters is selected as 2 for segmentation, the cell walls are clustered as nuclei. When the number of clusters is selected as 4 for segmentation, a lot of nuclei cannot be clustered as nuclei and they clustered as other cellular structures. When clustering is carried out with 3 clusters, more successful clustering results are obtained. However, it is observed that this methods cannot segment some non-homogenous cell nuclei. Non-homogenous cell nuclei contain pixels having the same color with other cell structures such as fat and blood tissues. Consequently, K-means and Fuzzy C-means which make global assessment during segmentation cannot sense these pixels. Also, some artifacts may be segmented as cell nuclei. For overcoming of this problem, a method considering not only global assessment but also information of local area is needed. Therefore, Fuzzy Local Information C-means Algorithm which combine general Fuzzy C-means Algorithm and information of local area is used for increasing the success of clustering. This method uses a local window during the examination of the image and evaluates the neighboring pixels in local window together. Changes in the size of the window affects the success of the clustering. For this reason, segmentation success of Fuzzy Local Information C-means Algorithm is analyzed in terms of cluster number and window size. In the analysis, the optimum window size is determined as 3x3 and the proper cluster number is 4. The optimum local window size and Fuzzy Local Information C-means Algorithm have significantly increased clustering performance. Moreover, non-homogeneous cell nuclei is clustered correctly. After clustering, the image is processed with some post-processing steps to enhance segmentation success.

At the post-processing step the clustered images are firstly converted into a binary structure as cell nuclei and background so that morphological processing can be applied. After that, morphological opening process which is an erosion followed by a dilation is utilized to binarized images. Small objects inside the images are cleared by opening process. In addition to this, cell nuclei which are close to each other or overlapping are separated in a small amount. After the opening process, binary large object analysis (BLOB) is applied to the opened images. All objects in the images are identified by BLOB analysis and objects which are small than a nuclei size are extracted from the image. Due to the some touching or overlapping cells, object that are larger than a normal nuclei size are not eliminated by taking these issues into consideration. Segmentation process is finished by extracting of non-nuclei objects from the image.

In this thesis study, the data set of kidney cell carcinoma obtained by Harvard University Beck Laboratory, which has the ground truth marked by specialist pathologists, is used to evaluate segmentation success. 64 histopathological images which are also used in previous studies are segmented from the dataset. The performance metrics which are same with previous works using same dataset are

chosen in order to measure the segmentation performance. The True Positive Rate (TPR) is 65.91% for the images segmented by K-means Algorithm and 66.04% for the images segmented by Fuzzy C-means Algorithm. Thanks to the pre-processing and post-processing steps applied to the image, the segmentation performance of these two methods is higher than the previous studies in the literature. Furthermore, the other performance metrics which are Precision, F-Measure, True Negative Rate (TNR) and Overlap are enhanced. The True Positive Rate is 73.10% for the images segmented by Fuzzy Local Information C-means Algorithm that segments nuclei higher success. This result is very close to the most successful segmentation results obtained in other studies in the literature. In addition, the Fuzzy Local Information C-means Algorithm has the highest Precision, F-Measure, True Negative Rate and Overlap values as compared to methods with a higher True Positive Rate. Consequently, this method has been observed to be very successful in segmentation of nuclei.

In this thesis study, cell nuclei in histopathological images are segmented successfully by developed algorithms. The performed image processing steps and clustering algorithms constitute the first stage of computer aided diagnosis systems. After this stage, it is possible to create automatic systems that evaluate the size, number and shapes of the segmented cell nuclei.



1. GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Günümüzde karşılaşılan en ciddi sağlık problemlerinden biri olan kanser, toplumda sık karşılaşılmaması ve yüksek ölüm oranları nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Kontrolsüz çoğalan hücrelerin neden olduğu kanser, türüne göre hücre görünümünün farklı olduğu ve tedavi süreçlerinin birbirinden farklılıklar gösterdiği bir hastalık türüdür. Gelişmiş tanı cihazlarının yaygınlaşması ve hastanelerden faydalanma imkânının artmasıyla her yıl daha yüksek sayıda kanser teşhisi koyulabilmektedir. Ülkemizde kansere yakalanma oranı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermektedir. Son yıllarda ülkemizde sebebi bilinen ölümler arasında kanser ikinci sırada gelmektedir. 2009 yılında yapılan istatistiklere göre Türkiye’de her yıl 63 bin kadın ve 98 bin erkek olmak üzere 161 bin kişi kansere yakalanmaktadır. Dünya genelinde yapılan istatistiklere göre ise 2018 yılında 18.1 milyon yeni vakanın teşhis edildiği ve 9.6 milyon kişinin kanser nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Dünya çapında her 5 erkekten biri ve her 6 kadından biri kansere yakalanmakta, her 8 erkekten biri ve her 11 kadından biri kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Elde edilen bu rakamlar kanserin günümüz ve gelecek için en ciddi sağlık problemlerinden biri olduğunu göstermektedir [1–3].

Kanserin hastalık vücuda yayılmadan erken tespit edilebilmesi tedavi süreçleri ve iyileşme bakımından önemlidir. Erken teşhisi takip eden erken tedavi ile hastalığın yenilmesi daha fazla mümkün olmaktadır. Ülkelerin gelişme oranları ve bireylerin bilinçli davranışları kanserin teşhis oranını arttırmaktadır. Son yıllarda geliştirilen yüksek teknolojili manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi ve ultrason cihazlarıyla şüpheli durumlar daha kolay teşhis edilebilmektedir. Ayrıca etkin tedavi yöntemlerinin de katkısıyla kansere yakalananların bu hastalığın üstesinden gelme ihtimalleri de artmaktadır [4–6].

Kanser hastalığının teşhis edilmesi ile ilgilenen bilim dalı patoloji bilimi olarak adlandırılmaktadır. Hastalık anlamındaki 'pathos' ve bilim anlamındaki 'logos' kelimelerinin bir araya gelmesiyle oluşan patoloji, organ ve hücrelerde hastalık sonucu meydana gelen değişimleri inceleyen bilim dalıdır. Bu alanda çalışan uzmanlar patolog olarak adlandırılırlar. Patologlar hastalıklı olduğundan şüphelenilen dokuların görünümünü incelerler. İnceleme işlemi için şüpheli dokular tespit, takip, bloklama, kesme ve boyama ön işlemlerinden geçirilmektedir. İncelemeye hazır hale getirilen dokular uzman patologlar tarafından mikroskop yardımıyla incelenmektedir. İncelenen dokularda hastalık olup olmadığına birkaç uzman doktorun birlikte tanı koymasıyla karar verilmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte yüksek çözünürlüklü görüntüleme cihazları da gelişmiş, elde edilen sayısal patolojik görüntüler sayesinde uzmanların dokuları inceleme süreci kolaylaşmıştır. Geleneksel yöntemlerle mikroskop kullanılarak yapılan inceleme işlemlerinde dokuları aynı anda sınırlı sayıda uzmanın inceleme olanağı varken, sayısal patolojik görüntü aynı anda birçok uzman tarafından incelenebilmektedir. Ayrıca sayısal patolojik görüntü, görüntüyü inceleyen uzman ekip ile aynı ortamda olmayan uzaktaki bir uzman tarafından da elektronik ortamda incelenebilmektedir. Ortam fark etmeksizin birçok uzmanın hastalığı incelemesine olanak sağlayan sayısal histopatolojik görüntüler bu sayede tecrübesizlikten kaynaklanan hataların önüne geçilmesine de katkı sunmaktadır [4].

Canlılardan alınarak patolojik bazı ön işlemlere tabi tutulan dokuların büyütülmüş olarak sayısal ortama aktarılan görüntülerine sayısal histopatolojik görüntü denir. Histopatolojik görüntüler, organizmaların çeşitli ortam ve koşullara bağlı olarak değişen yapılarını ve bilgilerini içerirler. Bu görüntüleri inceleyen patoloji bilimi kanserin erken safhalarda teşhis edilmesinde çok önemli bir role sahiptir. Histopatolojik görüntülerdeki dokular, patologlar tarafından morfolojik özellikleri ve görünüşleri bakımından incelenirler. Hücrenin boyutu, hücre yoğunluğu, belirli bir alandaki mitozlu hücre sayısı ve çekirdek/sitoplazma oranı kanser teşhisi için incelenen başlıca parametrelerdir. Ayrıca incelenen hücrenin veya dokunun hangi organa ait olduğu yapılan incelemeler açısından önemlidir. Bu incelemeler sonucu kanserin seviyesi ve tedavi aşamaları belirlenmektedir. Dokular üzerinde yapılan bu incelemeler zorlu ve patologların zamanını çok fazla tüketen işlemlerdir. Zaman zaman

tecrübe eksikliğinden kaynaklanan hataların sonucunda yanlış tedavi uygulamalarıyla karşılaşmaktadır. Ancak, gelişen yüksek çözünürlüklü görüntüleme cihazları ve bilgisayar destekli teşhis (BDT) ile doku incelenmesinin otomatik hale getirilmesi, zor ve zaman alıcı olan bu işlemlerin teknoloji yardımıyla daha kolay bir şekilde gerçekleştirilmesine imkân tanımaktadır. Bilgisayar destekli teşhisin temel amacı elde edilen sayısallaştırılmış doku görüntülerinin bilgisayar ortamında incelenmesiyle erken teşhise katkı sağlayacak ikincil karar destek sistemlerinin meydana getirilmesidir [7–11].

Bilgisayar destekli teşhisin temelini sayısal görüntünün işlenmesi oluşturur. Görüntü işleme, yüksek çözünürlükle sayısal olarak elde edilen görüntünün bir takım analiz ve işleme tabi tutulmasına denir. Bu işlemlerin bir kısmı görüntünün elde edilmesi esnasında meydana gelen bozulmaları gidermek için uygulanan temel seviye işlemlerdir. Bu işlemlerin sonrasında görüntüye hedeflenen dokunun veya nesnenin tespitini sağlayacak orta ve yüksek seviyeli işlemler uygulanır. Bilgisayar destekli sistemlerle teşhis konulmasının öncesinde hastalıklı olduğundan şüphelenilen bölgenin belirlenmesi gereklidir. Geleneksel yöntemlerle yapılan işlemlerde ilgili bölgelerin belirlenmesi patologlar tarafından gerçekleştirilir. Sonrasında şüphe duyulan bölgelerin hücresel ve dokusal incelemesi sonucunda kanser teşhisi koyulmaktadır. Kanserli yapılar görünüm olarak sağlıklı yapılardan bazı farklılıklar göstermektedir. Hücre boyutu, hücre yoğunluğu, belirli bir alandaki mitozlu hücre sayısı ve çekirdek/sitoplazma oranı gibi bazı parametreler kanserli hücrelerde sağlıklı hücrelere göre daha farklıdır. Tüm bu parametreler gerekli incelemeler sonucu patologlar tarafından belirlenmektedir. İncelenmesi gereken bölgelerin büyüklüğü ve bu bölgelerin incelenmesindeki zorluklar patologlar üzerindeki iş yükünü oldukça arttırmaktadır. Tüm bu işlemler bilgisayar destekli sistemler vasıtasıyla yapılarak ikincil bir karar mekanizması oluşturulduğunda uzman doktora büyük kolaylıklar sağlayacaktır [4].

Bilgisayar destekli teşhis sistemlerinin temel amaçlarından biri görüntü içindeki farklı dokuların yüksek doğrulukla bölütlenmesi işlemidir. Bölütlenen dokular uzman tarafından ilgili bölgenin incelenmesi işlemi kolaylaştıracaktır. Ayrıca bazı otomatik tanı algoritmalarıyla kanserli yapılar doğrudan tespit edilebilecektir. Ancak, her organın hücresi diğerlerinden farklı yapı ve şekle sahiptir. Ayrıca patologlar tarafından

dokunun incelenmeye hazır hale getirilmesi için yapılan ön işlemler, hücresel dokulara benzeyen sahte yapıların oluşmasına neden olmaktadır. Tüm bu durumlar her koşulda yüksek başarımla çalışan bölütleme algoritması oluşturulmasını zorlaştırmaktadır [12].

Literatürde hücresel dokuların bölütlenmesi amacıyla histopatolojik görüntüler üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Lakshmanan vd. meme kanserine ait histopatolojik görüntülerin bölütlenmesi üzerine çalışmışlardır. Öncelikle histopatolojik görüntüyü KYM (Kırmızı, Yeşil, Mavi) renk uzayından gri seviye renk uzayına dönüştürmüşlerdir. Bu işlemin sonrasında gri seviye renk uzayındaki görüntüye H-minimum, Otsu'nun eşikleme yöntemi ve Gabor öznelik çıkarım yöntemleri sırasıyla uygulanarak hücre çekirdeklerinin bölütleme işlemi başarıyla gerçekleştirilmiştir [13]. Albayrak vd. böbrek hücre kanserine ait histopatolojik görüntülerin bölütlenmesi için süperpiksel yaklaşımını kullanmışlardır. Histopatolojik görüntüleri ilk olarak süperpikselle ayırmışlar, daha sonra k-ortalamlar ve bulanık c-ortalamlar algoritmalarını kullanarak süperpikselleri bölütlenmiştir [5]. Albayrak vd. yine böbrek hücre kanserine ait histopatolojik görüntüleri bölütledikleri bir başka çalışmada iki kademeli süperpiksel yöntemini kullanmışlardır. İlk olarak görüntüyü basit doğrusal yinelemeli kümeleme (simple linear iterative clustering - SLIC) yöntemiyle süperpikselle ayırmışlar, sonrasında süperpikselleri yoğunluğa dayalı mekânsal kümeleme yöntemi DBSCAN (density-based spatial clustering of applications with noise) ile bölütlenmişlerdir [6]. Naylor vd. yaptıkları çalışmada meme kanserine ait histopatolojik görüntülerdeki hücre çekirdeklerini bölütlenmişlerdir. KYM renk uzayı bileşenlerinin öznelik olarak kullanıldığı çeşitli derin sinir ağı yöntemleri kullanmışlardır. Hücre çekirdeklerinin homojen olmayan yapıları sebebiyle basit öğrenme ağına sahip olan PangNet yönteminin bölütleme işlemini başarılı bir şekilde gerçekleştiremediğini tespit etmişlerdir. Ancak derin öğrenme ağlarına sahip olan tamamen konvolüsyonel ağ (Fully Convolutional Net) ve Deconvnet yöntemleriyle histopatolojik görüntüyü başarılı bir şekilde bölütleyebilmişlerdir [12]. Prasath vd. aktif dağılım yöntemini kullanarak beyin tümörüne ait histopatolojik görüntülerde bulunan hücre çekirdeklerini bölütlemeye çalışmışlardır. Bölütleme başarımını arttırmak için görüntülere renk ayrışımı metodunu uygulamışlardır [14]. Guo vd. histopatolojik görüntüleri KYM renk uzayından HSV (Hue-Renk Özü, Saturation-Doygunluk, Value-Parlaklık) renk uzayına dönüştürmüş ve parlaklık

bileşenini bölütleme işlemi esnasında öznitelik olarak kullanmışlardır. Sistem seviye seti bölütleme (level-set segmentation) yöntemi ile eğitilerek beyin tümörüne ait hücre çekirdekleri bölütlenmiştir. Sistemin başarısı seyrek temsil (sparsity representation) yöntemi kullanılarak test edilmiştir [15]. Datar vd. eğitimsiz kümeleme yöntemlerinden hiyerarşik öz düzenlemeli ağ yapısını (Hierarchical Self Organizing Map) kullanarak prostat kanserine ait histopatolojik görüntüleri bölütlemişlerdir. İlk olarak görüntülere Law filtreleri uygulamış ve 4 adet doku özneliği elde etmişlerdir. Sonrasında çıkarımı yapılan öznitelikler ve KYM renk uzayına ait bileşenleri kullanarak bölütleme işlemi yapmışlardır [16]. Kumar vd. hematoksilen ve eozin lekeli histopatolojik görüntülerinin bölütlenmesi için konvolüsyonel sinir ağlarını kullanılmışlardır. Histopatolojik görüntünün elde edilme aşamalarından kaynaklanan renk farklılıklarını gidermek adına ilk aşama olarak görüntülere renk normalizasyonu uygulamışlardır. Sonrasında çok sayıda işaretlenmiş görüntü kullanarak sinir ağının iyi bir şekilde eğitilmesini sağlamışlardır. Geniş bir eğitim kümesi ile oluşturdukları konvolüsyonel sinir ağı ile meme, akciğer, böbrek, prostat, mesane, kolon ve mide kanserine ait histopatolojik görüntülerde başarıyla çekirdeklerin bölütlenmesini yapmışlardır [7]. Naylor vd. de hematoksilen ve eozin lekeli histopatolojik görüntülerinin bölütlenmesi için çeşitli sinir ağları kullanmışlardır. Ayrıca mesafe haritası (distance map) yöntemini kullanarak örtüşen ve birbirine yakın olan çekirdeklerin birbirinden ayrılmasını sağlamışlardır. Kullandıkları çeşitli yöntemlerle mesane, kalın bağırsak, mide, meme, böbrek, akciğer ve prostat kanserine ait görüntüleri başarılı bir şekilde bölütlemişlerdir [17]. Nateghi vd. histopatolojik görüntüyü çekirdek, sitoplazma ve lümen olarak doku bileşenlerine bölütlemişlerdir. İlk olarak k-ortalamlar yöntemi ile kümeleme işlemi gerçekleştirmişler, sonrasında her bileşenin dokusal ve istatistiksel öznitelikleri çıkartılmışlardır. Son olarak sistemi, destek vektör makinesi (support vector machine) ile eğiterek kolon kanserine ait hücre çekirdeklerini otomatik olarak bölütlemişlerdir [18]. Xiaowei vd. bölütleme başarımını azaltan hücre çekirdeklerinin üst üste gelmesi problemine çözüm aramışlardır. Bu problemin çözümü için literatürde kullanımı tercih edilen watershed yöntemini kullanmışlardır. Ancak bu yöntemin bazı hücre çekirdeklerini birden fazla parçaya ayırmasından dolayı bölütleme işleminden sonra bazı son işlem adımları uygulamışlardır. Yaptıkları son işlem adımında hatalı olarak parçalanmış hücre çekirdeklerini birleştirmişlerdir [19]. Pengfei vd. de üst üste

