

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**SERÖZ EFÜZYON SİTOPATOLOJİSİNDE MAKİNE ÖĞRENMESİ TABANLI
TANI YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI**

DOKTORA TEZİ

Bil. Yük. Müh. Elif BAYKAL KABLAN

**EYLÜL 2020
TRABZON**



**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**SERÖZ EFÜZYON SİTOPATOLOJİSİNDE MAKİNE ÖĞRENMESİ TABANLI
TANI YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI**

Bil. Yük. Müh. Elif BAYKAL KABLAN

ORCID : 0000-0003-3552-638X

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
"DOKTOR (BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ)"
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 28/08/2020
Tezin Savunma Tarihi : 29/09/2020**

**Tez Danışmanı : Prof.Dr. Murat EKİNCİ
ORCID : 0000-0001-9326-8425**

Trabzon 2020

ÖNSÖZ

Seröz efüzyonlarda gerçekleştirilen sitopatolojik tanı, efüzyondan alınan sitoloji preparatlarının uzman patolog tarafından ışık mikroskobu altında incelenmesiyle konulmaktadır. Patolog tarafından gerçekleştirilen bu inceleme, el-göz koordinasyonu ile numunedeki tüm hücrelerin içerdiği çekirdek ve sitoplazma yapılarının doku ve morfoloji özelliklerinin taranmasını gerektirmektedir. Bu inceleme zaman alıcı ve yorucu olmasının yanı sıra patolog-ıç i ve patologlar-arası değişkenlik gösterebilmektedir. Bu tez çalışması kapsamında bahsedilen bir efüzyon türü olan plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün veri setleri oluşturulmuştur ve mevcut el-yapımı öznitelik tabanlı otomatik görüntü analiz yaklaşımlarının iyileştirilmesi amacıyla makine öğrenmesine dayalı bilgisayar destekli tanı yaklaşımları geliştirilmiş ve uygulanmıştır.

Bu çalışmada danışmanlığımı üstlenen ve çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Murat EKİNCİ'ye; önerileriyle çalışmama katkıda bulunan tez izleme komitesi üyeleri hocalarım Doç. Dr. Bekir DİZDAROĞLU'na ve Doç. Dr. Önder AYDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım. Derin öğrenme alanında bilgi ve tecrübe edinmeme imkan sağlayan hocam Doç. Dr. Sinan KALKAN'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tez süresince patoloji alanında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Şafak ERSÖZ ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre ERCİN'e teşekkürlerimi sunarım. Tezimin gerçekleşmesinde 117E961 numaralı proje ile maddi olarak beni destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Akademisyenlik hayatımın başlamasında bana yol gösteren ve tüm süreçte beni sabırla destekleyen sevgili aileme, eşime ve dostlarıma şükranlarımı sunarım.

Bu tezin bundan sonraki çalışmalara katkı sağlaması temennisiyle.

Elif BAYKAL KABLAN

Trabzon 2020

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum "Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Makine Öğrenmesi Tabanlı Tanı Yaklaşımlarının Geliştirilmesi ve Uygulanması" başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof.Dr. Murat EKİNCİ'nin sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 29/09/2020

Elif BAYKAL KABLAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET.....	IX
SUMMARY.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XVII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	XIX
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.1.1. Seröz Efüzyon	1
1.1.2. Sitopatoloji ve Bilgisayar Destekli Tanı.....	3
1.1.3. Dijital Patoloji.....	9
1.2. Tezin Kapsamı	11
1.3. Tezin Katkıları	13
1.4. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Ön İşlem	14
1.4.1. Boya Normalizasyonu	16
1.4.1.1. Boya Ayrıştırırmaya Dayalı Normalizasyon Yöntemleri.....	17
1.4.1.2. Şablon Renk Eşleştirmeye Dayalı Normalizasyon Yöntemleri.....	18
1.4.1.3. Makine Öğrenmesine Dayalı Normalizasyon Yöntemleri	18
1.4.2. Konvolüsyonel Sinir Ağları	20
1.4.2.1. Özellik Çıkarma.....	20
1.4.2.2. Sınıflandırma.....	25
1.4.2.3. Diğer Katmanlar	26
1.4.3. Konvolüsyonel Sinir Ağlarının Eğitimi.....	28
1.4.3.1. Kayıp Fonksiyonu	28
1.4.3.2. Geri Yayılım Algoritması.....	29
1.4.3.2.1. Paket Gradyan Azaltma	31
1.4.3.2.2. Stokastik Gradyan Azaltma	31
1.4.3.2.3. Mini-Paket Gradyan Azaltma.....	31
1.4.3.2.4. Momentumlu Stokastik Gradyan Azaltma	32
1.4.4. Konvolüsyonel Sinir Ağlarında Düzenlileştirme	32

1.4.4.1.	Veri Artırma	33
1.4.4.2.	L1 ve L2 Düzenleştirme	34
1.4.4.3.	Seyreltme	34
1.4.4.4.	Paket Normalizasyonu	34
1.5.	Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Segmentasyon ile ROI Çıkarılması	36
1.5.1.	Tam Konvolüsyonel Sinir Ağları	37
1.5.1.1.	Tam Konvolüsyonel Ağ (FCN)	39
1.5.1.2.	SegNet	39
1.5.1.3.	U-Net	40
1.6.	Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Algılama ile ROI Çıkarılması	41
1.6.1.	Makine Öğrenmesine Dayalı Çekirdek Algılama Yöntemleri	42
1.6.2.	Viola-Jones Nesne Algılama Yaklaşımı	44
1.6.2.1.	Haar-Benzeri Özellikler	45
1.6.2.2.	İntegral Görüntü	45
1.6.2.3.	AdaBoost Öğrenme Algoritması	46
1.6.2.4.	Kaskad Yapı	47
1.6.3.	Modern Konvolüsyonel Nesne Algılayıcılar	48
1.6.3.1.	Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (R-CNN)	48
1.6.3.2.	Hızlı Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (Hızlı R-CNN)	50
1.6.3.3.	Daha Hızlı Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (Daha Hızlı R-CNN)	51
1.6.3.4.	Bölge Tabanlı Tam Konvolüsyonel Ağlar (R-FCN)	52
1.6.3.5.	Tek Atış Çoklu Kutu Algılayıcı (SSD)	54
1.6.3.6.	YOLOv3	55
1.6.4.	Özellik Çıkarıcılar	58
1.6.4.1.	Resnet-101	58
1.6.4.2.	Inception v2	59
1.6.4.3.	MobileNet	59
1.7.	Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Hücre Sınıflandırma	60
1.7.1.	Önceden Eğitilmiş CNN Mimarilerinin Transfer Öğrenmesi	60
1.7.2.	Popüler Konvolüsyonel Sinir Ağları	61
1.7.2.1.	AlexNet	61
1.7.2.2.	GoogleNet	62
1.7.2.3.	ResNet	63
1.7.2.4.	DenseNet	64
1.8.	Bilgisayar Destekli Tanıda Performans Ölçümü	65
1.8.1.	Boya Normalizasyonu Performans Ölçümü	66
1.8.2.	Algılama Performans Ölçümü	68

1.8.3.	Segmentasyon Performans Ölçümü	68
1.8.4.	Sınıflandırma Performans Ölçümü	69
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR	72
2.1.	Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Artık Öğrenme Tabanlı Boya Normalizasyonu	74
2.1.1.	Oluşturulan Plevral Efüzyon Çoklu-Boya Veri Seti.....	76
2.1.2.	Önerilen Yöntemin Ağ Mimarisi.....	77
2.1.3.	Önerilen Ağ Mimarisinin Eğitilmesi	78
2.2.	Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Tamamen Konvolüsyonel Sinir Ağları Topluluğuna Dayalı Otomatik Çekirdek Segmentasyonu	80
2.2.1.	Oluşturulan Plevral Efüzyon Çekirdek Segmentasyonu Veri Seti	82
2.2.2.	Önerilen Yöntem	83
2.2.2.1.	FCNN Ağlarının İnce Ayarlanması.....	84
2.2.2.2.	Önerilen Topluluk Ağ Modeli Mimarisi	85
2.3.	Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Viola-Jones Algoritması ile Otomatik Çekirdek Algılama.....	87
2.3.1.	Çekirdek Algılayıcısının Oluşturulması.....	88
2.3.2.	Örtüşen Pencerelelerin Birleştirilmesi	89
2.4.	Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Modern Konvolüsyonel Nesne Algılayıcılar ile Otomatik Çekirdek Algılama.....	90
2.4.1.	Oluşturulan Plevral Efüzyon Çekirdek Algılama Veri Seti	91
2.4.2.	Nesne Algılayıcıların İnce Ayarlanması.....	92
2.4.2.1.	Faster R-CNN & ResNet-101 ile Çekirdek Algılama.....	93
2.4.2.2.	Faster R-CNN & Inception v2 ile Çekirdek Algılama.....	95
2.4.2.3.	R-FCN & ResNet-101 ile Çekirdek Algılama	96
2.4.2.4.	SSD & MobileNet v2 ile Çekirdek Algılama.....	97
2.4.2.5.	SSD & Inception v2 ile Çekirdek Algılama	100
2.4.2.6.	YOLOv3 & DarkNet-53 ile Çekirdek Algılama	100
2.4.2.7.	YOLOv3 & DarkNet-53 Mimarisinde Yapılan İyileştirmeler	102
2.5.	Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Konvolüsyonel Sinir Ağlarına Dayalı Hücre Sınıflandırma	103
2.5.1.	Çalışmada Yararlanılan Seröz Hücre Veri Seti	104
2.5.2.	Önerilen Yöntemin Ağ Mimarisi.....	106
2.5.3.	Önerilen Ağ Mimarisinin Eğitilmesi	108
2.5.4.	Karşılaştırmada Kullanılan CNN Mimarilerinin Eğitilmesi.....	108
3.	BULGULAR VE İRDELEME	110
3.1.	Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Artık Öğrenme Tabanlı Boya Normalizasyonu Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen DeneySEL Sonuçlar	110
3.1.1.	Tek-Boya ve Çoklu-Boya Kullanımının Ağın Eğitimi Üzerindeki Etkisi.....	110

3.1.2.	Önerilen Boya Normalizasyonu Yönteminin Çekirdek Segmentasyonu Performansı Üzerindeki Etkisi.....	111
3.1.3.	Önerilen Boya Normalizasyonu Yönteminin Literatürdeki Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması.....	123
3.2.	Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Tamamen Konvolüsyonel Sinir Ağları Topluluğuna Dayalı Otomatik Çekirdek Segmentasyonu Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar	125
3.2.1.	Ağ Parametrelerinin Segmentasyon Performansı Üzerindeki Etkisi	130
3.2.2.	Önerilen Yöntemin Literatürdeki Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması	132
3.3.	Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Viola-Jones Algoritması ile Otomatik Çekirdek Algılama Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar	133
3.4.	Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Modern Nesne Algılayıcılar ile Otomatik Çekirdek Algılama Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar	135
3.5.	Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Konvolüsyonel Sinir Ağlarına Dayalı Otomatik Hücre Sınıflandırma Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar.....	146
3.5.1.	Önerilen Hücre Sınıflandırma Yaklaşımının Popüler CNN Modelleriyle Karşılaştırılması.....	146
3.5.2.	Önerilen Hücre Sınıflandırma Yaklaşımının Klasik Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Karşılaştırılması	151
3.5.3.	Önerilen Yöntemin Literatürdeki Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması	152
3.5.4.	Önerilen Yöntemin Plevral Hücre Veri Seti Üzerinde Performans Değerlendirmesi	153
4.	SONUÇLAR	155
5.	ÖNERİLER VE TARTIŞMA	157
6.	KAYNAKLAR.....	158
7.	EKLER	172
ÖZGEÇMİŞ		

Doktora Tezi

ÖZET

SERÖZ EFÜZYON SİTOPATOLOJİSİNDE MAKİNE ÖĞRENMESİ TABANLI TANI YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI

Elif BAYKAL KABLAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr. Murat EKİNCİ
2020, 171 Sayfa, 5 Sayfa Ek

Seröz efüzyonlar sitopatolojik değerlendirmelerde sıklıkla karşılaşılan bir numune türüdür. Sitopatolojik değerlendirmenin zaman alıcı, yorucu ve patalog-içi ve pataloglar-arası değişken olmasından dolayı tez çalışması kapsamında, seröz efüzyon sitopatolojisinde makine öğrenmesi tabanlı otomatik tanı yaklaşımları önerilmektedir. İlk olarak, artık öğrenme tabanlı yeni bir konvolüsyonel sinir ağı modeli sitopatolojik görüntülerde boya normalizasyonu amacıyla önerilmiştir. Önerilen modelin çekirdek segmentasyonu yöntemlerinin başarılarını önemli oranda artırdığı görülmüştür. İkinci olarak, tam konvolüsyonel sinir ağlarının topluluğuna dayalı yeni bir ağ mimarisi çekirdek segmentasyonu amacıyla önerilmiştir. Önerilen ağ topluluğu mimarisi ile elde edilen segmentasyon başarısının modellerin tek başına elde ettiği başarıyı geçtiği görülmüştür. Üçüncü olarak, modern konvolüsyonel nesne algılayıcılar çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. YOLOv3 mimarisinde iyileştirmeler sonucunda önerilen nesne algılayıcıların diğer nesne algılayıcılara nazaran daha hızlı algılama sağlamakla birlikte algılama başarısının da güçlü olduğu görülmüştür. Son olarak, seröz hücre sınıflandırma için literatürdeki popüler konvolüsyonel sinir ağı modellerinin analizleri yapılmış ve optimum bir konvolüsyonel sinir ağı modeli önerilmiştir. Önerilen model en az sayıda öğrenilebilir parametreye sahiptir böylece test süresini büyük oranda azaltmıştır. Tez çalışmasında ayrıca ön işlem, algılama, segmentasyon ve sınıflandırma adımlarının her biri için plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün bir veri seti önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Seröz efüzyon, Sitopatoloji, Makine öğrenmesi, Bilgisayar destekli tanı, Boya normalizasyonu, Çekirdek algılama, Çekirdek segmentasyonu, Hücre sınıflandırma, Derin öğrenme, Konvolüsyonel sinir ağları.

PhD. Thesis

SUMMARY

DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF MACHINE LEARNING BASED DIAGNOSIS APPROACHES IN SEROUS EFFUSION CYTOPATHOLOGY

Elif BAYKAL KABLAN

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Computer Engineering Graduate Program
Supervisor: Prof.Dr. Murat EKİNCİ
2020, 171 Pages, 5 Pages Appendix

Serous effusions are a frequently encountered specimen type in cytopathological evaluation. Cytopathological evaluation is time-consuming, exhausting, and causes intra-pathologist and inter-pathologists variability. In the thesis work, machine learning-based automated diagnosis approaches in serous effusion cytopathology are proposed. First, a new residual learning-based convolutional neural network model was proposed for stain normalization in cytopathological images. It was observed that the proposed model significantly increases the success of the nuclei segmentation methods. Second, a new network architecture based on the ensemble of fully convolutional neural networks was proposed for nuclei segmentation. It was seen that the success of segmentation achieved with the proposed ensemble network architecture exceeded the success achieved by the models alone. Third, modern convolutional object detectors were proposed for nuclei detection. As a result of improvements in the YOLOv3 architecture, it was observed that the proposed object detectors provide faster detection compared to other object detectors with a robust detection success. Finally, popular convolutional neural network models in the literature were analyzed for serous cell classification, and an optimum convolutional neural network model was proposed. The proposed model has the least learnable parameters, thus significantly reduces the test time. In this thesis work, a novel data set consisting of pleural effusion cytopathology images was also proposed for each of the preprocessing, detection, segmentation, and classification steps.

Key Words: Serous effusion, Cytopathology, Machine learning, Computer aided diagnosis, Stain normalization, Nuclei detection, Nuclei segmentation, Cell classification, Deep learning, Convolutional neural networks.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Seröz efüzyon türleri (a) plevral efüzyon [3], (b) perikardiyal efüzyon [4], (c) peritoneal efüzyon [5].	2
Şekil 1.2. Plevral efüzyon oluşumu (a) sağlıklı plevra (b) plevral efüzyon [7].	2
Şekil 1.3. Patolojinin alt disiplinleri	3
Şekil 1.4. Plevral efüzyon sitopatolojik tanı koyma adımları: Soldan sağa torasentez [17], mikroskopik yayma, ışık mikroskop altında inceleme [18].	4
Şekil 1.5. Sitopatolojik görüntü analizi, a) CAD sisteminin karar mekanizması olarak kullanılması, b) CAD sisteminin danışma mekanizması olarak kullanılması	8
Şekil 1.6. CAD sistemi akış diyagramı	8
Şekil 1.7. Sitopatolojik görüntü örnekleri, a) tüm slayt sitopatoloji görüntüsü, b) kesilmiş sitopatoloji görüntü parçaları	10
Şekil 1.8. Tez kapsamı	11
Şekil 1.9. Farklı boyalar (a) Giemsa (b-e) PAP kullanılarak sayısallaştırılmış plevral efüzyon sitolojisi slayt görüntüsünün küçük bölgeleri. Hücre yapılarının görünümü değişkenlik göstermektedir	15
Şekil 1.10. Boya normalizasyonu kullanımının gösterimi. Üst satır (soldan sağa): şablon görüntü, boya normalizasyonu uygulanacak kaynak görüntüler. Alt satır: boya normalizasyonu uygulandıktan sonra elde edilen görüntüler	17
Şekil 1.11. Genel CNN mimarisi [73].	21
Şekil 1.12. Konvolüsyon işleminin uygulanması	21
Şekil 1.13. Konvolüsyon işleminin uygulanması (a) $S=1, P=1$ (b) $S=2, P=1$	22
Şekil 1.14. ReLU, LReLU, PReLU ve ELU aktivasyon fonksiyonlarının grafiksel gösterimi	24
Şekil 1.15. Maksimum ve ortalama havuzlama örnek gösterimi	25
Şekil 1.16. Tam-bağlı katman gösterimi	26

Şekil 1.17. (a) Derinlik birleştirme katmanı ve (b) ekleme katmanı gösterimi	27
Şekil 1.18. (a) SGD ve (b) SGDM optimizasyon yöntemlerinin yakınsama grafikleri	32
Şekil 1.19. Veri artırma tekniklerinin örnek gösterimi	33
Şekil 1.20. (a) Dropout düzenleme kullanılmadığında ve (b) dropout düzenleme kullanıldığında örnek ağ nöron bağlantıları	35
Şekil 1.21. Sitopatolojik görüntülerde karşılaşılan zorluklar. Kırmızı daireler yağ ve boya artefaktlarını gösterirken mavi daireler morfolojik yapıdaki çeşitlilik ve hücrelerin üst üste gelmesi durumunu göstermektedir.	36
Şekil 1.22. Tam konvolüsyonel sinir ağı mimarisi	38
Şekil 1.23. FCN mimarisi [105].	39
Şekil 1.24. Boşaltma katmanı örnek gösterimi	40
Şekil 1.25. SegNet mimarisi	40
Şekil 1.26. U-Net mimarisi [108].	41
Şekil 1.27. (a) Çekirdek konumu ve (b) merkez işaretçinin tespit edilmesi ile çekirdek algılama uygulama gösterimi	42
Şekil 1.28. Haar-benzeri özelliklerin gösterimi	45
Şekil 1.29. İntegral görüntüde dikdörtgensel bölge hesaplanması	46
Şekil 1.30. Viola-Jones kaskad yapısı	48
Şekil 1.31. R-CNN nesne algılayıcısı genel yapısı [132].	49
Şekil 1.32. Hızlı R-CNN nesne algılayıcısı genel yapısı [133].	50
Şekil 1.33. Daha Hızlı R-CNN nesne algılayıcısı genel yapısı [133].	51
Şekil 1.34. R-FCN nesne algılayıcısı genel yapısı [113].	53
Şekil 1.35. SSD nesne algılayıcısı mimarisi [114].	54
Şekil 1.36. YOLO nesne algılayıcısı mimarisi	56
Şekil 1.37. Transfer öğrenme mimarisinin gösterimi. Büyük görüntü veri seti (ImageNet) üzerinde önceden eğitilmiş CNN mimarisinin ağırlıkları seröz hücre sınıflandırma problemi üzerinde ince ayarlanmaktadır.	60
Şekil 1.38. AlexNet ağ mimarisi	62
Şekil 1.39. GoogleNet ağ mimarisi	63
Şekil 1.40. Artık blok yapısı	64
Şekil 1.41. ResNet ağ mimarisi	65
Şekil 1.42. DenseNet ağ mimarisi	66

