T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI



DERİN SİNİR AĞLARI İLE ÇEKİRDEK HÜCRELERİNİN TESPİTİ VE SEGMENTASYONU

TOMIYA SAID AHMED ZARBEGA

DOKTORA TEZİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ YASEMİN GÜLTEPE

OCAK - 2022
KASTAMONU

TEZ ONAYI

Tomiya Said Ahmed ZARBEGA tarafından hazırlanan "**DERİN SİNİR AĞLARI İLE ÇEKİRDEK HÜCRELERİNİN TESPİTİ VE SEGMENTASYONU**" adlı tez çalışmasının savunma sınavı **21.01.2022** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Ana Bilim Dalı Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Dr. Öğr. Üyesi Yasemin GÜLTEPE Kocaeli Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Kemal AKYOL Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Nejdet GÜLTEPE Atatürk Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Can Doğan VURDU Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Ayhan AKBAŞ Abdullah Gül Üniversitesi	.....

Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. İzzet ŞENER .....

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde 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, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Tomiya Said Ahmed ZARBEGA

ÖZET

DOKTORA TEZİ

DERİN SİNİR AĞLARI İLE ÇEKİRDEK HÜCRELERİNİN TESPİTİ VE SEGMENTASYONU

TOMIYA SAID AHMED ZARBEGA

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI
DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ YASEMİN GÜLTEPE

Derin öğrenme, birden çok işleme katmanından oluşan hesaplama modellerinin, birden çok soyutlama düzeyi ile verilerin temsillerini öğrenmesine olanak tanır. Bu yöntemler, konuşma tanıma, görsel nesne tanıma, nesne algılama ve ilaç keşfi ve genomik gibi diğer birçok alanda en son teknolojiyi önemli ölçüde geliştirmiştir. En popüler derin sinir ağlarından biri evrişimsel sinir ağlarıdır. Son yıllarda, evrişim sinir ağlarına dayalı anlamsal segmentasyon, geleneksel görüntü segmentasyona göre önemli avantajlar göstermiş ve birçok görsel göreve başarıyla uygulanmıştır. Anlamsal segmentasyon, görüntüdeki her piksele bir etiket atama işlemidir. Bu işlem, tüm resme tek bir etiketin atandığı sınıflandırmanın tam tersidir. Anlamsal segmentasyon, aynı sınıftaki birden çok nesneyi tek bir varlık olarak ele alır. Bu tezde, çekirdek görüntü bölütleme ve tespiti için anlamsal segmentasyon yöntemi kullanılmıştır. Evrişimsel sinir ağlarına dayalı anlamsal segmentasyon, çekirdek görüntü bölütleme ve algılama için olağanüstü performans göstermiştir. Yöntemi test etmek için PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri setinden halka açık meme kanseri görüntüleri ve Kaggle 2018 Data Science Bowl veri seti kullanılmıştır. Doğruluk değerlendirmesi için gerçek negatif, gerçek pozitif, yanlış pozitif ve yanlış negatif hesaplayan karşılıklık matrisi kullanılmıştır. Ayrıca; Duyarlılık, Özgüllük, Jaccard Index, Dice, Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 Puanı performans ölçekleri de kullanılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda; PSB 2015 veri seti için; Duyarlılık, Özgüllük, Doğruluk, Jaccard, Dice, Kesinlik ve F1 Puanı için sırasıyla şu şekilde ortalama değerler elde edilmiştir: 0,9269; 0,7160; 0,851; 0,4855; 0,6434; 0,844 ve 0,6434. 2018 Data Science Bowl veri seti için çıktı sonuçları kesin referans görüntüleriyle karşılaştırılmış, buna göre Duyarlılık, Özgüllük, Doğruluk, Jaccard, Dice, Kesinlik ve F1 Puanı için sırasıyla şu şekilde ortalama değerler elde edilmiştir: 0,8719; 0,9881; 0,9768; 0,7715; 0,8632; 0,8843 ve 0,8632 değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, literatürde önerilen diğer yöntemlere göre yüksek performansa sahip olduğu gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER:Görüntü segmentasyonu, çekirdek hücreleri segmentasyonu, derin sinir ağı

Ocak 2022, 70 Sayfa

ABSTRACT

Ph.D THESIS

NUCLEI CELLS DETECTION AND SEGMENTATION WITH DEEP NEURAL NETWORK

TOMIYA SAID AHMED ZARBEGA

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING
SUPERVISOR: ASSIST. PROF. DR. YASEMİN GÜLTEPE

Deep learning allows computational models consisting of multiple processing layers to learn representations of data with multiple levels of abstraction. These methods have significantly advanced cutting-edge technology in speech recognition, visual object recognition, object detection and many other fields such as drug discovery and genomics. One of the most popular deep neural networks is convolutional neural networks. In recent years, semantic segmentation based on convolutional neural networks has shown significant advantages over traditional image segmentation and has been successfully applied to many visual tasks. Semantic segmentation is the process of assigning a label to each pixel in the image. This is the opposite of classification, where a single tag is assigned to the entire image. Semantic segmentation treats multiple objects of the same class as a single entity. In this thesis, semantic segmentation method is used for core image segmentation and detection. Semantic segmentation based on convolutional neural networks has shown outstanding performance for kernel image segmentation and detection. Publicly available breast cancer images from the PSB 2015 crowdsourced core dataset and the Kaggle 2018 Data Science Bowl dataset were used to test the method. The complexity matrix, which calculates true negative, true positive, false positive and false negative, was used for accuracy assessment. Also; Sensitivity, Specificity, Jaccard Index, Dice, Precision, Recall, and F1 Score performance scales were also used. As a result of the experiments; the average values of Sensitivity, Specificity, Accuracy, Jaccard, Dice, Precision and F1 Score were obtained as follows, respectively: 0.9269; 0.7160; 0.851; 0.4855; 0.6434; 0.844 and 0.6434. The output results for the 2018 Data Science Bowl dataset were compared with the exact reference images, and the average values of Sensitivity, Specificity, Accuracy, Jaccard, Dice, Precision, and F1 Score, respectively, were obtained as follows: 0.8719; 0.9881; 0.9768; 0.7715; 0.8632; 0.8843 and 0.8632 values have been obtained. As a result, it has been shown to have higher performance than other methods suggested in the literature.

KEYWORDS: Image segmentation, nuclei cells segmentation, deep neural network

January 2022, 70 Page

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yasemin GÜLTEPE'ye teşekkürü borç bilirim.

Tez izleme komitesinde jüri üyesi olarak görev alan Doç. Dr. Nejdet GÜLTEPE ve Doç. Dr. Kemal AKYOL'a değerli önerileri ve çalışmaya olan katkıları için teşekkürlerimi sunarım.

Tezin son haline gelmesinde katkılarından dolayı değerli tez jüri üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Kastamonu Üniversitesinde lisansüstü eğitimine devam eden ve Kastamonu ve Ankara ilinde yaşayan Libyalı arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmamı yürütmem ve bu tezi bitirmem için bana destek olan ve güven veren aileme şükranlarımı sunarım. Tez çalışmasının sonuçlarının, bilişim ve tıbbi alanlarla ilgilenen kişilere faydalı olmasını ve ileride yapılacak yeni araştırmalara katkı sağlamasını umut ediyorum.

Kastamonu Üniversitesinde aldığım eğitim için yaptıkları destekten dolayı Libya Hükümetine ve Türkiye'deki Libya Büyükelçiliğine teşekkür ederim.

Tomiya Said Ahmed ZARBEGA

Kastamonu, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI ..... **ii**
TAAHHÜTNAME ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR DEĞERLENDİRMESİ **10**
3. DERİN ÖĞRENME VE ANLAMSAL SEGMENTASYON **19**
3.1 Evrişimsel Sinir Ağları 19
3.2 Sinir Ağı Modellerinde Öğrenme 21
3.2.1 Geri Yayılım Algoritması 22
3.2.2 Biyolojik Olarak Kabul Edilebilir Geri Yayılım 25
3.2.3 Denetimsiz Öğrenme 26
3.2.4 Ani Yükselişler ve Gerçek Değerlerin Karşılaştırılması 27
3.2.5 Birden Çok Sinyal İletmek 28
3.3 Derin Tekrarlayan Sinir Ağları 28
3.3.1 Dizi Sıralı Modeller 29
3.2.2 Dikkat Mekanizması 31
3.4 Anlamsal Segmentasyon 32
3.5 Performans Metrikleri 34
4. DERİN SİNİR AĞLARI İLE ÇEKİRDEK HÜCRELERİNİN TESPİTİ VE SEGMENTASYONU **37**
4.1 Veri Setleri 37
4.2 Derin Sinir Ağları İle Meme Kanseri Çekirdek Hücrelerinin Tespit Ve Segmentasyon Metodolojisi 39
4.2.1 Matematiksel Morfoloji Fonksiyonu 43
4.2.2 Morfolojik İşlemler 43
4.3 Çekirdek Görüntü Segmentasyonu İçin Performans Ölçüsü Hesaplaması 44
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA 47
5.1 PSB 2015 Kitle Kaynaklı Çekirdek Veri Kümesi İçin Deneysel Sonuçlar 47
5.2 2018 Data Science Bowl Çekirdek Veri Kümesi İçin Deneysel Sonuçlar 53
5.3 Grafiksel Kullanıcı Arayüzleri 57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **62**
KAYNAKLAR **63**
ÖZGEÇMİŞ **70**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Çekirdek hücre görüntüsü; a) orijinal çekirdek görüntüsü, b) belirsiz çekirdek sınırı 7
Şekil 3.1 ESA yapısı 20
Şekil 3.2 Standart ileri beslemeli sinir ağı 24
Şekil 3.3 Bir dizili sıra modeli 30
Şekil 3.4 Hiyerarşik bir sıralı dizi modeli 30
Şekil 3.5 Bir sıralı dizi modelinde dikkat 32
Şekil 3.6 Önerilen anlamsal segmentasyon ESA topolojisi 32
Şekil 3.7 Kodlayıcı-kod çözücü mimarisi 34
Şekil 4.1 Veri setinden örnek görüntüler 37
Şekil 4.2 H&E boyanmış örnek görüntüler; a)invaziv duktal karsinom içeren meme dokusu, b) normal meme dokusu 38
Şekil 4.3 Histolojik doku, Hematoksilen ve Eozin (H&E) ile boyanmış invaziv duktal karsinom içeren meme örneğinin tam slayt görüntülerinden alınan örnek görüntüler 39
Şekil 4.4 Çalışmanın akış şeması 40
Şekil 4.5 Yapılandırma elemanı ile bir görüntünün araştırması 43
Şekil 4.6 Yapı elemanı s_1 ve s_2 ile ikili bir görüntünün bağlanması 44
Şekil 5.1 Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri 49
Şekil 5.2 PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri kümesi için a) Orijinal görüntü, b) Kesin referans görüntüsü, c) Anlamsal segmentasyonun sonucu, d) İkileştirmeden sonra 51
Şekil 5.3 2018 Data Science Bowl veri kümesi için a) Orijinal görüntü, b) Kesin referans görüntüsü, c) Anlamsal segmentasyonun sonucu, d) İkileştirmeden sonra 54
Şekil 5.4 Derin öğrenme ağ analizörü 56
Şekil 5.5 Giriş grafiksel kullanıcı arayüzü 57
Şekil 5.6 Veri kümesini yükleme ekranı 58
Şekil 5.7 Görüntü seçimi ekranı 58
Şekil 5.8 Anlamsal segmentasyon işlem sonucu 59
Şekil 5.9 Doğruluk değeri sonucu 59
Şekil 5.10 Programı çalıştırma işlemi 60
Şekil 5.11 Analiz ağı işlemi 60
Şekil 5.12 İşlem sonucu 61

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1 Kanser türlerine göre 2018 yılı ölüm sayıları 1
Tablo 1.2 Dünya genelinde meme kanserinden 2018 yılı ölüm oranları 2
Tablo 5.1 Veri kümelerinin özellikleri 47
Tablo 5.2 Performans metrik değerleri 47
Tablo 5.3 PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri kümesi için sonuç 49
Tablo 5.4 Örnek sonuçlar 52
Tablo 5.5 ESA'nın özellikleri 52
Tablo 5.6 PSB 2015 kitle kaynak çekirdek veri kümesinden alınan 810 adet görüntünün performans parametresi sonuçları 53
Tablo 5.7 2018 Data Science Bowl veri seti üzerindeki sonuçlar 55
Tablo 5.8 Yöntemin başarısının diğer çalışmalarla karşılaştırılması 56

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

&	**:** Ve
%	**:** Yüzde

Kısaltmalar

ACS	**:** Amerikan Kanser Derneği
ASPP	**:** Atik Uzaysal Piramit Havuzlaması
AUC	**:** Eğri altındaki alan
CAD	**:** Bilgisayar Destekli Tanı
CAggNet	**:** Geçiş Toplama Ağı
CM	**:** Tamlık
ESA	**:** Evrişimli Sinir Ağı
DNN	**:** Derin Sinir Ağı
DoG	**:** Gaussian Filtreleme
FCM	**:** Bulanık C ortalamaları
FCN	**:** Tam Evrişimli Ağ
FN	**:** Negatif hata
FP	**:** Pozitif hata
H&E	**:** Hematoksilen ve Eosin
LBP	**:** Yerel ikili desen
NCI	**:** Ulusal Kanser Enstitüsü
NEP	**:** Komşu Topluluk Belirleyicisi
ROI	**:** İlgi bölgesi
UZ-ESA	**:** Uzamsal Kısıtlı Evrişimli Sinir Ağı
SSAE	**:** Yığılmış Seyrek Otomatik Kodlayıcı
SVM	**:** Destek Vektör Makinaları
TN	**:** Negatif doğru
TP	**:** Pozitif doğru
WHO	**:** Dünya Sağlık Örgütü
YSA	**:** Yapay Sinir Ağı

1. GİRİŞ

Amerikan Kanser Derneği (ACS) tarafından 2017 yılında; yetişkinlerdeki nadir kanserler hakkında topluma daha fazla bilgi sağlamak için hazırlanan raporda, 100.000 kişide 6 kişiden daha az görülen vakalar nadir kanser türleri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca nadir kanser türlerinin 20 yaş ve üstü kişilerde teşhis edilen tüm kanser türlerinin %13'ünü nadir kanser türlerinin oluşturduğu bildirilmiştir (Siegel vd., 2017; URL-1, 2017).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerinde 2018 yılında 9.330.000 kanser vakası ve 1.763.054 kanser kaynaklı ölüm olduğu bildirilmiştir. Ölümler akciğer, kolorektal, mide ve meme kanserlerinde görülmüş olup, prostat ve cilt kanseri gibi diğer kanser türlerinde ölüm olmamıştır (Gültepe, 2021). Meydana gelen ölüm oranlarının kanser türlerine göre sayısal dağılımı Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo 1.1 Kanser türlerine göre 2018 yılı ölüm sayıları

Kanser Türü	**Ölüm Sayıları**
Akciğer	1.760.000
Kolorektal	862
Mide	783
Meme	627
Toplam	**1.763.054**

Meme kanseri; meme hücrelerinde başlayan bir kanser olup, akciğer kanserinden sonra dünyada en sık görülen kanser türüdür. Dünya genelinde kadınlar arasında evrensel kabul edilen kanser türü yalnızca meme kanseridir. Araştırmalarda her 8 kadından birinin hayatının belirli bir döneminde meme kanserine yakalanabileceği bildirilmektedir (Schneider vd., 2014; Lévy ve Jain, 2016; Paluch-Shimon vd., 2020). Neredeyse sadece kadınlarda görülen bu kanser türü, erkeklerde de görülebilmektedir. Erkeklerde de görülmekle birlikte kadın vakalar, erkek vakalarına göre 100 kat daha fazladır. 1970'lerden bu yana meme kanseri insidansında artış olmuştur ve bu artış modern batı yaşam tarzının nedeni olarak gösterilmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde dünyanın diğer bölgelerine göre daha yaygındır. Tablo 1.2'de 2018 yılında

100.000 kişi başına yaşa göre en yüksek meme kanseri oranlarına sahip olan ilk 10 ülkeye ait sıralama verilmiştir. Aynı zamanda Türkiye'de meme kanseri insidansında hızlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Meme kanseri insidansı 1993 yılında 24,1/100.000 olarak hesaplanmış iken, 2010 yılında bu oranın 50/100.000 olduğu tahmin edilmiştir (Özmen vd., 2019).

Tablo 1.2 Dünya genelinde meme kanserinden 2018 yılı ölüm oranları

Ülke	**100.00 kişi başına yaşa göre standartlaştırılmış oran**
Belçika	113,2
Luxembourg	109,3
Netherlands	105,5
Fransa (büyükşehir)	99,1
Yeni Kaledonya (Fransa)	98,0
Lübnan	97,6
Avustralya	94,5
İngiltere	93,6
İtalya	92,8
Yeni Zelanda	92,6

Meme kanseri olan hastalar, daha ölümcül kanser hasta olanlar ile karşılaştırıldığında sağ kalma ihtimali daha yüksek oranlardadır. Çünkü meme dokusu fiziksel olarak insanın hayatta kalması için gerekli bir organ değildir. Yine de büyük ameliyatlardan kaynaklanan zihinsel ve duygusal rahatsızlıklar ve nüks veya metastaz nedeniyle ölümler kadın sağlığını ciddi şekilde tehlikeye atmaktadır. Düşük evreli tümörü olan kadınların meme kanserinden kurtulma şansı, yüksek evreli tümörü olan kadınlara göre daha yüksektir. Son bulgular, beş (5) yıllık sağ kalım oranlarının sınırlı, düşük evreli meme kanserleri (evre 0, evre I ve bazı evre II kanserler) için %96, çevre dokuyu istila eden meme kanserleri (evre II ve III) için %75 ve metastaz yapmış kanserleri (evre IV kanserler) için sadece %20 olduğunu göstermektedir. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinin de aşamalarına "evre" adı verilir.

Meme kanseri, meme hücrelerinin kontrolden çıkmaya başlaması ile kendini gösterir. Meme kanserinin hızlı ve yaygın olarak bulunabilen teşhisi, hastaların prognozu için çok önemlidir (Kowal vd., 2013). Bu hücreler genellikle röntgende görülebilen veya yumru gibi hissedilebilen bir tümör oluşturur. Oluşan bu kötü huylu tümör (kanser) hücreler çevredeki dokulara büyüyebilir ve istila edebilir veya vücudun uzak bölgelerine yayılarak metastaz yapabilir (Fidler vd., 2017; Özmen vd., 2019).

Meme kanseri riskini artıran faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz (Kelsey vd., 1993; Takalkar vd., 2014; Li vd., 2020):

- ✓ Kadın olmak,
- ✓ 55 yaş ve üstü olmak,
- ✓ Yakın akrabalarda meme kanseri (anne veya kız kardeş meme kanseri ise 2-3 kat daha fazla),
- ✓ Diğer memede daha önce kanser tespit edilmesi,
- ✓ 12 yaşından önce adet görmeye başlamak,
- ✓ Adet görmenin 50 yaşından sonra da devam etmesi,
- ✓ Yoğun meme dokusuna sahip olmak,
- ✓ Alkol ve sigara tüketmek,
- ✓ Gece çalışmak,
- ✓ Obez olmak,
- ✓ Fiziksel aktivitenin az ve/veya hiç olmaması,
- ✓ Deodorant kullanma ihtimali.

Araştırmalar, meme hücrelerinde meme kanseri riskini artıran bazı genler olduğunu göstermiştir. Genetik değişiklikler ailevi (kalıtsal) olabilir veya yaşam boyunca gelişebilir. Meme kanseri genellikle tek hücrede başlar. Günümüzde meme kanserinin nedeni ve nasıl gelişeceği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle meme kanseri hakkında genel olarak bilinmesi gereken bazı şeyler vardır. Bunlar:

- ✓ Kişi hayatında meme kanserine neden olacak yanlış bir şey yapmamış olsa bile, meme kanseri olabilir.

- ✓ Meme kanseri bulaşıcı değildir, başka bir hastadan bulaşmaz.

- ✓ Meme kanseri, memede stres veya travma (darbe) ile ortaya çıkmaz.

- ✓ Meme kanseri olan kadınların çoğunda bir risk faktörü veya hastalığın aile öyküsü yani kalıtsallık ile ilşkisi bulunmamaktadır.

Meme kanserini aramak ve teşhis etmek için farklı testler kullanılabilir. Bir mamografide (tarama testi) bir endişe alanı bulursa veya meme kanseri anlamına gelebilecek semptomlar varsa, kanser olup olmadığından emin olmak için daha fazla teste ihtiyaç olabilir. Bu testler arasında mamogramlar, göğüs ultrasonu, göğüs manyetik rezonans görüntüleme, daha yeni ve deneysel göğüs görüntüleme testleri sayılabilir.

Mamogramlar, memenin düşük dozlu röntgenleridir. Düzenli mamogramlar, tedavinin en başarılı olduğu erken bir aşamada meme kanserinin bulunmasına yardımcı olabilir. Bir mamogram, genellikle fiziksel semptomlar gelişmeden yıllar önce kanser olabilecek meme değişikliklerini bulabilir. On yıllardır süren araştırmalardan elde edilen sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz: Düzenli mamografisi olan kadınların erken teşhis edilmiş meme kanserine yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu, göğsü çıkarmak için ameliyat (mastektomi) ve kemoterapi gibi agresif tedaviye ihtiyaç duyma olasılığının daha düşük olduğunu ve tedavi edilme olasılıklarının daha yüksek olduğunu açıkça göstermektedir.

Mamogramlarda bazı kanserli hücreler gözden kaçabilir veya bir kadının mamografide bulunan bir şeyin kanser olup olmadığını anlamak için daha fazla teste ihtiyacı olacaktır. Tarama sırasında bulunmasaydı hiçbir soruna neden olmayacak bir kanser teşhisi konma olasılığı da düşüktür. Mamogramlar, diğer görüntüleme testleri veya fizik muayene kanser olabilecek bir meme değişikliği gösterdiğinde biyopsi yapılır. Göğüs biyopsisine ihtiyaç duymanız illa kanser olduğunuz anlamına gelmez. Çoğu biyopsi sonucu kanser değildir, ancak kesin olarak öğrenmenin tek yolu biyopsi yapmaktır. Biyopsi sırasında, doktor şüpheli alandan küçük parçaları çıkarır, böylece laboratuvarda kanser hücreleri içerip içermediğine bakılabilir (Alluri ve Hayman, 2015; Hayes ve Landercasper, 2015).

Histopatoloji, bir biyopsi veya cam slaytlara işlenmiş ve sabitlenmiş cerrahi örneğin mikroskobik incelemesi kullanılarak hastalığın belirtilerinin incelenmesidir. Dokunun farklı bileşenlerini bir mikroskop altında görselleştirmek için bölümler bir veya daha fazla lekeyle boyanır. Boyamanın amacı hücresel bileşenleri ortaya çıkarmaktır; karşıt lekeler kontrast sağlamak için kullanılır. Standart boyama protokolü olarak Hematoksilen-Eosin (H&E) boyama uzun yıllardır kullanılmaktadır (Wan vd., 2017). Hematoksilin, hücre çekirdeklerini maviye boyarken, Eosin; sitoplazmayı ve bağ dokusunu pembeye boyar. H&E boyalı meme kanseri görüntülerinde bulunan morfolojik özelliklere göre çekirdekler; kanser, lenfosit veya stromal olarak sınıflandırılabilir (Yuan vd., 2012). Bu tez çalışmasında da örneklemesi yapılan meme kanserinin karmaşık mikro mimarisi nedeniyle basit olmayan, tümör çekirdekleri de dahil olmak üzere dokudaki tüm çekirdeklerin doğru segmentasyonu önemli bir konudur.

Bilgisayar tabanlı analiz, onkologlara meme kanserinin tespiti ve teşhisinde yardımcı olabilecek önerilen yöntemlerden biridir. Gerek tıbbi görüntüler olsun gerekse diğer alandaki görüntüler olsun gerekse diğer alandaki görüntüler olsun, mevcut yöntemler üzerinde başarılı olmasına rağmen; derin öğrenme modeli, mevcut yöntemlere kıyasla zaman ve performans açısından daha fazla katkıda bulunan bir modeldir (LeCun vd., 2015). Ayrıca derin öğrenme, bir alan uzmanı tarafından özellik çıkarıcıların tasarlanmasını gerektirmeden verilerden ayırt edici bilgileri çıkarabilir ve düzenleyebilir.

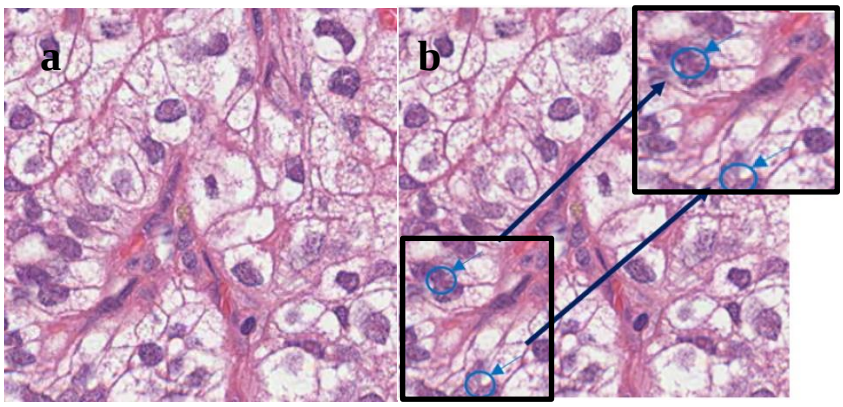
Derin öğrenme teknikleri, önceden seçilmiş özellikleri gerektirmeyip eldeki bir problem için ham girdiden önemli özellikleri otomatik olarak çıkararak özellik seçimi sorununun üstesinden gelir (Mrazova ve Kukacka, 2012). Derin inanç ağları, tekrarlayan sinir ağları, evrişimli sinir ağları (ESA) gibi farklı derin öğrenme mimarileri vardır.