gelen çekirdeklerin düzgün olarak bölütlenmesi üzerine çalışma yapmışlardır. Klasik watershed algoritmasını geliştirerek çekirdeklerin birden fazla parçaya bölünmesinin önüne geçmişlerdir. Son işlem adımlarında parçalanmış çekirdeklerin birleştirilmesine gerek kalmadan doğrudan meme kanserine ait histopatolojik görüntülerdeki hücre çekirdeklerini başarıyla bölütlemişlerdir [20]. Ray vd. cilt kanseri teşhisi için histopatolojik görüntülerin bölütlenmesi üzerinde çalışmışlardır. Öncelikle görüntüye gürültüyü ve homojensizlikleri azaltan Clahe algoritmasını uygulamışlar, sonrasında ise görüntüleri kontrast artırıcı bilateral filtreden geçirmişlerdir. Hücre çekirdeği olabilecek aday bölgelerin belirlenmesi için görüntüleri ilk olarak bulanık c-ortalama yöntemleriyle kümelemiş, elde edilen sonucu yerel bölge özyineleme algoritmasıyla (local region recursive algorithm) bölütlemişlerdir. Son işlem olarak elde edilen bölgelerin sınırları bir elips olacak şekilde görüntüyü düzenlenmişlerdir [21]. Hatipoğlu vd. daha yüksek bölütleme başarımı elde etmek için histopatolojik görüntünün uzamsal ilişkilerini kullanmışlardır. KYM renk uzayındaki görüntüden Fourier özniteliklerinin çıkarımını yapmış ve çekirdek içi ve çekirdek dışı bölgelerden eğitim kümesi oluşturmuşlardır. K-en yakın komşuluk, destek vektör makinaları ve evrişim yapay sinir ağı sistemlerini hazırlanan eğitim kümesi ile eğitmiş ve test görüntüleri üzerinde bölütleme işlemini başarıyla gerçekleştirmişlerdir [22]. Liv vd. histopatolojik görüntünün bölütlenmesinde olumsuz etkiye sahip olan homojen olmayan renk dağılımı ve yoğunluğu probleminin üstesinden gelecek derin öğrenme algoritması önermişlerdir. Kullandıkları U-ağı yönteminin çıkış katmanını gürültü toleransı yüksek olacak şekilde oluşturmuşlardır [23]. Albayrak vd. KYM, $L^*a^*b^*$ (lightness-ışıklılık, a-tonlama ve b-doymuluk), HSV ve XYZ renk uzaylarını kullanarak histopatolojik görüntü bölütlemesi yapmışlardır. Bölütleme işleminde her bir renk uzayını k-ortalama, beklenti ençoklama ve bulanık c-ortalama yöntemleriyle bölütlemişlerdir [8]. Kong vd. temas eden ve üst üste gelen hücre çekirdeklerini ayırmak için yeni bir yöntem önermişlerdir. Öncelikle hücre çekirdeklerini hücrenin diğer bölgelerinden ayırmışlar, sonrasında çekirdek sınırlarını Fourier şekil tanımlayıcısı ile düzeltmişlerdir. Elde edilen çekirdekleri temas eden ve etmeyen olarak iki gruba ayırıp temas eden çekirdekleri önerdikleri tekrarlayan ayırma algoritmasıyla farklı çekirdekler şeklinde bölütlemişlerdir [24]. Bhat vd. dokuların boyanması esnasında meydana gelen lekelerden kaynaklanan bölütleme hatalarını gidermek için leke giderme ve kama ayırma algoritmalarından oluşan melez

bir yöntem önermişlerdir. Kullandıkları yöntemle histopatolojik görüntünün renk bütünlüğünü bozmadan leke giderme işlemini başarmışlardır [25]. Hassan vd. sayısal histopatolojik görüntünün bölütlenmesinde kullanılan çeşitli yöntemlerden eşikleme ile bölütleme, kenar tabanlı bölütleme, alan tabanlı bölütleme ve yılan yöntemi ile bölütlemeyi gerçekleştirmişlerdir. Kullanılan yöntemlerin görüntüyü bölütleyebilme başarımını karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Yaptıkları simülasyonda yılan yönteminin düzensiz şekle sahip olan kanserli bölgeleri yüksek başarımla bölütlediğini görmüşlerdir [26].

1.2 Tezin Amacı

Dünya çapında yapılan istatistiklere göre kanser ölüm sebebi sıralamasında ikinci sırada yer almaktadır. 2018 yılında 18.1 milyon kişinin kansere yakalandığı ve 9.6 milyon kişinin kanser nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Dünya genelinde her 5 erkekten biri ve her 6 kadından biri kansere yakalanmakta olup, bunlardan her 8 erkekten biri ve her 11 kadından biri kanser yüzünden hayatını kaybetmektedir. Elde edilen bu rakamlar kanserin günümüz ve gelecek için en ciddi sağlık problemlerinden biri olduğunu göstermektedir [1–3]. Kanser hastalık vücuda yayılmadan erken tespit edilebilmesi tedavi süreçleri ve iyileşme bakımından önemlidir. Erken teşhisi takip eden erken tedavi ile hastalığın yenilmesi daha fazla mümkün olmaktadır. Kanser teşhisinde patoloji bilimi ve patologların önemli bir payı vardır.

Gelişen teknoloji ile birlikte teknolojik cihazların tıp alanında kullanımı doktorlara birçok alanda kolaylıklar sağlamaktadır. Yüksek çözünürlüğe sahip görüntüleme cihazlarının gelişmesi ile birlikte patolojik görüntülerin sayısallaştırılması kanserin erken teşhis edilmesini kolaylaştırmıştır. Sayısal görüntünün bilgisayar ortamında işlenebilmesi ve yapay zekâ yöntemlerinin uygulanması sonucunda gerekli teşhis ve tedavi hususunda uzman hekime yardımcı olabilecek ikincil sistemler meydana gelmiştir.

Yapacağımız tez çalışmasında böbrek kanserine ait histopatolojik görüntülerin literatürdeki çeşitli makine öğrenmesi yöntemleriyle bölütlenmesi ve hücre çekirdeklerinin tespit edilmesi hedeflenmektedir. Yapılan çalışmalarda Harvard Üniversitesine bağlı Beck laboratuvarının çalışmalarında kullandığı böbrek hücre karsinomuna ait veri seti

kullanılacaktır. Çalışmamızda kanserin teşhisinde önemli bir yere sahip olan hücre çekirdeklerinin bölütlenmesinin yüksek başarıyla gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır. Boyama ön işlemlerinden kalan lekelerin çekirdek olarak algılanmaması ve çekirdek sınırlarının düzgün olarak tespit edilmesi bölütleme başarımını artırma bakımından çalışmanın hedefleri arasında yer almaktadır. Yüksek başarımla otomatik olarak yapılan bölütleme işleminden elde edilen veriler, doktorlar için ikinci bir karar verme aracı olarak kullanılabilir. Çalışmamızda doktorlara yardımcı olacak BDT sistemlerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

1.3 Hipotez

Her yıl binlerce insan kansere yakalanmakta ve bu hastalık sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Ancak kanser vakaları erken teşhis edildiğinde hastalığın yenilmesi ve bireylerin tekrar sağlığına kavuşması mümkündür. Hastalığın tedavisi noktasında kanserin erken teşhisi çok önemlidir. Kanser teşhisinde şüpheli hücreler incelenerek yapılarının bozulup bozulmadığı kontrol edilir. Bu tetkik geleneksel yöntemlerle önışlemden geçirilen dokuların mikroskopla incelenmesiyle yapılır. Mikroskop altında dokunun incelenmesi sadece dokunun olduğu ortamda bulunan kişiler tarafından yapılabilir. Oysa sayısallaştırılmış bir histopatolojik görüntü uzakta bulunan bir uzman tarafından da incelenebilmektedir. Ayrıca kayıt altına alınan görüntü ve hastalık teşhisleriyle tecrübenin aktarılması ve elde edilen bilginin eğitimde kullanılması mümkündür.

Patologların kanser teşhisi için dokuda bulunan birçok hücreyi incelemesi gerekmektedir. Bu işlem zor ve zaman alıcı olmasına rağmen sayısal görüntü üzerinde inceleme ve gerekli işaretlemeleri yapmak daha kolay olmaktadır. Ayrıca sayısal görüntü bilgisayar destekli teşhis sistemleri tarafından işlenebilmekte ve uzman doktora yardımcı olacak verilerin çıkarımını yapabilmektedir. Böylelikle patologların teşhis koyma süreci BDT sisteminin katkısıyla kısaldır.

BDT sistemlerinin geçmişte konulan teşhisleri öğrenmesi ve daha sonra yapılacak teşhislerde bu bilgileri kullanması mümkündür. Böylelikle zamanla tam otomatik sistemlerin ortaya çıkması mümkün olabilecektir. Kanser tedavisinde erken teşhisin önemi düşünüldüğünde, teşhis işlemini kısaltan ve kolaylaştıran BDT sistemlerinin önemi anlaşılmaktadır.

BDT sistemlerinin öğrenme/karar verme süreçlerinde hücreye ait yapıların doğru tespit edilmesi önemlidir. Doğru tespitın yapılabilmesi için temelde yapıların düzgün bir şekilde bölütlenmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmada makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak hücre çekirdeğinin yüksek başarımla bölütlenmesi hedeflenmektedir.





2. HISTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLER

2.1 Patoloji Bilimi

Patoloji, bilimsel tekniklerle hastalıkları inceleyen bilim dalıdır. Patoloji kelimesi kökenini eski Yunancada hastalık anlamına gelen 'pathos' kelimesinden almaktadır. Tıbbın temelini oluşturan bu alan hastalıkların sebeplerini, hastalığın organ ve dokular üzerindeki etkilerini, doku ve organların görüntü ve biçiminde meydana gelen değişiklikleri inceler [27].

Patoloji bilimi, klinik çalışmalardan elde edilen verilerle hastalıkların teşhis edilmesinde ve sonrasında uygulanacak tedavilerde doğrudan etkilidir. Bu alanda çalışan kişilerin fizyoloji, histoloji ve anatomi alanlarında gerekli olan bütün bilgilere sahip olması gerekir. Patolojik işlemler hastadan incelenmek istenilen hücre, doku veya organların alınmasıyla başlar. Alınan bu yapılar dış görünüm (makroskopi) bakımından incelenir ve daha detaylı inceleme gerektiren kısımların tespiti yapılır. Tespit edilen bölgeler inceleme öncesi bazı ön işlem adımlarından geçirilirler. Sırasıyla takip, bloklama, kesme ve boyama işlemlerine tutulurlar. Boyama işlemi sırasında doku hematoxilen ve eosin ile boyanarak sitoplazmanın kırmızı, hücre çekirdeklerinin mavi renk alması sağlanır. Farklı renkte boyanan bu yapılar mikroskop kullanılarak biçimsel (morfolojik) açıdan incelenir. Geleneksel olarak kullanılan ışık mikroskobu ile incelenecek dokuların 1000 katına kadar büyütülmesi mümkündür. Daha fazla büyütülerek incelenmek istenen dokular için farklı yöntemler kullanılır. Gerek ön işlem adımları gerekse mikroskopla yapılan morfolojik incelemeler önemli ölçüde tecrübe gerektirir [27].

2.2 Histopatolojik Uygulamalar

2.2.1 Tespit işlemi

İnsan vücudundan alınan dokular ilk anda canlıdırlar ve sahip oldukları hastalıkların biçimsel özelliklerini korurlar. Ancak bir süre sonra bakteriler ve içinde barındırdığı

sindirici enzimler sebebiyle hücre otolize uğrar. Otoliz hücrenin biçimsel özelliklerini kaybetmesine ve teşhis amacıyla kullanılamayacak bir hale gelmesine sebep olur. Bu nedenle hücrelerin enzimler, ısı ve nemin etkisiyle bozulmasını engellemek, ilk andaki görünümünü korumak için tespit işlemi uygulanır. Tespit için kullanılan özel sıvılar vardır ve en çok formalin kullanılır. Dokuların tespiti için kendi hacimlerinin 10 ile 20 katı arasında olacak şekilde özel sıvı kullanılır. Şekil 2.1’de kendi hacmine göre oldukça fazla formalin sıvısı ile tespit işlemi uygulanmış doku örneği gösterilmiştir. Doku kalınlığı ve türü tespit işleminin süresini etkileyen etmenlerdir. Bu süre karaciğer iğne biyopsisi için birkaç saatken, beyin için birkaç hafta olabilmektedir. Uygun tespit işlemi altında tutulan dokular yıllar sonra dahi histopatolojik özelliklerini koruyabilirler [27,28].



Şekil 2.1 : Formalin sıvısı kullanılarak yapılan tespit işlemi [28].

2.2.2 Takip işlemi

Tespit aşamasından sonra yapılan doku işleme adımına takip denir. Bu aşamada ilk olarak dehidratasyon yöntemiyle tespit için kullanılan sıvı ve dokunun kendi öz sıvısı dokudan uzaklaştırılır. Sıvının uzaklaşması sonraki adımlarda kesme aşamasını kolaylaştıracak şekilde dokunun sertleşmesini sağlar. Sertleşen dokunun

çok ince kesitler haline getirilebilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca bu aşamada tespit işleminde kullanılan ve dokunun kırılganlığını arttıran alkolün ksilol kullanımıyla dokudan uzaklaştırılması sağlanır. Bir sonraki aşamada doku içinde başlangıçta sıvı içeren ancak uygulanan işlemlerle boşaltılan kısımlara parafin maddesinin dolması sağlanır. Oda sıcaklığında katı halde bulunan parafin ısıtılarak sıvı hale getirilir ve bu şekilde boşlukları doldurması mümkün olur. Dokunun takip işlemi, 20 °C ile 60 °C arasındaki sıcaklıklarda gerçekleştirilir. Dokuya vakum uygulanarak yapılan işlemlerde takip süresinin kısaltılması ve dokuların normale nazaran daha iyi işlenmesi mümkündür. Özel tasarlanan mikrodalga fırınların kullanımıyla da takip işleminin süresi kısaltılabilmektedir [27].

2.2.3 Bloklama

Doku içerisindeki sıvıdan arındırılan boşluklara parafin maddesinin çektilmesinden sonra dokular dikdörtgen prizma şeklindeki kaplara yerleştirilirler. Kapların içi ısıtılmış sıvı parafin ile doldurularak soğumaya bırakılırlar. Şekil 2.2’de parafin dolu kaba konularak bloklanmış doku örneği gösterilmiştir [27].



Şekil 2.2 : Dokunun parafin ile bloklanması [28].

