

T.C.

**KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÖRÜNTÜ İŞLEME YÖNTEMLERİNİ KULLANARAK
MİKROSKOPİK GÖRÜNTÜLERİNDEN LÖSEMİ
HÜCRELERİNİN TEŞHİSİ**

Akram KH Said GIHEDAN

**Danışman
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi**

**Doç. Dr. Göksal BİLGİCİ
Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ
Dr. Öğr.Üyesi Seda ŞAHİN
Dr. Öğr.Üyesi Mohammad M. GOMROKI
Dr. Öğr.Üyesi İsmail YILDIZ**

**DOKTORA TEZİ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**

KASTAMONU – 2019

TEZ ONAYI

Akram Kh Said GIHEDAN tarafından hazırlanan “**Görüntü İşleme Yöntemlerini Kullanarak Mikroskopik Görüntülerinden Lösemi Hücrelerinin Teşhisi**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve oybirliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Ana Bilim Dalı’** nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr.Göksal BİLGİCİ
Kastamonu Üniversitesi

Jüri Üyesi Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ
Kastamonu Üniversitesi

Jüri Üyesi Dr. Öğr.Üyesi Seda ŞAHİN
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Jüri Üyesi Dr. Öğr.Üyesi Mohammad M. GOMROKI
Türk Hava Kurumu Üniversitesi

Jüri Üyesi Dr. Öğr.Üyesi İsmail YILDIZ
Kastamonu Üniversitesi

28/01/2019

Enstitü Müdürü Prof. Dr. Hasbi YAPRAK

TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildirir ve taahhüt ederim.

Akram Kh Said GIHEDAN



ÖZET

Doktora Tezi

GÖRÜNTÜ İŞLEME YÖNTEMLERİNİ KULLANARAK MİKROSKOBİK GÖRÜNTÜLERİNDEN LÖSEMİ HÜCRELERİNİN TEŞHİSİ

Akram Kh. Said GIHEDAN

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Göksal BİLGİCİ

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Javad RAHEBI

Bu tezde, lösemi hücrelerinin teşhis ve tespitinde çeşitli algoritmalar uygulamak için bilgisayar görme ve görüntü işleme araçları kullanılmıştır. Günümüzde en tehlikeli hastalıklardan birisi olan lösemi nedeniyle yılda yaklaşık bir milyon insan hayatını kaybetmektedir. Erken tanı lösemnin tedavisi için oldukça önemlidir. Bu nedenle bu hastalığın tanısı ile ilgili araştırmalar biyolojinin dışındaki diğer alanlara da yayılmıştır. Bu çalışmada, çocuklarda daha sık görülen ve tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilecek olan akut lenfosit lösemi (ALL) hücrelerinin teşhis olasılığını yükseltmek için etkin bir görüntü işleme algoritması tasarlanmıştır. Yöntem olarak SVM (Destek Vektör Makinesi) kullanılmış ve veriler dalgacık dönüşümü ile önceden işlenmiştir. Sonuçlar, karışıklık matrisi yardımıyla istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Başarı oranı kanser verisi için %95,700 iken, kanser dışı veriler için %96,466 olarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi hücresi, dalgacık dönüşümü, görüntü işleme, bilgisayar görme

2019, 88 Sayfa
Bilim Kodu: 91

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

DIAGNOSIS OF LEUKEMIA CELL FROM MICROSCOPE IMAGES WITH IMAGE PROCESSING METHODS

Akram Kh Said GIHEDAN

Kastamonu University
Institute of Science
Department of Materials Science and Engineering

Supervisor: Assoc. Prof.Dr. Göksal BİLGİCİ

Co-Supervisor: Assist. Prof. Dr. Javad RAHABI

In this thesis, computer vision and image processing tools were used to apply various algorithms to diagnose and detect leukemia cells. The one of the most dangerous disease is the leukaemia at nowadays. According to new scientific research, one million people die annually because of this disease. Early diagnosis is a very important factor for the treatment of leukaemia that's why research on the diagnosis of this problem has spread to other areas outside the biology. In this study, an efficient image processing algorithm is designed to recognize acute lymphocyte leukemia (ALL) cells, which are more common in children, have a high chance of treatment and can result in death if untreated. SVM (Support Vector Machine) is used as the method and data is pre-processed with wavelet transform. The results were statistically analyzed with the help of confusion matrix. The rate of success was found to be 95,700% for cancer data and 96,466% for non-cancer data.

Keywords: Leukemia cell, wavelet transform, image processing, computer vision

2019, 88 Pages
Science Code: 91

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her türlü desteği ve imkânı sağlayarak değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Doç. Dr. Göksal BİLGİCİ'ye teşekkür ediyorum. Eş Danışman hocam Dr. Öğr.Üyesi Javad RAHEBİ'ye teşekkür ediyorum. Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ ve Doç.Dr. İsmail YILDIZ'a teşekkür ederim. Aynı zamanda, bu araştırma ile ilgili birçok pratik ihtiyaçların karşılanması için, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü Bölümünün öğretim görevlilerine ve araştırma yardımlarına teşekkür ediyorum. Kastamonu Üniversitesindeki meslektaşları ve Kastamonu'daki Libya halkı destekleri için teşekkür ediyorum. Eşim ve aileme her zaman desteklerinden dolayı, çalışmamı sürdürmek ve bu tezi bitirmek için bana güvenden ilham veren şükranlarımı ifade etmek isterim. Babam ve annem sayesinde teşekkür ederiz. Umarım bu çalışmanın sonuçları gelecek çalışmalarda yeni araştırmalara katkıda bulunan kişilere faydalı olacaktır.

Akram Kh Said GIHEDAN

Kastamonu, Ocak, 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER TABLOSU	ix
TABLO DİZİNİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.2. Sıklık	2
1.3. Nedenleri ve Gelişimi.....	2
1.4. Belirtiler	3
1.5. Problem Durumu	4
1.6. Amaç	4
1.7. Gereksinimler	5
2. LİTERATÜR TARAMASI.....	6
2.1. Lösemi	6
2.2. Belirtiler	6
2.2.1. Kronik Lösemi.....	6
2.2.2. Akut Lösemi	6
2.3. Sınıflandırma ve Teşhis.....	7
2.4. Lösemi Formları.....	7
2.4.1. Epidemiyoloji	8
2.4.2. Nedenler.....	8
2.5. Çocuklarda Muhtemel Lösemi Nedenleri	9
2.6. Tedavi.....	10
2.7. CLL'de Tedavi.....	10
2.8. ALL-IDB: Akut Lenfoblastik Lösemi Görüntü Veritabanı	11
2.8.1. ALL_IDB1 Veri Kümesi	11
2.8.2. ALL_IDB2 Veri Kümesi	14
2.9. Görüntü İşleme.....	15
2.10.ALL Blast Hücrelerinin Morfolojik Özellikleri	16
2.11.Tarihçe.....	17

2.12.Down Sendromlu Kişilerde Lösemi (Trisomi 21).....	18
2.13.İnsan Lösemisinde Kromozomal Translokasyonlar	19
2.15.Diğer Miyeloid Lösemilerde Translokasyonlar	19
2.16.T-Hücreli Lösemisinde Translokasyonlar.....	20
2.17.İlgili Hastalıklar.....	20
3. MATERYAL VE METOT	25
3.1. Dalgacık Dönüşüm Yöntemi	25
3.1.1. Dalgacık Ayrışmasının Tarihçesi.....	29
3.1.2. Matematiksel Tanım	30
3.1.3. Dalgacık Dönüşümünün Türleri	31
3.1.3.1. Sürekli dalgacık dönüşümü	31
3.1.3.2. Ayrık dalgacık dönüşümü	32
3.1.4. Dijital Sıkıştırma.....	34
3.1.5. Çoklu Çözünürlük Analizi	34
3.2. Özellik Çıkarma	38
3.2.1. Yerel İkili Desen	39
3.2.2. Yönelimli Gradyanların Histogramı (HOG).....	41
3.2.3. Yerel Faz Miktarı (LPQ).....	42
3.2.4. Gri Düzey Eş Oluşum Matrisleri (GLCM)	43
3.3. Destek Vektör Makinesi.....	46
4 . SİMÜLASYON SONUÇLARI.....	48
4.1. Deneysel Sonuç	48
4.2. ALL Görüntü Veritabanı	49
4.3. Görüntü Renk Ölçeğinin Dönüştürülmesi.....	49
4.4. Dalgacık Dönüşümü	50
4.5. ALL Görüntü Sınıflandırmasına Olası Bir Yaklaşım	52
4.6. Simülasyon Sonucu	57
4.7. Karışıklık Matrisi	62
4.8. Grafikselleştirme Arayüzü	66
4.9. Diğer Yöntemlerle Karşılaştırma	74
5 . SONUÇ VE TARTIŞMA.....	75
KAYNAKLAR	81
ÖZGEÇMİŞ	87
Yayınlar.....	88

ŞEKİLLER TABLOSU

Sayfa

Şekil 1.1. ALL olan bir hastanın kan yayılması (lösemi hücreleri)	1
Şekil 2.1. ALL-IDB1’de bulunan görüntülerin örnekleri : ALL’de olmayan hastalardan alınan sağlıklı hücreler (a-c) , ALL hastalarınd muhtemel lenfoblastlar (d-f).....	11
Şekil 2.2. Kanser nesneleri.....	12
Şekil 2.3. ALL-IDB2’de yer alan görüntü örnekleri: ALL olmayan hastalardan alına sağlıklı hücreler(a-d), ALL hastalarından muhtemel lenfoblastlar (e-h).....	14
Şekil 2.4. Görüntünün, kanser veya kanser dışı tespit ve sayımın işlenmesi.....	15
Şekil 2.5. FAB sınıflandırmasına göre blast hücrelerine bağlı morfolojik değişkenlik: (a) ALL olmayan hastalardan alınan sağlıklı lenfosit hücreleri, (b), (c) ve (d) bulunduğu ALL hastaların sırasıyla L1, L2 ve L3 lenfoblastları.....	17
Şekil 3. 1. Haar ölçeklendirme fonksiyonu $\phi(x)$	26
Şekil 3. 2. Haar Dalgacık $\psi(x)$	27
Şekil 3. 3. İki boyutlu dalgacık dönüşümü blok diyagramı ve matris gösterimi	28
Şekil 3. 4. Çiftli örneklemeye karşılık gelen zaman ölçeği hücreleri (Mallat, 1989). 33	
Şekil 3. 5. Ölçekleme ve dalgacık tabanlı olarak yerleştirilmiş iç içe geçmiş vektör uzayları.	37
Şekil 3. 6. Sinyallerin dalgacık ayrışmasının şematik gösterim	37
Şekil 3. 7. Yerel İkili Desen çalışma fikri (Zhang et al., 2010)	40
Şekil 3. 8. Eş oluşum matrisi örneği	44
Şekil 3. 9. Verilerin sınıflandırılması için SVM	47
Şekil 4. 1. Önerilen yöntemin akış şeması	48
Şekil 4. 2. Değişen renk ölçeğine sahip bir görüntü a) orjinal görüntü, b) gri seviyeye çevrilmiş görüntü	50
Şekil 4. 3. Dalgacık dönüşümünün lösemi hücresine uygulanması. (a) Orijinal lösemi hücre görüntüsü (b) Dalgacık dönüşüm sonucu.....	51
Şekil 4. 4. Segmentasyon ve tek hücre sınıflandırması ile ALL blast hücrelerinin tanınması örneği	53
Şekil 4. 5. SVM Sınıflandırması	54
Şekil 4. 6. Tek yönlü görünmeyen hiperplazi	56
Şekil 4. 7. Hata tahmininin ortalama doğruluğu	57
Şekil 4. 8. Kanser öngörüsünün ortalama doğruluğu	58
Şekil 4. 9. Kanser dışı tahminlerin ortalama doğruluğu.....	59
Şekil 4. 10. Çalışma İterasyonları için sonuç	60
Şekil 4. 11. Karışıklık matrisi	62
Şekil 4. 12. Kanser verileri için karışıklık matrisinin sonucu	64
Şekil 4. 13. Kanser olmayan veriler için karışıklık matrisinin sonucu	65
Şekil 4. 14. Grafik Kullanıcı Arabirimi (GUI) başlangıç ekranı.....	66
Şekil 4. 15. Kanser veritabanı seçildi.....	67

Şekil 4. 16. Noncancer veritabanı seçildi.....	68
Şekil 4. 17. Kanseri verileri için özellik çıkarımını seçtikten sonraki ekran görüntüsü	69
Şekil 4. 18. Kanseri olmayan veriler için özellik çıkarımını seçtikten sonra.....	70
Şekil 4. 19. “SVM Modeli Çalıştır” düğmesinin sonucu	71
Şekil 4. 20. Hastane verileri yükleme ve testi.....	72
Şekil 4. 21. Hastane verileriyle ilgili Yükle ve Test Sonucu	73
Şekil 5.1. Kanseri ve kanseri dışı veriler için 12 özellik için sonuç.....	78
Şekil 5.2. Kanseri ve kanseri dışı veriler için 7 özellik için sonuç.....	79

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2. 1. <i>Farklı seviyeler için ALL-IDB1</i>	13
Tablo 2. 2. <i>Farklı seviyeler için ALL-IDB2</i>	14
Tablo 4. 1. <i>İterasyon sonuçları</i>	61
Tablo 4. 2. LBP, HOG, LPQ ve HOG ile birleştirilmiş LBP ile sonucun karşılaştırması	74
Tablo 5.1 İki farklı seviyede Wavelet dönüşümü örneği	77
Tablo 5.2 GLCM'nin farklı büyüklüğü için geçen süre	77

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

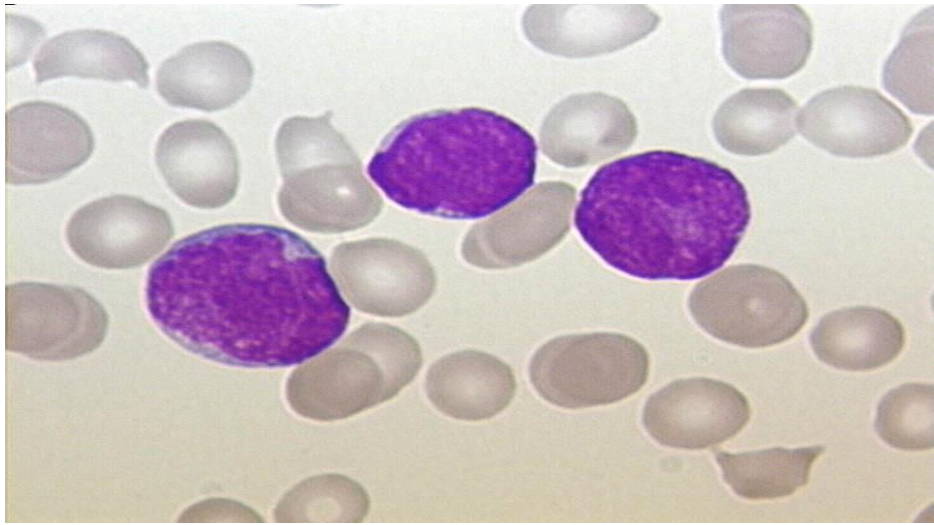
ACC	: Accuracy (Doğruluk)
FP	: False positive (Yanlış pozitif)
FN	: False negative (Yanlış negatif)
PPV	: Positive predictive value (Pozitif öngörme değeri)
SN	: Sensitivity (Duyarlılık)
SP	: Specificity (Özgünlük)
TP	: True positive (Gerçek pozitif)
TN	: True negative (Gerçek negatif)

1. GİRİŞ

1.1. Arka Plan

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfositlerin malign dejenere öncül hücrelerinin neden olduğu akut bir lösemidir. Hastalık, hızla ilerleyen bir kemik iliği yetmezliği (kemik iliği fonksiyonunun azalması), yani alyuvarlar (kırmızı kan hücreleri) ve trombositlerin (kan trombositleri) eksikliği nedeniyle sağlıklı kan oluşumunun zayıflamasına sebep olur. Bu duruma genel bir zayıflık ve kanama eğilimi eşlik eder. Kandaki lökositlerin (beyaz kan hücreleri) sayısı başlangıçta artmış, normal ve hatta azalmış bile olabilir. Fonksiyonel lökositlerin sağlıksızlığı, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar yüzünden bağışıklık yetersizliğine sebep olur. Bu durumlarda tedavi için kemoterapi ve bazen radyasyon terapisi kullanılır. Günümüzde hastaların çoğunluğu 30-40 yıl yaşayabilirken, artık yetişkinlerin %50'den fazlası ve yoğun kemoterapi sayesinde çocukların %80'i tedavi edilebilmektedir. Yine de bireysel iyileşme umutları, büyük ölçüde belirli risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (Ahasan, Ratul, & Bakibillah, 2016; Aimi Salihah, Mustafa, & Nashrul Fazli, 2009).

Trombozlu (lösemi hücreleri) ALL olan bir hastanın kan yayılımı, Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. ALL olan bir hastanın kan yayılımı (lösemi hücreleri)

1.2. Sıklık

ALL, tüm yaş gruplarında yılda yaklaşık 1.5/100,000 yeni vaka tespit edilen nadir bir hastalıktır. Erkek hastalar genellikle fazla kiloludur (1.4 katı). Almanya’da her yıl yaklaşık 500 yetişkin ve yaklaşık 500 çocuk yeni vaka tahmini yapılmaktadır (Scheffler, 2014), fakat bir merkezi kanser kayıt merkezi olmaması nedeniyle yetişkinler için kesin sayı mevcut değildir. Alman Çocuk Kanser Kayıtları verilerine göre 15 yaşın altındaki çocuklar için verilen sayının, tüm vakalar içerisinde %90’a tekabül ettiği tahmin edilmektedir (Scheffler, 2014). İsviçre ve Avusturya’da her yıl yaklaşık 40-50 yetişkin ve çocuk yeni vaka tespit edilmektedir (Harris et al., 1999). Amerika Birleşik Devletleri’nde, 2007 yılında yeni vakaların sayısı yaklaşık 5200’dür (Murray, Lopez, & Organization, 1996). Akut lenfatik lösemnin oluşma riski, yaklaşık 1/838 olduğunu yani 838 kişiden bir kişinin bu hastalığa yakalanacağını rapor etmişlerdir (Murray et al., 1996). Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde, hastalık çocuklukta zirve yaparken (4 yaş altı çocuklarda 6.5/100.000), ileri yaşlarda daha düşük (80’li yaşlarda 1.5/100.000) bir oran göstermektedir. Yetişkinlerde ALL, tüm akut lösemilerin %15’inden daha azını oluştururken (tüm hastalıkların %85’inden fazlası akut miyeloid lösemidir), bu durum çocuklarda farklılık göstermektedir. ALL, çocuklukta en sık görülen malignitedir (Murray et al., 1996).

1.3. Nedenleri ve Gelişimi

Hastalığın nedeni, malin (malign) dönüşüme yol açan bir lenf hücresindeki genetik değişikliklerdir. Germ hattı hücreleri (ova, sperm) etkilenmediğinden dolayı bu genetik değişiklikler (nadir görülen özel vakalar haricinde), yaşam süresince edinilen kalıtsal veya kalıtımsal değişiklikler değildir. Hastalığın başlangıcına yol açan kesin nedensel bir zincir henüz bilinmemektedir (Reya, Morrison, Clarke, & Weissman, 2001). Lösemi gelişimi için bazı risk faktörleri vardır (iyonize radyasyon, kimyasal mutagenез, vb), ancak hastaların çoğu için araştırmalara rağmen belirli bir neden henüz bulunamamıştır (Reya et al., 2001). Hücre bölünmesi ile üretilen malin hücre hücreler, kontrolsüz olarak çoğalır ve kemik iliğindeki normal kan oluşumunu

(hematopoez) bastırır. Bu nedenle ALL bir klonal hastalıktır, yani tüm ALL hücreleri birbirinin neredeyse özdeş kopyalarıdır. Malin hücreler ağırlıklı olarak lenfatik organlarda (özellikle lenf nodları, dalak, timus), aynı zamanda merkezi sinir sistemi (CNS) gibi başka organlarda da birirmektedirler. Hastalığın seyri boyunca Trombositopeni (trombosit eksikliği) ile kan oluşumu (kemik iliği yetmezliği) ve ilişkili bir kanama eğiliminin yanı sıra bir immün yetmezliği (bağışıklık yetersizliği) artmaktadır. Tedavi edilmeyen hastalık hızla ölümcül hale gelmektedir (Mao, 2018).

1.4. Belirtiler

ALL'nin semptomları akut miyeloid löseminin semptomlarına benzerdir. Bunlar:

- Genel halsizlik, performans düşüklüğü, yorgunluk ile kan anemisi (kansızlık),
- Muhtemelen kanama ile ilişkili trombositlerin (kan trombositleri) eksikliği, örneğin her türlü spontan kanama,
- Ağır enfeksiyonlara sahip fonksiyonel beyaz kan hücrelerinin (lökositler) eksikliğine bağlı güçlü savunma,
- Sık görülen hepatosplenomegali (karaciğer ve dalak büyümesi),
- Lenf düğümlerinin sık sık şişmesi (kronik lenfatik lösemide olduğu kadar belirgin değildir),
- Bazen de hastalığın ilk belirtisi olan kemik ağrısı (özellikle çocuklarda)

şeklinde (Mao, 2018).

Meninjiyal lösemi (lösemi hücreleri tarafından merkezi sinir sisteminin tutulumu) vakalarının yaklaşık %10'unda muhtemel nörolojik bozukluklarla birlikte timik şişmesi (mediastinal tümör olarak adlandırılır) sıklıkla T-ALL ile en üst etki gösteren stazlardır (Mao, 2018). Tanı anında ALL olan çocuklar, klinik belirtileri, semptomları ve laboratuvar bulgularını bol miktarda gösterirler. Kemik iliğindeki normal kan oluşumu, ALL (yer değiştiren miyelopati) olarak adlandırılan kanın oluşum bozukluğunun derecesini yansıtır (Mao, 2018).

1.5. Problem Durumu

Kanser 21. yüzyılda da büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, kanserli hasta sayısı geçtiğimiz 30 yılda iki katına çıkmıştır (Murray et al., 1996). 2008 yılında dünya nüfusu 6,7 milyar iken 12 milyon yeni kanser vakası görüldüğü, kanser kaynaklı 7 milyon ölüm ve 25 milyon kişiye kanser teşhisi konulduğu veya tedavi edildiği bildirilmiştir. 2020'de dünyada yeni kanser vakalarının sayısının 2000 yılına göre %17 ile %65 arasında artacağı tahmin edilmektedir. 2030 yılına kadar dünya nüfusunun 8,7 milyara ulaşacağı tahmin edilirken, yılda 27 milyon yeni kanser vakasına, kansere bağlı 17 milyon ölüme ve son 5 yıl içinde teşhis edilen 75 milyon yeni kanser vakasına ulaşacağı tahmin edilmektedir. ABD'nde lösemi olan yaklaşık 310.046 kişi vardır. 2013 yılında, 48.610 kişiye lösemi teşhisi konması ve 23.720 kişinin ise lösemiden öleceği tahmin edilmiştir. Erkeklerde lösemi oranı kadınlara göre yaklaşık yüzde 33 daha yüksektir. Lösemi, 15 yaşın altındaki çocuklarda ve gençlerde görülen tüm kanser ölümlerinin neredeyse üçte birinin sebebidir. Çocuklarda ve 20 yaşın altındaki gençlerde en sık görülen lösemi türü akut lenfoblastik lösemidir (ALL). 2013'teki bir rapora göre, ALL çocuklarda ve 20 yaşın altındaki gençlerde yeni lösemi vakalarının yüzde 74'ünü oluşturmaktadır (Scheffler, 2014).

Bu çalışmada, çocuklarda daha sık rastlanılan ve tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanabilen bir hastalığa sebep olabilen akut lenfosit lösemi (ALL) hücrelerinin teşhis şansını yükseltmek amacıyla etkin bir görüntü işleme algoritması tasarlanmıştır. Görüntüler önce dalgacık dönüşümü ile işlenmiş ve daha sonra SVM (Destek Vektör Makinesi) kullanılarak teşhis konulmuştur.

1.6. Amaç

Tez çalışmamızın amacı, mikroskop görüntülerinden lösemi hücresi teşhisi için yüksek doğruluk elde etmektir. Bu amaca yönelik olarak iyi bir cevap ve iyi tahmin yüzdesi elde edilmeye çalışılmıştır. Simülasyon sonucu için Akut Lenfositik Lösemi (ALL) veritabanı üzerinde geliştirilen yöntem uygulanmış ve sonuçlar, diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

1.7. Gereksinimler

Donanım gereksinimleri: bir kişisel bilgisayar.

Yazılım gereksinimleri: MATLAB

2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Lösemi

anlamda kanserler grubuna aittir. Lösemiler, beyaz kan hücrelerinin fonksiyonel olmayan progenitörlerinin kuvvetli şekilde artması ile karakterizedir. Kemik iliğinde yayılarak her zamanki hematopoezleri yer değiştirirler ve kural olarak periferik kan da artış gösterirler. Karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve diğer organları infiltrate edebilir ve böylece bu organların görevlerini yerine getirmesine engel olabilirler. Kan oluşumu bozukluğu normal kan bileşenlerini azaltır. Oksijen taşıyan kırmızı kan hücrelerinin olmayışı, hemostatik trombosit eksikliği ve olgun, fonksiyonel beyaz kan hücrelerinin olmayışı nedeniyle anemiye sebebiyet verir (Shoeibi, Mohammadpoor, Anoosheh, Shoeibi, & Ghorbani, 2018).

Gelişimine bağlı olarak (hastalık seyrini bakılarak), akut ve kronik lösemiler olarak ayrılırlar. Akut lösemiler tedavi edilmezse birkaç haftaya kadar ölüme yol açabilecek kadar hayatı tehdit eden hastalıklardır. Kronik lösemiler genellikle birkaç yıl sürer ve ilk aşamalarda sıklıkla fakir semptom gösterirler (Shafique & Tehsin, 2018).

2.2. Belirtiler

2.2.1. Kronik Lösemi

Kronik lösemiler genellikle kademeli olarak başlayarak ilerler ve sıklıkla rutin tarama yoluyla tesadüfen saptanırlar. Ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybının yanı sıra keyifsizlik, bitkinlik ve performans kaybı ilk belirtiler olabilir. Dalak ve lenf nodu şişlikleri ile birlikte kaşıntı, kızarıklık ve enfeksiyonlar ile devam edebilir (Rohrer, 2018).

2.2.2. Akut Lösemi

Akut lösemnin birçok belirtisi vardır. Çoğunlukla bu belirtiler sağlıklı iken de ortaya çıkabilir ve kendilerini ciddi bir hastalık olarak gösterebilirler. Örneğin, solgunluk, zayıflık, spontan morluklar ile kanama eğilimleri veya küçük travma sonrası peteşi

görülmesi gibi. Ateş enfeksiyonlarına duyarlılığın yanı sıra şişmiş lenf düğümleri, splenomegali (dalak büyümesi) ve karaciğer genişlemesi ve bazen de kemik ağrısı da karakteristiktir. Birçok vakada, hastalar ayrıca sık burun kanaması ve diş eti iltihabından şikâyetçidirler. Diğer semptomlar arasında kilo ve iştah kaybı, yorgunluk ve gece terlemeleri sayılabilir (Atallah et al., 2018). Bu semptomların hiçbirisi tek başına kronik veya akut lösemi karakteristiği değildir (Gaisser, 2009).

2.3. Sınıflandırma ve Teşhis

Lösemilerin sınıflandırılması ve tanısı, lösemi hücrelerinin morfolojik ve immünolojik özelliklerine dayanmaktadır. Son yıllarda, sitogenetik ve moleküler-biyolojik özellikler giderek artan bir şekilde önem kazanmıştır.

Hücre tipine bağlı olarak, başlangıçta miyeloid (iliksi) veya lenfoid lösemiler ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Miyeloid lösemilere granülositlerin öncü hücreleri neden olurken, geniş anlamda eritrositler ve trombositler, lenfoid lösemi lenfositleri ve bunların öncü hücrelerini etkiler (Kumar, Mishra, & Asthana, 2018).

Kemik iliği ve kan lösemi hücrelerinin olgunlaşmama derecesine bağlı olarak akut ve kronik lösemiler arasında bir ayrım yapılır. Akut lösemi durumunda, özellikle hücreler, hemen hemen işlevsiz, çok erken ve olgun olmayan bir aşamada bulunur. Kronik lösemi durumunda ise, lösemi hücreleri giderek daha fazla gözlenmekte olup, bunlar önemli ölçüde daha gelişmiştir ve olgunlaşmış kan hücrelerine benzemektedirler ancak, henüz tam olarak işlevsel değildirler (Lathia, Mack, Mulkearns-Hubert, Valentim, & Rich, 2015).

Şüpheli tanı, genellikle kan sayımı ve farklı kan resmi nedeniyle oluşmakta, ancak kesin sınıflandırma genellikle bir kemik iliği delinmesini gerektirmektedir.