Şekil 1.43.	(a) Çok sınıflı problemler için karmaşıklık matrisi gösterimi (b) C_1 sınıfına göre ikili karmaşıklık matrisi gösterimi	70
Şekil 1.44.	Düzenli altıgen içerisinde çokgenin gösterimi	70
Şekil 2.1.	Önerilen boya normalizasyonu yöntemi genel mimarisi	77
Şekil 2.2.	Eğitim veri setine ait bazı görüntüler (a-d) ve ilgili görüntülere ait manuel olarak etiketlenmiş ikili maskeler (e-h)	82
Şekil 2.3.	Veri setine ait seyrek (üst sıra) / yoğun (alt sıra) görüntü örnekleri. Yeşil çizgiler, uzman patolog tarafından etiketlenen kesin referans sınırları göstermektedir. Ayrıca, kırmızı kutular boya artefaktlarını ve sarı kutular yağ artefaktlarını göstermektedir. Daha net gösterim için bazı kutular yakınlaştırılmıştır	83
Şekil 2.4.	Önerilen FCNN ağlarına dayalı topluluk ağ model mimarisi	85
Şekil 2.5.	Çekirdek algılayıcısının eğitimde kullanılacak hücre çekirdeği görüntüleri: pozitif (üst sıra) ve negatif (alt sıra) hücre örnekleri	88
Şekil 2.6.	Adaboost algoritması ile seçilen bazı zayıf sınıflandırıcıların algılama penceresi üzerinde gösterimi	89
Şekil 2.7.	Örtüşen pencerelerin gösterimi ve birleştirilmesi	90
Şekil 2.8.	SSD nesne algılayıcısının eğitilmesi (a) Sınırlayıcı kutular ile eğitim görüntüsünün gösterimi (b) 8×8 özellik haritası (c) 4×4 özellik haritası [114].	99
Şekil 2.9.	İyileştirilen ağ mimarisi (Hücre-YOLO 1)	103
Şekil 2.10.	İyileştirilen ağ mimarisi (Hücre-YOLO 2)	103
Şekil 2.11.	Seröz hücre veri setindeki her bir sınıfa ait hücre örnekleri	106
Şekil 2.12.	Önerilen SerözNet model mimarisi	107
Şekil 2.13.	ResNet modelinin ikinci (conv2) ve üçüncü (conv3) katman konvolüsyon filtrelerinin transfer öğrenme yoluyla ince ayar uygulanmadan önce (a-b) ve uygulandıktan sonra (c-d) görselleştirilmesi	109
Şekil 3.1.	Tek-boya ve çoklu-boya kullanımının FCN ağının eğitiminde (a) doğruluk ve (b) kayıp değişimi üzerinde etkisi	111
Şekil 3.2.	Önerilen boya normalizasyonu mimarisinin farklı ağ derinliklerinin segmentasyon yöntemlerinin performansına (a) Dice (%) ve (b) Jaccard (%) ölçütleri açısından etkisi	113
Şekil 3.3.	Önerilen boya normalizasyon yöntemi PAP-1 (a-b) ve PAP-2 (c-d) boylarına ön işlem olarak uygulanmadan önce ve ön işlem olarak uygulandıktan sonra segmentasyon yöntemlerinin performansının Dice (a-c) ve Jaccard (b-d) ölçütleri açısından değişimi	115

- Şekil 3.4. FCN yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-1 boyasında FCN ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-1 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu 116
- Şekil 3.5. FCN yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-2 boyasında FCN ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-2 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu 117
- Şekil 3.6. SegNet yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-1 boyasında SegNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-1 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu 118
- Şekil 3.7. SegNet yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-2 boyasında SegNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-2 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu 119
- Şekil 3.8. U-Net yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-1 boyasında UNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-1 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu 120
- Şekil 3.9. U-Net yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-2 boyasında UNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-2 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu 121

Şekil 3.10.	Her iki boyada önerilen boya normalizasyon yönteminin segmentasyon sonuçlarına etkisi. (a-c) PAP-1 boya normalizasyonu ile ve (d-f) PAP-2 boya normalizasyonu ile sırasıyla FCN, SegNet ve U-Net segmentasyon yöntemlerinin başarısına etkisini göstermektedir. Sırasıyla yeşil renk; kesin referans çekirdek sınırlarını, sarı renk; önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen segmentasyon sonucunu, kırmızı renk ise; önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen segmentasyon sonucunu göstermektedir	122
Şekil 3.11.	Önerilen yöntem ile literatürdeki birkaç boya normalizasyonu yönteminin karşılaştırmalı sonuçları (a) yukarıdan aşağıya: şablon görüntü, sırasıyla PAP-1 ve PAP-2 ile boyanmış orjinal görüntüler, (b) RGB Histogram Spesifikasyonu [180], (c) Macenko vd. [58], (d) Reinhard vd. [62], ve (e) önerilen yöntem ile elde edilen boya normalizasyonu sonuçları	123
Şekil 3.12.	Çekirdek segmentasyon yöntemlerinin görsel sonuçları: (a) kesin referans, (b) FCN, (c) SegNet, (d) U-Net, and (e) önerilen yöntem	127
Şekil 3.12.	Çekirdek segmentasyon yöntemlerinin görsel sonuçları: (a) kesin referans, (b) FCN, (c) SegNet, (d) U-Net, and (e) önerilen yöntem	128
Şekil 3.13.	Arkaplan karmaşıklığına sahip görüntülerde önerilen yöntem ile elde edilen segmentasyon sonuçları. Sarı ve yeşil çizgiler sırasıyla önerilen yöntemle elde edilen çekirdek sınırlarını ve kesin referans çekirdek sınırlarını göstermektedir. Kırmızı daireler artefaktları gösterirken mavi daireler morfolojik yapıdaki çeşitliliği göstermektedir.	129
Şekil 3.14.	Önerilen topluluk ağı modelinin 300 epok boyunca (a) doğruluk yüzdesi ve (b) kayıp değişimi	130
Şekil 3.15.	Önerilen topluluk ağı modelinde kullanılan (a) filtre boyutunun ve (b) konvolüsyon katman sayısının çekirdek segmentasyonu performansına etkisi	131
Şekil 3.16.	Çalışmada kullanılan test veri setine ait (a) örnek sitopatoloji görüntüleri ve (b) ikili etiket maskeleri kullanılarak elde edilen (c) kesin referans çekirdek merkezleri	133
Şekil 3.17.	Seröz sitopatolojik görüntülerde elde edilen çekirdek algılama görsel sonuçları	134
Şekil 3.18.	Örtüşen pencereler birleştirildikten sonra elde edilen algılama sonuçları	135
Şekil 3.19.	Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde Faster R-CNN & ResNet-101 nesne algılayıcı elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir	136

Şekil 3.20.	Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde Faster R-CNN & Inception v2 nesne algılayıcı elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir	137
Şekil 3.21.	Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde R-FCN & ResNet-101 nesne algılayıcı ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir	138
Şekil 3.22.	Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde SSD & MobileNet nesne algılayıcı ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir	139
Şekil 3.23.	Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde SSD & Inception v2 nesne algılayıcı ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir	140
Şekil 3.24.	Arkaplan karmaşıklığına sahip sitopatolojik görüntülerde elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir	141
Şekil 3.25.	Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde (a) YOLOv3.1 ve (b) YOLOv3.2 nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları	144
Şekil 3.26.	(a) PAP-2 ve (b) Giemsa ile boyanmış plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde YOLOv3 ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları	147
Şekil 3.27.	AlexNet modelinin transfer öğrenme ile rastgele başlatma ile eğitilmesine bağlı eğitim (a) doğruluğu ve (b) kaybının değişimi	149
Şekil 3.28.	Çokgen alan grafik sonuçları	150
Şekil 3.29.	Örnek test görüntüsü üzerinde ilk üç konvolüsyon katmanı çıkışının görselleştirilmesi	151
Şekil 3.30.	Plevral efüzyon hücre veri setindeki her bir sınıfa ait hücre örnekleri ...	154

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Light kriterleri	5
Tablo 1.2. DarkNet-53 mimarisi	57
Tablo 1.3. Özellik çıkarıcıların parametre sayısı ve ImageNet yarışmasında elde ettikleri Top-1 sınıflandırma doğruluğu.....	58
Tablo 2.1. Önerilen topluluk ağı mimarisi katman özellikleri. Conv konvolüsyon katmanını, BN paket normalizasyon katmanını, ELU ise elu aktivasyon fonksiyonu çeşidini göstermektedir	86
Tablo 2.2. AdaBoost algoritması ile seçilen Haar-benzeri özellik türleri ve sayıları	89
Tablo 2.3. Her bir ölçek için hesaplanan çapa kutusu boyutları.....	102
Tablo 2.4. Seröz hücre sınıfları ve her sınıfa ait hücre sayıları	105
Tablo 2.5. Veri artırma uygulanmadan önce (veri seti A) ve veri artırma uygulandıktan sonra (veri seti B) her sınıf için örnek sayıları.....	106
Tablo 3.1. Önerilen boya normalizasyon yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra çekirdek segmentasyon yöntemlerinin plevral efüzyon sitopatoloji veri seti üzerinde performansı (%)	113
Tablo 3.2. Önerilen yöntem ile diğer boya normalizasyon yöntemlerinin farklı renk uzaylarında Öklit uzaklığına bağlı olarak renk benzerliklerinin karşılaştırılması	124
Tablo 3.3. Önerilen topluluk ağlarının FCN, SegNet ve U-Net ve çoğunluk oylama yöntemleri ile çekirdek segmentasyonu performans karşılaştırma sonuçları.....	126
Tablo 3.4. Önerilen topluluk ağı modelinin ReLU, LReLU, PReLU ve ELU gibi farklı aktivasyon fonksiyonları ile kullanımının çekirdek segmentasyon performansına (%) etkisi	131
Tablo 3.5. Önerilen çekirdek segmentasyonu yönteminin plevral efüzyon sitopatolojisinde gerçekleştirilen diğer çalışmalarla karşılaştırmalı sonuçları	132
Tablo 3.6. Önerilen yöntemin çekirdek algılama sonuçları	134

Tablo 3.7.	Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performansı sonuçları. Kalın yazılı değerler en iyi sonuçları ifade etmektedir	142
Tablo 3.8.	Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performansı sonuçları. Kalın yazılı sonuçlar en iyi sonuçları ifade etmektedir.....	143
Tablo 3.9.	Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performansı sonuçları. Kalın yazılı değerler en iyi sonuçları ifade etmektedir	145
Tablo 3.10.	Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performansı sonuçları. Kalın yazılı sonuçlar en iyi sonuçları ifade etmektedir.....	146
Tablo 3.11.	YOLOv3 nesne algılayıcısının farklı boyalar üzerinde nesne algılama sonuçları	146
Tablo 3.12.	11 sınıflı seröz hücre sınıflandırma probleminde orjinal veri seti (veri seti A) ve veri artırma uygulandıktan sonra elde edilen veri seti (veri seti B) kullanılarak elde edilen sonuçlar	147
Tablo 3.13.	Orjinal veri setinde (veri seti A) ve veri artırma ile elde edilen veri setinde (veri seti B) her bir sınıfa ait hücre sayıları	148
Tablo 3.14.	Veri artırma ile elde edilen veri setinde (veri seti B) elde edilen PAM metriği sonuçları	149
Tablo 3.15.	Önerilen modelin diğer modellerle öğrenilebilir parametre sayısı ve test süresi açısından karşılaştırılması	150
Tablo 3.16.	SerözNet kullanılarak 11 sınıflı seröz hücre sınıflandırma problemi için elde edilen karmaşıklık matrisi	151
Tablo 3.17.	Optimum parameters used for classification.....	152
Tablo 3.18.	Önerilen seröz hücre sınıflandırma yönteminin klasik makine öğrenmesi yöntemleriyle karşılaştırmalı sonuçları	152
Tablo 3.19.	Önerilen seröz hücre sınıflandırma yönteminin seröz efüzyon sitopatolojisinde gerçekleştirilen diğer çalışmalarla karşılaştırmalı sonuçları	153
Tablo 3.20.	Önerilen yöntemin plevral hücre veri seti üzerinde sınıflandırma doğrulukları	154

SEMBOLLER DİZİNİ

<i>a</i>	:	a değişkeni
A	:	A matrisi
<i>a</i>	:	a vektörü
<i>AGM</i>	:	Aktif Görünüm Modeli
<i>AUC</i>	:	Eğri Altındaki Alan (Area Under Curve)
<i>BT</i>	:	Bilgisayarlı Tomografi
<i>CAD</i>	:	Bilgisayar Destekli Tanı (Computer Aided Diagnosis)
<i>CLAHE</i>	:	Kontrast Sınırlı Adaptif Histogram Eşitleme (Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization)
<i>CNN</i>	:	Konvolüsyonel Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks)
<i>Daha Hızlı R – CNN</i>	:	Daha Hızlı Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları
<i>DN</i>	:	Doğru Negatif
<i>DP</i>	:	Doğru Pozitif
<i>DP</i>	:	Dijital Patoloji
<i>DVM</i>	:	Destek Vektör Makineleri
<i>ELU</i>	:	Üstel Doğrusal Birim (Exponential Linear Unit)
<i>FC</i>	:	Tam-bağlı
<i>FCN</i>	:	Tam Konvolüsyonel Ağ (Fully Convolutional Network)
<i>FCNN</i>	:	Tam Konvolüsyonel Sinir Ağları (Fully Convolutional Neural Networks)
<i>GAN</i>	:	Üretici Çekişmeli Ağlar (Generative Adversarial Network)
<i>GMM</i>	:	Gauss Karışım Modeli (Gaussian Mixture Model)
<i>GPU</i>	:	Grafik İşleme Birimi (Graphics Processing Unit)
<i>HDA</i>	:	Hibrid Derin Oto Kodlayıcı (Hybrid Deep Autoencoder)
<i>H&E</i>	:	Hematoksilin ve Eozin
<i>Hızlı R – CNN</i>	:	Hızlı Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları
<i>HOG</i>	:	Yönlü Gradyan Histogramı (Histogram of Oriented Gradients)

<i>IHC</i>	: İmmünohistokimyasal (Immunohistochemistry)
<i>ILSVRC</i>	: ImageNet Büyük Ölçekli Görsel Tanıma Yarışması (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge)
<i>IoU</i>	: Birleşimlerin Kesişimi (Intersection over Union)
<i>LReLU</i>	: Sızıntılı Doğrultulmuş Doğrusal Birim (Leaky Rectified Linear Unit)
<i>LRN</i>	: Yerel Cevap Normalizasyonu (Local Response Normalization)
<i>NMS</i>	: Maksimum Olmayanı Bastırma (Non-maximum Suppression)
<i>PAM</i>	: Çokgen Alan Metriği (Polygon Area Metric)
<i>PAP</i>	: Papanicolaou
<i>PReLU</i>	: Parametrik Doğrultulmuş Doğrusal Birim (Parametric Rectified Linear Unit)
<i>R – CNN</i>	: Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (Region-based Convolutional Neural Networks)
<i>ReLU</i>	: Doğrultulmuş Doğrusal Birim (Rectified Linear Unit)
<i>R – FCN</i>	: Bölge Tabanlı Tam Konvolüsyonel Ağlar (Region-based Fully Convolutional Networks)
<i>ROC</i>	: Alıcı İşletim Eğrisi (Receiver Operating Characteristic)
<i>ROI</i>	: İlgi Bölgesi (Region of Interest)
<i>RPN</i>	: Bölge Önerme Ağı (Region Proposal Network)
<i>SC – CNN</i>	: Mekansal Kısıtlı Konvolüsyonel Sinir Ağı (Spatially Constrained Convolutional Neural Network)
<i>SGDM</i>	: Momentumlu Stokastik Gradyan Azaltma (Stochastic Gradient Descent with Momentum)
<i>SIFT</i>	: Ölçekten Bağımsız Öznitelik Dönüşümü (Scale Invariant Feature Transform)
<i>SLIC</i>	: Basit Doğrusal İteratif Kümeleme (Simple Linear Iterative Clustering)
<i>SRCN</i>	: Yapı Tutma Renk Normalizasyonu (Structure Retention Color Normalization)
<i>SSAE</i>	: Yığınlanmış Seyrek Oto Kodlayıcı (Stacked Sparse Autoencoder)

<i>SSD</i>	:	Tek Atış Çoklu Kutu Algılayıcı (Single Shot Multibox Detector)
<i>SVD</i>	:	Tekil Değer Ayırıştırma (Single Value Decomposition)
<i>VOC</i>	:	Görsel Nesne Sınıfları (Visual Object Classes)
<i>WSI</i>	:	Tüm Slayt Görüntüler (Whole Slide Images)
<i>YN</i>	:	Yanlış Negatif
<i>YP</i>	:	Yanlış Pozitif
<i>YSA</i>	:	Yapay Sinir Ağları



1. GENEL BİLGİLER

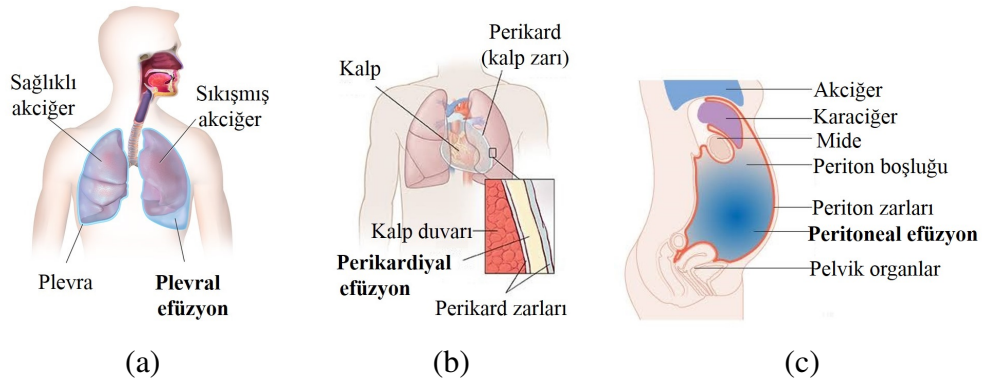
1.1. Giriş

1.1.1. Seröz Efüzyon

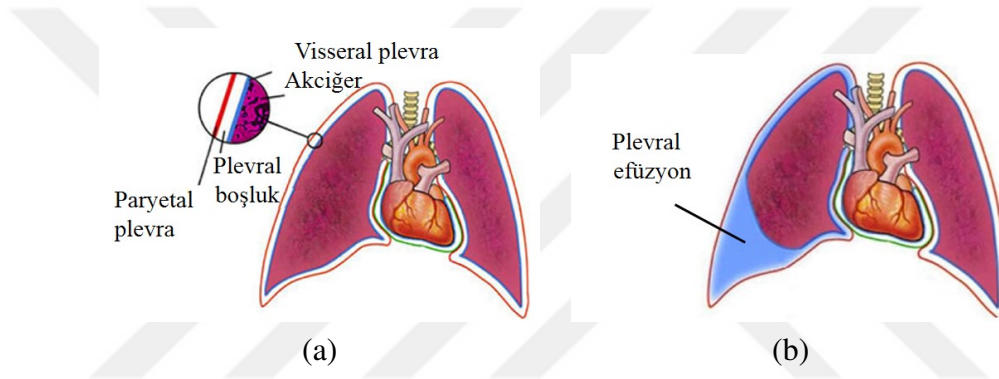
İnsan vücudunda plevra (akciğer zarı), perikard (kalp zarı) ve periton (karın zarı) olmak üzere üç adet seröz boşluk mevcuttur. Her bir boşluk visseral ve paryetal olmak üzere iki adet yüzeyle çevrilidir. Her iki yüzeyin kendine özgü bir görevi vardır. Visseral yüzey seröz boşlukta az miktarda sıvı salgılamak paryetal yüzey koordineli şekilde bu sıvının emilimini gerçekleştirmektedir. Sağlıklı bir insanda bu koordinasyon yüzeylerin birbiri üzerinde sürtünmeden hareketini sağlamaktadır. Paryetal yüzey tarafından emilim gerçekleştirilmezse veya visseral yüzey tarafından fazla miktarda sıvı salgılanırsa seröz boşlukta sıvı birikimi meydana gelmektedir. Bu sıvı birikimi seröz efüzyon olarak adlandırılmaktadır [1, 2].