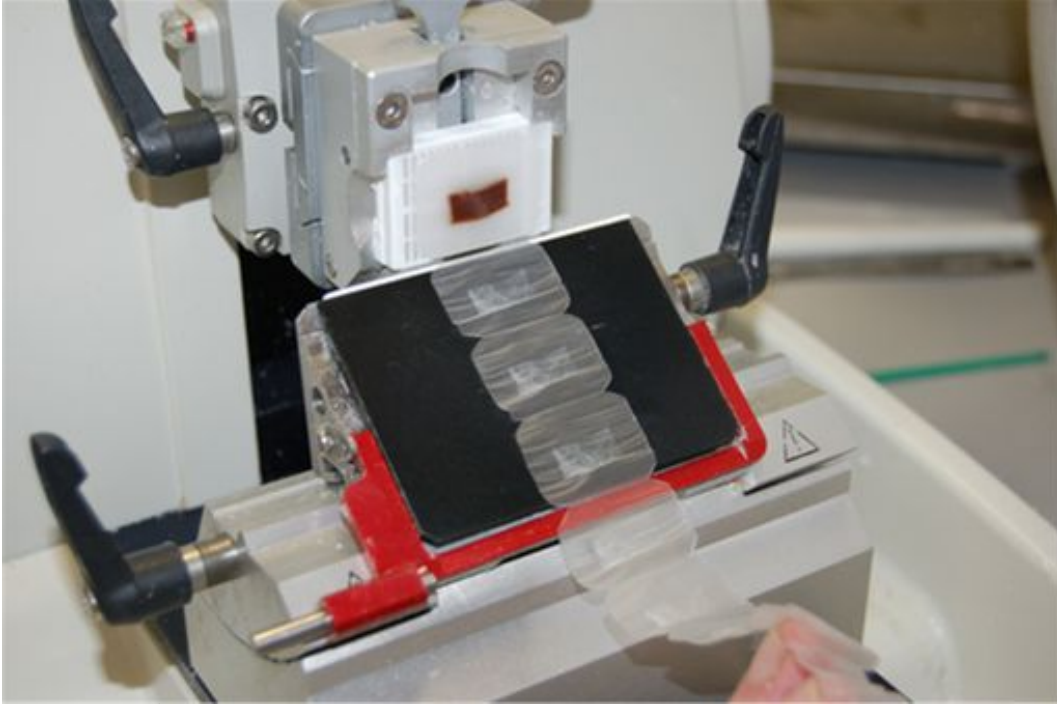
Parafinin soğuyarak katılaşması sonucu elde edilen bloklar sayesinde dokuların çok ince kesitlere ayrılabilmesi mümkün olmaktadır. Şekil 2.3’de blok haline gelen doku gösterilmiştir.



Şekil 2.3 : Parafin ile bloklanmış doku [28].

2.2.4 Kesme

Bloklama işlemiyle elde edilen parafin bloklar mikrotom cihazı ile yaklaşık olarak 4-5 mikron kalınlığında kesilirler. Parafin bloğun mikrotom cihazı ile kesim işlemi şekil 2.4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4 : Parafin blokların mikrotom cihazı ile kesimi [28].

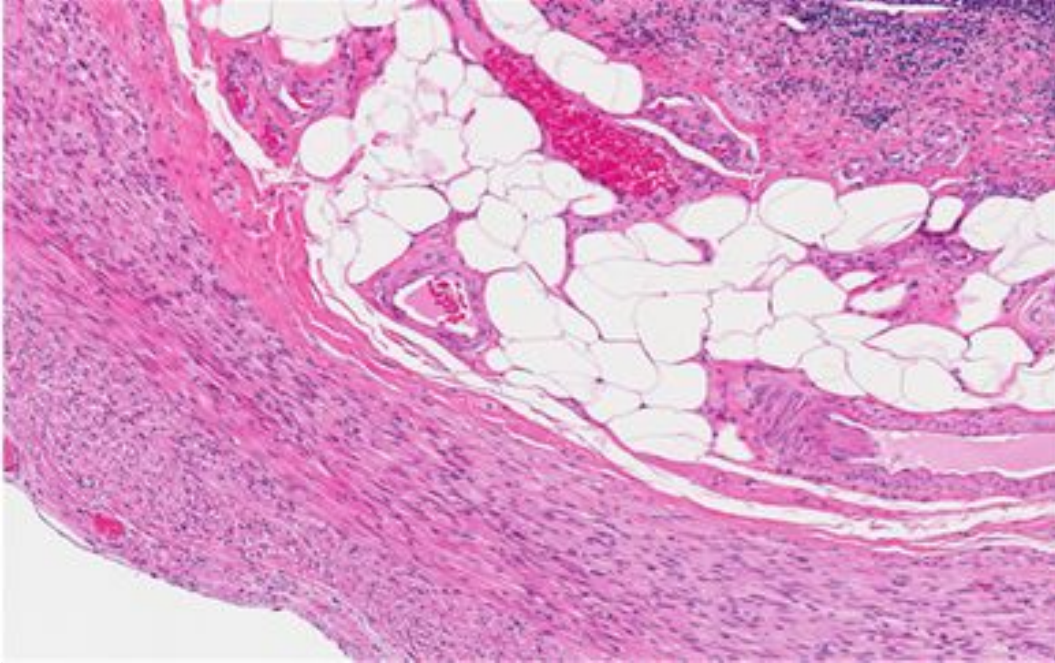
Kesme işlemi ile elde edilen ince doku kesitleri ılık su banyosundan geçirilerek lam üzerine yerleştirilirler. Daha sonra dokular ısıtılarak önceki aşamalarda dokunun çekmiş olduğu parafinin sıvı hale gelmesi sağlanır. Doku parafin maddesinden arındırılmak için ksilole koyulur. Parafinden arındırılan dokular su oranı her basamakta biraz daha artan alkolden geçirilerek boyamaya hazır hale getirilirler [27]. Dokuların ılık su banyosundan geçirilme işlemi şekil 2.5’de gösterilmiştir.



Şekil 2.5 : Mikrotom ile elde edilen kesitin ılık su banyosundan geçirilmesi [28].

2.2.5 Boyama

Çok ince kesitlere ayrılan dokuların boyanması için mavi rengi veren hematoxilen ve kırmızı rengini veren eosin maddeleri kullanılır. Boyama işlemi sonucunda hücre çekirdekleri mavi rengine, çekirdeği saran sitoplazma kısmı ise pembe-kırmızı rengine boyanmaktadır. Bu işlem sonucu elde edilen dokuların incelenmesi birçok hastalığa kesin teşhis koyabilmek için yeterli olmaktadır [27]. Boyama işlemi sonrasında elde edilen dokuya ait histopatolojik görüntü şekil 2.6’da gösterilmiştir.



Şekil 2.6 : Hematoksilen ve Eosin ile boyanarak elde edilmiş Histopatolojik Görüntü (Hücre çekirdekleri mavi renge boyanırken kas ve diğer yapılar pembe renge boyanmıştır. Geniş beyaz alanlar ise işlemler sırasında çözünen yağ hücrelerine aittir.) [28].

3. HISTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERİN ANALİZİ

3.1 Histopatolojik Görüntülerin Bölütlenmesinde Kullanılan Renk Uzayları

Literatürde histopatolojik görüntülerin bölütlenmesinde KYM, HSV, LAB ve XYZ renk uzayları kullanılmaktadır. Bu renk uzaylarının bölütleme başarımı üzerinde farklı etkileri vardır.

3.1.1 KYM (Kırmızı, Yeşil, Mavi) renk uzayı

Basit oluşu sebebiyle günümüzde birçok cihazın ekranında renkleri ifade etmek için kullanılan renk uzayıdır. Monitör ekranlarında kullanılan fosfor malzemesi kırmızı, yeşil ve mavi renklerde olduğundan KYM renk uzayı ile modellenmeleri oldukça kolaydır. Işık spektrumunda insan gözü tarafından algılanabilen 300nm-700nm bandındaki ışınların üç parçaya ayrılmasıyla elde edilir. 400nm – 510nm bandı mavi rengi, 490nm – 650nm bandı yeşil rengi, 590nm - 750nm bandı ise kırmızı rengi oluşturur. Bu üç bandın birleşimiyle farklı renkler meydana gelmektedir. Her üç renk tamamıyla mevcutsa bunların karışımı beyaz rengi, hiçbiri mevcut değilse siyah rengi oluşturur [29, 30].

3.1.2 HSV (Hue, Saturation, Value) renk uzayı

Bu renk uzayı insan gözüne KYM renk uzayından daha yakın bir model elde edilebilmesi amacıyla 1970'li yıllarda ortaya çıkmıştır. Araştırmalarda sıklıkla kullanılan ve birçok ışık yoğunluğu hesaplamaları olan bir modeldir. HSV renk uzayı Hue (Renk), Saturation (doygunluk) ve Value (parlaklık) bileşenlerinden oluşur. Renk bileşeni 0 ile 360 derece arasındaki değerleri alır ve bu değer renk türü ve tonuna göre değişkenlik gösterir. Doygunluk %0 ile %100 arası değer alır ve rengin canlı veya mat oluşunu ifade eder. %0 değeri herhangi bir rengin olmadığını ifade eder. Parlaklık bileşeni ise %0 ile %100 arası değer alır ve rengin aydınlığını, yani açıklığını belirtir. %0 genellikle siyahı belirtmek için kullanılırken, %100 beyazı ifade etmek için kullanılır [29–31].

3.1.3 XYZ renk uzayı

İnsan gözünün rengi algılama tarzına uygun olarak CIE tarafından 1931 yılında oluşturulmuş matematiksel bir modeldir. KYM renk uzayının bir katsayı matrisi ile dönüştürülmesiyle elde edilir. Dönüşümü sağlayan katsayı matrisi formül 3.1’de verilmiştir. Bütün görünür renkler sadece pozitif değerlerin kullanımıyla ifade edilmiştir [32,33].

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.412453 & 0.357580 & 0.180423 \\ 0.212671 & 0.711600 & 0.072169 \\ 0.019334 & 0.119119 & 0.950227 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} K \\ Y \\ M \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

3.1.4 LAB renk uzayı

Rengin daha kolay bir ifade biçiminin oluşturulması amacıyla CIE tarafından 1976 yılında oluşturulmuştur. İnsan gözünün görme sistemine yakın bir modeldir. Doğadaki herhangi bir rengi bu uzayda ifade etmek mümkündür ve KYM renk uzayından daha geniş bir renk uzayına sahiptir. L bileşeni parlaklığı temsil ederken, A ekseninde yeşilden kırmızıya renkler, B ekseninde maviden sarıya renkler temsil edilir [29, 34].

3.2 Bölütleme İçin Kullanılan Yöntemler

Bölütleme, bir veri seti içinde ilgi duyulan bölgenin çıkarımının yapılması işlemine denir. Bölütleme esnasında verilerin sınıflandırılması için bazı kümeleme algoritmalarından faydalanılır. Kümeleme, nesnelere veya kalıpları birbirine benzer olanları aynı kümeden olacak şekilde sınıflandırma işlemidir. Sert kümeleme (hard clustering) ve bulanık kümeleme (fuzzy clustering) olmak üzere iki temel kümeleme yöntemi vardır. Geleneksel sert kümeleme yöntemleri her bir veriyi sadece bir kümeye atayarak işlem yaparlar. Yani bir görüntü kümelendiğinde her bir piksel yalnızca bir kümeye ait olacak şekilde piksellerin dağılımı yapılır. Sınırlı çözünürlük, düşük kontrast, örtüşen yapılar, gürültü ve homojen olmayan nesnelere bu yöntemin etkinliğini azaltır. Yapılan çalışmada sert kümeleme yöntemi olarak k-ortalamlar algoritması kullanılmıştır. Buna karşın bulanık kümeleme algoritmaları bir üyelik fonksiyonu tarafından tanımlanan kısmi üyelik yaklaşımını kullanmaktadır. Bulanık kümeleme, görüntü kümelenebilirliği ve bölütlenmesi alanlarında başarıyla uygulanan yumuşak bir kümeleme (soft clustering) yöntemidir. Bulanık kümeleme algoritmaları belirsiz durumlara karşı daha gürbüzdür ve daha fazla bilgi tutar. Bulanık kümeleme

algoritmaları içinde en popüler olan yöntem bulanık c-ortalamlar yöntemidir [35]. Yapılan çalışmada yumuşak kümeleme algoritmalarından biri olarak bu yöntem kullanılmıştır.

Bulanık c-ortalamlar yöntemi birçok görüntünün bölütlenmesinde yüksek başarımla vermektedir. Ancak gürültü ve görüntü içindeki yapay durumlara (artefact) karşı oldukça hassastır ve bu durumlar yöntemin başarısını azaltmaktadır. Algoritmanın başarımını arttırmak için yapılan ön işlem adımlarında kullanılan filtreleme yöntemleri de bazı önemli bilgilerin kaybolmasına neden olabilmektedir [35]. Bu nedenle çalışmamızda bölütleme başarımını arttırmak üzere bulanık c-ortalamlar algoritması yerel bilgiyle birleştirilerek kullanılmıştır.

3.2.1 K-ortalamlar yöntemi

K-ortalamlar yöntemi, veri ile küme merkezi arasındaki mesafeyi minimuma indirecek şekilde ' N ' adet veriyi gruplayarak ' c ' adet kümeye ayırmak için kullanılan denetimsiz (unsupervised) bir bölütleme algoritmasıdır. 1967 yılında MacQueen tarafından önerilmiştir ve en basit denetimsiz öğrenme algoritması olma özelliğini taşır. Algoritma, veri ile küme merkezi arasındaki mesafeyi minimuma indirecek şekilde yinelemeli olarak işlenir. Yöntem iki ayrı fazdan oluşur. İlk fazda ' c ' adet küme merkezi rastgele seçilir. Sonraki fazda ise her bir veri, merkezi kendine en yakın olan kümeye atanır. Küme merkezi ve veri arasındaki mesafenin hesaplanmasında genellikle Öklid ve Manhattan mesafe hesabı kullanılır. Her bir verinin bir kümeye atanmasıyla, ilk gruplamanın yapıldığı aşama tamamlanmış olur. Sonrasında yeni küme merkezlerine göre verilerin tekrar kümelenmesi işlemi yapılır. Yinelemeli olarak yapılan işlemler amaç fonksiyonu minimum olana kadar devam eder [36,37].

' c ' küme sayısı, ' x ' kümelenmek istenen veri ve ' v_i ' ' C_i ' kümesinin merkezi olmak üzere K-ortalamlar algoritmasının amaç fonksiyonu formül 3.2'de verilmiştir. Amaç fonksiyonu ' J ', bölütlenen bütün verilere ait hataların kareleri toplamını ifade eder [37].

$$J = \sum_{i=1}^c \sum_{x \in C_i} |x - v_i|^2 \quad (3.2)$$

Amaç fonksiyonunda her bir veri ve küme merkezi arasındaki en kısa mesafeyi belirlemek için kullanılan hesap Öklid mesafe ölçütüdür. $x = (x_1, x_2, \dots, x_d)$ ve $y = (y_1, y_2, \dots, y_d)$ olmak üzere Öklid mesafesi $d(x, y)$ formül 3.3 ile hesaplanmaktadır [37].

$$d(x, y) = \left[\sum_{i=1}^d (x_i - y_i)^2 \right]^{1/2} \quad (3.3)$$

Amaç fonksiyonunu minimize etmeyi hedefleyen k-ortalamlar algoritması aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

Algoritma girdisi: Durma koşulu ' ϵ ', küme sayısı ' c ', kümelenecek veri sayısı ' N '