ESA, derin ileri beslemeli mimariye sahiptir ve tamamen bağlı katmanlara sahip ağlara kıyasla daha iyi bir şekilde genelleme yapma konusunda önemli bir yeteneğe sahiptir (Nebauer, 1998; Gültepe ve Duru, 2019). ESA, biyolojik olarak esinlenmiş bir şekilde hiyerarşik özellik detektörleri kavramı olarak tanımlanabilir. ESA'in diğer klasik modellere göre üstünlükleri şu şekilde sıralanabilir: 1) ESA'in uygulanmasındaki temel ilgi, eğitim gerektiren parametrelerin sayısının önemli ölçüde azalması ve genelleştirmenin iyileştirilmesiyle sonuçlanması nedeniyle ağırlık paylaşımı kavramının kullanılması fikrinde yatmaktadır. Daha düşük değerli parametreler nedeniyle, ESA sorunsuz bir şekilde eğitilebilir ve aşırı öğrenme sorunu ile karşılaşılmaz. 2) Sınıflandırma aşaması özellik çıkarma aşaması ile birleştirilmiştir, her ikisi de öğrenme sürecini kullanır. 3) Yapay sinir ağının (YSA) genel modellerini kullanarak büyük ağları uygulaması ESA'de uygulamasından çok daha zordur (Tivive ve Grishkin, 2013).

Bu tez çalışmasında çekirdek görüntülerinin semantik segmentasyonu için derin öğrenmenin bir alt dalı olan ESA kullanılmıştır. Çekirdek görüntülerinde, çekirdeklerin birçoğunun aralarında bağlantı vardır. Bu nedenle bu tür görüntüleri yoğunluklarına göre bölümlere ayrılmak zor bir işlemdir (Kowal vd., 2013). Özellikle kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanserinde çekirdek hücre tespiti ve ekstraksiyonu tıp doktorları için yorucu ve uğraştırıcı bir iştir. Bu nedenle, segmantasyon aşamasında çekirdeklerin çıkarılması çok zordur. Çekirdeklerin segmentasyonu için yüksek doğrulukta ayrım yöntemlerinin kullanım ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bunun için hibrit yöntemler, çekirdeklerin segmentasyonu için iyi sonuçlar vermektedir.

Şekil 1.1'de gösterildiği gibi, iki çekirdek arasındaki sınır görüntülerde net değildir ve tespit etmek çok zordur. Çekirdek hücre tespiti ve segmentasyon, çoğu histolojik

görüntü analizi probleminde çok önemli ve zorlu bir adımdır. Özellikle çıkarma ve sınıflandırma gibi sonraki görevlerin performansı büyük ölçüde segmentasyon algoritmasının sonuçlarına bağlıdır. Esas olarak hücrelerin karmaşık görünümü nedeniyle zordur. Bir doku bölümü tek bir odak düzlemi kullanılarak dijital olarak tarandığında, tarayıcı ilgilenilen bölgedeki iki boyutlu bir katmana odaklanır, ancak doku bölümü üç boyutlu olduğundan odaklanmamış komşu hücrelere yol açar, böylelikle elde edilen dijital görüntüde örtüşmeler ve belirsiz hücre sınırları yaratır. Diğer bir faktör, slayt hazırlığı sırasındaki kesme yönüdür. Bu nedenle, hücre çekirdeklerinin manuel ve otomatik olarak ayrılması meşakkatli bir süreçtir (Sharma vd., 2015).



Şekil 1.1 Çekirdek hücre görüntüsü; a) orijinal çekirdek görüntüsü, b) belirsiz çekirdek sınırı

Normalde bu çekirdeklerin tamamının bulunup kontrol edilmesi, doktorlar için uğraştırıcı ve yorucu bir görevdir. Bununla birlikte sadece bu nesnelerin bölümlere ayrılması bile çok zaman almaktadır. Çekirdek segmentasyonu işlemi çok sayıda problemi çözme girişimine rağmen özellikle rutin olarak boyanan H&E bölümleri için çok zorlu bir problem olmaya devam etmektedir. Zorlukların çoğu, kısmen boyama sürecindeki kusurlardan kaynaklanan çekirdek doku görünümünün değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, epitelyal kanserli çekirdeklerin görünümünde neredeyse normal benzeri yuvarlaktan oldukça düzensiz şekilli ve genişlemiş olan çekirdeklere, kaba ve marjinalleştirilmiş kromatin ya da belirgin nükleollere (çekirdeklerin içindeki küçük yuvarlak yapılar) kadar değişebilen doğal bir çeşitlilik bulunmaktadır (Veta vd., 2014).

Bu tezin temel amacı, hücre çekirdeği gibi nesneleri histopatolojik görüntülerden bulmak ve bu tür çekirdek görüntülerini otomatik olarak segmentlere ayrılmasını sağlamaktır. Otomatik görüntü segmentasyonu görüntü işlemenin en zor işlemlerinden biridir. Bu tez çalışmasında, histopatolojik görüntülerde hücre çekirdeklerinin segmentasyonu için derin öğrenme yöntemleri ile sınıflar arası varyans ölçütü kullanan eşikleme tabanlı bir yöntem olan Otsu yöntemini (Otsu, 1979) birleştiren hibrit bir yöntem kullanmıştır. Eşikleme görüntü segmentasyonun kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Otsu yöntemi, görüntü segmentasyonunda en yaygın yöntemlerden biridir. Tez çalışmasına konu olan bu uygulama, literatürde nadir örnekleri vardır. Deneysel sonuçlara göre çekirdek görüntüleri için derin öğrenme yönteminin kullanıldığı diğer çalışmalara göre daha yüksek bir doğruluk elde edilmiştir.

Bu tez çalışmasında, anlamsal segmentasyon yöntemiyle ESA yöntemi test etmek için PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri setinden elde edilen genel çekirdek veri kümesi görüntüleri üzerinde test etmek için kullanılmıştır (Irshad vd., 2015). Ayırca ikinci veri seti olarak da Kaggle 2018 Data Science Bowl'da sağlanan histolojik biyopsi örneklerinin H&E boyanmış mikroskobik slaytlar kullanılmıştır (URL-2, 2018).

Özellik çıkarımı için, evrişimli sinir ağı ve ikili görüntünün sonradan işlenmesi için morfolojik işlemler kullanılmıştır. Doğruluk değerlendirmesi için, Negatif Doğru (TN), Pozitif Doğru (TP), Pozitif Hata (FP) ve Negatif Hata (FN) hesaplayacak karışıklık matrisi kullanılmıştır. Bir karışıklık matrisi, gerçek değerlerin bilinmekte olduğu bir dizi test verisi üzerinde, bir segmentasyon modelinin performansını tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir tablodur. Çıktı sonuçları kesin referans görüntüleriyle karşılaştırılmış ve her piksel için bu kriterler hesaplanmıştır.

Birinci bölümde tez çalışmasının fikir temelleri ve yapılan çalışmanın kısaca ifadesini içeren giriş bölümü bulunmaktadır. Tezin ikinci bölümünde bu alanda daha önce gerçekleştirilmiş çalışmalar hakkında bilgi verilmektedir.

Üçüncü bölümde teze eşlik eden, görüntü işleme ve analizinin temel işlerinden birisi olan anlamsal segmentasyon ve özellikle sınıflandırma, tanımlama ve hedef tespitinde

mükkemmel bilgi işleme yetenekleri gösteren derin öğrenme mimarileri ve sistem uygulamaları, tezin üçüncü bölümünde anlatılmıştır.

Tezin 4. bölümünde derin sinir ağları ile çekirdek hücrelerinin tespiti ve segmentasyon sistem geliştirme adımları anlatılmaktadır.

Tezin 5. bölümünde önerilen sistemin değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme için tanımlanan sistem başka veri setleri için de uygulanabilirliğini göstermeye dayanmaktadır.

Tezin 6. ve son bölümünde ise sonuç ve çalışmayı ileriye götürebilecek öneriler yer almaktadır.

2. LİTERATÜR DEĞERLENDİRMESİ

Literatür incelemesi; ESA, çekirdek görüntülerinin sınıflandırılması ve segmentasyonuna dayanan çalışmaları kapsamaktadır. Hem çeşitli çekirdek hücrelerine sahip veri setleri üzerinde hem de derin öğrenme yöntemlerini kullanarak tespit ve görüntünün semantik segmentasyonu üzerinde yapılan çalışmalar incelenmektedir. Görüntü semantik segmentasyonu, bilgisayarla görme ve makine öğrenimi araştırmacıları için giderek daha fazla ilgi görmektedir. Semantik bölütleme, bir görüntünün aynı nesne sınıfına ait olan parçalarını bir arada kümeleme görevidir. Bir görüntüdeki her piksel bir kategoriye göre sınıflandırıldığı için piksel düzeyinde tahmin biçimidir. Semantik segmentasyon, bilgisayarla görme ile ilgili hemen hemen her alanda veya uygulama hedefinde derin öğrenme yöntemlerinin yükselişiyle örtüşmektedir.

Otomatik çekirdek tespiti; çok sayıda çekirdek ve yüksek çözünürlüklü dijitalleştirilmiş patoloji görüntülerinin boyutu ve; tek tek çekirdeklerin boyut, şekil, görünüm ve dokusundaki değişkenlik nedeniyle karmaşıktır. Son zamanlarda, büyük görüntü verilerinin sınıflandırılması ve analizi için derin öğrenme stratejilerinin uygulanması tercih edilmektedir. Histopatoloji, boyutu ve karmaşıklığı göz önüne alındığında, derin öğrenme stratejilerinin uygulanması için mükemmel bir kullanım durumunu temsil eder.

Xu vd. (2015) çalışmasında derin öğrenme stratejisinin bir örneği olan Yığılmış Seyrek Otomatik Kodlayıcı (SSAE), meme kanserinin yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerinde etkili çekirdek tespiti için sunulmuştur. SSAE, çekirdeklerin ayırt edici özelliklerini belirlemek için yalnızca piksel yoğunluklarından yüksek seviyeli özellikleri öğrenir. Sonuç olarak; 500 histopatolojik görüntüden (2200 × 2200) oluşan bir kohortta ve temel olarak hizmet eden yaklaşık 3500 manuel olarak segmentlere ayrılmış ayrı çekirdekler üzerinde F-ölçüsü değeri olarak %84,49 ve hassasiyet-geri çağırma eğrisi altında %78,83 ortalama alana sahip olduğu gösterilmiştir.

Kitlenin karakteristik sınıflandırması, meme kanserinin teşhisinde hayati bir öneme sahiptir. Mevcut bilgisayar destekli tanı (CAD) yöntemleri, gerçek tanı süreçlerinin

simülasyonunda o kadar iyi olmayan düşük düzeyli veya orta düzey özelliklerden çok fazla fayda sağlamak için kullanılır ve sınıflandırma performansını iyileştirmede destek olmaktadır.

Jiao vd. (2016) çalışmasında göğüs bölgesinde varolan kitlenin sınıflandırma işlemi için derin özelliklere dayalı bir çerçeve tasarlanmıştır. Bu çerçevede, doktorların toplu görüntülerin bıraktığı küresel ve yerel izlenimler, üst düzey ve orta düzey özellikler olarak adlandırılan iki farklı katmandan çıkarılan derin özellikler ile temsil edilmiştir Sonuç olarak; iki tür özellik görselleştirme yönteminin yardımıyla, farklı katmanlardan çıkarılan derin özellikler, sınıflandırma performansında ve tanı simülasyonunda etkili olduğunu göstermiştir.

Meme kanseri çekirdeklerinin otomatik tespiti ve sınıflandırılmasında son teknolojilerin kullanılması ile birlikte Derin Sinir Ağı (DNN) yakın zamanda biyomedikal görüntü analizi için popüler bir konu olmuştur. Al Rahhal vd. çalışmasında histopatolojik görüntülerde meme kanserinin saptanması ve sınıflandırılması için çok büyük etiketli görüntülere sahip bir yardımcı alan üzerinde önceden eğitilen ve tamamen bağlı katmanlardan oluşan ek bir ağ ile birleştirilen derin bir ESA'e dayanan bir yaklaşım önerilmiştir. ESA modeli, çeşitli görüntü büyütme oranlarına (40x, 100x, 200x ve 400x) göre ayrı ayrı eğitilmiştir. Hasta düzeyinde sunulan sonuçlar, son teknoloji yöntemlerine kıyasla umut verici değerler elde edilmiştir (Al Rahhal, 2018).

H&E ile boyanmış histolojik örneklerin görsel muayenesi, kanser teşhisi ve malignite derecelendirmesinde standart olmaya devam etmektedir. Bir patolog tarafından H&E boyalı bir mikroseksiyondan bir neoplazmın tipini ve saldırganlığını karakterize etmek için çok çeşitli kriterler kullanılır. Cosatto vd. çalışmasında radyal olarak simetrik şekiller bulmak için Gaussian filtreleme (DoG) farkını ve ardından Hough dönüşümünü (özellik çıkarma tekniği) kullanarak hücre çekirdeklerinin saptanmasını önermiştir (Cosatto vd., 2008).

Hücre çekirdeklerinin otomatik segmentasyonu, görüntü sitometrisi ve histometrisinde önemli bir adımdır. AL-Kofahi vd. çalışmasında hücre çekirdeklerini bölümlere

ayırmak için sağlam ve doğru yeni bir yöntem sunulmuştur. Grafik kesim tabanlı algoritma kullanılarak rafine edilen bir başlangıç segmentasyonu gerçekleştirilmiştir. Nükleer çekirdek noktaları, mesafe haritasına dayalı uyarlanabilir ölçek seçimi ile kısıtlanan çok ölçekli Gausslu Laplacian filtrelemeyi birleştiren yeni bir yöntemle tespit edilmiştir. Nükleer segmentasyon sonuçları, çeşitli kanser histopatoloji çalışmalarından alınan 25 temsili görüntü üzerinde manuel olarak doğrulanmış ve dört tür segmentasyon hatası araştırılmıştır. Önerilen segmentasyon algoritmasının genel doğruluğu %86'yı geçmiştir. Ayrıca doğruluğun, yalnızca aşırı ve alt bölümleme hataları dikkate alındığında ise %94 değerini geçtiği belirlenmiştir (Al-Kofahi vd., 2009).

Histoloji bölümlerinde görülebilen mitotik figürlerin sayısı, kanser taraması ve değerlendirmesi için önemli bir göstergedir. Normal şartlar mitotaik figürlerin sayımı, histologlar tarafından manuel olarak yapılır. Sayım sürecinin otomatikleştirilmesi hem zamandan tasarruf sağlar hem de maliyetleri önemli ölçüde azaltır. Hataları en aza indirmek ve farklı laboratuvarlarda elde edilen sonuçların karşılaştırılabilirliğini artırmak için kullanılabilir (Cireşan vd.,2013).

Otomatik hücre tespiti; hücre sayımı, segmentasyonu ve takibi için birçok otomatik yöntemin temelini oluşturduğundan, çok çeşitli hücre bazlı çalışmalarda ilgi konusudur (Arteta vd., 2012). Aktif konturlar ve aktif şekil modelleri, görüntü segmentasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ali ve Madabhushi çalışmasında tümör çekirdeği durumunda oldukça değişken olan şekil modellerine dayalı olarak üst üste binen çekirdekleri saptamak ve segmentlere ayırmak için aktif kontur tabanlı bir yaklaşım önerilmektedir 100 prostat ve 14 meme kanseri histoloji görüntüsü üzerinde kalitatif ve kantitatif değerlendirme sonuçları, modelin son teknoloji segmentasyon şemalarından (jeodezik aktif kontur ve Rousson şekil tabanlı model) kolayca daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur ve ortalama olarak görüntülerdeki üst üste binen/tıkalı yapıların %91'ne kadarını çözebilmiştir (Ali ve Madabhushi, 2012).

Wan vd. (2017) çalışmasında çekirdek segmentasyonu için geliştirilmiş bir hibrit aktif kontur modeline dayalı segmentasyon yöntemi önerilmiştir. Anlamsal düzeydeki özellikler, ne piksel ne de nesne düzeyi özelliklerle temsil edilemeyen ek özellik temsillerini öğrenebilen bir ESA mimarisi kullanılarak hesaplanmıştır.

Benzer şekilde Filipczuk vd. çalışmasında hücre çekirdek adaylarını tespit etmek için dairesel Hough dönüşümü kullanılmış, ardından makine öğrenimi ve Otsu eşikleme ile yanlış (negatif) / doğru (pozitif) çekirdek azaltma işlemi yapılmıştır. Sonuç olarak, %98,51 doğruluk değeri elde edilmiştir (Filipczuk vd., 2013). Elde edilen sonuçlar, bu yönteme dayanan bilgisayarlı bir tıbbi teşhis sisteminin değerli, doğru teşhis bilgileri sağlayarak etkili olacağını göstermiştir.

George vd. çalışmasında ise, sistolojik görüntülere dayalı olarak meme kanseri için akıllı bir uzaktan teşhis sistemi geliştirilmiştir. Görüntüdeki hücre çekirdeklerinin yerleri dairesel Hoguh dönüşümü ile tespit edilmiştir. Yanlış pozitif bulguların ortadan kaldırılması, Otus'nun eşikleme yöntemi ve bulanık C-ortalamalar kümeleme tekniği kullanılarak sağlanmıştır. Çekirdek sınırların bölütlemesi, işaretleyici kontrollü su havzası dönüşümünün uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Sonrasında akıllı bir meme kanseri sınıflandırma sistemi için çok katmanlı algılayıcı, olasılıksal sinir ağı, öğrenme vektörü niceleme ve destek vektör makinesi olmak üzere dört model kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre olasılıksal sinir ağı ve destek vektör makinesi yöntemleri daha güçlü olduğunu göstermiştir (George vd., 2013).

Meme kanserinde çekirdek tespiti ve sınıflandırması ile ilgili birçok araştırma türü olmasına rağmen, ESA kullanılarak yapılmış olan araştırma sayısı kısıtlıdır. Malon ve Cosatto çalışmasında renk, doku ve şekil bilgilerini kullanarak mitotik ve mitotik olmayan hücreleri sınıflandırmak için bir ESA sınıflandırıcısını kullanmıştır (Malon ve Cosatto, 2013). Benzer bir şekilde Wang vd. çalışmasında mitotik hücreleri tespit etmek için el yapımı ile tanımlanan özellikler ve ESA yöntemi ile öğrenilen özelliklerin bir kombinasyonunu kullanan kademeli bir sınıflandırıcı önerilmiştir (Wang vd., 2014).

Cruz-Roa vd. (2013) çalışmasında bazal hücreli karsinomun saptanması için, derin öğrenme yaklaşımları kullanılarak öğrenilen özelliklerin, önceden tanımlanmış bir özellik çantasına ve kanonik (ayrık kosinüs dönüşümü/dalgacık dönüşümü tabanlı) temsillere kıyasla daha üstün ve kararlı sonuçlar ürettiğini göstermiştir.

Mikroskopi görüntülerinde otomatik hücre sayımı ve tespiti oldukça önemlidir. Xie vd. (2018) çalışmasında görüntü boyunca bir hücre uzaysal yoğunluk haritasını geriletmek için ESA kullanılmıştır. Geleneksel tek hücre segmentasyon tabanlı yöntemlerin hücre kümelenmesi veya çakışmalarından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

ESA yönteminde; manuel özellik çıkarma yöntemleri ve geleneksel yaklaşımların tersine, sınıflandırma kaybı işlevlerinin optimizasyonu ile önemli ve faydalı özellikleri doğrudan eğitim görüntü yamalarından öğrenirler. Bu derin öğrenme modelleri, tıbbi görüntü analizi dahil olmak üzere farklı alanlarda ve özellikle histopatoloji görüntülerinde mükemmel performans elde edilebilir (Krizhevsky vd., 2012; Litjens vd., 2016). ESA, bir sınıflandırma sistemi tasarlamak için gereken alan bilgisinin azaltılmasına izin verir. Bu nedenle, yöntemlerin performansı kullanılan veri kümesine göre daha az önyargılıdır ve benzer ağ mimarileri farklı problemlerde iyi sonuçlar elde edebilir.

Görsel içeriğe, özellikle histopatolojik bölümlerden mikroskobik görüntülere dayalı görüntü sınıflandırması, genellikle büyük miktarda sınıf içi değişkenlik, yapısal-morfolojik çeşitlilik nedeniyle zengin geometrik yapıların varlığı ve karmaşık dokular gibi sorunlarla karşılaşan zorlu bir görevdir. Spanhol vd. çalışmasında Meme Kanseri Histopatolojik Veri Seti (BreaKHis) üzerinde evrişimsel sinir ağları mimarilerinden AlexNet (Krizhevsky vd., 2012) mimarisi kullanılarak sınıflandırma yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar eğitilmiş makine öğrenimi modellerine kıyasla ESA tarafından elde edilen gelişmiş doğruluğu gösterilmiştir (Spanhol vd., 2016).

Standart H&E ile boyanan kanserli dokunun histopatoloji görüntülerinde hücre çekirdeklerinin tespiti ve sınıflandırılması, hücresel heterojenite nedeniyle zorlu bir görevdir. Sirinukunwattana vd. (2016) çalışmasında uzamsal kısıtlı evrişimsel sinir ağı

(UK-ESA) önerilmiştir. UK-ESA, bir pikselin bir çekirdeğin merkezi olma olasılığını geriletir. Burada yüksek olasılık değerler, çekirdeklerin merkezinin yakınında konumlanmak için uzamsal olarak sınırlandırılabilir. Çekirdeklerin sınıflandırılması için ise saptanan hücre çekirdeklerinin sınıf etiketini daha doğru bir şekilde tahmin etmek için aktivasyon fonksiyonu olarak softmax kullanılarak ESA ile birleştirilmiş yeni bir Komşu Topluluk Belirleyicisi (NEP) önerilmişlerdir. Sonuç olarak önerilen UK-ESA ve NEP'in ortak tespiti ve sınıflandırılmasında F1 skor değeri 0,692 olarak elde edilmiştir.

Rakhlin vd. çalışmasında meme kanseri histolojik görüntü sınıflandırması için derin evrişimli sinir ağlarına dayalı bir hesaplama yaklaşımı geliştirmişlerdir. Hematoksilen ve eozin ile boyanmış meme histoloji mikroskobu görüntü veri seti, ICIAR 2018 Göğüs Kanseri Histoloji Görüntülerine İlişkin Büyük Zorluk'un bir parçası olarak sağlanmıştır. Çalışmada, birkaç DNN mimarisi ve ROC eğri altındaki alan (AUC) kriterleri kullanılarak duyarlılığı %96,5 ve özgüllüğü ise %88,0 değerini elde etmişlerdir (Rakhlin vd., 2018).

Vink vd. çalışmasında, makine öğrenimi ile tasarlanmış verimli bir çekirdek detektörü önerilmiştir. Uygulanan her lekeyi yeniden yapılandırmak için renk ters evrişimi uygulanmıştır. Daha sonra, çekirdek görünümündeki farklı özelliklere odaklanan iki dedektör oluşturmak için geniş bir özellik seti oluşturulmuştur ve seçim sırasında her özelliğin hesaplama maliyetinin dahil edilmesi sağlanarak AdaBoost değiştirilmiştir. İki dedektörün çıktıları, tespit edilen çekirdeklerin sınırlarını iyileştirmek için global olarak optimal bir aktif kontur algoritması ile birleştirilir. İmmünohistokimya ile boyanmış meme dokusunun 51 görüş alanı görüntüsüne ve görüş alanı başına 1 saniyede tam bir analize dayalı olarak %95 (görüş alanı başına ortalama 58 yanlış bulunan nesne) algılama oranı ile, çekirdek dedektörünün yapışkan performans gösterir ve (histo) patolojik görüntülerin otomatik olarak değerlendirilmesinde bir dizi uygulamayı etkinleştirebileceği görülmüştür (Vink vd., 2013).

Farklı araştırmacılar tarafından meme kanseri histoloji görüntüleri, üç farklı şekilde sınıflandırmasına odaklanmışlardır. Örneğin, hem Brook vd. (2008) hem de Zhang (2011), meme kanseri doku görüntülerini "normal", "in situ karsinom" ve "invaziv

karsinom" olarak sınıflandırma amacıyla İsrail Teknoloji Enstitüsünden (Krizhevsky vd., 2012) alınan bir veri seti kullanmışlardır.

Brook vd. (2008), birden fazla eşik değeri kullanarak her bir görüntüyü ikiye ayırmış ve destek vektör makinesi (SVM) sınıflandırıcısını eğitmek için bağlantılı bileşen istatistiklerini kullanmışlardır. Çalışma sonucunda, %93,4 ortalama doğruluk elde edilmiş, ayrıca görüntülerin %20'sini eleyerek doğruluk değerini %96,4'e yükseltmişlerdir.