Seröz efüzyonlar, kaynaklarına bağlı olarak iyi huylu (kollajen doku hastalıkları, dolaşım sistemi bozuklukları, travma, iltihaplanma, enfeksiyon vb.) veya kötü huylu (kanserlerle ilişkili) olabilmektedir. Ayrıca Şekil 1.1’de görüldüğü gibi vücutta meydana geldikleri konuma göre plevral boşlukta sıvı birikimi (plevral efüzyon) [3], perikardiyal boşlukta sıvı birikimi (perikardiyal efüzyon) [4] ve peritoneal boşlukta sıvı birikimi (peritoneal efüzyon) [5] olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Tez çalışmasında sitopatolojide en yaygın görülen efüzyon türü olan plevral efüzyon problemi üzerinde daha kapsamlı çalışıldığından bu efüzyon türüne daha ayrıntılı değinilecektir. Şekil 1.2’de plevral boşlukta efüzyon oluşumu gösterilmiştir. Plevra, visseral ve paryetal olmak üzere iki adet yüzeyle örtülüdür. Normal şartlarda akciğerin solunumu esnasında kolayca hareketini sağlamak amacıyla bu iki yüzey arasında yaklaşık 20 ml sıvı mevcuttur. Dolayısıyla Şekil 1.2 (a)’da sağlıklı bir insanda visseral ve paryetal yüzeyler birbirine 5-10 μ m kadar az boşlukla çok yakınken Şekil 1.2 (b)’de ise plevral boşlukta sıvı birikimi (plevral efüzyon) ile yüzeyler arasındaki uzaklığın arttığı görülmektedir [1, 6, 7].

Amerika’da her yıl 1.5 milyon kişiye plevral efüzyon tanısı konmaktadır [8]. Olguların %90’dan fazlası kalp yetmezliği, tüberküloz, siroz, pnömoni veya pulmoner emboli gibi farklı hastalıklardan kaynaklanmaktadır [9]. Türkiye’de ise bunun yaklaşık 280 bin olduğu tahmin edilmektedir [10]. Türkiye açısından diğer önemli bir nokta ise çevresel asbest maruziyetine



Şekil 1.1. Seröz efüzyon türleri (a) plevral efüzyon [3], (b) perikardiyal efüzyon [4], (c) peritoneal efüzyon [5].



Şekil 1.2. Plevral efüzyon oluşumu (a) sağlıklı plevra (b) plevral efüzyon [7].

bağlı plevral efüzyonlardır. Asbest doğada bol bulunan bir mineral olup Anadolu’da “beyaz toprak” olarak da bilinen doğa kaynaklı bir inşaat ve duvar boyama malzemesinin yapısında fazla miktarda bulunmaktadır. Bu durum asbest maruziyetini mesleksi bir hastalık etkeni yapmaktadır. Özellikle çevresel asbest maruziyetinin sık görüldüğü Orta ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde iyi huylu veya kötü huylu plevral efüzyonların genel nüfusa göre daha sıklıkla oluştuğu görülmektedir [10].

Plevral efüzyon belirtileri ile ilgili olarak, literatürde yer alan ifadeleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz [10]:

- Göğüs ağrısı
- Derin nefes alırken batma hissi
- Öksürük

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalında

Elif BAYKAL KABLAN Tarafından Hazırlanan

**SERÖZ EFÜZYON SİTOPATOLOJİSİNDE MAKİNE ÖĞRENMESİ TABANLI TANI
YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 03 /09/2020 gün ve 1869 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.**

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Osman EROĞUL

Üye : Prof. Dr. Bülent YILMAZ

Üye : Prof. Dr. Murat EKİNCİ

Üye : Doç. Dr. Bekir DİZDAROĞLU

Üye : Doç. Dr. Önder AYDEMİR



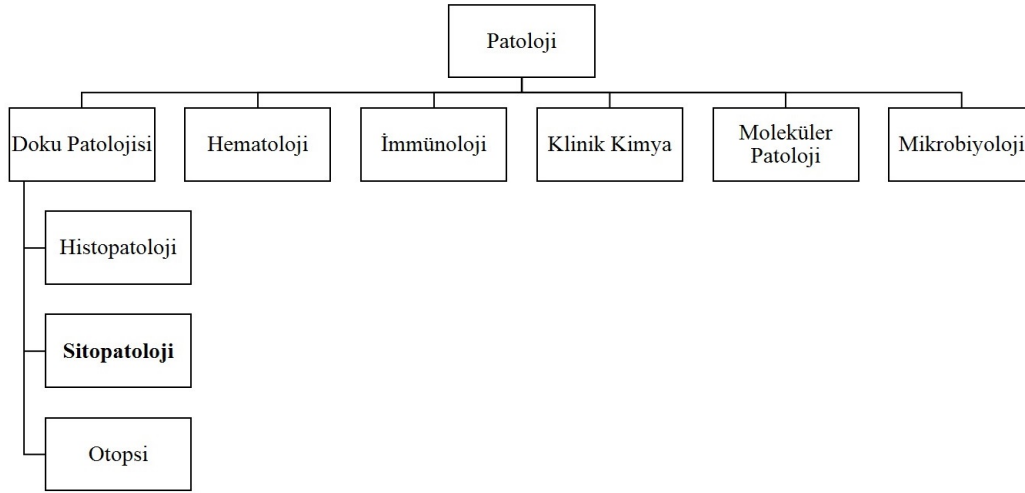
**Prof. Dr. Asim KADIOĞLU
Enstitü Müdürü**

- Akciğer volümlerindeki azalmaya bağlı nefes darlığı

Plevral efüzyonlar, nedensel olarak iki ana grupta incelenmektedir: transüda, eksüda. Transüda efüzyonlar esas olarak damar içi basınç değişiklikleri ile ilişkili olmaktadır. Eksüda niteliğindeki efüzyonlar ise plevral yüzeyde kapiller permeabilite (kılcal damar geçirgenliği) değişiklikleri, plevral yüzey hasarları, lenf akım blokajları, damarsal hasarlar veya plevral yüzeyi doğrudan etkileyen inflamasyonlar sonucu gelişmektedir [11].

1.1.2. Sitopatoloji ve Bilgisayar Destekli Tanı

Patoloji, hastalıklı doku ve organları inceleyen bilim dalıdır. Özellikle hastalıkla ilişkili hücre, doku ve organlardaki yapısal ve işlevsel anormalliklerin incelenmesini ve raporlanmasını sağlamaktadır [12]. Patoloji Şekil 1.3'te verilen doku patolojisi, hematoloji, klinik kimya, mikrobiyoloji, immünoloji ve moleküler patoloji alt disiplinlerini kapsamaktadır [13]. Tez çalışmasında doku patolojisi alt disiplini olan sitopatoloji üzerinde çalışıldığından bu disipline daha ayrıntılı değinilecektir.



Şekil 1.3. Patolojinin alt disiplinleri

Doku patolojisinde uzman patolog, doğru tanı koymak ve ağrı çeken hastaya rahatlatma sağlamak amacıyla belirli testlere (kimyasal/klinik/mikroskopi) dayalı olarak hastalık durumunun nedenini belirlemeye çalışmaktadır. Bu testlerin çoğu, hastadan alınan vücut sıvıları/doku örneği kullanılarak otomatik ekipman ile gerçekleştirilmektedir [14]. Doku patolojisi histopatoloji, sitopatoloji ve otopsi olmak üzere üç alt bilim dalına ayrılmaktadır.

Sitopatoloji, hastalığın hücresel düzeyde incelendiği ve teşhis edildiği patolojinin alt bilim dalıdır [15]. Tüm dokuları inceleyen histopatolojinin aksine, genellikle serbest hücreler veya doku parçaları örnekleri üzerinde kullanılmaktadır. Plevral efüzyon sitopatolojisinde tanı, seröz boşluğa bir iğne sokularak buradaki sıvının aspirasyonu ile elde edilen sitoloji preparatlarının uzman patolog tarafından ışık mikroskop altında incelenmesiyle konulmaktadır [16]. Şekil 1.4’te plevral efüzyon sitopatolojik tanı koyma aşamaları kısaca gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Plevral efüzyon sitopatolojik tanı koyma adımları: Soldan sağa torasentez [17], mikroskopik yayma, ışık mikroskop altında inceleme [18].

Klinik olarak eksüda niteliğinde plevral efüzyon olduğu düşünülen, lateral dekübit grafide veya Bilgisayarlı Tomografi (BT)’de en az 10 mm kalınlık oluşturacak kadar sıvısı olan bir olguyla karşılaşıldığında yapılacak ilk işlem torasentezdir [10]. Torasentez, tanı veya tedavi amacıyla, özel bir iğneyle akciğer zarları arasındaki sıvıdan örnek alınması işlemidir. Torasentez işleminin sağlıklı bir şekilde uygulanabilmesi ve uygulama esnasında oluşabilecek komplikasyon oranının en aza indirgenmesi için, hasta koordinasyonunun önemi unutulmamalı ve işlem sırasında gerekli önlemlerin mutlaka alınması gerekmektedir [19]. Bu sebeple, mutlaka yapılacak işlem hakkında hasta bilgilendirilmeli ve hastanın yazılı onayı alınmalıdır. Ayrıca, hastanın kanama diyatezi olup olmadığı, kullandığı ilaçlar, lokal anesteziye karşı geçmişteki reaksiyonları sorgulanmalıdır. Hastalara işlem öncesi ağrı kesici, sakinleştirici ya da atropin verilmesi rutin olarak önerilmemektedir [20].

Şekil 1.4’te özel bir iğneyle akciğer zarları arasındaki sıvıdan örnek elde edilmesi işlemi (torasentez) verilmiştir. Torasentez işlem özelliklerini ve adımlarını kısaca aşağıdaki gibi sıralayabiliriz [17, 21]:

- Genellikle 15-30 dakika süren bir işlemdir ve işlem boyunca hastanın hareketsiz durması gereklidir.
- Hasta muayene masasına oturtulur ve öne doğru hafifçe eğilir. Kollarını ise bir yastığa koyar veya yukarı kaldırır.

- Torasentez uygulanacak bölge antiseptik bir solüsyonla temizlenir ve temizlenen bölge delikli steril örtü ile örtülür.
- İşlemin yapılacağı alan, bölgesel olarak uyuşturulur, ardından bir iğne yardımıyla akciğerleri örten zarlar arasına girilerek biriken sıvı alınır.
- İşlem tamamlandıktan sonra işlemin yapıldığı bölge üzerine steril gazlı bez ile 2-3 dakika bası uygulanır, sıvı veya kan gelip gelmediği kontrol edilir.
- Son olarak bu bölge steril gazlı bez ile kapatılır ve sarılır.

Torasentez işleminden sonra, sıvının transüda-eksüda ayrımının yapılması gerekmektedir. Bu ayrım torasentezle alınan sıvının incelemesi ile yapılmaktadır. Bu amaçla kullanılan standart yöntem, Tablo 1.1’de verilen 1972 yılında Dr. Richard Light tarafından önerilen Light kriterleridir [22]. Tablo 1.1’de verilen üç kriterden en az birine sahip sıvı eksüda olarak nitelendirilmektedir. Transüda efüzyonların en yaygın sebebi kalp yetmezliğidir. Diğer yaygın sebepleri ise siroz ve nefrotik sendromdur [23]. Dolayısıyla genellikle transüda efüzyonlar için ileri tetkik yapmaya ihtiyaç yoktur ve hasta ilgili kliniğe yönlendirilmektedir (Kardiyoloji, Dahiliye). İlgili klinikte hastalık tedavi edildiğinde efüzyon da ortadan kalkmaktadır. Ancak, eksüda efüzyonlarda ayırıcı tanı için ileri incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Tablo 1.1. Light kriterleri

Plevra sıvısı / serum protein > 0.5	EKSÜDA
Plevral sıvı LDH değeri / Serum LDH değeri > 0.6	
Plevra sıvısı LDH > Normalin üst sınırının 2/3’ü	

Elde edilen sıvı ileri inceleme için lam üzerine damlatılarak ve ikinci bir lam yardımı ile yayma hazırlanmaktadır. Yaymanın üzerine daha sonra bir lamel kapatılarak numune Şekil 1.4’teki gibi hazır hale getirilmektedir. Son olarak uzman patoloğlar tarafından gerçekleştirilen sitopatolojik değerlendirme, Şekil 1.4’teki gibi el-göz koordinasyonu ile numunedeki tüm çekirdek/sitoplazma yapılarının incelenmesini gerektirmektedir. Sitopatolojik değerlendirmenin temel amacı numunede kötü huylu hücrelerin olup olmadığını belirlemektir. Seröz efüzyonun sitopatolojik değerlendirmesinde, yüksek malignite şüphesi taşıyan kanser hücrelerinin erken teşhisi, hastalığın evrenmesine ve tedavisine olanak sağlamaktadır [24].

Sitopatolojik değerlendirme ve karar verme aşaması için patoloğların eğitilmesi ve uzmanlaşması oldukça zaman alıcı, yorucu ve maliyetli bir süreç olarak görülmektedir. Bu süreci tamamladıktan sonra bile aynı numune üzerinde gerçekleştirilen değerlendirme patolog-içi ve patoloğlar-arası tanı farklılıklarına yol açmaktadır. Patoloğlar-arası tanı farklılığı, farklı patoloğlar arasında tanı anlaşmazlıkları anlamına gelirken, patolog-içi tanı farklılığı, aynı kişi tarafından farklı zamanlarda gerçekleştirilen tanı anlaşmazlığı anlamına gelmektedir. Özellikle bazı durumlarda sitopatolojik değerlendirmede patoloğlar açısından yaygın olarak görülen birçok tanısız ikilem mevcuttur. Örneğin; efüzyon numunelerinde malign neoplazi ile benign reaktif mezotel hiperplazisi ayırıcı tanısı deneyimli bir patoloğ için bile zor olmakla birlikte önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır [25]. Bunun sebebi malign neoplazilerin çeşitli histolojik yapılarda olması ve sitomorfolojik özelliklerinin de çok fazla değişkenlik göstermesidir. Sitopatolojik tanıya yanlış pozitif (YP) sonuçlar gereksiz cerrahi müdahaleye yol açabilmekte ve yanlış negatif (YN) sonuçlar gerekli cerrahi önleyebilmekte ve başka şekilde uygulanması gereken tıbbi tedavileri geciktirmektedir [26]. Bu tanı problemlerini çözmek amacıyla uzman tarafından hücre bloğu hazırlama, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama gibi çeşitli yardımcı teknikler de kullanılmaktadır [24, 27]. Yayma preparatı hazırlandıktan sonra geriye kalan materyal içinde, tanı koymaya yardımcı az sayıda hücre ve yapılar bulunabilmektedir. Bu az sayıda hücre ve yapılar hücre bloğu hazırlama tekniği ile bir araya toplanarak ayırıcı tanı koyulmaktadır [28]. Histokimyasal boyama hücre içerisindeki madde birikimlerini, temel taşları veya enfeksiyon etkenlerini gösterirken, immünohistokimyasal (Immunohistochemistry-IHC) boyalar ise hücre içerisinde bulunan yapıtaşları veya kimyasal reaksiyonları özel bir renkle işaretlenmiş enzimle tanımayı ve göstermeyi esas alan bir ayırıcı tanı yöntemidir. Kansere teşhisi ve tanısı için kullanılan temel boyama yöntemlerini inceleyecek olursak:

- Hematoksilin & Eozin (H&E) boyama [29], dünya çapında patoloji alanında kullanılan boyama yöntemlerinden biridir. H&E boyaması patoloğlar tarafından doku özelliklerinin mikroskop altında görselleştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hematoksilin çekirdeği koyu mavi renkte boyarken eozin diğer yapıları (sitoplazma, stroma vb.) pembe renkte boyamaktadır.
- Papanicolaou (PAP) boyama [30], sitomorfolojik inceleme için yaygın kullanılan bir boyama yöntemidir. Bu yöntem aynı zamanda H&E boyama gibi önemli bir yöntemdir. PAP boyama yöntemi, hücre çekirdeği için H&E boyama ile neredeyse aynıdır, ancak

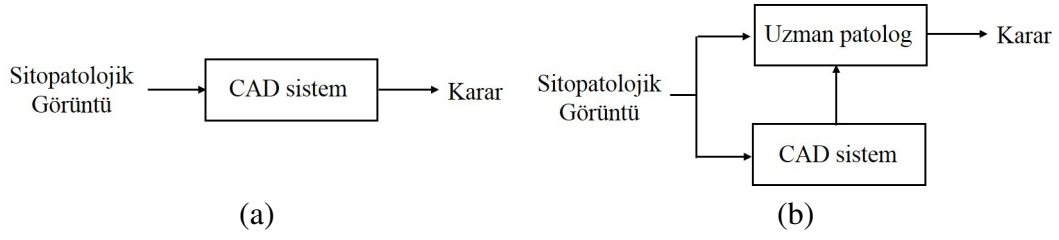
sitoplazma üç çeşit renk ile temsil edilebilmektedir. Yöntem sonuçları elde etmek için birçok adım gerektirmektedir. Bu durum, elde edilen sonucun doğruluğunun kullanılan araçlara bağlı olabileceği veya olamayabileceği anlamına gelmektedir. Dolayısıyla yöntem boya normalizasyonu gerektirmektedir [31].

- Giemsa boyama [32], PAP'a ek olarak örneklerin sitopatolojik tanısı için kullanılan bir boyama yöntemidir. Giemsa çekirdeği koyu mor renkte boyamaktadır. Bununla birlikte, bu boyama prosedürleri pahalı olmalarının yanısıra, çok adımlı ve zaman alıcıdır.

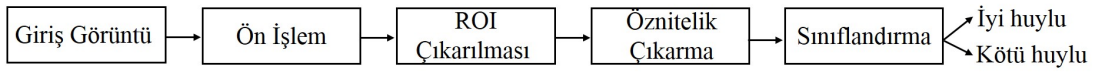
Sitopatolojik değerlendirmelerde karşılaşılan tüm bu problemler Bilgisayar Destekli Tanı (Computer Aided Diagnosis-CAD) sistemlerine ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır [16]. CAD sistemlerde amaç patoloğların yerine geçmek değil patoloğlara yardımcı olacak yöntemler geliştirerek tanının daha doğru yapılabilmesini sağlamaktır. Çünkü, makineler tarafından yapılan herhangi bir yorumlama, patoloğlar tarafından uygun kullanım ve klinik yorumlama gerektirecektir [33]. Bu sistemler, yüksek tekrarlanabilirlikte analizler yapmak ve insan gözünden kaçabilecek küçük ayrıntıları ayırt etmek amacıyla geliştirilmektedir [34]. Uzman bir patoloğun kararı için bir danışma sistemi olarak kullanılabilen CAD sistemler, yeni patoloğların eğitilmesi ve uzmanlaşabilmesi için de kullanılabilir. Şekil 1.5'te CAD sistemlerin sitopatolojik değerlendirme amacıyla kullanımı gösterilmektedir. Bu sistemler insan gözü ile gerçekleştirilmesi yorucu ve zaman alıcı olan basit işlem adımları için kullanılmaktadır. Örneğin; tüm slayt bir sitopatoloji görüntüsündeki tüm hücrelerin çekirdek ve sitoplazma yapılarının insan gözü ile incelenmesi uzman bir patoloğ için bile oldukça zor ve zaman alıcı bir işlemdir. Ancak, bu işlem CAD sistem tarafından çok kısa sürede yapılabilir. Bu yönüyle bakıldığında CAD sistemler patoloğun inceleme süresini oldukça kısaltmaktadır. Diğer yandan, CAD sistemlerin ürettiği sınıflandırma sonuçları patoloğun son kararı için bir danışma mekanizması olarak da kullanılabilir.