2.4. Lösemi Formları

En önemli lösemi türleri şunlardır:

- Akut miyeloid lösemi (AML)
- Kronik miyeloproliferatif hastalıklar için kronik miyeloid lösemi (KML) sayılır
- Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
- Kronik lenfositik lösemi (KLL), düşük dereceli non-Hodgkin lenfomalarından biridir.

Lösemi prolenfositlerden (belli bir lenfosit öncüleri) kaynaklanıyorsa, prolenfositik lösemi (PLL) CLL'den daha agresif kabul edilir (Takahashi et al., 2018).

CLL ile ilgili olarak, löseminin çok ilerlemiş lenfosit öncüllerinden başlayan kılı hücre lösemisi (HCL) de vardır. Bu isim, lösemi hücrelerinin tüylü sitoplazmik lezyonlarına verilir (Takahashi et al., 2018).

2.4.1. Epidemiyoloji

Bireysel lösemi tipleri tipik bir yaş dağılımı göstermektedirler. ALL, en yaygın çocukluk lösemisidir ve yetişkinlerde daha az görülmektedir. AML, çocuklarda ikinci sırada görülen lösemi türü iken 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde en yaygın akut yetişkin lösemisidir. KLL, çocuklarda neredeyse hiç görülmezken yaşlıların tipik bir lösemi formudur. Kronik miyeloid lösemi (KML), yetişkinlerde çocuklardan daha yaygındır (Abdelsalam, Hussain, Omar, & Ali, 2018).

2.4.2. Nedenler

Lösemiler olgunlaşmamış kan yapıcı progenitör hücrelerin genetik değişikliklerinden kaynaklanır. Bu değişiklikler sonucunda fonksiyonel kan hücreleri artık tamamen gelişemezler ve diğer yandan lösemi hücreleri kontrolsüz olarak çoğalırlar. Hematopoetik (kan yenileyici) sistemin sağlıklı bileşenlerini takip eden kontrolsüz büyüme ile baskılayabilen tek bir progenitör hücrenin değiştirilmesi yeterlidir.

Bu genetik değişikliklerin tetikleyicileri henüz belli değildir. Özellikle akut formlarda, nedenler çoğunlukla belirsizdir ve patojenik faktörlerle nedensel olarak ilişkili değildir. Tartışılan potansiyel tetikleyici faktörler şunlardır:

- Kimyasallar, örneğin benzen,
- Başka bir hastalığa bağlı sitostatiklerle (özellikle alkilleyici ajanlarla) önceki tedavi (örneğin bir katı tümör),
- İyonlaştıracı radyasyon ,
- Çeşitli virüsler,
- Genetik ön yükleme.
- Psikojenik (ruhsal kökenli) faktörler (Bukhtoyarov & Samarin, 2009; Tuthill, 2008).

2.5. Çocuklarda Muhtemel Lösemi Nedenleri

Almanya’da her yıl 1.800 yeni çocuğa kanser teşhisi konmaktadır ve bunların yaklaşık üçte biri lösemidir (Katalinic et al., 2012). Nedenleri ise büyük ölçüde bilinmemektedir.

Bir vaka-kontrol çalışmasında, down sendromlu hastalar için yaklaşık 20 kat fazla lösemi riski görölmüşür (Ross, Spector, Robison, & Olshan, 2005).

Çevresel faktörlerin (iyonize edici ve iyonlaştıracı olmayan radyasyonun yanı sıra böcek ilaçları) potansiyel risk faktörleri olabileceğini ve “bir çocuğun iyi eğitilmiş bağışıklık sistemi” nin koruyucu bir etkiye sahip olduğuna dair belirtiler vardır. Irak’ın güneyindeki Basra kentinde çocuklarla yürütölen bir çalışmada, lösemi oranında 1993’den 2007’ye kadar yaklaşık iki kat bir artış saptanmıştır. Olası tetikleyiciler için, yakıcı petrol alanları ve benzin istasyonlarından çevreye salınan benzenler veya tükenmiş uranyum mermileri gösterilmiştir (Hagopian et al., 2010).

Hamburg yakınlarındaki lösemi kümesi Elbmarsch için radyoaktivitenin şüpheli nedeni tartışmalıdır. Jülich çevresindeki geçici lösemi birikimi üzerindeki radyoaktif emisyonların etkisi de halen belirsizdir (Mishra, Majhi, Sa, & Sharma, 2017).

2.6. Tedavi

Lösemi tedavisinin temeli sitostatik tedavidir. Daha ileri tedavi prensipleri arasında otolog (öz-kaynaklı) kök hücre transplantasyonu ve allojeneik kemik iliği veya kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz tedavisi yer alır. Bu amaçla, kan nakli gibi, uygun bir kemik iliği vericisine ihtiyaç vardır. İkinci önemli tedavi yöntemi profilaktik (koruyucu ilaç) veya terapötik (tedavi edici) radyoterapidir. Son yıllarda, monoklonal antikorların kullanımı ile imatinib ve dasatinib (iki Tirosin kinaz inhibitörü) gibi, KML ve Philadelphia kromozom pozitif ALL veya ATRA promiyelositik lösemi gibi özel olarak hastalığı etkileyen yeni ilaçların kullanımına benzer yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Lösemi tedavisinde, bireysel formlar arasında önemli farklılıklar vardır (Khader & Radi, 2018).

Son yıllarda, uzun süreli terapötik başarı için umut veren gen terapisinde giderek daha fazla ilerleme olmuştur. Örneğin, bazı araştırma grupları, lösemi hastalarının T hücrelerine, yıllar sonra kanser hücrelerini yok etmek için belirli genleri ekleyerek manipüle etmek için çalışmaktadır. ALL veya CLL'li bazı hastalar bu tedaviden dolayı uzun süre remisyonunda (gerileme) kalmışlardır (Hongbao & Shen, 2007).

2.7. CLL'de Tedavi

1 Kasım 2013'te, ABD ve 29 Temmuz 2014'te ise Avrupa makamları Roche tarafından geliştirilen aktif bir bileşene yasal onay vermişlerdir. Kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarda, hafif kemoterapötik ilaç chlorambucil ile kombinasyon halinde aktif madde obinutuzumab (eski aktif bileşen adı afutuzumab) tedavisinden sadece birkaç gün sonra, kan kanseri hücrelerinde hızlı bir düşüş gözlenmiştir. Tedavinin tamamlanmasından sonra, hastaların %20'sinden fazlası hastalık belirtisi göstermemiştir (Nickson & Roche-Dolson, 1985).

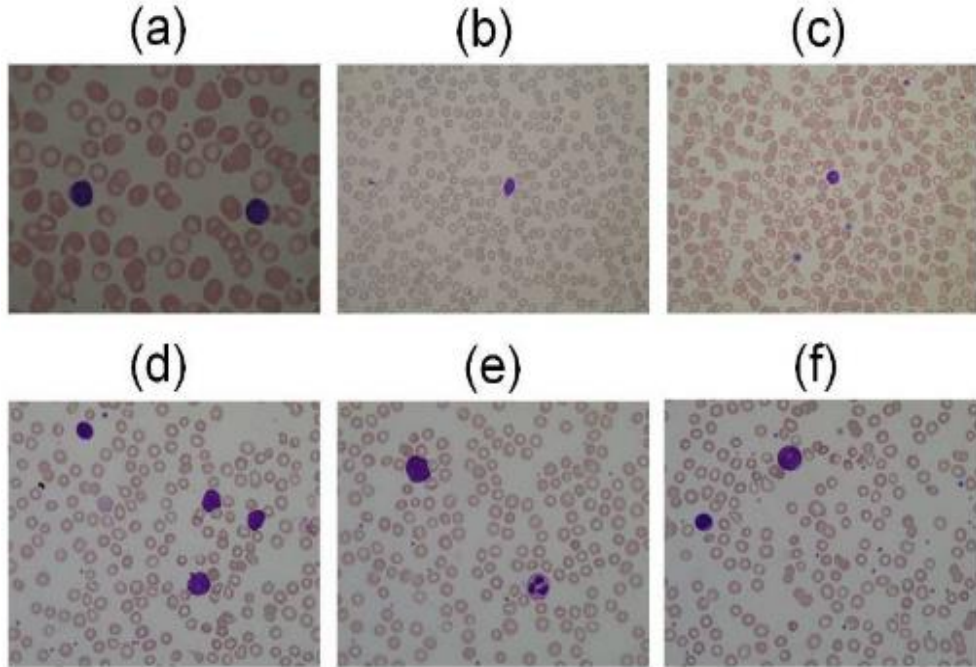
2.8. All-IDB: Akut Lenfoblastik Lösemi Görüntü Veritabanı

Veri setinin görüntüleri bir Canon PowerShot G5 kamera ile birleştirilmiş bir optik laboratuvar mikroskobu ile yakalanmıştır. Tüm görüntüler 24 bit renk derinliği, 2592x1944 çözünürlüklü (.tif) formatındadır.

2.8.1. ALL_IDB1 Veri Kümesi

ALL_IDB1 sürüm 1.0, sınıflandırma sistemleri ve görüntü ön işleme yöntemlerinin yanı sıra algoritmaların segmentasyon kapasitelerini test etmek için de kullanılabilir. Bu veri seti, Eylül 2005'te toplanan 108 görüntüden oluşmaktadır. Lenfositlerin uzman onkologlar tarafından etiketlendiği yaklaşık 39000 kan elementi içerir. Görüntüler, mikroskobun 300 ila 500 arasında değişen farklı büyütmeleri ile elde edilmiştir (Agaian, Madhukar, & Chronopoulos, 2018; Alsalem et al., 2018).

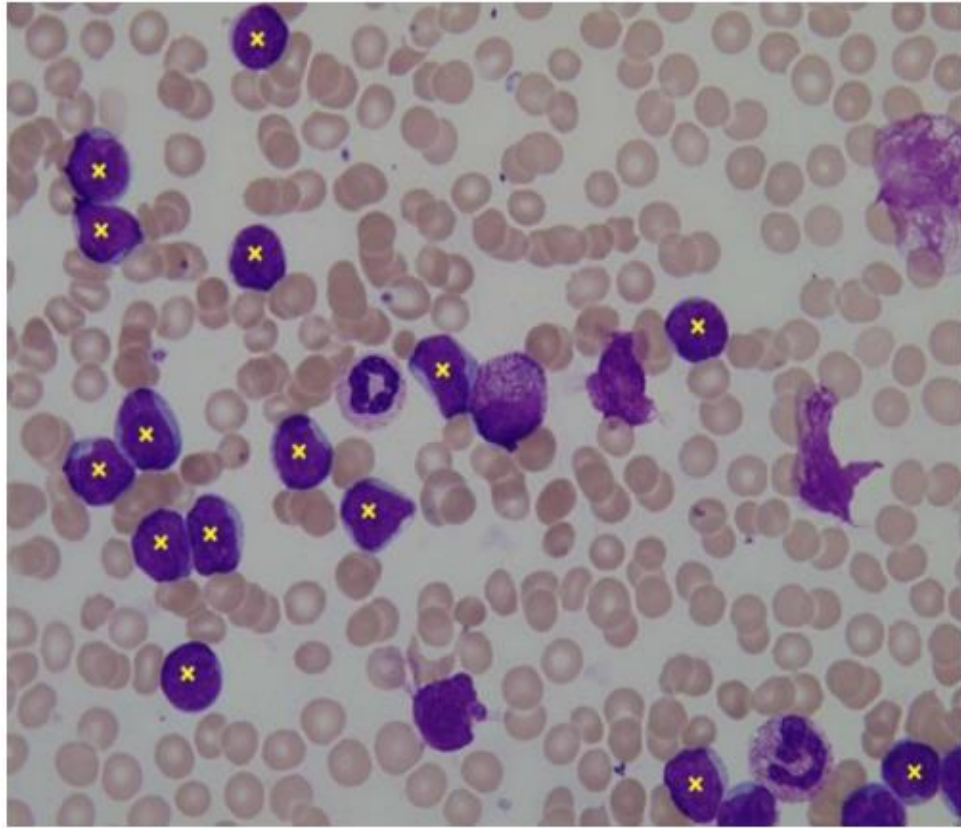
ALL-IDB1'de bulunan görüntü örnekleri: ALL olmayan hastaların sağlıklı hücreleri, ALL hastalarının muhtemel lenfoblastları Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2. 1. ALL-IDB1'de bulunan görüntülerin örnekleri: ALL'de olmayan hastalardan alınan sağlıklı hücreler (a-c), ALL hastalarından muhtemel lenfoblastlar (d-f).

ALL-IDB1 görüntü dosyaları ImXXX_Y notasyonu ile adlandırılmıştır. Burada XXX, 3 basamaklı bir tamsayı sayacı ve Y boole basamağıdır. Y = 0 ise blast hücreleri yoktur ve Y = 1 ise görüntüde en az bir blast hücresi vardır. Y = 0 ile etiketlenmiş tüm resimlerin sağlıklı bireyler için olduğu ve Y = 1 ile işaretlenmiş tüm görüntülerin ALL hastalarından olduğu unutulmamalıdır. Her ImXXX_Y.tif görüntü dosyası, blast hücrelerinin merkezlerinin koordinatlarını bildiren bir ImXXX_Y.xyc isimli text dosyası ile ilişkilidir.

Kanser nesneleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. 2. Kanser nesneleri

“Im006_1.xyc” dosyasında saklanan ağırlık merkezleri, olası tüm ALL lenfoblastlarının konumunu göstermek için giriş imgesi “Im006_1.tif” üzerine çizilmiştir. Farklı seviyeler için ALL-IDB1 veritabanı Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

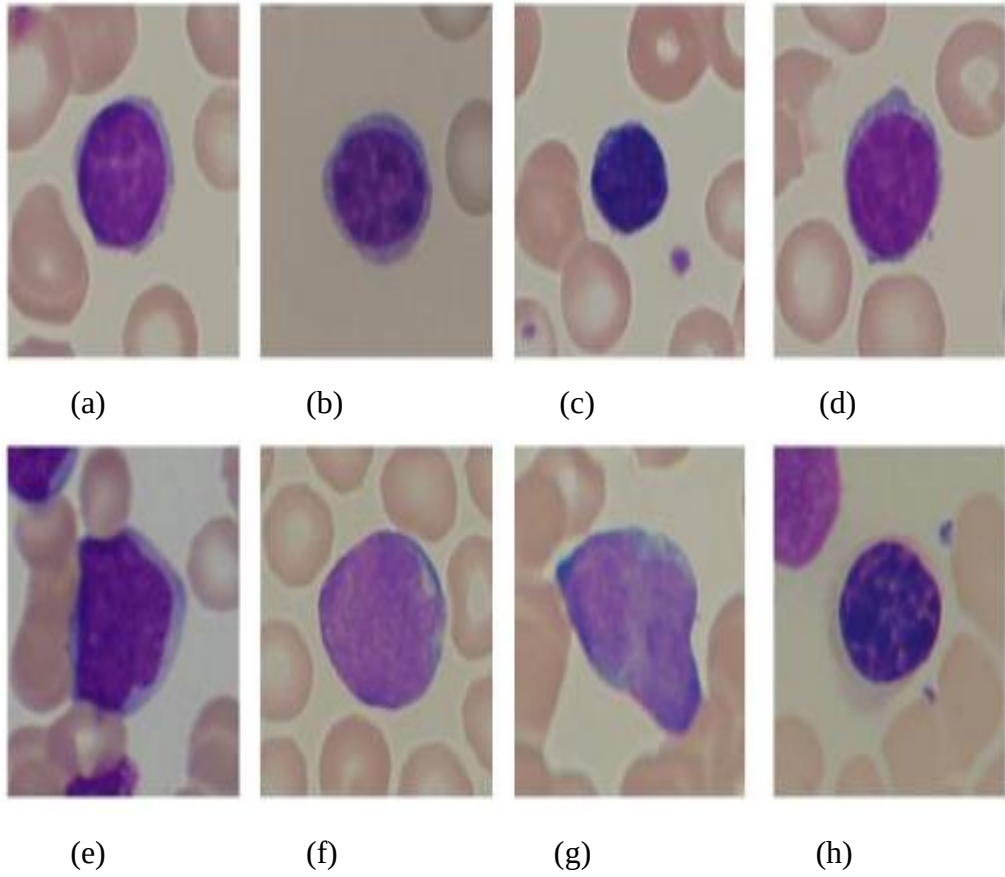
Tablo 2. 1. *Farklı seviyeler için ALL-IDB1*

Algoritma tipi ve açıklaması	Kod	Doğrulama
<i>Görüntü sınıflandırma</i> Algoritma, giriş görüntüsünün bir ALL hastasından gelip gelmediğini tahmin eder.	CLASS=classifier("ImXXX_Y.tif");	Görüntü sınıflandırması, eğer sadece CLASS çıktı Y'ye eşit ise doğrudur. <i>Alternatif test:</i> Görüntü sınıflandırması doğruysa ve eğer sadece CLASS değeri Boolean $Z = M > 0$ 'a eşitse doğrudur, burada M ImXXX_Y.xyc dosyasındaki satır sayısıdır.
<i>ALL Blast hücre sayacı</i> Algoritma, input görüntüsündeki blast hücreleri sayısını tahmin eder (eğer output > 0 ise, -> ALL hastası).	N=blastCounter("ImXXX_Y.tif");	ImXXX_Y.xyc dosyasındaki M satırlarına eşitse output N doğrudur
<i>ALL Blast hücreleri tanımlayıcısı</i> Algoritma, giriş görüntüsündeki blast hücrelerinin merkezlerinin konumunu tahmin eder (eğer çıktı kardinalitesi > 0 -> ALL hastası ise).	COORDINATES=blastIdentifier("ImXXX_Y.tif");	Error=accuracy(COORDINATES,"ImXXX_Y.xyc"); Örneğin, işlev doğruluğu COORDINATES listesindeki doğru eşleşme sayısını (örneğin, 10 piksel yarıçapı içinde) döndürür.

2.8.2. ALL_IDB2 Veri Kümesi

Bu görüntü seti, sınıflandırma sistemlerinin performanslarını test etmek için tasarlanmıştır. ALL-IDB2 sürüm 1.0, ALL-IDB1 veri kümesine ait normal ve blast hücrelerinin kesilerek ayrıldığı bir koleksiyondur. ALL-IDB2 görüntüleri, görüntü boyutları hariç, ALL-IDB1'in görüntülerine benzer gri seviye özelliklerine sahiptir (Alsalem et al., 2018; <https://homes.di.unimi.it/scotti/all/#>).

ALL-IDB2'de yer alan görüntü örnekleri: ALL olmayan hastalardan alınan sağlıklı hücreler, ALL hastalarının muhtemel lenfoblastları Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2. 3. ALL-IDB2'de yer alan görüntü örnekleri: ALL olmayan hastalardan alınan sağlıklı hücreler (a-d), ALL hastalarından muhtemel lenfoblastlar (e-h).

ALL-IDB2 görüntü dosyaları ImXXX_Y notasyonu ile adlandırılmıştır. XXX, kademeli bir 3 basamaklı tamsayı iken, görüntünün merkezine yerleştirilen hücre bir blast hücresi değilse, Y boole değişkeni 0 ve görüntünün merkezine yerleştirilen

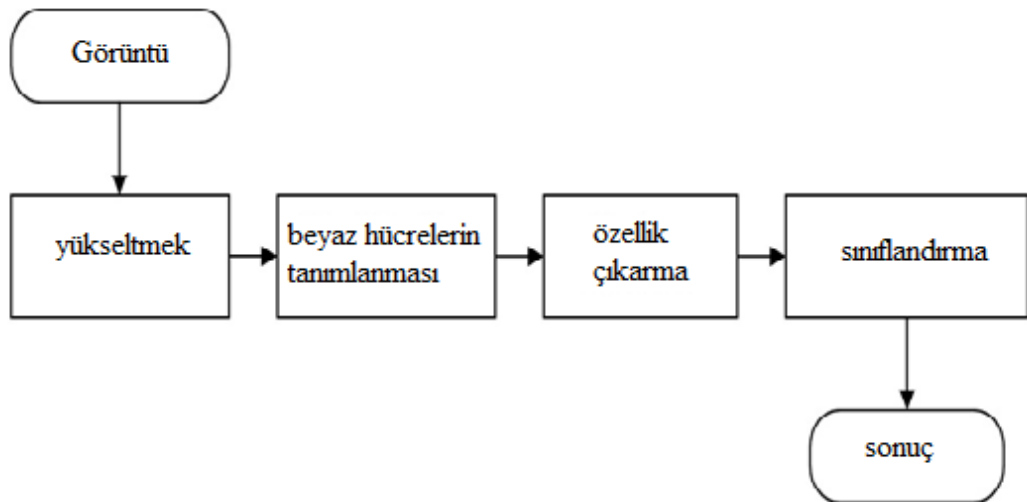
hücre bir blast hücresi ise 1'e eşittir. $Y = 0$ ile etiketlenmiş tüm görseller sağlıklı bireyler için ve $Y = 1$ ile etiketlenmiş tüm görüntülerin ALL hastalarından alınmıştır. ALL-IDB2 aşağıdaki analiz seviyesine izin verir.

Tablo 2. 2. *Farklı seviyeler için ALL-IDB2*

Algoritma tipi ve açıklaması	Kod	Doğrulama
<i>Görüntü sınıflandırma</i> Algoritma, input görüntüsünün bir ALL hastasından gelip gelmediğini tahmin eder.	CLASS = classifier ("ImXXX_Y.tif");	Görüntü sınıflandırması, eğer sadece CLASS outputu Y'ye eşit ise doğrudur.

2.9. Görüntü İşleme

Literatürde, beyaz blast kan hücrelerinin tanımlanması ve sınıflandırılması, Şekil 2.4'de gösterildiği gibi klasik adımlarla ele alınmıştır. Bu yaklaşım ALL-IDB1 ve ALL-IDB2 için de takip edilebilir.



Şekil 2. 4. Görüntünün, kanser veya kanser dışı tespiti ve sayımın işlenmesi

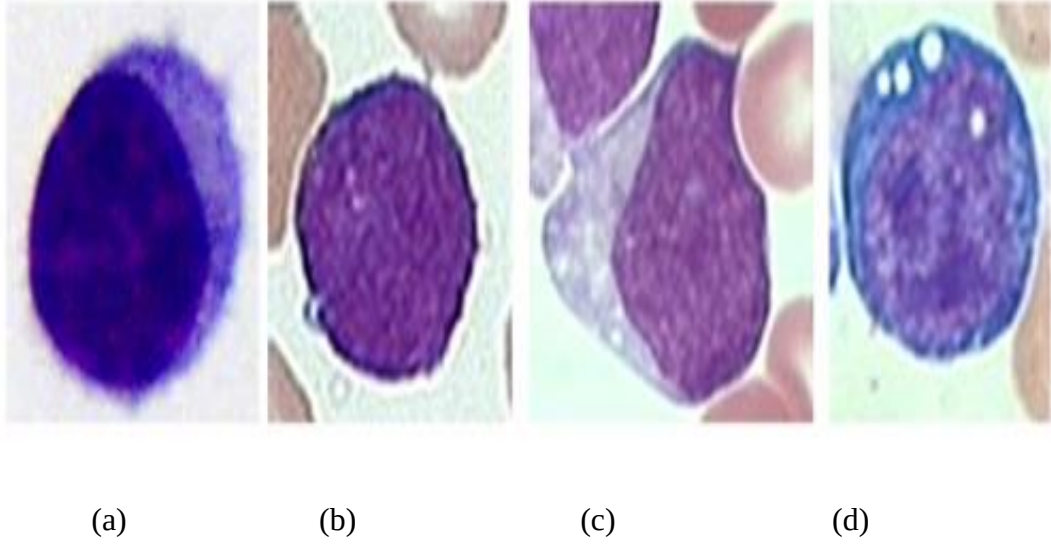
2.10. ALL Blast Hücrelerinin Morfolojik Özellikleri

Mikroskop görüntülerinden lenfosit sınıflandırması oldukça karmaşık bir işlemdir. ALL blast ve normal lenfositlerin morfolojik farklı yönleri çok pürüzsüzdürler fakay yine de uzman bir operatör bile bazı lenfosit hücrelerini sınıflandırmada hata yapabilir (Alsalem et al., 2018; <https://homes.di.unimi.it/scotti/all/#>).

Günümüzde daha doğru teşhis araçları mevcuttur (örn. immünolojik sınıflandırma), ancak bunlar bir kan örneğine ihtiyaç duymakta ve dolayısıyla görüntü bazlı olmadıkları için, teletıp uygulamalarındaki kullanımları oldukça sınırlıdır. ALL hastalığının en yaygın görsel morfolojik analizine (FAB yöntemi) göre, laboratuvar teknisyenlerinin görüntü gözlemi sırasında göz önünde bulundurdıkları özellikler aşağıdaki gibidir:

- L1: ALL blastlar küçük ve homojendir. Çekirdekler küçük yarık ve göze çarpmayan nükleoller ile yuvarlak ve düzenlidir. Sitoplazma yetersizdir ve genellikle vakuol içermez.
- L2: ALL blastlar büyük ve heterojendir. Çekirdekler düzensiz ve genellikle yarıktır. Bir veya daha fazla, büyük nükleol bulunur. Sitoplazma hacmi değişkendir fakat çoğu zaman geniş hacimlidir ve vakuollar içerebilir.
- L3: ALL blastlar orta büyüklükte ve homojendir. Çekirdekler düzenli ve yuvarlak oval şekillidir. Bir veya daha fazla belirgin nükleol vardır. Sitoplazmanın hacmi orta seviyededir ve belirgin vaküoller içerir (Alsalem et al., 2018; <https://homes.di.unimi.it/scotti/all/#>).

Sonraki şekil, ALL hastalığına yönelik FAB sınıflandırmasına göre blast hücrelerinin şekil ve desenindeki büyük değişkenliği göstermektedir. Amaç, farklılaşma olmaksızın görüntülerdeki her üç tip blastın varlığını tespit etmektir. Şekil 2.5'te FAB sınıflandırmasına göre blast hücrelerine bağlı morfolojik değişkenlik gösterilmektedir.



Şekil 2.5. FAB sınıflandırmasına göre blast hücrelerine bağlı morfolojik değişkenlik:
(a) ALL olmayan hastalardan alınan sağlıklı lenfosit hücreleri, (b), (c) ve (d) bulunduğu ALL hastaların sırasıyla L1, L2 ve L3 lenfoblastları.

2.11. Tarihçe

Eski çağlarda Galen tarafından daha önce tanımlanmış olan diğer kanser türlerinin aksine, kan kanseri ilk olarak 19. yüzyılda keşfedildi ve incelenmeye başlandı. Beyaz kan hücrelerinin çoğalması ilk olarak 1845 yılında İskoç Doktor John H. Bennett tarafından tanımlanmıştır. Olguyu süpüratif kan olarak tanımlı ve neden olarak bir enfeksiyondan şüphelenmiştir. Aynı zamanda, Rudolf Virchow da bir hastada büyük ölçüde artmış olan beyaz kan hücrelerini gözlemlemiş, “beyaz kan” teşhisi koymuş ve 1847’de tıbbi terim “lösemi” yi tanıtmıştır. Özel olarak, Alfred Armand Velpeau'nun 1827’de bir lösemi vakası bulunmaktaydı. Bir çocukta ilk akut lenfoblastik lösemi tanısı, Virchow’un bir öğrencisi olan Michael Anton Biermer tarafından 1860 yılında konulmuştur. 19. yüzyılın sonunda, patoloğlar lösemiye beyaz kan hücresi neoplazisi olarak tanımladılar ve bundan sonra bir lösemnin çeşitli tezahürlerini ayırt etmek mümkün oldu. Aminopterinli bir kemoterapi ilk kez 1947’de pediatrik bir patoloğ olan Sidney Farber tarafından başarıyla uygulanmış, ancak elde edilen remisyonlar uzun sürmemiştir. Bunu takip eden yıllarda, ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), özellikle 1960’larda, VAMP (vinkristin, amethopterin, Mercaptopurin, prednizon) akut lösemili (ALL) çocuklarda

kombinasyon terapilerini araştırmıştır. Başlangıçta, daha uzun süren remisyonlar meydana gelmiş, ancak çoğunlukla, merkezi sinir sisteminin katılımıyla ciddi relapslar (nüksetme) oluşmuştur. Daha ileri aşamada, VAMP tedavisi radyoterapi ile birleştirilmiştir. 1979’da 278 hastanın ilk değerlendirmesi, “total terapi” olarak anılan bu kombinasyonun, kalıcı remisyonlara neden olduğunu göstermiş ve bu, elde edilen ilk umut verici buluş olmuştur (Paik et al., 1990).

1995 yılında Alman José Carreras Leukemia Vakfı ve Alman Lösemi ve Lenfoma Yardım Vakfı, 2010 yılında ise Alman Lösemi ve Lenfoma Yardım Vakfı kurulmuştur.