Mikroskobik biyopsi görüntülerinin doğru ve güvenilir sınıflandırılması, bilgisayar destekli meme kanseri tanısında önemli bir konudur. Zhang vd. (2011) çalışmasında yerel ikili desen (LBP) doku analizinin curvelet dönüşümü ile birleştirerek bir özellik tanımlama yaklaşımının etkinliği araştırılmıştır. LBP doku özelliklerini verimli bir şekilde tanımlarken, curvelet dönüşümü özellikle kenar bilgisi açısından zengin parçalı düzgün görüntülerin temsili için uygundur. Sınıflandırma güvenilirliğini artırmak için reddetme seçeneklerine sahip iki farklı rastgele altuzay sınıflandırıcı topluluğunun seri olarak birleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre her toplulukta 30 temel sınıflandırıcıdan oluşan önerilen sistemden %0,8 reddetme oranı ile %97 yüksek sınıflandırma doğruluğu elde edilir.

Jha vd. (2020), tıbbi görüntüler için anlamsal segmantasyon kullanmıştır ve daha fazla anlamsal bilgiyi verimli bir şekilde yakalamak için, alt kısma başka bir U-Net eklemişlerdir. Ayrıca, ağ içerisindeki bağlamsal bilgileri yakalamak için Atik Uzaysal Piramit Havuzlaması (ASPP), DoubleU-Net değerlendirmelerinde ise kolonoskopi, dermoskopi ve mikroskopi gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerini kapsayan dört farklı tıbbi segmentasyon veri seti kullanmışlardır. Veri kümelerinde üretilen cesaret verici sonuçlar, DoubleU-Net'in Derin Öğrenme modellerinin genelleştirilebilirliğini ölçmek için hem tıbbi görüntü segmentasyonu hem de çapraz veri seti değerlendirme testleri için güçlü bir temel olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Cao ve Lin çalışmasında, tıbbi görüntü analizi için yeni ve yoğun bir şekilde bağlantılı semantik segmantasyon yaklaşımı olan geçiş toplama ağına (CAggNet) dayalı semantik segmentasyon kullanmıştır. Modellerinde, geçiş toplama ağı, derin katman

birleştirme fikrini geliştirerek, anlambilimsel ve uzamsal bilgi füzyonunda önemli yenilikler yapmıştır. CAggNet'te, genel U-Net'in basit atlama bağlantı yapısı, yeni bir yuvalanmış atlama bağlantısı biçimi olan çok düzeyli aşağı örnekleme ve yukarı örnekleme katmanlarının toplamaları ile değiştirilmiştir. Bu toplama mimarisi, ağın semantik segmantasyonde hem kaba hem de ince özellikleri etkileşimli olarak birleştirmesini sağlamıştır (Cao ve Lin, 2020).

Vuola vd. çalışmasında çekirdek bölümleme görevinde iki popüler segmentasyon çerçevesini, U-Net ve Mask-RESA'yi karşılaştırmak için bir yöntem önermişlerdir.U-Net, özellikle biyomedikal göntüler üzerinde daha iyi bir bölütleme yapılması için kullanılır. Mask-RESA ise, görüntüdeki nesneler algılanır, her nesnenin sınırlayıcı kutusu ve kutudaki piksel bilgileri ayrı ayrı işaretlenir. Bu nedenle, her iki modeli de önemli bir farkla geride bırakabilecek ve en iyi çekirdek segmentasyonunu hedeflerken göz önünde bulundurulması gereken tahminlerini birleştirmek için bir topluluk modeli geliştirmişlerdir. U-Net için 0,285 Dice; 0,502 hassasiyet; 0,385 geri çağırma değeri elde edilmiştir. Mask-RESA için 0,236 Dice; 0,698 hassasiyet ve 0,405 geri çağırma değerleri elde etmişlerdir. Bu yöntemleri birleştirerek Dice için 0,289; kesinlik için 0,586 ve geri çağırma için 0,442 değerini elde ettikleri bir topluluk modeli geliştirilmiştir (Vuola vd., 2019).

You vd. çalışmasında medikal görüntü piksel segmentasyonu için çok seviyeli düzeltme ağı (MC-Net) adı verilen yeni bir derin evrişimli ağ modeli önerilmiştir. Bu ağ modelinin çekirdeği, bir kodlayıcı ağı, bir çoklu maksimum havuzlama entegrasyon modülü, bir çapraz çok ölçekli ters evrişim kod çözücü ağı ve bir piksel düzeyinde sınıflandırma katmanı olmak üzere dört bölümden oluşur. Kaggle veri seti temel olarak ikili sınıflandırma problemini çözmek için kullanıldığından, bir modelin performansını değerlendirmek için Doğruluk, Kesinlik, F-Ölçü, Duyarlılık, Özgüllük ve Dice puanı olmak üzere altı değerlendirme göstergesi kullanılmıştır. Sonuçlar şu şekildedir: 98,16 doğruluk; 93,21 duyarlılık; 98,80 özgüllük; dice değeri 98,81 ve kesinlik değeri 91,49 olarak bulunmuştur (You vd., 2020).

Lin vd. (2020) çalışmasında tıbbi görüntü analizi için yeni ve yoğun bir şekilde bağlantılı anlamsal segmentasyon yaklaşımı olan Çapraz Yığışım Ağı (CaggNet) önerilmiştir Çapraz kümeleme ağı, derin katman kümelenmesinden gelen fikri

geliştirir. Ayrıca anlamsal ve mekansal bilgi füzyonunda önemli yenilikler sunar. CaggNet'te, genel U-Net'in basit atlamalı bağlantı yapısı, iç içe atlamalı bağlantının yeni bir biçimi olan çok düzeyli aşağı örnekleme ve yukarı örnekleme katmanlarının kümeleriyle değiştirilir. Bu toplama mimarisi, ağın anlamsal segmentasyonda etkileşimli olarak hem kaba hem de ince özellikleri birleştirmesini sağlar. U-Net ile karşılaştırıldığında, önerilen mimarinin F1 puanında ortalama %0,94 ve Birleşimlerin Kesişimi (IoU) ölçüt değeri olarak %1,56 elde edilmiştir. IoU, piksel temelli bir ölçüttür ve bölütleme performansı değerlendirilirken sıklıkla başvurulur. UNet++ ile olduğu gibi, CAggNet F1 puanı ve IoU'da ortalama %0,70 ve %1,18 puanlık bir iyileşme sağlanmıştır. Bu sonuçlar, önerilen mimarinin 2018 Data Science Bowl çekdirdek algılama veri kümesi ve Toronto, Kanada'ki Sunnybrook Sağlık Bilimleri Merkezi'nden elde edilen MICCAI çevrimiçi olarak kamuya açık olan MICCAI 2015 veri kümesi üzerindeki etkinliğini kanıtlamıştır.

3. DERİN ÖĞRENME VE ANLAMSAL SEGMENTASYON

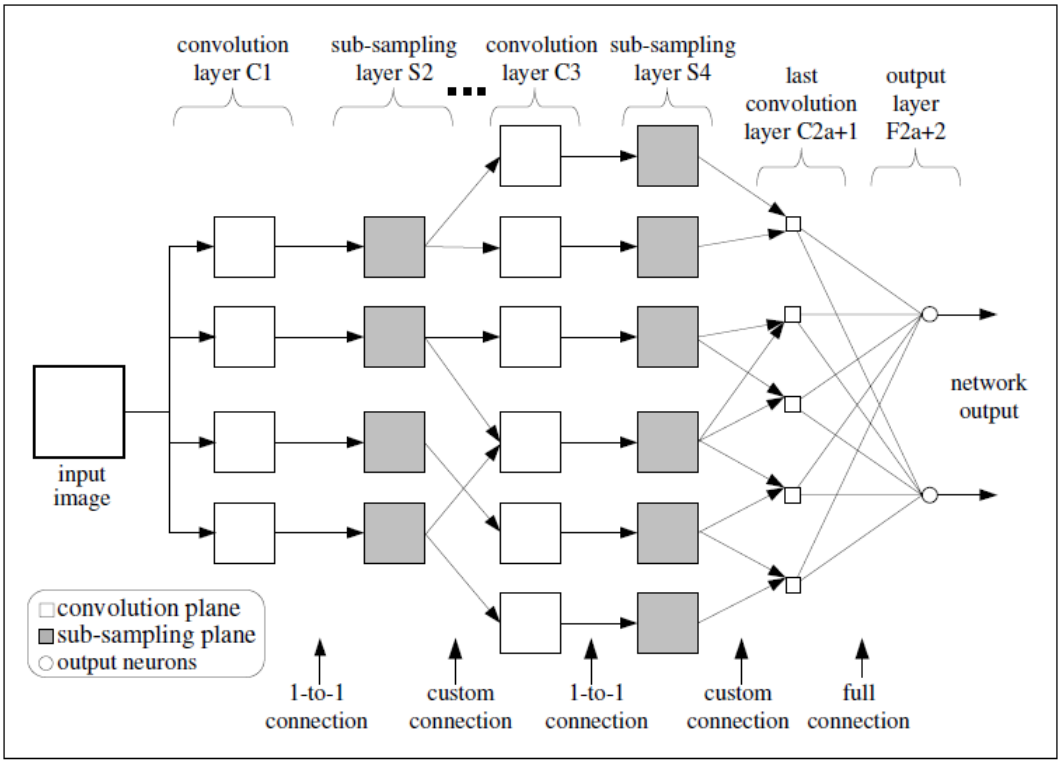
3.1 Evrişimsel Sinir Ağları

ESA, görsel sistem yapısından alınan derin öğrenme için bir mimaridir. Görüntü işleme uygulamalarıyla ilgili klasik makine öğrenimi tekniklerinden daha iyi performans gösterdiği kanıtlanmıştır. Bunun nedeni, ESA ile görüntüdeki her bir pikselin kullanılması yerine, filtreler ile esas ayırt edici noktalar ele alınıp farklılıklar ve dolayısıyla sınıflandırmalar daha az ayırt edici veri ile daha kolay yapılmaktadır. Böylelikle önemli özellikleri herhangi bir insan denetimi olmadan otomatik olarak algılamasıdır.

ESA mimarisinin iki ana dönüştürme türü vardır. Birincisi, piksellerin bir filtre veya çekirdek ile evrildiği evrişimdir. Bu adım, görüntü yaması ile çekirdek arasındaki iç çarpımı sağlar. Filtrelerin genişliği ve yüksekliği ağa göre ayarlanabilir ve filtrenin derinliği girişin derinliği ile aynıdır. İkinci bir önemli dönüşüm, birçok türde olabilen (maks_ortalama, min_ortalama ve ortalama_birleştirme) ve ihtiyaca göre kullanılan alt örneklemedir.

ESA, birden fazla eğitilebilir çok katmanlı seviyeden oluşan derin sinir ağıdır. Derin sinir ağları, yapay sinir ağlarının yapısal olarak daha derinleşmiş ve genişlemiş hali olarak tanımlanmaktadır. Özellik haritaları, her seviye için girdi ve çıktıyı temsil eden dizi setleridir (LeCun vd., 1998). Girdi renkli bir görüntü ise, her özellik haritası, girilen görüntünün renk kanalını tutan iki boyutlu bir dizi olacaktır, videolar için bu üç boyutlu bir dizidir ve ses girişi için tek boyutlu bir dizidir. Girdideki her konumdan özellikler dışa aktarılacak ve çıktı düzeyinde çıktı olarak sunulacaktır.

Genel olarak, her seviye aşağıdakileri içerir: İlk olarak, doğrusal olmayan bir katman yer almaktadır. İkincisi, bir filtre bankası katmanı ve son olarak, bir özellik havuzu katmanı vardır. Birkaç evrişim ve havuzlama katmanından sonra, tek veya birden çok tam bağlı katman mevcut olacaktır. Şekil 3.1'te bir evrişimsel ağın yapısı gösterilmiştir (LeCun vd., 1990).



Şekil 3.1 ESA yapısı

ESA, bir evrişim katmanı ve havuzlama katmanı kullanan bir sinir ağıdır. Evrişim katmanı, özellikleri ayıklamak için bir alanı veya giriş verilerinde sıkışmış bir öğeyi daha küçük bir alana dönüştürür. Bu dönüşüm, giriş verileriyle ağırlıkları çarpmakla aynı olan bir alanı filtreleyerek yapılır. Havuzlama katmanı, bir alandaki en yüksek değere sahip verileri seçer. Bu katmanlar, sınıflandırma girdisinden önemli bir özellik çıkarmak için hareket ederler (Cao ve Lin, 2020; Dabeer vd., 2019; Hollandi vd., 2020).

Havuzlama filtresinin boyutu kullanıcı tarafından ayarlanabilir ve genellikle tek sayı olarak alınır. Havuzlama katmanı, verilerin boyutunu düşürmekten sorumludur ve aşırı uyumu azaltmak için oldukça kullanışlıdır. Evrişim ve havuz katmanlarının bir kombinasyonunu kullandıktan sonra çıktı, verimli sınıflandırma için tamamen bağlı bir katmana beslenebilir. Evrişimli sinir ağı, ileri beslemeli bir sinir ağının uzaysal bir durumudur, bilgi girişten çıktıya doğru ilerler. Bir evrişim sinir ağının temel tasarımı, iki boyutlu görüntüleri işlemeye dayanır. ESA; evrişim katmanı, alt örnekleme katmanı ve çıktı katmanı olarak üç ana katmandan oluşur.

ESA, otomatik medikal görüntü segmentasyonu için en gelişmiş performansı göstermektedir. Anlamsal segmentasyon görevleri için piksel bazlı tahmin için uçtan uca eğitilmiş derin öğrenme mimarilerinden birisi Tam Dönüşümlü Ağdır. U-Net, biyomedikal görüntü segmentasyonunde en popüler ve başarılı derin öğrenme modellerinden biridir (Menteşe ve Hançer, 2020; Ronneberger vd., 2015). U-Net mimarisi, analiz yolu ve sentez yolu olmak üzere iki bölümden oluşur. Analiz yolunda derin özellikler öğrenilir ve sentez yolunda öğrenilen özelliklere göre segmentasyon yapılır. Ek olarak, U-Net atlama bağlantıları kullanır (Ozturk vd., 2020). Atlama bağlantısı, ağın daha önceki bir kısmından sonraki bir kısmına yapılan bir bağlantıdır ve bilgi aktarılır. Atlama bağlantısı, yoğun özellik haritalarının analiz yolundan sentez kısmındaki karşılık gelen katmanlara yayılmasına izin verir. Bu şekilde, uzamsal bilgi daha derin katmana uygulanır ve bu da önemli ölçüde daha doğru bir çıktı segmentasyon haritası üretir. Bu nedenle, U-Net'e daha fazla katman eklemek, ağın daha iyi çıkış segmentasyon maskelerine yol açan daha temsili özellikleri öğrenmesine olanak tanır (Jha vd., 2006).

3.2 Sinir Ağı Modellerinde Öğrenme

Sinir ağı modellerinin incelenmesi, sinirbilim ve uygulamalı matematiğin bir kombinasyonudur. İlk olarak 1943'de McCulloch ve Pitts tarafından yayınlanan bir çalışmada nöronların modellenmesi gösterilmiştir. Bu çalışmada, bir nöronu ikili çıktılı bir eşik mantık birimi olarak tanımlamış ve bu birimlerin toplu olarak karmaşık örüntüler üretebilme derecesi incelenmiştir (McCulloch ve Pitts, 1943). 1949 yılında Hebb tarafından yapılan başka bir çalışmada ise bir nöronun diğeri üzerindeki etkisinin, aralarındaki sinaptik bağlantının gücüyle orantılı olması gerektiğini öne sürmüştür (Hebb, 1949). Bu düşünce 1957'de Rosenblatt tarafından algılayıcı olarak bilinen bir hesaplama modeline dahil edilmiştir. Algılayıcı, McCulloch-Pitts mantık birimlerine benzer, ancak girişlerin sayısal olarak ağırlıklandırılması ve birim, giriş verileri için bir kategori, bir hata payı veya tahmin ile doğru cevap arasındaki bir mesafe hakkında bir tahmin yaptığında ağırlıkları ayarlamak için kullanılır, böylece bu girdiye ilişkin gelecekteki tahminlerin doğru olma olasılığı daha yüksektir (Rosenblatt, 1957). Algılayıcının bu uyarlanabilir yeteneği, yalnızca sınırlı bir ölçüde hesaplama genellemesi eklemektedir. Pratik zorluklardan biri, algılayıcı girdinin,

mantık biriminin farklı girdi sınıflarını başarılı bir şekilde ayırt edebilecek şekilde yüksek düzeyde işlenmesini gerektirmesidir. Ham veriyi belirli girdi özelliklerine dönüştürmek için bu alıştırma karmaşık ve teorik bir görev olabilir (Hinton, 1990). Ayrıca, algılayıcı ile çözülebilecek sorun türleri sınırlıdır (Minsky ve Papert, 2017). Boyutsallığı yüksek verilerle uğraşmak için mücadele ederler (Bengio vd., 2006; Duda vd., 2012).

Algılayıcılarda öğrenmeyi optimize eden özelliklerin incelik ve karmaşıklığı, araştırmacıları bu özellikleri öğrenmeye yönelik bir teknik geliştirmeye yönlendirmiş ve bunları manuel olarak oluşturma ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Geri yayılım olarak bilinen bu algoritma, yalnızca karar birimlerinin değil, ham verilerdeki özellikleri algılayan başka bir katmanın da ağırlıklarını öğrenir (Dreyfus, 1962; Rumelhart vd., 1986). Kısacası, geri yayılım algoritması, birçok mantık birimi katmanının ağırlıklarını öğrenmeyi mümkün kılar.

Derin Öğrenme, yapay sinir ağları adı verilen beynin yapısı ve işlevinden esinlenen algoritmalarla ilgili bir makine öğrenimi alt alanıdır. Derin öğrenme, manuel özelliklerden kaçınarak özellikleri doğrudan giriş verilerinden öğrenme olasılığını araştırır. Derin öğrenmenin temel kavramı, üst düzey özelliklerin verilerin daha soyut anlamlarını temsil etmesini amaçlayan birden çok temsil düzeyini keşfetmektir (Spanhol vd., 2016).

Bir ESA, birbirini izleyen evrişimli ve maksimum havuz katman çiftlerinden oluşan ve ardından birkaç tam bağlantılı katmandan oluşan ileri beslemeli bir ağdır. Giriş görüntüsünün ham piksel yoğunlukları bu genel, hiyerarşik özellik çıkarıcıdan geçirilir. Ürettiği özellik vektörü, tamamen bağlı katmanlara göre sınıflandırılır. Tüm ağırlıklar, eğitim seti üzerindeki yanlış sınıflandırma hatasını en aza indirerek optimize edilir (Cireşan vd., 2013).

3.2.1 Geri Yayılım Algoritması

Geri yayılımın çalışma şekli, Şekil 3.6'daki gösterildiği gibi yeniden üretilmiş olan ağ kullanılarak açıklanabilir. (Duda vd., 2012). Girdi x_1, x_2, ..., x_d öğrenmek istediğimiz verinin, çıktı $\hat{z}_1$, $\hat{z}_2$, ..., $\hat{z}_c$ ise girdi verisiyle ilişkilendirilmiş z_1, z_2, ..., z_c etiketinin bir

temsilidir. Örneğin, girdi, bir görüntüye ait gri ölçekli piksel değerlerinin bir vektörü olabilir ve çıktı, bu görüntüdeki belirli bir nesneyi etiketleyen ikili bir vektörü temsil edebilir. y_1, y_2, ..., y_n katmanına *gizli katman* ve bununla giriş katmanı arasındaki bağlantılar, giriş verilerindeki özelliklerin tespit edilmesinden sorumlu olacaktır. Geri yayılımın ilk adımı ileri beslemeli geçiştir; tüm x_i giriş değerleri sırasıyla kendi ağırlıkları olan w_{ij} çarpılır, sonra gizli katmandaki her y_j nöronu için ağırlıklı girdiler toplanır ve doğrusal olmayan *aktivasyon* fonksiyonu toplama uygulanır (y_j *değeri*). Aktivasyon fonksiyonu, her gizli nöronun çıktısını veya durumunu belirler. Gizli katmanın durumları daha sonra bir sonraki katmanın girdileri olarak ele alınır ve süreç, Denklem 3.1 ve Denklem 3.2'deki her bir çıkış nöronunun durumunu belirlemek için tekrarlanır.

$$y_j = \sum_{i=1}^{d} x_i w_{ji} + x_{j0} \qquad \hat{z}_k = \sum_{i=1}^{d} y_j w_{kj} + y_{k0} \tag{3.1}$$

$$\hat{z}_k = \sum_{j=1}^{n_h} w_{kj} \left(\sum_{i=1}^{d} w_{ji} x_i + x_{j0} \right) + w_{k0} \tag{3.2}$$

Aktivasyon fonksiyonları sinir ağlarında kilit bir rol oynar. Bu tez çalışmasında aktivasyon fonksiyonu olarak Doğrultulmuş Lineer Birim (ReLU) kullanılmıştır. ReLU, güçlü biyolojik ve matematiksel temellere sahip olan bir aktivasyon fonksiyonudur. Sıfır (0) eşik değerleriyle çalışır. Yani girişi pozitifse doğrudan çıkaracak, aksi takdirde sıfır verecek olan parçalı doğrusal bir fonksiyondur. Birçok sinir ağı türü için varsayılan etkinleştirme işlevi haline gelmiştir, çünkü onu kullanan bir modelin eğitilmesi daha kolaydır ve genellikle daha iyi performans elde edilir (Wang vd., 2020).

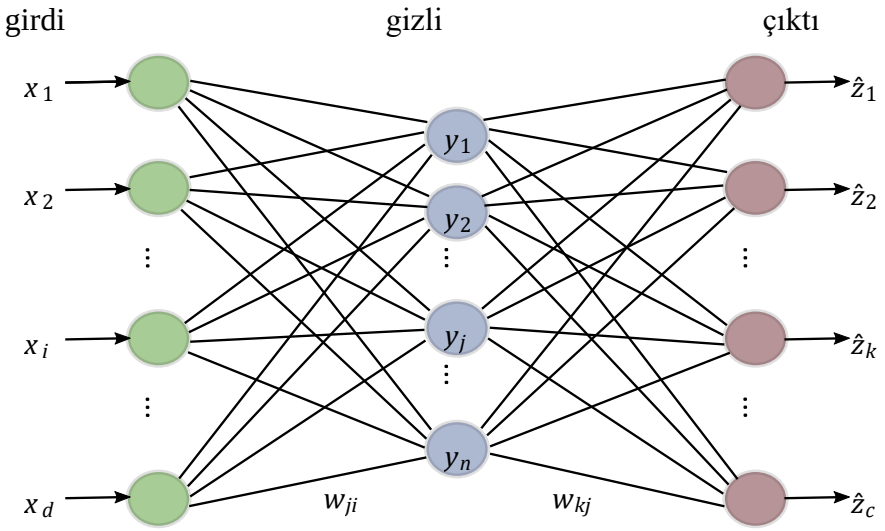
Sigmoid fonksiyonunun eğrisi, yaygın bir doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonudur. Sigmoid fonksiyonunun eğrisinden, bu fonksiyon yumuşak doygunluk özelliğine sahiptir. Yani, girdi çok büyük veya çok küçük olduğunda grafiğin eğimi sıfır olma eğilimindedir. Fonksiyonun eğimi sıfıra yakın olduğunda, alttaki ağa geçen gradyan çok küçük olur ve bu da ağ parametrelerinin etkin bir şekilde eğitilmesini

zorlaştıracaktır. Bu arada, bu fonksiyonun çıktısı nedeniyle ağırlık güncelleme yönü sadece bir yöne her zaman pozitiftir, bu da yakınsama oranını etkileyecektir (Wang vd., 2020).

Geri yayılmadaki amaç, bir hata ölçüsünü en aza indirmektir. Çıktı durumları arasındaki $J(\mathbf{w})$ ve $\hat{z}$, z hedef değerleridir (Denklem 3.3). Kayıp fonksiyonu olarak da adlandırılan standart bir hata ölçüsü Öklid mesafesidir (Duda vd., 2012).

$$J(\boldsymbol{w}) \equiv \frac{1}{2}\sum_{k=1}^{c}(z_k - \hat{z}_k)^2 = \frac{1}{2}\|\boldsymbol{z} - \hat{\boldsymbol{z}}\|^2 \tag{3.3}$$

Hatayı en aza indirmek, nöronlar arasındaki bağlantıların hatanın türevine göre ağırlıklara bağlı olarak değiştirildiği gradyan-iniş yoluyla gerçekleştirilir $\triangle \boldsymbol{w} = -\eta \frac{\partial J}{\partial \boldsymbol{w}}$. Parametre η her güncellemenin boyutunu kontrol eden öğrenme hızıdır.