CAD sistemler Şekil 1.6'da görüldüğü gibi genellikle dört temel adımdan oluşmaktadır: (a) ön işlem, (b) algılama veya segmentasyon ile ilgi bölgesinin (Region of Interest-ROI) çıkarılması, (c) öznelilik çıkarma ve (d) sınıflandırma [35].

CAD sistemlerde gerçekleştirilen ilk çalışmalar sitopatoloji görüntülerden el yapımı özelliklerin çıkarılmasına dayanmaktadır. El yapımı özellikler, görüntünün içerisinde mevcut olan bilgileri kullanarak çeşitli algoritmalar ile türetilen özellikleri ifade etmektedir. El yapımı özelliklerin avantajı probleme özgü oldukları için başarı seviyesinin istenen değerler arasında olmasının sağlanabilmesidir. Diğer bir önemli avantajı ise özellik çıkarma işleminde bir



Şekil 1.5. Sitopatolojik görüntü analizi, a) CAD sisteminin karar mekanizması olarak kullanılması, b) CAD sisteminin danışma mekanizması olarak kullanılması



Şekil 1.6. CAD sistemi akış diyagramı

eğitim yani öğrenme süreci gerektirmemesidir. Ayrıca el ile hesaplama fazla olduğundan bilgisayar donanımlarına düşen hesaplama yükü oldukça az olmaktadır. Diğer yandan, el yapımı özellikler, uzmanların tecrübe ve bilgilerinden yararlanarak üretilen ve her problem için yeniden hesaplanması gereken özellikler olmakla birlikte tüm görüntülerde yüksek başarı sağlayamamaktadır. Analiz edilecek görüntü yapısının iyice araştırılması gerekmektedir. Çünkü, sitopatolojik görüntüler renk değişimleri, hücre morfolojisinde çeşitlilik, gürültü ve yağ artefaktları gibi birçok zorluk içermektedir. El yapımı özelliklerin çıkarılması ile bu görüntülerin analizi sınırlı sayıda görüntü ile sınırlı başarı ile mümkün olmaktadır. Son yıllarda, makine öğrenmesi alanındaki çalışmalar el yapımı özelliklerin çıkarılmasına dayalı yöntemlerin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya odaklanmıştır. Probleme uygun el yapımı özelliklerin belirlenmesinin zorluğu ve düşük güvenilirliği nedeniyle ortaya çıkan makine öğrenmesi yöntemleri otomatik özellik çıkarma yetenekleri ile birlikte insan müdahalesi olmadan özellikleri otomatik olarak öğrenebilmektedir. Yöntemler, özellikleri temsil eden rastgele ağırlık değerleriyle başlatılmaktadır. Eğitim işlemi ile birlikte, bu rastgele değerlerin optimum değerlere dönüşümü sağlanmaktadır. Eğitim işlemi sonucunda üzerinde çalışılan problemi en iyi temsil edecek özellikler otomatik olarak belirlenmektedir. Birçok çalışmada, bu özellik çıkarma aşamasının hemen sonrasına bir sınıflandırıcı eklenerek iki işlem aynı anda gerçekleştirilmektedir. Eğitim işleminin başarılı şekilde gerçekleştirilebilmesi için belirli gereksinimler mevcuttur. Öncelikle bir uzman tarafından incelenerek elle işaretlenmiş etiketli

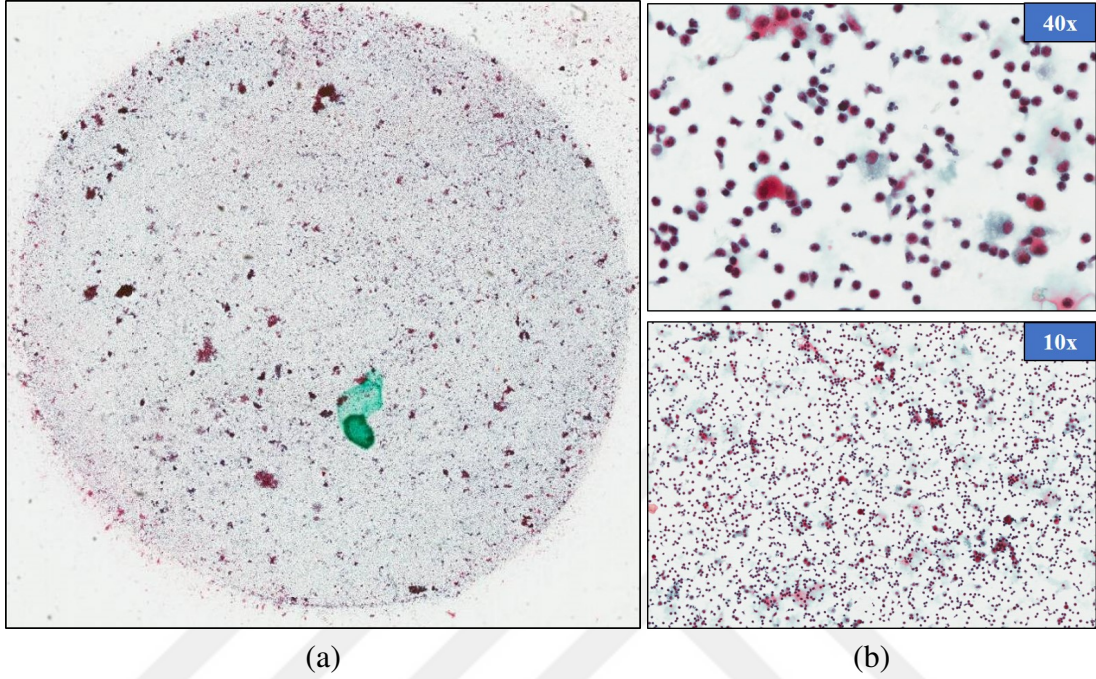
verilerin oluşturulması gerekmektedir. Etiketli verilere erişim bazı problemlerde oldukça kolay olmasına rağmen, yoğun uzmanlık bilgisi gerektiren tıbbi alandaki birçok problem için etiketli veriye ulaşmak oldukça zordur. Diğer yandan, eğitim işleminin başarılı ve yüksek doğrulukla gerçekleştirilebilmesi için oldukça fazla sayıda etiketlenmiş veriye ihtiyaç vardır. Aynı zamanda önerilen mimarinin probleme uygunluğu yöntemin başarısı için oldukça önemlidir.

Son yıllarda, CAD sistemlerde otomatik özellik çıkarma ve sınıflandırma yöntemi olan derin öğrenme kullanılmaya başlanmıştır. Derin öğrenme, makine öğrenmesinin bir alt dalı olarak ortaya çıkmıştır ve son yıllarda görüntü, ses ve video tanıma, doğal dil işleme gibi çeşitli alanlardaki çalışmaların büyük bir kısmında yaygın olarak kullanılmaktadır [36, 37]. Günümüzde derin öğrenmenin bu kadar hızlı popülerleşmesine temel olarak üç önemli faktör etki etmiştir: Grafik İşleme Birimi (Graphics Processing Unit-GPU) performanslarının artması, donanım maliyetlerindeki önemli ölçüde azalma ve makine öğrenme yöntemlerindeki önemli gelişmeler [38]. Derin öğrenme yöntemleri, giriş verisini temel seviyeden yüksek seviyeli gösterimlere kadar işleyerek, hiyerarşik bir şekilde öğrenmeyi otomatik olarak gerçekleştirebilmektedir. Derin öğrenme yöntemlerinden özellikle Konvolüsyonel Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks-CNN), birçok CAD problemlerindeki görüntüler üzerinde kullanılmakta ve oldukça başarılı sonuçlar sağlamaktadır. CNN'ler oluşturulan mimari yapılarına göre ön işlem, algılama, segmentasyon ve sınıflandırma gibi CAD sistem adımlarına başarılı şekilde uygulanabilmektedir.

1.1.3. Dijital Patoloji

Uzun yıllar boyunca mikroskopik bilgiler patolojide cam slaytlar şeklinde saklanmıştır. Ancak, bu durum büyük depolama odaları gereksinimi, cam slaytların kırılabilir yapısı, kimyasal boyanın renginde zamanla soluklaşma meydana gelmesi ve slaytların yanlış yerleştirilmesi gibi birçok problemi beraberinde getirmiştir [39]. Son yıllarda uygun maliyetli tüm slayt dijital tarayıcıların ortaya çıkmasıyla birlikte, patoloji numuneleri artık sayısallaştırılabilmekte ve dijital görüntü formatında saklanabilmektedir. Dijital patoloji (DP) olarak adlandırılan bu teknoloji, araştırmacılar ve patologlar arasında mikroskopik Tüm Slayt Görüntülerin (Whole Slide Images-WSI) Şekil 1.7(a)'daki gibi elektronik ortama aktarılarak paylaşılmasını mümkün kılmaktadır [40]. DP ayrıca Şekil 1.7(b)'de görüldüğü gibi numune üzerindeki istenen bölgelerin elektronik ortamda 10x-40x gibi farklı objektif büyütme ile

incelenmesini ve kaydedilmesini de sağlamaktadır. Şekil 1.7’de verilen slayt görüntüleri Aperio ImageScope görüntüleme yazılımı (version 12.3.2.8013; Aperio Technologies, Vista, CA) ile elde edilmiştir.



Şekil 1.7. Sitopatolojik görüntü örnekleri, a) tüm slayt sitopatoloji görüntüsü, b) kesilmiş sitopatoloji görüntü parçaları

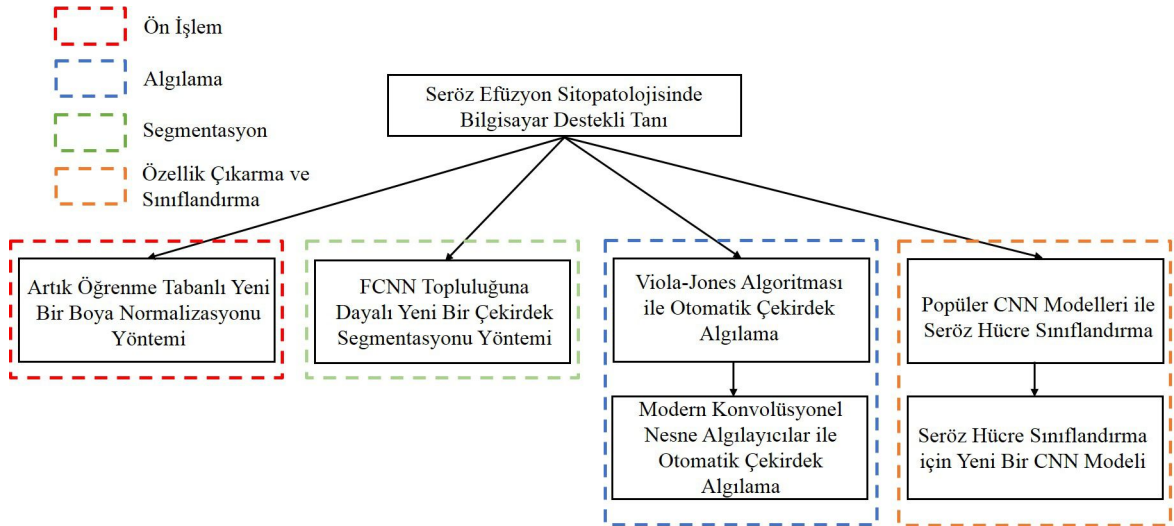
Dijital patoloji teknolojisinin avantajlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- Tüm slayt görüntüler sabit görüntü kalitesinde kalıcı olarak kaydedilmektedir.
- Öğretim, araştırma, klinik patolojik konferanslar için vakalar kolayca alınabilmektedir.
- Aynı vakaya aynı anda farklı gözlemciler tarafından erişilebilmektedir.
- Tüm slayt görüntüler patoloji raporuna ve hastane bilgi sistemine entegre edilebilmektedir.
- Çekirdek / hücre algılama, sayımı, segmentasyonu ve sınıflandırma amacıyla dijital slaytlara CAD sistemlerdeki görüntü analiz tekniklerinin uygulanmasını mümkün kılmaktadır [40, 41]. Böylece patoloğlara tanı koyma sürecinde yardımcı olan araçlar geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Tıbbi görüntülerin analizi için CAD sistemlerin geliştirilmesi, dijital patolojinin de gelişmesiyle birlikte son yıllarda önde gelen çalışma alanlarından biri haline gelmiştir. Özellikle akciğer kanseri, servikal kanser, meme kanseri, prostat kanseri ve beyin hastalıkları gibi alanlarda birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır [42, 43, 44, 45].

1.2. Tezin Kapsamı

Tıbbi alanda patolojlara yardımcı olacak CAD yaklaşımlarının geliştirilmesi patoloğların iş yükünü azaltmanın yanı sıra, tanıda objektif değerlendirmeye de katkıda bulunmaktadır. Bu amaçla tez çalışmasında, seröz efüzyon sitopatolojisinde makine öğrenmesine dayalı bilgisayar destekli tanı yaklaşımlarının geliştirilmesi ve uygulanması gerçekleştirilmiştir. Tez kapsamında, Şekil 1.6'da verilen CAD sistemi aşamalarında mevcut yöntemlerin ilgili alanda uygulanması ve değerlendirilmesi ve sonrasında alternatif yeni yöntemler geliştirilmesi hedeflenmektedir. Tezin okunabilirliğini artırabilmek amacıyla, tez kapsamında yapılan çalışmaların CAD sistemi aşamaları ile ilişkisi Şekil 1.8'de özetlenmiştir. Çalışmalarımız Şekil 1.6'da verilen CAD sistemi aşamaları sırasında aşağıdaki gibi sunulmuştur.



Şekil 1.8. Tez kapsamı

Ön işlem aşamasında artık öğrenme tabanlı yeni bir CNN model mimarisi plevral efüzyon sitopatolojik görüntülerde boya normalizasyonu amacıyla önerilmektedir. Önerilen yöntem, sitopatolojik görüntünün istenen herhangi bir kimyasal boya ile boyanma işlemini

otomatik olarak gerçekleştirmek için kullanılan uçtan uca bir öğrenme modelidir. Daha açık bir şekilde, yöntem giriş görüntüsü ile boya görüntüsü arasındaki farkı tahmin etmek için artık öğrenme yaklaşımını kullanmaktadır. Yöntem, kullanıcının standart hale getireceği boya şablonunu seçmesine izin vererek boya değerlerinin bilinmesini dolayısıyla kaynak görüntülerden istatistiksel özelliklerin çıkarılmasını gerektirmemektedir.

Çalışmada ayrıca plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün çoklu-boya veri seti önerilmektedir. Önerilen veri seti literatürde bu alanda ilk olacağından gelecek çalışmalara da zemin hazırlayacaktır.

Segmentasyon ile ROI Çıkarılması aşamasında Tam Konvolüsyonel Sinir Ağları (Fully Convolutional Neural Networks-FCNN) topluluğuna dayalı yeni bir yaklaşım plevral efüzyon hücre çekirdeği segmentasyonu amacıyla önerilmektedir. Çalışmada ilk olarak, FCN, SegNet ve U-Net olmak üzere 3 farklı FCNN mimarisi plevral efüzyon veri seti üzerinde ince ayarlanmaktadır. İnce ayar, belirli gözlemlere uyması için bir modelin parametrelerinin çok hassas bir şekilde ayarlanması işlemidir. İlgili FCNN mimarilerinin seçilme sebebi literatürde birçok alanda iyi ölçüde segmentasyon başarısı göstermeleridir [46, 47, 48]. Daha sonra bu ince ayarlanmış segmentasyon modellerini kullanan bir topluluk ağ modeli oluşturulmaktadır. Bu model ile elde edilen segmentasyon başarısının modellerin tek başına elde ettiği başarıyı geçtiği görülmüştür.

Çalışmada aynı zamanda plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün bir veri seti de önerilmektedir. Önerilen veri seti literatürde bu alanda ilk olacağından gelecek çalışmalara da zemin hazırlayacaktır.

Algılama ile ROI Çıkarılması aşamasında yüz tanıma sıklıkla önerilen ve hem algılama performansı yüksek hem de kaskad yapısından dolayı hızlı bir makine öğrenmesi tabanlı nesne algılama yaklaşımı olan Viola-Jones nesne algılama algoritması seröz sitopatolojik görüntülerde çekirdek bölgelerinin tespit edilmesi amacıyla önerilmektedir.

Ardından, CNN'lerin nesne algılama alanında kullanılmaya başlanması ile birlikte Daha Hızlı Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (Faster Region Based Convolutional Neural Network- Faster R-CNN), Bölge Tabanlı Tam Konvolüsyonel Ağlar (Region Based Fully Convolutional Network- R-FCN), Tek Atış Çoklu Kutu Algılayıcı (Single Shot Multibox Detector-SSD) ve YOLOv3 (You Only Look Once version3) nesne algılayıcıları plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amaçlı önerilmektedir. Daha sonra YOLOv3 mimarisinde gerçek zamanlı çekirdek algılama amacıyla iyileştirmeler önerilmektedir.

Çalışmada aynı zamanda plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün bir veri seti de önerilmektedir. Önerilen veri seti literatürde bu alanda ilk olacağından gelecek çalışmalara da zemin hazırlayacaktır.

Öznitelik Çıkarma ve Sınıflandırma aşamasında öncelikle popüler CNN modellerinden olan AlexNet, GoogleNet, ResNet ve DenseNet mimarilerinin seröz efüzyon sitopatolojisinde hücre sınıflandırma amacıyla kullanılması önerilmektedir.

Ardından, seröz hücre sınıflandırması için etkin ve basit bir CNN model mimarisi (SerözNet) önerilmektedir. Önerilen modelin basitliği, CAD uygulamaları için oldukça önemlidir, çünkü, patolojik numune örnekleri milyonlarca hücre içermektedir. Bu nedenle, çalışmada öğrenilebilir parametrelerin sayısını en aza indirmeye ve böylece önerilen modelin test süresini de en aza indirmeye hedeflenmektedir.

Çalışmada ayrıca önerilen yöntemin etkinliğini göstermek amacıyla, özgün bir plevral efüzyon hücre veri seti önerilmektedir. Önerilen veri seti literatürde bu alanda ilk olacağından gelecek çalışmalara da zemin hazırlayacaktır.

Tezin genel bilgiler bölümünde Şekil 1.6'da verilen her bir CAD aşaması için ayrı ayrı konu tanıtımı, literatür taraması ve kullanılan yöntemlerin kısaca tanımlamaları yapılacaktır. Yapılan çalışmalar bölümünde ise gerçekleştirdiğimiz çalışmalar deney ve sonuçlardan bağımsız olarak özetlenecek ve önerilen yöntemler açıklanacaktır. Bulgular ve irdeleme bölümünde elde edilen sayısal ve görsel sonuçlar irdelenip yorumlanacak ve literatürde bu alanlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırılacaktır. Çalışmanın son kısmında ise gelecekte yapılabilecek diğer çalışmalar için bazı öneriler sunulmaktadır.

1.3. Tezin Katkıları

Bu tez çalışması ile literatüre yapılan önemli katkılar aşağıda sıralanmıştır.

(i) Plevral efüzyon sitopatolojisinde boya normalizasyonu problemini çözmek amacıyla literatürde bu alanda ilk olacak çoklu-boya veri setinin oluşturulması.

(ii) Plevral efüzyon sitopatolojisinde boya özelliklerinin otomatik öğrenilebilir kabiliyetine sahip ve uzman tarafından etiketleme gerektirmeyen danışmasız bir boya normalizasyonu yönteminin önerilmesi.