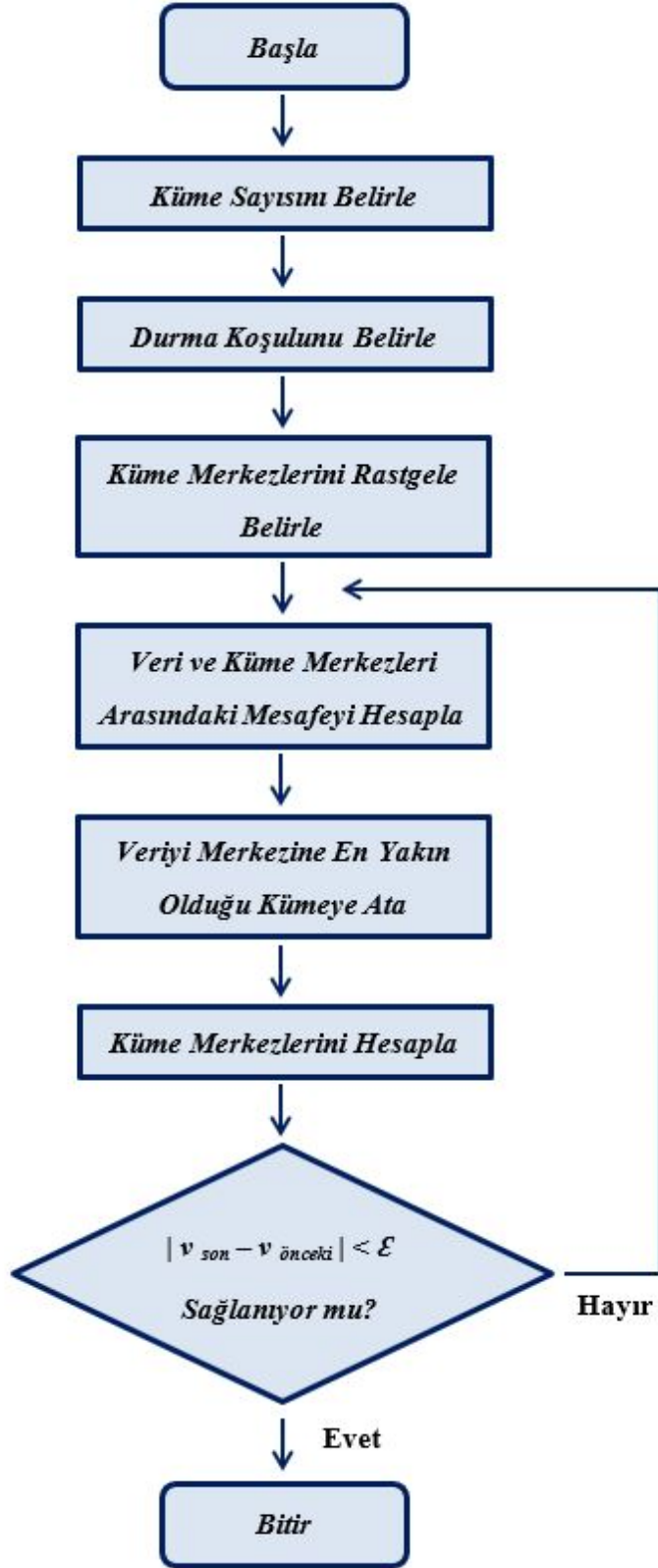
Algoritma çıktısı: ' c ' adet küme

Adımlar:

- 1) Küme sayısı ' c ' belirlenir
- 2) Durma koşulu için maksimum değer ' ϵ ' belirlenir
- 3) ' c ' adet küme merkezi rastgele belirlenir
- 4) Her bir veri ve küme merkezi arasında Öklid mesafesi hesaplanır
- 5) Her veri, merkezine en yakın olduğu kümeye atanır
- 6) Son atanan verilerle küme merkezleri yeniden hesaplanır
- 7) Son iki yinelemede hesaplanan küme merkezleri karşılaştırılır. Eğer durma şartı sağlanmıyorsa dördüncü adımdan yinelemeye devam edilir. Koşul sağlanıyorsa kümeleme işlemi sonlandırılır

$$|v_{son} - v_{önceki}| < \epsilon \quad (3.4)$$

K-ortalamlar kümeleme algoritması yerel minimuma yakınsar. Yakınsama esnasında mesafe ve küme merkezlerinin hesabı birçok kez yapılır. Yapılan hesap sayısına yineleme sayısı denir. Yineleme sayısı başlangıçta rastgele seçilen küme merkezlerine göre değişkenlik gösterir. Algoritmanın hesaplama zamanı veri sayısı, küme sayısı ve yineleme sayısı ile doğru orantılı olarak artar [38].



Şekil 3.1 : K-ortalamlar algoritmasının işlem adımları

K-ortalamlar algoritması basit, hızlı ve birçok veri tipini bölütlemeye uygun olmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Küme sayısının başlangıçta manuel olarak algoritmaya bildirilmesi gerekir. Algoritma başlangıçta seçilen küme merkezlerine bağlı olarak farklı kümelemeler yapabilmektedir. Ayrıca gürültü hassasiyeti oldukça yüksektir [38].

3.2.2 Bulanık c-ortalamlar yöntemi

Bulanık c-ortalamlar yöntemi ilk kez Dunn tarafından sunulmuştur [39]. Yöntem daha sonra Bezdek tarafından gelişmiş haline getirilmiştir [40]. Son yıllarda bulanık yöntemler görüntü işleme algoritmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bulanık kümeleme, bulanık eşikleme ve bulanık kenar tespiti üzerine birçok yöntem geliştirilmiştir. Gürültüye karşı hassasiyetinin düşük olması bulanık yöntemlerin sıklıkla kullanılmasında önemli bir etmendir. Çoğu bulanık kümeleme yöntemi bulanık c-ortalamlar algoritmasından türetilmiştir [41, 42].

Bulanık c-ortalamlar yöntemi, bir verinin üyelik derecesi yardımıyla birden fazla kümeye ait olabilmesini sağlayan bir kümeleme yöntemidir. Bu yöntemle her bir veri üyelik derecesi ile bütün kümelere atanır. Bulanık üyelik derecesi 0 ile 1 arasında dereceye sahiptir. Üyelik derecesi veri ile ilgili sınıfın merkezi arasındaki benzerliği tanımlar. 1 değerinin yakınlarındaki yüksek değerler verinin ilgili küme merkezine çok yakın olduğu anlamına gelir. Veri setinde kümelerin örtüştüğü uygulamalar için kullanımı oldukça elverişli bir yöntemdir [43, 44].

Bulanık c-ortalamlar algoritmasının amacı aşağıdaki amaç fonksiyonu J_m 'nin minimize edilmesidir.

$$J_m = \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^c u_{kj}^m d^2(x_j, v_k) \quad (3.5)$$

İfadede, ' N ' toplam veri sayısını, ' x_j ' ' j ' numaralı verinin değerini, ' c ' toplam küme sayısını, ' u_{kj} ' ' j ' numaralı verinin ' k ' kümesine olan üyeliğini, ' m ' bulanıklık parametresini, ' v_k ' ' k ' numaralı küme merkezini temsil eder. ' m ' değeri 1'e eşit veya daha büyük olmalıdır. $d^2(x_j, v_k)$, ' j ' numaralı veri ve ' k ' numaralı küme merkezi arasındaki benzerliği belirten normdur. Amaç fonksiyonunun değerinin minimize edilebilmesi için küme merkezine yakın konumdaki verilerin üyelik derecesi

yüksek, merkezden uzak konumdaki verilerin üyelik derecesinin küçük olması gerekir. Amaç fonksiyonu, aşağıda verilen yinelemeli optimizasyon adımları ile minimize edilebilmektedir:

Algoritma girdisi: Durma koşulu ' ϵ ', bulanıklık parametresi ' m ', küme sayısı ' c ', kümelenecek veri sayısı ' N '

Algoritma çıktısı: Bulanık üyelik matrisi

Adımlar:

- 1) Bulanıklık parametresi ' m ' ve küme sayısı ' c ' belirlenir
- 2) Durma koşulu maksimum değeri ' ϵ ' belirlenir
- 3) Bulanık üyelik matrisi başlangıç değerleri rastgele atanarak oluşturulur
- 4) Üyelik matrisi ile küme merkezleri hesaplanır

$$v_k = \frac{\sum_{j=1}^N (u_{kj})^m x_j}{\sum_{j=1}^N (u_{kj})^m} \quad (3.6)$$

- 5) Son hesaplanan küme merkezleri ile bulanık üyelik matrisi hesaplanır

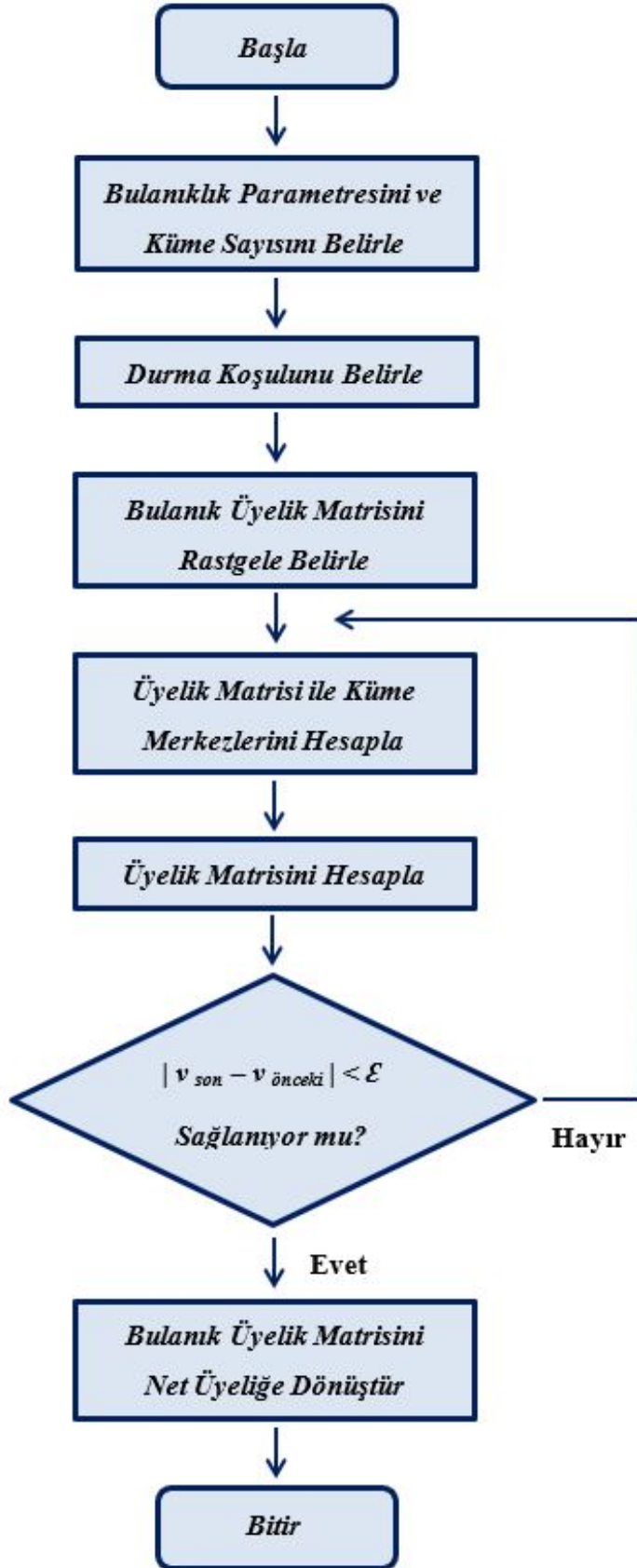
$$u_{kj} = \frac{1}{\sum_{i=1}^c \left(\frac{d_{kj}}{d_{ij}}\right)^{\frac{2}{m-1}}} \quad (3.7)$$

- 6) Son iki yinelemede hesaplanan küme merkezleri karşılaştırılır. Eğer durma şartı sağlanmıyorsa dördüncü adımdan yinelemeye devam edilir. Eğer koşul sağlanıyorsa kümeleme işlemi sonlandırılır.

$$|v_{son} - v_{önceki}| < \epsilon \quad (3.8)$$

Kümeleme sonrasında elde edilen bulanık üyelik matrisini netleştirmek gerekmektedir. Bunun için formül 3.9'da verilen maksimum üyelik prosedürü kullanılmaktadır. Bu prosedür ' j ' verisini en büyük üyeliğin bulunduğu ' C ' kümesine atar.

$$C_i = \arg_k \{ \max \{ u_{kj} \} \}, \quad k = 1, 2, \dots, c \quad (3.9)$$



Şekil 3.2 : Bulanık c-ortalamalar yönteminin işlem adımları

3.2.3 Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemi

Literatürde yerel bilgi kullanılarak geliştirilen bulanık c-ortalamlar algoritmalarının birçoğu gürültü türünün önceden bilinmesine ve buna göre parametrelerinin ayarlanmasına ihtiyaç duyar. Parametrelerin ayarlanması işlemi tecrübe, deneme veya hata analizlerinin yapılmasıyla belirlenir. Yerel uzaysal bilgi ile yerel renk bilgisini bulanık bir yöntemle birleştiren ve böylece gürültü bağışıklığını arttırarak gürbüz bir bölütleme yöntemi ortaya koyan bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritması ise herhangi bir parametre seçimi gerektirmemektedir. Yöntem, komşu piksellerin merkez piksele olan uzaklığına göre merkez piksel üzerindeki etkisini kontrol etmektedir [35]. Bu kontrolü gerçekleştiren bulanıklık faktörü ‘ G ’ formül 3.10’da verilmiştir. ‘ G ’ parametresi boyutu önceden belirlenmiş olan yerel bir pencere (3X3, 5X5 ...) ile hesaplanır.

$$G_{kj} = \sum_{\substack{i \in N_j \\ j \neq i}} \frac{1}{d_{ji} + 1} (1 - u_{ki})^m d^2(x_i, v_k) \quad (3.10)$$

Bu ifadede ‘ j ’ değeri yerel pencerenin merkez pikselini, ‘ k ’ ilgilenilen referans kümeyi, ‘ i ’ değeri yerel pencere içinde merkez piksele komşu olan pikselleri göstermektedir. ‘ d_{ji} ’, ‘ j ’ ve ‘ i ’ pikselleri arasındaki Öklid mesafesini, ‘ u_{ki} ’ ‘ i ’ pikselinin ‘ k ’ kümesine olan üyelik derecesini, ‘ m ’ bulanık üyeliğe ait ağırlık katsayısını ve ‘ v_k ’ ‘ k ’ kümesinin prototip merkezini ifade etmektedir.

‘ G_{kj} ’ faktörü 3.10 formülünden anlaşılacağı üzere görüntü üzerindeki gürültü ve detay ayarlamalarının yapılmasını sağlayan herhangi bir parametre içermemektedir. Bu ayar otomatik olarak faktör tarafından başarılmaktadır. Ayrıca Öklid mesafesinin hesaba katılması ile merkeze yakın olan komşu piksellerin merkezden uzak piksellere göre ‘ G_{kj} ’ parametresi üzerinde daha etkili olması sağlanmıştır. Kullanılan yerel pencere kare olarak seçilmiştir.

Yerel bilgi ‘ G_{kj} ’ ve klasik bulanık c-ortalamlar yönteminin birleştirildiği bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritmasının amaç fonksiyonu denklem 3.11’de verilmiştir. Algoritmanın hedefi amaç fonksiyonunu minimize etmektir.

$$J_m = \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^c \left[u_{kj}^m d^2(x_j, v_k) + G_{kj} \right] \quad (3.11)$$

İfadede, ' N ' toplam veri sayısını, ' x_j ' ' j ' numaralı verinin değerini, ' c ' toplam küme sayısını, ' u_{kj} ' ' j ' numaralı verinin ' k ' kümesine olan üyeliğini, ' m ' bulanıklık parametresini, ' v_k ' ' k ' numaralı küme merkezini temsil eder. ' m ' değeri 1'e eşit veya daha büyük olmalıdır. $d^2(x_j, v_k)$, ' j ' numaralı veri ve ' k ' numaralı küme merkezi arasındaki benzerliği belirten normdur. Amaç fonksiyonunun değerinin minimize edilebilmesi için küme merkezine yakın konumdaki verilerin üyelik derecesi yüksek, merkezden uzak konumdaki verilerin üyelik derecesinin küçük olması gerekir. Amaç fonksiyonu aşağıda verilen yinelemeli optimizasyon adımları ile minimize edilebilmektedir:

Algoritma girdisi: Durma koşulu ' ϵ ', bulanıklık parametresi ' m ', küme sayısı ' c ', kümelenecek veri sayısı ' N '

Algoritma çıktısı: Bulanık üyelik matrisi

Adımlar:

- 1) Bulanıklık parametresi ' m ' ve küme sayısı ' c ' belirlenir
- 2) Durma koşulu maksimum değeri ' ϵ ' belirlenir
- 3) Bulanık üyelik matrisi başlangıç değerleri rastgele atanarak oluşturulur
- 4) Bulanık üyelik matrisi ile küme merkezleri hesaplanır