Şekil 3.2 Standart ileri beslemeli sinir ağı

Bir dizi faktör seçim etkinleştirme işlevini etkileyebilir, ancak örneğin sıfır civarında düzgün türevlere sahip olmak uygundur, örneğin f = tanh (x), çünkü bu, ağırlık değerleri çok küçük olduğunda ağ davranışını dengelemeye yardımcı olur. f ve f' fonksiyonları sırasıyla Denklem 3.4 ve 3.5'te gösterilmiştir.

$$f(x) = a\tanh(\beta \cdot x) = a\frac{1 - \exp(-2\beta \cdot x)}{1 + \exp(-2\beta \cdot x)} \tag{3.4}$$

$$f'(x) = \frac{\beta}{a}[a + f(x)][a - f(x)] \tag{3.5}$$

Hata gradyanı, ilk olarak çıktı katmanındaki her bir nöronun ağırlıklarına göre ve daha sonra gizli katmandaki her bir nöronun ağırlıklarına göre belirlenir (Denklem 3.6 ve Denklem 3.7). Eğimdeki en dik iniş yönü ağırlıkları güncellemek için kullanılır:

$$\triangle w_{kj} = -\eta(z_k - \hat{z}_k)f'(\hat{z}_k) \cdot y_i \tag{3.6}$$

$$\triangle w_{ji} = -\eta \left[f'(y_j) \sum_{k=1}^{c} (w_{kj})(z_k - \hat{z}_k)f'(\hat{z}_k)) \right] x_i \tag{3.7}$$

3.2.2 Biyolojik Olarak Kabul Edilebilir Geri Yayılım

Son literatürdeki çalışmalar, sinirsel temsillerin oldukça dinamik olduğunu, belirli nöronların kararlı aktivasyonundan ziyade, birbirine bağlı nöron popülasyonlarının ortak dalgalanan aktivitesinde görevlerin, uyaranların ve komutların birçok yönünü kodladığını göstermektedir. Neredeyse kaotik rejimde çalışan tekrarlayan sinir ağlarına dayalı modeller, benzer dinamikleri yakalamak için çok uygun görünüyor. Bu nedenle, bu tür modeller, nöral popülasyonların çalışma belleği, motor kontrol ve algısal karar verme dahil olmak üzere çeşitli hesaplama problemlerini çözdüğü mekanizmaları araştırmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu tekrarlayan modelleri eğitmek için yaygın olarak kullanılan yöntemler genellikle biyolojik olarak makul değildir.

En yaygın eğitim yöntemleri, biyolojik olmayan bir algoritmanın (genellikle bir geri yayılım veya gerileme biçimi) ağın çıkışı ile hedef çıkış sinyali arasındaki farkı en aza indirdiği denetimli öğrenmeye dayanır.

Bu algoritmaların biyolojik olmayan doğasının yanı sıra, sürekli bir denetim sinyali gereksinimi, performansla ilgili tek bilgi kaynağının geçici olarak seyrek ödüller olduğu çoğu davranışsal görevle taban tabana zıttır genellikle bunlara neden olan eylemlerle ilgili olarak ertelenir (Mutalik, 2019).

3.2.3 Denetimsiz Öğrenme

Biyolojik olarak makul geri yayılmadaki tartışma noktalarından biri, standart geri yayılımın bir denetimli öğrenme biçimi olduğudur, yani bir ağa yapılan her girdi, girdi verisi hakkında *önsel* bir bilgiyi temsil eden bir etiketle ilişkilendirilir. Başka bir deyişle, öğrenmeden önce verilerin bir sınıflandırması zaten yapılmıştır. Ancak biyolojik beynin duyusal girdi verisi etiketlerine *önsel* bir erişimi yoktur. Aksine, beyin duyusal verilerin doğasında bulunan bağlam ve yapıdan hareket etmelidir. Ayrıca, duyusal girdi dışında mevcut bilgi kaynağı yoktur. Beyin 10^{14} ila 10^{15} arasında bağlantıya sahiptir ve bu sayıda parametreye uyacak kadar büyük tek kaynak veri duyusal girdidir (Hinton, 2007). Yani asıl zorluk, verinin yapısından öğrenmektir. Belki de bunu yapmanın en temel ve en yaygın yöntemi, önce verileri kodlayan ve ardından verileri kodlamadan yeniden yapılandıran bir ağ oluşturmaktır, buna otomatik kodlayıcı denir. (Hinton ve Zemel 1994). Standart bir otomatik kodlayıcıda ağ, gizli katman(lar)daki nöronlar aracılığıyla yüklenilmiş verileri sıkıştırmak için bir dizi kural oluşturarak girdi değerlerini yeniden üretmeyi öğrenir. Gizli birimleri çalıştıran ağırlıkların konfigürasyonu, tipik olarak girdi verilerinde bulunan özelliklerin algılanmasına yönelik kuralları belirler. Otomatik kodlayıcılar birden fazla katmana sahip olacak şekilde istiflenebilir. Bu, bir otomatik kodlayıcının birbiri ardına eğitildiği ve birinin çıktısının diğerinin girdisi olduğu bir tür katman tabanlı eğitimle yapılır. Tek bir ileri beslemeli ağ oluşturmak için bir dizi eğitimli otomatik kodlayıcı açılabilir (Hinton ve Salakhutdinov, 2006).

Ham verilerden bir denetim sinyali elde etmenin başka bir yöntemi, yerel olarak çıkarılan özellikleri daha geniş bir bağlamdan gelen tahminlerle hizalamaktır. Bu, kelimeden vektöre (word2vec) algoritmasının arkasındaki fikirdir (Tomas vd., 2013). Word2vec, anlamsal olarak benzer kelimelerin vektör uzayında birbirine daha yakın olmasını sağlayacak şekilde kelimelerin vektör temsillerini öğrenmek için bir yöntemdir. Süreç, bir kelime veya n-gram çevresindeki bağlamı tahmin etmek için çok katmanlı bir ağ kullanır. Bir n-gram, bir dizi içindeki *n* kelimenin bitişik bir alt dizisidir. Ağdan tahmin etmesi istenen belirli bir n-gram etrafındaki bağlam, n-gram'dan önce gelen bir dizi kelime ve onu takip eden bir küme ile verilebilir (Tomas vd., 2013). Bu şekilde cümledeki her kelime için bağlam verilir ve bir külliyatın veya

belge gövdesinin her dizisindeki her n-gram için birçok kez bir bağlam tahmini yapılır. Ağ, kelimeleri gizli vektör uzayında konumlandırma eğiliminde olan ilginç bir özelliğe sahiptir, böylece benzer anlama sahip kelimeler gizli temsillerinde birbirlerine daha yakın olurlar (Tomáš vd., 2013). Gizli boşluktaki mesafe, iki kelimenin gizli vektör gösterimi arasındaki açının kosinüsü olarak alınabilir. Kelime vektörleri arasındaki açı 0'a yaklaştıkça kosinüs değeri 1'e yaklaşmaktadır. Böylece iki kelime anlam açısından ne kadar yakınsa, kosinüs mesafesi 1'e o kadar yakın olur. Kosinüs mesafesi toplamsal bir özelliktir, bu nedenle aralarındaki kosinüs mesafesini alarak iki dizi arasındaki benzerliğin kaba bir tahminini elde etmek mümkündür.

3.2.4 Ani Yükselişler ve Gerçek Değerlerin Karşılaştırılması

Nöronların hesaplama modellerindeki aktiviteleri tipik olarak gerçek değerlidir, oysa biyolojik nöronlarda, soma dışında bir nörondan diğerine seyahat eden çoğu sinyal eşik olarak ya hep ya da hiç artış olayları olarak iletilir. Sonuç olarak, geri yayılımın ikili iletişim modunun kullanıldığı modellerde gerçekten iyi çalıştığı ortaya çıkmıştır. (Hinton 2007).

$$f(x) = \frac{1}{1 + \exp^{-x}} \tag{3.8}$$

Denklem 3.8'deki lojistik işlevi gibi 0 ile 1 arasında bir etkinleştirme işlevi verildiğinde aktivasyon eşiği aşarsa bir adet 1 iletilir ve aksi halde bir adet 0 iletilir, böylece rastgele bir eşik ayarlanabilir. Bu tür bir iletişim, ağa gürültü ekler ve bu da verilerdeki daha genel özellikleri öğrenmesine yardımcı olabilir (Rifai vd., 2011; Vincent vd., 2010). Benzer bir etki, *bırakma* olarak bilinen bir ağ eğitim tekniğinde de gösterilmiştir. Bırakmada rastgele seçilen belirli sayıda nöron kapanır ve herhangi bir bilgi iletmez, eğitim sürecinden çıkarılır. Bu, ağı uyum sağlamaya zorlar ve herhangi bir nörona çok fazla güvenmemeyi öğrenir. Eğer bir ağın gizli katman(lar)ında H nöronu varsa, bırakma ağı etkili bir şekilde 2^H farklı model mimarilerinden örneklem yapmaya zorlar. Mimariler ağırlıkları paylaşır, ancak ağın herhangi bir modele çok fazla güvenmemesi için yeterince bağımsız olmalıdır. Bu, ağın daha genel bir veri modeli öğrenmesine yardımcı olur (Srivastava vd., 2014).

3.2.5 Birden Çok Sinyal İletmek

Geri yayılımın beyinde çalışması için, nöronların biri ileri geçişteki durum ve diğeri geri geçişteki hata için olmak üzere iki farklı sinyal gönderebilmesi gerekir. Bu varsayımsal ikili sinyal mekanizması, bir sensörimotor sinyalin bir öngörü oluşturma amacına sahip bir sonuç sinyali ile iletildiği bilinen doğal deşarj fenomenine benzer (Sperry, 1950). Örneğin, okülomotor kortikal alanlarda görsel sakkadlar tetiklendiğinde, frontal kortekse, yaklaşan sakkadın beklentisiyle doğal bir akıntı gönderildiği ve böylece hızlı hareket eden bir görsel sahneye rağmen algı stabilize edilebildiği görülmektedir. (Pierrot-Deseilligny vd., 1995; Sommer ve Wurtz, 2006). Sonuç çıkarımı hayvanlar aleminde gözlemlenmiştir (Crapse ve Sommer, 2008). Örneğin, elektrikli balıklar, diğer elektrikli balıklar tarafından üretilen benzer sinyalleri ayırt etmelerine olanak tanıyan elektro lokasyon ve elektro iletişim sinyallerinden geri bildirimi tahmin etmek için sonuç çıkarımını kullanır (Bell, 1989). Biyolojik sinir ağlarında hata yayılmasının temelinde bir sonuç çıkarımı devresine benzer bir mekanizma yatıyor olabilir.

3.3 Derin Tekrarlayan Sinir Ağları

Standart tekrarlayan ağlar, bilgileri saklayabilecekleri süre açısından sınırlıdır (Bengio vd., 1994). Yinelenen ağları eğitmenin özyinelemeli bir prosedür olması nedeniyle, giriş dizisinin uzunluğunun uzatılması, U ve W ağırlıklarına yapılan güncellemelerin sayısını katlanarak artırır. Bu, ağ çok fazla adım için kararlı bir duruma gelirse öğrenmeyi zorlaştırır, çünkü ardışık güncellemeler ağırlık değerlerini azaltma eğilimindedir. Bu, gradyan genellikle sıfıra doğru eğilim gösterir, bu durumda kısa vadeli bağımlılıklar ağı güçlü bir şekilde etkileyebilir ve değerli bilgilerin üzerine yazabilir. (Bengio vd., 1994). Örneğin, *Çocuk hızlıydı ve bütün gün koşabilirdi* cümlesi içinde, *koşabilirdi* kelimesi bağlamdan oldukça kolay bir şekilde tahmin edilebilir. Ama *Çocuk hızlı olabilirdi, ama yüzmeyi tercih etti, bu yüzden asla koşmadı* gibi uzun bir cümlede, ağın mesajı anlamak için ilk birkaç kelimenin bilgisini saklayarak bir bağlam elde etmesi çok daha zordur. Uzun cümleyi işlemek için birçok katmana sahip olan standart bir tekrarlayan ağ, muhtemelen cümlenin ortasında bir yerde zayıflatılmış gradyanlara ve bilgi kaybına maruz kalacaktır.

1997 yılında Hochreiter ve Schmidhuber tarafından bilgiyi tekralayan geri yayılımla uzun süre boyunca saklamayı öğrenme için Uzun-Kısa Süreli Hafıza (LSTM) model önerilmiştir (Hochreiter ve Schmidhuber, 1997). Bir LSTM *hücresi* bilgi akışını kontrol eden bir dizi kapı içeren bir dahili bellek durumu içerir. Bilgileri birçok zaman adımı boyunca saklamak için, durum vektörünün tekrarlanan değişikliklerden izole edilmesine yardımcı olur. Kapıların kendileri öğrenilebilir parametrelerdir ve mevcut girdi ve önceki çıktı ile çarpımsal etkileşime sahiptir. Bilginin hücreye bir i_t giriş geçidi üzerinden girmesine izin verilir ve bir o_t çıkış kapısından teslim edilir. Bir hücre, bilgileri bir *unutma* kapısına da yığabilir. Durum vektörü etrafındaki bilgileri geçerek ağ, önemli uzun vadeli bağımlılıkları koruyabilir. LSTM ağlarının konuşma tanıma ve dil çevirisi gibi görevlerde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Karmaşık diziler için daha iyi temsiller elde etmek için LSTM hücreleri de istiflenebilir (Li vd., 2015).

Girdi kapısı: $i_t = \sigma(W_i[h_{t-1},x_t] + b_i)$

çıktı kapısı: $ot = \sigma(W_o[h_{t-1},x_t] + b_o)$

unutma kapısı: $f_t = \sigma(W_f[h_{t-1},x_t] + b_f)$

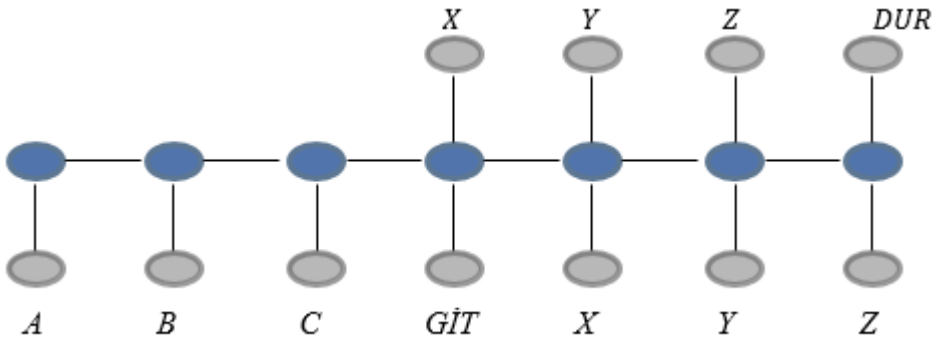
durumu: $c_t = f_t * c_{t-1} + i_t \tanh(W_c[h_t t - 1,x_t] + b_c)$

çıktısı: $h_t = o_t * \tanh(c_t)$

3.3.1 Dizi Sıralı Modeller

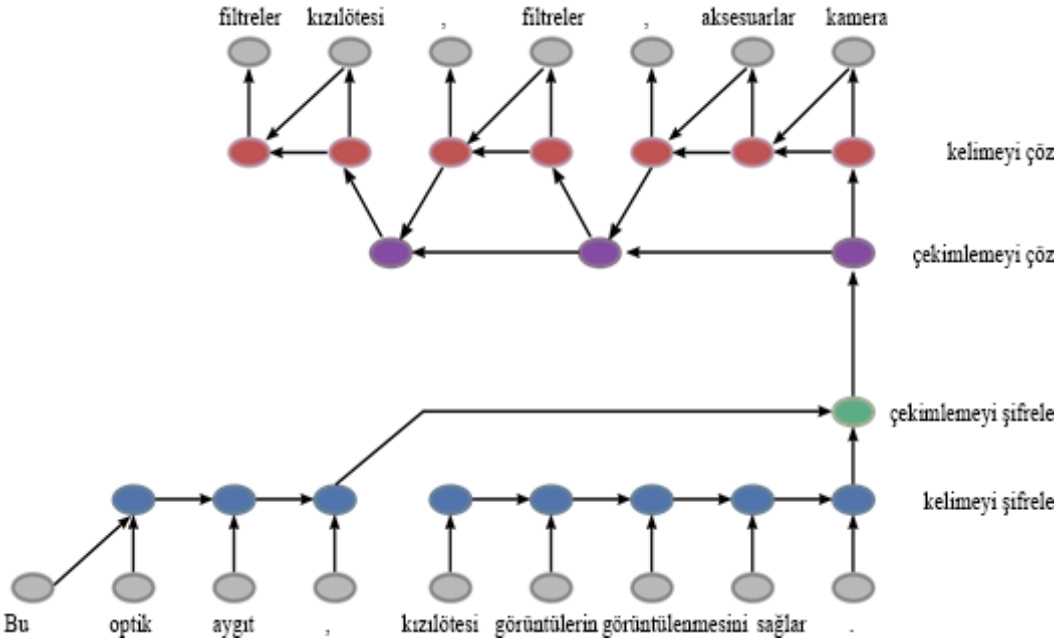
LSTM hücreleri farklı şekillerde birbirine bağlanabilir. Dizi sıralı bir model, tüm girdi dizisini sabit uzunlukta bir vektöre kodlamak için tasarlanmıştır; bu, daha sonra girdi dizisinin bir dereceye kadar anlaşılmasını gerektiren bir görevi başlatmak için kullanılabilir. Dil işlemede, durumu çıktıya çeviren ağırlıklar çıktı sözlüğü üzerinden bir olasılık dağılımını belirtir. En yüksek olasılığa sahip kelime, çıktı dizisine başlamak için seçilir ve bu kelimeden bir sonraki durum, bir sonraki kelime için bir olasılık dağılımını belirtmek için üretilir ve Şekil 3.9'da gösterildiği gibi bir durdurma koşulu meydana gelinceye kadar bu şekilde devam edilir (Sutskever vd., 2014). Eğitim sırasında, giriş dizisi kodlanır, özel bir *GİT* sembolü sağlanır ve hedef sekans ardından bir *DUR* sembolü gelerek sağlanır. Ağ, hedef dizideki ilk kelimeyi, *GİT* sembolünün yanı sıra sağlanan durum vektöründen tahmin etmeyi öğrenmelidir ve onu üretmeyi öğrenmelidir hedef dizideki son girdiyle birlikte son durumdan *DUR* sembolünü

üretmeyi öğrenmelidir. Ağ eğitildikten sonra, çıktı dizisini oluşturmak için yalnızca önceki durumuna güvenir. Örneğin, bir dil çeviri modelinde, bir dildeki bir cümle, yalnızca son kodlayıcı durumu kullanılarak başka bir dile dönüştürülür. (Sutskever vd., 2014).



Şekil 3.3 Bir dizili sıra modeli

Hiyerarşik bir diziden diziye ağ oluşturacak şekilde hücreleri birbirine zincirleyerek birden çok kodlayıcı ve kod çözücüye sahip bir ağa sahip olmak da mümkündür. (Vinyals vd., 2015). Hiyerarşik tekrarlayan ağlar, birden fazla dizi türünü kodlayabilir ve bu nedenle dizilerdeki hiyerarşik yapıyı öğrenebilirler. Örneğin, bir paragraf, bir dizi cümleden oluşması bakımından hiyerarşiktir ve sırasıyla her cümle bir dizi kelimeden oluşur.



Şekil 3.4 Hiyerarşik bir sıralı dizi modeli

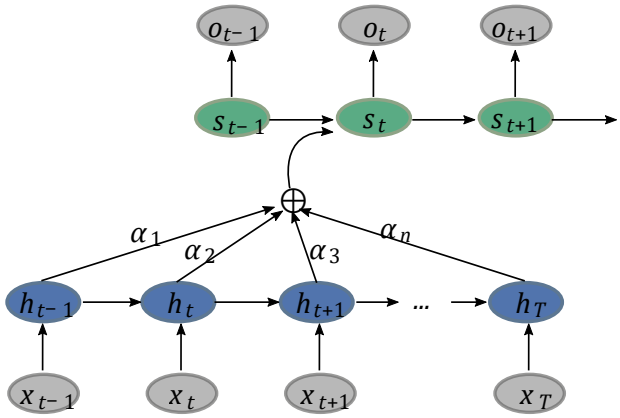
Şekil 3.4'da hiyerarşik bir sıralı dizi modeli gösterilmiştir (Li vd., 2015). Bu modelden farklı gramer yapılarına sahip cümle kompozisyonunu ve ayrıca bir paragraftaki cümle dizileri arasındaki anlamsal ilişkileri öğrenebilir. Sözcükler ilk olarak, iç durum vektörü her yeni sözcük işlendiğinde güncellenen bir sözcük kodlayıcı hücresinde kodlanır ve hücrenin güncellenmiş durumu, önceden kodlanmış sözcüklere bağlıdır. Bir cümlenin sonuna ulaşıldığında, kelime kodlayıcının durum vektörü, işlenmiş önceki cümlelere göre durumunu güncelleyen bir cümle veya cümle kodlayıcıya aktarılır. Bir paragraftaki tüm cümleler işlendiğinde, cümle kodlayıcı içindeki durum vektörü, hiyerarşik bir dizi yapısı olarak paragrafın tamamı hakkında bilgi içerir. Paragrafın bu vektör temsili, paragrafa bir şekilde açıklama ekleyen veya açıklayan bir dizi çıktı dizisi üretmek için birlikte çalışan bir cümle ve kelime kod çözücüye iletilebilir (Li vd., 2015).

3.3.2 Dikkat Mekanizması

Bir LSTM hücresinin bilgi saklama kapasitesi, durum vektörünün sabit uzunluğu ile sınırlıdır. Bir hücre yeni bilgileri dahil etmek için durumunu sürekli olarak güncellediğinden, bilgi saklama kapasitesi aynı kalır. Bu, kod çözücü hücrenin yalnızca kodlayıcı durumuna erişime sahip olduğu, ancak kodlama işlemi hakkında doğrudan bilgi sahibi olmadığı bir diziden diziye modelde güçlü bir sınırlama haline gelir. Bu nedenle, kod çözücüye giriş dizisine daha doğrudan erişim sağlamak için, her kod çözme aşamasında kodlama işleminin anlık görüntüsü sağlanabilir, böylece kod çözme sırasında kodlama işleminin sürekli bir değerlendirmesi olabilir. (Bahdanau vd., 2014). Bu anlık görüntü, Şekil 3.11'de görüldüğü gibi, kodlayıcı durumlarının ağırlıklı bir kombinasyonu üzerinden bir softmax dağılımı ile verilir (h_1,..., h_n), kod çözücü tarafından her bir durumu belirlerken ek bir girdi olarak işlenir (s_{t-1}, s_t, s_{t+1},...) (Bahdanau vd., 2014).

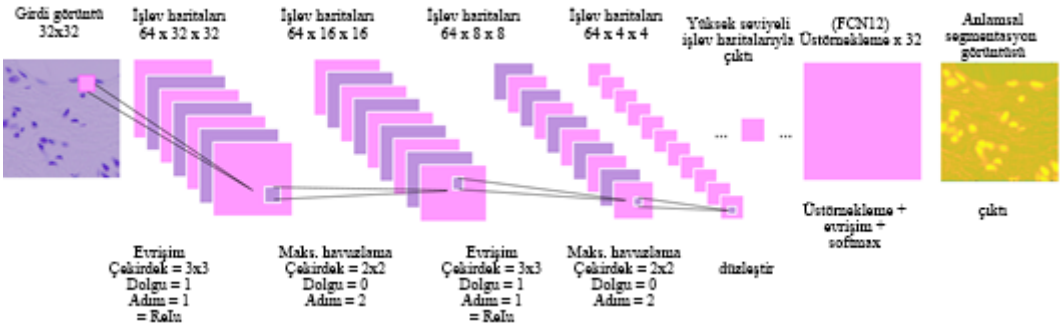
Softmax dağılımını belirleyen ağırlıklar modeldeki diğer parametrelerle birlikte öğrenilir. Bu şekilde, her kod çözücü adımında ağ, kod çözücünün doğru çıktıyı üretmesine yardımcı olmak için her girdinin yaptığı göreceli katkıyı belirlemeyi öğrenir. Hiyerarşik bir modelde, cümle durumlarına, kelime durumlarına veya her ikisine birden dikkat çekilebilir. Bir softmax dağılımı olarak, dikkat, giriş dizisi

üzerinden bire ulaşarak dikkatin sınırlı olduğu ve yalnızca en önemli girdilere tahsis edilmesi gerektiği fikrini zorlar.



Şekil 3.5 Bir sıralı dizi modelinde dikkat

Bir ESA, bir dizi isteğe bağlı olarak evrişimli ve alt örnekleme katmanından, ardından tamamen bağlı katmanlardan oluşur. Evrişimli bir katmanın girdisi, am × m × r görüntüsüdür, burada **m** resmin yüksekliği ve genişliğidir ve **r** kanal sayısıdır, örneğin bir RGB görüntüsünün r = 3'ü vardır. Evrişimli katman, n × n × q boyutunda k filtreye (veya çekirdeğe) sahip olacaktır, burada **n,** resmin boyutundan daha küçüktür ve **q,** kanal sayısı **r** ile aynı veya daha küçük olabilir ve her çekirdek için değişebilir. Şekil 3.6, önerilen semantik segmentasyon ESA'nın topolojisini gösterir.



Şekil 3.6 Önerilen anlamsal segmentasyon ESA topolojisi

3.4 Anlamsal Segmantasyon

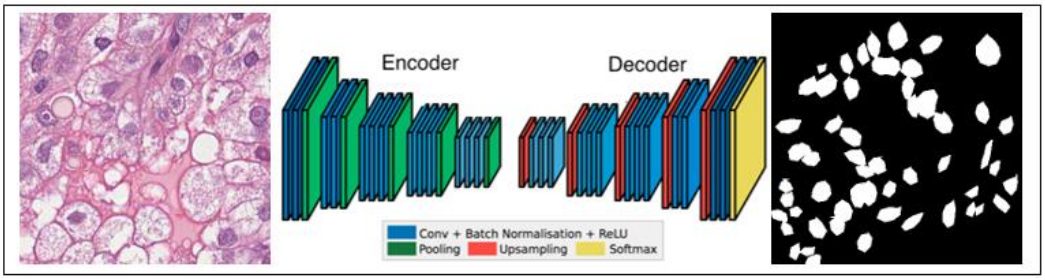
Anlamsal segmentasyon, anlambilim ve konum arasında bir boşlukla karşı karşıyadır: Küresel bilgi neyi çözerken, yerel bilgi nerede çözülebilir. Derin özellik hiyerarşileri, konumu ve anlambilimini yerelden küresele bir piramitte birlikte kodlar (Long vd.,

2016). Semantik segmantasyon; bir görüntüdeki her pikseli önceden tanımlanmış bir sınıf kümesine ait olarak sınıflandırma görevidir.