2.12. Down Sendromlu Kişilerde Lösemi (Trisomi 21)

Down sendromlu çocuklarda (trisomi 21) akut lösemi gelişme riski 20 kat fazladır. Trisomi 21’li yenidoğanlarda, yüzde beş ile on arasında, akut megakaryoblastik lösemisinin (akut miyeloid lösemi, megakaryoblastik alt tip / AMkL) tüm özelliklerine sahip olan geçici lösemi (TL) gelişir, ancak çoğu durumda yaşamın ilk haftasında kendiliğinden geriler. Bu çocukların yaklaşık %20’sinde, AMkL (aynı zamanda Down sendromunda (ML-DS) Myeloid lösemi olarak da bilinir, WHO sınıflamasına bakınız) aynı fenotipe özdeş olarak yaşamın ilk dört yılında tekrar ortaya çıkar. Hematopoetik (kan yenileyici) transkripsiyon faktöründeki mutasyonların hem TL’de hem de ML-DSGATA1’de nedensel olduğu kanıtlanmıştır. ML-DS yoğun, adapte edilmiş kemoterapi ile tedavi edilir. Kemoterapiye olan duyarlılığın artması nedeniyle, ML-DS için iyileşme şansı trisomi 21 olan çocuklarda AML’den %85 daha fazladır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) daha olumlu risk faktörlerine ve daha kötü prognozla ilişkili tedavinin yan etkilerine karşı daha yüksek duyarlılığa sahip olarak sendromlu çocuklarda daha sık görülür (Agaian, Madhukar, & Chronopoulos, 2014).

Artan lösemi riskinden başka, Down sendromlu kişilerin diğer kanser türlerinden etkilenme olasılığı daha azdır. Örneğin, nöroblastomlar, nefroblastomalar, abdominal kanserler, meme kanserleri, mide kanserleri ve kolon kanserleri çok nadirdir. Yaş ve cinsiyetle karşılaştırıldığında, Down sendromlu bir kişinin herhangi bir doku kanseri türünden ölme olasılığı 50 ila 100 kat daha azdır. Bu, ek genetik materyal tarafından

bariz bir şekilde tercih edilen vücudun koruyucu mekanizmasına atfedilebilir ve trisomi 21 ile ilişkili eğilimin özellikle lösemi ve doktorun ofisine sık sık ziyaretler nedeniyle bilindiği gerçeğine atfedilelerek (örn. solunum hastalıklarına yatkınlık nedeniyle) çok erken aşamalarda tespit ve tedavi edilebilir. Buna ek olarak, Down sendromlu insanların çoğu daha sağlıklı yaşamakta, özellikle alkol ve nikotin aktif olarak nadiren tüketmekte ve bu da kanser geliştirme riskini azaltmaktadır (Sharma et al., 2012).

2.13. İnsan Lösemisinde Kromozomal Translokasyonlar

Karşılıklı translokasyonlar, solid tümörler hariç, lösemi ve lenfomaların tipik bir örneğidir. Genel olarak, translokasyonlar tüm tümörlerin yaklaşık yüzde üçüdür. 1991 itibariyle, tümörlerde toplam 14.000 farklı karyotip değişikliğinde 100'den fazla tekrarlayan translokasyon tanımlanmıştır (Beigi et al., 2013; Mitelman, Johansson, & Mertens, 2007). Hematolojik hastalıklarda kromozomal değişiklikler yaygın ve çeşitlidir. Tablo şeklinde bir genel bakış, fenomenlerin çeşitliliği hakkında bir izlenim yaratmayı amaçlamaktadır (Beigi et al., 2013; Mitelman et al., 2007).

2.14. Akut Miyeloid Lösemide Translokasyonlar (AML)

Akut miyeloid lösemide çeşitli farklı mutasyonlar vardır. AML'de, N-ras lökositindeki mutasyonlar, incelenen vakaların %50'sine kadar, p53'te araştırılan mutasyonların %5'inde, RB-1 genindeki mutasyonların araştırıldığı vakaların %3'ünden daha azında bulunmuştur. WT-1-Lokus'taki yaklaşık yüzde 20'lik değişimlerde. SET / CAN, DEK / CAN, MLL ve AML-1 genlerinin izole füzyonları tarif edilmiştir. Aşağıda, ilgili onkojenler ayrıca karakterize edilmiştir (Roberts et al., 2012).

2.15. Diğer Miyeloid Lösemilerde Translokasyonlar

Akut miyelomonositik lösemi (AMML) durumunda, mutasyonlar sıklıkla RB-1 lokusunda bulunur. AML'nin özel bir özelliği promyelositik lösemidir; bu,

translokasyon t(15; 17) (q21; q21) olarak çalışılan vakaların %95'inden fazlasında PML ve RARa füzyonu ile sonuçlanmıştır. İnsan trithoraks homologu kromozom 11q23 üzerinde bulunur. HRX translokasyonları bifenotik lösemilerde bulunur. Trithorax ise ALL-1'dir (Beigi et al., 2013).

2.16. T-Hücreli Lösemisinde Translokasyonlar

T-ALL'de listelenen translokasyonların birtakım benzerlikleri vardır. Her durumda, iki tipik kodlama bölgesi etkilenir: TCR genleri ve transkripsiyon faktörleri. Çoğu vakada, transkripsiyon faktörleri, hücre dışı genlerdir. Genellikle, hücre farklılaşması bağlamında işlevlerinden şüphe duyulur. 11p13 bölgesinde, kesme noktaları yer belirleme partner kromozomundan bağımsız olan küçük bir bölgede kümelenmiştir. Ek olarak, translokasyonlar olgunlaşmamış hücrelerde gerçekleşir, bu nedenle, ilkel lenfoid dokuda lenfatik olmayan dokunun hücre farklılaşmasıyla ilgili transkripsiyon faktörlerinin anormal ekspresyonunun, malinan (kötü huylu) transformasyonda önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmalıdır (Beigi et al., 2013).

2.17. İlgili Hastalıklar

- Nadir CML ile ilişkili kronik miyeloproliferatif hastalıklar haricindeki lökositler dışındaki kan hücrelerini etkileyenler şunlardır:
 - Polisitemi vera (PV) - burada kırmızı kan hücrelerinin artışı ön plandadır. Çoğu durumda, diğer hücre hatları, yani lökositler ve trombositler de etkilenir.
 - Esansiyel trombositemi (ET) - burada trombositlerin çoğalması ve bunların sınırlı fonksiyonları ön plandadır (Topp et al., 2012).
- Ayrıca miyelodisplastik sendromlarda hematopoietik kök hücrelerin bir arızasıdır. Bununla birlikte, lösemiden farklı olarak, bunların kontrolsüz çoğalması yoktur(Topp et al., 2012).

Literatürde, bazı araştırmacılar mikroskopik görüntüden lösemiye otomatik olarak saptama sistemlerine yönelik değerli çalışmalar yapmışlardır. Madhloom (Madhloom et al., 2010) , bir takım görüntü aritmetik işlemleri ve beyaz kan hücresi çekirdeğini bulmak için bazı eşik işlemler gerçekleştirmiştir. Bu araştırmada, görüntü aritmetik işlemi, minimum filtre ve global eşik teknikleri ile desteklenen otomatik kontrast germe kombinasyonu kullanarak çekirdeği tüm hücre gövdesinden ayırmak için kullanılabilecek beyaz kan hücre çekirdeği segmentasyonuna odaklandı. Sonuçlar, önerilen yöntemin %85-90 arasında doğruluk sağladığını gösterdi. Araştırmasının amacı, görüntü işleme tekniklerini kullanarak lökositlerin tespit ve sınıflandırma sürecini otomatik hale getirmektir. Beyaz kan hücresi tanıma ve çeşitli farklı alt tiplere sınıflandırma, klinik ve laboratuvar testlerinde çok önemlidir. Beyaz kan hücresi segmentasyonunun asıl amacı, beyaz kan hücresinin alt görüntüsünü görüntü sahnesinden doğru bir şekilde kırmaktır. Otomatik bir görüntü segmentasyon sistemi, kanın kontrol prosedürünün çok daha kolay ve daha hızlı bulaşmasını ve bir klinisyen tarafından analiz edilebilecek veri miktarının normalde elde edilebileceğinden daha fazla veri elde etmesini sağlayabilir. Bu tür sistemlerdeki en önemli adım beyaz kan hücresi segmentasyonundadır.

Sinha (Sinha & Ramakrishnan, 2003), k-ortalama kümeleme algoritması ve bazı sınıflandırma modelleri kullanarak beş tip lökosit ayırt etmiştir. Önerilen sistem, girdi olarak, lekeli periferik kanın renkli görüntülerini alır ve her bir sınıftaki hücre sayısını belirlemek için beyaz kan hücrelerinin (WBC) her birinin sınıfını göstererek tanımlar. İşlem, bölümlendirme, özellik çıkarma ve sınıflandırma işlemlerini içerir. Segmentli sitoplazma ve çekirdekten elde edilen özellikler şekil, renk ve doku görsel ipuçlarıyla motive edilir. Farklı özellik kümelerinin kombinasyonları üzerinde çeşitli sınıflandırıcılar araştırılmıştır. Sunulan sonuçlar normal hücrelerle yapılan denemelere dayanmaktadır. Sınıflandırıcıların eğitimi için, her sınıftan yaklaşık 10 örnek içeren 50 desenden oluşan bir kütüphane kullanılır. Eğitim setinden ayrı olan test verileri, her sınıf tarafından oldukça temsil edilen 34 modelden oluşmaktadır. %97'lik en iyi sınıflandırma doğruluğu, sinir ağları kullanılarak, ardından %94'ü SVM kullanılarak elde edilir.

Kovalev (Kovalev, Grigoriev, & Ahn, 1996), önce çekirdeği saptamış ve bir bölge büyütme tekniği uygulamıştır. Çalışmasının amacı, WBC görüntü tanıma problemini ilgili tüm aşamalarda araştırmak ve hastane laboratuvar smear'lerinde hazırlanan normal WBC farklılaşması için sağlam ve etkili bir yöntem sunmaktır. Sistem, elle hazırlanan kan lekelerinden elde edilen görüntüler üzerinde WBC'nin tanınması için başarıyla uygulanabilmektedir. Kromatik özelliklerin kalitesi ve özellik alanının yapısı hala görüntü elde etme koşullarına, optik mikroskobun tipine ve çalışma büyütmesine bağlıdır. Çekirdeğin morfolojik özellikleri, ağırlıklı olarak bir WBC'nin morfolojik özellikleri olarak kullanılmıştır. Sınırlayıcı dikdörtgenin koordinatları hesaplandı, çekirdek merkezi ve daire çevresinin yarıçapı; hücre alanı ve çekirdek alanı; çekirdek deliklerinin alanı gibi özellikler hesaplanmıştır.

Scotti (Scotti, 2006), bazı eşik işlemleri, arka zemini temizlemek için alçak-geçirgen filtre ve beyaz kan hücrelerinin segmentasyonu için kümeleme kullanmıştır. Mikroskop görüntüsündeki analiz ve kan hücresi sayımı hastaların sağlığı ile ilgili yararlı bilgiler sağlayabilir. Özellikle, beyaz hücre deformasyonlarının morfolojik analizi, akut lenfoblastik lösemi gibi önemli hastalıkları etkili bir şekilde tespit edebilir. Dijital bir kamerayla birleştirilmiş mikroskoplar tarafından elde edilen kan görüntülerinin elde edilmesi kolaydır ve sıvı kan örneklerinden daha klinik merkezlere daha kolay iletilebilir. Kan mikroskobu görüntüsündeki beyaz hücreler için otomatik ölçüm sistemleri, kan filmlerini tipik olarak manuel olarak inceleyen kan uzmanlarına büyük ölçüde yardımcı olabilir. Ne yazık ki, uzmanlar tarafından yapılan analizler hızlı değildir ve operatörün yetenekleri ve yorgunluğu nedeniyle standartlaştırılmamış bir doğruluk sunar. Sunulan makale, ikinci aşamada lösemi tanımlamasına izin vermek için beyaz hücrelerin özelliklerini doğru bir şekilde ölçmenin nasıl mümkün olduğunu göstermektedir. Özellikle, sistemi, istenmeyen mikroskop arka planını kaldırarak mikroskop görüntüsünü ve hastalıkların daha sonraki otomatik teşhisi için özelliklerini daha iyi çıkarmaya izin veren beyaz hücreleri sağlam bir şekilde tanımlamak için yeni bir segmentasyon stratejisini kaldırarak nasıl uygun şekilde geliştirilebileceğini sunar.

Piuri (Piuri & Scotti, 2004), kenar belirleme tekniği kullanarak beyaz kan hücresi segmentasyonunu gerçekleştirmiş ve lenfoblastı tanımak için morfolojik özelliklerle bir sinir ağını eğitmiştir. Mikroskobik renkli görüntülerle lökositlerin otomatik olarak saptanmasını ve sınıflandırılmasını sağlamak için bir metodoloji sunmuştur. Önerilen sistem ilk olarak kandaki lökositleri diğer kan hücrelerinden ayırır, ikincisi morfolojik indeksleri çıkarır ve son olarak lökositleri bir nöral sınıflandırıcı ile sınıflandırır.

Halim (Halim, Mashor, & Hassan, 2011), blast sayısını sayan ve aynı zamanda HSV renk uzayının S bileşeni üzerinde bazı eşik işlemleri uygulayan otomatik bir sistem önermiştir. Sistem, SVM sınıflandırıcısını kullanarak akut lösemi hücresinin otomatik patlama sayısına odaklandı. Lösemi slaytlarındaki beyaz kan hücrelerini saymak için otomatik bir sistem tasarlayarak, beyaz kan sayımı işleminin düşük maliyetle otomatik olarak yapılabileceği sorununa alternatif bir çözüm sunma önerisinde bulundu. SVM'nin gerçek gücü, verileri (dolaylı olarak) bir çekirdek işlevi aracılığıyla daha yüksek boyutlu bir alana eşlemek ve ardından eğitim örneklerini ayıran maksimum-kenar hiper düzlemini tanımlamaktır. Önerilen yöntem hücrenin blast veya normal olduğunu tespit etmiştir.

Mohapatra (Mohapatra, Patra, & Satpathy, 2014), beyaz kan hücreleri segmentasyonu için kümelenmeyi uygulamış ve şekil, renk, doku, fraktal, Fourier tanımlayıcıları ile kontur gibi özelliklerin bazılarını çıkarmıştır. Daha sonra sistem, lösemi tanımak için eğitilmiştir. Çalışmalarının amacı, görüntü işleme kullanarak kan görüntüsünden morfolojik ve dokusal özellikleri analiz ederek ALL tanısal doğruluğunu iyileştirmektir. Sistemi, lekeli kan bulaşması ve kemik iliği örneklerinde lenfositlerden (normal) lenfoblastların (malign) ayırt edilmesine yönelik nicel mikroskobik bir yaklaşım önermeyi ve ALL'nin bilgisayar destekli taramasının geliştirilmesine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Lenfoblastların otomatik olarak tanınması, görüntü parçalanması, özellik çıkarımı ve lekeli kan filmlerinin ışık mikroskobik görüntüleri üzerinde sınıflandırma kullanılarak gerçekleştirilir. ALL'nin doğru ve otantik teşhisi, hastaların hızlı taranmasını kolaylaştıran gelişmiş

segmentasyon metodolojisi, belirgin özellikler ve bir grup sınıflandırıcı kullanılarak elde edilir.

Donida Labati (Labati, Piuri, & Scotti, 2011), sistem testi için çok yardımcı olan normal ve lösemi hastalarının kan örneklerini içeren veri setini önermiştir. Yapay görme yöntemlerine dayanan otomatik sistemler bu işlemi hızlandırabilir ve teletıp uygulamalarında da cevabın doğruluğunu ve homojenliğini artırabilir. Ne yazık ki, bu tür algoritmaları test etmek ve karşılaştırmak için açık görüntü veri setleri mevcut değildir. Burada, segmentasyon ve sınıflandırma için algoritmaların değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için özel olarak tasarlanmış yeni bir kan örneği veri seti önermiştir. Veri kümesindeki her görüntü için, hücrelerin sınıflandırılmasının yanı sıra, farklı algoritmaların performanslarını adil bir şekilde karşılaştırmak için belirli bir değer seti verilmiştir. Bu girişim, görüntü işleme ve kalıp eşleştirme topluluklarına yeni bir test aracı sunmayı ve bu önemli araştırma alanında yeni çalışmaları teşvik etmeyi amaçlamaktadır.

2.18. Sınıflandırma

Örüntü tanımada, sınıflandırıcılar, özellik alanını, özellik benzerliğine dayalı olarak farklı sınıflara bölmek için kullanılır. Sınıf sayısına bağlı olarak, her özellik vektörüne önceden tanımlanmış bir tamsayı değeri olan ve sınıflandırıcı çıktısına dayanan bir sınıf etiketi atanır. Sınıflandırıcı, bir girdi grubunun uygulanmasının istenen bir çıktı grubunu üreteceği şekilde yapılandırılmalıdır. Ölçülen verilerin tamamı eğitim ve test veri kümelerine ayrılmıştır. Eğitim verileri, ağırlıkları güncellemek ve ağırlık eğitimi sürecine, öğrenme paradigmaları adı verilir. Kalan test verileri, sınıflandırıcı performansını doğrulamak için kullanılır (Lu & Weng, 2007). Bu çalışmada, her bir ALL alt ögesini, ölçülen bir dizi özelliğe dayanarak, sağlıklı veya sağlıklı olmayan şeklinde etiketlemek için sınıflandırıcı grubunun kullanılmasını önerilmiştir. Çıkarılan özelliklerin sınıflandırmadaki performansı standart sınıflayıcılarla yani Destek Vektör Makineleri ile de test edilir. Sınıflandırıcı için en uygun doğruluğu elde etmek için uygun parametre ayarları yapılır ve aynı sınıflandırma ve test verisi seti, sınıflayıcı performanslarını değerlendirirken herkes için kullanılır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Dalgacık Dönüşüm Yöntemi

Dalgacık dönüşüm yöntemi, Bulgar matematikçi Alfréd Haar ve Belçikalı matematikçi Ingrid Daubechies tarafından geliştirilmiştir (Gonzales & Wintz, 1987). Görüntü işleme için bu yöntem son 25 yılda kullanılan en popüler yöntemlerden biridir ve bu dalgacık dönüşümü görüntü sıkıştırılmalarda kullanır (Song, 2006). Bunun dışında, dalgacık dönüşümü, görüntü tanıma gibi çeşitli görüntü işleme uygulamalarında etkili olarak kullanılmaktadır. Bir fonksiyonun dalgacık dönüşümü, fonksiyonun farklı çözünürlüklere bölünmesiyle elde edilen dalgacık katsayılarının belirlenmesi yoluyla elde edilir. Bu işlem için, ana dalgacık denenen bir fonksiyon, farklı zaman ve genişliklere dönüştürülerek elde edilen fonksiyon ile ilişkilendirilir ve karşılık gelen dalgacık katsayıları elde edilir.

İki boyutlu sinyallerde, dalgacık dönüşümü bir dizi düşük ve yüksek geçiş filtresi tekrarlı bir şekilde uygulanarak elde edilir. Her filtre, görüntü için farklı bir çözünürlükte özet ve detay katsayıları sağlar. Bu işlem, görüntü tek bir piksele indirgeninceye kadar devam edebilir. İki boyutlu dalgacık dönüşümü matematiksel olarak aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$W_{\varphi}(j_0, m, n) = \frac{1}{\sqrt{M \cdot N}} \sum_{x=0}^{M-1} \sum_{y=0}^{N-1} f(x, y) \varphi_{j_0, m, n}(x, y) \quad (3.1)$$

$$W_{\psi}^i(j_0, m, n) = \frac{1}{\sqrt{M \cdot N}} \sum_{x=0}^{M-1} \sum_{y=0}^{N-1} f(x, y) \varphi_{j_0, m, n}^i(x, y), \quad (3.2)$$

öyle ki

$$\begin{aligned} f(x, y) = & \frac{1}{\sqrt{M \cdot N}} \sum_{x=0}^{M-1} \sum_{y=0}^{N-1} W_{\varphi}(j_0, m, n) \varphi_{j_0, m, n}(x, y) \\ & + \frac{1}{\sqrt{M \cdot N}} \sum_{i=H, V, D} \sum_{j=j_0}^{\infty} \sum_m \sum_n W_{\psi}^i(j, m, n) \varphi_{j, m, n}^i(x, y) \end{aligned} \quad (3.3)$$

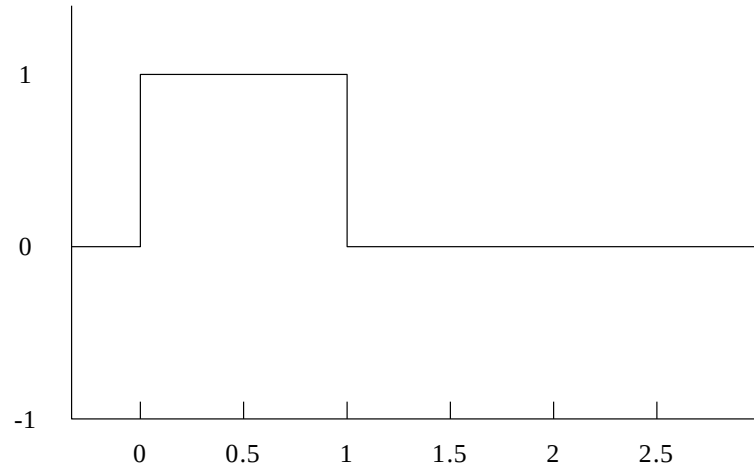
En eski ve en basit örnek ψ ile gösterilen Haar dalgacıdır (Sadam, Ariffin, & Karim, 2010):

✓ Ölçeklendirme fonksiyonları

1. Haar ölçeklendirme fonksiyonu

$$\phi(x) = \begin{cases} 1 & \text{for } 0 \leq x < 1 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3.4)$$

olarak tanımlanır ve Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3. 1. Haar ölçeklendirme fonksiyonu $\phi(x)$.

2. Haar ölçeklendirme işlevi için iki ölçekli ilişki

$$\begin{aligned} \phi(x) &= \sum_{k=-\infty}^{\infty} p_k \phi(2x - k) \\ &= \phi(2x) + \phi(2x - 1) \end{aligned} \quad (3.5)$$

şeklindedir ve $\{p_k\}$ dizisinin başlangıç koşulları $p_0 = p_1 = 1$ dir.

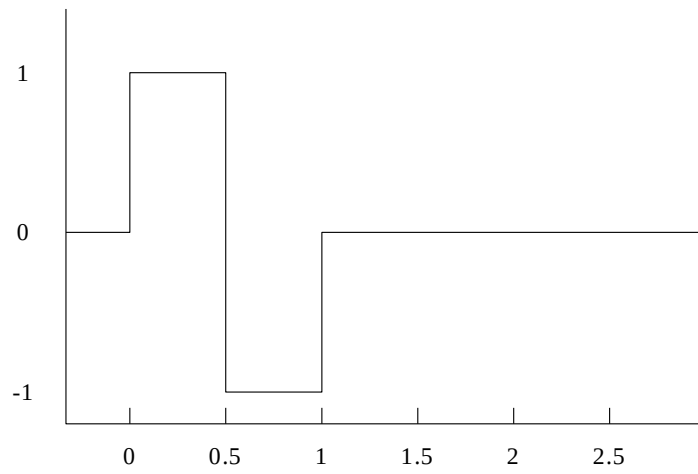
1. $\psi(x)$ Haar dalgacıkları

$$\psi(x) = \begin{cases} 1, & 0 \leq x \leq \frac{1}{2} \text{ ise} \\ -1, & \frac{1}{2} \leq x < 1 \text{ ise} \\ 0, & \text{diğer durumlarda} \end{cases} \quad (3.6)$$

olarak tanımlanır ve Şekil 3.2'de gösterilmiştir.

2. Haar dalgacık için iki ölçekli bağıntı aşağıdaki gibidir

$$\psi(x) = \phi(2x) - \phi(2x-1). \quad (3.7)$$



Şekil 3. 2. Haar Dalgacık $\psi(x)$.

- ✓ Ayrışma bağıntısı

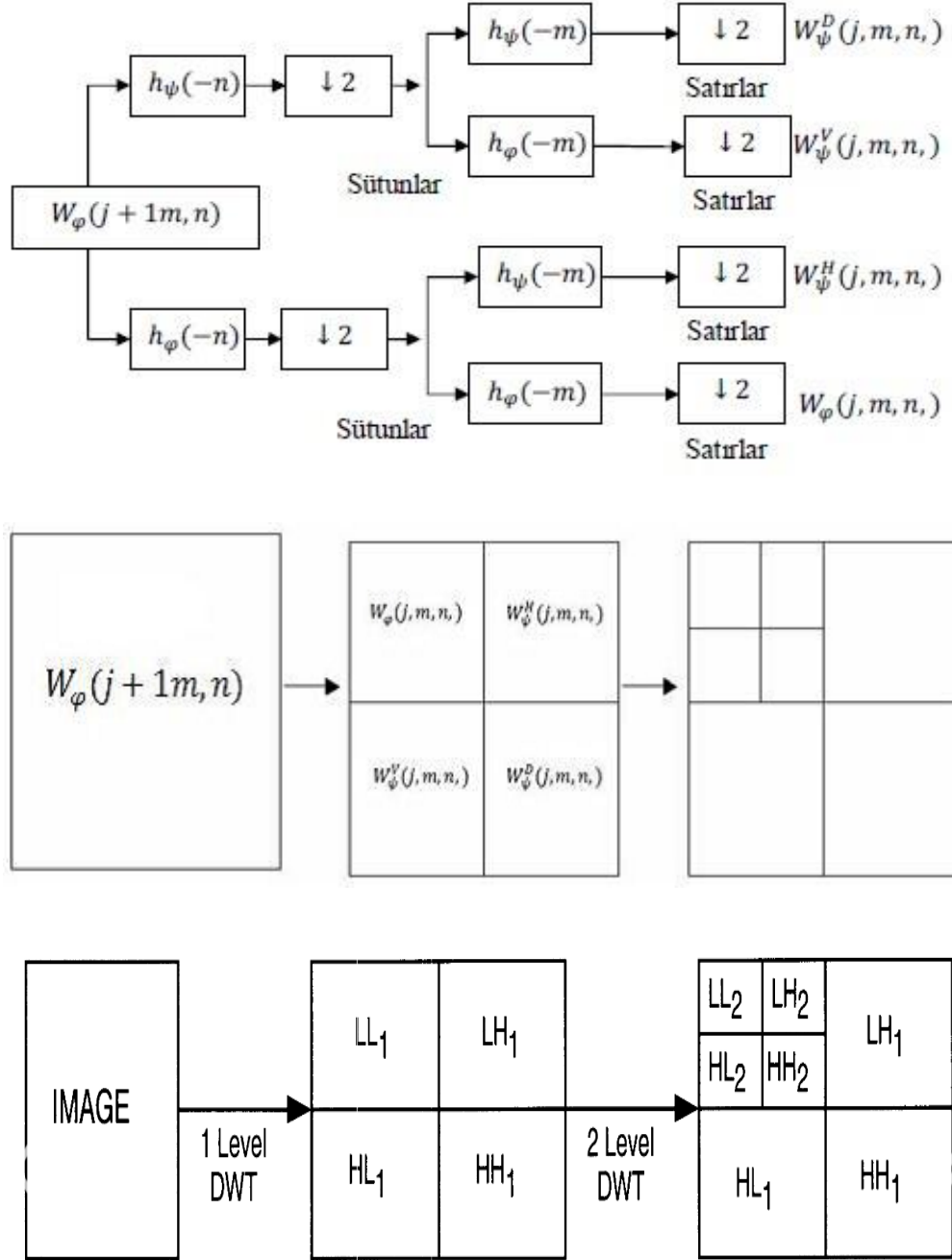
1. İki ölçekli bağıntının her ikisine de birlikte yeniden yapılanma bağıntısı denir.

$$\begin{bmatrix} \phi(x) \\ \psi(x) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi(2x) \\ \phi(2x-1) \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

2. Ayrışma bağıntısı aşağıdaki gibi elde edilebilir.

$$\begin{bmatrix} \phi(2x) \\ \phi(2x-1) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi(x) \\ \psi(x) \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

Herhangi bir çözünürlük dalgacık dönüşümü sürecinin blok diyagramı Şekil 3.3'deki gibi ifade edilir.



Şekil 3. 3. İki boyutlu dalgacık dönüşümü blok diyagramı ve matris gösterimi

LL bandında, kuvvet daha küçüktür. Kodlama için, düşük frekans bandı ve yüksek frekans bandının en düşük bitleri veya sıfır setlerini kullanılır. İki eksenli görüntü çözümleme işlemine ek olarak, ayrıştırma yöntemi görüntünün doğal kenarları boyunca açıklanmıştır (Petrosian, 2002).

Dalgacık, dalgacık ayrışmasına dayalı bir fonksiyon olup, sinyal işlemede kullanılan Kısa-Zaman Fourier Dönüşümü'ne benzemektedir. Sezgisel olarak, küçük bir salınımla, yani ismiyle ilgili bir fonksiyon fikrine karşılık gelir. Bununla birlikte, Fourier dönüşümü ile iki temel farklılığa sahiptir: sinüsoidal olması gerekli olmayan farklı bir tabana uygulanabilir; zarfın genişliği ve salınımların sıklığı arasında bir ilişki vardır, bu nedenle sadece salınımdan değil dalgacıkların bir ölçeklendirmesini gerçekleştirir.