(iii) Plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek segmentasyonu problemini çözmek amacıyla literatürde bu alanda ilk olacak bir veri setinin oluşturulması.

(iv) Çekirdek segmentasyonu amacıyla kullanılan FCNN ağlarının başarısını artırabilmek amacıyla yeni bir ağ topluluğu mimarisi önerilmesi.

(v) Seröz efüzyon sitopatolojisinde çekirdek bölgelerinin tespit edilmesi amacıyla gerçekleştirilen ilk çalışma olması ve Viola-Jones nesne algılama yaklaşımının çekirdek algılama amacıyla önerildiği ilk çalışma olması.

(vi) Plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama problemini çözmek amacıyla literatürde bu alanda ilk olacak bir veri setinin oluşturulması.

(vii) Daha Hızlı R-CNN, R-FCN, SSD ve YOLOv3 nesne algılayıcılarını plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amaçlı öneren ilk çalışma olması.

(viii) Derin öğrenmeye dayalı popüler CNN mimarilerini (AlexNet, GoogleNet, ResNet ve DenseNet) seröz efüzyon sitopatolojisinde hücre sınıflandırma amacıyla öneren ilk çalışma olması.

(ix) Seröz efüzyon sitopatolojisinde hücre sınıflandırma problemini çözmek amacıyla yeni bir CNN model mimarisi önerilmesi.

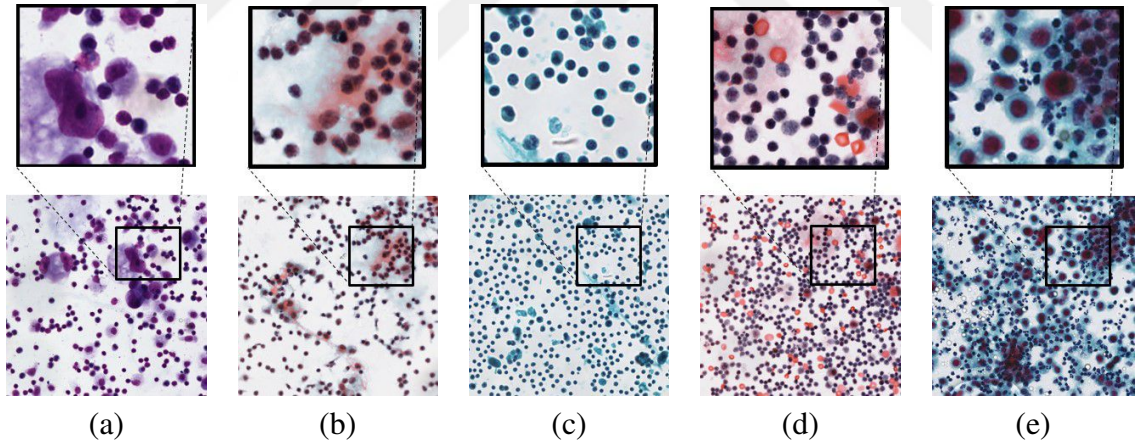
(x) Plevral efüzyon sitopatolojisinde hücre sınıflandırma problemini çözmek amacıyla literatürde bu alanda ilk olacak bir veri setinin oluşturulması.

1.4. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Ön İşlem

Ön işlem, CAD sistemlerde kritik bir adım olarak kabul edilmektedir. Çünkü, bu adımın başarısı, sonrasında uygulanacak algılama, segmentasyon ve sınıflandırma gibi diğer adımların başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Gürültü, zayıf görüntü kontrastı, homojen olmayanlık, zayıf sınırlar, renk (boya) değişimi ve gereksiz parçalar biyomedikal görüntülerde sıklıkla karşılaşılan problemlerdir. Bu problemlerin üstesinden gelebilmek amacıyla yaygın olarak yeniden örnekleme, kontrast iyileştirme, gürültü azaltma, matematiksel işlemler, renk (boya) normalizasyonu ve manuel düzeltme gibi çeşitli ön işlem yöntemleri kullanılmaktadır [49].

Standartlaştırılmış boyama protokollerine rağmen, patolojik görüntülerin boyama parametrelerindeki farklılıklar nedeniyle boyama sonuçlarında ciddi renk/yoğunluk değişimleri görülmektedir. Bu değişimler, CAD sistemlerinin performansını ve doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Boya normalizasyonu bu amaçla önerilen bir ön işlem adımıdır ve CAD sistemlerin performansını artırdığı kanıtlanmıştır [50]. Sitopatolojide en yaygın kullanılan boyalar H&E, PAP ve Giemsa boyalarıdır [51]. Şekil 1.9, farklı

boyalar veya farklı protokollerle elde edilen seröz efüzyon sitopatolojik görüntülerindeki görsel değişiklikleri göstermektedir. Uzman patoloğlar bu zorlukların üstesinden gelme kabiliyetine sahiptir ve çoğu zaman tanısız karar vermede zorluk çekmezler. Öte yandan, CAD sistemleri, özellikle danışmanlı öğrenme/sınıflandırma yöntemleri görüntülerin renk ve yoğunluklarındaki değişimlerden önemli derecede etkilenmektedir [52]. Örneğin; yöntem çekirdek algılama amacıyla tek bir boya üzerinde eğitilmişse, boyadaki küçük bir değişim bile çok sayıda hataya yol açabilmektedir. Ek olarak, patolojik görüntülerde kullanılan aynı boya, hücre yapılarının farklı fizyolojik özelliklerinden dolayı hücreleri farklı renklerde boyayabilmektedir. Örneğin; Şekil 1.9(a)'da gösterilen görüntü Giemsa ile boyanmışken, Şekil 1.9(b-e)'de gösterilen görüntüler ise PAP ile boyanmış ancak, farklı renkte çıktılar üretmişlerdir. PAP boyama yöntemi ayrıca birçok adım gerektirmektedir. Bu durum, elde edilen sonucun doğruluğunun kullanılan araçlara bağlı olabileceği veya olamayabileceği anlamına gelmektedir [31]. Dolayısıyla tez çalışmasında en yaygın renk değişiminin görüldüğü PAP boyama yöntemi üzerinde boya normalizasyonu uygulanmasına karar verilmiştir.



Şekil 1.9. Farklı boyalar (a) Giemsa (b-e) PAP kullanılarak sayısallaştırılmış plevral efüzyon sitolojisi slayt görüntüsünün küçük bölgeleri. Hücre yapılarının görünümü değişkenlik göstermektedir

Renk değişiminin beraberinde getirdiği hücre görünümündeki farklılıklar, son çalışmaların görüntü analiz yöntemlerinin performansını artırmak için boya normalizasyonu yöntemlerinin geliştirilmesine odaklanılmasına yol açmıştır. Bu çalışmalarda genellikle en uygun boya ile boyanmış ve en uygun görünüme sahip görüntü, şablon görüntü olarak

belirlenmektedir. Daha sonra standartlaştırılacak diğer tüm kaynak görüntüler, şablon görüntünün renk dağılımına haritalanmaktadır.

Son on yıl boyunca, CAD sistemlerin dijital patolojideki performansı, özellikle derin öğrenme yöntemleri gibi yeni makine öğrenme teknikleri ile önemli ölçüde iyileştirilmiştir [53, 54]. Her ne kadar bu gibi karmaşık modeller numunelerdeki renk değişimlerinin varlığında karmaşık segmentasyon veya sınıflandırma görevlerini öğrenebilse de, son zamanlarda yapılan çalışmalar boya normalizasyonu ile performans artışı sağlanacağını göstermiştir. Örneğin, 2017’de Ciompi vd. [50] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada boya normalizasyonu, CNN tarafından H&E kolorektal kanser görüntülerinde elde edilen doku sınıflandırma doğruluğunu %20’ye kadar artırmıştır.

Bu bölümde, öncelikle boya normalizasyonu metodolojisi açıklanacak, ardından literatürdeki boya normalizasyonu problemi üzerine önerilen yaklaşımlar üç ana başlık altında incelenecektir. Son olarak çalışmada yararlanılan Konvolüsyonel Sinir Ağları’na ayrıntılı olarak değinilecektir.

1.4.1. Boya Normalizasyonu

Boya normalizasyonu, şablon görüntü ile kaynak görüntü arasında gerçekleştirilen bir renk transferi işlemidir; bu işlem, boyalardaki renk değişimi ile ortaya çıkan bilgisayar destekli tanı sistemlerindeki problemleri gidermeye yardımcı olmaktadır [55]. İdeal boya özelliklerine sahip görüntü, boya normalizasyon işlemi için şablon görüntü olarak seçilmektedir. Boya normalizasyonu yöntemi, kaynak görüntünün renk dağılımını şablon görüntünün renk dağılımına haritalamaktadır.

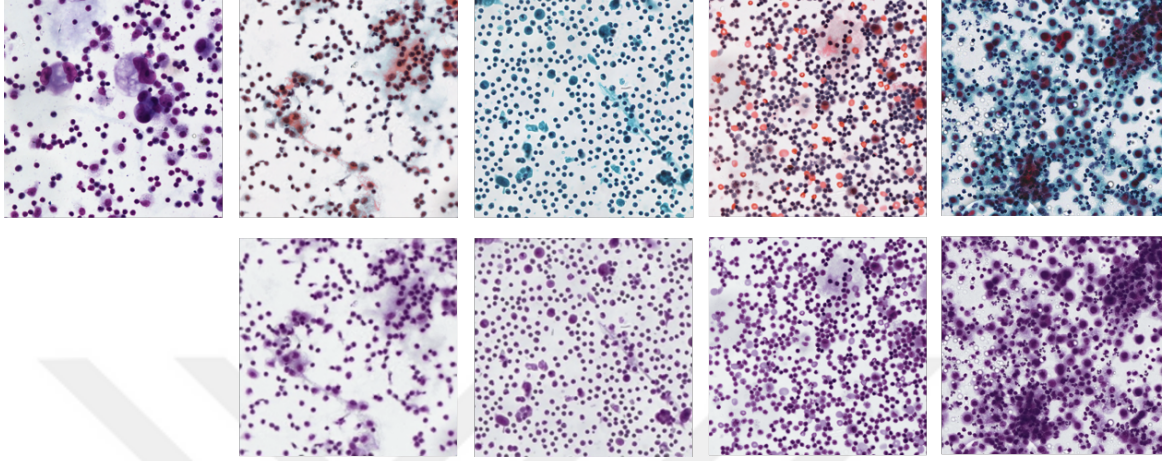
Eşitlik 1.1’de I kaynak görüntü ve I' , I kaynak görüntüsüne f normalizasyon fonksiyonu uygulandıktan sonra elde edilecek şablon görüntü olsun.

$$I' = f(I, \theta) \quad (1.1)$$

Burada θ , önceden tanımlanmış şablon görüntüden çıkarılan bir dizi parametreyi, f ise kaynak görüntünün görünümünü şablon görüntünükine dönüştürecek fonksiyonu ifade etmektedir. θ parametreleri, görüntüdeki ana boya bileşenlerinin renk bilgilerini yakalamak için kullanılmaktadır.

Şekil 1.10’da, boya normalizasyonu kullanımı gösterilmektedir. İlk satır sırasıyla şablon görüntüyü ve boya normalizasyonu uygulanacak kaynak görüntüleri gösterirken, ikinci

satır ise kaynak görüntülere boya normalizasyonu uygulandıktan sonra elde edilen sonuçları göstermektedir. Tüm kaynak görüntülerin renk dağılımının belirlenen şablon görüntünün renk dağılımına dönüştürüldüğü görülmektedir.



Şekil 1.10. Boya normalizasyonu kullanımının gösterimi. Üst satır (soldan sağa): şablon görüntü, boya normalizasyonu uygulanacak kaynak görüntüler. Alt satır: boya normalizasyonu uygulandıktan sonra elde edilen görüntüler

1.4.1.1. Boya Ayırtırmaya Dayalı Normalizasyon Yöntemleri

Renk dekonvolüsyonu, boyaya özgü normalizasyon yöntemleri içerisinde en yaygın kullanılan yaklaşımdır [56]. Her boyanın bağımsız olarak ayrıştırılma ve normalizasyonu fikrine dayanmaktadır. Normalizasyon uygulanmış renk kanalları daha sonra orijinal renkli görüntüyü yeniden oluşturmak için tekrar kullanılmaktadır. Bu nedenle, bu yöntemler tüm slayt görüntülerinde bulunan her bir boya için referans boya vektörünün önceden bilinmesini gerektirmektedir. Ruifrok vd. [57] bu ön bilgiyi, renk dekonvolüsyon vektörlerini tahmin etmek için temsili örnek vektörlerini manuel olarak seçerek tanıtmışlardır. Bu yarı otomatik işlem, yöntemin büyük veri kümelerine uygulanmasını zorlaştırmıştır. Ayrıca yöntemin, renk matrisinin güvenilir ve kesin bir şekilde belirlenebildiği durumda iyi sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Öte yandan, bu yöntemlerin yarı otomatik olması nedeniyle, boyaların otomatik çıkarılması için birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Yarı otomatik yapının dezavantajını azaltmaya yönelik, Tekil Değer Ayrıştırma (Singular Value Decomposition-SVD) [58], Olasılıksal Gauss Karışımı modeli (Gaussian Mixture Model-GMM) [59] ve Danışmanlı İlişkili Vektör Makinesi (Supervised Relevance Support

Vector Machine) [60] gibi yöntemler önerilmiştir. Bu yöntemler daha iyi boya tahmini elde etmelerine rağmen, hala görüntü renk bilgisi ile sınırlıdır [61]. Bu özellik, özellikle WSI’da ciddi boyama varyasyonları meydana geldiğinde, boya dekonvolüsyonu yaklaşımlarında eksikliklere neden olmaktadır.

1.4.1.2. Şablon Renk Eşleştirmeye Dayalı Normalizasyon Yöntemleri

İlki Reinhard vd. [62] tarafından önerilen şablon renk eşleştirmeye dayalı yaklaşımlar, bir kaynak görüntünün ortalamasını ve standart sapmasını şablon görüntüyle hizalamaya dayanmaktadır. Kaynak görüntü ve şablon görüntüyü RGB renk uzayından Lab renk uzayına dönüştürdükten sonra, her bir alt kanal için kaynak görüntü ve şablon görüntünün ortalama ve standart sapmasını hesaplamışlardır ve ardından kaynak görüntüyü basit bir matematiksel dönüşüm ile şablon görüntü stiline dönüştürmüşlerdir. Bununla birlikte, her alt kanal için tek bir dönüşüm fonksiyonunun kullanımı pratikte nadiren yeterli olmaktadır. Sonuç olarak, tek bir dönüştürme işlevinin kullanılması, normalizasyon sürecinde boya bileşenlerinin yanlış renk eşlemesine yol açabilmektedir. Bu sorun farklı dönüşüm sınıflarına [59, 63] veya farklı doku sınıflarına [64] ayrı ayrı dönüştürülerek çözülebilmektedir. [64]’te önerilen yaklaşımın uygulanabilirliği, mutlaka tüm olası doku sınıflarını içeren görüntü bloklarıyla sınırlı olmuştur. Ayrıca, doku veya boya sınıflarının segmentasyonu için [64] ve [59]’da Gauss karışım modelinin kullanımı, güçlü boyama değişikliklerine karşı dayanıklı olmamaktadır. [63]’te önerilen algoritmanın performansı da görüntüdeki farklı boya sınıflarının miktarında önemli bir dengesizlik olduğunda düşmektedir. Bunun temel nedeni, kullanılan boya sınıflandırma yaklaşımının doğruluğunun farklı boya bileşenlerinin miktarı arasındaki dengesizlik arttıkça azalmasıdır.

1.4.1.3. Makine Öğrenmesine Dayalı Normalizasyon Yöntemleri

Son on yılda boya normalizasyonu amacıyla bazı makine öğrenmesine dayalı yöntemler önerilmeye başlamıştır. Vahadane vd. [65] önerdikleri Yapı Tutma Renk Normalizasyonu (Structure Retention Color Normalization-SRCN) yönteminde renk normalizasyonunu danışmansız bir şekilde gerçekleştirmek amacıyla Seyrek Negatif Olmayan Matris Çarpanlarına Ayırma (Sparse Nonnegative Matrix Factorization) yöntemini kullanmışlardır. SRCN esnek bir yöntem olmakla birlikte hedef görüntünün biyolojik yapısını ve boya

yoğunluğunu korumaktadır ve tüm görüntü yerine adaptif yama örneklerini benimsemektedir. Bununla birlikte, SRCN'nin etkisi renk esasına dayanmaktadır, dolayısıyla yanlış belirlendiği takdirde artefaktlara yol açabilmektedir.

Stil transferi için Üretici Çekişmeli Ağlar (Generative Adversarial Network-GAN)'ın yüksek performansı göz önüne alındığında, birkaç GAN tabanlı boya transferi veya normalizasyon yöntemi geliştirilmiştir [66, 67, 68]. Bentaieb vd. [66] bir üretici ve görev-spesifik bir ayırıcı geliştirmişlerdir ve doku yapılarını korumak için kenar ağırlıklı düzensizleştirme hatası kullanmışlardır. Görev ağı ve ayırıcı, üreticiyi görev ağlarına daha uygun hale getirebilmek amacıyla özellik çıkarma modülünü paylaşmışlardır. Cho vd. [67] bir renk giderme fonksiyonu ve bir stil üreticisinden oluşan boya transfer ağı önermişlerdir. Önerdikleri ağ, iyi bir boya transferi sağlamakla birlikte kaynak görüntü ile yeniden yapılandırılmış görüntü arasındaki L2 uzaklığını en aza indirerek doku yapısını ve hücre dokusunu korumuşlardır. Üreticinin görev ağına adapte olmasını sağlayan GAN hatasına ek olarak görev ağından çıkarılan özneteliklere bağlı öznetelik koruma hatası hesaplamışlardır. Ancak, renk giderme fonksiyonu, renkli görüntüyü gri seviyeli görüntüye dönüştürmektedir. Bu dönüşüm işlemi doğrusaldır ve gri yoğunluktaki farkın gerçek normalizasyonunu sağlayamamaktadır. Bu nedenle, yeniden yapılandırılmış kaynak ve hedef görüntüler, stilde bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Shaban vd. [68], CycleGAN [69] tarafından önerilen eşleştirilmemiş görüntü-görüntü dönüşümü yöntemini döngü boya transferi amacıyla kullanmışlardır. CycleGAN'daki döngü tutarlılığı, döngüdeki doku yapısı ve hücre dokusu gibi bilgileri korumayı amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, görev ağının orta düzeyde adaptasyonu ile sonuçlanan spesifik analiz görevinden bağımsızdır. Ayrıca, hedef etki alanı değiştiğinde modelin tamamen yeniden eğitilmesi gerekmektedir.

Şimdiye kadar bahsedilen yöntemlerin boya normalizasyonu için çeşitli avantajları olmakla birlikte, bazı dezavantajları da mevcuttur. Ek olarak, bahsedilen tüm çalışmalar histopatolojik görüntülere odaklanmaktadır ve literatürde sitopatolojik görüntüler için boya normalizasyonu yöntemlerinin eksikliği ortaya çıkmaktadır.

Chen vd. [70] danışmansız sitopatolojik görüntü boya normalizasyonu amacıyla Çok Aşamalı Alan Çekişmeli Stil Yeniden Yapılandırma (Multi-Stage Domain Adversarial Style Reconstruction) yöntemini önermişlerdir. Yöntem, bir boya çıkarma modülünden ve çok aşamalı bir alan çekişmeli stil yeniden yapılandırma modülünden oluşmaktadır. Çalışmada iki gruba ait sitopatoloji slaytlarının iki farklı tarayıcı ile taranmasıyla elde edilen veri seti kullanılmaktadır. Fizyologlar tarafından pozitif slaytların lezyon hücreleri etiketlenmiştir

ve negatif slaytların tüm hücreleri ise normal hücre olarak kabul edilmiştir. Çalışmada gerçekleştirilen etiketleme işlemi yorucu, zaman alıcı ve tecrübe gerektiren bir işlemdir. Ayrıca, önerilen yöntemin performansı, çeşitli hata fonksiyonlarının ve hiperparametrelerinin kombinasyonundan etkilenebilmektedir. Ek olarak, farklı hata terimleriyle hesaplanan gradyanlar önemli miktarda GPU belleği tüketmekte ve böylece eğitim hızını azaltmaktadır.