Tez çalışmasında, çekirdek görüntü veri setinden çekirdek hücrelerini ve çekirdek olmayan hücreleri etiketlemek için semantik segmantasyon kullanılmıştır. Semantik segmantasyon, görüntü işleme ve analizinin temel işlerinden biridir. Nesnelerin etrafındaki sınırlayıcı kutuları tahmin etmediği için nesne algılamadan farklıdır. Segmentasyon işlemi sırasında, orijinal görüntüler veya videolar birçok anlamsal özelliğe dayalı olarak farklı bölgelere ayrılır ve modelin sonunda piksel bazlı olasılık haritalarına geri döner.

Genel olarak, derin öğrenme ile görüntü semantik segmantasyon, ESA tabanlı ağ parametresi eğitimi ile piksel bazlı bölge kategorilerinin tespit edilmesi olarak tanımlanabilir. Pek çok semantik segmantasyon işi arasında tıbbi semantik segmantasyon, örneklerin ve etiketlerin eksikliğinden dolayı en zorlu uygulamalardan biridir. Klinik araştırma ve uygulamada tıbbi görüntü segmentasyonu, klinik değerlendirme ve tanı için önemli bir işlemdir.

Anlamsal bölümleme görevi için, uzamsal bilgiyi korumamız gerekir, bu nedenle tam olarak bağlantılı katmanlar kullanılmaz. Tam evrişimli ağlar olarak adlandırılmasının nedeni budur. Alt örnekleme katmanları ile birleştirilen evrişimli katmanlar, yüksek düzeyde bilgi içeren düşük çözünürlüklü bir tensör üretir. Yüksek düzeyde bilgi içeren düşük çözünürlüklü uzaysal tensörü ele alarak, yüksek çözünürlüklü segmentasyon çıktıları üretmemiz gerekiyor. Bunu yapmak için, uzaysal tensörün boyutunu artıran yukarı örnekleme katmanlarıyla birleştirilmiş daha fazla evrişim katmanı ekliyoruz. Çözünürlüğü artırdıkça, alt düzey bilgilere geri dönerken kanal sayısı azaltılır. Buna, girdiyi alt örnekleyen katmanların kodlayıcının parçası olduğu ve üst örneklemenin de kod çözücünün parçası olduğu katmanların olduğu bir kodlayıcı-kod çözücü yapısı denir. Model semantik segmantasyon için eğitildiğinde; kodlayıcı nesneler, şekilleri ve boyutları hakkında bilgi içeren bir tensör çıkarır. Kod çözücü bu bilgiyi alır ve bölümleme haritalarını üretir. Şekil 3.4'de kodlayıcı-kod çözücü mimarisi gösterilmiştir.



Şekil 3.7 Kodlayıcı-kod çözücü mimarisi

Bu yöntem etiketli verileri, eğitim verileri ve test verileri olarak çıkarır ve bunu evrişimli sinir ağına verir. Bu çalışma için semantik segmantasyon, çekirdek sınıfları ve çekirdek olmayan sınıflar olarak iki sınıf için kullanılmıştır.

3.4 Performans Metrikleri

TP, doğru şekilde pozitif olarak etiketlenmiş pozitif pikselleri, FP, pozitif olarak etiketlenmiş hatalı negatif pikselleri, FN, negatif piksel olarak yanlış etiketlenmiş pozitif pikselleri ve TN, negatif olarak doğru şekilde etiketlenmiş negatif pikselleri belirtir.

Denklem 3.9'de yanlış negatif oranı (FNR) gösterilmiştir:

$$FNR = \frac{FN}{P} = \frac{FN}{FN+TP} = 1 - TPR \tag{3.9}$$

Denklem 3.10'de yanlış pozitif oranı (FPR) gösterilmiştir:

$$FPR = \frac{FP}{N} = \frac{FP}{FP+TN} = 1 - TNR \tag{3.10}$$

Bir hastada bir hastalık kanıtlanırsa, verilen tanısal test aynı zamanda hastalığın varlığını da gösterir, tanısal testin sonucu TP olarak kabul edilir. Bir hastada bir hastalığın olmadığı kanıtlanırsa, teşhis testi, hastalığın da olmadığını, test sonucunun TN olduğunu gösterir. Hem TP hem de TN, teşhis testi ile kanıtlanmış durum (aynı zamanda doğruluk standardı olarak da adlandırılır) arasında tutarlı bir sonuç önerir. Ancak hiçbir tıbbi test mükemmel değildir. Tanı testi, gerçekte böyle bir hastalığı olmayan bir hastada hastalığın varlığını gösteriyorsa, test sonucu FP olarak kabul edilir

(Rahebi ve Hardalaç 2014). Kaplamadaki kesişme ve dallanma, görüntü modelini karmaşıklaştırabilir. Çoğu tıbbi görüntü, sinyal gürültüsü, görüntü yoğunluğu kayması ve görüntü kontrastının yanlış kullanımı gibi kan çekirdeklerini çıkarmada önemli sorunlar ortaya çıkarır (Fraz vd., 2012).

Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla Denklem 3.11, 3.12 ve 3.13'da gösterilmiştir:

$$Duyarlılık = \frac{TP}{TP+FN} \tag{3.11}$$

$$Özgüllük = \frac{TN}{TN+FP} \tag{3.12}$$

$$Doğruluk = \frac{TP+TN}{TP+FN+TN+FP} \tag{3.13}$$

Dice, iki bölümlü görüntü arasındaki örtüşmeyi ölçmek için Sorensen-Dice benzerlik katsayısına dayanmaktadır. Genelleştirilmiş Dice (Crum vd., 2006; Sudre vd., 2017), L, bir Y görüntüsü ile ona karşılık gelen temel gerçek T arasındaki için şu şekilde verilir:

$$L = 1 - \frac{2\sum_{k=1}^{K} w_k \sum_{m=1}^{M} Y_{km} T_{km}}{\sum_{k=1}^{K} w_k \sum_{m=1}^{M} Y_{km}^2 + T_{km}^2} \tag{3.14}$$

Burada;

K, sınıfların sayısıdır,

M, Y'nin ilk iki boyutu boyunca elemanların sayısıdır ve

w_k, her sınıfın kayba yaptığı katkıyı kontrol eden sınıfa özgü bir ağırlıklandırma faktörüdür. w_k tipik olarak beklenen bölgenin ters alanıdır ve Denklem 3.15 ile gösterilen formül ile hesaplanır.

$$w_k = \frac{1}{(\sum_{m=1}^{M} T_{km})^2} \tag{3.15}$$

Bu ağırlıklandırma, daha büyük bölgelerin Dice puanı üzerindeki etkisine karşı koymaya yardımcı olur ve ağın daha küçük bölgeleri nasıl bölümlere ayıracağını öğrenmesini kolaylaştırır.

Segmentasyon yöntemlerini nicel olarak değerlendirmek için, her algoritma için duyarlılık, geri çağırma, F-ölçüsü, Jaccard İndeksi (JI) ve Dice benzerlik katsayısı (DSC) olmak üzere beş piksel tabanlı performans ölçütü hesaplanmıştır. İncelenen yöntemler, kesin referans görüntüleri ile karşılaştırılarak değerlendirilir. Segmentli sonuçlardaki her bir bağlı bölge, bölge içindeki çekirdek sayısı göz ardı edilerek bir çekirdek olarak kabul edilir.

$$Duyarlılık = \frac{Doğru\ Pozitif}{Doğru\ Pozitif + Yanlış\ Pozitif} \tag{3.16}$$

$$Geri\ Çağırma = \frac{Doğru\ Pozitif}{Doğru\ Pozitif + Yanlış\ Negatif} \tag{3.17}$$

$$F - Ölçüm = \frac{2 * hassasiyet * geri\ çağırma}{hassasiyet + geri\ çağırma} \tag{3.18}$$

$$Jaccard\ Indeksi = \frac{doğru\ pozitif}{doğru\ pozitif + yanlış\ pozitif + yanlış\ negatif} \tag{3.19}$$

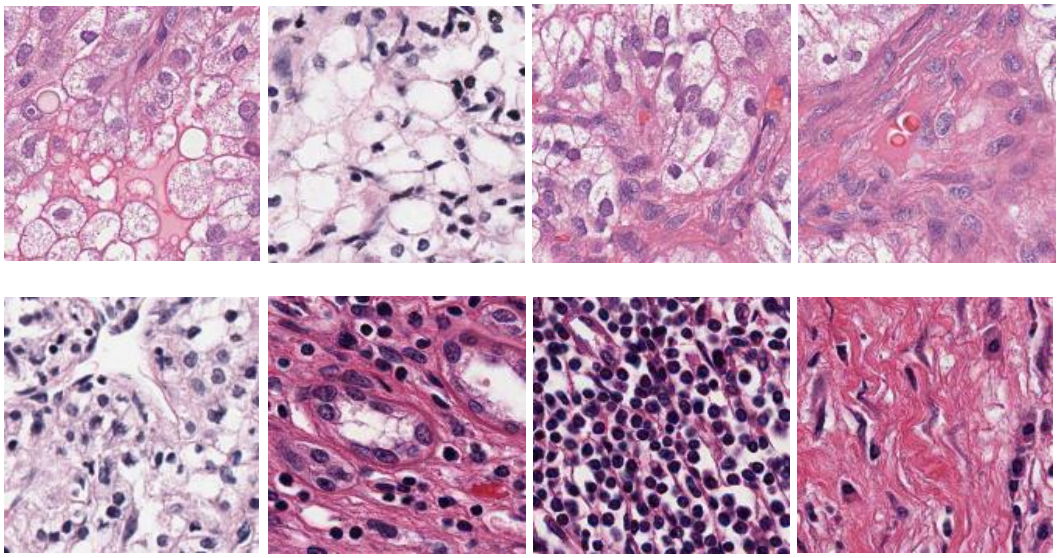
$$Dice = \frac{2 * doğru\ pozitif}{2 * doğru\ pozitifi + yanlış\ pozitif + yanlış\ negatif} \tag{3.20}$$

Segmentasyon sonuçları referans görüntü ile karşılaştırılarak performans ölçüm işlemi yapılmıştır. Gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatifin performans analizi için kullanılan doğrulama prosedüründen elde edilen dört değer analiz edilir ve hesaplanır. Ayrıca duyarlılık ve özgüllük ve doğruluk hesaplanır.

4. DERİN SİNİR AĞLARI İLE ÇEKİRDEK HÜCRELERİNİN TESPİTİ VE SEGMENTASYONU

4.1 Veri Setleri

Bu çalışmada iki farklı veri seti kullanılmıştır. Birincil olarak; PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri seti kullanılmıştır. Bu veri setinden (URL-3, 2015) 810 mikroskobik Hematoksilin ve Eozin (H&E) boyanmış, her biri farklı hastadan alınmış meme biyopsisi slayt görüntüsü kullanılarak veri seti oluşturulmuştur. Veri setinden bazı örnekler Şekil 4.1'de verilmiştir.

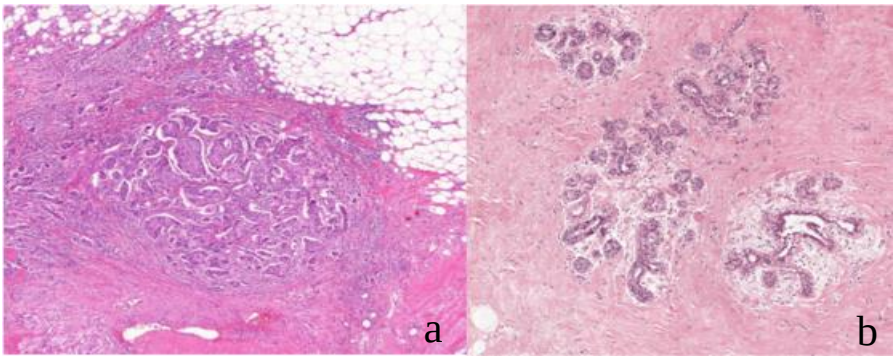


Şekil 4.1 Veri setinden örnek görüntüler

Veri seti; 810 kişiden elde edilmiş çekirdek tespiti, çekirdek segmentasyonu ve orijinal görüntüleri kapsayan 810 adet slayt görüntüsünü içermektedir. Tüm veri seti görüntülerinde toplam 810 etiketli hücre çekirdeği ve her setteki her görüntü 400x400 piksel boyutunda 8 bitlik kırmızı, yeşil ve mavi renklerden oluşur. Görüntülerdeki her çekirdek, dört farklı çekirdek türünden birine aittir. Bu tipler, Şekil 4.1'de görüleceği gibi kolon, meme kanseri, böbrek ve diğerleri olarak etiketlenmiştir. "Diğerleri" etiketi, kolon, meme kanseri ve böbrek gibi üç farklı çekirdek tipine ait olmayan çekirdekleri temsil etmektedir. PSB_2015_CrowdSourcingNucleiAnnotation veri setindeki görüntüler kullanılan yöntemlere giriş verisi olarak uygulanmıştır.

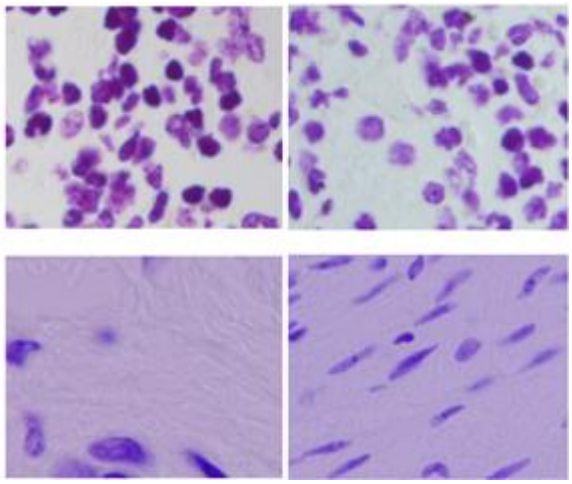
Görüntüler, genişletme ve segmantasyon gibi bir dizi işleme tabi tutulmuştur. Tez çalışmasında veri setindeki toplam 810 çekirdek görüntüsünün tamamı kullanılmıştır.

H&E boyama, histopatolojik analizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, daha gelişmiş ve otomatikleştirilmiş boyama cihazlarına (eğer mevcutsa) rağmen, bu boyama hala yüksek oranda boyama sağlayıcılarına, konsantrasyona, kimyasal reaktiviteye, saklama koşullarına ve zamanlamaya bağlıdır. H&E kombinasyonu ile boyanan bir doku mavi, menekşe ve kırmızı renlerinde görülür. Hematoksilin koyu mavi-mor bir renge sahiptir ve nükleik asitleri karmaşık, tam olarak anlaşılmayan bir reaksiyonla boyar. Eozin pembe renklidir ve proteinleri spesifik olmayan bir şekilde boyar. Tipik bir dokuda, çekirdekler maviye boyanırken, sitoplazma ve hücre dışı matris, değişen derecelerde pembe renklerde görülür. Bu boyamada iyi fikse edilmiş hücreler, önemli bir çekirdek içi ayrıntı göstermektedir. Çekirdekler, teşhis açısından çok önemli olan heterokromatinin (hematoksilin boyaması) değişen hücre tipi ve kanser tipine özgü yoğunlaşma modellerini gösterir. Şekil 4.2'de boyamada görülen farklılık örnekleri verilmiştir (URL-4, 2020).



Şekil 4.2 H&E boyanmış örnek görüntüler; a) invaziv duktal karsinom içeren meme dokusu, b) normal meme dokusu

Bu tez çalışmasında ikinci veri seti olarak açık veri kaynağı olan Kaggle web sitesindeki 2018 Data Science Bowl (URL-5, 2018) kullanılmıştır. Bu veri seti Booz Allen vakfı tarafından düzenlenen 2018 hücre segmentasyonu yarışması tarafından sağlanmıştır. Bu veri setindeki histolojik biyopsi örneklerinin H&E ile boyanmış 105 mikroskobik slaytı kullanılmıştır. Şekil 4.3'de bu veri setindeki örnekler gösterilmektedir.



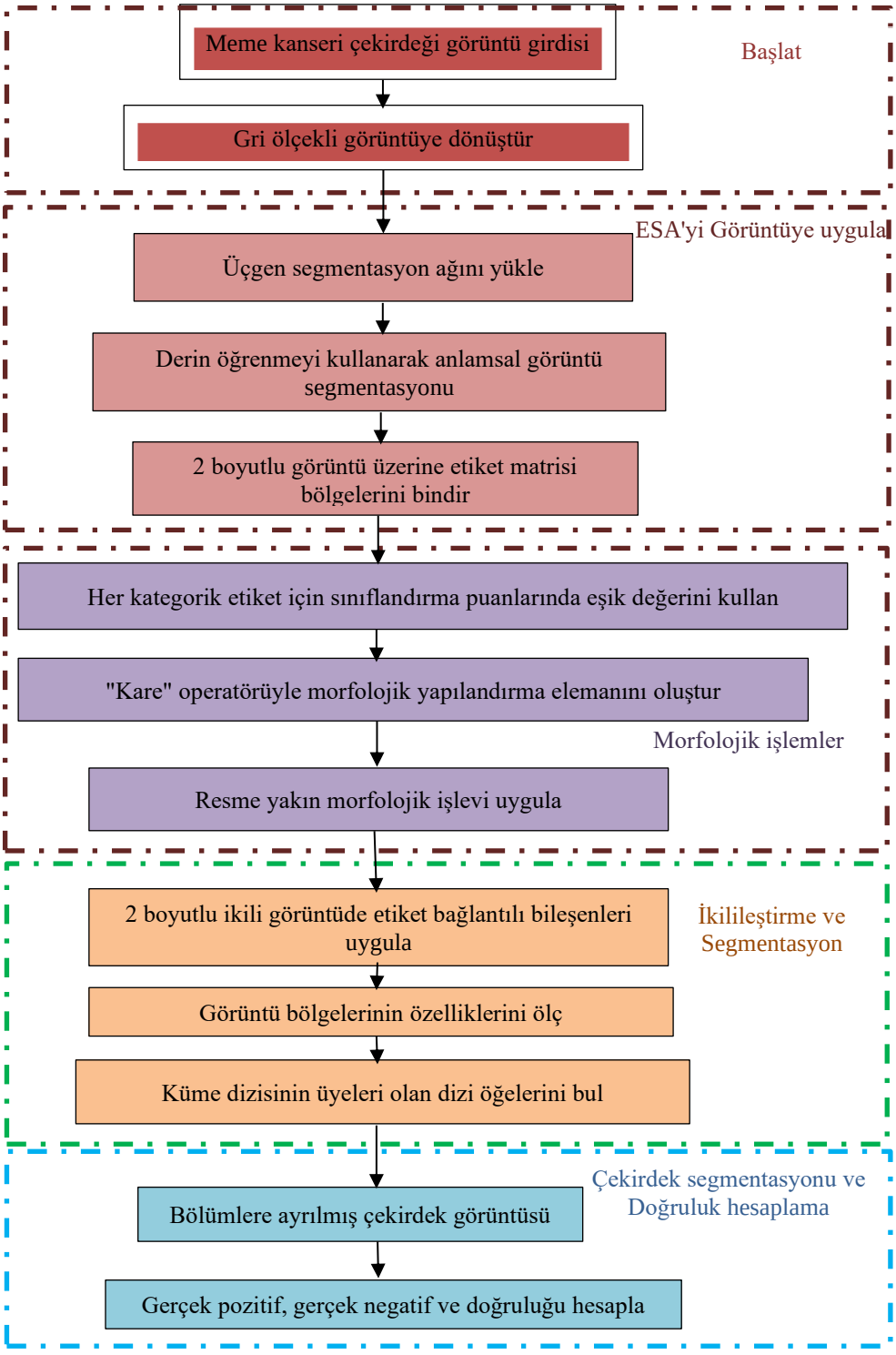
Şekil 4.3 Histolojik doku, Hematoksilen ve Eozin (H&E) ile boyanmış invaziv duktal karsinom içeren meme örneğinin tam slayt görüntülerinden alınan örnek görüntüler

Kanser teşhisi, bir hastadan alınan dokunun histopatolojik bir kesitinin mikroskobik görüntüsünün nükleer ve mimari özelliklerinin bir patoloğun yorumuna dayanılarak konur. Son birkaç on yılda, patologların kanserin histopatolojik görüntülerinin analizi ve yorumlanması için nicel yöntemler geliştirmelerini ve uygulamalarını sağlamak için hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler, standart histopatolojik analiz yöntemlerini (örneğin nükleer derecelendirme) otomatikleştirmek için kullanılabilir. Ayrıca standart manuel yaklaşımlar kullanılarak, klinik sonucu öngören yeni morfolojik özellikleri (örneğin ilişkisel özellikler ve stromal özellikler) keşfedilmesi ve ölçülmesi zor veya imkansızdır.

Doğru nükleer algılama ve segmentasyon, çoğu hesaplamalı patoloji analizi için özellik çıkarımından önce önemli bir görüntü işleme adımıdır. Medikal alanda görüntülerin çokluğu ve çok etkin kullanılmaları derin öğrenmenin görüntü işleme tarafında önemli derecede gelişmeler sağlamıştır.

4.2 Derin Sinir Ağları İle Meme Kanseri Çekirdek Hücrelerinin Tespit Ve Segmentasyon Metodolojisi

ESA kullanılanarak farklı meme kanseri çekirdek veri setleri üzerinde çekirdek hücrelerinin tespiti ve segmentasyonu ile iligli olarak genel akış şeması, Şekil 4.1'de gösterilmektedir.



Şekil 4.4 Çalışmanın akış şeması

Akış şeması beş (5) başlık altında toplanmıştır. Bu beş başlık şu şekilde sıralanmaktadır:

1) Veri girişinin sağlanması ve veri önişleme adımı: Öncelikli olarak Meme Kanseri Çekirdeği Görüntüsü girdisi alınır. Göğüs kanseri çekirdek görüntüsü matrise aktarılır. Görüntüyü geri çağırdıktan sonra gri tonlamalı görüntüye dönüştürülür. Gri kanal, çekirdek ve çekirdek olmayan kısımlar arasında daha fazla fark yoğunluğuna sahip olduğundan, işlemek için gri kanal seçilir. Gri seviye için Denklem 4.1 kullanılır.

$$g\ddot{o}r\ddot{u}nt\ddot{u} = ((0{,}3 * R) + (0{,}59 * G) + (0{,}11 * B)) \quad (4.1)$$

Bu denklemde R kırmızı kanaldır. G ve B ise sırasıyla yeşil ve mavidir.

2) Görüntüler üzerinde ESA'nin uygulanması: Derin öğrenme yöntemine dayalı anlamsal görüntü bölümlemede kullanmak için üçgen bölümleme ağını yüklüyoruz. Ardından, 2 boyutlu görüntü üzerine etiket matrisi bölgelerini bindiriyoruz.

3) Morfolojik işlemlerin yapıldığı morfolojik katman: Her kategorik etiket için sınıflandırma puanlarında eşik değerini kullanılır ve ardından, "Kare" operatörüyle morfolojik yapılandırma elemanı oluşturulur. Son olarak, resme yakın morfolojik işlevi uygulanır. Bu, operatörün şeklinin görüntüdeki çekirdeğin şekline yakın olması gereken operatörleri kullanmamız gerektiği anlamına gelir.

Bu tezde farklı morfolojik işlemler denenmiş ancak kare yapı elemanından daha uygun sonuçlar elde edilememiştir. Rezyon, çekirdeğin şekline bağlıdır, örneğin "çizgi" veya "elmas" veya diğerlerini kullanamayız. Yüksek doğruluk elde etmek için kare yapı elemanını kullanmalıyız.

4) İkilileştirme ve segmentasyonu: İki (2) boyutlu ikili görüntüde etiket bağlantılı bileşenleri uygulanır. Daha sonra görüntü bölgelerinin özelliklerini ölçüyoruz ve set dizisinin üyeleri olan dizi elemanları bulunmaktadır.

5) Çekirdek segmentasyonu ve performansın test edilmesi: Bu adım, son adımdır ve burada çekirdek görüntüsü bölümlere ayrılmıştır. En sonunda gerçek pozitif, doğru negatif ve doğruluğu hesaplanır. İki yanlış sınıflandırma, bir pikselin bölümlere

ayrılmış görüntüdeki çekirdek gibi değil de kesin doğruluk görüntüsündeki çekirdek olarak sınıflandırıldığı yanlış negatif (FN) ve bir pikselin kesin doğruluk görüntüsündeki çekirdek olarak değil de bölümlere ayrılmış görüntüdeki çekirdek olarak işaretlendiği yanlış pozitiftir (FP). Bölümlere ayrılmış bölge koyu mavi renkle gösterilir ve referans bölge kırmızı renkli çizgilerle gösterilir.

a. Derin öğrenmeyi kullanarak anlamsal görüntü segmentasyonunu bul

Kanser görüntülerindeki çekirdek hücrelerin tespiti ve segmentayonu için anlamsal segmentasyon yöntemi kullanılır.