Bununla birlikte Fourier dönüşümünden farklı bir biçimi yoktur fakat tamamlayıcı olarak dalgacık dönüşümü Fourier biçimini kullanır. Dalgacık tekniği, bilgisayar bilimlerinde özellikle veri sıkıştırma konularında kullanılır (Strang & Nguyen, 1996).

3.1.1. Dalgacık Ayrışmasının Tarihçesi

Bazı çalışma konularının sıklık ve zaman açısından analiz gerektirmesi dalgacıkların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. On dokuzuncu yüzyılda Fourier analizi, bir sinyalin parçalanması ve bilgi kaybı olmadan yeniden inşası için bilinen yegâne teknikti; ne yazık ki, Fourier analizi bir frekans analizi sağlar, fakat ilk nota çalındıktan sonra ikinci bir müzik notasının görünümü gibi ani değişikliklerin zamansal konumuna izin vermez.

1909'da Alfréd Haar, kısa dalgacı bir titreşim ve ardından ilk dalgacık (Haar dalgacısı) olarak bilinen kısa bir titreşimden oluşan bir fonksiyonu tanımlamıştır (Haar, 1910).

1946'da Macar matematikçi Dennis Gabor, bir Gauss fonksiyonu tarafından ifade edilen bir zaman dilimi için Joseph Fourier'in fonksiyonuna benzer bir fonksiyon tanımladı (JAGRIČ & Ovin, 2004). Son olarak, dalgacık terimi 1984'te Jean Morlet

ve Alex Grossmann tarafından matematiksel bir tanım olarak verilmiştir. Orjinalde Fransızca olan terim, wavelet (dalgacık) olarak İngilizce'ye çevrilmiştir (Goupillaud, Grossmann, & Morlet, 1984).

Dalgacık teorisinin kurucularından biri olarak tanınan Yves Meyer, ortogonal dalgacıkları tanımladı.(Meyer, 1992). Aynı yıl, Stéphane Mallat dalgacıklar ve çoklu çözünürlük analizi arasındaki bağlantıyı kurdu (Antonini, Barlaud, Mathieu, & Daubechies, 1992; Daubechies, 1990). Son olarak, 1987'de Ingrid Daubechies kolay uygulanabilir ortogonal dalgacıklar olan Daubechies dalgacıklarını geliştiren tasarladı ve bu tasarım JPEG 2000 standardında kullanıldı (Strang & Nguyen, 1996).

3.1.2. Matematiksel Tanım

Matematikte bir ψ dalgacı, $L^2(R)$ Hilbert uzayında iki katlı bir integral fonksiyonudur. Bu fonksiyon salınmaktadır ve genellikle bir analitik araç veya yeniden yapılanma çoklu-merdiveni olarak seçilir.

Dalgacıklar genellikle bir ana dalgacık ve R^n in afin dönüşümlerinin grubunun bir Λ alt grubunun elemanlarının bütün görüntülerinden oluşan ailelerinde bulunur. Bir dalgacık ailesi $\psi_{s,\tau}(\phi(s, \tau) \in R^{+*} \times R)$ aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\forall t \in R, \psi_{s,\tau}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \psi\left(\frac{t-\tau}{s}\right). \quad (3.10)$$

Burada $\psi, \int \psi(t)dt = 0$ koşulunu sağlamalıdır. Dalgacık dönüşümündeki temel fikir, herhangi bir f fonksiyonunu bir dalgacık tabanının ayrışması olarak yazmaktır.

Kabul edelim ki, m ve n tamsayı, $s_0 > 1$ ve $\tau_0 > 0$ herhangi iki sabit olmak üzere $s = s_0^m$ ve $\tau = n\tau_0 s_0^m$ olsun. Bu durumda dalgacık ayrışması

$$f = \sum C_{m,n}(f) \psi_{m,n} \quad (3.11)$$

şeklinde. $s_0 = 2$ ve $\tau_0 = 1$ alınırsa, öyle bir ortonormal taban vardır ki

$$C_{m,n}(f) = \langle \psi_{m,n}, f \rangle = \int \psi_{m,n}(t) f(t) dt \quad (3.12)$$

elde edilir. Ek olarak, afin dönüşümlere lokal izomorf bir grup altında R^n invaryant olan alt manifoldlar üzerindeki fonksiyonların aileleri dalgacık aileleri olarak tanımlanabilir (Strang & Nguyen, 1996).

3.1.3. Dalgacık Dönüşümünün Türleri

Λ dalgacık alt grubunun sürekli ve ayrık şeklinde iki tipi vardır.

3.1.3.1. Sürekli dalgacık dönüşümü

Dalgacık ailesinde tüm skaler çarpımları hesaplamak için bir kare toplanabilir dalgacık fonksiyonunun analiz edilmesidir. Elde edilen sayılar dalgacık katsayıları olarak adlandırılır ve dalgacık katsayıları ile oluşturulan fonksiyona dalgacık dönüşümü denir (Strang & Nguyen, 1996).

$\Psi(t) \in L^2(R)$ bir sürekli ana dalgacık fonksiyonu ve ana dalgacıklarının kayması ve ölçeklenmesiyle elde edilen fonksiyonların bir kümesi olsun. $L^2(R)$ de

$$\psi_{a,b} = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (3.13)$$

ortonormal dalgacık bazıdır. Yani

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi_{a,b}(t) \tilde{\psi}_{a',b'}(t) dt = \delta(a-a') \delta(b-b') \quad (3.14)$$

olur. Dalgacıkta, a ve b değişkenleri reel değer alır ve integral değeri sinyalin belirli bir taban fonksiyonuna olan yakınlığını gösterir. $\Psi_{a,b}(t)$ değerinin $\sqrt{a}$ ile bölümü $\{\Psi_{a,b}(t)\}$ kümesinin L^2 normunun tekliğini garanti eder (Mertins, 1999; Grossmann, 1984).

Sürekli dalgacık dönüşümlerin (CWT) temel dezavantajları hesaplamının karmaşıklığı ve kalanlarıdır. Ana dalgacık aşağıdaki özellikleri sağlamalıdır (Addison, 2002):

1. Bir dalgacık sonlu enerjiye sahip olmalıdır. Yani

$$\int |\psi(t)|^2 dt < \infty \quad (3.15)$$

2. $\psi(t)$ zamanla sıfırlanır (Fourier dönüşümü $Y(w)$, $w=0$ noktasında sıfıra eşittir) (Mertins, 1999)

$$\Psi(w=0) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0. \quad (3.16)$$

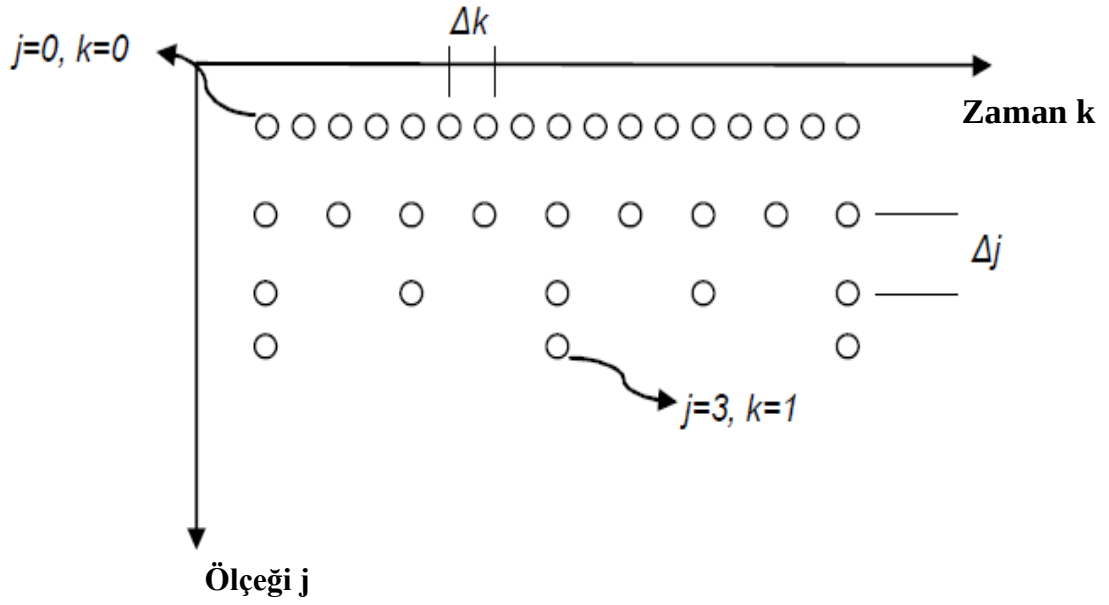
Sinyal ve dalgacık arasındaki korelasyon, çarpımlarının integrali olarak tanımlanır.

3.1.3.2. Ayrık dalgacık dönüşümü

Bu tip dalgacık dönüşümü, dalgacık dönüşümlerinin ayrık bir kümeye uyarlanmış halleridir. Bu teknik, dijital verilerin, kayıp veya kayıpsız sıkıştırılmasında kullanılır. Sıkıştırma, başlangıç bilgisinin daha kaba olandan daha hassas olana kadar ardışık yaklaşımlar yoluyla elde edilir. Bir detay seviyesi seçilerek bilginin boyutu azaltılır (Strang & Nguyen, 1996).

Ayrık dalgacık dönüşümü (DWT) genel olarak karşılık gelen sürekli dalgacık dönüşümünü örnekleyerek elde edilir (Teolis, 1998). CWT'yi ayrıştırmak için, ilgilenilen alana bir ortanormal (veya bi-ortanormal) baz üreten bir dalgacık fonksiyonu gereklidir.

CWT'nin birçok olası ayrıklaştırılması vardır, ancak en yaygın DWT, $a = 2^{-j}$ ve $b = 2^{-j}k$ olan bir diyalik örnekleme latisi kullanılmasıdır. Şekil 3.4, ikili örnekleme karşılık gelen zaman ölçeğindeki hücreleri göstermektedir (Mallat, 1989).



Şekil 3. 4. Çiftli örneklemeye karşılık gelen zaman ölçeği hücreleri (Mallat, 1989).

Sürekli dalgacık dönüşümünden ikili örneklemeyle üretilen ayrık dalgacık,

$$\psi_{j,k} = 2^{\frac{j}{2}} \psi(2^j t - k) \quad (3.17)$$

şeklindedir. $\psi_{j,k}$, dalgacık temel fonksiyonu olarak bilinir ve bu, $f(t)$ 'nin bir sinyal fonksiyonunu oluşturmak için hem zaman hem de frekansta uygulanan temel fonksiyonların doğrusal kombinasyonlarıdır. Bu fonksiyon, taban fonksiyonların doğrusal birleşimidir. Böylece bir sinyal fonksiyonunu aşağıdaki gibi ifade edilebilir (Ganesan, 2004);

$$f(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} b_{j,k} \psi_{j,k}(t) \quad (3.18)$$

burada

$$b_{j,k} = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi_{j,k}(t) dt \quad (3.19)$$

şeklindedir ve bu ise Şekil 3.4'deki zaman ölçeği katsayılarını verir.

3.1.4. Dijital Sıkıştırma

Dalgacık ayrışması özellikle veri sıkıştırmasında kullanılır. Bu tekniğin amacı dijital bilgilerin boyutunu azaltmak ve aynı zamanda bilgi gösterimini hızlandırmaktır. Sonraki kullanım, gerekli bilgilerin kalitesi ve büyüklüğünün önemli olduğu kartografik özellikler için gereklidir. Bu görüntü sıkıştırma yöntemi esas olarak iki formatta kullanılır: Gelişmiş Sıkıştırılmış Dalgacık (ECW) ve JPEG 2000.

Bu sıkıştırma yöntemi videolar için de kullanılır: Patentsiz Dirac Kodek, MPEG2'ye kıyasla, 176x144 (QCIF) den, 1920x1080 (HDTV) ye kadar kademeli veya birbirine geçmeli, çift sıkıştırma ve daha iyi kalite (neredeyse kayıpsız) çözünürlüğe izin verir.

Gözle algılanamayan yüksek frekans bilgisini ortadan kaldırarak sıkıştırma için dalgacık kullanılmaktadır. Özellikle, süreksiz veya yerel fenomen fonksiyonların daha iyi analiz edilmesine izin verir (Strang & Nguyen, 1996).

Voltaj sinyali gibi bir boyutlu (1D) sinyallerin analizinde dalgacık dönüşümleri kullanılır. Bu dönüşümlerin veri sıkıştırma ve gürültü önleme için de kullanıldığı bilinmektedir. Literatürde bu süreç gürültü önleme dalgacı olarak da bilinir.

(1D) sinyalin dalgacık dönüşümü, voltaj sinyalinin düşük frekanslı içeriğine ilişkin bilgileri kapsar. Bu düşük frekanslı içeriğe yaklaşım katsayıları denir, gerilim sinyalinin yüksek frekanslı içeriğine ilişkin bilgi ise detay katsayıları olarak adlandırılır (Strang & Nguyen, 1996).

Matris yöntemini kullanarak sinyalin dalgacık dönüşümü, aşağıdaki bölümlerde açıklanacaktır.

3.1.5. Çoklu Çözünürlük Analizi

Dalgacık dönüşümü, farklı frekanslardaki sinyali farklı çözünürlüklerde analiz eden çok çözünürlüklü analiz (MRA) olarak adlandırılan bir sinyal ayrıştırma tekniğine götürür (Antonini et al., 1992; Daubechies, 1990). Buradaki fikir şudur; birbirinden ayrı alt uzaylar arasında yukarı ve aşağı doğru ayırık adımlarda ilerleyen bir ölçekleme dönüşümü vardır. Çözünürlük ölçeklerinden biri “kaba” ve diğeri “ince”

olarak adlandırılır. İki alt alanı karşılaştırıldığında, kaba skala alanının ince çözünürlükte yer aldığı görülebilir (Jorgensen, 2006).

WT, ölçekleme fonksiyonuna dayanır. Ölçekleme fonksiyonu sürekli, kare integrallenebilir ve genel olarak reel değerli sıfırdan farklı bir fonksiyondur, ancak genellikle birime normalleştirilir. Temel ölçekleme fonksiyonu $f(t)$ ayrık çeviri faktörleri tarafından;

$$\phi_{j,k}(t) = 2^{j/2} \phi(2^{j/2}t - k) \quad (3.20)$$

şeklinde dönüştürülebilir ki, burada j ve k sırasıyla genişleme (scale) ile çeviri indisleri olup sadece tamsayı değerleri alabilirler. Genişleme ve zaman parametreleri WT'nin frekansını ve zaman çözünürlüğünü belirler (Antonini et al., 1992).

Genişleme parametresinin küçük değerleri, iyi zaman lokalizasyonu ve zayıf frekans çözünürlüğü sağlarken, genişleme parametresinin büyük değerleri ise iyi bir frekans çözünürlüğü ve zayıf zaman çözünürlüğü sağlar. Çeviri parametresi zaman gecikmesi üretir (Antonini et al., 1992).

Bir $f(t)$ fonksiyonunun uzayın her bir altuzayında bir parçası vardır. Bu parçalar $f(t)$ içerisinde daha fazla bilgi içerir. $f_i(t)$ 'nin içindeki parça V_j ile gösterilir. Alt uzayların dizisi için bir gereksinim tamlık'tır; yani

$$\lim_{j \rightarrow \infty} f_j(t) = f(t) \quad (3.21)$$

dir. $W_0, \{\psi(t-k), k \in N\}$ ortonormal bazı tarafından gerilen uzay olsun. W_0 uzayı, W_1 uzayına ortogonaldır. Böylece dalgacık fonksiyon bazıları tarafından gerilen alanlar kendi aralarında ortogonal olur. Dolayısıyla, $\dots W_{-1} \perp W_0 \perp W_1 \perp W_2 \perp \dots$ yazılabilir (Antonini et al., 1992).

V_1 uzayındaki herhangi bir sinyal, V_0 ve W_0 uzay bazıları cinsinden ifade edilebilir. Eğer V_0 ve W_0 uzayının bazıları birleştirilirse, V_1 uzayındaki herhangi bir sinyal şu şekilde tanımlanabilir:

$$V_1 = V_0 \oplus W_0. \quad (3.22)$$

V_0 , V_1 'in alt kümesi iken, W_0 , V_0 'in tümleyenidir. Yani V_0 ve W_0 uzayları tümleyendir. Bu durumda bu iki uzay ortogonalite özelliğini sağlıyor denir ve $V_j \wedge W_j$ ile gösterilir. Bazıları, bir sonraki “daha yüksek” veya V_1 'in ince uzayındaki herhangi bir sinyali birlikte temsil edebilir (Soman, 2004). V_j ölçeklendirme tabanına (yaklaşık değerlere) karşılık gelen alt alanları belirtir ve W_j dalgacık tabanına karşılık gelen alt uzayları (detayları) gösterir.

j V uzayındaki ve j çözünürlüğündeki sinyalin parçası, bu çözünürlükteki sinyalin bir yaklaşımıdır;

$$a_j(t) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \alpha_k \phi_{j,k}(t) \quad (3.23)$$

ve sinyalin j çözünürlüğü ve W_j uzayındaki parçası aşağıdaki çözünürlükteki sinyalin detayıdır;

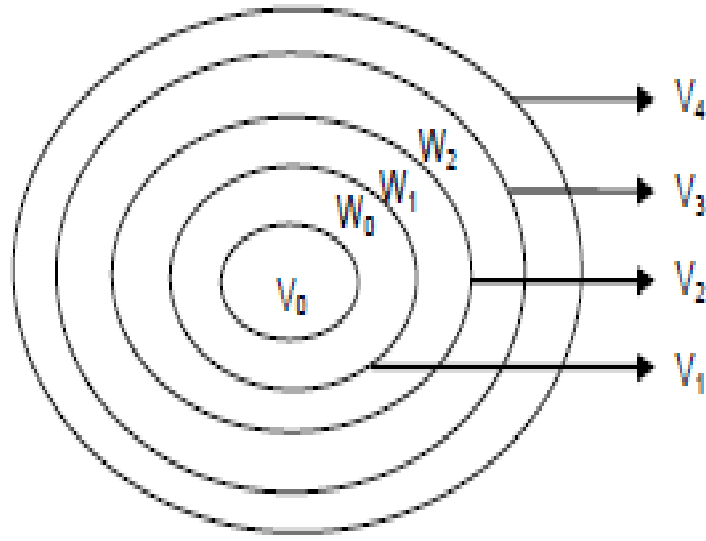
$$d_j(t) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \beta_k \psi_{j,k}(t). \quad (3.24)$$

O zaman j çözünürlükteki sinyal

$$f_j(t) = a_j(t) + d_j(t) \quad (3.25)$$

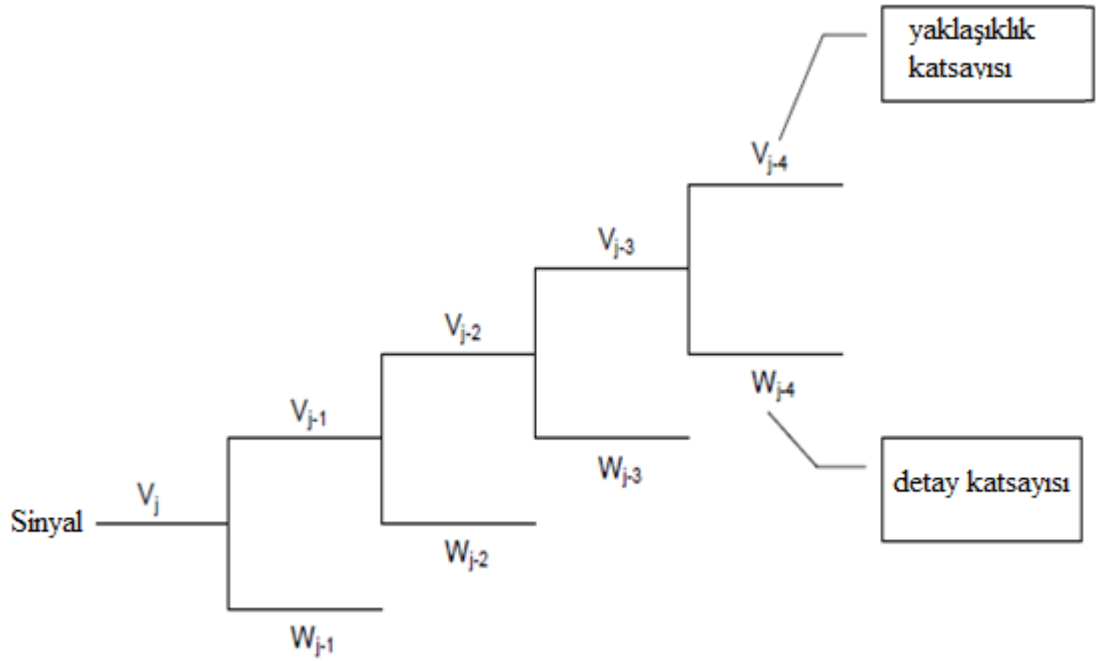
olarak elde edilir.

Ölçekleme ve dalgacık fonksiyon uzayları arasındaki ilişki Şekil 3.5'te gösterilmiştir. Ölçekleme fonksiyon tabanları tarafından gerilen uzaylar iç içe yuvalanmıştır (Antonini et al., 1992). Her bir V_j bir sonraki V_{j+1} alt uzayında yer almaktadır.



Şekil 3. 5. Ölçekleme ve dalgacık tabanlı olarak yerleştirilmiş iç içe geçmiş vektör uzayları.

Dalgacık ayrıştırma işlemi Şekil 3.6'teki gibi şematik olarak gösterilebilir.



Şekil 3. 6. Sinyallerin dalgacık ayrışmasının şematik gösterim

3.2. Özellik Çıkarma

Makine öğrenmesi, örüntü tanıma ve görüntü işleme alanlarında kullanılan öznelik çıkarımı (özellik çıkarımı), girdi olarak verilen ölçülmüş verileri kullanarak türetilmiş değerler (öznelikler) oluşturur (Haralick & Shanmugam, 1973). Özellik çıkarma, boyut küçültme ile ilgilidir. Bir algoritmanın input verisinin işlenemeyecek kadar büyük veya gereksiz olduğundan şüpheleniliyorsa (örneğin, hem feet hem de metre cinsinden aynı ölçüm veya piksel olarak sunulan görüntülerin yinelenmesi gibi), daha sonra özellikleri indirgenmiş bir kümeye dönüştürülebilir (özellik vektörü olarak da adlandırılır). Başlangıç özelliklerinin bir alt kümesinin belirlenmesi, özellik seçimi olarak adlandırılır (Kodratoff, 2014). Seçilen özelliklerden, input verisi ile ilgili bilgileri içermesi beklenir ve böylece istenen görev, tüm başlangıç verileri yerine bu indirgenmiş gösterim kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Özellik çıkarma, büyük bir veri kümesini tanımlamak için gereken kaynak miktarını azaltmaktır. Karmaşık verilerin analizini yaparken, başlıca problemlerden biri, değişkenlerin sayısıdır. Çok sayıda değişkene sahip analizler genellikle büyük miktarda bellek ve hesaplama gücü gerektirir ve ayrıca, eğitim örneklerine uygun ve yeni örneklerle genellemek için bir sınıflandırma algoritmasına ihtiyaç neden olabilir. Özellik çıkarma, yeterli doğruluktaki veriler tanımlanırken bu problemlerin etrafındaki değişkenlerin kombinasyonlarının inşasına yönelik metodlar için genel bir terimdir. Birçok makine öğrenimi uygulayıcısı, düzgün bir şekilde optimize edilmiş özellik çıkarımının, etkili model yapımı için anahtar olduğuna inanmaktadır (Guyon, Gunn, Nikraves, & Zadeh, 2008).

Sonuçlar, tipik olarak bir uzman tarafından oluşturulan, uygulamaya bağlı özelliklerden oluşan setler kullanılarak geliştirilebilir. Böyle bir sürece özellik mühendisliği adı verilir. Alternatif olarak, genel boyut azaltma teknikleri şu şekilde listelenebilir:

- Bağımsız bileşen analizi
- Isomap
- Çekirdek PCA
- Latent semantik analiz

- Kısmi en küçük kareler
- Temel bileşenler analizi
- Çok faktörlü boyutsal indirgeme
- Lineer olmayan boyutsal indirgeme
- Çok lineer temel bileşen analizi
- Çok lineer alt uzay öğrenimi
- Yarı belirgin gömme
- Autoencoder

Otomatik özellik çıkarma algoritmaları için bazı modeller de kullanılabilir. Yaygın özellik çıkarma teknikleri şunları içerir:

- ✓ Yerel ikili desenler (LBP)
- ✓ Yönlendirilmiş gradyanların histogramı (HOG)
- ✓ Yerel faz miktarı (LPQ)

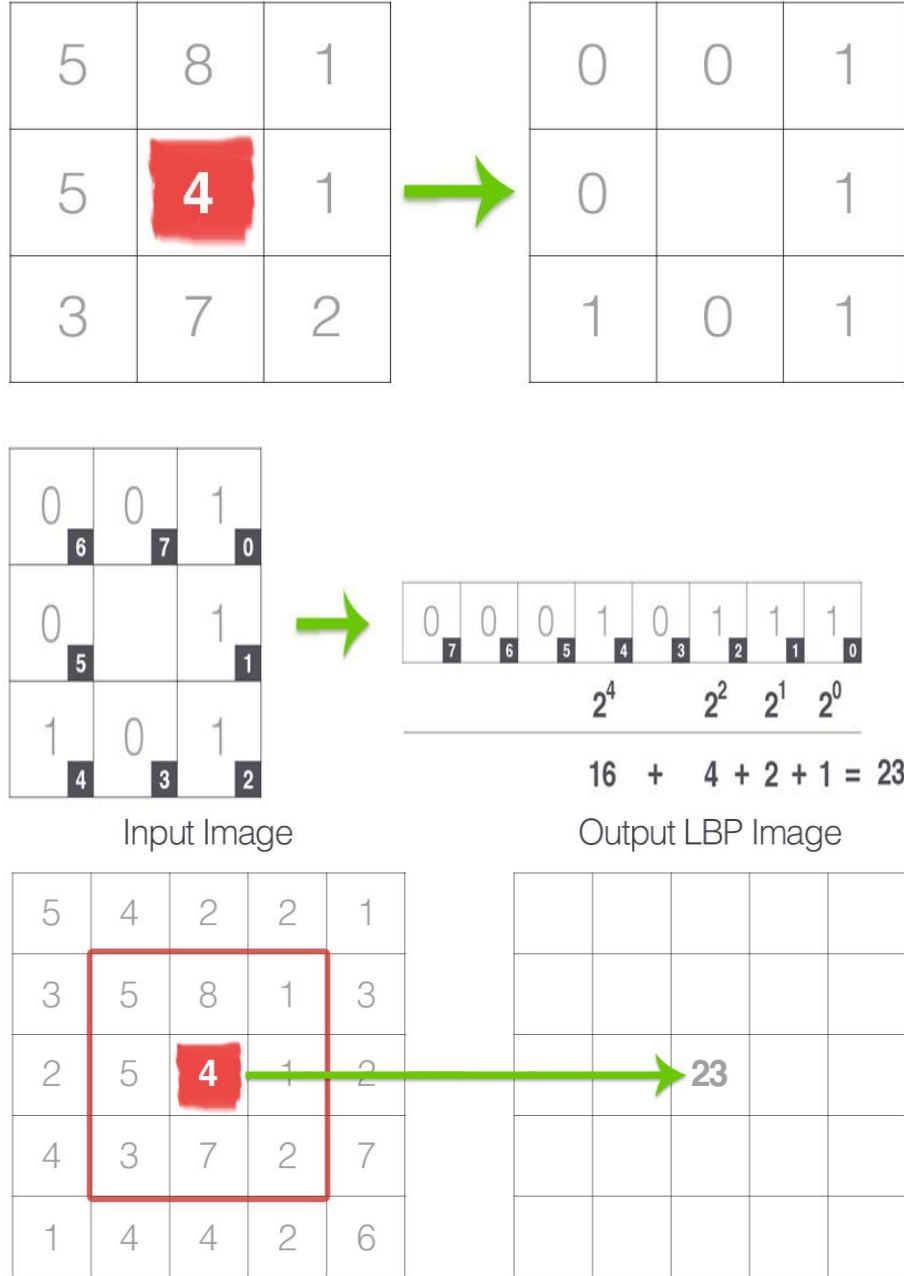
3.2.1. Yerel İkili Desen

Yerel İkili Desen (Local Binary Pattern – LBP) doku tanımlayıcısını oluşturmanın ilk adımı, görüntüyü gri tonlamaya dönüştürmektir. Gri tonlamalı görüntüdeki her piksel için, ortadaki pikseli çevreleyen boyutta bir r -komşuluğu seçeriz. Bu orta piksel için bir LBP değeri hesaplanır ve giriş görüntüsü ile aynı genişlik ve yüksekliğe sahip çıktı 2D dizisinde saklanır. Yerel ikili desen, resmi 3×3 çevreleyen değerlerini alarak çalışır. Sonraki aşamada aralarındaki fark bulunur (Zhang, Gao, Zhao, & Liu, 2010).