Son yıllarda görüntü sınıflandırma, nesne algılama ve segmentasyonu gibi birçok bilgisayarla görü alanındaki başarılarından dolayı derin konvolüsyonel sinir ağları yukarıda da bahsedildiği gibi boya normalizasyonu alanında da kullanılmaya başlanmıştır. Konvolüsyonel sinir ağları tabanlı yaklaşımların diğer yöntemlere nazaran önemli biçimde ilerleme sağladığı görülmektedir. Dolayısıyla bu bölümde konvolüsyonel sinir ağlarından alt başlıklarla birlikte ayrıntılı bahsedilecektir.

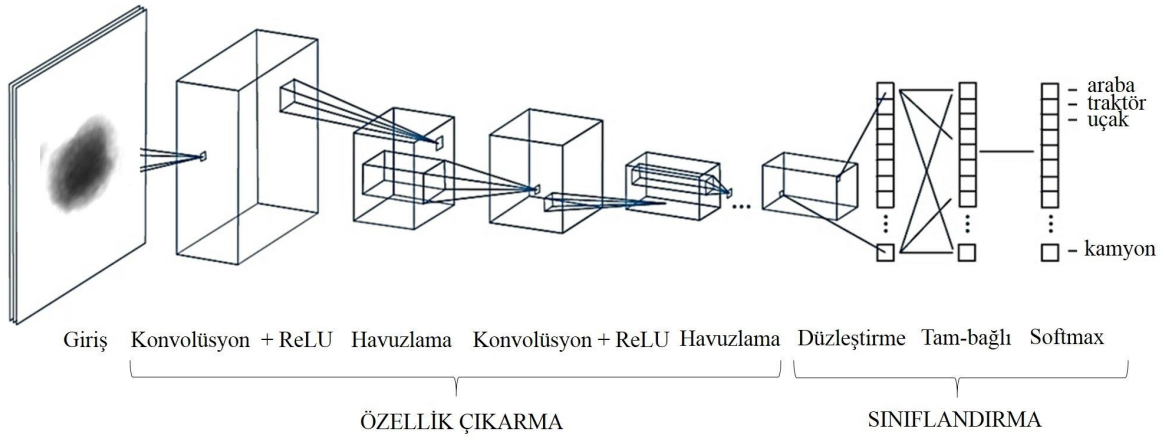
1.4.2. Konvolüsyonel Sinir Ağları

Konvolüsyonel Sinir Ağları, son yıllarda görüntü ve video tanıma, doğal dil işleme gibi alanlarda yüksek başarı sağlayan derin sinir ağlarıdır [71]. El yapımı özelliklerin çıkarılmasına dayanan geleneksel makine öğrenmesi yöntemlerinin aksine daha karmaşık ve anlamlı özellikleri otomatik çıkarma yeteneklerinden dolayı birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir [72]. Şekil 1.11’de gösterildiği gibi, CNN modelleri genel olarak özellik çıkarma ve sınıflandırma olmak üzere iki temel kısımdan oluşmaktadır. Özellik çıkarma bölümünü, konvolüsyon, doğrusal olmayan aktivasyon ve havuzlama (pooling) katmanı, sınıflandırma bölümünü ise düzleştirme (flatten), tam-bağlı (fully-connected, FC) ve softmax katmanı oluşturmaktadır. Bu katmanların nasıl uygulandığının daha ayrıntılı biçimde ve matematiksel temele dayandırılarak anlaşılabilmesi için tüm katmanlardan alt başlıklarda ayrı ayrı bahsedilecektir.

1.4.2.1. Özellik Çıkarma

Özellik çıkarma bölümü, konvolüsyon katmanı, doğrusal olmayan Doğrultulmuş Doğrusal Birim (Rectified Linear Unit-ReLU) katmanı ve havuzlama katmanlarından oluşmaktadır.

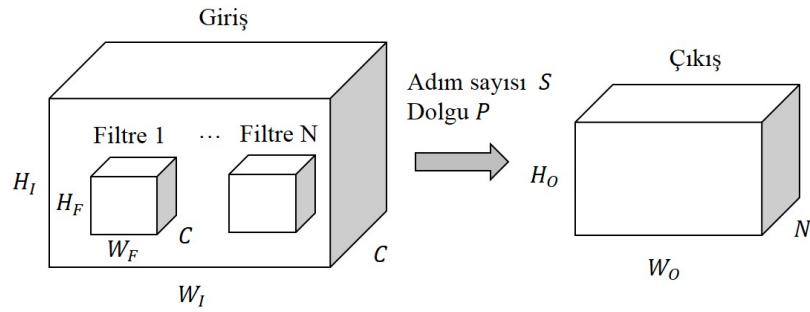
Konvolüsyon katmanı, CNN mimarisinin temelini oluşturan en önemli katmandır [74]. Bu katman, verilen bir 3 Boyutlu (3B) giriş görüntüsü (genişlik, yükseklik, kanal) ve 3B



Şekil 1.11. Genel CNN mimarisi [73].

öğrenilmiş bir filtre (genişlik, yükseklik, kanal) ile genişlik ve yükseklik yönleri boyunca 2B konvolüsyon işlemini gerçekleştirmektedir. Konvolüsyon işleminin uygulanabilmesi için giriş görüntüsü ile filtrenin kanal sayısının aynı olması gerekmektedir.

Şekil 1.12’de $H_F \times W_F \times C$ boyutlu N tane konvolüsyon filtresi giriş görüntüsüne uygulanacak olsun. H_F ve W_F filtrelerin yükseklik ve genişliğini, C ise kanal sayısını gösteriyor olsun. Bu durumda giriş görüntü boyutunun $H_I \times W_I \times C$ olması gerekmektedir. H_I ve W_I giriş görüntüsünün yüksekliğini ve genişliğini göstermektedir.



Şekil 1.12. Konvolüsyon işleminin uygulanması

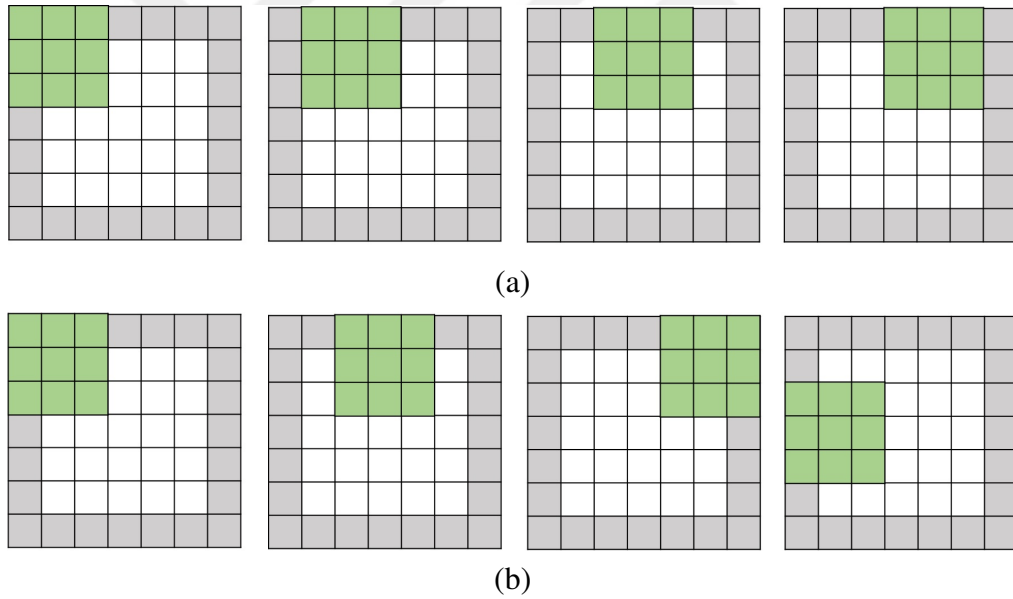
Adım sayısı (stride), konvolüsyon filtresinin soldan sağa ve yukarıdan aşağıya doğru görüntü üzerinde ne kadar adımla hareket ettirileceğini ifade etmektedir. Dolgu (padding) ise giriş görüntüsünün etrafına sıfır doldurulması işlemidir. Dolgu kullanım amacı genellikle konvolüsyon işlemi sonrasında çıkış boyutunun kontrol edilmek istenmesidir. Adım sayısı S , dolgu P olarak belirlendiğinde Şekil 1.12’de gösterilen çıkış boyutları ($H_O \times W_O \times N$) Eşitlik

1.2 ve Eşitlik 1.3'teki gibi hesaplanmaktadır.

$$H_O = 1 + \frac{H_I - H_F + 2 \times P}{S} \quad (1.2)$$

$$W_O = 1 + \frac{W_I - W_F + 2 \times P}{S} \quad (1.3)$$

Şekil 1.13'te 5×5 boyutlu giriş görüntüsüne 3×3 boyutlu konvolüsyon filtresinin uygulanma adımları gösterilmiştir. Şekil 1.13(a)'da adım sayısı $S=1$, dolgu sayısı $P=1$, Şekil 1.13(b)'de ise adım sayısı $S=2$, dolgu sayısı $P=1$ olarak belirlenmiştir. Konvolüsyon filtresi görüntü üzerinde kaydırılırken aynı filtre ağırlıkları kullanılmaktadır. CNN'lerin bu özelliği, ağırlık paylaşımı olarak adlandırılmaktadır ve bu özellik sayesinde ağırlık toplam öğrenilebilir parametre sayısı azalmaktadır. Bu durum aynı zamanda eğitim ve test süresini de kısaltmaktadır.



Şekil 1.13. Konvolüsyon işleminin uygulanması (a) $S=1, P=1$ (b) $S=2, P=1$

Konvolüsyon işlemi Eşitlik 1.4'teki gibi gerçekleştirilmektedir. I giriş görüntüsünü K ise konvolüsyon filtresini göstermektedir.

$$S(i, j) = (K * I)(i, j) = \sum_m \sum_n I(i - m, j - n) K(m, n) \quad (1.4)$$

Konvolüsyon katmanı çıkışında elde edilen özellik haritası doğrusal olmayan bir aktivasyon fonksiyonundan geçirilmektedir. Geleneksel doğrusal olmayan aktivasyon

fonksiyonu olarak sigmoid fonksiyonunun kullanılmasının dezavantajı çok katmandan oluşan derin ağlarda belirli bir noktadan sonra türevlenen elemanların sıfıra doğru yaklaşmasıdır [75]. Buna kaybolan gradyan (vanishing gradient) problemi denilmektedir. Günümüzde sigmoid fonksiyonu yerine ReLU [76] aktivasyon fonksiyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. ReLU katmanı genellikle konvolüsyon katmanı çıkışına eklenerek ağı doğruşallığını bozmaktadır. Çünkü, ağı doğruşal yapıda olması genellikle eğitim aşamasında aşırı uyum probleminin oluşmasına ve test aşamasında ise düşük başarı elde edilmesine yol açmaktadır. ReLU aktivasyon fonksiyonu Eşitlik 1.5'teki gibi hesaplanmaktadır. Bu fonksiyonun dezavantajı sıfır değer bölgesinde türevinin de sıfır olmasıdır yani bu bölgede öğrenmenin gerçekleşmiyor olmasıdır. Bu da bazı nöronların artık aktif olmayacağı (nöronların ölmesi problemi) anlamına gelmektedir. ReLU'ya alternatif olarak önerilen Sızıntılı Doğrultulmuş Doğrusal Birim (Leaky Rectified Linear Unit-LReLU) [77], Parametrik Doğrultulmuş Doğrusal Birim (Parametric Rectified Linear Unit-PReLU) [78], ve Üstel Doğrusal Birim (Exponential Linear Unit-ELU) [79] aktivasyon fonksiyonları sırasıyla Eşitlik 1.6, 1.7, ve 1.8'de verilmiştir.

$$ReLU(x) = \begin{cases} 0 & \text{eğer } x < 0 \\ x & \text{eğer } x \geq 0 \end{cases} \quad (1.5)$$

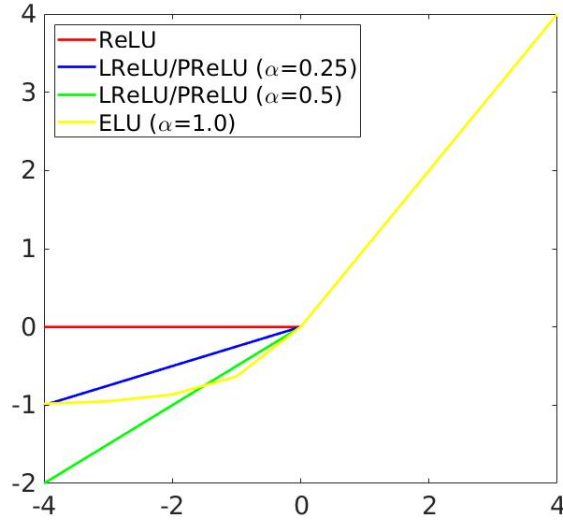
$$LReLU(x) = \begin{cases} 0.01x & \text{eğer } x < 0 \\ x & \text{eğer } x \geq 0 \end{cases} \quad (1.6)$$

$$PReLU(x) = \begin{cases} \alpha x & \text{eğer } x < 0 \\ x & \text{eğer } x \geq 0 \end{cases} \quad (1.7)$$

$$ELU(x) = \begin{cases} \alpha(e^x - 1) & \text{eğer } x < 0 \\ x & \text{eğer } x \geq 0 \end{cases} \quad (1.8)$$

α , ReLU'da ortaya çıkan nöronların ölmesi problemine çözüm olarak LReLU aktivasyon fonksiyonu ile ortaya atılan negatif eğim kontrol parametresidir. PReLU aktivasyon fonksiyonu, LReLU'dan farklı olarak α parametresini eğitim esnasında öğrenmektedir. $\alpha = 0$ olduğunda LReLU ve PReLU, ReLU'ya dönüşmektedir. Konvolüsyonel sinir ağlarında sıklıkla kullanılan aktivasyon fonksiyonlarının grafiksel gösterimi Şekil 1.14'te verilmektedir.

Havuzlama katmanı, özellik haritalarındaki alt bölgeleri özetlemek için ortalama ve maksimum değer alma gibi bazı fonksiyonları kullanmaktadır [80]. Bu katman boyut azaltma



Şekil 1.14. ReLU, LReLU, PReLU ve ELU aktivasyon fonksiyonlarının grafiksel gösterimi

ile hesaplama karmaşıklığını azaltmanın yanı sıra ötelemeden kaynaklanan değişimleri de tolere etmeyi sağlamaktadır. Havuzlama katmanı öğrenilebilir parametre içermemektedir. P havuzlama uygulanacak bölge, E ise P 'nin içerdiği aktivasyon seti olduğunda havuzlama işlemi Eşitlik 1.9 ile hesaplanmaktadır.

$$E_P = \{e_k \mid k \in P\} \quad (1.9)$$

En yaygın kullanılan havuzlama türleri olan maksimum havuzlama [81] ile ortalama havuzlama sırasıyla Eşitlik 1.10 ve Eşitlik 1.11'deki gibi hesaplanmaktadır. $|\cdot|$, set içerisindeki eleman sayısını göstermektedir.

$$P_{maksimum} = maksimum(E_P) \quad (1.10)$$

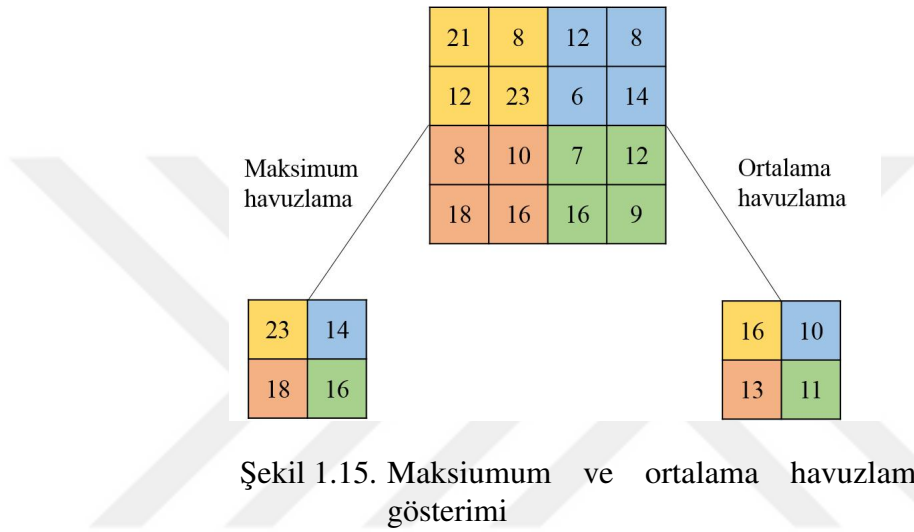
$$P_{ortalama} = \frac{\sum E_P}{|E_P|} \quad (1.11)$$

Havuzlama katmanının çıkış boyutu (o); giriş özellik haritası boyutu (i), havuzlama uygulanacak bölge boyutu ($p = k \times k$) ve adım sayısına (s) bağlı olarak Eşitlik 1.12'deki gibi

hesaplanmaktadır.

$$o = \left\lceil \frac{i-k}{s} \right\rceil + 1 \quad (1.12)$$

Şekil 1.15'te maksimum ve ortalama havuzlama örneği verilmiştir. Örnekte giriş boyutu $i = 4 \times 4$, adım sayısı $s=2$, havuzlama uygulanacak bölge boyutu p ise 2×2 olarak kullanılmıştır. Sonuçta çıkış boyutu $o = 2 \times 2$ olarak elde edilmiştir.



Şekil 1.15. Maksimum ve ortalama havuzlama örnek gösterimi

Maksimum havuzlama, havuzlama uygulanacak bölgedeki maksimum değeri çıktı olarak seçtiğinden kenar bölgeler için kullanımı daha uygundur. Ortalama havuzlama ise görüntünün genel özelliklerini koruyarak arka plan bilgilerini vurguladığından pürüzsüz bölgeler için kullanımı daha uygundur [82].

1.4.2.2. Sınıflandırma

CNN ağına gelen giriş görüntüsü özellik çıkarma ağı boyunca iki boyutlu matrisler biçiminde işlenmektedir ve her katman çıkışındaki özellik haritaları da matrisler şeklinde elde edilmektedir. Tam-bağlı katman girişi ise verileri özellik vektörü biçiminde kabul etmektedir. Bu sebeple, özellik öğreniminden elde edilen çıktı düzleştirme katmanı ile tek boyutlu vektöre dönüştürüldükten sonra konvolüsyonel sinir ağının sınıflandırma aşamasına gönderilmektedir.

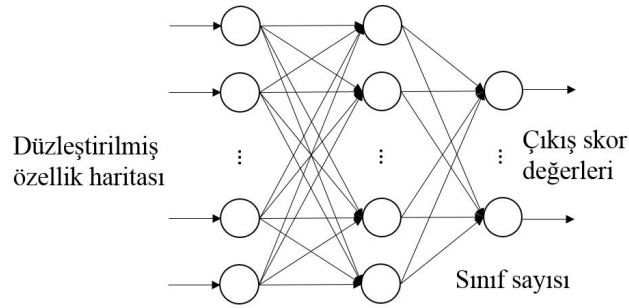
Tam-bağlı katmandaki tüm nöronlar derin olmayan sinir ağlarında olduğu gibi önceki katmandan gelen tüm nöronlara bağlıdır. Bu katman genellikle giriş vektörünün ağırlık matrisi

W ile çarpımına bias değeri b eklenerek Eşitlik 1.13'teki gibi modellenmektedir.

$$f_{\text{çıkış}} = W f_{\text{giriş}} + b \quad (1.13)$$

Burada; W , $n_{\text{çıkış}} \times n_{\text{giriş}}$ boyutlu ağırlık matrisini, b ise $n_{\text{çıkış}}$ boyutlu bias vektörünü göstermektedir. $n_{\text{giriş}}$ giriş vektörü boyutunu, $n_{\text{çıkış}}$ ise çıkış katmanındaki nöron sayısını göstermektedir.