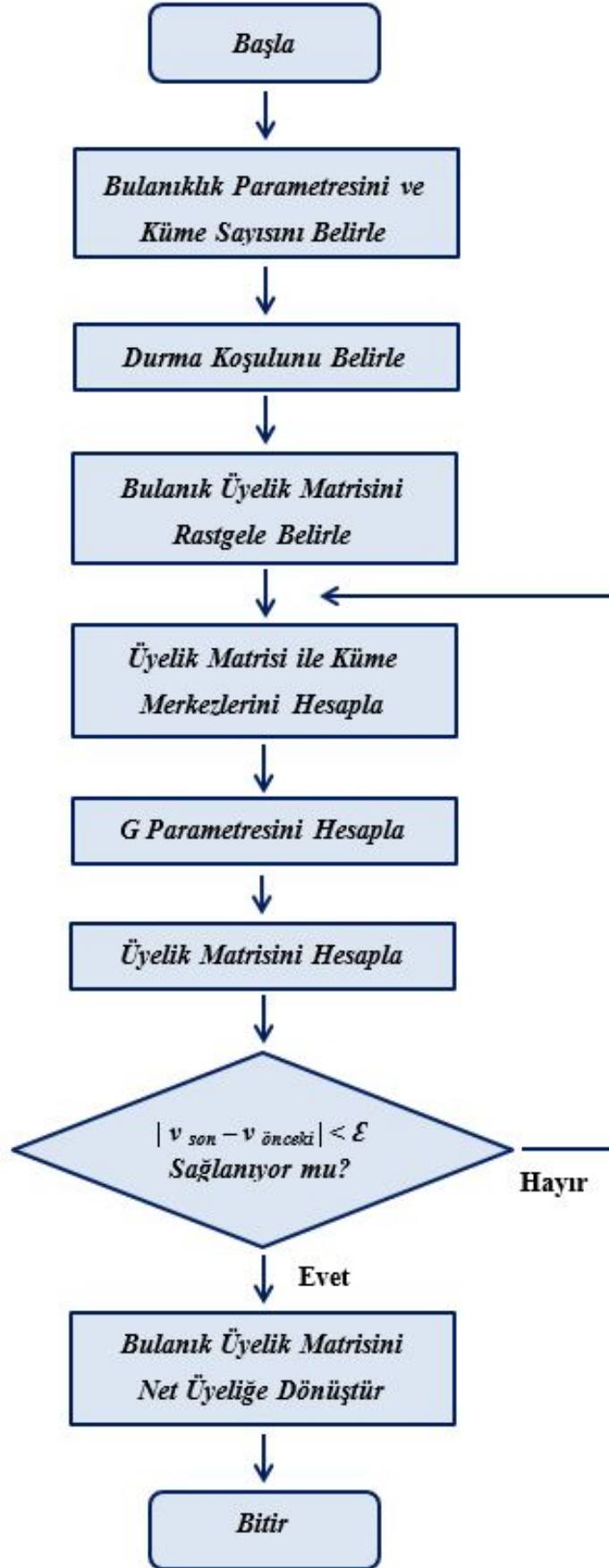
$$v_k = \frac{\sum_{j=1}^N (u_{kj})^m x_j}{\sum_{j=1}^N (u_{kj})^m} \quad (3.12)$$

- 5) Son hesaplanan küme merkezleri ile bulanık üyelik matrisi hesaplanır

$$u_{kj} = \frac{1}{\sum_{i=1}^c \left(\frac{d^2(x_j, v_k) + G_{kj}}{d^2(x_j, v_i) + G_{ij}} \right)^{\frac{1}{m-1}}} \quad (3.13)$$

- 6) Son iki yinelemede hesaplanan küme merkezleri karşılaştırılır. Eğer durma şartı sağlanmıyorsa dördüncü adımdan yinelemeye devam edilir.

$$|v_{son} - v_{önceki}| < \epsilon \quad (3.14)$$



Şekil 3.3 : Bulanık yerel bilgi c-ortalamar yönteminin işlem adımları

Küme merkezleri yinelemeli işlemler sonrasında belirli bir noktaya yakınsadıktan sonra bulanık olan üyelik matrislerini net üyeliğe dönüştürmek gerekmektedir. Bulanık üyelik matrisini netleştirmek için geliştirilen en önemli yöntem maksimum üyelik prosedürüdür. Bu prosedür 'j' pikselini en büyük üyeliğin bulunduğu 'C' kümesine atar. Prosedür formül 3.15'te verilmiştir.

$$C_i = \arg_k \{ \max \{ u_{ki} \} \}, \quad k = 1, 2, \dots, c \quad (3.15)$$

3.3 Önişlem Adımları

Gerek kayıt cihazlarından gerekse görüntünün alındığı ortamdan kaynaklı olarak zaman zaman görüntüler bozucu etkilere maruz kalmaktadır. Bu bozucu etkiler görüntünün kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Görüntü kalitesini arttırmak amacıyla gürültü ve benzeri bozucu etkileri ortadan kaldıran önişlem algoritmaları görüntülere uygulanmaktadır. Kalitesi arttırılan görüntü işlenmeye daha uygun hale gelmektedir. Ayrıca, görüntünün işlenmesini daha kolay hale getirecek boyutsal önişlemlerde mevcuttur.

3.3.1 Görüntüyü ölçeklendirme

İşlenecek bir görüntünün boyutu amaca uygun olarak değiştirilebilmektedir. Görüntü boyutunun küçültülmesi bazı verilerin kaybedilmesine neden olmaktadır. Ancak boyutun küçülmesi mevcut veri sayısını azaltacağı için görüntünün işlenme süresini de azaltacaktır. Yapılan çalışmalarda görüntünün işlenme süresini azaltmak amacıyla boyut küçültme işleminden faydalanılmıştır. İncelenen bölgelerin sınırları ve özniteliklerinin korunmasına dikkat edilmiştir.

3.3.2 Filtreleme

Filtreleme, görüntünün değiştirilerek geliştirilmesi işlemidir. Bir pikselin komşu piksellere göre yeniden yapılandırılmasını sağlayan algoritmalar ile gerçekleştirilir. Filtreleme ile görüntü içinde bulunan bazı özellikler vurgulanabildiği gibi bazı özelliklerin görüntüden kaldırılması sağlanabilir. Filtreleme ile görüntünün düzleştirilmesi, keskinleştirilmesi veya sınırların belirgin hale getirilmesi mümkündür. Yapılan çalışmalarda tuz, karabiber ve Gauss gürültüsünü gidermekte başarılı olan

medyan filtre kullanılmıştır. Doğrusal olmayan bu filtre gürültüleri bastırırken aynı zamanda görüntünün keskinliğini korumaktadır [45].

3.4 Son İşlem Adımları

Görüntünün kümelenmesinin ardından istenilen nesnelerin bölütlenebilmesi için bir takım son işlem adımlarının uygulanması gerekmektedir. Görüntüye ikili tabana ayırma (binarization), morfolojik işlem uygulama, damlacık analizi ve çekirdek olmayan yapıların atılması işlemleri uygulanmaktadır.

3.4.1 İkili yapıya ayırma işlemi

Histopatolojik görüntülerde hücre çekirdeğinin yanı sıra sitoplazmada bulunmaktadır. Sitoplazma içindeki farklı organeller boyama esnasında çekirdekle benzer renk alabilmektedir. Bu nedenle görüntü kümelenirken ikiden fazla kümeye ayrılması gerekmektedir. Ancak kümeleme sonrasında sadece hücre çekirdeklerinin bölütlenmesi istenildiğinden görüntü ikili yapıya dönüştürülmektedir. Histopatolojik görüntü ikili yapıya ayırma sonrasında hücre çekirdekleri ve diğer bileşenler olarak bölütlenmektedir.

3.4.2 Morfolojik işlemler

Biçim bilimi olan morfoloji, biyoloji biliminin canlı şekli ve yapısıyla ilgilenen dalına denir. Görüntü işleme alanında ise inceltme ve budama gibi matematiksel morfoloji uygulamaları kullanılır. Matematiksel morfolojinin temelini aşındırma ve genişletme işlemleri oluşturmaktadır. Aşınma kümelerin kesişimin işlemine, genişletme ise birleşim işlemine eşdeğerdir. İşlemlerde operatör olarak kullanılan küçük ikili ifadeye yapısal eleman adı verilir. Kare, dikdörtgen ve daire gibi birçok geometrik şekil yapısal eleman olarak seçilebilir. Yapısal eleman ile görüntünün işlenebilmesi için görüntü ikili yapıda olmalıdır [46, 47].

3.4.2.1 Aşınma

İkili görüntüde bulunan nesnelerin inceltilmesi veya küçültülmesi amacıyla kullanılan morfolojik bir yöntemdir. Görüntü içindeki nesnelerin ufalmasını, deliklerin

genişlemesini ve birbirine bağı olan nesnelerin birbirinden ayrılabilmelerini sağlar [47].

3.4.2.2 Genişletme

İkili görüntüde bulunan nesnelerin büyütülmesi veya kalınlaştırılması amacıyla kullanılan morfolojik bir yöntemdir. Görüntü içindeki nesnelerin büyümesini, deliklerin küçülmesini sağlar. Birbirine yakın olan nesnelerin birleşmesine sebep olabilir [47].

3.4.2.3 Açma

Bir görüntüye aşınma işlemi ve sonrasında genişletme işlemi uygulanmasıyla açma işlemi gerçekleştirilmiş olur. Yapısal elemanın boyutuna bağı olarak görüntüdeki küçük nesnelerin temizlenmesini sağlar. Görüntüde bulunan nesnelerin ilk duruma göre bir miktar küçülmelerine neden olur. Birbirine yakın halde bulunan iki nesnenin birbirinden ayrılmaları için kullanılabilir [47].

3.4.2.4 Kapama

Bir görüntüye genişletme işlemi ve sonrasında aşınma işlemi uygulanmasıyla kapama işlemi gerçekleştirilmiş olur. Birbirine yakın olan iki nesnenin birleşmelerine sebep olabilmektedir. Kapama görüntüdeki hatların dolgunlaşmasına neden olur [47].

3.4.3 İkili büyük nesne analizi

İkili büyük nesne (Binary Large Object-BLOB) analizi ikili bir görüntüde birbirine bağı pikseller grubunu ifade etmede kullanılır. Amacı büyük nesnelere diğer nesne ve gürültülerden ayırarak etiketlenmesini ve öznelik vektörlerinin çıkarılmasını sağlamaktır. Nesnelerin tespiti ve etiketlenmesi için bağı pikseller grubunun alan piksel toplam değeri ve dairesellik faktör değerinden faydalanılır. Alan piksel değerinin bulunması için ilk olarak nesnenin merkezi belirlenir. Sonrasında nesne sınırları belirlenerek sınır içinde kalan beyaz piksel sayısı bulunur. Böylelikle alan piksel değeri hesaplanmış olur. Dairesellik faktörünün bulunması için ise bulunan alan ve çevre bilgilerinden faydalanılır [48]. Ayrıca bu analizle başka özelliklerde

incelenabilmektedir. Görüntü içindeki nesne sayısı, nesnelerin yönelimi, pozisyonları ve şekilleri belirlenebilmektedir [49].

3.4.4 Çekirdek olmayan nesnelerin ayrılması

Histopatolojik görüntülerde hücre çekirdeği ile birlikte çekirdek olmayan ancak çekirdek gibi görünen nesneler bulunmaktadır. Özellikle dokunun hazırlanması esnasında yapılan boyama işlemleri çekirdek görünümüne sahip yapıların oluşmasına sebep olabilmektedir. İkili büyük nesne analizi ile görüntü içinde bulunan bütün nesnelerin tespiti yapılmaktadır. Bu işlem sonrasında çekirdek olamayacak kadar küçük nesneler elimine edilmektedir. Üst üste gelen ve birbirine bağlı olan çekirdeklerin alan olarak büyük olması sebebiyle normalde çekirdek olamayacak kadar büyük olan nesnelerin eliminasyonundan kaçınılmıştır.



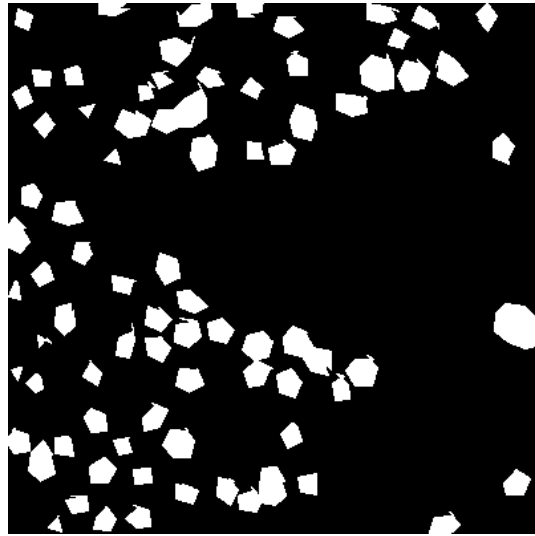
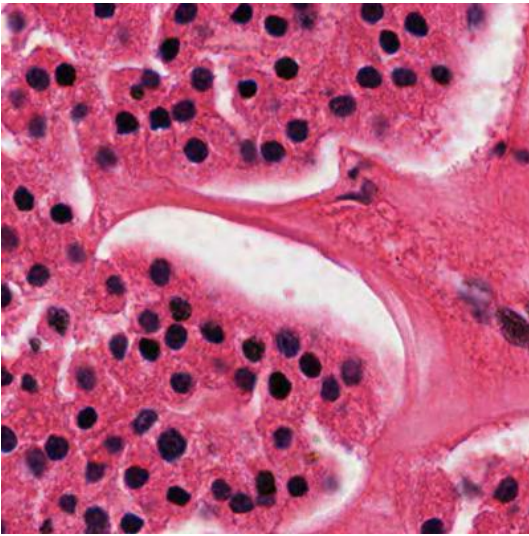
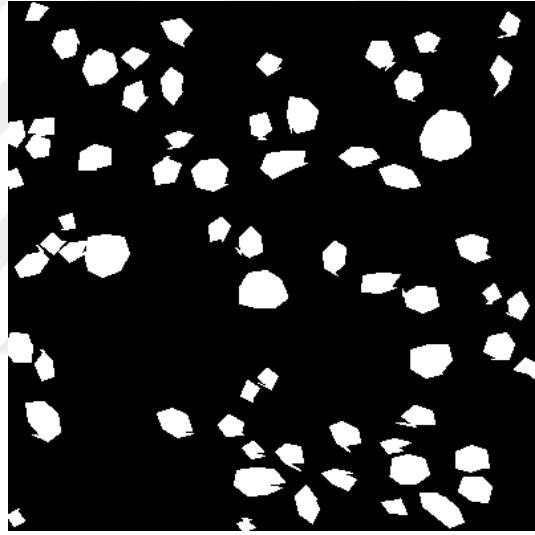
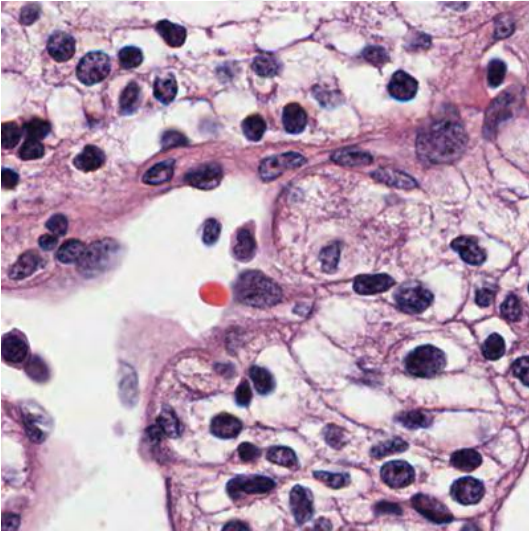
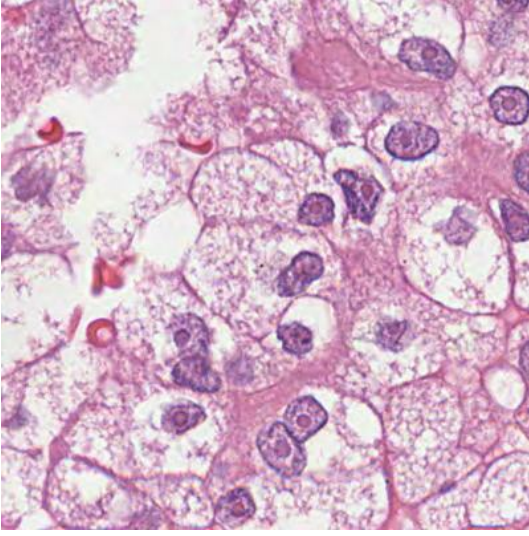
4. BİLGİSAYAR BENZETİMİ

4.1 Bölütlenen Histopatolojik Veri Kümesi

Yapılan çalışmada Harvard Üniversitesi Beck Laboratuvarında hazırlanan böbrek hücre karsinomu veri kümesi kullanılmıştır. Veri kümesinde, The Cancer Genome Atlas (TCGA) portalından alınmış böbrek hücre karsinomuna ait histopatolojik görüntüler bulunmaktadır. TCGA, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü ve Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü tarafından desteklenen geniş çaplı bir kuruluştur. TCGA'nın en yaygın bulunan 25 kanser türünde yaptığı yaklaşık on bin kapsamlı moleküler çalışması bulunmaktadır. Bununla birlikte çalışma kapsamında katılımcılarından bütün slayt görüntü (whole slide images) toplamaktadır. Bu hususlar dikkate alındığında TCGA'nın kanser hastalığının morfolojik, moleküler ve klinik özelliklerini bir arada inceleyen hesaplamalı patolojideki projeler için temel kaynağı oluşturduğu görülmektedir [50].