$f(I(Z_0), I(Z_i))$ Karşılaştırma Fonksiyonu:

$i = 1, 2, \dots, 8$ için, Z_i 'ler Z_0 'ı çevreleyen noktaların tamamı olmak üzere, Şekil 3.7'de LBP mikro paternini, 0'a yerleştirildiği durumdaki görüntüsü verilmiştir. Eğer orta pikselin yoğunluğu komşusuna eşit veya daha büyük ise, o zaman değer 1, aksi halde 0 olarak ayarlanır. Bu değer, aşağıdaki gibi görselleştirebilecek olan LBP 2D dizisinde saklanır. Son olarak, yerel ikili patern (LBP) yöntemi, basit bir stratejisi ve basit özellik çıkarma işlemi sayesinde mükemmel bir sonuç göstermiştir (Zhang et

al., 2010). Bu yöntem, birçok yüksek düzeltmeden kaynaklanan yüz saptama uygulamalarında iyi bir etkinlik göstermektedir.



Şekil 3. 7. Yerel İkili Desen çalışma fikri (Zhang et al., 2010)

Bu eşikleme işlemi, ikili dizileri biriktirme ve LBP dizisindeki çıktı ondalık değerini kaydetme, giriş görüntüsündeki her piksel için tekrarlanır (Huang, Shan, Ardabilian, Wang, & Chen, 2011).

3.2.2. Yönelimli Gradyanların Histogramı (HOG)

Yönlendirilmiş gradyanların (HOG) bir histogramı, nesne algılama için bilgisayar ortamında kullanılan bir özellik çıkarıcıdır. Teknik, yoğun bir ızgara üzerinde gradyanın oryantasyonunun histogram özelliklerini hesaplar, yani, görüntü alanları üzerinde homojen bir şekilde dağılır. HOG yöntemi, Navneet Dalal ve Bill Triggs tarafından önerilmiştir (Dalal & Triggs, 2005). Alıkonan değerler ve yöntemler burada açıklanmaktadır:

- **Yöntemin ilk adımı:** eğimin hesaplanmasıdır. Bunun için yatay ve dikey yönlerde merkezlenmiş bir türev 1-D filtre uygulama için en yaygın yöntemdir. Aşağıdaki maskeler (Dalal & Triggs, 2005) tarafından kullanılmıştır.

$$[-1,0,1] \quad \text{VE} \quad \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.26)$$

Özellik çıkarma algoritması, sabit boyuttaki bir resmi sabit boyutlu bir özellik vektörüne dönüştürür. Yaya tespiti durumunda, bir resimdeki 64×128 yama için HOG özellik tanımlayıcısı hesaplanır.

- **İkinci adım:** oryantasyon gradyanlarının histogramlarını oluşturmak için histogramın oluşturulmasıdır. Bu küçük kare hücrelerde (2x2 ila 12x12 piksel hücreler) yapılır. Her pikselde, eğimin büyüklüğü ve yönü vardır. Renkli görüntüler için, üç kanalın eğimleri değerlendirilir. Bir pikseldeki eğimin büyüklüğü, üç kanalın eğimlerinin maksimum büyüklüğüdür ve açı, maksimum eğime karşılık gelen açıdır. Histogram esasen 0, 20, 40, 60... 160 derecelik açılara karşılık gelen 9 kutunun (sayı) bir vektörüdür (veya bir dizi).

- **Üçüncü adım:** Eğitim bloklarıdır; Giriş görüntüsünü bloklara ve her bloğu da daha küçük bağlantılı hücrelere böler ve bunu vektörün her elemanının normleştirilmiş vektöre bölünmesi takip eder. Bundan sonra, hücre içindeki tüm pikseller için eğim yönlerinin bir histogramı hesaplanır (Dalal & Triggs, 2005). HOG'un, yüz tanıma

(Bai, Guo, Jin, & Huang, 2009) ve iris tanıma (Singhal & Singh, 2014) gibi birçok uygulama alanı bulunmaktadır.

3.2.3. Yerel Faz Miktarı (LPQ)

Yerel Faz Miktar Ölçümü (LPQ) operatörü ilk olarak Ojansivu ve Heikkila tarafından doku tanımlayıcısı olarak önerildi (Gayathri, 2016). LPQ, Fourier faz spektrumunun bulanıklık değişmezliği özelliğini temel almaktadır. İki boyutlu kısa vadeli Fourier dönüşümü (STFT) kullanılarak elde edilen yerel faz bilgisini kullanır. M ile M boyutunun dikdörtgen şeklinde bir komşuluğunda hesaplanır:

$$F(\mathbf{u}, \mathbf{x}) = \sum_{\mathbf{y} \in N_x} f(\mathbf{x} - \mathbf{y}) e^{-2\pi i \mathbf{u}^T \mathbf{y}} = \mathbf{w}_u^T \mathbf{f}_x. \quad (3.27)$$

Burada $\mathbf{w}_u$, u frekansındaki 2-D DFT'nin temel vektörüdür ve $\mathbf{f}_x$, N_x 'den gelen tüm M^2 elemanlarını içeren bir vektördür

LPQ operatörü sadece aşağıdaki dört frekans vektörünü göz önünde bulundurur:

$\mathbf{u}_1 = [a, 0]^T$, $\mathbf{u}_2 = [0, a]^T$, $\mathbf{u}_3 = [a, a]^T$, and $\mathbf{u}_4 = [a, -a]^T$ öyle ki a, $H(u)$ 'nın ilk sıfır geçişinin altında kalacak kadar küçüktür ve

$$\angle G(\mathbf{u}) = \angle F(\mathbf{u}), \text{ hepsi için } \angle H(\mathbf{u}) \geq 0$$

özellikleri sağlanır. Eğer

$$\mathbf{F}_x^c = [F(\mathbf{u}_1, \mathbf{x}), F(\mathbf{u}_2, \mathbf{x}), F(\mathbf{u}_3, \mathbf{x}), F(\mathbf{u}_4, \mathbf{x})] \quad (3.28)$$

ve

$$\mathbf{F}_x = [\text{Re}\{\mathbf{F}_x^c\}, \text{Im}\{\mathbf{F}_x^c\}]^T \quad (3.29)$$

denirse, M^2 dönüşümü matrisi

$$\mathbf{W} = [\text{Re}\{\mathbf{w}_{u1}, \mathbf{w}_{u2}, \mathbf{w}_{u3}, \mathbf{w}_{u4}\}, \text{Im}\{\mathbf{w}_{u1}, \mathbf{w}_{u2}, \mathbf{w}_{u3}, \mathbf{w}_{u4}\}]^T \quad (3.30)$$

olur ve böylece

$$\mathbf{F}_x = \mathbf{W} \mathbf{f}_x \quad (3.31)$$

elde edilir. Daha sonra, $\mathbf{F}_x$ dönüşüm katsayısı vektörü kovaryans matrisinde C depolanır. LPQ dizelerinin histogramı oluşturulur ve her CMR dilimine göre normalleştirilirler (Gayathri, 2016).

3.2.4. Gri Düzey Eş Oluşum Matrisleri (GLCM)

Piksellerin mekânsal ilişkisini ele alan bir dokuyu incelemek için kullanılan istatistiksel bir yöntem olan Gri Düzey Eş Oluşum Matrisleri (GLCM), bu çalışmada kullanılan, bir görüntüde belirli değerlere ve belirli bir mekânsal ilişkiye sahip piksel çiftlerinin ne sıklıkta oluştuğunu hesaplayan bir araç olarak kullanılacaktır. GLCM hesaplandığında görüntüdeki dokuları temsil etmek için matrisen doku özellikleri bulunabilir.

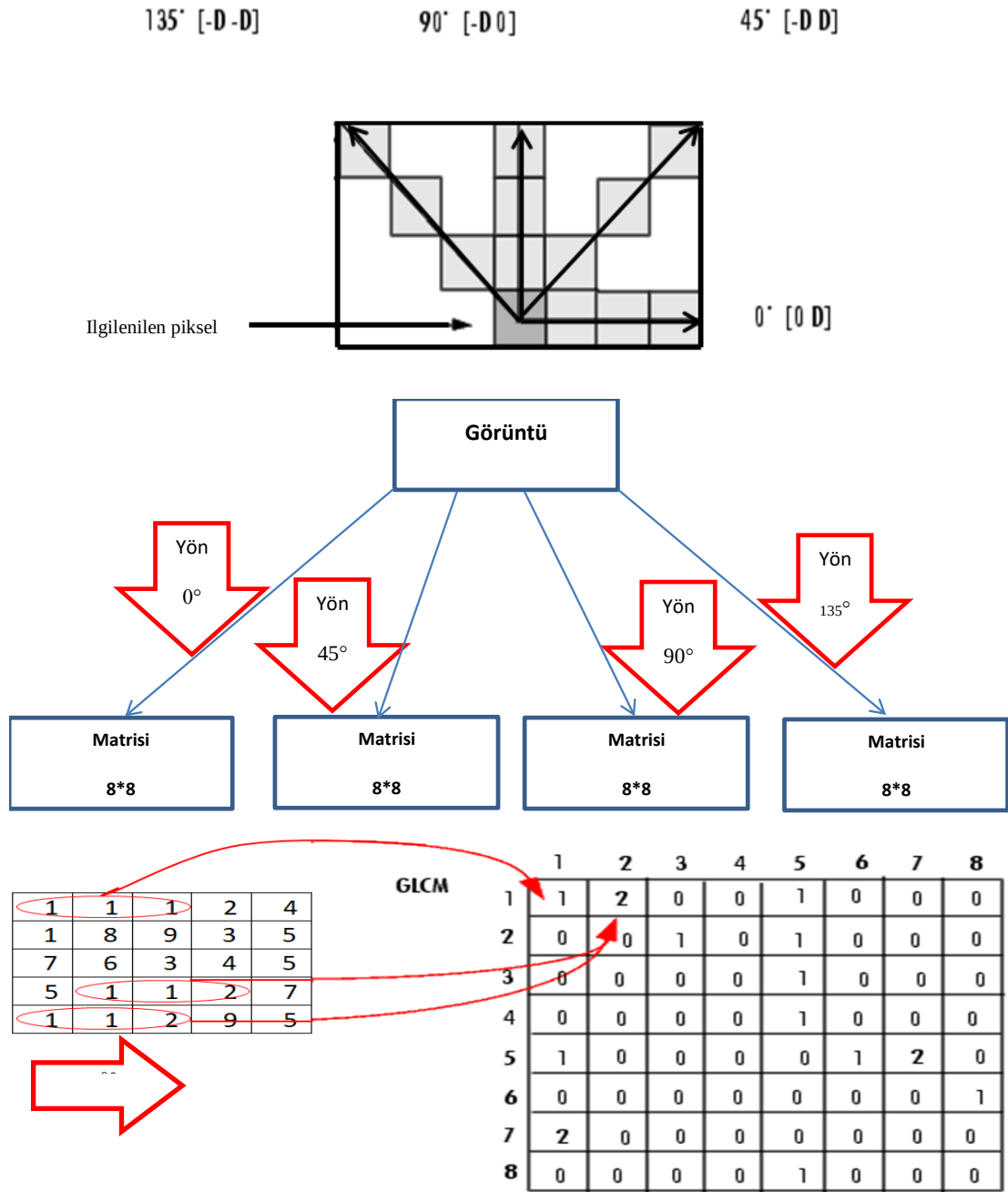
Doku, bir desen ya da desenlerin bir bölge üzerinde tekrarlanmasıdır. Bu desenler nitelik bakımından ince, kaba, pürüzsüz, rasgele ya da çizgili gibi değişik özelliklerde olabilirler. Doku özellikleri ikinci dereceden bir istatistik türüdür. Farklı yerlerdeki iki farklı piksel arasındaki gri seviyesi farklılıkları karşılaştırılır. Farklı dokular, doku özellikleri ortaya çıkarılarak bulunabilir. Doku özellikleri, GLCM, birinci dereceden eğim dağılımları, kenar eş oluşum matrisleri gibi çeşitli yollarla bulunabilir (Demirhan & Güler, 2010).

Eş oluşum matrisinde 0° , 45° , 90° ve 135° açıları kullanılır. $D = 3$, $\theta = 0^\circ$, 45° , 90° ve 135° hesaplanır. Yani dört tane eş oluşum matrisi vardır.

MATLAB programında kullanılan fonksiyon

“graycomatrix(uint8(LL1),'Offset',[Yön türü],'N',N)” dir.

Örneğin, Şekil 3.8’da gösterildiği gibi, Matlab’daki fonksiyona (offset) bağlıdır. Bu çalışmada 3 olarak seçilmiştir.



Şekil 3. 8. Eş oluşum matrisi örneği

Her bilgisayardaki GLCM'ye göre, istatistiksel özellik davranışını karakterize etmekte en başarılı senaryo 12 tane eş oluşum matrisi ile elde edilmiştir. Bu istatistikler bir görüntünün dokusu hakkında bilgi sağlar.

Bu Özellikler: Maksimum olasılık, Kontrast, Entropi, Homojenlik, Farklılık, Ortalama, Korelasyon, Fark, Açısal İkinci Moment, Enerji, Varyans ve ortalamadır (Yazdi & Gheysari, 2008).

$$\text{Enerji} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m C_{ij}^2 \quad (3.32)$$

$$\text{Entropi} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m C_{ij} \log C_{ij} \quad (3.33)$$

$$\text{Kontrast} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |i - j|^2 C_{ij} \quad (3.34)$$

$$\text{Korelasyon} = \frac{\sum_{ij} (i - \mu)(j - \mu)C_{ij}}{\sqrt{\text{var}(i) \text{var}(j)}} \quad (3.35)$$

$$f_1 = \text{Max}_{i,j} p(i, j) \quad (3.36)$$

$$f_5 = \sum_i \sum_j \left(\frac{p(i, j)}{1 + |i - j|} \right) \quad (3.37)$$

$$f_6 = \sum_i \sum_j |i - j| p(i, j) \quad (3.38)$$

$$f_7 = \frac{\sum_i \sum_j p(i, j)}{m \times n} \quad (3.39)$$

$$f_9 = \frac{\sum_i \sum_j \frac{p(i, j)}{j^2}}{S} \quad (3.40)$$

$$f_{10} = \frac{\sum_i \sum_j j^2 p(i, j)}{S} \quad (3.41)$$

$$f_{11} = \frac{\sum_i \left(\sum_j p(i, j) \right)^2}{S} \quad (3.42)$$

$$f_{12} = \frac{\sum_j \left(\sum_i p(i, j) \right)^2}{S} \quad (3.43)$$

Sistemimde en iyi sonuçlar, aşağıdaki özellikler çalıştırılarak elde edilmektedir:

MAXF1(:,i) = [max(p11(:)) max(p22(:)) max(p33(:)) max(p44(:))];

CF1(:,i) = [contrast1(p11) contrast1(p22) contrast1(p33) contrast1(p44)];

EF1(:,i) = [entropy1(p11) entropy1(p22) entropy1(p33) entropy1(p44)];

HF1(:,i) = [homo1(p11) homo1(p22) homo1(p33) homo1(p44)];

DF1(:,i) = [dissim1(p11) dissim1(p22) dissim1(p33) dissim1(p44)];

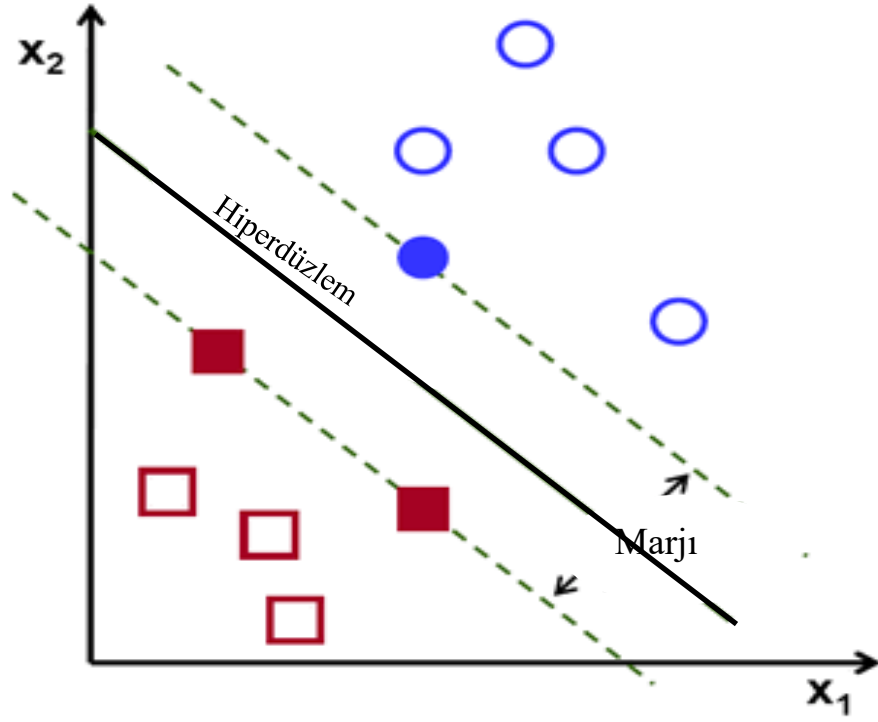
AVF1(:,i) = [R1/(m.*n) R2/(m.*n) R3/(m.*n) R4/(m.*n)];

CR1(:,i) = [corr1(p11) corr1(p22) corr1(p33) corr1(p44)];

features_Cancer[MAXF1(:,i);CF1(:,i);EF1(:,i);HF1(:,i);DF1(:,i);AVF1(:,i);CR1(:,i)];

3.3. Destek Vektör Makinesi

Bir destek vektör makinesi (SVM) sınıflandırıcısı, tanımlanan bir hiper düzlem tarafından ayrılmış bir diferansiyeldir. Başka bir deyişle, etiket verisine (öğretim denetimi) göre, algoritma yeni örnekleri sınıflandırarak en uygun hiper düzlemi çıkarır. Bu istenen hiper düzlem midir? Eğitim verileri doğrusal olarak ayrılabilirse, iki veri sınıfını ayıran iki paralel hiper düzlem, aralarındaki mesafe mümkün olduğunca büyük olacak şekilde seçilebiliriz. Bu iki hiperdüzlemle sınırlanan bölge “kenar boşluğu” olarak adlandırılır ve maksimum kenarlıklı hiper düzlem, aralarında yarı yolda duran hiper düzlemdir. SVM’nin bir örneği Şekil 3.9’te gösterilmiştir (Thakker, 2011).



Şekil 3. 9. Verilerin sınıflandırılması için SVM

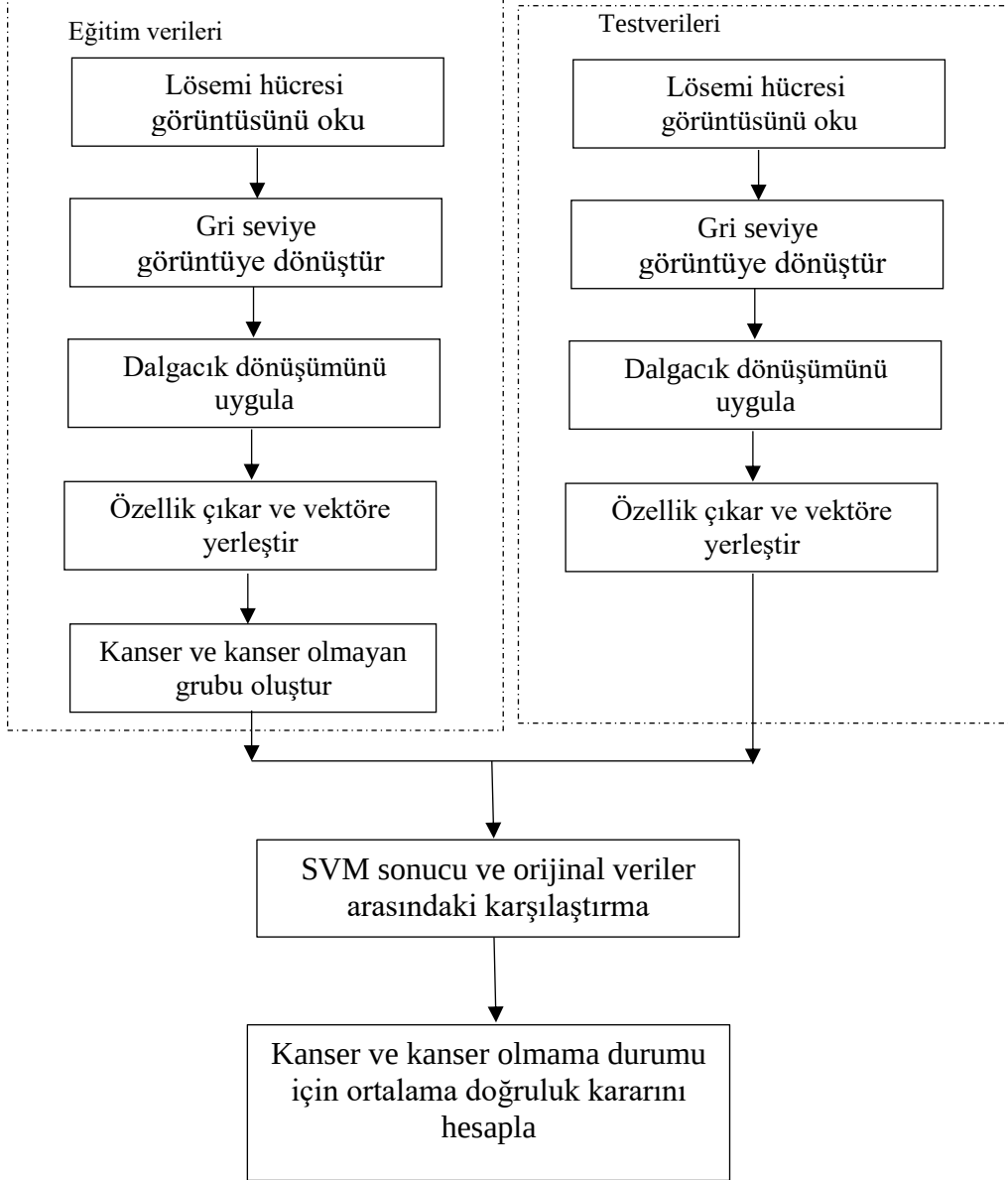
Amaç, hiperdüzlem ile eğitim seti içindeki herhangi bir nokta arasında mümkün olan en büyük marjı olan bir hiperdüzlem seçmektir ve bu da yeni verilerin doğru şekilde sınıflandırılmasına şans verir.

Bu tezde SVM için farklı çekirdek fonksiyonu kullanılmıştır. Bu çekirdekler lineer, kuadratik, polinom RBF ve MLP'dir. En iyi sonuç lineer durumda elde edilmiştir. Çekirdek fonksiyonları, orijinal veri kümesini eşlemek için kullanılır ve tüm çekirdekler, sınıflar arasındaki hiper düzlem karar sınırının yapılması durumunda farklıdır. SVM'ler, Şekil 3.9.'te gösterildiği gibi bir veri kümesini en iyi iki sınıfa bölen hiper düzlem bulma fikrine dayanır.

4. SİMÜLASYON SONUÇLARI

4.1. Deneyisel Sonuç

Lösemi hücrelerini tanıma için önerilen yöntemin akış şeması, Şekil 4.1’de gösterilmektedir.



Şekil 4. 1. Önerilen yöntemin akış şeması

Bu tezde görüntüler ALL veritabanından alınmıştır. İlk adımda görüntü çağırılır ve gri seviyeli görüntüye dönüştürülür. Daha sonra ayırık zamanlı dalgacık dönüşümü

görüntü üzerine uygulanır. Bundan sonra gri seviye eş oluşturma matrisi, özellik çıkarımı için inşa edilir ve tüm özellikler matrise yerleştirilir. Eğitim verileri ve test verileri için özellikler çıkarılır. Özellik kaydedildikten sonra sınıflandırma yapılır. Sınıflandırma için lineer çekirdek fonksiyonuna dayalı SVM metodu kullanılır. Ayrıca diğer çekirdek fonksiyonları da test edilir, ancak en iyi senaryo lineer modelden elde edilmiştir. Son olarak test verisi çağırılır ve eğitim verileriyle karşılaştırılır.

4.2. ALL Görüntü Veritabanı

Bu görüntü seti, sınıflandırma sistemlerinin performanslarını test etmek için tasarlanmıştır. Akut lenfoblastik lösemi olarak da bilinen Akut Lenfositik Lösemi (ALL) önemli bir hematik hastalıktır. Kan dolaşımına ve diğer hayati organlara hızla yayılması nedeniyle tedavi edilmezse ölümcül bir durum oluşturur ve esas olarak 50 yaş üzeri yetişkinleri ve genç çocukları etkiler. Hastalığın erken teşhisi, özellikle çocuklarda, hastaların iyileşmesi için çok önemlidir. ALL'nin semptomları diğer hastalıklarda da yaygındır ve bu nedenle tanısı oldukça zordur. Teşhis prosedürlerindeki adımlardan biri periferik kanın mikroskop muayenesini kapsar. Muayene, bir kanserin varlığından dolayı malformasyona (kusurlu oluşum) uğramış beyaz hücrelerin araştırılmasından oluşur (Alsalem et al., 2018; Hegde, Prasad, Hebbar, & Sandhya, 2018).

Sistemimizde akut lenfosit lösemi (ALL) hücrelerini tanılamak için bir görüntü işleme algoritması tasarlanmıştır. Geliştirilen model bu veritabanındaki görüntülere (260 Görüntü) uygulanmıştır. Görüntü, Matlab'daki işlev ("imread" konum görüntüsü) kullanılarak geri çağırılmaktadır.

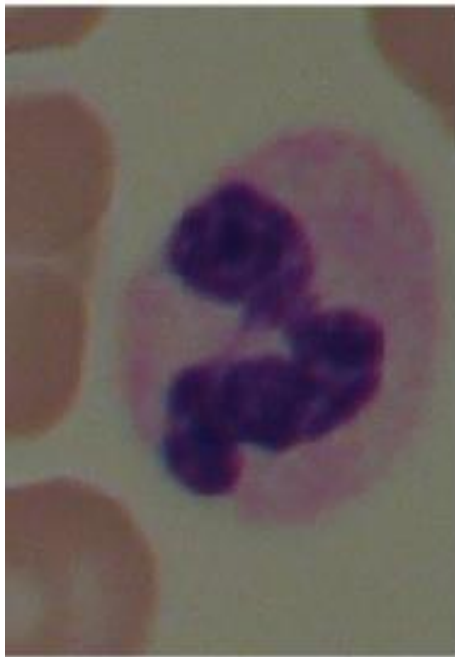
4.3. Görüntü Renk Ölçeğinin Dönüştürülmesi

Sadece iki renk arasında seçim yapabilmek için görüntüler RGB (Kırmızı, Yeşil, Mavi)'den gri seviyesine dönüştürülmüştür.

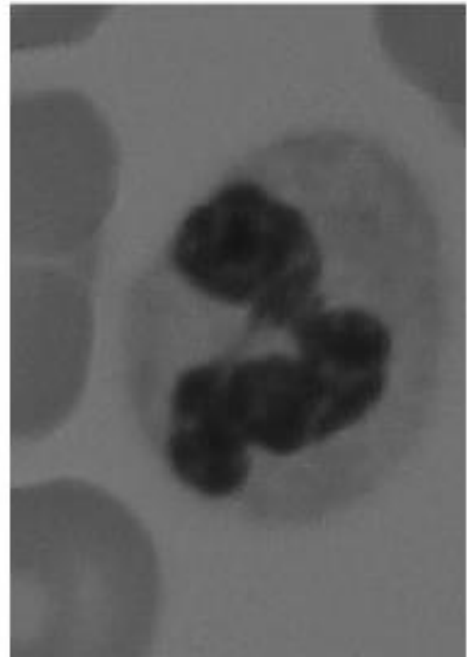
“*rgb2gray*” komutu aşağıdaki formöl ile R, G ve B bileşenlerinin ağırlıklı bir toplamını oluşturarak RGB değerlerini gri tonlama değerlerine dönüştürür:

$$0.2989 * R + 0.5870 * G + 0.1140 * B$$

Bunlar Y bileşenini hesaplamak için *rgb2ntsc* işlevi tarafından kullanılan aynı ağırlıklardır. Değiştirilen bir renk ölçeğine sahip bir resim, şekil 4.2’da gösterilmiştir.