Bu adımda anlamsal segmentasyon, derin öğrenmeyi kullanarak girdi görüntüsünün anlamsal segmentasyonu dönütünde bulunur. Girdi ağı, bir Seri Ağ şeklinde olmalıdır.

b. 2 boyutlu görüntü üzerindeki bindirme etiket matris bölgelerini hesapla

Bu adımda girdi görüntüsüne odaklanıyoruz, burada etiket matrisi L'deki sıfır olmayan her etiket için farklı bir renk mevcuttur. Etiket bindirme işlevi, arka plan piksellerini (0 etiketli) bir renkle birleştirmez.

c. Uygun eşik değerini bul

Bu adım, deneysel sonucun uygulanmasına bağlıdır ve eşik yüzdesi için 0,95 değerini seçtik. Bu senaryo aşağıdaki kodda gösterilmiştir.

```
SegImage = double (scores>0.95);
```

d. Seçilen eşik değeri ile ikileştirme

Görüntünün eşik değerini uyguladıktan sonra ikili görüntü elde edilir. Bölümlere ayrılmış çekirdek görüntüsü için performans ölçümü hesaplamasında; gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatif performans analizi için analiz edilir ve hesaplanır. Ayrıca duyarlılık ve özgüllük ve doğruluk hesaplanır. Bu parametreler hakkında önceki bölümde bahsedilmiştir.

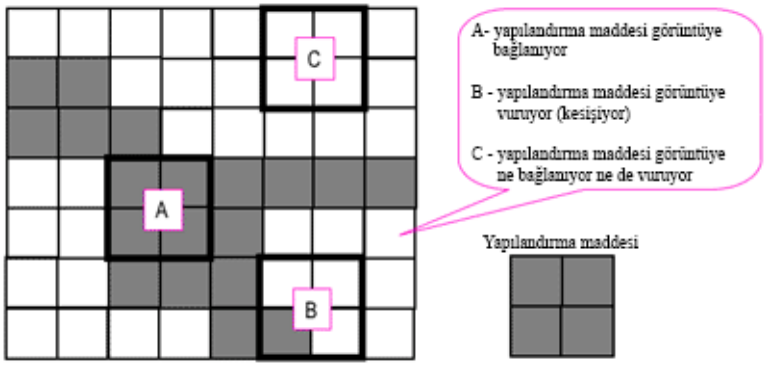
4.2.1 Matematiksel Morfoloji Fonksiyonu

Matematiksel morfoloji, geometrik yapıların analizi ve tedavisi için küme teorisi, retikulum teorisi, topoloji ve rastgele fonksiyonlara dayanan bir teori ve tekniktir. Matematiksel morfoloji genellikle dijital görüntülere daha çok uygulanır, ancak grafiklerde, poligonal ağlarda, katılarda ve diğer birçok uzamsal yapıda da kullanılabilir. Sürekli uzayın boyut, şekil, dışbükeylik, bağlantı ve jeodezik uzaklık gibi topolojik ve geometrik kavramları, sürekli ve ayrık uzaylarda matematiksel morfoloji ile karakterize edilebilir. Matematiksel morfoloji, görüntüleri önceki karakterizasyonlara göre dönüştüren bir dizi operatörden oluşan morfolojik görüntü işlemenin de temelidir. Matematiksel morfoloji, başlangıçta ikili görüntüler için geliştirilmişir ve daha sonra gri tonlamalı işlevlere ve görüntülere genişletilmişir. Tam retiküllerden sonraki genelleme, günümüzde yaygın olarak matematiksel morfolojinin teorik temeli olarak kabul edilmektedir.

4.2.2 Morfolojik İşlemler

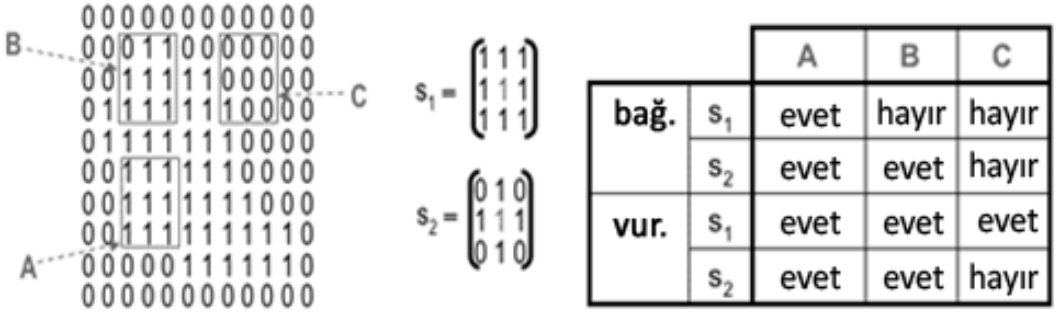
Morfolojik görüntü işleme, görüntünün biçimini ve yapısını hesaba katarak bu kusurları ortadan kaldırma hedeflerini takip eder. Bu teknikler gri tonlamalı görüntülere genişletilebilir.

Morfolojik işlemler, sayısal değerlerine değil, yalnızca piksel değerlerinin göreli sıralamasına dayanır ve bu nedenle özellikle ikili görüntülerin işlenmesi için uygundur. Morfolojik teknikler, yapılandırma öğesi adı verilen küçük bir şekle veya şablona sahip bir görüntüyü inceler. Yapılandırma elemanı, görüntüdeki tüm olası konumlara konumlandırılır ve karşılık gelen piksel komşulukları ile karşılaştırılır. Bazı işlemler, öğenin bölgeye “uyup uymadığını” test ederken, diğerleri bu örnekte Şekil 4.5’te gösterildiği gibi bölgeyi “vurduğunu” veya kesiştiğini test eder (beyaz ve gri pikseller sırasıyla sıfır ve sıfır olmayan değerlere sahiptir).



Şekil 4.5 Yapılandırma elemanı ile bir görüntünün araştırılması

İkili görüntünün yapılandırma elemanının s_1 ve s_2 ile bağlanması ve vurulması Şekil 4.6'da gösterilmektedir.



		A	B	C
bağ.	s_1	evet	hayır	hayır
	s_2	evet	evet	hayır
vur.	s_1	evet	evet	evet
	s_2	evet	evet	hayır

Şekil 4.6 Yapı elemanı s_1 ve s_2 ile ikili bir görüntünün bağlanması

İkilileştirme adımında, iki boyutlu ikili görüntüde etiket bağlantılı bileşenler uygulanır. Daha sonra görüntü bölgelerinin özellikleri ölçülür. Bu adımdan sonra set dizisinin üyeleri olan dizi elemanları bulunur. Son olarak, çekirdek görüntüleri bölümlere ayrılmıştır.

4.3 Çekirdek Görüntü Segmentasyonu İçin Performans Ölçüsü Hesaplaması

Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk tanımıyla birlikte yaygın olarak kullanılan birkaç terim vardır (Fawcett, 2006). Göğüs kanseri çekirdeği görüntü bölümleme işleminde, sonuç piksel tabanlı bir sınıflandırma sonucudur. Herhangi bir piksel, çekirdek veya çevreleyen doku olarak sınıflandırılır. Sonuç olarak dört olasılık vardır; iki sınıflandırma ve iki yanlış sınıflandırma. Sınıflandırmalar, bir pikselin hem temel gerçek hem de bölümlenmiş görüntüde çekirdek olarak tanımlandığı gerçek pozitif ve

bir pikselin temel gerçek ve bölümlenmiş görüntüde çekirdek olmayan çekirdek olarak sınıflandırıldığı gerçek negatiftir.

a. Eşikleme için Otsu yöntemini kullanın

Bu adımda Otsu yöntemi uygulanmaktadır. Otsu yönteminde, girdi görüntüyü ön ve arka plan olmak üzere iki nesneden oluştuğunu kabul eder (Bulut vd., 2018). Otsu'nun eşikleme yöntemi, tüm olası eşik değerlerini yinelemeyi ve eşiğin her iki tarafındaki yani ön plana veya arka plana düşen piksel seviyeleri için bir yayılma ölçüsü hesaplamayı içerir. Buradaki amaç, ön plan ve arka plan yayılmalarının toplamının optimum olduğu eşik değerini bulmaktır.

Otsu yönteminde, sınıf içi varyansı en aza indiren eşik, tüm olası eşiklerden aranır:

$$\sigma_w^2(t) = \omega_0(t)\sigma_0^2(t) + \omega_1(t)\sigma_1^2(t) \quad (4.2)$$

ω_i σ_i^2i'inci sınıf içinde olma olasılığını temsil eder, her biri bir eşikle ayrılmıştır t. Son olarak σ_i^2 bu sınıfların varyanslarıdır.

Otsu, sınıf içi varyansı en aza indirmenin, sınıflar arası varyansı en üst düzeye çıkarmak anlamına geldiğini gösteriyor:

$$\sigma_b^2(t) = \sigma^2 - \sigma_w^2(t) = \omega_1(t)\omega_2(t)[\mu_1(t) - \mu_2(t)]^2 \quad (4.3)$$

ki, bu, ω_i sınıf olasılıkları ve μ_i sınıf ortalamaları ile ifade edilir, böylece yinelemeli olarak güncellenebilir. Bu fikir, verimli bir algoritmaya olanak sağlar.

Algoritma

1. Histogramı ve her yoğunluk seviyesinin olasılıklarını hesapla.
2. $\omega_i(0)$ ve $\mu_i(0)$ baş harflerini tanımla.
3. Olası tüm eşiklere göz at $t = 1$ ... maksimum yoğunluk.

   ω_i ve μ_i'yi güncelle μ_i

σ_b^2 (t)'yi hesapla $\sigma_b^2(t)$

4. İstenilen eşik karşılık gelir $\sigma_b^2(t)$ maksimuma karşılık gelir.

Algoritma, iki sınıfın ağırlıklı bir toplamı olarak tanımlanan sınıf içi varyansı en aza indiren eşiği kapsamlı bir şekilde arar.

Otsu'nun yöntemi, histogramın iki modlu dağılıma sahip olduğu ve iki tepe arasında derin ve keskin bir vadiye sahip olduğu varsayılabilirse, nispeten iyi bir performans sergiler. Ancak nesne alanı arka plan alanıyla karşılaştırıldığında küçükse, histogram artık iki modluluk göstermez. Ve nesnenin varyansları ve arka plan yoğunlukları, ortalama farkla karşılaştırıldığında büyükse veya görüntü, ilave gürültü tarafından ciddi şekilde bozulursa, gri seviye histogramının keskin vadisi bozulur. Ardından, Otsu'nun yöntemiyle belirlenen olası yanlış eşik, segmentasyon hatasıyla sonuçlanır. (Burada nesne boyutunu, nesne alanının tüm görüntü alanına oranı ve ortalama farkı, nesnenin ve arka planın ortalama yoğunluklarının farkı olarak tanımlıyoruz).

5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tezde, çekirdek görüntü segmentasyonu için ESA yöntemi birlikte anlamsal segmentasyonun entegresini ve değerlendirmesini Intel Core i7, 8GB RAM özelliklere sahip bir bilgisayarda histolojik görüntüler üzerinde MATLAB 2020a ve PSB 2015 kitle kaynak çekirdek veri kümesinden alınmış 810 adet H&E ile boyanmış numunelerin mikroskopik slaytlarını barındıran bir veri tabanı kullanılmıştır. Ayrıca diğer yöntemlerden en yüksek doğruluğu elde ettik. İşlem sonrası için, disk şekilli yapı elemanlarını kullandık, çünkü işlem sonrası en iyi şekil disktir. Bu tezde kullanılan veri seti Tablo 5.1'de gösterilmektedir.

Tablo 5.1 Veri kümelerinin özellikleri

Veri kümesi	**Görüntü sayısı**	**Girdi boyutu**
PSB 2015 kitle kaynak çekirdek veri kümesi	810	400*400
Kaggle 2018 Data Science Bowl veri kümesi	105	256*256

5.1 PSB 2015 Kitle Kaynaklı Çekirdek Veri Kümesi İçin Deneysel Sonuçlar

PSB 2015 için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk Tablo 5.2'de gösterilmektedir.

Tablo 5.2 Performans metrik değerleri

Görüntü sayısı	**Duyarlılık**	**Özgüllük**	**Doğruluk**
1	0,875869	0,936885	0,923174
2	0,986138	0,659161	0,727995
3	0,967951	0,700025	0.778364
4	0,917365	0,816736	0,83521
5	0,795455	0,832612	0,822924
6	0,961612	0,348363	0,589879
7	0,932741	0,809942	0,846267
8	0,911824	0,887705	0,893886
9	0,980117	0,82908	0,857592
10	0,741748	0,950043	0,892641

Tablo 5.2 Devamı…

Görüntü sayısı	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
11	0,916118	0,915176	0,915372
12	0,965779	0,849519	0,864783
13	0,98942	0,765181	0,803617
14	0,98257	0,756658	0,805955
15	0,95992	0,725998	0,773599
16	0,985207	0,474758	0,585485
17	0,995025	0,623743	0,696818
18	0,98452	0,51964	0,615481
19	0,97526	0,653024	0,71642
20	0,859329	0,931433	0,917792

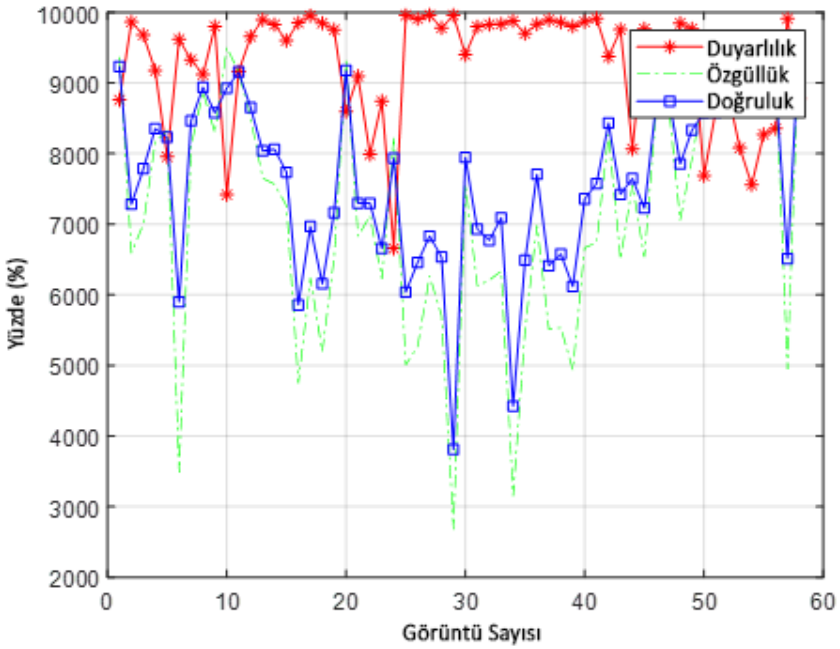
Bu tabloda örnekleme için sadece ilk 20 resmi gösterilmiştir. Tablo 5.2'de gösterildiği gibi duyarlılık için en iyi değer; 17. görüntüde 0,995025 olarak elde edilmiştir. Ancak bu görüntünün özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla 0,623743 ve 0,696818'dir. Ayrıca, ilk görüntü için en iyi doğruluk değeri 0,923174 olarak elde edilmiştir. Ayrıca bu görüntünün özgüllük değeri ise 0,936885 olarak elde edilmiştir.

Görüntülerin doğruluğu, duyarlılık ve özgüllük değerleri, Şekil 5.1'de gösterilmektedir.

Bu şekilde görüldüğü gibi duyarlılığı içeren beklenen sonuç yüksektir. Görüntünün çekirdek kısmı için görüntünün diğer tarafına göre önemlidir. Çünkü çalışmanın amacı kanserli hücrelerin segmantasyonudur.

Bu tez çalışmasında miktar analizi için elde edilen sonuçları diğer beş değerlendirme kriteri ile test ettik. Bu kriterler Jaccard, Dice, Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 Puanıdır.

PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri kümesinin sonucu Tablo 5.3'te gösterilmektedir.



Şekil 5.1 Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri

Tablo 5.3 PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri kümesi için sonuç

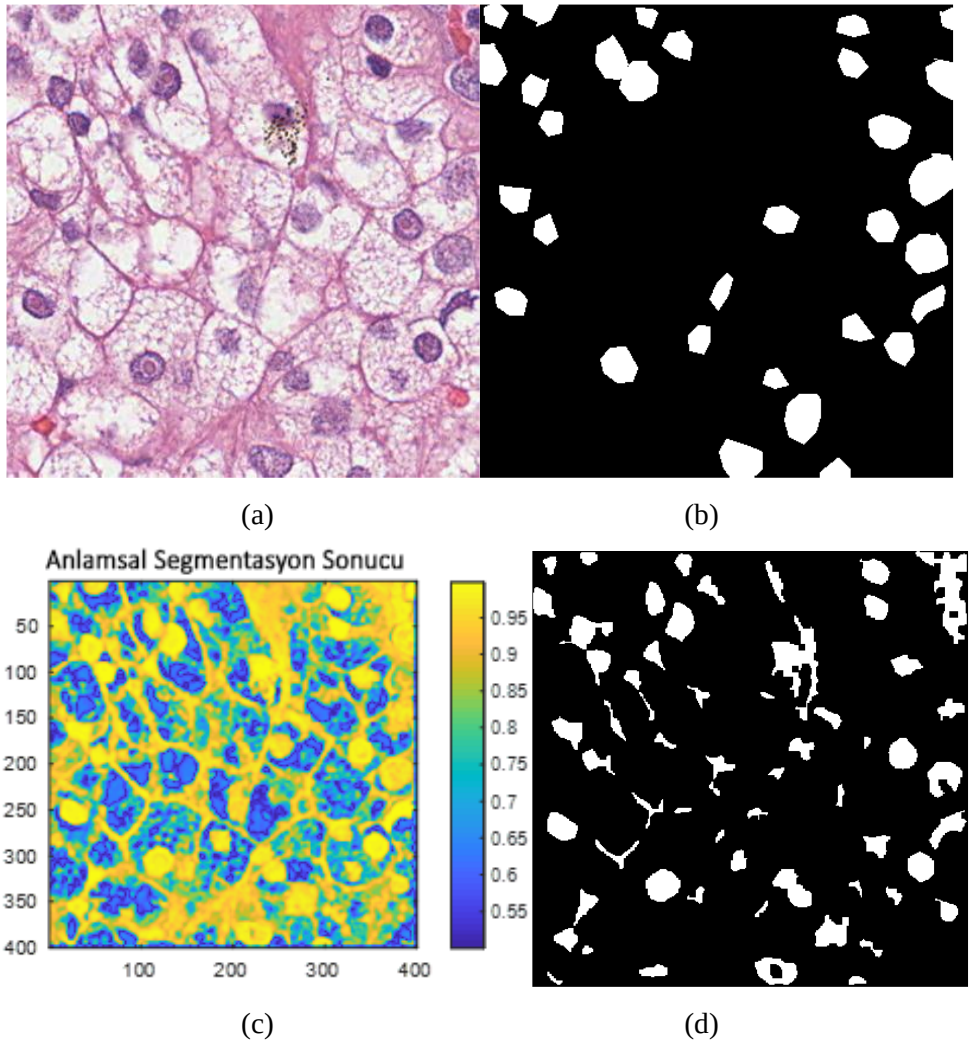
S. No	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Jaccard	Dice	Kesinlik	F1 Puanı
1	0,88	0,94	0,92	0,72	0,84	0,80	0,84
2	0,99	0,66	0,73	0,43	0,60	0,44	0,60
3	0,97	0,70	0,78	0,56	0,72	0,57	0,72
4	0,92	0,82	0,84	0,51	0,67	0,53	0,67
5	0,79	0,83	0,82	0,54	0,70	0,63	0,70
6	0,96	0,35	0,59	0,48	0,65	0,49	0,65
7	0,93	0,81	0,85	0,64	0,78	0,67	0,78
8	0,91	0,89	0,89	0,69	0,81	0,74	0,81
9	0,98	0,83	0,86	0,56	0,72	0,57	0,72
10	0,74	0,95	0,89	0,66	0,79	0,85	0,79
11	0,92	0,92	0,92	0,69	0,82	0,74	0,82
12	0,97	0,85	0,86	0,48	0,65	0,49	0,65
13	0,99	0,77	0,81	0,46	0,63	0,47	0,63
14	0,98	0,76	0,81	0,52	0,69	0,53	0,69
15	0,96	0,73	0,77	0,46	0,63	0,47	0,63
16	0,99	0,48	0,59	0,34	0,51	0,34	0,51
17	1,00	0,62	0,70	0,39	0,56	0,39	0,56
18	0,98	0,52	0,62	0,35	0,51	0,35	0,51
19	0,97	0,66	0,72	0,40	0,57	0,41	0,57

Tablo 5.3 Devamı…

S. No	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Jaccard	Dice	Kesinlik	F1 Puanı
20	0,86	0,93	0,92	0,66	0,80	0,75	0,80
21	0,91	0,68	0,73	0,41	0,58	0,43	0,58
22	0,80	0,71	0,73	0,38	0,55	0,42	0,55
23	0,87	0,62	0,67	0,31	0,47	0,32	0,47
24	0,67	0,82	0,79	0,38	0,55	0,47	0,55
25	1,00	0,50	0,61	0,34	0,51	0,34	0,51
26	0,99	0,53	0,65	0,42	0,59	0,42	0,59
27	0,99	0,63	0,68	0,32	0,49	0,32	0,49
28	0,98	0,58	0,66	0,36	0,53	0,37	0,53
29	0,99	0,28	0,39	0,20	0,33	0,20	0,33
30	0,94	0,76	0,80	0,48	0,65	0,50	0,65
31	0,98	0,62	0,70	0,41	0,58	0,42	0,58
32	0,98	0,62	0,68	0,32	0,49	0,32	0,49
33	0,98	0,64	0,71	0,42	0,59	0,42	0,59
34	0,99	0,32	0,44	0,25	0,40	0,25	0,40
35	0,97	0,55	0,65	0,39	0,56	0,40	0,56
36	0,98	0,70	0,77	0,52	0,68	0,52	0,68
37	0,99	0,55	0,64	0,36	0,53	0,36	0,53
38	0,99	0,55	0,66	0,41	0,58	0,41	0,58
39	0,98	0,50	0,61	0,38	0,55	0,38	0,55
40	0,99	0,67	0,74	0,45	0,62	0,45	0,62
41	0,99	0,67	0,76	0,52	0,68	0,52	0,68
42	0,94	0,83	0,84	0,46	0,63	0,47	0,63
43	0,98	0,65	0,74	0,52	0,68	0,52	0,68
44	0,81	0,76	0,77	0,38	0,55	0,42	0,55
45	0,98	0,65	0,72	0,43	0,60	0,43	0,60
46	0,92	0,86	0,87	0,47	0,64	0,49	0,64
47	0,91	0,88	0,89	0,69	0,82	0,74	0,82
48	0,98	0,71	0,79	0,57	0,72	0,57	0,72
49	0,98	0,79	0,83	0,56	0,72	0,57	0,72
50	0,77	0,89	0,86	0,60	0,75	0,73	0,75

Simülasyondan elde ettiğimiz ortalama Duyarlılık= 0,9269; Özgüllük= 0,7160; Doğruluk= 0,851; Jaccard Indeksi= 0,4855; Dice= 0,6434; Kesinlik= 0,844 ve F1 Skoru= 0,6434 elde edilmiştir.

Şekil 5.2'de orijinal görüntü, kesin referans görüntüsü ve semantik bölümlemenin sonucunu içeren sonuçları gösterilmiştir.

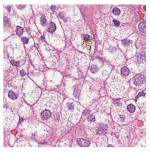
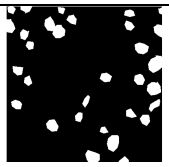
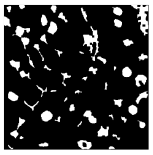
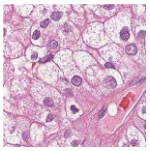
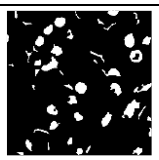
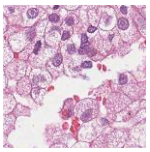
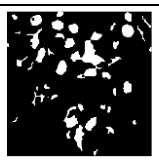
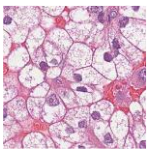
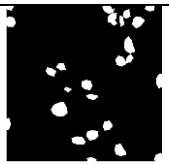
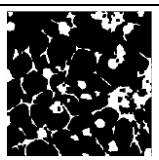


Şekil 5.2 PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri kümesi için a) Orijinal görüntü, b) Kesin referans görüntüsü, c) Anlamsal segmentasyonun sonucu, d) İkilileştirmeden sonra

Tablo 5.4'de kanser çekirdeği tespiti için her bir adımının sonunda elde edilen görüntü gösterilmiştir. Beş histolojik görüntü rastgele seçildi ve tespit önerilen yöntemle gerçekleştirildi ve detaylar sunulmuştur. Ve önerilen yöntemin diğer dikkate alınan yöntemden daha üstün duyarlılık özelliğine sahiptir.

Programı çalıştırdıktan sonra, evrişimli sinir ağının özellikleri Tablo 4.5'te gösterilmektedir.