Harvard Üniversitesi Beck Laboratuvarı, çıkarımını yaptığı böbrek hücre karsinomu veri kümesini TCGA bütün slayt görüntülerinden faydalanarak elde etmiştir. TCGA veri portalından (<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>) çeşitli histolojik dereceleri temsil eden 10 adet bütün slayt görüntüyü kullanmışlardır. Bu bütün slaytlardan, çekirdek bakımından zengin bölgeler 40 kat büyütülerek 400x400 piksel boyutunda görüntüler elde edilmiştir. Her bir bütün slayttan 81 adet olmak üzere toplamda 810 adet böbrek hücre karsinomu görüntüsü elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler uzman patologlar tarafından etiketlenmiş ve kesin referans (ground truth) görüntüleri oluşturulmuştur. Yapılan çalışmada, referans çalışmanın bölütleme için kullandığı 64 adet görüntü kullanılmış ve performans karşılaştırması yapılmıştır [50].

Beck Laboratuvarı böbrek hücre karsinomu veri setinden elde edilen üç adet histopatolojik görüntü ve bu görüntülere ait kesin referans görüntüleri şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1 : Beck Laboratuvarı böbrek hücre karsinomu veri setinden üç adet histopatolojik görüntü ve bu görüntülere ait kesin referans görüntüleri [50].

4.2 Başarım Ölçütleri

Bölütlenen histopatolojik görüntülerin başarımının ölçülmesinde uzman patoloğlar tarafından işaretlenen kesin referans (ground truth) görüntüler kullanılmıştır. Başarım ölçütlerinin hesabı için öncelikle bölütlenen görüntüler ve kesin referans görüntüler karşılaştırılarak Gerçek Pozitif - GP (True Positive - TP), Gerçek Negatif - GN (True Negative - TN), Yanlış Pozitif - YP (False Positive - FP) ve Yanlış Negatif - YN (False Negative - FN) parametreleri hesaplanmıştır. GP çekirdeğe ait olup doğru bir şekilde pozitif olarak işaretlenen piksel sayısını, GN çekirdeğe ait olmayıp doğru bir şekilde negatif olarak işaretlenen piksel sayısını, YP çekirdeğe ait olmayıp yanlışlıkla pozitif olarak işaretlenen piksel sayısını ve YN çekirdeğe ait olup yanlışlıkla negatif olarak işaretlenen piksel sayısını ifade eder.

Çekirdeğe ait olup pozitif olarak etiketlenmiş piksellerin çekirdeğin bütün piksellerine oranını ifade eden Gerçek Pozitif Oranı - GPO (True Positive Rate - TPR) formül 4.1'de verilmiştir.

$$GPO = \frac{GP}{GP + YN} \quad (4.1)$$

Çekirdeğe ait olmayıp negatif olarak etiketlenmiş piksellerin çekirdek olmayan bütün piksellerine oranını ifade eden Gerçek Negatif Oranı - GNO (True Negative Rate - TNR) formül 4.2'de verilmiştir.

$$GNO = \frac{GN}{GN + YP} \quad (4.2)$$

Formül 4.3'de doğru pozitiflerin pozitif tahminlere oranını ifade eden Kesin İsbet -Kİ (precision) verilmiştir.

$$KI = \frac{GP}{GP + YP} \quad (4.3)$$

Formül 4.4'de gösterilen F-Ölçütü (F-Measure) Kİ ve GPO'nun ortak fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır.

$$F - O = \frac{2 * KI * GPO}{KI + GPO} \quad (4.4)$$

Örtüşme - O (Overlap) formül 4.5’de gösterilen formül ile hesaplanmaktadır.

$$O = \frac{GP}{GP + YP + YN} \quad (4.5)$$

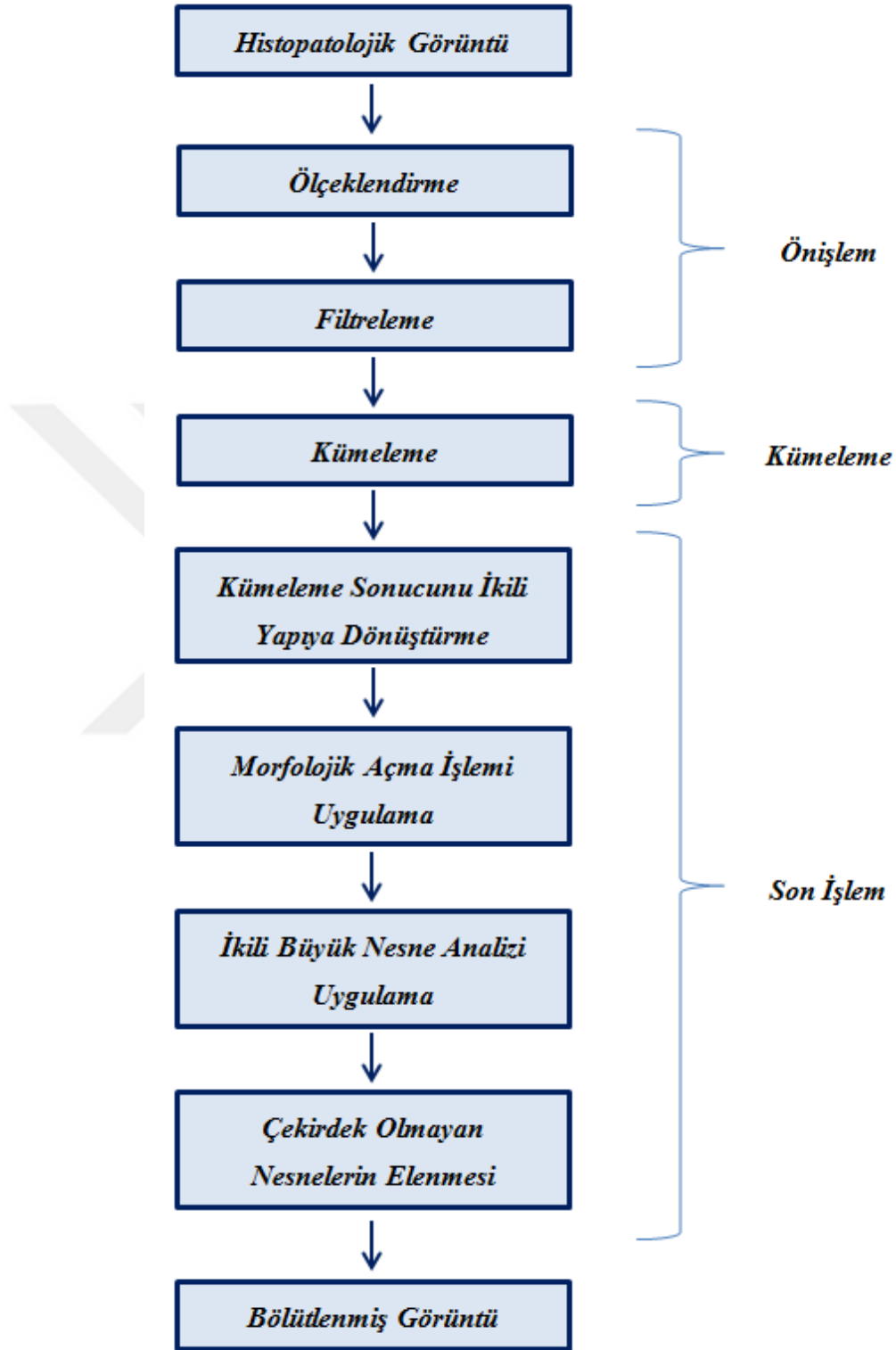
4.3 Bölütlenme Sonuçları

Yapılan çalışmada Harvard Üniversitesi Beck Laboratuvarında çıkarımı yapılan böbrek hücre karsinomuna ait 64 adet histopatolojik görüntünün bölütlenme işlemi gerçekleştirilmiştir. Bölütlenen görüntüler bir önceki kısımda anlatılan başarımlar ölçütleri ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarla kullanılan yöntemlerin kendi arasındaki başarımları ve literatürde aynı veri kümesi kullanılarak yapılan çalışmalara kıyasla başarımları karşılaştırılmıştır.

Yapılan bölütlenme algoritmasına ait işlem adımları şekil 4.2’de gösterilmiştir. Görüntülere öncelikle bazı ön işlem adımları uygulanmış, sonrasında kümeleme işlemi yapılmıştır. Kümeleme sonrasında uygulanan son işlem adımları ile hücre çekirdekleri başarılı bir şekilde bölütlenmiştir.

Bölütlenme işleminde öznitelik olarak KYM renk uzayına ait K bandı kullanılmıştır. Diğer bantların hücre çeperlerini belirgin hale getirerek çekirdeklerin bölütlenmesini zorlaştırdığı tespit edilmiş ve K bandının bölütlenme için yeterli olduğu görülmüştür. Seçilen özniteliklere ilk olarak ölçeklendirme işlemi uygulanmıştır. Görüntünün boyutu küçültülerek işlem süresinin azaltılması hedeflenmiştir. Boyut küçültme işlemi sırasında meydana gelecek veri kaybının bölütlenme başarımlarını olumsuz yönde etkilememesine dikkat edilmiştir. Bu adımdan sonra görüntüye gürültüyü bastırırken aynı zamanda görüntünün keskinliğini koruyan medyan filtre uygulanmıştır.

Ön işlem adımlarının sonrasında görüntüler k-ortalamlar, bulanık c-ortalamlar ve bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemleri kullanılarak kümelendirilmiştir. C-ortalamlar ve bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemlerinde bulanık üyelik matrisini net üyelik matrisine çevirmek için ilgili pikseli en büyük üyeliğin bulunduğu kümeye atayan maksimum üyelik prosedürü kullanılmıştır. Histopatolojik görüntüde çekirdek, sitoplazma, hücre çeperi ve yağ gibi farklı yapılar bulunmaktadır. Bu nedenle görüntüler 3,4 ve 5 kümeye ayrılmıştır.



Şekil 4.2 : Bölütleme algoritmasının işlem adımları

Görüntü kümelendikten sonra çekirdeklerin bölütlenmesi için görüntüye son işlem adımları uygulanmıştır. İlk olarak ikiden daha fazla sayıda kümeye ayrılan görüntüler çekirdek ve çekirdek olmayan diğer yapılar olmak üzere iki kümeye indirgenmiştir. Görüntüler üzerinde morfolojik işlemler yapılacağından görüntüyü ikili yapıya dönüştürmek gerekmektedir. Görüntü ikili yapıya dönüştürüldükten sonra görüntüye açma morfolojik işlemi uygulanmıştır. Bu işlem ile görüntü içindeki küçük nesnelere temizlenmiştir. Ayrıca birbirine yakın olan çekirdeklerin bir miktar ayrılması sağlanmıştır. Bu işlemin sonrasında görüntüye ikili büyük nesne analizi yapılmıştır. Analizle görüntüde bulunan bütün nesnelere tespiti yapılmış ve çekirdek olamayacak kadar küçük yapılar elimine edilmiştir. Normal şartlarda çekirdek olamayacak kadar büyük olan nesnelere eleme işlemi üst üste gelen çekirdeklerinde elenmesine neden olacağından yapılmamıştır. Çekirdek olmayan nesnelere elenmesi ile bölütleme işlemi sonlandırılmıştır.

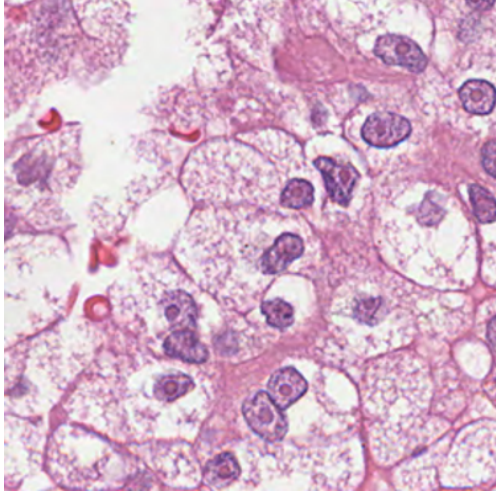
4.3.1 K-ortalamlar yöntemi ile bölütleme

Histopatolojik görüntüler şekil 4.2’de gösterilen işlem adımları ve kümeleme için k-ortalamlar yöntemi kullanılarak bölütlenmiştir. Bölütleme için 2,3 ve 4 küme sayısına göre kümeleme yapılmıştır. 2 küme ile yapılan bölütlemelerde hücre çeperleri de çekirdek gibi algılanmış, 4 küme ile yapılan bölütlemelerde ise birçok çekirdek, çekirdek olarak bölütlenememiştir. Görüntüler sadece 3 küme ile bölütlendiğinde başarılı sonuç elde edilebilmiştir. Küme sayısının 3 olduğu bölütlemeye ait başarımlar ölçütü değerleri çizelge 4.1’de verilmiştir.

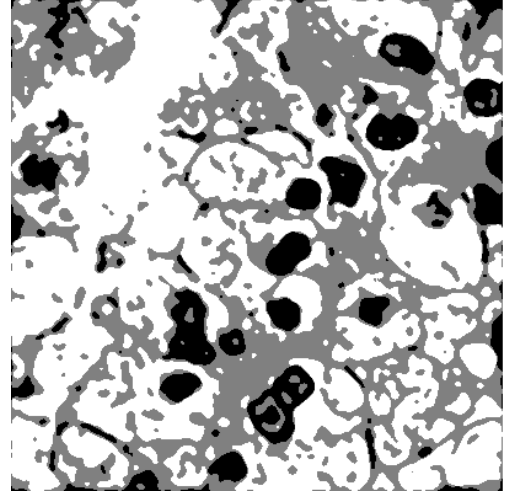
Çizelge 4.1 : K-ortalamlar yöntemi ile bölütlenen görüntülere ait başarımlar ölçütü değerleri.

küme sayısı	GPO %	KI %	F-O %	GNO %	O %
3	65.91	76.86	69.25	97.48	53.39

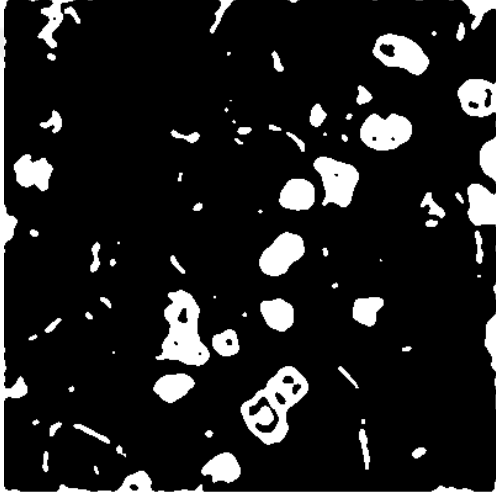
Görüntünün 3 kümeye ayrılarak yapıldığı bölütlemeye ait işlem adımlarında elde edilen görüntüler şekil 4.3’de gösterilmiştir. Şekilde histopatolojik görüntü, kümeleme sonucu elde edilen görüntü, ikili yapıya dönüştürülen görüntü, açma işlemi sonrasında elde edilen görüntü, bölütleme sonucu elde edilen görüntü ve kesin referans görüntüsü verilmiştir.



(a)



(b)



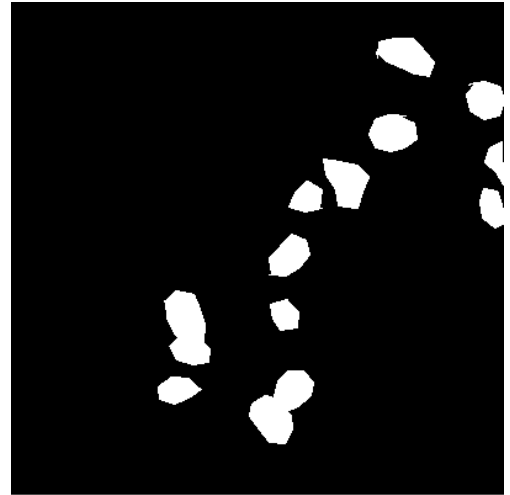
(c)



(d)



(e)



(f)

Şekil 4.3 : K-ortalamlar algoritması ile bölütleme adımları: (a) histopatolojik görüntü , (b) kümelenen görüntü, (c) ikili yapıya dönüştürülmüş görüntü, (d) morfolojik açma uygulanan görüntü, (e) bölütlenen görüntü, (f) kesin referans görüntüsü

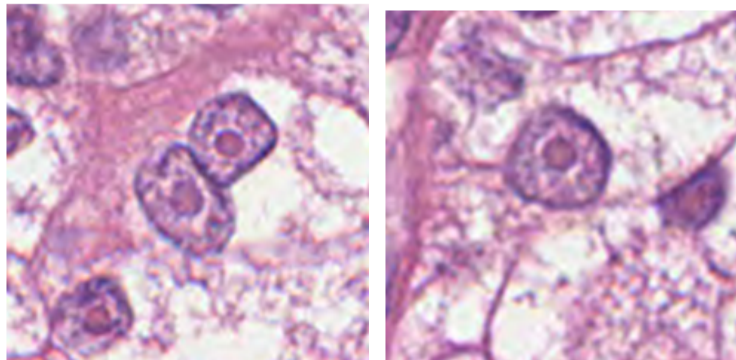
4.3.2 Bulanık c-ortalamlar yöntemi ile bölütleme

Histopatolojik görüntüler şekil 4.2’de gösterilen işlem adımları ve kümeleme için bulanık c-ortalamlar yöntemi kullanılarak bölütlenmiştir. Bölütleme için k-ortalamlar yöntemine benzer şekilde 2,3 ve 4 küme sayısına göre kümeleme yapılmıştır. Bu yöntemde de 2 küme ile yapılan bölütlemelerde hücre çeperleri çekirdek gibi algılanmış, 4 küme ile yapılan bölütlemelerde ise bir çok çekirdek çekirdek olarak bölütlenememiştir. Görüntüler sadece 3 küme ile bölütlendiğinde başarılı sonuç elde edilebilmiştir. 3 küme ile yapılan bölütlemeye ait başarımlar ölçütü değerleri çizelge 4.2’de verilmiştir. Bölütlemeye ait işlem adımlarında elde edilen görüntüler şekil 4.5’de gösterilmiştir.