(a)

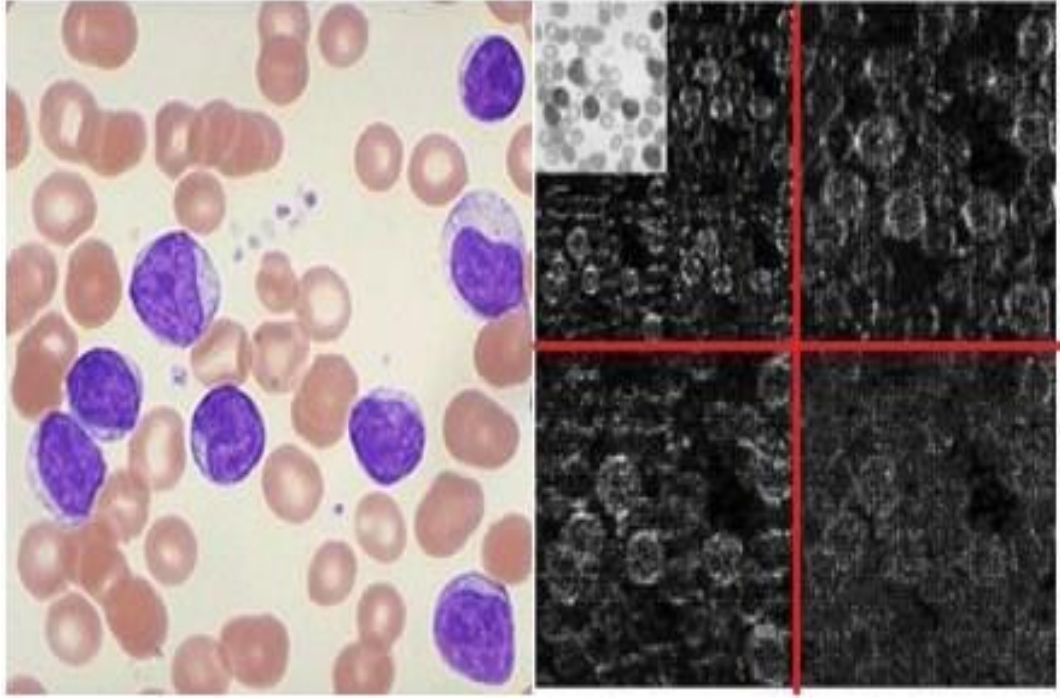


(b)

şekil 4. 2. Değişen renk ölçeğine sahip bir görüntü a) orjinal görüntü, b) gri eviyeye çevrilmiş görüntü

4.4. Dalgacık Dönüşümü

Dalgacık dönüşümü, medikal görüntülerin yanı sıra birçok görüntüyü işlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Dalgacık dönüşümünün bir görüntü bloğuna uygulanması şekil 4.3’te verilmiştir. Akut lösemi hücreleri ile mikroskop görüntüsü üzerindeki sonuç, şekil 4.3’te gösterildiği gibidir.



(a)

(b)

Şekil 4. 3. Dalgacık dönüşümünün lösemi hücresine uygulanması. (a) Orijinal lösemi görüntüsü (b) Dalgacık dönüşüm sonucu

Bu, 2D dalgacık dönüşümünün genel formudur. İki boyutlu sinyal (genellikle resim) dört banta bölünür: LL (sol-üst), HL (sağ-üst), LH (sol-alt) ve HH (sağ-alt). LH bantı, y-ekseni boyunca değişimi gösterirken, HL bantı ise x-ekseni boyunca değişimi gösterir.

Lösemi hücrelerinin tanısı ile ilgili olan algoritmeda, birkaç yinelemeli denemeden elde edilen en iyi sonuçların dalgacık dönüşümü ile sağlandığı görülmüştür. LL'de güç daha kompakttır. Dijital verilerin kayıpsız sıkıştırılması için de kullanılan ayrık dalgacık dönüşümü görüntü üzerine uygulanmıştır. Matlab'daki $[LL1, LH1, HL1, HH1] = \text{dwt2}(I, \text{db4})$ komutu ile ilk seviye dalgacık dönüşümü kullanılarak gürültü bastırılmıştır.

Başka bir deyişle, $[LL1, LH1, HL1, HH1] = \text{dwt2}(X, \text{Lo_D}, \text{Hi_D})$ komutu iki boyutlu dalgacık ayrışımını hesaplar ve bu dalgacık dönüşümü ise LL1 yaklaşım katsayısını

matrisinin hesaplar ve matrices(LH1,HL1 and HH1) (yatay, dikey and çapraz) matrisinin katsayılarını Şekil 3.3'te izah edildiği gibi detaylandırır.

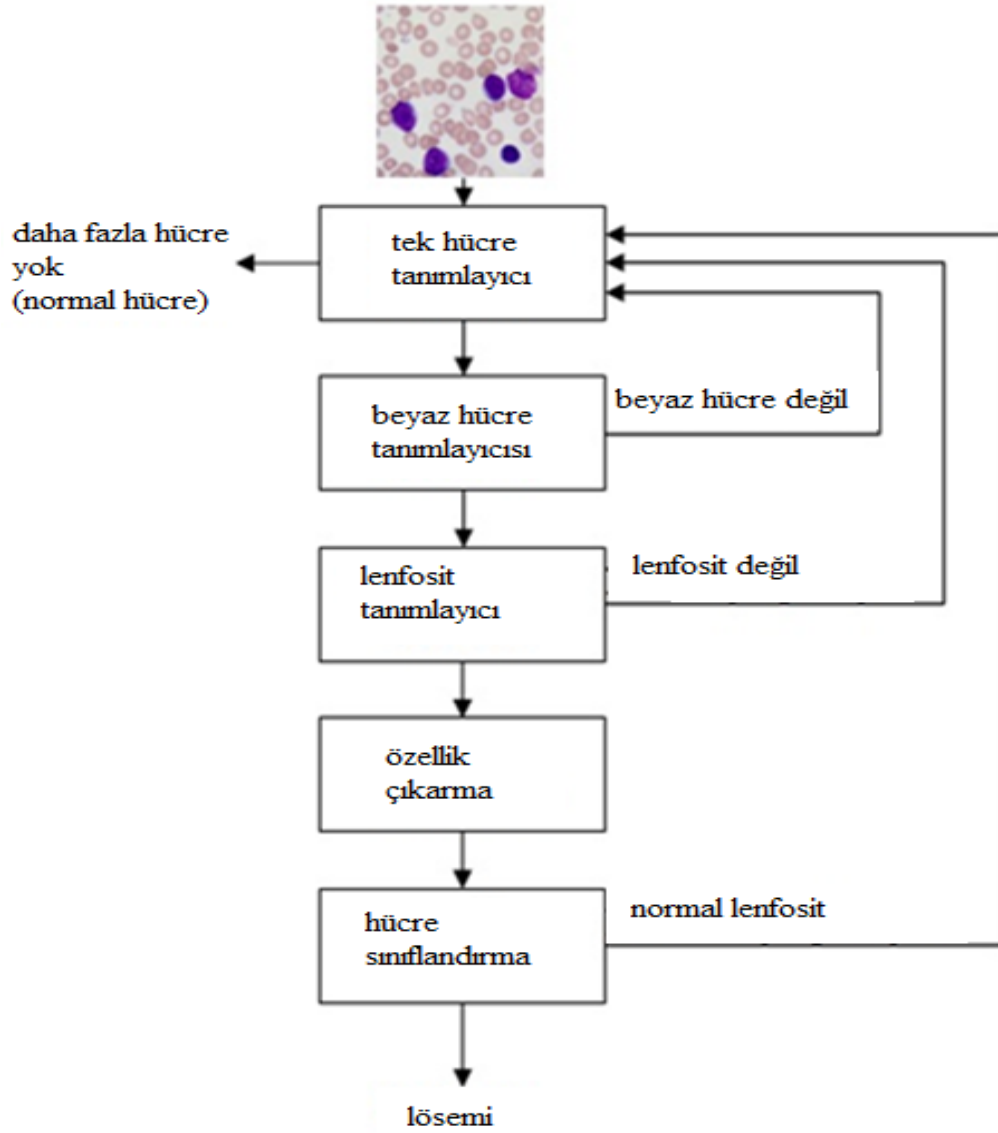
Lösemi hücrelerinin teşhisi ile ilgili olan algoritmada, birkaç iteratif deneyden elde edilen en iyi sonuçların dalgacık dönüşümü ile sağlandığı gözlenmiştir

- Lo_D, ayırma düşük geçiş filtresidir.
- Hi_D, ayırma yüksek geçişli filtredir.

4.5. ALL Görüntü Sınıflandırmasına Olası Bir Yaklaşım

Daha ayrıntılı olarak (özellikle ALL-IDB1 için) bir hiyerarşik sınıflandırma yaklaşımı takip edilebilir. Bu yaklaşımda beyaz hücrelerin segmentasyonu sağlanır ve daha sonra her bir hücre bir özellik çıkarımı fazından sonra sınıflandırılır.

Segmentasyon ve tek hücre sınıflandırması ile ALL blast hücrelerinin tanınması Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

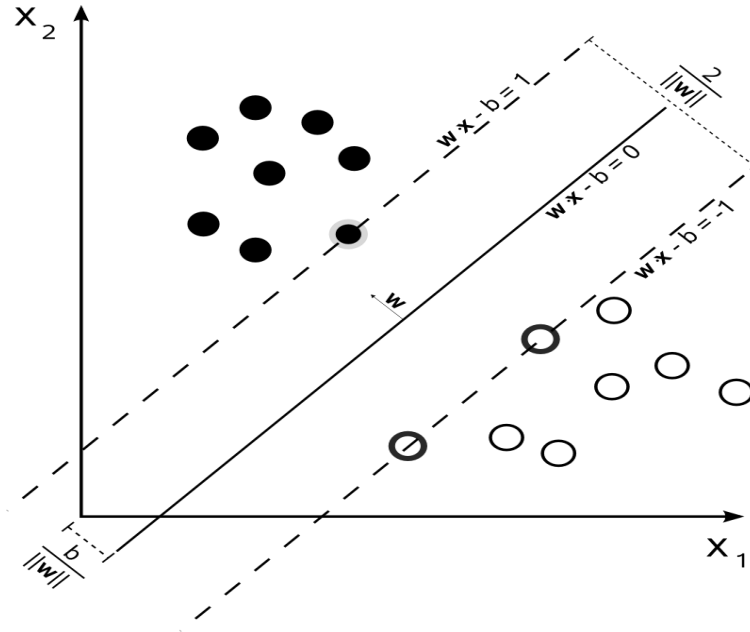


Şekil 4. 4. Segmentasyon ve tek hücre sınıflandırması ile ALL blast hücrelerinin tanınması örneği

Sınıflandırma sürecinde 130 sağlıklı ve 130 kanser hücresi için Destek Vektör Makinesi (SVM) kullanılmıştır. Sistemde, eğitim ve test verilerinden alınan tüm özellikler matrise yerleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan özellikler, ikinci bölümde bahsedilen ilk yedi fonksiyondur. Kısa sürede elde edilen en iyi senaryo olduğu için gri seviye eş oluşum matrisi (8x8) oluşturulmuştur. Özellik kaydedildikten sonra sınıflandırma yapılır. Burada sınıflandırma süreci mümkün, sınıflandırma için bir düzlemde iki grup arasında bir sınır çizerek iki grubu ayırmak mümkündür. Bu sınırın çizileceği yer, iki grubun üyelerinden en uzakta olması gereken yerdir. Burada SVM bu sınırın nasıl çizildiğini belirler.

Bunu yapmak için, iki grup üzerinde iki yakın ve iki paralel sınır çizgisi çizilir ve sınırları ortak bir çizgi oluşturmak üzere birbirine yakınlaştırılır. Bu şekilde hasta ve sağlıklı hücreler birbirinden ayrılır. SVM sınıflandırmasına bir örnek, Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Bu yöntemde, iki boyutlu bir düzlemde iki grup gösterilmektedir. Bu düzlemleri ve boyutları özellikler olarak düşünmek mümkündür. Diğer bir deyişle, sisteme basit anlamda giren her bir giriş üzerinde bir özellik çıkarımı gerçekleştirilir, bu da bu iki boyutlu düzlem üzerindeki her bir girişi gösteren farklı bir noktaya karşılık gelir. Bu noktaların sınıflandırılması, çıkarılan özelliklere göre girdilerin sınıflandırılmasıdır.



Şekil 4. 5. SVM Sınıflandırması

Yukarıdaki iki sınıf arasındaki toleransı (ofset) belirtmek mümkündür. Bu düzlemdeki her bir noktanın tanımı aşağıdaki gösterimle yapılabilir:

$$D = \left\{ (x_i, c_i) \mid x_i \in \mathbb{R}^p, c_i \in \{-1, 1\} \right\}_{i=1}^n \quad (4.1)$$

Bu ekran şu şekilde okunabilir; Her x , c için, X vektörü uzaydaki bir noktadır ve c bu noktanın -1 veya $+1$ olduğunu gösteren değerdir. Bu nokta seti $i = 1$ 'e kadar çıkar. Başka bir deyişle, bu temsil önceki formun noktalarını ifade eder.

Bu gösterimin bir hiper düzlem arasında olduğunu düşünürsek, bu ekranda her nokta:

$$wx - b = 0 \quad (4.2)$$

denklemiyle ifade edilebilir. w , hiperdüzleme dik olan normal vektör olduğunda, x nokta değişkeni ve b ise kesme oranıdır. Bu denklemin klasik $ax + b$ denklemiyle karşılaştırılması mümkündür.

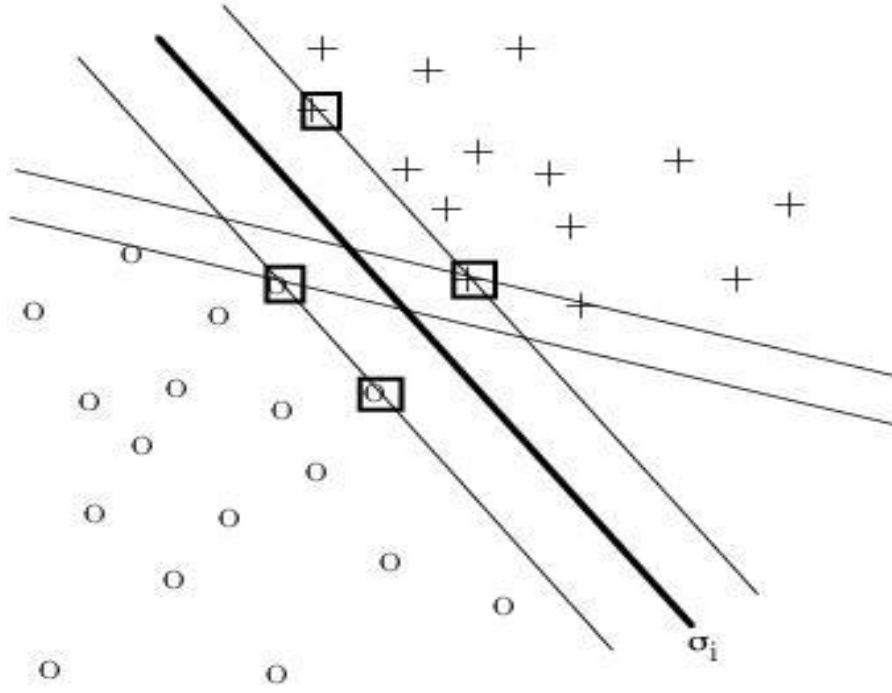
Yine yukarıdaki denkleme göre $b/\|w\|$ değeri iki grup arasındaki uzaklık farkını verir. Bu uzaklık fark denklemine göre mesafenin en yüksek değerini elde etmek için, $2/\|w\|$ denklemde, formülün üstünde ilk şekilde gösterilen 0 , -1 ve $+1$ değerlerine sahip 3 düz değer kullanılmıştır. Yani, çizgiler arasındaki mesafe 2 birimdir.

Bu denkleme göre elde edilen iki denklem şunlardır:

$$wx - b = -1 \quad (4.3)$$

$$wx + b = 1 \quad (4.4)$$

Aslında, bu denklemler, gerçekleri değiştirerek elde edilen en yüksek değerlerin bir sonucudur. Sorunun, beklenen bu denklemler ile lineer olarak ayrılabilir olduğu varsayılmaktadır ve iki grup arasındaki hiperplantasyonun tek yönlü olması mümkün değildir. Bu durumun bir örneği Şekil 4.6'de gösterilmişti.



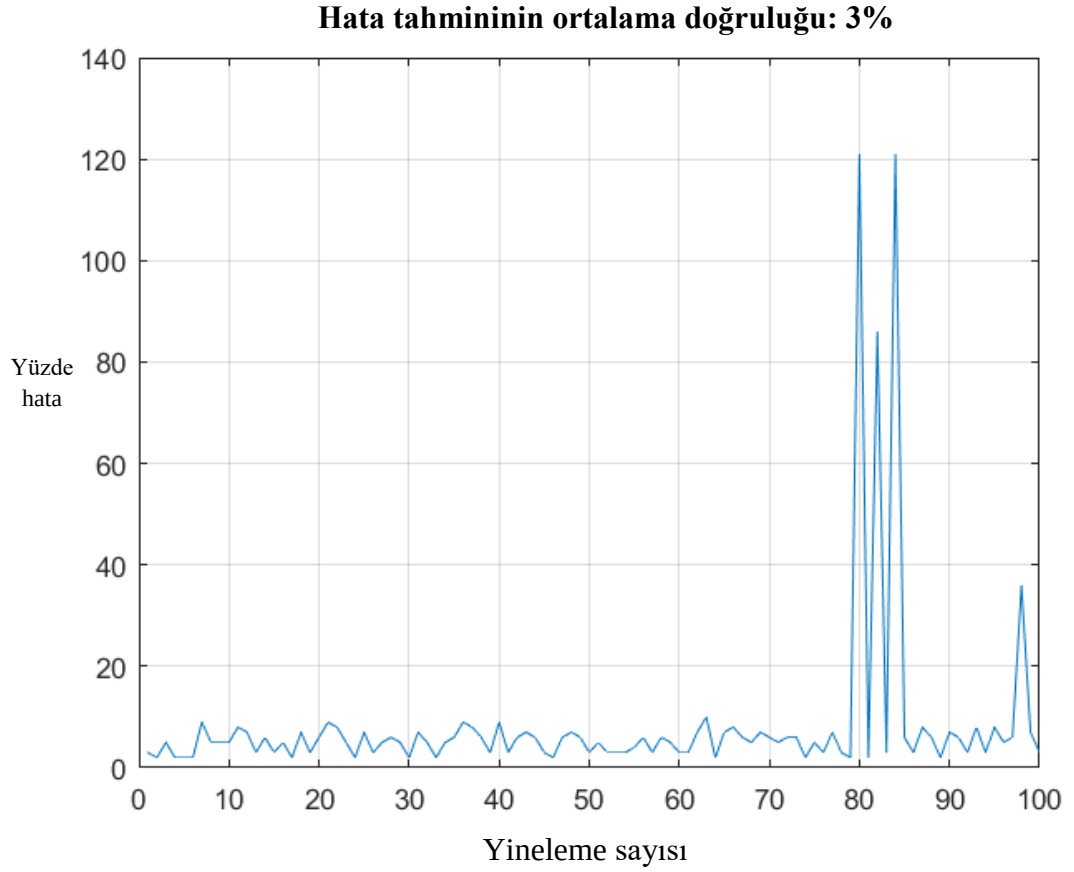
Şekil 4. 6. Tek yönlü görünmeyen hiperplazi

Yukarıdaki gibi iki hiperdüzlem olasılığı olsa da, SVM yöntemi bu olasılıklardan en büyük toleransı (offset) alır ve böylece sınıflandırma yapılır. Sınıflandırma için bu çalışmada lineer kernel fonksiyonuna dayalı SVM yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca diğer çekirdek fonksiyonu da test edilir, ancak Matlabda `net = svmtrain(xdata, grup, 'Kernel_Function', 'linear')` `svmtrain` tarafından verilerin eğitimi için en iyi senaryo elde edilir ve `svmclassify(net, xdata)` tarafından verilerin sınıflandırılması için `svmclassify` ve sistemdeki en iyi performansa ulaşmak için test verilerini (18 görüntü, kanser ve kanser dışı) hatırlatıp sonra kaydedilen tüm eğitim verileriyle karşılaştırılır (net) ve simülasyon sonuçlarında gösterildiği gibi kanser ve kanser olmayan görüntüler için ortalama doğruluk hesaplanır.

4.6. Simülasyon Sonucu

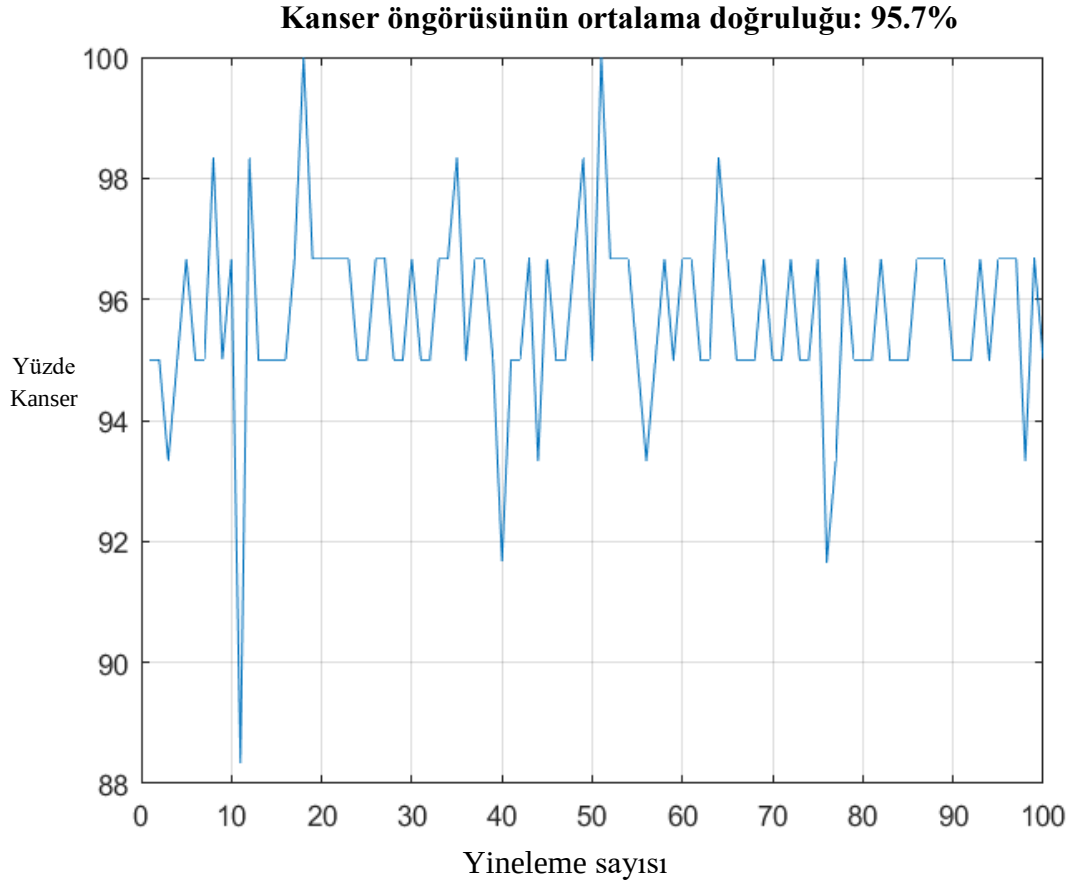
Simülasyondan sonra aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Hata tahmininin ortalama doğruluğu, Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



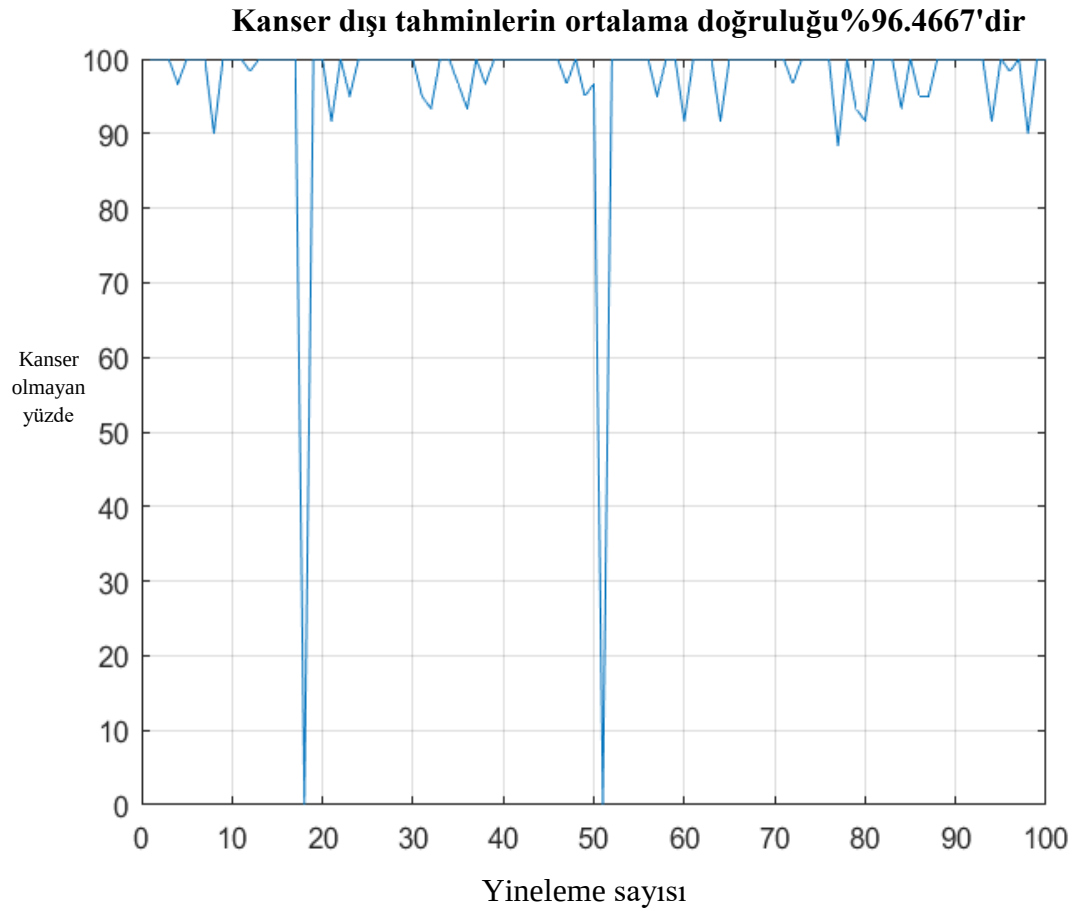
Şekil 4.7. Hata tahmininin ortalama doğruluğu

Kanser öngörüsünün ortalama doğruluğu %95,7’dir ve bu sonuç Şekil 4.8’te gösterilmiştir.



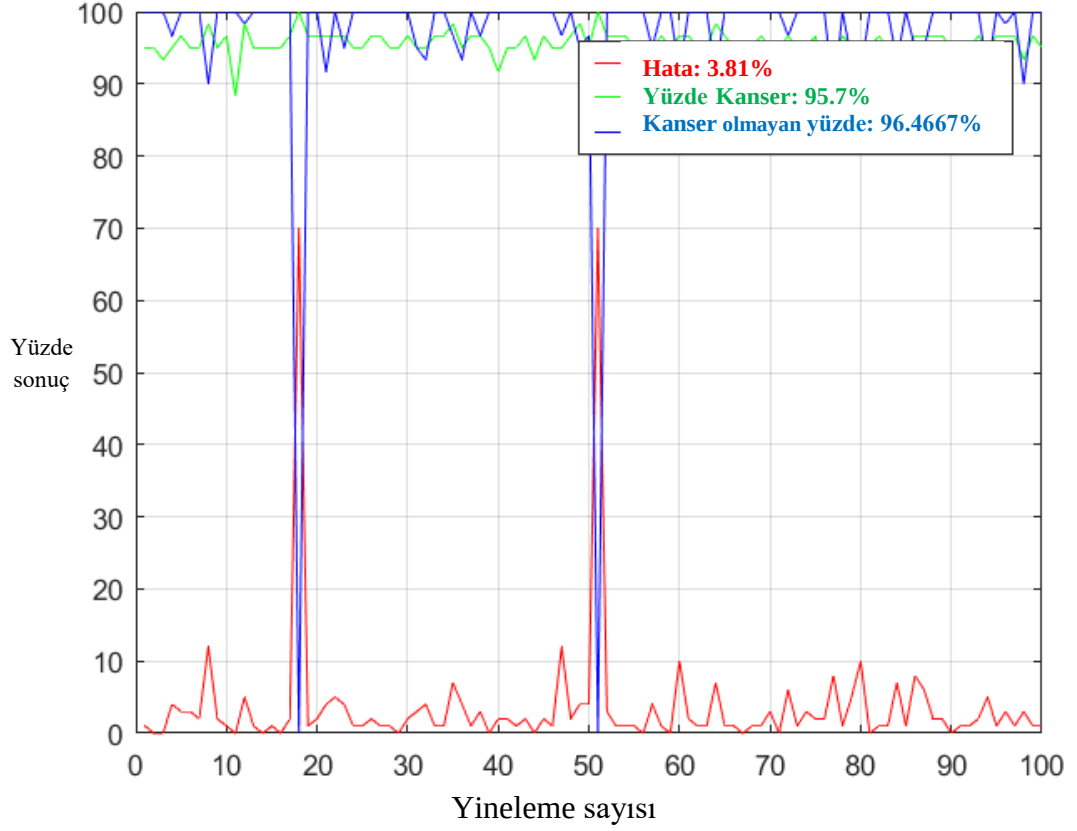
Şekil 4. 8. Kanser öngörüsünün ortalama doğruluğu

Kanser dışı tahminlerin ortalama doğruluğu %96,466'dır ve bu sonuç Şekil 4.9'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 9. Kanser dışı tahminlerin ortalama doğruluğu

Çalışma iterasyonu için yüzde sonucu Şekil 4.10' da gösterilmiştir.