Tablo 5.4 Örnek sonuçlar

Gör. No.	Orijinal Görsel	Kesin referans	Bölümlenmiş
1			
2			
3			
4			

Tablo 5.5 ESA'nın özellikleri

S.No	**Katman Tipi**	**Açıklama**	**Özellikleri**
1	"imageinput"	Görüntü Girdisi	"zerocenter" (sıfır) normalleştirmeli 32x32x1 resimler
2	"conv_1"	Evrişim	"stride" (adım) [1 1] ve p "padding" (dolgu) [1 1 1 1] olarak ayarlanmış 64 adet 3x3x1 evrişim
3	'relu_1'	ReLU	ReLU
4	'maxpool'	Maksimum Havuzlama	"stride" (adım) [2 2] ve padding (dolgu) [0 0 0 0] olarak ayarlanmış 2x2 maks. havuzlama
5	"conv_2"	Evrişim	"stride" (adım) [1 1] ve dolgu [1 1 1 1] olarak ayarlanmış 64 adet 3x3x64 evrişim
6	'relu_2'	ReLU	ReLU

Tablo 5.5 Devamı…

S.No	Giriş Katmanı	Katman	Özellikleri
7	"transposed-conv"	Yer Değiştiren Evrişim	"stride" (adım) [2 2] ve "output cropping" (çıktı kırpma) [1 1] olarak ayarlanmış 64 adet 4x4x64 yer değiştiren evrişim
8	"conv_3"	Evrişim	"stride" (adım) [1 1] ve padding (dolgu) [0 0 0 0] olarak ayarlanmış 2 adet 1x1x64 evrişim
9	'softmax'	Softmax	softmax
10	'classoutput'	Piksel Sınıflandırma Katmanı	'Üçgen' ve 'arka plan' sınıfları ile sınıf ağırlıklı çapraz entropi kaybı

Önerilen yöntem ile diğer yöntem arasındaki karşılaştırma Tablo 5.6'da gösterilmektedir.

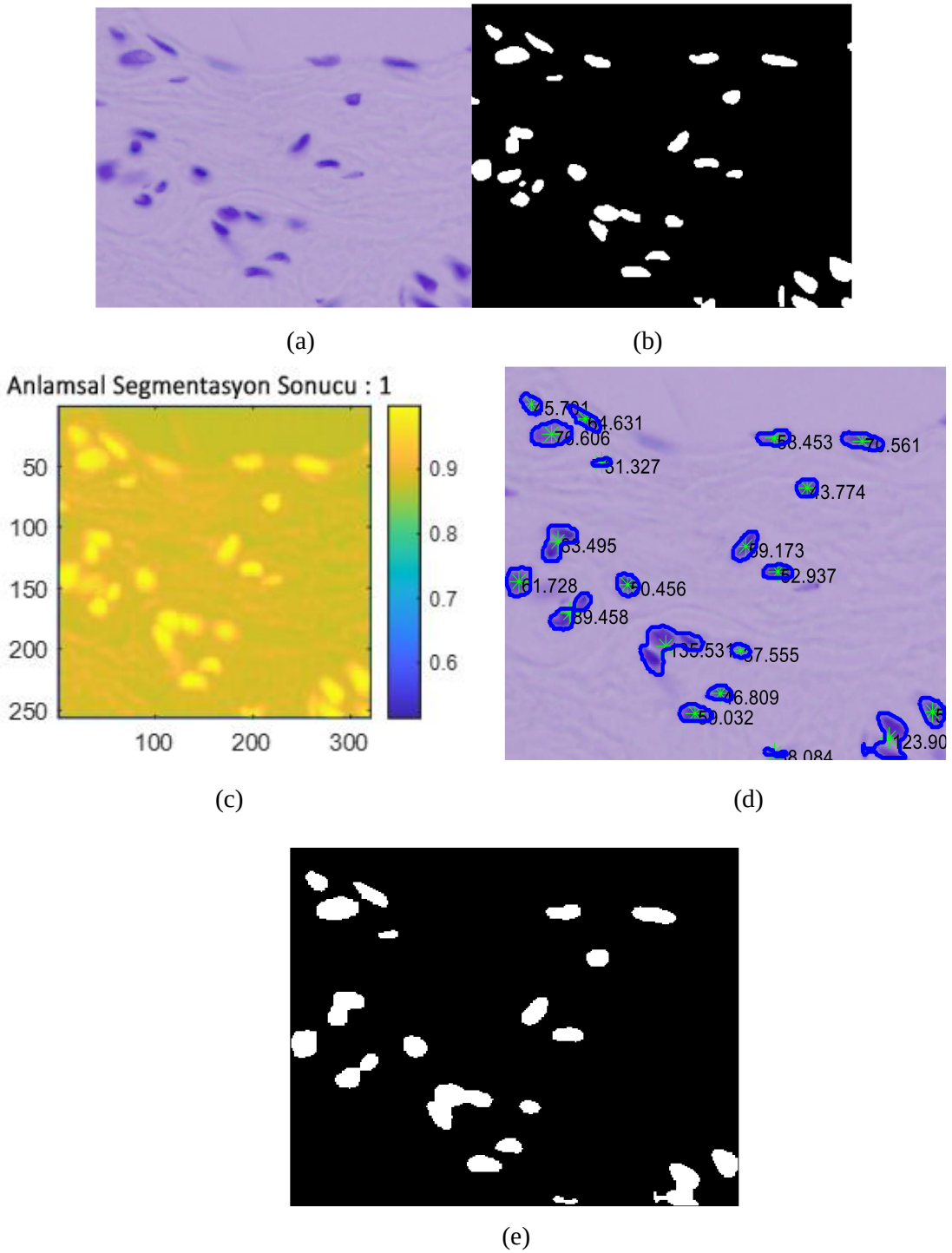
Tablo 5.6 PSB 2015 kitle kaynak çekirdek veri kümesinden alınan 810 adet histolojik görüntünün performans parametresi sonuçları

	Yöntem	Kesinlik	Duyarlılık	Doğruluk
PSB 2015 kitle kaynak çekirdek "veri kümesi	CP-ESA (Sirinukunwattana et al. 2016)	0,697	0,687	0,692
	SSAE (Xu et al. 2015)	0,617	0,644	0,630
	CRImage (Yuan et al. 2012)	0,657	0,461	0,542
	LIPSyM (Kuse et al. 2011)	0,725	0,517	0,604
	SR-ESA (Xie et al. 2015)	0,783	0,804	0,793
	Önerilen Yöntem	**0,844**	**0,832**	**0,851**

5.2 2018 Data Science Bowl Çekirdek Veri Kümesi İçin Deneysel Sonuçlar

Ek deneyler için 2018 Data Science Bowl veri kümesi kullanılmış ve önerilen yöntemle analiz edilmiştir. Bu veri kümesi yeni ve soruşturulmakta olan verilerdir. Çünkü kanser verilerinin farklı türlerini içerir. Orijinal görüntü, kesin referans

görüntüsü, anlamsal bölümlemenin sonucu, bölümleme sonucu ve ikili sonuç Şekil 5.3'de gösterilmektedir.



Şekil 5.3 2018 Data Science Bowl veri kümesi için a) orijinal görüntü, b) kesin referans görüntüsü, c) anlamsal segmentasyonun sonucu, d) segmentasyon sonucu, e) ikili sonuç

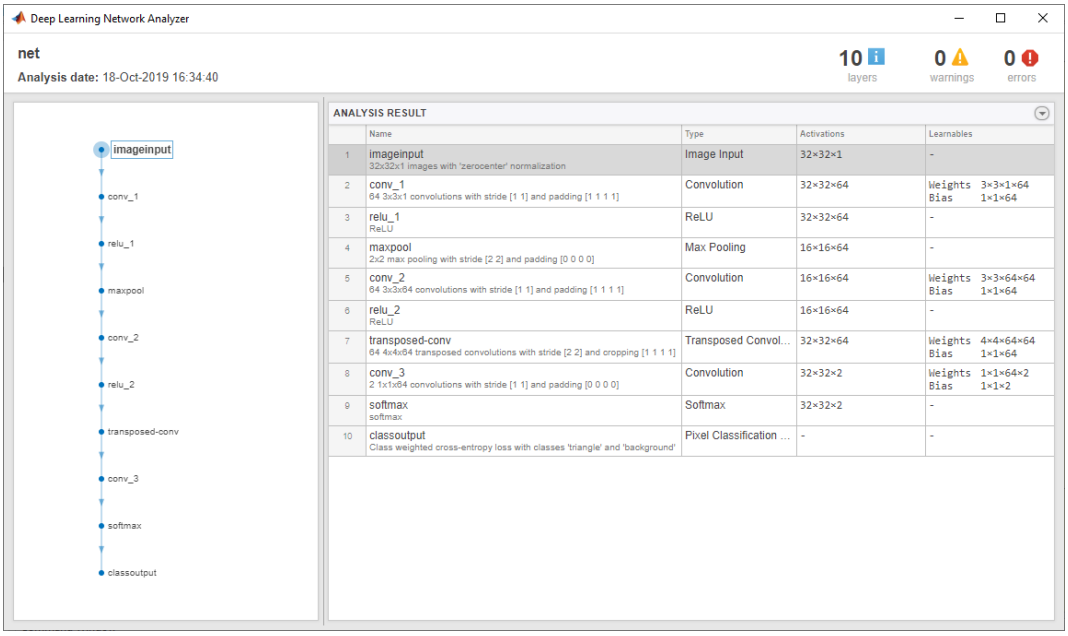
Tablo 5.7'de tezde önerilen yöntemin 2018 Data Science Bowl veri kümelerine uygulayarak en iyi performans metrik değerlerini elde edilen resimler ve değerler sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 5.7 2018 Data Science Bowl veri seti üzerindeki sonuçlar

Görsel No.	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Jaccard	Dice	Kesinlik	F1 Puanı
1	83,29	99,79	98,80	80,62	89,27	96,17	89,27
2	95,54	96,12	96,00	82,54	90,43	85,84	90,43
3	81,85	99,86	98,78	80,08	88,94	97,38	88,94
4	89,42	97,18	96,14	75,63	86,12	83,06	86,12
5	82,49	99,49	97,24	79,79	88,76	96,06	88,76
6	87,45	98,14	97,23	72,83	84,28	81,33	84,28
7	71,77	99,96	98,50	71,28	83,23	99,06	83,23
8	93,58	97,59	96,80	85,22	92,02	90,51	92,02
9	83,99	99,71	98,20	81,75	89,96	96,83	89,96
10	82,87	99,32	97,32	79,03	88,29	94,46	88,29
11	91,23	98,81	97,32	87,02	93,06	94,96	93,06
12	90,72	99,82	99,45	86,92	93,00	95,40	93,00
13	89,89	98,59	97,18	83,81	91,19	92,53	91,19
14	80,77	99,73	97,39	79,26	88,43	97,69	88,43
15	79,80	99,91	97,70	79,20	88,39	99,06	88,39
16	97,16	99,74	99,71	79,11	88,34	80,98	88,34
17	86,05	99,09	98,70	66,68	80,01	74,75	80,01
18	73,87	99,97	97,29	73,69	84,85	99,66	84,85
19	93,77	98,53	97,69	87,77	93,49	93,21	93,49
20	78,74	99,94	99,06	77,60	87,39	98,16	87,39
21	88,18	98,26	96,44	81,76	89,96	91,82	89,96
22	100,00	96,85	96,87	14,07	24,67	14,07	24,67
23	94,73	97,57	97,27	78,72	88,09	82,32	88,09
24	95,18	96,89	96,70	76,62	86,76	79,71	86,76
25	87,22	99,04	98,21	77,25	87,16	87,11	87,16
26	75,90	99,79	97,04	74,69	85,51	97,91	85,51
27	95,47	99,36	99,23	80,00	88,89	83,16	88,89
28	91,45	97,30	96,62	75,88	86,29	81,67	86,29
29	87,10	98,37	96,37	80,99	89,50	92,04	89,50
30	87,34	99,79	99,01	84,74	91,74	96,60	91,74
31	84,13	99,76	98,56	81,77	89,97	96,68	89,97
32	89,09	97,74	96,96	72,58	84,11	79,67	84,11
Ort.	**87,19**	**98,81**	**97,68**	**77,15**	**86,32**	**88,43**	**86,32**

Derin öğrenme ağ analizörü Şekil 5.4'de gösterilmektedir. Uygulamada her ana katmanın 3 alt katman içerdiği ve giriş katmanı ile toplam 10 katman olacağı 3 ana

katman vardır. İlk ana katman, evrişim katmanı ve düzeltilmiş lineer birim ve maxpool'u içerir. İkinci ana katman, evrişimli katman düzeltilmiş birimini ve yer değiştiren evrişim katmanı içerir. Son ana katman, evrişimli katman, SoftMax ve sınıflandırma katmanını içerir.



Şekil 5.4 Derin öğrenme ağ analizörü

Tablo 5.8 Yöntemin başarısının diğer çalışmalarla karşılaştırılması

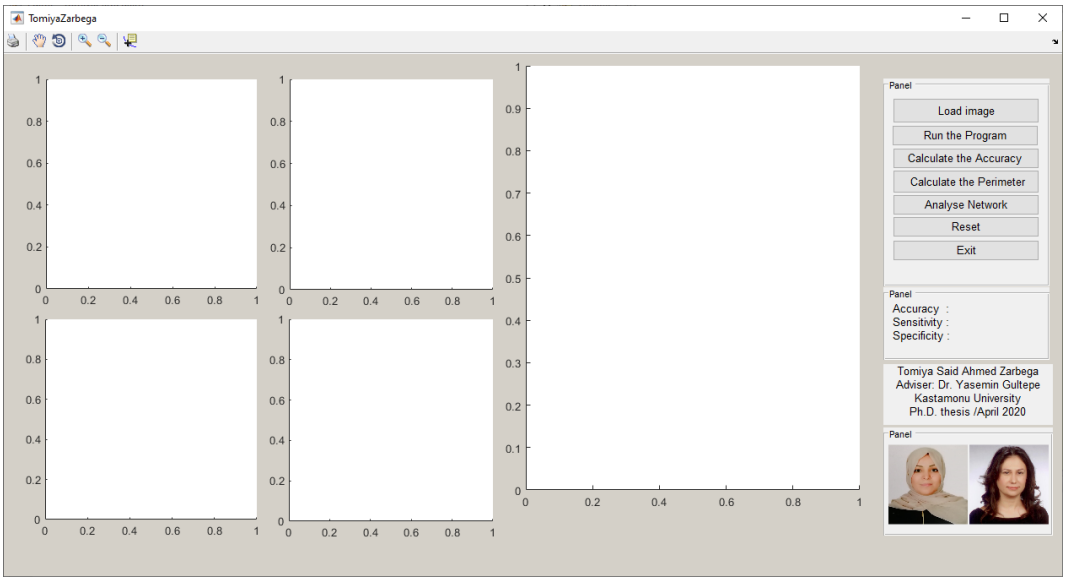
	Yöntemler	**Dice**	**Kesinlik**	**Duyarlılık**
2018 Data Science Bowl veri kümesi	Double U-Net (Jha vd., 2020)	0,9133	0,9496	0,6407
	U-Net (Jha vd., 2020)	0,285	0,502	0,385
	Mask-RESA (Vuola vd., 2019)	0,236	0,698	0,405
	Topluluk modeli (U-Net ve Maske-RESA; Vuola vd.. 2019)	0,289	0,586	0,442
	MC-Net (You vd., 2020)	98,81	91,49	-
	Önerilen yöntem	**0,96**	**0,97**	**0,96**

2018 Data Science Bowl veri kümesi ilişkin literatürdeki bir önceki çalışmalar ile karşılaştırarak sonuçların analizi Tablo 5.8'de gösterilmektedir. Tez çalışmasında

önerilen yöntem kesinlik ve geri çağırma değerleri açısından yüksek oranlar elde edilmiştir. Böylelikle önerilen yöntemin bu veri setleri üzerinde başarısı ispat edilmiş olur.

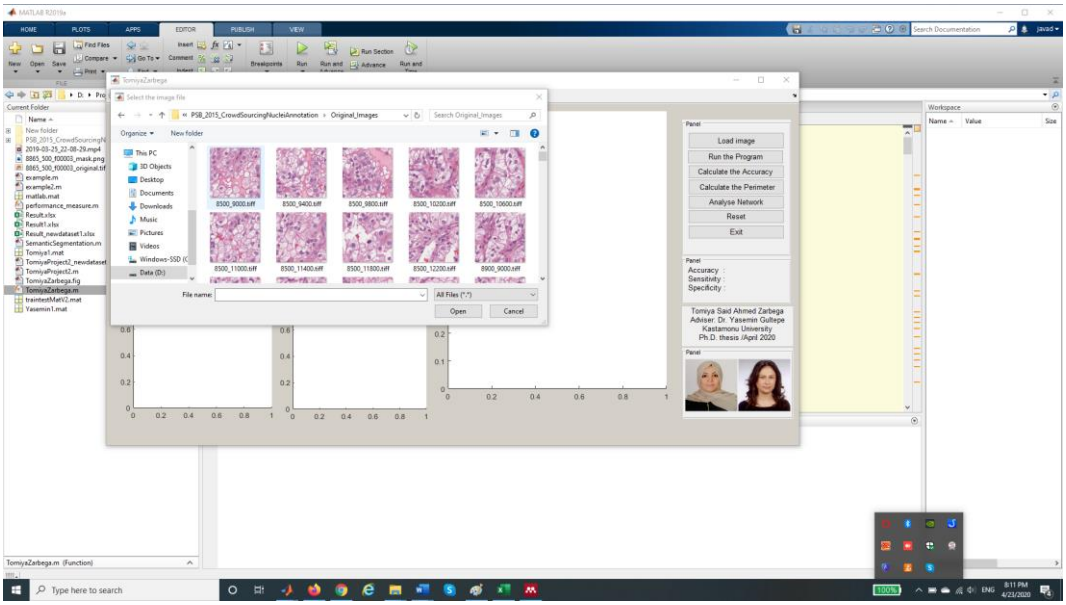
5.3 Grafiksel Kullanıcı Arayüzleri

Programı değerlendirmek için bu tezde grafiksel kullanıcı arayüzü (GUI) kullanılmıştır. Bir GUI, uygulamaların kullanımını kolaylaştırmak için bilgisayarın grafik özelliklerini kullanan bir yazılım programları topluluğudur. Bir GUI, bilgisayarı ve yazılımı çalıştırmak için bir işaretçi, işaretleme aygıtı ve arabirim öğeleri kullanır. Şekil 5.5'de, uygulamanın açılış ekan görüntüsü verilmiştir.



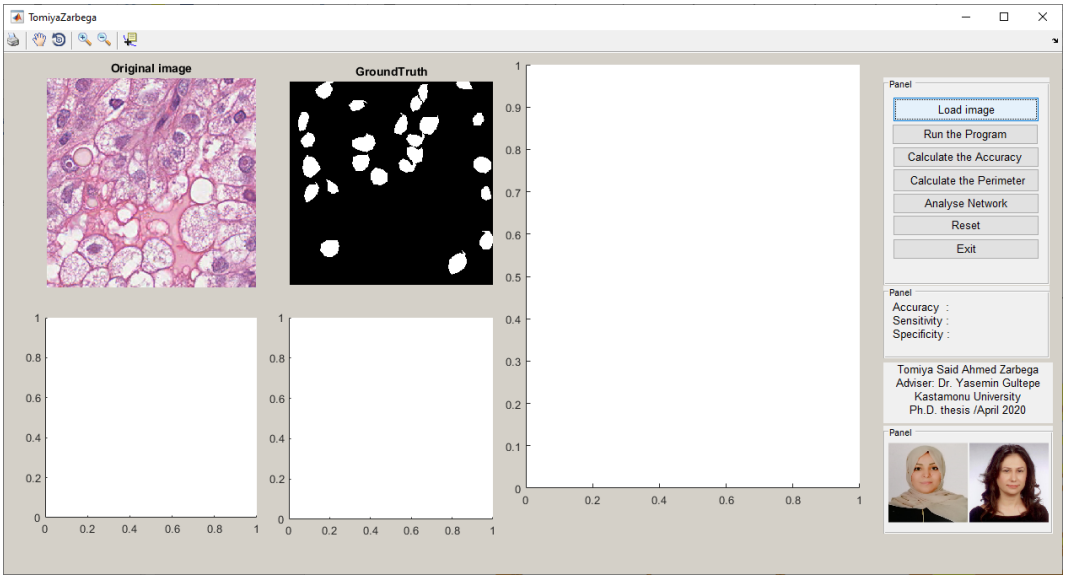
Şekil 5.5 Giriş grafiksel kullanıcı arayüzü

Uygulama giriş arayüzünde çeşitli menüler bulunmaktadır. Örneğin; görüntü yükle, programı çalıştır, doğruluğu hesapla, çevreyi hesapla, analiz et, sıfırla veya çık seçenekleri vb. Kullanıcı görüntü yükle butonunu seçip ardından görüntüyü seçtiğinde, Şekil 5.6'daki ekran gösterilmektedir.



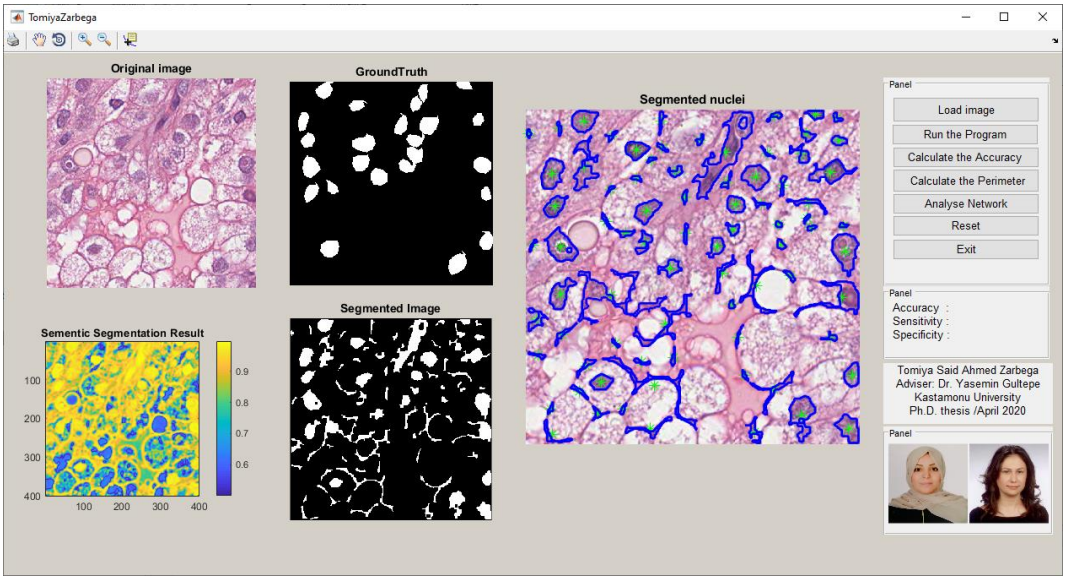
Şekil 5.6 Veri kümesini yükleme ekranı

Bu sırada kişi görüntüyü seçer ve ardından GUI'a yükler. Bu durum Şekil 5.7'de gösterilmektedir.



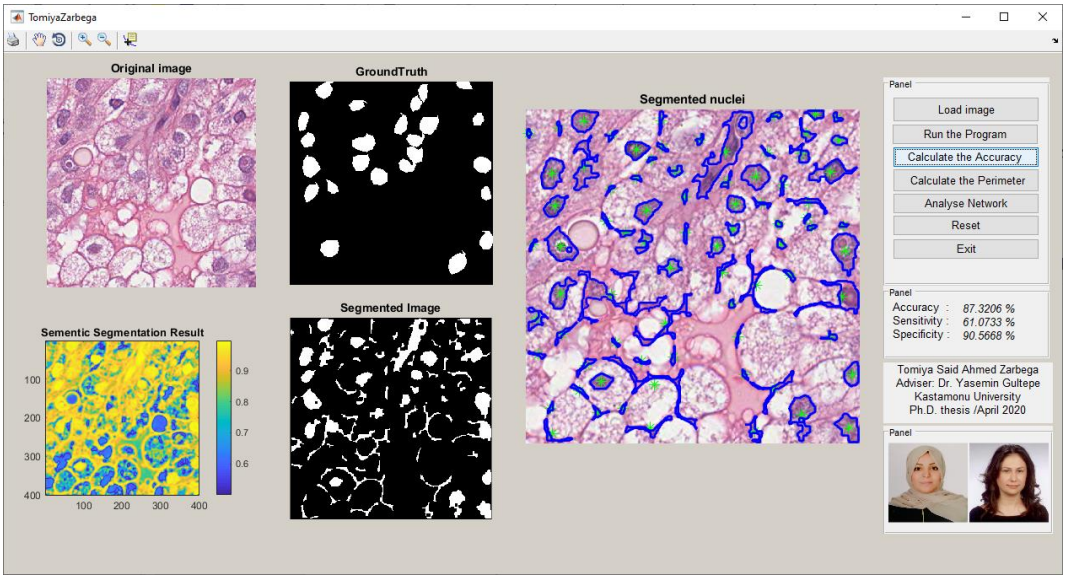
Şekil 5.7 Görüntü seçimi ekranı

Ardından "Programı Çalıştır", bu düğmeyi seçtikten sonra sonuç görünecektir. Bu durum Şekil 5.8'de gösterilmektedir.