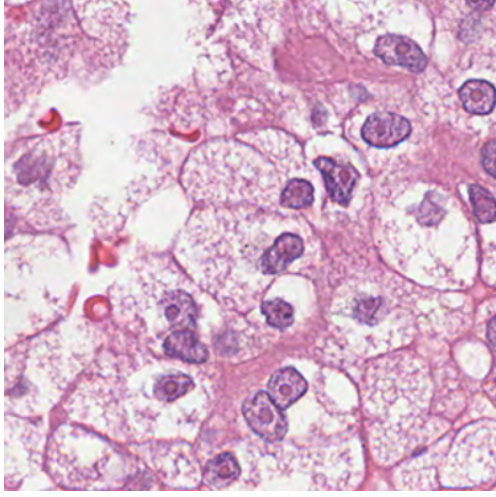
Çizelge 4.2 : Bulanık c-ortalamlar yöntemi ile bölütlenen görüntülere ait başarımlar ölçütü değerleri.

küme sayısı	GPO %	KI %	F-O %	GNO %	O %
3	66.04	76.72	69.29	97.46	53.42

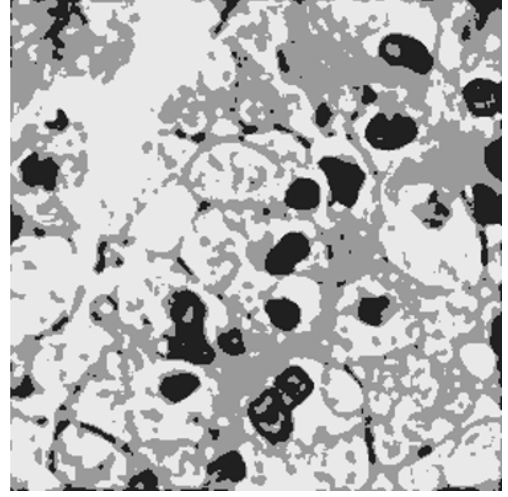
Şekil 4.4’de böbrek hücre karsinomuna ait hücre çekirdekleri gösterilmiştir. Çekirdekler homojen olmayıp iç kısımlarında yağ ve kan dokusunda olduğu gibi açık renkler mevcuttur. Bu kısımlar görüntüyü global olarak değerlendiren k-ortalamlar ve bulanık c-ortalamlar yöntemleriyle çekirdek olarak bölütlenememektedir. Medyan filtre uygulaması ile bu durum bir miktar düzeltilebilmesine rağmen tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Ayrıca boyama esnasında meydana gelen bazı yapay yapılar çekirdek olarak bölütlenebilmektedir. Literatürde bu tarzda problemlerin üstesinden gelebilmek adına görüntüyü hem global hemde yerel olarak değerlendiren yöntemler önerilmiştir. Bu nedenle daha iyi bölütleme sonucu elde edebilmek için bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritması kullanılmıştır.



Şekil 4.4 : Böbrek hücre karsinomuna ait hücre çekirdekleri



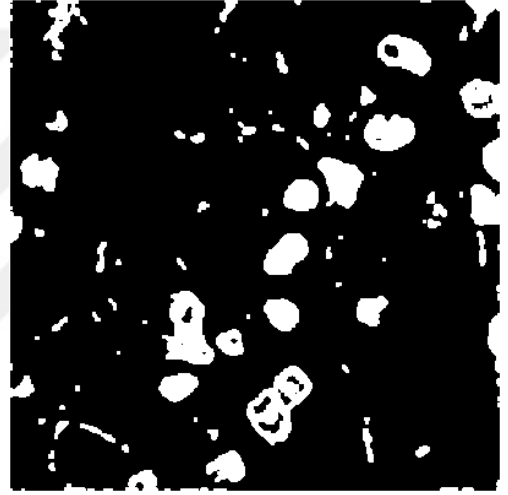
(a)



(b)



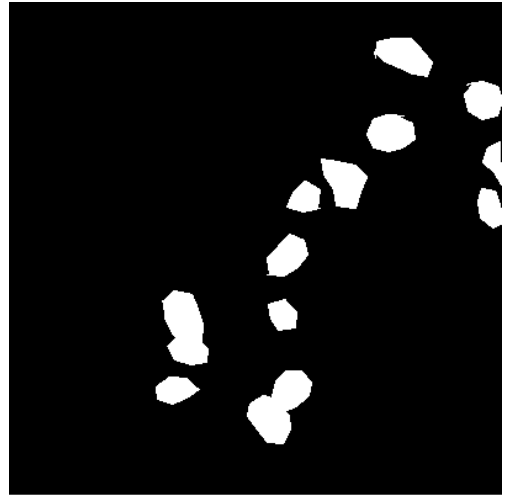
(c)



(d)



(e)



(f)

Şekil 4.5 : Bulanık c-ortalamalar algoritması ile yapılan bölütmeye ait adımlar: (a) histopatolojik görüntü , (b) kümelenen görüntü, (c) ikili yapıya dönüştürülmüş görüntü, (d) morfolojik açma uygulanan görüntü, (e) bölütlenen görüntü, (f) kesin referans görüntüsü

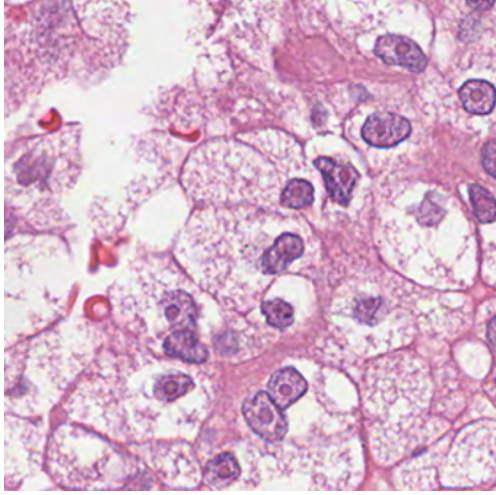
4.3.3 Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemi ile bölütleme

Histopatolojik görüntüler şekil 4.2’de gösterilen işlem adımları ve kümeleme için bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemi kullanılarak bölütlenmiştir. Öncelikle küme sayısı ve yerel pencerenin boyutuna bağlı olarak bölütleme başarımı analiz edilmiştir. Yerel pencerenin bölütleme başarımını olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Pencere boyutu büyüdükçe homojen olmayan çekirdeklerin bölütlenmesi daha düzgün bir şekilde yapılabilmektedir. Ancak büyüyen pencere ile birlikte çekirdek boyutlarının da büyüdüğü görülmüştür. Yapılan bölütlemeye ait işlem adımları şekil 4.6’da gösterilmiştir.

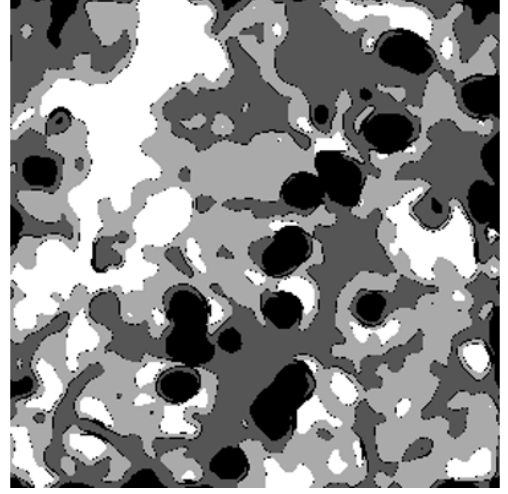
Küme sayısı ve yerel pencere boyutuna göre başarımlar ölçütü değerleri çizelge 4.3’de verilmiştir. En yüksek GPO değeri küme sayısının 5 ve yerel pencere boyutunun 3x3 olduğu bölütlemelerde elde edilmiştir. Yerel pencere boyutunun büyümesi çekirdek alanını büyüttüğünden pencere boyutu büyüdükçe GPO değerinin azaldığı görülmektedir. Çizelge incelendiğinde bütün küme sayıları için en yüksek GPO değerinin 3x3’lük pencere ile elde edildiği görülmektedir. En yüksek kesin isabet (KI) ve GNO değerleri ise 5 küme ve 9x9’lük yerel pencere ile elde edilmiştir. En yüksek F-Ölçütü değeri 3 küme ve 5x5’lik yerel pencere ile yapılan bölütlemelerde elde edilmiştir.

Çizelge 4.3 : Küme sayısı ve yerel pencere boyutuna göre bölütleme başarımı.

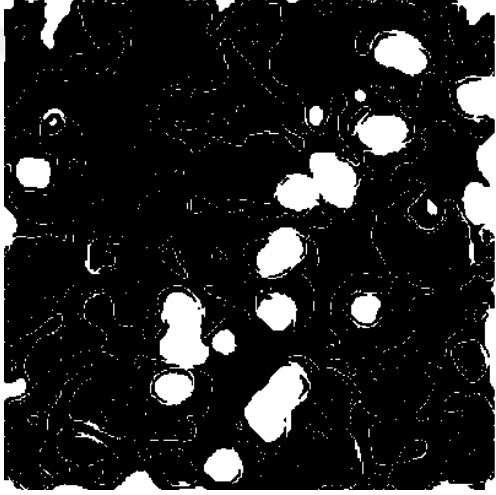
küme sayısı	pencere boyutu	GPO %	KI %	F-O %	GNO %	O %
3	3x3	66.66	74.95	68.90	97.29	52.93
	5x5	65.24	77.19	69.15	97.49	53.22
	7x7	62.50	79.80	68.65	97.71	52.64
	9x9	58.41	82.33	66.87	97.94	50.65
4	3x3	73.10	65.84	67.19	96.39	50.90
	5x5	69.01	69.12	66.89	96.61	50.52
	7x7	59.60	75.67	64.66	97.17	48.07
	9x9	50.04	79.92	59.66	97.55	42.85
5	3x3	75.18	58.70	63.63	95.63	47.02
	5x5	62.69	65.99	62.44	96.21	45.58
	7x7	48.87	75.85	57.69	97.07	40.80
	9x9	38.59	84.66	51.62	97.99	35.19



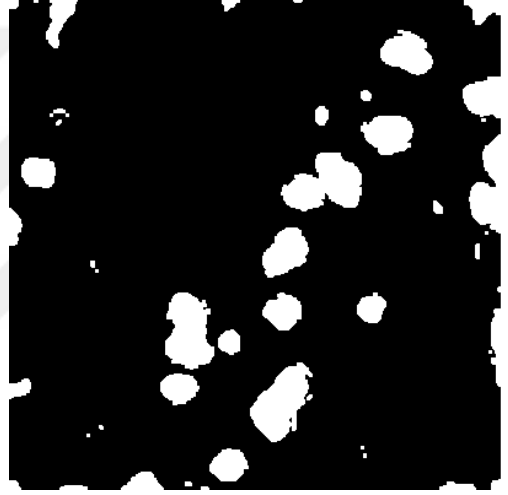
(a)



(b)



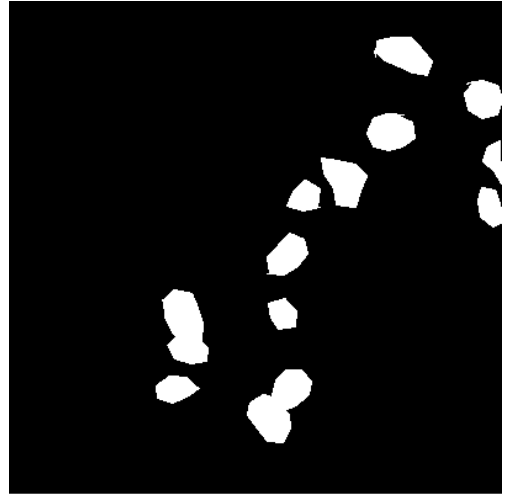
(c)



(d)



(e)



(f)

Şekil 4.6 : Bulanık yerel bilgi c-ortalamalar algoritması ile bölütleme adımları: (a) histopatolojik görüntü , (b) kümelenen görüntü, (c) ikili yapıya dönüştürülmüş görüntü, (d) morfolojik açma uygulanan görüntü, (e) bölütlenen görüntü, (f) kesin referans görüntüsü

Çizelge 4.3'den anlaşılacağı üzere yerel pencere boyutunun değişimi bölütleme başarımını doğrudan etkilemektedir. Bölütleme başarımı uygun küme sayısı ve yerel pencere boyutu ile artırılabilir. Yapılan analizlerde en yüksek GPO değeri küme sayısının 5 ve yerel pencere boyutunun 3x3 olduğu bölütlemelerde elde edilmiştir. Ancak bu parametrelerle yapılan bölütlemelerde hesaplanan diğer başarımlar ölçütleri nispeten düşük kalmaktadır. Bu nedenle en yüksek ikinci GPO oranına sahip olan ve küme sayısının 4, yerel pencere boyutunun 3x3 olduğu bölütleme parametreleri optimum parametreler olarak seçilmiştir.

4.3.4 Yapılan çalışmanın literatürdeki yöntemlerle karşılaştırılması

Yapılan çalışmada histopatolojik görüntüler k-ortalamlar, bulanık c-ortalamlar ve bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemleri kullanılarak bölütlenmiştir. K-ortalamlar ve bulanık c-ortalamlar yöntemleri ile birbirine çok yakın bölütleme sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca kümeleme işlemini global olarak yapan k-ortalamlar ve bulanık c-ortalamlar yöntemlerinin homojen olmayan çekirdekleri bölütlemelerde yetersiz kaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle kümeleme sırasında görüntüyü hem global hem de yerel olarak değerlendiren bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritması kullanılmıştır. Bu yöntemle homojen olmayan çekirdeklerde düzgün bir şekilde bölütlenebilmiştir. Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yöntemi ile bölütleme başarımı önemli oranda artmıştır. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında bu yöntem daha iyi sonuç vermesine rağmen işlem süresi bakımından oldukça yavaştır. Yerel pencerenin getirdiği işlem yükü algoritmayı yavaşlatmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan yöntemler ve literatürde aynı veri setini kullanan diğer yöntemler çizelge 4.4'de karşılaştırılmıştır. 6 numaralı çalışmayla karşılaştırıldığında bu çalışmada elde edilen k-ortalamlar ve bulanık c-ortalamlar yöntemlerinin başarımlar ölçütü değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu değerlerin yüksek olmasında görüntülerin medyan filtreden geçirilmesi etkili olmuştur. Başarımların artırılması nedeniyle medyan filtre bulanık yerel bilgi c-ortalamlar yönteminde de kullanılmıştır. Bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritmasıyla yapılan bölütlemelerde GPO değeri literatürde bulunan diğer çalışmalara oldukça yakındır. K-ortalamlar ve bulanık c-ortalamlar yöntemleri ile en yüksek KI, F-O, GNO ve O değerleri elde edilmiştir. Ancak bütün başarımlar ölçütleri göz önünde bulundurulduğunda bulanık

yerel bilgi c-ortalamalar yönteminin bütün ölçütlerde başarımının iyi seviyede olduğu görülmektedir. Ayrıca GPO değeri kendinden daha yüksek olan iki yöntemden diğer başarı ölçütleri bakımından daha üstündür.