Şekil 1.16'da görüldüğü gibi son tam-bağlı katmandaki nöron sayısı sınıf sayısı kadar olmaktadır ve çıkışı ise her bir sınıfa ait skoru göstermektedir.



Şekil 1.16. Tam-bağlı katman gösterimi

Softmax katmanı lojistik regresyonun çok sınıflı genellemesi olan softmax fonksiyonunu kullanmaktadır. Softmax fonksiyonu tam-bağlı katman çıkışında elde edilen skor değerlerini Eşitlik 1.14 ile olasılık değerlerine dönüştürmektedir.

$$f(s_i) = \frac{e^{s_i}}{\sum_{j=0}^k e^{s_j}} \quad (1.14)$$

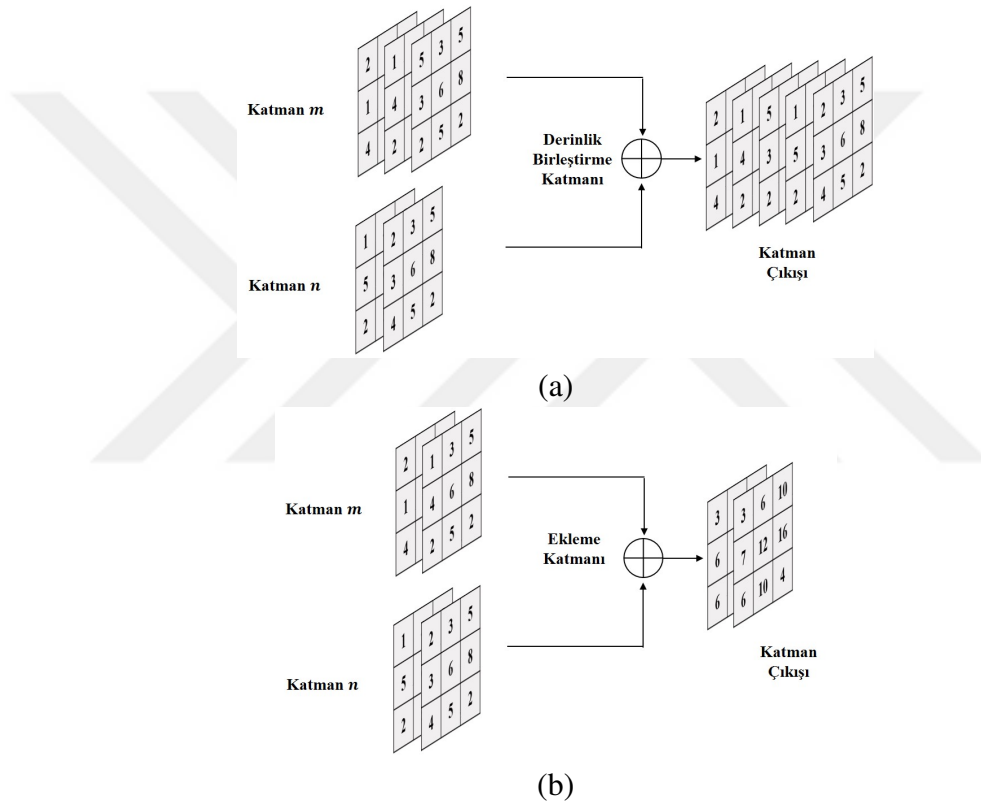
Burada, k sınıf sayısını, s_i ise i . sınıf için tam-bağlı katmanın çıkışını göstermektedir.

Softmax işlemini basit bir sınıflandırma problemi ile açıklayacak olursak; bir görüntüdeki nesnenin hangi sınıfa ait olduğunun belirlenmesinde, çıkışta bu nesnenin %70 olasılıkla kamyon, %20 olasılıkla araba, ve %10 olasılıkla bisiklet sınıfına ait olduğu sonucu softmax katmanı tarafından üretilmektedir. Böylece, nesnenin en yüksek skora sahip olan kamyon sınıfına ait olduğu belirlenmektedir.

1.4.2.3. Diğer Katmanlar

Derinlik Birleştirme Katmanı, iki farklı katman çıkışındaki özellik haritalarını birleştirerek diğer bir katmanın girişine uygulanmasını sağlamaktadır. Yüksek derinlikli CNN

mimarilerinde temel giriş seviye özellikler ileri katmanlarda değişmektedir. Bu özelliklerin korunması bazı problemler için başarıyı arttırmaktadır. CNN ağlarında bu özellikleri koruyabilmek amacıyla sığ ağlar kullanmak yüksek seviyeli özelliklerin öğrenilmesini engelleyeceğinden birleştirme katmanı kullanılmaktadır. Birleştirme katmanı ağın farklı katmanlarından aldığı özellik haritalarını derinlik boyutunda birleştirerek bir sonraki katman girişine uygulamaktadır. Bu katman girişindeki özellik haritalarının boyutlarının aynı olması gerekmektedir. Şekil 1.17(a)'da derinlik birleştirme katmanının uygulanması görülmektedir. Bu katman türü Şekil 1.39'da verilen GoogleNet ağında yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 1.17. (a) Derinlik birleştirme katmanı ve (b) ekleme katmanı gösterimi

Ekleme Katmanı, derinlik birleştirme katmanından farklı olarak iki veya daha fazla giriş özellik haritalarının nokta tabanlı birleştirilmesini sağlamaktadır. Bu katman girişindeki özellik haritalarının boyutlarının derinlik de dahil olmak üzere aynı olması gerekmektedir. Şekil 1.17(b)'de ekleme katmanının uygulanması görülmektedir. Bu katman türü Şekil 1.41'de verilen ResNet ağında yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.4.3. Konvolüsyonel Sinir Ağlarının Eğitimi

1.4.3.1. Kayıp Fonksiyonu

Konvolüsyonel Sinir Ağları'nın eğitiminde ağ çıkışında elde edilen değerler, eğitim veri setindeki örneklerle ait olması beklenen çıkışlarla karşılaştırılarak hata değeri hesaplanmaktadır. Hata değerinin yüksek olması, yapılan yanlış tahmin oranının da yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Sınıflandırma problemlerinde yaygın olarak çapraz entropi kayıp fonksiyonu kullanılmaktadır. Eğitim veri seti üzerinde çapraz entropi kayıp fonksiyonu ile elde edilecek hata değeri Eşitlik 1.15 ve Eşitlik 1.16 ile aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$L(\hat{y}, y) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K y_j^{(i)} \log(\hat{y}_j^{(i)}) \quad (1.15)$$

$$\hat{y}_j^{(i)} = \frac{e^{z_j^{(i)}}}{\sum_{k=1}^K e^{z_k^{(i)}}} \quad (1.16)$$

Burada, $\hat{y}$ ağın çıkışında elde edilen sınıf skorlarını, y gerçek sınıfı, N örnek sayısını, ve K ise sınıf sayısını ifade etmektedir [83]. Sınıflandırma problemlerinde kullanılan kayıp fonksiyonlarına örnek olarak ayrıca SVM Hinge kayıp fonksiyonu da verilebilir. SVM Hinge kayıp fonksiyonu ile i . örnek için hata değeri Eşitlik 1.17 ile hesaplanmaktadır.

$$L_i = \sum_{j \neq y_i} \max(0, s_j - s_{y_i} + \Delta) \quad (1.17)$$

Burada, s_j j . nöron çıkışında elde edilen skor değerini, s_{y_i} olması beklenen sınıfa ait skor değerini, Δ (delta) ise doğru sınıf skorunun yanlış sınıf skorundan en az ne kadar büyük olması gerektiğini göstermektedir.

Regresyon problemlerinde ise yaygın olarak Ortalama Karesel Hata (MSE) ve Ortalama Mutlak Hata (MAE) kayıp fonksiyonları kullanılmaktadır. MSE kayıp fonksiyonuna boya normalizasyonunda önerilen ağ mimarisinin eğitimi aşamasında ayrıntılı olarak değinilecektir. Eşitlik 1.18'de verilen MAE kayıp fonksiyonu ise tez kapsamında kullanılmadığından detaylı olarak bahsedilmemiştir.

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y_i - \hat{y}_i| \quad (1.18)$$

Burada, $\hat{y}$ ağın çıkışında elde edilen değeri, y olması beklenen değeri, N ise örnek sayısını ifade etmektedir

1.4.3.2. Geri Yayılım Algoritması

Eğitimin amacı, en düşük hata değerini sağlayacak ağırlıkların öğrenilmesidir. Mevcut hatanın ağırlık değerlerine göre türevleri alınır, ağırlık değerlerinin mevcut hata değerine katkısı hesaplanabilir. Buna göre ilgili ağırlık değerleri güncellenmektedir. Güncelleme işleminde Geri Yayılım Algoritması (Back Propagation Algorithm) kullanılmaktadır [84]. Geri yayılım algoritması ile ağdaki her bir ağırlığın, hesaplanan hataya olan etkisini hesaplamak için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri Gradyan Azaltma (Gradient Descent) yöntemidir. Gradyan Azaltma yöntemi θ parametrelerine bağlı elde edilen kayıp fonksiyonunu $J(\theta)$ minimize etmeyi sağlamaktadır. Bu işlemi gerçekleştirirken, öğrenmenin başında rastgele olarak belirlenen θ parametrelerini, her iterasyonda bu parametrelere bağlı elde edilen kayıp fonksiyonunun gradyanının ($\nabla_{\theta} J(\theta)$) tersi yönünde güncellemektedir.

Konvolüsyonel Sinir Ağlarında Geri yayılım, son katmandan ilk katmana doğru uygulanmaktadır. Son tam-bağlı katman çıkışı aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$\mathbf{x}^L = F(Y^{L-1}) = F(\mathbf{W}^{(L-1)} \mathbf{x}^{(L-1)}) \quad (1.19)$$

Burada $\mathbf{x}^L$ L . katmandaki çıkış vektörünü, $\mathbf{W}^{L-1}$ $L-1$. katmandaki ağırlık matrisini ve $F(\cdot)$ aktivasyon fonksiyonunu göstermektedir. Buna göre son tam-bağlı katmandaki hata sinyali, kayıp fonksiyonun ağırlıklara göre kısmi türevleri aracılığıyla Eşitlik 1.20 ve 1.21'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$\frac{\partial \mathbf{J}}{\partial \mathbf{W}^{(L)}} = \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial Y^{(L)}} \frac{\partial Y^{(L)}}{\partial \mathbf{W}^{(L)}} = \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial Y^{(L)}} \mathbf{x}^{(L-1)} \quad (1.20)$$

$$\frac{\partial \mathbf{J}}{\partial Y^{(L)}} = F'(Y^{(L)}) \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial x^{(L)}} \quad (1.21)$$

Burada; $F'(\cdot)$, $F(\cdot)$ 'nin türevini göstermektedir. Havuzlama katmanındaki geri yayılım, tam-bağlı katmana kıyasla çok daha basittir, çünkü öğrenme içermemektedir. Yalnızca hata

sinyalini eğitim için mevcut katmandan bir önceki katmana iletmektedir. Böylece, hata sinyali ortalama havuzlama katmanı için Eşitlik 1.22'deki gibi yazılabilir.

$$\frac{\partial g(Y^{(L)})}{\partial Y^{(L)}} = \frac{1}{m} \quad (1.22)$$

Burada m , l . katman çıkışındaki toplam eleman sayısını göstermektedir.

Konvolüsyon katmanının geri yayılımında hata sinyali ileri geçişte kullanılan $Y^l = \sum_{i'} \sum_{j'} W_{i',j'}^{(l)} x_{i-i',j-j'}^{(l)}$ konvolüsyon formülüne zincir kuralı uygulanarak aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$\frac{\partial J}{\partial W_{i,j}^{(l)}} = \sum_{i'} \sum_{j'} \frac{\partial J}{\partial y_{i',j'}^{(l)}} \frac{\partial y_{i',j'}^{(l)}}{\partial W_{i,j}^{(l)}} \quad (1.23)$$

$$\frac{\partial y_{i',j'}^{(l)}}{\partial W_{i,j}^{(l)}} = \sum_{i''} \sum_{j''} \frac{\partial}{\partial W_{i,j}^{(l)}} \left(\sum_{i''} \sum_{j''} W_{i'',j''}^{(l)} x_{i'-i'',j'-j''}^{(l)} \right) \quad (1.24)$$

Eşitlik 1.24'teki bileşenlerin kısmi türevleri $i'' = i$ ve $j'' = j$ durumları dışında 0 ile sonuçlandığından Eşitlik 1.25'teki gibi basitleştirilebilir.

$$\frac{\partial y_{i',j'}^{(l)}}{\partial W_{i,j}^{(l)}} = \frac{\partial}{\partial W_{i,j}^{(l)}} (W_{i,j}^{(l)} x_{i'-i,j'-j}^{(l)}) = x_{i'-i,j'-j}^{(l)} \quad (1.25)$$

Böylece hata denklemi Eşitlik 1.26'daki gibi yeniden yazılabilir.

$$\frac{\partial J}{\partial W_{i,j}^{(l)}} = \sum_{i'} \sum_{j'} \frac{\partial J}{\partial y_{i',j'}^{(l)}} x_{i'-i,j'-j}^{(l)} \quad (1.26)$$

Geri yayılım ile ağdaki her bir ağırlığın hesaplanan hataya etkisini hesaplamak için çeşitli optimizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Tez çalışmasında Momentumlu Gradyan Azaltma optimizasyon yöntemi kullanıldığından Gradyan Azaltma tabanlı yöntemler kapsamlı irdelenmiştir. Literatürde ayrıca Ortalama Karesel Yayılımın Karekökü (RMSprop) [85], Adaptif Moment Tahmini (Adam) [86], Adaptif Eğitim (AdaGrad) [87] ve Adaptif Delta (AdaDelta) [88] gibi optimizasyon yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu yöntemler tez kapsamında kullanılmadığından detaylı olarak bahsedilmemiştir. Gradyan azaltma tabanlı yöntemler gradyan hesabında kullandıkları örnek sayısına göre temel olarak üçe ayrılmaktadır.

1.4.3.2.1. Paket Gradyan Azaltma

Paket Gradyan Azaltma (Batch Gradient Descent) yöntemi, kayıp fonksiyonunun gradyanını θ parametrelerine bağlı hesaplarken Eşitlik 1.27'deki gibi tüm eğitim setini kullanmaktadır.

$$\theta = \theta - \eta \nabla_{\theta} J(\theta) \quad (1.27)$$

Burada η öğrenme katsayısını göstermektedir. Yalnızca tek bir parametre güncelleme işlemi için tüm veri seti için gradyan hesabı gerektirdiğinden, yöntem çok yavaş çalışmaktadır, dolayısıyla çevrimiçi öğrenme için uygun değildir. Ayrıca belleğe sığmayan veri setleri için yöntemin kullanımı zorlaşmaktadır.

1.4.3.2.2. Stokastik Gradyan Azaltma

Stokastik Gradyan Azaltma (Stochastic Gradient Descent-SGD) [89] yöntemi, parametre güncelleme işlemini her bir eğitim örneği x^i ve ilgili etiketi y^i için Eşitlik 1.28'deki gibi gerçekleştirmektedir.

$$\theta = \theta - \eta \nabla_{\theta} J(\theta; x^i; y^i) \quad (1.28)$$

SGD yöntemi, Paket Gradyan Azaltma Yöntemi ile ortaya çıkan gereksiz hesaplamaları her bir güncelleme işlemi için tek bir hesaplama yaparak ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle genellikle daha hızlıdır ve yerel minimuma daha hızlı ulaşabilmektedir. Yöntem ayrıca çevrimiçi öğrenme için uygundur.

1.4.3.2.3. Mini-Paket Gradyan Azaltma

Mini-Paket Gradyan Azaltma (Mini-Batch Gradient Descent) yöntemi diğer iki yöntemin avantajlarını göz önünde bulundurarak güncelleme işlemini n adet eğitim seti örneği üzerinde hesaplama yaparak Eşitlik 1.29'daki gibi gerçekleştirmektedir.

$$\theta = \theta - \eta \nabla_{\theta} J(\theta; x^{(i:i+n)}; y^{(i:i+n)}) \quad (1.29)$$

Bu yöntem, parametre güncellemelerinin varyansını azaltarak daha kararlı yakınsamayı sağlamaktadır. Mini-paket boyutları genellikle 50 ile 256 arasında seçilebilmektedir, ancak, bu sayı farklı uygulamalar için değişebilmektedir. Derin ağların eğitiminde sıklıkla tercih edilmektedir ve mini-paket gradyan azaltma yöntemi de SGD terimi ile ifade edilmektedir.

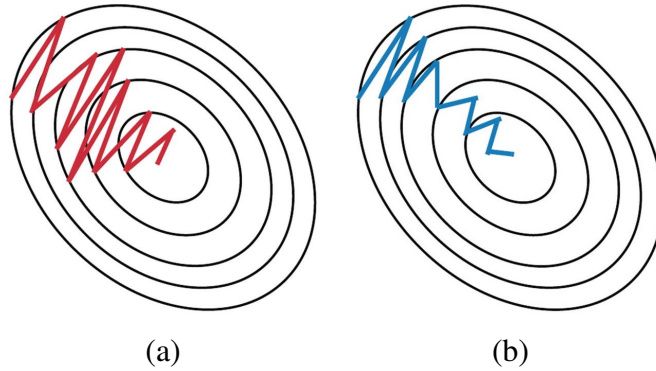
1.4.3.2.4. Momentumlu Stokastik Gradyan Azaltma

Momentumlu Stokastik Gradyan Azaltma (Stochastic Gradient Descent with Momentum-SGDM) yöntemi SGD yöntemini hızlandırmak ve SGD yöntemindeki mevcut salınımları Şekil 1.18’de görüldüğü gibi azaltmak amacıyla önerilmiştir [90]. Bu yöntem SGD yönteminden farklı olarak parametreleri güncellerken Eşitlik 1.30 ve 1.31’de görüldüğü gibi sadece mevcut iterasyondaki gradyanı değil geçmiş gradyanları da hesaba katmaktadır.

$$v_t = \gamma v_{t-1} + \eta \nabla_{\theta} J(\theta) \quad (1.30)$$

$$\theta = \theta - v_t \quad (1.31)$$

Burada momentum terimi γ geçmiş gradyanların ne kadar hesaba katılacağını göstermektedir ve genellikle 0.9 ve civarında değer almaktadır.



Şekil 1.18. (a) SGD ve (b) SGDM optimizasyon yöntemlerinin yakınsama grafikleri

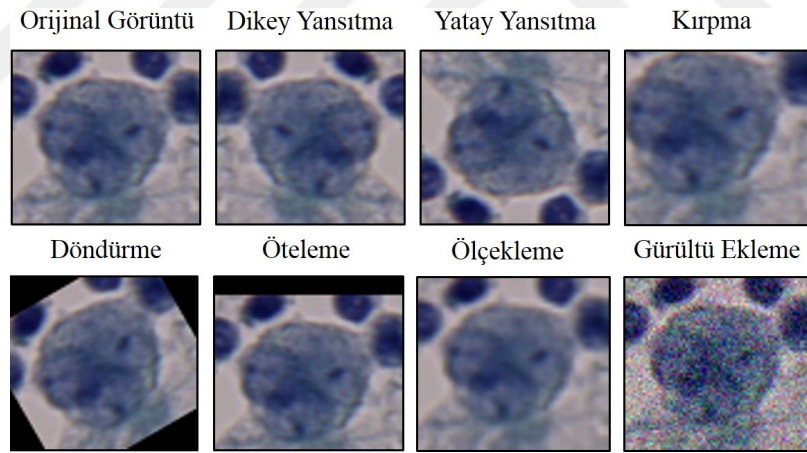
1.4.4. Konvolüsyonel Sinir Ağlarında Düzenleştirme

Konvolüsyonel sinir ağlarında; eğer model eğitim veri seti üzerinde gereğinden fazla çalışıp ezber yapmışsa aşırı uyum (overfitting) problemi ortaya çıkmaktadır. Eğitim seti

üzerinde yüksek başarı elde edilen bu model test veri setine uygulandığında düşük başarı elde etmektedir. Bu aşırı uyum problemini engellemek amacıyla konvolüsyonel sinir ağlarında çeşitli düzenleme (regularization) yöntemleri kullanılmaktadır [91]. Bu yöntemler üzerine yapılan çalışmalar önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu bölümde konvolüsyonel sinir ağlarında en yaygın kullanılan düzenleme yöntemlerinden bahsedilecektir.