Şekil 4. 10. Çalışma iterasyonları için sonuç

Morfolojik ön işlemden sonra görüntü işleme algoritmasını oluşturmak için destek vektör makinesi (SVM) kullanılmış ve farklı iterasyonlar arasında en etkili olanı seçilmiştir.

Tablo 4.1’de okunan iterasyon değerleri ilk başladığımız zaman elde ettiğimiz başarı oranıdır. İkincisi, dalgacık dönüşümü uygulandıktan sonraki durumdur. Sonra, test ve eğitim verilerinin azaltılması veya çoğaltılmasıyla bulunur ve test verilerinin azaltılıp eğitim verilerinin artırıldığı durumlarda, sonuç değiştirilir. Bu iterasyon toplam 260 adet veri düğümü oluşturur. Tezde, eğitim için 121 görüntü ve test için 9 görüntü kullanılmıştır. Test için toplam 18 ve eğitim için ise 242 görüntü seçilmiştir. Bu sonuçlarla, 10. adres çağrıldığında ve program çalıştırıldığında ağ performansının %98,777’sinin elde edildiği görülmektedir.

Tablo 4. 1. *İterasyon sonuçları*

1	93,33333
2	96,66667
3	98,77750
4	98,33333
5	96,66667
6	96,66667
7	98,33333
8	96,66667
9	96,66667
10	95,00000

Algoritma rastgele verilerle çalıştırıldıktan sonra, elde edilen oran %98,77750'tir. Bu işlemler algoritmada rasgele 100 kez gerçekleştirildikten sonra topluluk ortalamasının %99 olduğu görülmüştür. ALL hastalığı için erken tanının olumlu sonuçlara yol açtığı bilinmektedir. Sonuç, bu yöntemin, morfolojik ön tedaviden sonra SVM'nin yardımıyla akut lenfosit lösemi hücrelerinin teşhisi problemini başarılı bir şekilde çözdüğünü göstermektedir.

4.7. Karışıklık Matrisi

Karışıklık matrisi, bir sınıflandırma modelinin (veya “sınıflandırıcı”) performansını ve doğruluk değerleri bilinen bir test veri kümesinde test değerlendirmesi araçlarını tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir tablodur. Sonraki sayfalardaki bazı testler için sistemdeki performansı tablolarla açıklamak için bu matris kullanılacaktır.

Karışıklık matrisinin anlaşılması basittir, ancak ilgili terminoloji kafa karıştırıcı olabilir. Makine öğrenmesi alanında ve özellikle istatistiksel sınıflandırma probleminde, aynı zamanda bir hata matrisi olarak da bilinen bir karışıklık matrisi, tipik olarak denetimli bir öğrenme algoritmasının görselleştirilmesini sağlayan özel bir tablo düzenidir (denetimsiz öğrenmede genellikle eşleşme matrisi olarak adlandırılır). Matrisin her satırı, bir tahmin sınıfındaki örnekleri temsil ederken, her sütun bir gerçek sınıftaki örnekleri temsil eder (veya tersi). Bu isimle çağrılmasının nedeni, sistemin iki sınıfı kafa karıştırıcı (yani, genellikle birbirini ardına yanlış şekilde etiketlenmesi) olup olmadığını görmeyi kolaylaştırmasından kaynaklanmaktadır (Fawcett, 2006).

Bu, Şekil 4.11'de gösterildiği gibi, iki boyutta (“gerçek” ve “öngörülen”) özel bir olasılık tablosu ve her iki boyutta aynı “sınıfların” kümeleridir (her bir boyut ve sınıf birleşimi olasılık tablosundaki bir değişkendir).

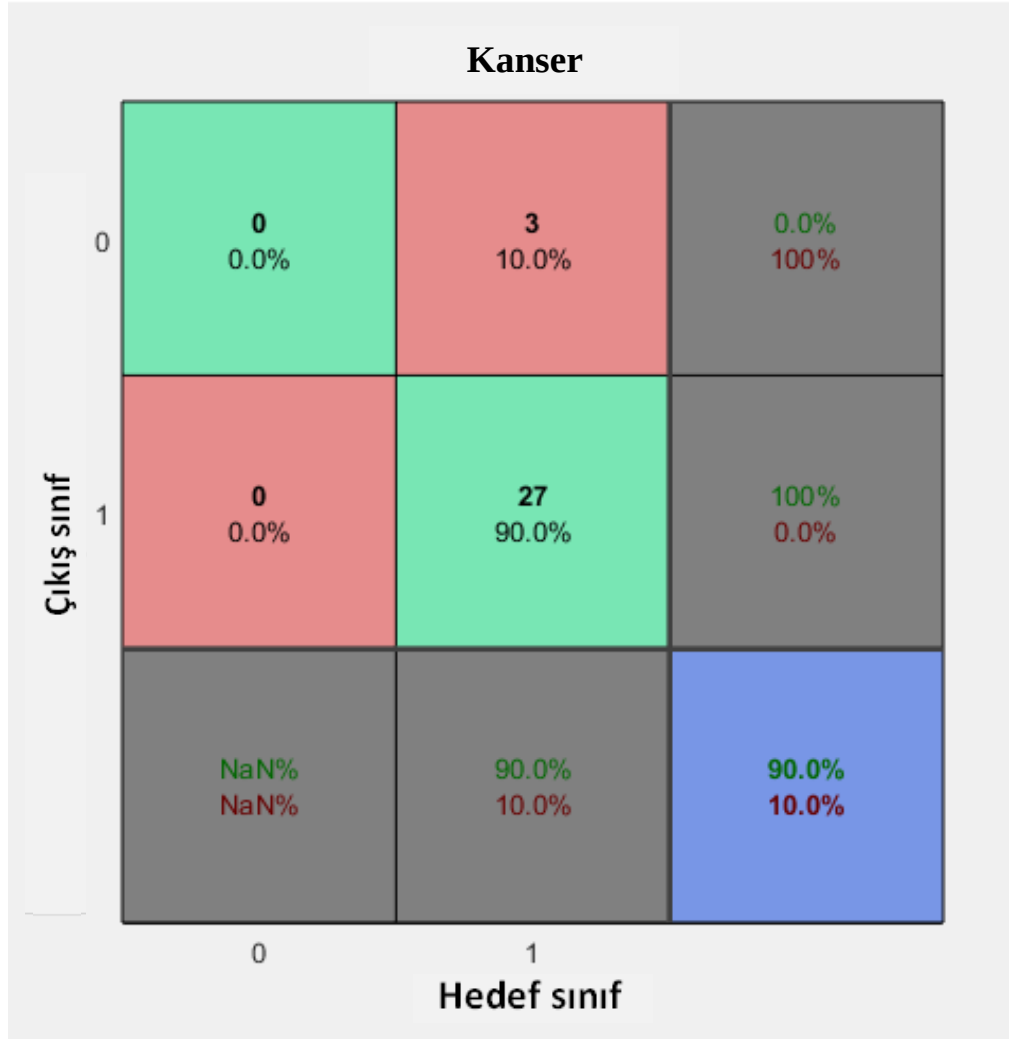
		Gerçek değerler	
		Pozitif (1)	Negative (0)
Öngörülen değerler	Pozitif (1)	TP	FP
	Negative(0)	FN	TN

Şekil 4. 11. Karışıklık matrisi

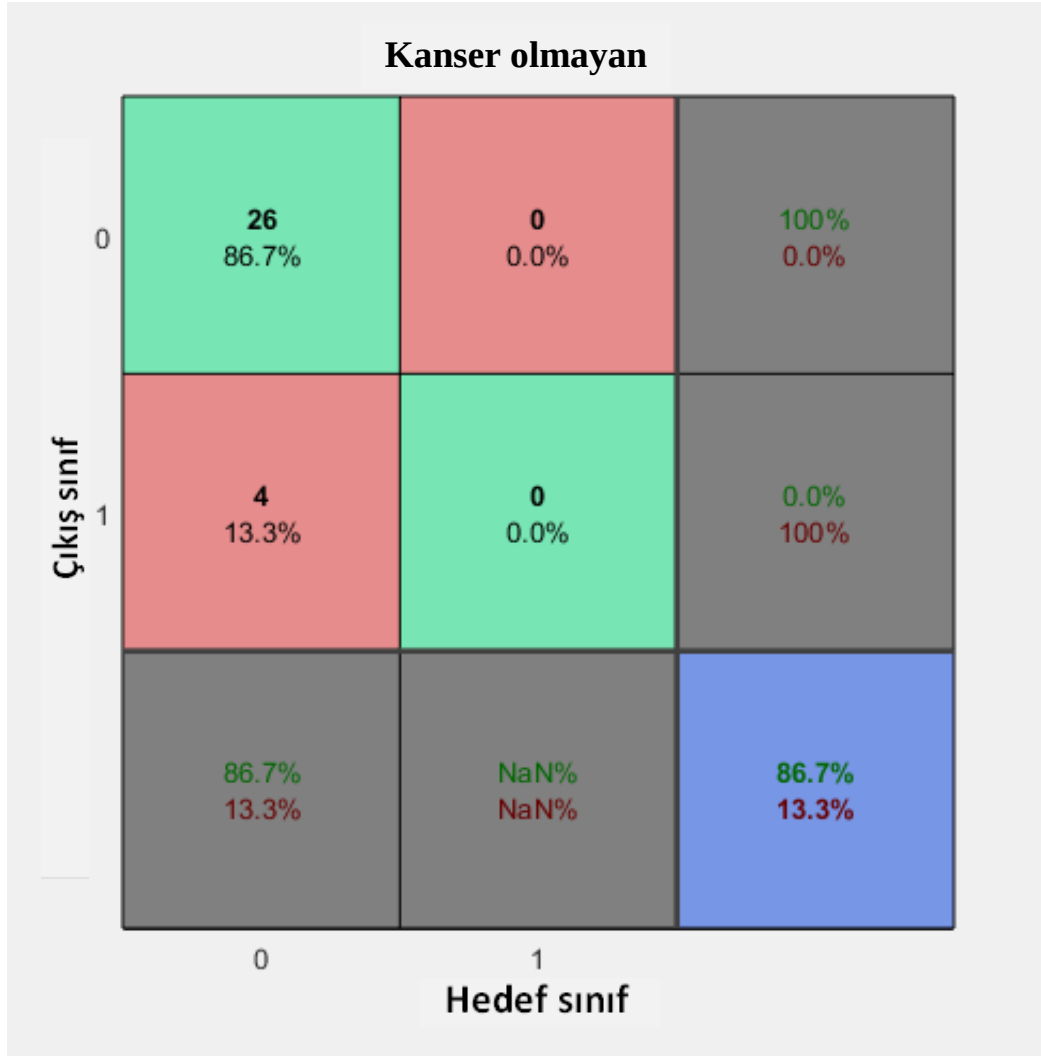
- Gerçek pozitifler (TP) - test tarafından pozitif olarak doğru sınıflandırılan elemanların sayısı;
- Gerçek negatifler (TN) - test tarafından negatif olarak doğru sınıflandırılan elemanların sayısı;
- Yanlış pozitif (FP) - tip I hatası olarak da bilinir, test tarafından pozitif olarak sınıflandırılan elemanların sayısıdır, ancak bunlar pozitif değildir;
- Yanlış Negatif - tip II hatası olarak da bilinen gerçek pozitif (FN), test tarafından negatif olarak sınıflandırılan elemanların sayısıdır, fakat bunlar negatif değildir(Baldi, Brunak, Chauvin, Andersen, & Nielsen, 2000).

Bu tanımları kullanan sistemde, karışıklık matrisi aşağıdaki standart parametreleri işleyebilir (ALL ile doğru olarak ögeleri sınıflandırma olasılığı $ACC = \frac{TP+TN}{TP + FN + TN + FP}$). Şekil 4.12’de, ilk diyagonal hücre, eğitilmiş ağ tarafından doğru sınıflandırma yüzdesini göstermektedir. Genel olarak, tahminlerin %90’ı doğru, %10’u yanlıştır, fakat sistemin ortalama performansının doğruluğu 100 kez çalıştırıldıktan sonra %99’dur.

Kanser ve kanser olmayan veriler için karışıklık matriksinin sonucu Şekil 4.12 ve 4.13’ te gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Kanser verileri için karışıklık matrisinin sonucu



Şekil 4. 13. Kanser olmayan veriler için karışıklık matrisinin sonucu

4.8. Grafiksel Kullanıcı Arayüzü

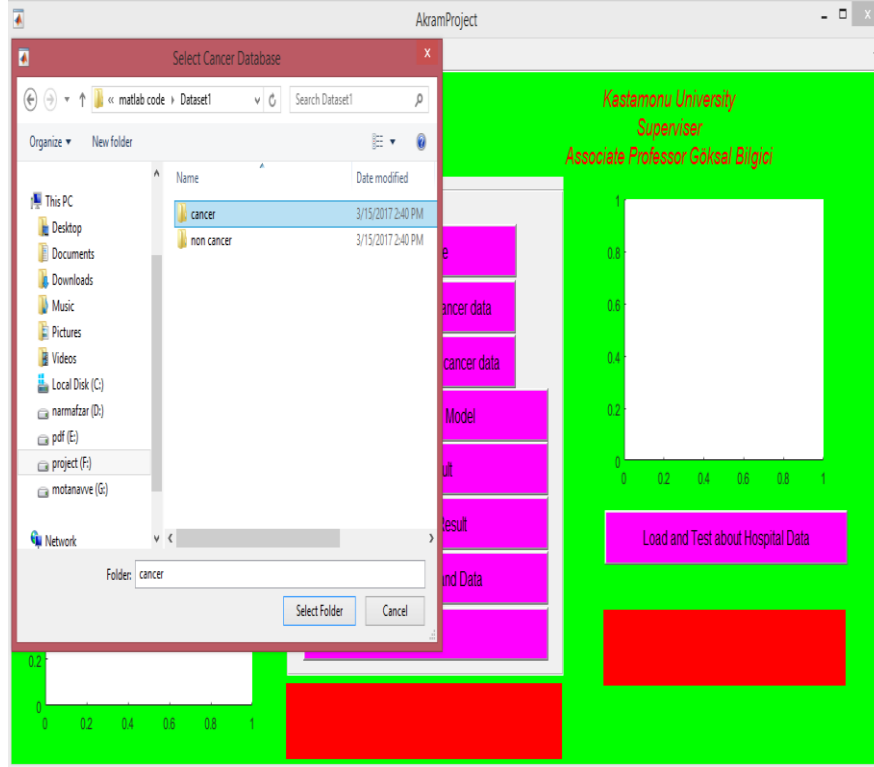
Bu bölümde geliştirilen Grafiksel Kullanıcı Arayüzü (GUI) hakkında bilgi verilecektir. Arayüze ait ekran görüntüleri Şekil 4.14 ile Şekil 4.21 arasında verilmiştir.

Şekil 4.14, GUI başlangıç görünümünü göstermektedir.



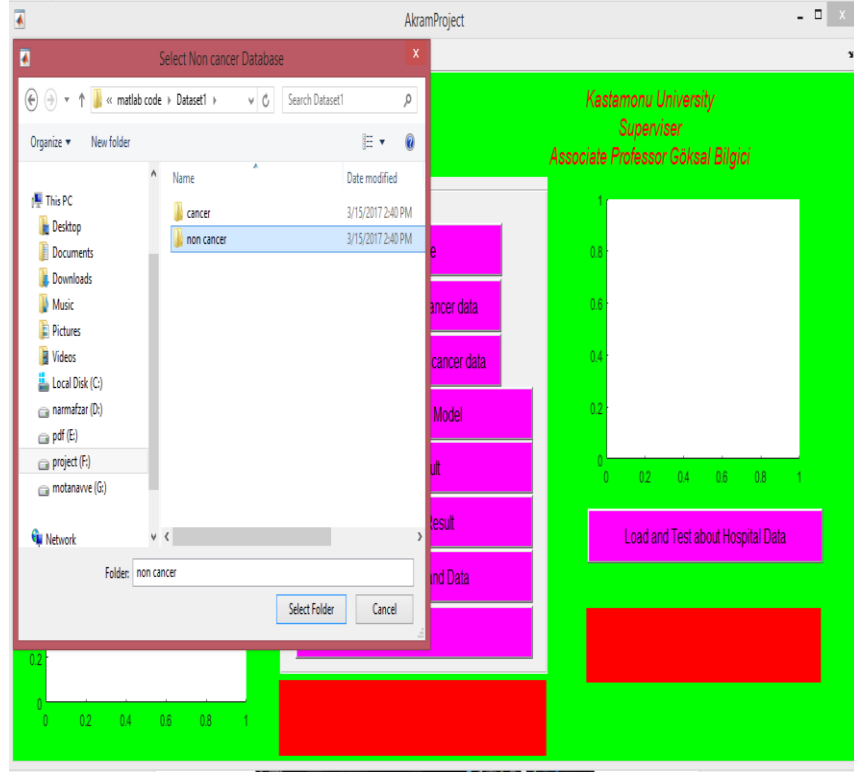
Şekil 4. 14. Grafik Kullanıcı Arabirimi (GUI) başlangıç ekranı

Şekilde bazı menüler görülmektedir ve ALL veritabanı olarak seçilebilir. Bu durum Şekil 4.15’de gösterilmiştir.



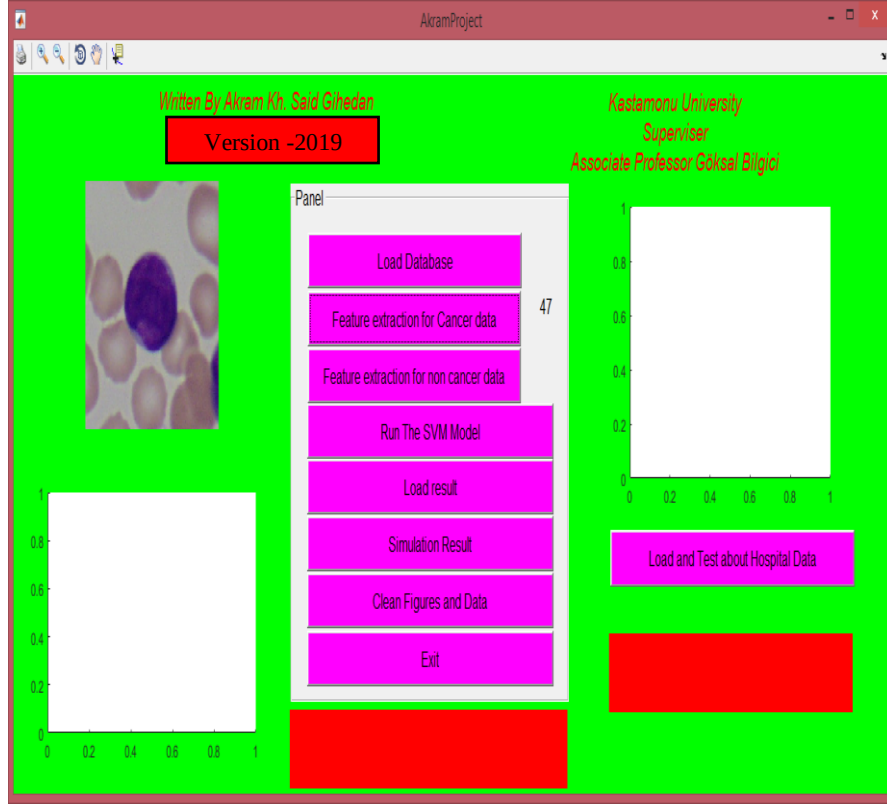
Şekil 4. 15. Kanser veritabanı seçildi

Daha sonra kanser veritabanı ve kanser dışı veritabanı seçtiğinde, Şekil 4.16'daki ekran görülecektir.



Şekil 4. 16. Noncancer veritabanı seçildi

Bu sırada kişi, kanser verisi için özellik çıkarımını seçer ve daha sonra tüm özellikleri GUI'yi çıkarır ve yükler. Bu durum, Şekil 4.17'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 17. Kanser verileri için özellik çıkarımını seçtikten sonraki ekran görüntüsü

Daha sonra kişi, noncancer verileri için özellik çıkarımını seçer ve daha sonra tüm özellikleri GUI'yi çıkarır ve yükler. Bu durum, Şekil 4.18' te gösterilmiştir.



Şekil 4. 18. Kanseri olmayan veriler için özellik çıkarımını seçtikten sonra.

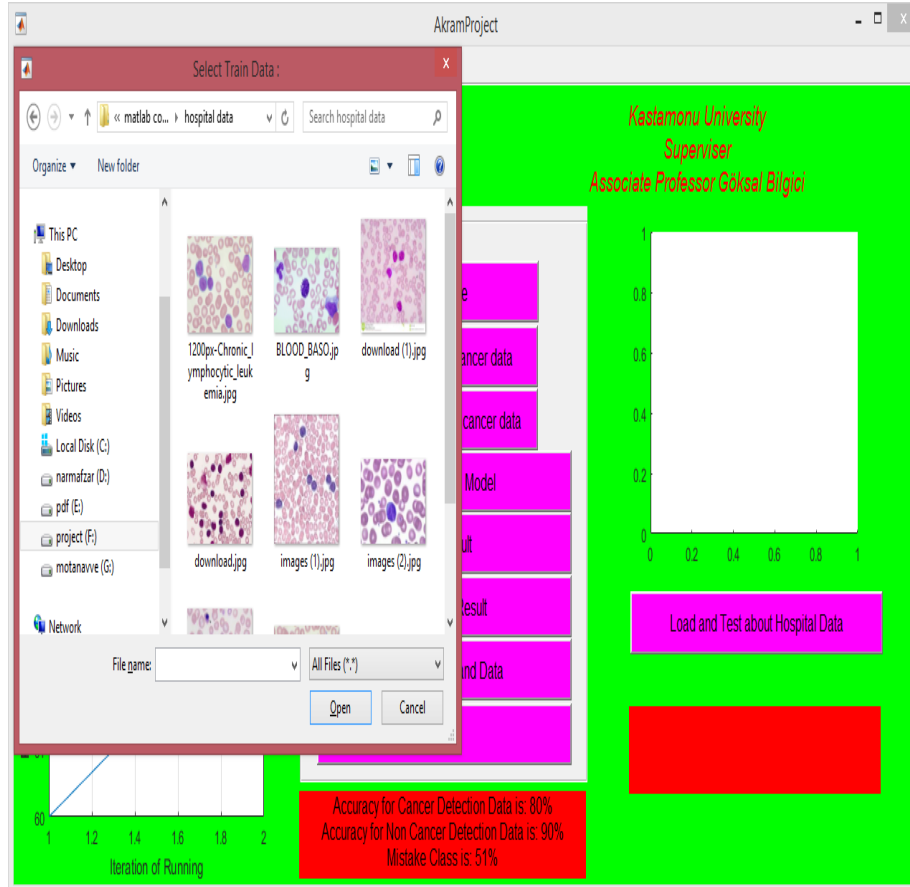
Sonra “SVM Modeli Çalıştır” butonuna basılacaktır. Bu durum, Şekil 4.19’da gösterilmiştir.



Şekil 4. 19. “SVM Modeli Çalıştır” düğmesinin sonucu

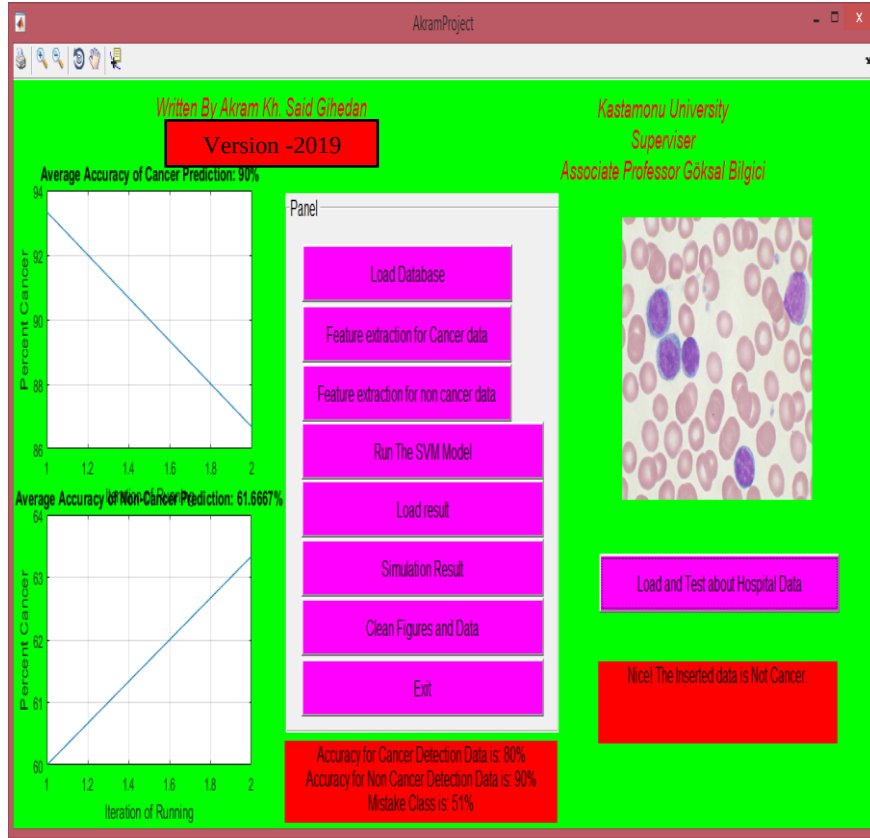
Son olarak, performansı hızlı bir şekilde göstermek için, doğruluğu hesaplayan bir seçenek vardır ve bu seçenek: “Yükleme Sonucu” ile “Simülasyon Sonucu” dur.

Hastane verilerini seçen başka bir seçenek bulunmaktadır. Bu seçeneğin adı: “Hastane verilerini yükleme ve test etme” dir, bu senaryo Şekil 4.20’de gösterilmiştir.



Şekil 4. 20. Hastane verilerinin yüklenmesi ve test edilmesi

Bu seçeneğin sonucu Şekil 4.21’ de gösterilmiştir.



Şekil 4. 21. Hastane verileriyle ilgili Yükleme ve Test Sonucu

4.9. Diğer Yöntemlerle Karşılaştırma

Bu bölümde önerilen yöntem diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma için Yerel İkili Desen (LBP) , Oryantasyon Histogramı (HOG) ve Yerel Faz Miktarı (LPQ) seçilmiştir.

Matlab'da LBP, HOG ve LPQ modellerini veritabanı ve çalışma için uyguladıktan sonra bu sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada önerilen metot özellik çıkarımı ile gri düzey eş oluşum matrisleri (GLCM) ve dalgacık dönüşümünü birleştirmesi belki de en iyi sonucun alınmasını sağlamıştır.

Karşılaştırılma sonucu Tablo 4.2'te gösterilmiştir. HOG yönteminde kanser verileri için %87,04'lük bir başarı oranı vardır. Kanser dışı veriler için oran ise %85,20'dir.