Çizelge 4.4 : Literatürde aynı veri seti kullanılarak yapılan çalışmalara ait bölütleme başarımı.

yöntem	GPO %	KI %	F-O %	GNO %	O %
KO [6]	60.0	69.0	61.6	97.4	45.0
BCO [6]	60.1	68.3	61.2	97.30	44.70
SLIC+KO [6]	69.40	67.50	63.70	96.60	47.20
SLIC+BCO [6]	66.60	68.20	64.40	96.80	48.00
SLIC-DBSCAN [6]	74.50	61.40	64.20	94.70	48.00
ERS [6]	65.80	64.80	61.00	95.80	45.20
TPRS [6]	65.90	63.20	61.80	96.00	45.20
Irshad vd. [50]	76.22	62.26	65.36	96.34	49.87
KO	65.91	76.86	69.25	97.48	53.39
BCO	66.04	76.72	69.29	97.46	53.42
BYBCO	73.10	65.84	67.19	96.39	50.90

BCO : Bulanık C-Ortalamlar
BYBCO : Bulanık Yerel Bilgi C-Ortalamlar
ERS : Entropy Rate Superpixel
DBSCAN : Density-Based Spatial Clustering of Application with Noise
KO : K-Ortalamlar
SLIC : Simple Linear Iterative Clustering
TPRS : Topology Preserved Regular Superpixel



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya üzerinde ölüm sebepleri sıralamasında üst sıralarda yer alan kanser hastalığı günümüzün en ciddi sağlık problemlerinden biridir. Her yıl milyonlarca kişi kansere yakalanmakta ve bu hastalık sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Kanser, erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilme ihtimali yükselen bir hastalıktır. Kanserın teşhis edilmesinde patoloji bilimi ve patologlar üzerine önemli görevler düşmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte bu alanda daha başarılı çalışmalar yapılabilmektedir. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve kayıt sistemlerinin kullanılmaya başlanmasıyla kanserin teşhisi ve takibi kolaylaşmıştır. Patolojik görüntülerin sayısal ortama aktarılmasıyla uzman doktorların bir arada değerlendirme yapma olanakları da artmıştır.

Hastalıklı dokuyu görüntüleme alanındaki teknolojik gelişmeleri bu görüntülerin bilgisayar destekli teşhis sistemleri ile incelenmesi izlemektedir. Normal şartlarda patolojik görüntülerin doktorlar tarafından incelenmesi zor ve zaman alıcı bir işittir. Ayrıca inceleme işleminde uzman doktorun tecrübesine bağlı olarak farklı sonuçlanabilmektedir. Tecrübe eksikliğinden kaynaklanan hatalara zaman zaman rastlanmaktadır. Bunun yanı sıra, bilgisayar destekli teşhis sistemleri ile görüntülerin otomatik işlenmesi sonucu istenilen hedef nesnenin tespit edilmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca hedef nesneyle ilgili boyut ve sayı gibi sayısal değerler elde edilebilmektedir. Tüm bunlar uzman doktorun karar verme sürecine yardımcı olabilecek bilgilerdir. Ayrıca bu destek sistemlerinin geçmiş tecrübeleri biriktirerek çok gelişmiş hale getirilmeleri mümkündür. Bu hususta histopatolojik görüntülerin düzgün bir şekilde işlenmesi ve destek sistemlerinin kuvvetli bir şekilde eğitilmesi önem arz etmektedir.

Son dönemlerde doktorlara yardımcı olacak bilgisayar destekli teşhis sistemlerinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Gelişmiş görüntü işleme teknikleri ve yapay zeka ile otomatik teşhis sistemlerinin hayata geçirilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmada da böbrek kanserinin otomatik teşhisinde kullanılacak ön işlemleri kapsayan yöntemler geliştirilmiştir. Kanserın teşhisine yapısı incelenerek karar

verilen hücre çekirdeklerinin bölütlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bölütleme işlemi için öncelikle literatürde daha önce kullanılmış olan k-ortalamlar ve bulanık c-ortalamlar yöntemleri kullanılmıştır. Uygulanan ön işlem ve son işlem adımları sayesinde bu yöntemlerle literatürde elde edilen sonuçlardan daha başarılı bölütleme yapılabilmektedir. Ancak homojen olmayan hücre çekirdekleri bu yöntemlerle düzgün bir şekilde bölütlenemediğinden görüntüyü yerel olarak değerlendirilen bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritması kullanılmıştır. Bu algoritma ile görüntü daha başarılı bir şekilde bölütlenmiştir.

Bulanık c-ortalamlar algoritmasından farklı olarak görüntüyü yerel bir pencere ile de inceleyen bulanık yerel bilgi c-ortalamlar algoritması bölütleme başarımını yüksek oranda arttırmaktadır. Ancak yerel pencerenin getirmiş olduğu işlem yükü algoritmanın bölütleme süresini arttırmaktadır. Ayrıca yerel pencerenin boyutu büyüdükçe çekirdek alanı da büyümekte ve birbirine yakın konumda olan bazı çekirdekler temas edebilmektedir. Bu yöntem literatürde bulunan diğer birçok yöntem gibi üst üste gelen çekirdeklerin ayrılması hususunda çözüm sunmamaktadır. Gelecek çalışmalarda yöntemin işlem yükünün azaltılarak bölütleme süresinin kısaltılması ve her koşulda çekirdeklerin birbirinden ayrılmasını sağlayacak geliştirmelerin yapılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Gültekin, M. ve Boztaş, G.**, (2014), Türkiye kanser istatistikleri.
- [2] **Türk kanser araştırma ve savaş kurumu derneği**, <http://www.turkkanser.org/uploads/dosyalar/istatistikler/dunya-kanser-istatistikleri.pdf>, alındığı tarih: 02.03.2019.
- [3] **International agency for research on cancer** , <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>, alındığı tarih: 02.03.2019.
- [4] **Albayrak, A.** (2018). Histopatolojik görüntü analizinde ileri yöntemler, *Doktora Tezi*.
- [5] **Albayrak, A. ve Bilgin, G.** (2017). Superpixel approach in high resolution histopathological image segmentation, *2017 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, s.1–4.
- [6] **Albayrak, A. ve Bilgin, G.** (2019). Automatic cell segmentation in histopathological images via two-staged superpixel-based algorithms, *Medical & Biological Engineering & Computing*, 57(3), 653–665, <https://doi.org/10.1007/s11517-018-1906-0>.
- [7] **Kumar, N., Verma, R., Sharma, S., Bhargava, S., Vahadane, A. ve Sethi, A.** (2017). A Dataset and a Technique for Generalized Nuclear Segmentation for Computational Pathology, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(7), 1550–1560.
- [8] **Albayrak, A. ve Bilgin, G.** (2016). Effects of color spaces to the cell segmentation in histopathological images, *2016 24th Signal Processing and Communication Application Conference (SIU)*, s.829–832.
- [9] **Su, H., Xing, F., Kong, X., Xie, Y., Zhang, S. ve Yang, L.**, (2017). Robust Cell Detection and Segmentation in Histopathological Images Using Sparse Reconstruction and Stacked Denoising Autoencoders, s.257–278.
- [10] **Albayrak, A. ve Bilgin, G.** (2018). A Hybrid Method of Superpixel Segmentation Algorithm and Deep Learning Method in Histopathological Image Segmentation, s.1–5.
- [11] **Wang, P., Hu, X., Li, Y., Liu, Q. ve Zhu, X.** (2015). Automatic Cell Nuclei Segmentation and Classification of Breast Cancer Histopathology Images, *Signal Processing*, 122.

- [12] **Naylor, P., Laé, M., Reyat, F. ve Walter, T.** (2017). Nuclei segmentation in histopathology images using deep neural networks, *2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017)*, s.933–936.
- [13] **Lakshmanan, B. ve Saravanakumar, S.** (2018). Nucleus Segmentation in Breast Histopathology Images, s.1–6.
- [14] **Prasath, V.B.S., Fukuma, K., Aronow, B.J. ve Kawanaka, H.** (2015). Cell nuclei segmentation in glioma histopathology images with color decomposition based active contours, *2015 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, s.1734–1736.
- [15] **Guo, P., Evans, A. ve Bhattacharya, P.** (2016). Segmentation of nuclei in digital pathology images, *2016 IEEE 15th International Conference on Cognitive Informatics Cognitive Computing (ICCI*CC)*, s.547–550.
- [16] **Datar, M., Padfield, D. ve Cline, H.** (2008). Color and texture based segmentation of molecular pathology images using HSOMS, *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, s.292–295.
- [17] **Naylor, P., Laé, M., Reyat, F. ve Walter, T.** (2018). Segmentation of Nuclei in Histopathology Images by deep regression of the distance map, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1–1.
- [18] **Nateghi, R., Danyali, H. ve Helfroush, M.** (2016). A systematic approach for glandular structure segmentation from colon histopathology images, *2016 24th Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE)*, s.1505–1509.
- [19] **Chen, X., Zhou, X. ve Wong, S.** (2006). Automated Segmentation, Classification, and Tracking of Cancer Cell Nuclei in Time-Lapse Microscopy, *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53, 762–6.
- [20] **Shen, P., Qin, W., Yang, J., Hu, W., Chen, S., Li, L., Wen, T. ve Gu, J.** (2015). Segmenting multiple overlapping Nuclei in H&E stained breast cancer histopathology images based on an improved watershed, *2015 IET International Conference on Biomedical Image and Signal Processing (ICBISP 2015)*, s.1–4.
- [21] **Ray, P.J., Priya, S. ve Kumar, T.A.** (2015). Nuclear segmentation for skin cancer diagnosis from histopathological images, *2015 Global Conference on Communication Technologies (GCCT)*, s.397–401.
- [22] **Hatipoğlu, N. ve Bilgin, G.** (2015). Segmentation of histopathological images with Convolutional Neural Networks using Fourier features, *2015 23rd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, s.455–458.
- [23] **Li, W., Qian, X. ve Ji, J.** (2017). Noise-tolerant deep learning for histopathological image segmentation, *2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, s.3075–3079.

- [24] **Kong, H., Gurcan, M. ve Belkacem-Boussaid, K.** (2011). Splitting touching-cell clusters on histopathological images, *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, s.208–211.
- [25] **Bhat, H., Kanakatte, A., Nayak, R. ve Gubbi, J.** (2017). A hybrid approach for nucleus stain separation in histopathological images, *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, s.1218–1221.
- [26] **Haj-Hassan, H., Chaddad, A., Tanougast, C. ve Harkouss, Y.** (2015). Comparison of segmentation techniques for histopathological images, *2015 Fifth International Conference on Digital Information and Communication Technology and its Applications (DICTAP)*, s.80–85.
- [27] **Url-1**, <https://patoloji.gen.tr/tag/doku-takibi/>, alındığı tarih: 29.03.2019.
- [28] **Url-2**, <https://www.leicabiosystems.com/pathologyleaders/an-introduction-to-specimen-preparation/>, alındığı tarih: 29.03.2019.
- [29] **Gizlenmiştir, Y.** (2018). Superpixel based spectral classification of hyperspectral images in different color spaces, *2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, s.1–4.
- [30] **Maheswari, S. ve Korah, R.** (2016). Review on image segmentation based on color space and its hybrid, *2016 International Conference on Control, Instrumentation, Communication and Computational Technologies (ICCI-CCT)*, s.639–641.
- [31] **Youlian, Z., Cheng, H., Kun, Z. ve Lingjiao, P.** (2015). Face detection method using template feature and skin color feature in rgb color space, *The 27th Chinese Control and Decision Conference (2015 CCDC)*, s.6133–6137.
- [32] **Kekre, H.B. ve Sonawane, K.** (2014). Comparative study of color histogram based bins approach in RGB, XYZ, Kekre’s LXY and LXY color spaces, *2014 International Conference on Circuits, Systems, Communication and Information Technology Applications (CSCITA)*, s.364–369.
- [33] **Thepade, S.D. ve Patil, P.H.** (2015). Diverse color spaces in video keyframe extraction technique using thepade’s sorted ternary block truncation coding with assorted similarity measures, *2015 Global Conference on Communication Technologies (GCCT)*, s.256–260.
- [34] **Xie, Z.** (2018). Color Feature Unified-Based Approach for Visual Fixation, *2018 IEEE 3rd International Conference on Image, Vision and Computing (ICIVC)*, s.32–35.
- [35] **Krinidis, S. ve Chatzis, V.** (2010). A Robust Fuzzy Local Information C-Means Clustering Algorithm, *IEEE Transactions on Image Processing*, 19(5), 1328–1337.

- [36] **Kapil, S., Chawla, M. ve Ansari, M.D.** (2016). On K-means data clustering algorithm with genetic algorithm, *2016 Fourth International Conference on Parallel, Distributed and Grid Computing (PDGC)*, s.202–206.
- [37] **Na, S., Xumin, L. ve Yong, G.** (2010). Research on k-means Clustering Algorithm: An Improved k-means Clustering Algorithm, *2010 Third International Symposium on Intelligent Information Technology and Security Informatics*, s.63–67.
- [38] **Wu, J. ve Yu, W.** (2009). Optimization and Improvement Based on K-Means Cluster Algorithm, *2009 Second International Symposium on Knowledge Acquisition and Modeling*, cilt 3, s.335–339.
- [39] **C. Dunn, J.** (1973). A fuzzy relative of the ISODATA Process and Its Use in Detecting Compact Well-Separated Clusters, *Cybernetics and Systems*, 3, 32–57.
- [40] **Bezdek, J., Ehrlich, R. ve Full, W.** (1984). FCM—the Fuzzy C-Means clustering-algorithm, *Computers Geosciences*, 10, 191–203.
- [41] **Sun, S., Yan, S., Wang, Y. ve Li, Y.** (2016). Brain MRI Image Segmentation Based on Improved Fuzzy C-Means Algorithm, *2016 International Conference on Smart City and Systems Engineering (ICSCSE)*, s.503–505.
- [42] **Chaabane, S.B., Sayadi, M., Fnaiech, F. ve Brassart, E.** (2008). Color image segmentation using automatic thresholding and the fuzzy C-means techniques, *MELECON 2008 - The 14th IEEE Mediterranean Electrotechnical Conference*, s.857–861.
- [43] **Bhattacharya, A. ve Patnaik, K.S.** (2013). Modified Rough Fuzzy C Means Algorithm for MR Image Segmentation, *2013 International Conference on Machine Intelligence and Research Advancement*, s.407–411.
- [44] **Tripathy, B.K., Basu, A. ve Govel, S.** (2014). Image segmentation using spatial intuitionistic fuzzy C means clustering, *2014 IEEE International Conference on Computational Intelligence and Computing Research*, s.1–5.
- [45] **Makandar, A. ve Halalli, B.** (2015). Breast Cancer Image Enhancement using Median Filter and CLAHE.
- [46] **Atali, G., Ozkan, S. ve Karayel, D.** (2016). Morfolojik Görüntü İşleme Tekniği ile Yapay Sinir Ağlarında Görüntü Tahribat Analizi, *Academic Platform Journal of Engineering and Science*, 4.
- [47] **Karhan, M., O Oktay, M., Karhan, Z. ve Demir, H.** (2011). Detecting Spots on Apricots due to *Coryneum beijerinckii* disease with Morphological Image Processing Methods.
- [48] **Sönmez, Y., K.H. ve Avcı, E.** (2016). White Blood Cell Morphology Detection with BLOB Analysis.

- [49] **Url-3**, <https://www.visco-tech.com/english/technology/existence/>, alındığı tarih: 26.03.2019.
- [50] **Irshad, H., Montaser-Kouhsari, L., Waltz, G., Bucur, O., Nowak, J., Dong, F., Knoblauch, N. ve Beck, A.** (2015). Crowdsourcing image annotation for nucleus detection and segmentation in computational pathology: evaluating experts, automated methods, and the crowd, *Pacific Symposium on Biocomputing (PSB) 2015*.





ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Mustafa ÇETİN

Doğum Tarihi ve Yeri: 20.07.1991 Bakırköy/İSTANBUL

E-Posta: mc.mustafacetin@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans:** 2014, İstanbul Teknik Üniversitesi, Elektrik - Elektronik Fakültesi, Elektronik Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİMLER VE ÖDÜLLER:

- 2014-2017 yılları arasında Aselsan'da çalıştı.
- 2017 yılında Türk Hava Yolları'nda çalıştı.
- 2017 yılından itibaren Grup Arge Enerji ve Kontrol Sistemleri A.Ş.'de çalışmaktadır.

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYIN:

- Çetin, M. Dokur, Z., Ölmez, T., 2019. Fuzzy Local Information C-means Algorithm for Histopathological Image Segmentation, *2019 5th Scientific meeting on Electrical-Electronics, Computer and Biomedical Engineering*, s.1-6.