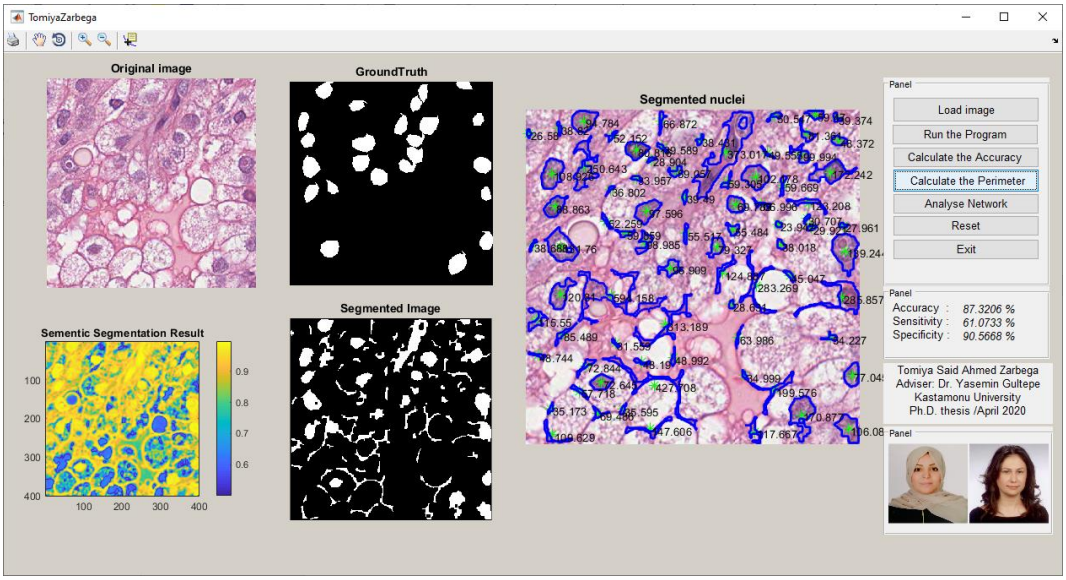
Şekil 5.8 Anlamsal segmentasyon işlem sonucu

Performansı göstermek için doğruluğu hesaplayan bir seçenek vardır. Bu senaryo, Şekil 5.9'da gösterilmektedir.



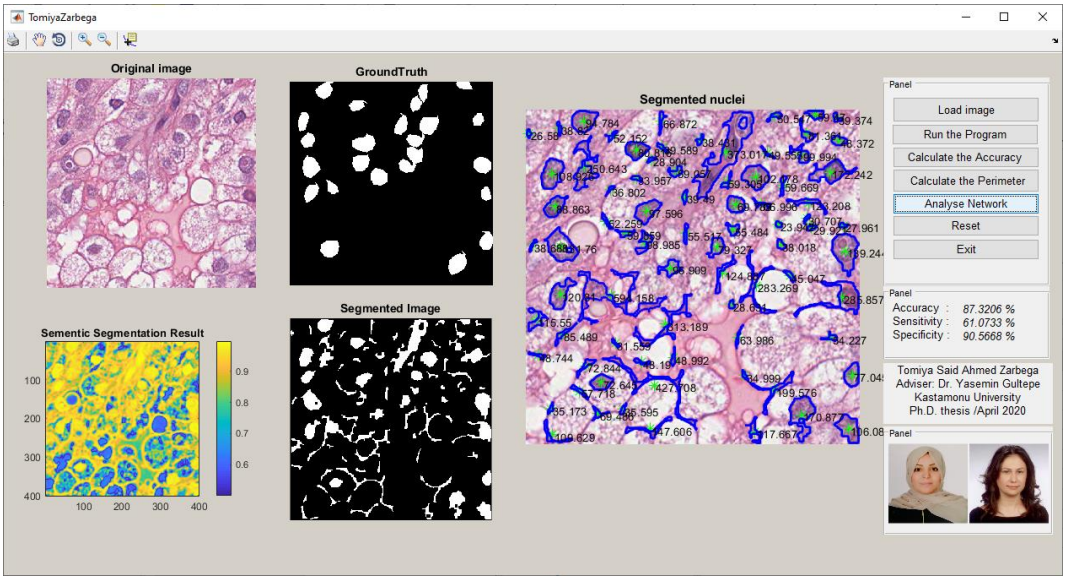
Şekil 5.9 Doğruluk değeri sonucu

Çevreyi göstermek için çevre hesaplama seçeneği sunulmuştur. Bu senaryo, Şekil 5.10'da gösterilmektedir.

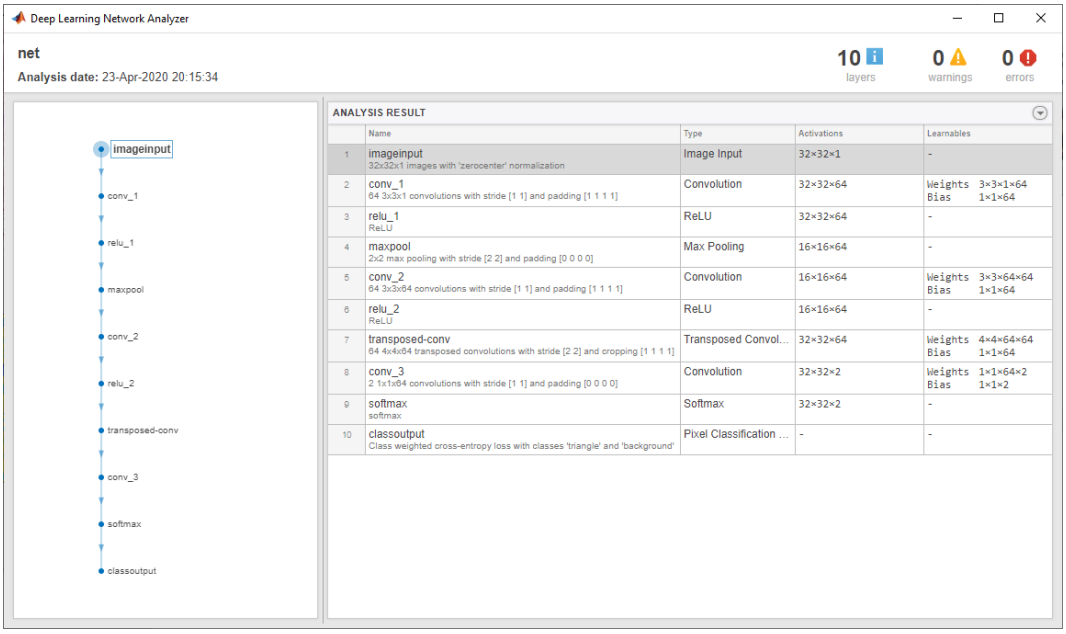


Şekil 5.10 Programı çalıştırma işlemi

Ağ analizini göstermek için, ağın analizini gösteren bir seçenek vardır. Bu senaryo Şekil 5.10 ve Şekil 5.11'de gösterilmektedir.



Şekil 5.11 Analiz ağı işlemi



Şekil 5.12 İşlem sonucu

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri mamografide en popüler olanıdır çünkü dünyada birçok insan bu tür kanserden ölmektedir. 8 kadından 1 tanesi bu problemi yaşamaktadır. Mamografi, memenin röntgen görüntüsüdür. Hastalığın hiçbir belirti veya semptomu olmayan kadınlarda meme kanserini kontrol etmek için mamografi kullanılabilir. Bir yumru veya başka bir meme kanseri belirtiniz varsa da kullanılabilir.

Son zamanlarda, meme kanseri dünyadaki en büyük hastalıklardan biridir. Ayrıca dünyadaki çoğu insan bu hastalıktan ölüyor. Birleşik Devlet tıp istatistik merkezi olarak, hayatını kaybedenlerin yaklaşık %81'i kadınlar, diğer yüzdeler erkektir (URL-5, 2018). Bu tezin amacı, meme kanserinden alınan çekirdek görüntülerinin segmentasyonu ve saptanmasıdır. Bu tez için derin öğrenme yöntemleri kullanılmıştır. Bu tezin amacı, histoloji görüntülerinde çekirdek hücrelerini tespit etmek ve bölümlere ayırmaktır. Bu hücrelerin tespiti ve segmentasyonu için evrişimli sinir ağını kullanacağız. Ayrıca kafa karışıklığı matrisi gibi kriterleri hesaplayacağız ve diğer çalışmalardan daha yüksek doğruluk elde edeceğiz. Bu tezde meme kanserinde çekirdek hücrelerin tespiti ve segmentasyonu için ESA ile anlamsal segmentasyon yöntemi kullanılmıştır. Önerilen çalışmadaki ana işlevlerden biri, meme kanseri çekirdek merkezlerini tespit etmek, ardından ilgilenilen bölgeleri (ROI) çıkarmaktır. Bu adımın amacına ulaşmak için, ESA histolojik görüntülere uygulanır. Her adımın sonunda, temel gerçek çıkarılan ROI ile karşılaştırılır.

Bu tezde, meme kanseri görüntülerinde çekirdek görüntü bölümleme ve tespiti yapılmıştır. Çekirdek görüntülerinin segmentasyonu için evrişimli sinir ağı kullanılımıştır. İşlem sonrası için morfolojik işlemler kullanılmıştır. Evrişimli sinir ağı için anlamsal bölümleme uygulanmıştır. Sonuçlar, önerilen yöntemin diğer yöntemlere göre yüksek doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir.

Gelecekteki çalışmalar için Python'u kullanabilir ve çekirdek görüntülerini bölümlere ayırmak ve tespit etmek için Sıralı Evrişim Sinir Ağını uygulayabiliriz. Ayrıca, hastanelerden alınan gerçek verileri kullanabilir ve önerilen yöntemi bu veri kümelerinde test edebiliriz.

KAYNAKLAR

Ali, S. & Madabhushi, A. (2012). An integrated region-, boundary-, shape-based active contour for multiple object overlap resolution in histological imagery. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *31*(7), 1448-1460.

Al-Kofahi, Y., Lassoued, W., Lee, W. & Roysam, B. (2009). Improved automatic detection and segmentation of cell nuclei in histopathology images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *57*(4), 841-852.

Alluri, P. G. & Hayman, J. A. (2015). Surgeon influence on use of needle biopsy in patients with breast cancer: A national medicare study: Eberth JM, Xu Y, Smith GL, et al (Univ of South Carolina, Columbia; Univ of Texas MD Anderson Cancer Ctr, Houston) J Clin Oncol 32: 2206-2216, 2014. *Breast Diseases*, *26*(1), 57-58.

Al Rahhal, M. M. (2018). Breast cancer classification in histopathological images using convolutional neural network. *Breast Cancer*, *9*(3), 64-68.

Arteta, C., Lempitsky, V., Noble, J. A., & Zisserman, A. (2012). Learning to detect cells using non-overlapping extremal regions. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2012)*, 1-5 October 2012, Nice, France, Springer.

Bengio, Y., Delalleau, O. & Roux, N. L. (2006). The curse of highly variable functions for local kernel machines. *Proceedings of the 18th International Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS'05)*, MIT Press, Cambridge, MA, USA, 107–114.

Brook, A., El-Yaniv, R., Isler, E., Kimmel, R., Meir, R. & Peleg, D. (2008). *Breast cancer diagnosis from biopsy images using generic features and SVMs*. Computer Science Department, Technion.

Bulut, F., Kılıç, İ. & İnce, İ. F. (2018). Beyin tümörü tespitinde görüntü bölütleme yöntemlerine ait başarımların karşılaştırılması ve analizi, Dokuz Eylül Üniversitesi-Mühendislik Fakülteisi, 20(58): 173-186.

Cao, X. & Lin, Y. (2020). CAggNet: Crossing Aggregation Network for Medical Image Segmentation. *ArXiv Preprint ArXiv:2004.08237*.

Chen, H., Dou, Q., Wang, X., Qin, J. & Heng, P. A. (2016). Mitosis detection in breast cancer histology images via deep cascaded networks. *Thirtieth AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 12–17 February 2016, Phoenix, Arizona USA.

Cireşan, D. C., Giusti, A., Gambardella, L. M. & Schmidhuber, J. (2013). Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, Berlin, Heidelberg.

Cruz-Roa, A. A., Ovalle, J. E. A., Madabhushi, A. & Osorio, F. A. G. (2013). A deep learning architecture for image representation, visual interpretability and automated basal-cell carcinoma cancer detection. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 22-26 September 2013, Nagoya, Japan.

Cruz-Roa, A., Basavanhally, A., González, F., Gilmore, H., Feldman, M., Ganesan, S., … & Madabhushi, A. (2014). Automatic detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with convolutional neural networks. In *Medical Imaging 2014: Digital Pathology*, 9041, 904103.

Cosatto, E., Miller, M., Graf, H. P. & Meyer, J. S. (2008). Grading nuclear pleomorphism on histological micrographs. *19th International Conference on Pattern Recognition*, 8-11 December 2008, Tampa, Florida, US.

Dabeer, S., Khan, M. M. & Islam, S. (2019). Cancer diagnosis in histopathological image: ESA based approach. *Informatics in Medicine Unlocked*, 16, 100231.

Dalle, J.-R., Li, H., Huang, C.-H., Leow, W. K., Racoceanu, D., & Putti, T. C. (2009). Nuclear pleomorphism scoring by selective cell nuclei detection. *IEEE Workshop on Applications of Computer Vision (WACV 2009)*, 7-8 December 2009, Snowbird, UT, USA.

Dreyfus, S. (1962). The numerical solution of variational problems. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, *5*(1), 30-45.

Duda, R. O., Hart, P. E. & Stork, D. G. (2012). *Pattern Classification*. John Wiley & Sons.

Fidler, M. M., Gupta, S., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E. & Bray, F. (2017). Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: A population-based study. *The Lancet Oncology*, *18*(12), 1579-1589.

Filipczuk, P., Fevens, T., Krzyżak, A., & Monczak, R. (2013). Computer-aided breast cancer diagnosis based on the analysis of cytological images of fine needle biopsies. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *32*(12), 2169-2178.

George, Y. M., Zayed, H. H., Roushdy, M. I., & Elbagoury, B. M. (2013). Remote computer-aided breast cancer detection and diagnosis system based on cytological images. *IEEE Systems Journal*, *8*(3), 949-964.

Gültepe, Y. (2021). Performance of lung cancer prediction methods using different classification algorithms. *Computers, Materials & Continua*, *67*(2), 2015-2028. DOI:10.32604/cmc.2021.014631.

Gültepe, Y. & Duru, A. (2019). Using convolutional neural networks for handwritten digit recognition, International Conference on Data Science, Machine Learning and Statistics 2019, 305-307.

Hayes, L. & Landercasper, J. (2015). The evaluation of national time trends, quality of care, and factors affecting the use of minimally invasive breast biopsy and open biopsy for diagnosis of breast lesions. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*, *1*(26), 55-56.

Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. J. Wiley; Chapman & Hall.

Hinton, G. E. (1990). Connectionist learning procedures. *Machine Learning an Artificial Intelligence Approach*, 3, 555-610.

Hollandi, R., Szkalisity, A., Toth, T., Tasnadi, E., Molnar, C., Mathe, B., … & Horvath, P. (2020). NucleAIzer: A parameter-free deep learning framework for nucleus segmentation using image style transfer. *Cell Systems*, *10*(5), 453-458.

Irshad, H., Montaser-Kouhsari, L., Waltz, G., Bucur, O., Nowak, J. A., Dong, F., Knoblauch, N. W. & Beck, A. H. (2015). Crowdsourcing image annotation for nucleus detection and segmentation in computational pathology: Evaluating experts, automated methods, and the crowd. *Pacific Symposium on Biocomputing 2015*, 4-8 January 2015, Kohala Coast, Hawaii, USA.

Jha, D., Riegler, M.A., Johansen, D., Halvorsen, P. & Johansen, H. D. (2020). DoubleU-Net: A deep convolutional neural network for medical image segmentation. *2020 IEEE 33rd International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*, Rochester, MN, USA.

Jiao, Z., Gao, X., Wang, Y. & Li, J. (2016). A deep feature based framework for breast masses classification. *Neurocomputing*, 197, 221-231.

Kelsey, J. L., Gammon, M.D., & John, E. M. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, *15*(1), 36-47.

Kowal, M., Filipczuk, P., Obuchowicz, A., Korbicz, J. & Monczak, R. (2013). Computer-aided diagnosis of breast cancer based on fine needle biopsy microscopic images. *Computers in Biology and Medicine*, *43*(10), 1563-1572.

Krizhevsky, A., Sutskever, I. & Hinton, G. E. (2012). Imagenet classification with deep convolutional neural networks. In Proceedings of 26th Annual Conference on Neural Information Processing Systems 2012 (NIPS), P. L. Bartlett, F. C. N. Pereira, C. J. C. Burges, L. Bottou, and K. Q. Weinberger, Eds., Dec. 2012, 1106-1114.

LeCun, Y., Boser, B. E., denker, j. S., Henderson, D., Howard, R. E., Hubbard, W. E. & Jackel, L. D. (1990). Handwritten digit recognition with a back-propagation network, *Advances in Neural Information Processing Systems*, 396-404.

LeCun, Y., Bottou, L., Bengio, Y. & Haffner, P. (1998). Gradient-based learning applied to document recognition. Proceedings of the IEEE, 86(1), 2278-2324.

LeCun, Y., Bengio, Y. & Hinton, G. (2015). Deep learning. Nature, 521, 436-444.

Lee, H., Grosse, R., Ranganath, R. & Ng, A. Y. (2009). Convolutional deep belief networks for scalable unsupervised learning of hierarchical representations. *Proceedings of the 26th Annual International Conference on Machine Learning (ICML '09)*, Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 609-616.

Lévy, D. & Jain, A. (2016). Breast mass classification from mammograms using deep convolutional neural networks. *30th Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2016)*, Barcelona, Spain.

Lin, Y. (2020). CAggNet : Crossing Aggregation Network for Medical Image Segmentation. arXiv:2004.08237v2.

Li, Z., Wang, K., Shi, Y., Zhang, X., & Wen, J. (2020). Incidence of second primary malignancy after breast cancer and related risk factors—Is breast-conserving surgery safe? A nested case–control study. *International Journal of Cancer*, *146*(2), 352-362.

Litjens, G., Sánchez, C. I., Timofeeva, N., Hermsen, M., Nagtegaal, I., Kovacs, I., … & Laak, J. (2016). Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific Reports*, 6, 26286.

Long, J., Shelhamer, E. & Darrell, T. (2016). Fully convolutional models for semantic segmentation. *The IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 3431-3440.

Malon, C. D. & Cosatto, E. (2013). Classification of mitotic figures with convolutional neural networks and seeded blob features. *Journal of Pathology Informatics*, 4, 9.

McCulloch, W. S. & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, *5*(4), 115-133.

Menteşe, E. & Hançer, E. (2020). Histopatoloji görüntülerde derin öğrenme yöntemleri ile çekirdek segmentasyonu. *Avrupa bilim ve Teknoloji Dergisi*, 95-102.

Minsky, M., & Papert, S. A. (2017). *Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry*. MIT press.

Mrazova, I. & Kukacka, M. (2012). Can deep neural networks discover meaningful pattern features?. Procedia Computer Science 12: 194-199.

Mutalik, P. (2019). Biologically plausible learning algorithms. KTH Royal Institute of Technology Project Report.

Nebauer, C. (1998). Evaluation of convolutional neural networks for visual recognition. IEEE Transactions on Neural Networks, 9 (4): 685-696.

Ronneberger, O., Fischer, P. & Brox, T. (2015). U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. Proceedings of International Conference on

Medical image computing and computer-assisted intervention (MICCAI), 2015, 234-241.

Otsu, N. (1979). A threshold selection method from gray-level histograms. IEE Trans. Syst. Man Cybern. 9(1), 62-66.

Ozturk, O., Sariturk, B. & Şeker, D. Z. (2020). Comparision of full convolutional networks (FCN) and U-Net for road segmentation from high resolution imageries. International journal of environment and geoinformatics, 7(3): 272-279.

Özmen, V., Özmen, T. & Doğru, V. (2019). Breast cancer in Turkey; An analysis of 20.000 patients with breast cancer. *European Journal of Breast Health*, *15*(3), 141-146.

Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Partridge, A. H., Abulkhair, O., Azim Jr, H. A., Bianchi-Micheli, G., … & Pagani, O. (2020). ESO-ESMO 4rd International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Annals of Oncology*, *31*(6), 674-696.

Rakhlin, A., Shvets, A., Iglovikov, V. & Kalinin, A. A. (2018). Deep convolutional neural networks for breast cancer histology image analysis. *International Conference Image Analysis and Recognition*, 27-29 June 2018, Póvoa de Varzim, Portugal.

Rosenblatt, F. (1957). *The Perceptron, A Perceiving and Recognizing Automaton Project Para*. Cornell Aeronautical Laboratory.

Rumelhart, D. E., Hinton, G. E. & Williams, R. J. (1986). Learning representations by back-propagating errors. *Nature*, *323*(6088), 533-536.

Schneider, A. P., Zainer, C. M., Kubat, C.K., Mullen, N. K., & Windisch, A. K. (2014). The breast cancer epidemic: 10 facts. *The Linacre Quarterly*, *81*(3), 244-277.

Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P. & Sharma, K. K. (2010). Various types and management of breast cancer: An overview, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(2): 109-126.

Sharma, H., Zerbe, N., Heim, D., Wienert, S., Behrens, H.-M., Hellwich, O. & Hufnagl, P. (2015). A multi-resolution approach for combining visual information using nuclei segmentation and classification in histopathological images. *VISAPP*, 3, 37-46.

Sirinukunwattana, K., Raza, S. E. A., Tsang, Y.-W., Snead, D. R. J., Cree, I. A. & Rajpoot, N. M. (2016). Locality sensitive deep learning for detection and classification of nuclei in routine colon cancer histology images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *35*(5), 1196-1206.

Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C. & Heutte, L. (2016). Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks. In *2016 International Joint Conference on Neural Networks (IJESA)*, 24-29 July

2016, Vancouver, BC, Canada.

Takalkar, U., Asegaonkar, S., Kodlikeri, P., Kulkarni, U., Borundiya, V. & Advani, S. (2014). Hormone related risk factors and breast cancer: Hospital based case control study from India. *Breast Cancer*, DOI: 10.5171/2014.872124.

Tivive, F. H. C. & Bouzerdum, A. (2005). Efficient training algorithms for a class shunting inhibitory convolutional neural networks. IEEE Transactions on Neural Networks, 16(39), 541-556.

Veta, M., van Diest, P. J., Kornegoor, R., Huisman, A., Viergever, M. A. & Pluim, J. P. W. (2013). Automatic nuclei segmentation in H&E stained breast cancer histopathology images. *PloS One*, 8(7), e70221.

Veta, M., Pluim, J. P. W., Van Diest, P. J. & Viergever, M. A. (2014). Breast cancer histopathology image analysis: A review. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *61*(5), 1400-1411.

Vink, J. P., van Leeuwen, M.B., van Deurzen, C. H. M. & de Haan, G. (2013). Efficient nucleus detector in histopathology images. *Journal of Microscopy*, *249*(2), 124-135.

You, H., Tian, S., Yu, L., Ma, X., Xing, Y. & Xin, N. (2020). A new multiple max-pooling integration module and cross multiscale deconvolution network based on image semantic segmentation. arXiv:2003.11213.

Wan, T., Cao, J., Chen, J. & Qin, Z. (2017). Automated grading of breast cancer histopathology using cascaded ensemble with combination of multi-level image features. *Neurocomputing*, 229, 34-44.

Wang, H., Cruz-Roa, A., Basavanhally, A., Gilmore, H., Shih, N., Feldman, M. (2014). Cascaded ensemble of convolutional neural networks and handcrafted features for mitosis detection. *Medical Imaging 2014: Digital Pathology*, 9041, 90410B.

Wang, Y., Li, Y., Song, Y. & Rong, X. (2020). The influence of the activation function in a convolution neural network model of facial expression recognition. Applied Science, 10 (1897).

Xie, W., Noble, J. A. & Zisserman, A. (2018). Microscopy cell counting and detection with fully convolutional regression networks. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, *6*(3), 283-292.

Xu, J., Xiang, L., Liu, Q., Gilmore, H., Wu, J., Tang, J. & Madabhushi, A. (2015). Stacked sparse autoencoder (SSAE) for nuclei detection on breast cancer histopathology images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *35*(1), 119-130.

Yuan, Y., Failmezger, H., Rueda, O. M., Ali, H. R., Gräf, S., Chin, S.-F., … & Markowetz, F. (2012). Quantitative image analysis of cellular heterogeneity in

breast tumors complements genomic profiling. *Science Translational Medicine, 4*(157), 143-157.

Zhang, B. (2011). Breast cancer diagnosis from biopsy images by serial fusion of Random Subspace ensembles. *4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*, 1, 180-186.

URL-1. American Cancer Society (ACS). (2017). Cancer Facts & Figures 2017 Special Section: Rare Cancers in Adults. https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html#:~:text=In%202017%2C%20nearly%2013%25%20of,per%20100%2C000%20people%20per%20year. Erişim Tarihi: 15.10.2020.

URL-2. 2018 Data Science Bowl (2018). https://www.kaggle.com/c/data-science-bowl-2018. Erişim Tarihi: 15.12.2020.

URL-3. PSB Crowdsourced Nuclei Annotation. (2015). https://becklab.hms.harvard.edu/software/psb-crowdsourced-nuclei-annotation-data-1. Erişim Tarihi: 15.10.2020.

URL-4. Breast Histology. (2020). http://diag.radboudimaging.nl/index.php/Breast_Histology. Erişim Tarihi: 15.10.2020.

URL-5. Breast cancer statistics. (2018). https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics. Erişim Tarihi: 13.04.2021.