LBP yönteminde %90,60'lük bir oran elde edilmiştir. Kanser dışı veriler için ise %82,60'lık bir başarı elde edilir. LBP, HOG ile birleştirildiğinde, kanser için %80,60 ve kanser olmayanlar için ise yaklaşık %75,0'lık bir oran elde edilir. LPQ yönteminde kanser verileri için %87,04, kanser dışı veriler için başarı oranı %85,20'dir. Önerilen yöntemde kanser verisi için başarı oranı yüzde %95,7, kanser dışı veriler için ise %96,466'dir

Tablo 4. 2. LBP, HOG, LPQ ve HOG ile birleştirilmiş LBP ile sonucun karşılaştırması

Yöntem	Kanser	Sağlıklı
HOG (Bai et al., 2009)	87,04	85,20
LBP (Singhal & Singh, 2014)	90,60	82,60
LBP ve HOG birlikte	80,60	75,00
LPQ (Gayathri, 2016)	88,00	82,00
Önerilen yöntem	95,70	96,44

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Lösemiler, ikincil bir lenfoid organdan gelişen lenfomalardan ayırt edilebilirler. Bununla birlikte, bazı durumlarda, ayırım tamamen onkolojiktir: Akut lenfoblastik lösemi ve medüller invazyonu olan lenfoblastik lenfoma aynı şekilde ayırt edilemez ve tedavi edilemez. On dokuzuncu yüzyılda, bu terim ölümcül bir hastalık anlamına geliyordu. Lösemili hastalardan alınan kan, beyaz kan hücrelerinin sayısındaki artışa bağlı olarak beyazımsıydı ve dolayısıyla bu durum lökoz isminin kaynağıdır. Bugün bilinen birçok çeşit lösemi vardır ve her biri özel tedavi gerektirir. Bir Alman tıp doktoru olan Rudolf Virchow, 1847’de lösemiye tanımlayan ilk araştırmacılardan birisidir. Bu hastalık kemik iliğinde başlar. Lösemi hücreleri, hücre dönüşümünü sağlayan DNA mutasyonlarının birikmesi ile genomdaki bir değişiklik nedeniyle anormal davranırlar. Kemik iliği kök hücreleri günde milyarlarca kırmızı kan hücresi, beyaz kan hücresi ve trombosit üretir. Lösemi, beyaz kan hücrelerinin prekürsörlerinin anormal ve aşırı proliferasyonu ile karakterize edilir, farklılaşma aşamasında tıkanır ve bu da tamamen kemik iliğini ve sonra kanı istila etmeye başlar. Kırmızı kan hücrelerinin (anemi kaynağı), normal beyaz kan hücrelerinin, polinükleer hücrelerin esas olarak üretilmemesiyle birlikte bir meduler yetmezlik tablosu kurulmuştur. Lösemi hücreleri ayrıca lenf düğümleri, dalak, karaciğer, testis veya merkezi sinir sistemi gibi diğer organları da istila edebilir. Bazı hematologlar, lösemideki ilerlemenin, kan hücrelerine (kan testi yoluyla) ulaşma kolaylığı sayesinde, diğer kanserlere göre daha hızlı olduğunu ve böylece lösemi araştırmalarının hızlandığını ileri sürmektedir. Lösemi, 15 yaşın altındaki çocuklarda ve gençlerde görülen tüm kanser ölümlerinin neredeyse üçte biridir. Çocuklarda en sık görülen lösemi türü akut lenfoblastik lösemidir (ALL).

Bu tez çalışmasında, (ALL) hakkında kısa bir ayrıntı verildi ve farklı araştırmacılar tarafından önerilen akut lenfoblastik löseminin (ALL) tanısı için farklı yöntemlerden bahsedildi. Bu tezde tanı yöntemlerinin farklı aşamaları için teknikler özetlenmiş ve karşılaştırılmıştır.

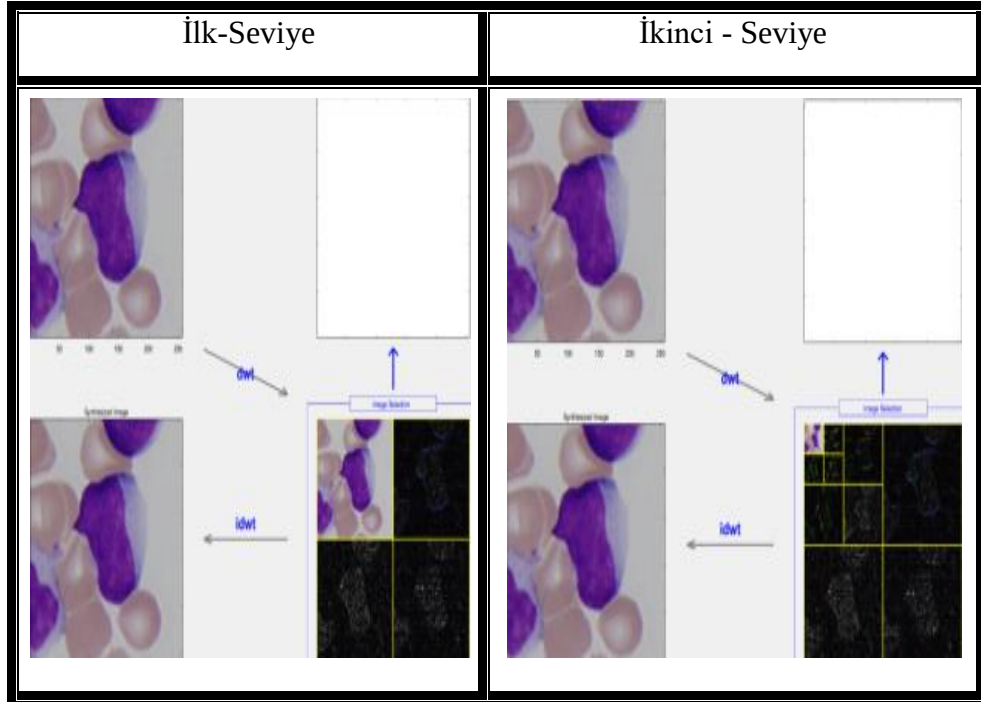
Periferal kan bulaşmasının mikroskopik analizi lösemi tanısında kritik bir adımdır. İmmüno-mıknatıslanma, sitogenetik ve moleküler analiz gibi ilerici tekniklerden bağımsız olarak, periferal kan bulaşmasının mikroskopik muayenesi hala ALL için önemli bir tarama prosedürüdür. Bununla birlikte, bu mikroskopik değerlendirme zaman alıcı olup özünde öznel ve hematopatologların klinik deneyimlerine göre yönetilir. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için periferal kan örneklerinin nicel analizi için bilgisayar destekli bir metodoloji geliştirilmelidir. Bu tez çalışmasında Akut Lenfoblastik Löseminin (ALL) otomatik algılama ve alt sınıflandırma yöntemleri, görüntü işleme ve makine öğrenme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. ALL'yi tanımlamak ve alt bölümlere ayırmak için kanın mikroskopik görüntüleri üzerinde görüntü analizi ve makine öğrenme yöntemleri kullanılmıştır

Bu sistemin amacı, lösemi hücrelerini mikroskopik görüntülerden saptama ve teşhis etmektir. Bunun için sistem, doku, renkler ve istatistiksel analizdeki değişiklikleri inceleyerek mikroskopik görüntülerdeki özellikleri kullanmaktadır. Nihayetinde bir hasta için otomatik lösemi teşhisi sağlayan bir karar algoritması oluşturulmuştur. Sistem, yüksek doğruluk, verimli, güvenilir, daha az işlem süresi, daha az hata ve karmaşıklığa sahip, hızlı ve kullanımı kolay bir sistemdir.

Bu çalışmada özetle, Lekamia ALL veritabanı görüntülerine yönelik yeni bir yaklaşım verilmektedir. Bu doğrultuda dalgacık dönüşümünün ana dalgacığı için Dubeches kullanılmıştır. Dalgacık alındıktan sonra görüntü boyutu azalır ve sonra görüntü sıkıştırılır. Özellik çıkarma için gri düzey birlikte eş oluşturma matrisi kullanılmıştır. Ayrıca sınıflandırma için destek vektör makinesi kullanılmıştır.

Başlangıç olarak, Matlab'da "Imread" fonksiyonu ile veritabanı görüntüleri çağırıldı. Sonra bu görüntü, çalışma sırasında ve bilgisayar üzerinde daha az boyuta indirmek ve süreyi kısaltmak için gri düzeye dönüştürülüp dalgacık dönüşümü uygulandı. Bir dizi düşük ve yüksek geçişli filtreler tekrarlı bir şekilde uygulanmıştır. Her bir filtreleme, görüntü için farklı bir çözünürlükte özet ve detay katsayıları sağlamaktadır. Dalgacık dönüşümünün amacı kayıp olmaksızın dijital verinin sıkıştırılmasıdır. Matlab fonksiyonu "dwt2" ile dalgacık dönüşümü için birinci seviye kullanılarak gürültü bastırılır.

Tablo 5.1 İki farklı seviyede dalgacık dönüşümü örneği



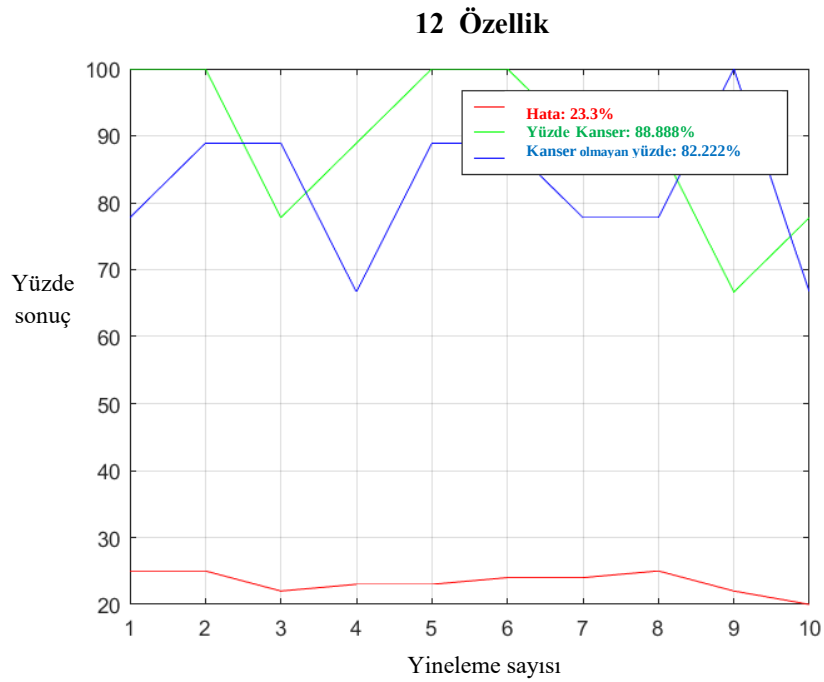
Daha sonra, gri seviye eş oluşum matrisi (GLCM) ile piksel çiftlerini hesaplayan özelliklerin bulunması için özellik çıkarımı yapılmıştır. Pikseller arasındaki uzaklık D'ye bağlı olarak Matlab'da kullanılan fonksiyon (offset) ve 8x8 boyutunda yeni bir matris inşa edilmiştir. GLCM, aradığımız özelliklerin ölçeği ile bildirilen güzel bir tasarım tercihidir. Aşağıdaki tabloda görüldüğü üzere farklı boyutlardaki matrisler tercih edildiğinde işlem süresinde bir artış gözlenmektedir.

Tablo 5.2 GLCM'nin farklı büyüklüğü için geçen süre

GLCM-Boyut	Geçen zaman
8*8	265,207053 Saniye
16*16	277,650043 Saniye
32*32	291,552592 Saniye
64*64	350,823361 Saniye

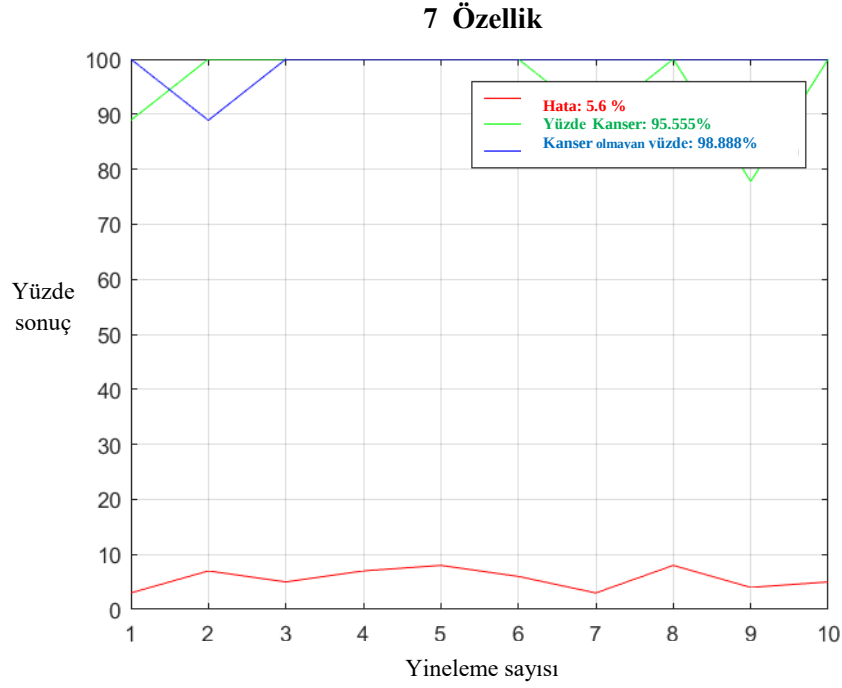
Bu tabloda görüldüğü gibi, geçen 8*8 matrisinde minimum süreye ulaşılır ve bu değer 265,20 saniyedir. Ayrıca, yüksek hızlı bilgisayarlarda bu değerden daha iyi bir değere ulaşılabilir. Gerçek zamanlı uygulamada düşük zaman elde etmek için yüksek hızlı bilgisayar kullanılabilir. GLCM'nin boyutu arttığında işlem süresi artacaktır. Bu yüzden, 8x8 matris boyutunu kullanmak işlem süresi için önemlidir.

Her bir özellik, GLCM'ye göre çıkarılarak, istatistiksel özellikleri karakterize eden eş-oluşum matrisi elde edilir ve bu istatistikler bir görüntü hakkında bilgi sağlar. Bu özellikler, maksimum olasılık, kontrast, entropi, homojenlik, benzeşmezlik, ortalama ve korelasyonlardır. Özellik çıkarımı için, 12 özellik seçilip, program kanser ve kanser dışı veriler için 10 kez çalıştırdığında Şekil 5.1'deki sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 5.1. Kanser ve kanser dışı veriler için 12 özellik için sonuç

Bölüm 4'te belirtilen 7 özellik seçilip program 10 kez çalıştırdığındaki sonuçlar Şekil 5.2'de verilmiştir.



Şekil 5.2. Kanser ve kanser dışı veriler için 7 özellik için sonuç

7 ile 12 özellik çıkarımı arasındaki fark Tablo 5.3'te verilmiştir.

Tablo 5.3 7 ve 12 özellik çıkarımı arasındaki karşılaştırma

Özelliklerin Sayısı	Geçen zaman	Yüzde kanser	Kanser Dışı Yüzde
<u>7</u>	27,168 Saniye	95,55	98,88
<u>12</u>	30,348 Saniye	88,88	82,22

Tabloda görüldüğü üzere; 7 özellik çıkarılarak devam edildiğinde hem işlem zamanı hem de doğruluk oranları 12 özellik çıkarıldığı senaryodan çok daha üstündür.

Özelliğın kaydedilmesinden sonra sınıflandırma yapılır. Sınıflandırma için lineer çekirdek fonksiyonuna dayalı SVM metodu kullanılır. SVM'ler, bir veri kümesini iki sınıfa (kansere ve kanser dışı) en iyi ayıran hiper düzlem bulma fikrine dayanır. Ayrıca diğere çekirdek fonksiyonu da test edilir, ancak en iyi senaryo lineer modelden alınmıştır. Daha sonra test verileri çağırılır ve tüm eğitim verileriyle karşılaştırılarak, kanser ve kanser dışı durumlar için ortalama doğruluk hesaplanır.

Önerilen yöntemde doğruluk oranı kanser verisi için %95,700 kanser dışı veriler için ise %96,446'dır, performans karşılaştırması için sistem, LBP, HOG ve LPQ yöntemleri ile karşılaştırılmıştır ve daha yüksek performans elde edildiğı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Abdelsalam, E. M. N., Hussain, K. F., Omar, N. M., & Ali, Q. T. (2018). Computer Aided Leukemia Detection using Microscopic Blood Image Based Machine Learning" Convolutional Neural Network". *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 18, S297.
- Agaian, S., Madhukar, M., & Chronopoulos, A. T. (2014). Automated screening system for acute myelogenous leukemia detection in blood microscopic images. *IEEE Systems journal*, 8(3), 995-1004.
- Agaian, S., Madhukar, M., & Chronopoulos, A. T. (2018). A new acute leukaemia-automated classification system. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, 6(3), 303-314.
- Ahasan, R., Ratul, A. U., & Bakibillah, A. (2016). White blood cells nucleus segmentation from microscopic images of strained peripheral blood film during leukemia and normal condition. Paper presented at the Informatics, Electronics and Vision (ICIEV), 2016 5th International Conference on.
- Aimi Salihah, A. N., Mustafa, N., & Nashrul Fazli, M. N. (2009). Application of thresholding technique in determining ratio of blood cells for Leukemia detection.
- Alsalem, M., Zaidan, A., Zaidan, B., Hashim, M., Madhlom, H., Azeez, N., & Alsysisuf, S. (2018). A review of the automated detection and classification of acute leukaemia: coherent taxonomy, datasets, validation and performance measurements, motivation, open challenges and recommendations. *Computer methods and programs in biomedicine*.
- Antonini, M., Barlaud, M., Mathieu, P., & Daubechies, I. (1992). Image coding using wavelet transform. *IEEE Transactions on image processing*, 1(2), 205-220.
- Atallah, E., Schiffer, C. A., Weinfurt, K. P., Zhang, M.-J., Radich, J. P., Oehler, V. G., . . . Larson, R. A. (2018). Design and rationale for the life after stopping tyrosine kinase inhibitors (LAST) study, a prospective, single-group longitudinal study in patients with chronic myeloid leukemia. *BMC cancer*, 18(1), 359.
- Bai, Y., Guo, L., Jin, L., & Huang, Q. (2009). A novel feature extraction method using pyramid histogram of orientation gradients for smile recognition. Paper presented at the Image Processing (ICIP), 2009 16th IEEE International Conference on.

- Baldi, P., Brunak, S., Chauvin, Y., Andersen, C. A., & Nielsen, H. (2000). Assessing the accuracy of prediction algorithms for classification: an overview. *Bioinformatics*, 16(5), 412-424.
- Beigi, M., Waltzer, S., Fries, A., Eggeling, L., Sprenger, G. A., & Müller, M. (2013). TCA cycle involved enzymes SucA and Kgd, as well as MenD: efficient biocatalysts for asymmetric C–C bond formation. *Organic letters*, 15(3), 452-455.
- Bukhtoyarov, O. V., & Samarin, D. M. (2009). Psychogenic carcinogenesis: carcinogenesis is without exogenic carcinogens. *Medical hypotheses*, 73(4), 531-536.
- Dalal, N., & Triggs, B. (2005). Histograms of oriented gradients for human detection. Paper presented at the Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference on.
- Daubechies, I. (1990). The wavelet transform, time-frequency localization and signal analysis. *IEEE transactions on information theory*, 36(5), 961-1005.
- Demirhan, A., & Güler, İ. (2010). Özörgütlemeli Harita Ağları Ve Gri Düzey Eş Oluşum Matrisleri Ile Görüntü Bölütleme. *Gazi Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 25(2).
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern recognition letters*, 27(8), 861-874.
- Gaisser, A. (2009). Cancer Information Service of the German Cancer Research Center broadens its offer: orientation help for family physicians, too. *MMW Fortschritte der Medizin*, 151(26-29), 6.
- Gayathri A. and R. Kavitha, "Efficient Myocardial Segmentation using Local Phase Quantization (LPQ) and Automatic Segmentation Technique," *International Journal of Computer Applications*, vol. 151, 2016.
- Gonzales, R. C., & Wintz, P. (1987). *Digital image processing* (0201110261).
- Goupillaud, P., Grossmann, A., & Morlet, J. (1984). Cycle-octave and related transforms in seismic signal analysis. *Geoexploration*, 23(1), 85-102.
- Guyon, I., Gunn, S., Nikraves, M., & Zadeh, L. A. (2008). *Feature extraction: foundations and applications* (Vol. 207): Springer.
- Haar, A. (1910). Zur theorie der orthogonalen funktionensysteme. *Mathematische Annalen*, 69(3), 331-371.
- Hagopian, A., Lafta, R., Hassan, J., Davis, S., Mirick, D., & Takaro, T. (2010). Trends in childhood leukemia in Basrah, Iraq, 1993–2007. *American journal of public health*, 100(6), 1081-1087.

- Halim, N. H. A., Mashor, M. Y., & Hassan, R. (2011). Automatic blasts counting for acute leukemia based on blood samples. *International Journal of Research and Reviews in Computer Science*, 2(4).
- Haralick, R. M., & Shanmugam, K. (1973). Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*(6), 610-621.
- Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H. K., Vardiman, J., . . . Bloomfield, C. D. (1999). World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of clinical oncology*, 17(12), 3835-3849.
- Hegde, R. B., Prasad, K., Hebbar, H., & Sandhya, I. (2018). Peripheral blood smear analysis using image processing approach for diagnostic purposes: A review. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*.
- Hongbao, M., & Shen, C. (2007). Review of stem cell studies. *Nat Sci*, 5, 45-65.
- <https://homes.di.unimi.it/scotti/all/#>.
- Huang, D., Shan, C., Ardabilian, M., Wang, Y., & Chen, L. (2011). Local binary patterns and its application to facial image analysis: a survey. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)*, 41(6), 765-781.
- JAGRIč, T., & Ovin, R. (2004). Method of analyzing business cycles in a transition economy: The case of Slovenia. *The Developing Economies*, 42(1), 42-62.
- Katalinic, A., Waldmann, A., Weinstock, M. A., Geller, A. C., Eisemann, N., Greinert, R., . . . Breitbart, E. (2012). Does skin cancer screening save lives? *Cancer*, 118(21), 5395-5402.
- Khader, M., & Radi, R. (2018). Leukemia Diagnosis Using Microscopic Digital Images.
- Kodratoff, Y. (2014). *Introduction to machine learning*: Elsevier.
- Kovalev, V. A., Grigoriev, A. Y., & Ahn, H.-S. (1996). Robust recognition of white blood cell images. Paper presented at the Pattern Recognition, 1996., Proceedings of the 13th International Conference on.
- Kumar, S., Mishra, S., & Asthana, P. (2018). Automated Detection of Acute Leukemia Using K-mean Clustering Algorithm *Advances in Computer and Computational Sciences* (pp. 655-670): Springer.

- Labati, R. D., Piuri, V., & Scotti, F. (2011). All-IDB: The acute lymphoblastic leukemia image database for image processing. Paper presented at the Image processing (ICIP), 2011 18th IEEE international conference on.
- Lathia, J. D., Mack, S. C., Mulkearns-Hubert, E. E., Valentim, C. L., & Rich, J. N. (2015). Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes & development*, 29(12), 1203-1217.
- Lu, D., & Weng, Q. (2007). A survey of image classification methods and techniques for improving classification performance. *International journal of Remote sensing*, 28(5), 823-870.
- Madhloom, H., Kareem, S., Ariffin, H., Zaidan, A., Alanazi, H., & Zaidan, B. (2010). An automated white blood cell nucleus localization and segmentation using image arithmetic and automatic threshold. *Journal of Applied Sciences*, 10(11), 959-966.
- Mao, S. (2018). A naturally modified cellulose: American Association for the Advancement of Science.
- Meyer, Y. (1992). *Wavelets and operators* (Vol. 1): Cambridge university press.
- Mishra, S., Majhi, B., Sa, P. K., & Sharma, L. (2017). Gray level co-occurrence matrix and random forest based acute lymphoblastic leukemia detection. *Biomedical Signal Processing and Control*, 33, 272-280.
- Mitelman, F., Johansson, B., & Mertens, F. (2007). The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nature Reviews Cancer*, 7(4), 233.
- Mohapatra, S., Patra, D., & Satpathy, S. (2014). An ensemble classifier system for early diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in blood microscopic images. *Neural Computing and Applications*, 24(7-8), 1887-1904.
- Murray, C. J., Lopez, A. D., & Organization, W. H. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary.
- Nickson, T. E., & Roche-Dolson, C. A. (1985). A convenient procedure for the chlorination of deactivated anilines. *Synthesis*, 1985(6/7), 669-670.
- Paik, S., Hazan, R., Fisher, E. R., Sass, R. E., Fisher, B., Redmond, C., . . . King, C. R. (1990). Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 8(1), 103-112.
- Petrosian, A. (2002). New classes of hybrid Hadamard-wavelet transforms for signal-image processing. Paper presented at the Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the

Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint.

- Piuri, V., & Scotti, F. (2004). Morphological classification of blood leucocytes by microscope images. Paper presented at the Computational Intelligence for Measurement Systems and Applications, 2004. CIMSA. 2004 IEEE International Conference on.
- Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F., & Weissman, I. L. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *nature*, 414(6859), 105.
- Roberts, A. W., Seymour, J. F., Brown, J. R., Wierda, W. G., Kipps, T. J., Khaw, S. L., . . . Xiong, H. (2012). Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *Journal of Clinical Oncology*, 30(5), 488.
- Rohrer, R. L. (2018). Abstract A42: Prenatal role of medical radiation in children diagnosed with a blood cancer: Single-institution study, 2006-2016: AACR.
- Ross, J. A., Spector, L. G., Robison, L. L., & Olshan, A. F. (2005). Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatric blood & cancer*, 44(1), 8-12.
- Sadam, A. W., Ariffin, S., & Karim, A. (2010). Forecasting financial time series data base on wavelet transforms and ARIMA model.
- Scheffler, R. W. (2014). Managing the future: The Special Virus Leukemia Program and the acceleration of biomedical research. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 48, 231-249.
- Scotti, F. (2006). Robust segmentation and measurements techniques of white cells in blood microscope images. Paper presented at the Instrumentation and Measurement Technology Conference, 2006. IMTC 2006. Proceedings of the IEEE.
- Shafique, S., & Tehsin, S. (2018). Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks. *Technology in cancer research & treatment*, 17, 1533033818802789.
- Sharma, A., Pandey, C. M., Sumana, G., Soni, U., Sapra, S., Srivastava, A., . . . Malhotra, B. D. (2012). Chitosan encapsulated quantum dots platform for leukemia detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 38(1), 107-113.

- Shoeibi, A., Mohammadpoor, M., Anoosheh, H., Shoeibi, R., & Ghorbani, M. (2018). An Leukocytes Counting System for Acute Lymphoblastic Leukemia Detection. *Shiraz E-Medical Journal*, 19(Suppl).
- Singhal, V., & Singh, P. (2014). Local binary pattern for automatic detection of acute lymphoblastic leukemia. Paper presented at the Communications (NCC), 2014 Twentieth National Conference on.
- Sinha, N., & Ramakrishnan, A. (2003). Automation of differential blood count. Paper presented at the TENCON 2003. Conference on Convergent Technologies for the Asia-Pacific Region.
- Song, M. (2006). Wavelet image compression. *Contemporary Mathematics*, 414, 41.
- Strang, G., & Nguyen, T. (1996). *Wavelets and filter banks*: SIAM.
- Takahashi, K., Hu, B., Wang, F., Yan, Y., Kim, E., Vitale, C., . . . Little, L. (2018). Clinical implications of cancer gene mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with lenalidomide. *Blood*, 131(16), 1820-1832.
- Thakker, B. (2011). Support Vector Machin.
- Topp, M. S., Gökbuget, N., Zugmaier, G., Degenhardt, E., Goebeler, M.-E., Klinger, M., . . . Viardot, A. (2012). Long-term follow-up of hematological relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*, blood-2012-2007-441030.
- Tuthill, M. (2008). *Medical aesthetics of the early American novel*: University of Connecticut.
- Yazdi, M., & Gheysari, K. (2008). A new approach for the fingerprint classification based on gray-level co-occurrence matrix. *International Journal of Computer and Information Science and Engineering*, 2(3), 171-174.
- Zhang, B., Gao, Y., Zhao, S., & Liu, J. (2010). Local derivative pattern versus local binary pattern: face recognition with high-order local pattern descriptor. *IEEE Transactions on image processing*, 19(2), 533-544.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Akram Kh Said GİHEDAN
Doğum Yeri ve Yılı : GOBBA - 1983
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce ve Başlangıç Türkçe
E-posta : akram_kalil2010@yahoo.com



Eğitim Durumu

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Ph.D.	Kastamonu University	2018-2019
M.Sc.	The Libyan Academy	2010-2011
B.Sc.	Higher Institute for Engineering Professions	2004-2005
Lise	Secondary school	1999-2000

Yayınlar

- [1] **Akram Kh Said Gihedan**, Salma M Boubakar Khalifa Albargathe, Javad Rahebi And Goksal Bilgici, “Diagnosis of Leukemia Cell from Microscope Images Based on Wavelet Transforms”, International Journal of Engineering Innovation & Research, Volume 6, Issue 5, pp. 231–234, 2017.
- [2] **Akram Kh. Said. Gihedan**, “International Conference on Multidisciplinary, Education, Science, Engineering and Technology (IMESET’17 Baku), July 12-14, 2017, Azerbaijan Technical University, Baku/Azerbaijan.
- [3] Salma M Boubakar Khalifa Albargathe, **Akram Kh Said Gihedan**, Javad Rahebi and Fatma Kandemirli, “Fundus Retina Blood Vessel Segmentation with H-Minima Transformation”, International Journal of Engineering Innovation & Research, Volume 6, Issue 5, pp. 231–234, 2017.
- [4] Salma M Boubakar Khalifa Albargathe , **Akram Kh Said Gihedan**, Fatma Kandemirli, Javad Rahebi, “5th International Conference on computation Science and Technology (ICCST 2018), 23-26 September ,2018 , Hotel Su, Antalya/Turkey.