1.4.4.1. Veri Artırma

Veri Artırma (Data Augmentation) konvolüsyonel sinir ağlarının doğruluğunu artırmak ve aşırı uyum problemini önlemek amacıyla en yaygın kullanılan düzenleme yöntemlerinden biridir [74, 92]. Veri artırma, hesaplama maliyetini artırmadan eğitim veri setini, veri setinin bazı dönüşümlerini veya bozulmalarını ekleyerek, yapay olarak artırmaktadır. Görüntü sınıflandırma problemlerinde en yaygın kullanılan veri artırma teknikleri; yatay ve dikey aynalama, kırpma, öteleme, ölçekleme, döndürme ve gürültü eklemedir. Şekil 1.19’da bu artırma tekniklerinin örnek kullanımları gösterilmektedir.



Şekil 1.19. Veri artırma tekniklerinin örnek gösterimi

Krizhevsky vd. [74], ImageNet sınıflandırma probleminde AlexNet modelini eğitirken RGB renk kanallarının parlaklığını değiştirmek amacıyla Temel Bileşen Analizi (TBA) yöntemini uygulamışlardır. Bengio vd. [93] derin sinir ağlarının derin olmayan sinir ağlarına kıyasla veri artırma tekniğinden daha fazla yararlandığını kanıtlamışlardır.

1.4.4.2. $L1$ ve $L2$ Düzenleştirme

$L1$ ve $L2$ diğer yaygın kullanılan düzenleştirme yöntemleridir. $L1$ düzenleştirme yönteminde, düzenleştirme terimi kayıp fonksiyonuna tüm ağırlıkların mutlak değerleri toplamı olarak eklenmektedir. $L2$ düzenleştirme yönteminde ise düzenleştirme terimi kayıp fonksiyonuna, tüm ağırlıkların karelerinin toplamı olarak eklenmektedir. Eşitlik 1.32 ve 1.33 sırasıyla $L1$ ve $L2$ düzenleştirme işlemlerini göstermektedir.

$$J(W, b) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m L(\hat{y}^{(i)}, y^{(i)}) + \lambda \sum_{j=1}^k |W_j| \quad (1.32)$$

$$J(W, b) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m L(\hat{y}^{(i)}, y^{(i)}) + \lambda \sum_{j=1}^k W_j^2 \quad (1.33)$$

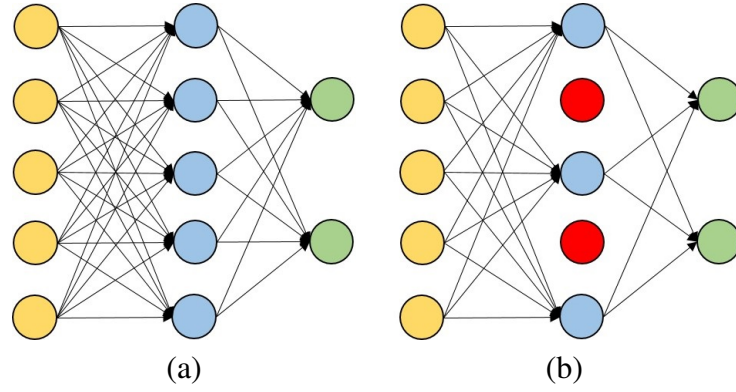
Burada W ağırlık parametrelerini, k ise modeldeki toplam ağırlık sayısını temsil etmektedir. Her iki yöntemde de λ düzenleştirme katsayısı değerinin seçimi oldukça önemlidir. Çok büyük seçildiği takdirde eksik uyum (underfitting) problemine; çok küçük seçildiğinde ise aşırı uyum problemine neden olabilmektedir.

1.4.4.3. Seyreltme

Seyreltme (Dropout) yöntemi, ağdaki bazı nöronların bağlantılarıyla birlikte geçici olarak iptal edilmesidir [94]. Aşırı uyum problemi önlemek için iptal edilen bu nöronlar toplam hataya katılmamakla birlikte hatanın geri yayılımında da işleme alınmamaktadır. Bu yöntem ayrıca farklı ağ mimarilerinin üstel ve verimli bir şekilde birleştirilmesine de olanak sağlamaktadır. Nöronlar, p olasılığı ile iptal edilmektedir ve genellikle p değeri 0.5 olarak uygulanmaktadır. Şekil 1.20'de seyreltme düzenleştirme tekniği kullanılmadan önce ve sonra ağ nöron bağlantı örneği gösterilmiştir. Örnekte 3 ara katmandan oluşan ağın 2. ara katmanında 5 nöron vardır ve bu katmanda seyreltme işlemi p değeri 0.4 alınarak uygulanmıştır. Dolayısıyla rastgele seçilen 2 nöronun diğer tüm katmanlar ile olan bağlantıları Şekil 1.20(b)'deki gibi iptal edilmiştir.

1.4.4.4. Paket Normalizasyonu

Şimdiye kadar bahsedilen düzenleştirme yöntemleri eğitim veri setine ait örneklerin aynı dağılımdan üretildiğini varsaymaktadır. Konvolüsyonel sinir ağlarının bu varsayıma



Şekil 1.20. (a) Dropout düzenleme kullanılmadığında ve (b) dropout düzenleme kullanıldığında örnek ağ nöron bağlantıları

dayalı eğitilmesi ve değişken hiperparametrelere dayalı yorum yapılması kesin sonuçlar elde etmeye olanak sağlamamaktadır. Bu amaçla önerilen paket normalizasyonu (batch normalization) yönteminin ana fikri, ileri yayılımda her bir gizli katmanın girişini her mini paket üzerinden hesaplanan ortalama ve varyans değerlerini kullanarak normalize etmek ve daha sonra doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonunu uygulamadan önce normalize edilmiş girişi doğrusal olarak ölçeklendirmek ve kaydırmaktır [95]. Eşitlik 1.34'te paket normalizasyonu işlemi matematiksel olarak gösterilmektedir.

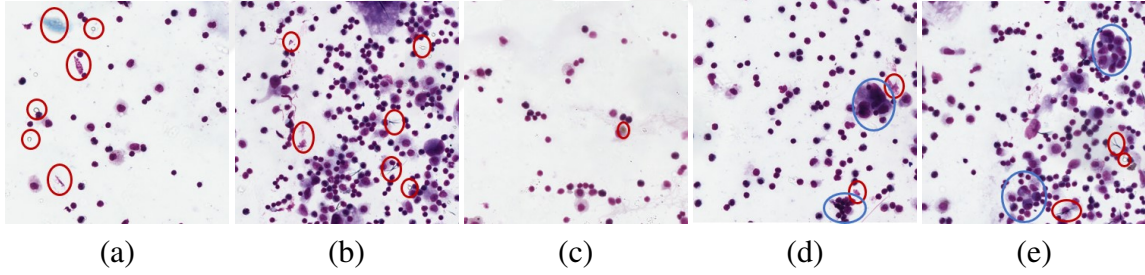
$$h^{(m)} = \delta \left(\gamma^{(m)} \frac{W^{(m)} h^{(m-1)} - \mu^{(m)}}{\sigma^{(m)}} + \beta^{(m)} \right) \quad (1.34)$$

Burada h^m , m . gizli katman çıkışı, δ doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonunu, μ^m , σ^m , γ^m ve β^m ise sırasıyla m . gizli katmandaki ortalama, standart sapma, ölçekleme faktörü ve öteleme faktörünü göstermektedir.

Doğrusal dönüşüm terimleri γ ve β öğrenilebilir parametrelerdir ve paket normalizasyonu için kritik öneme sahiptir. Kullanılmadıkları takdirde doğrusal olmayan fonksiyonların girişi sıfır civarında yoğunlaşmaktadır. Eğitim tamamlandıktan sonra, tüm eğitim verileri ağa giriş olarak verilmekte ve her gizli katmandaki ortalama ve varyans değerleri kaydedilmektedir. Kaydedilen değerler test aşamasında katman bazında normalizasyon için kullanılmaktadır.

1.5. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Segmentasyon ile ROI Çıkarılması

Çekirdek segmentasyonu genellikle çekirdek sınırlarının kesin ve doğru biçimde çıkarılması şeklinde uygulanmaktadır. Çekirdek segmentasyonu ile birlikte hücresel morfolojik özelliklerin veya doku bilgisinin çıkarılması ve böylece hastalığın tanısı ve seviyesinin belirlenmesi CAD’de oldukça önemli bir adımdır. Ancak, sitopatolojik görüntülerin gürültü, boya ve yağ artefaktları içermesi, hücrelerin morfolojik yapısındaki çeşitlilik, başarısız otomatik odaklama ve hücrelerin üst üste gelmesi gibi karmaşıklıklar nedeniyle zor bir adım olarak ortaya çıkmaktadır. Şekil 1.21’de bahsedilen bu karmaşıklıkları içeren veri setine ait örnek görüntüler verilmiştir. Şekil 1.21 (a-e)’deki tüm görüntüler yağ ve boya artefaktlarını içermekle birlikte morfolojik yapıdaki çeşitlilik ve hücrelerin üst üste gelmesi gibi durumları da içermektedir. Ayrıca, Şekil 1.21 (c)’de verilen görüntünün başarısız otomatik odaklama probleminden dolayı diğer görüntülerden daha bulanık olduğu görülmektedir.



Şekil 1.21. Sitopatolojik görüntülerde karşılaşılan zorluklar. Kırmızı daireler yağ ve boya artefaktalarını gösterirken mavi daireler morfolojik yapıdaki çeşitlilik ve hücrelerin üst üste gelmesi durumunu göstermektedir.

Seröz efüzyon sitopatolojisinde otomatik hücre/çekirdek segmentasyonu problemini çözmek amacıyla literatürde birkaç yöntem önerilmiştir. Chen vd. [96] hücre segmentasyonu amacıyla dalgacık dönüşümü ve matematiksel morfoloji kullanımını önermişlerdir. Önerilen yöntem basit olmasına rağmen gri-seviyeli görüntülere uygulanması dezavantaj oluşturmaktadır. Win vd. [97] çekirdek segmentasyonu amacıyla önerdikleri yöntemde ilk olarak ortanca (median) filtresi kullanarak orijinal görüntüyü iyileştirmişlerdir. Daha sonra iyileştirilmiş görüntüyü $L^*a^*b^*$ renk uzayına taşıyarak L^* ve b^* bileşenlerini çıkarmışlardır. İkinci olarak; çekirdek segmentasyonu amacıyla Otsu yöntemini kullanmışlardır. Son olarak da istenmeyen artefaktların elenmesi amacıyla morfolojik işlemlerden yararlanmışlardır.

Yöntemi 25 plevral efüzyon sitopatoloji görüntüsü üzerinde test etmişlerdir. Win vd. [98] daha sonra üst üste gelen hücrelerde çekirdek segmentasyonu amacıyla önerdikleri yöntemde ilk olarak; ortanca filtresini ve Kontrast Sınırlı Adaptif Histogram Eşitleme (Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization-CLAHE) yöntemini sırasıyla gürültü azaltma ve kontrast iyileştirme amacıyla kullanmışlardır. İkinci olarak; LAB renk uzayında çekirdek segmentasyonu için k -ortalama kümeleme yöntemini kullanmışlardır. Üçüncü olarak; çekirdek sınırlarının düzeltilmesi ve çekirdek-olmayan bölgelerin eliminasyonu için morfolojik işlemlerden yararlanmışlardır. Son olarak da; watershed yöntemi ile üst üste gelen hücreleri izole etmişlerdir ve izole edilen hücre çekirdeklerini eğri uydurma yöntemi ile elimine etmişlerdir. Yöntemi 35 plevral efüzyon sitopatoloji görüntüsü üzerinde test etmişlerdir. Win vd. [99] diğer bir çalışmada yine plevral efüzyon sitoloji görüntülerinin otomatik segmentasyonunda farklı aşamalara katkı yapmışlardır. Öncelikle; CLAHE yöntemini ön işlem amacıyla kullanarak görüntüyü iyileştirmişlerdir. Daha sonra Yapay Sinir Ağları (YSA) kullanarak piksel sınıflandırma gerçekleştirmişlerdir ve çekirdek sınırlarını morfolojik işlem yardımıyla çıkarmışlardır. Son olarak; üst üste gelen veya dokunan çekirdeklerin belirlenmesi ve ayrıştırılmasını işaret kontrollü watershed yöntemini kullanarak sağlamışlardır. Yöntemi 35 plevral efüzyon sitopatoloji görüntüsü üzerinde test etmişlerdir. Win vd. [100] daha sonra hibrit bir segmentasyon yöntemi önermişlerdir. Önerdikleri yöntemde Basit Doğrusal İteratif Kümeleme (Simple Linear Iterative Clustering-SLIC) süperpiksel yöntemi ile k -ortalama kümeleme yöntemini birleştirmişlerdir. Daha sonra morfolojik işlemler yardımıyla çekirdek sınırları düzeltilmiş ve çekirdek-olmayan bölgeler elimine edilmiştir. Deneyleri 125 plevral efüzyon sitopatoloji görüntüsü üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Win vd. [101] ayrıca biyomedikal görüntü analizinde sıklıkla ve yüksek başarı ile uygulanan Maksimum Entropi Eşikleme (Maximum Entropy Thresholding) yöntemini kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlar kan hücreleri ve artefakt gibi sahte nesne görünüşleri de içerdiğinden, çekirdek boyutu gibi ön bilgiler yardımıyla bu nesneleri elimine etmişlerdir. Deneyleri 124 plevral efüzyon sitopatoloji görüntüsü üzerinde gerçekleştirmişlerdir.

1.5.1. Tam Konvolüsyonel Sinir Ağları

Derin öğrenmeye dayalı yöntemlerden CNN görüntü sınıflandırma problemlerindeki başarısıyla birlikte, segmentasyon alanına da yönelmeye başlamıştır. 2014 yılında ilk olarak Tam Konvolüsyonel Ağ (FCN) mimarisinin önerilmesiyle birlikte segmentasyon problemine

etkili bir çözüm getirilmiştir. Daha sonra, segmentasyon için CNN'nin birçok varyasyonu geliştirilmiştir.

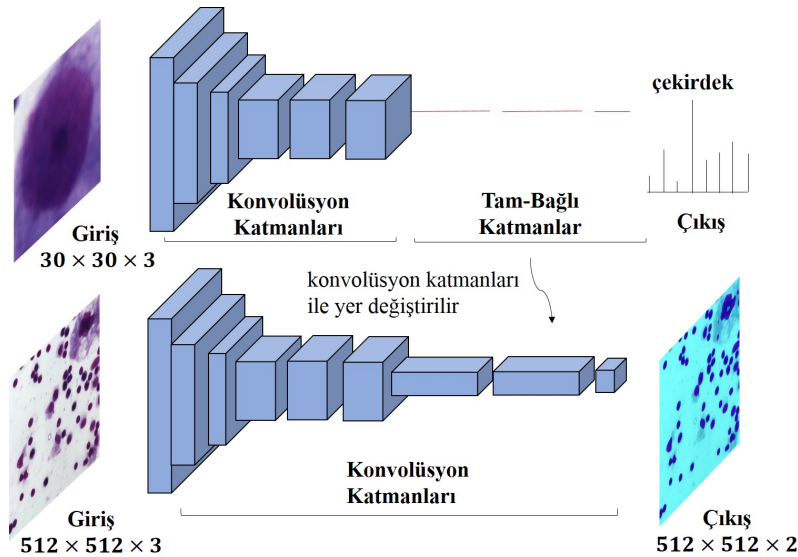
CNN ağlarında tam bağlı katman, önceki katmandaki tüm nöronlara bağlanmaktadır. Tam-bağlı katman Eşitlik 1.35'teki gibi gösterilmektedir.

$$y_k = \sum_l W_{kl} x_l + b_k \quad (1.35)$$

Burada, x_l l . giriş nöronunu, y_k k . çıkış nöronunu, W_{kl} x_l giriş nöronu ile y_k çıkış nöronu arasındaki ağırlığı, ve b_k y_k çıkış nöronuna ait bias terimini göstermektedir. Tam-bağlı katman Eşitlik 1.36'daki gibi tekrar yazılabilir.

$$(y_k)_{1,1} = (W_k * x)_{1,1} + b_k \quad (1.36)$$

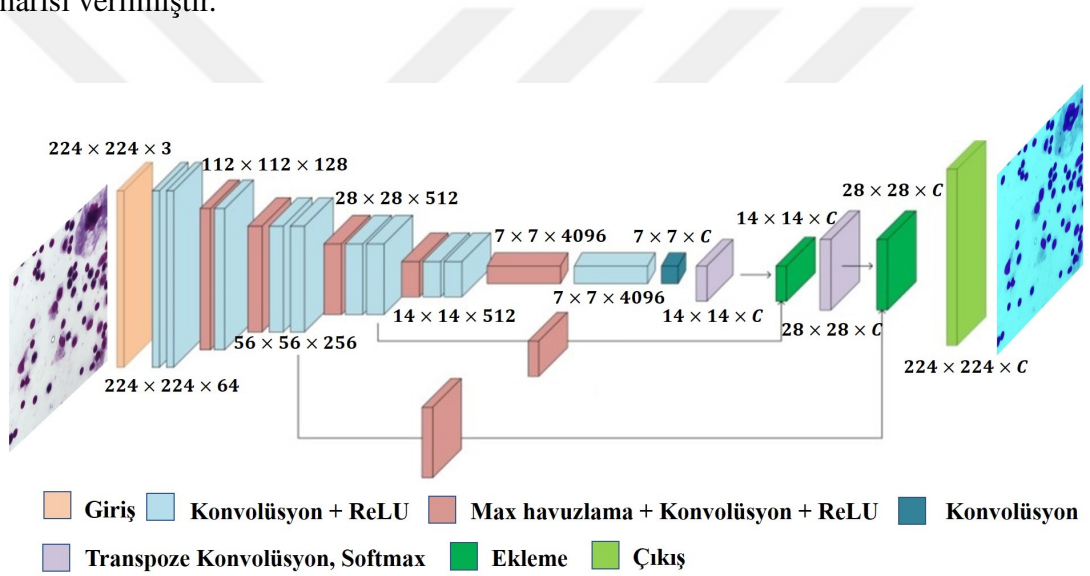
Burada, y and x 1×1 boyutlu özellik haritalarını göstermektedir. Böylece, tam-bağlı katmanlar 1×1 boyutlu filtreler ile konvolüsyon filtreleri olarak gösterilebilmektedir. FCNN Şekil 1.22'de görüldüğü gibi tüm tam-bağlı katmanları yerine 1×1 boyutlu konvolüsyon filtresini son katmana ekleyerek çıkış segmentasyon haritasında tüm piksel etiketlerini tahmin etmek için kullanmaktadır. Böylece, FCNN giriş görüntüsünü alarak ve aynı boyutta çıkış segmentasyon haritası üretmektedir.



Şekil 1.22. Tam konvolüsyonel sinir ağı mimarisi

1.5.1.1. Tam Konvolüsyonel Ağ (FCN)

Tam konvolüsyonel ağ (FCN) [102], Long vd. tarafından 2014 yılında AlexNet [74], GoogLeNet [103] ve ResNet [104] gibi popüler CNN modelleri üzerine oluşturulmuştur, ancak, sınıflandırma yerine semantik segmentasyon problemi için önerilmiştir. Model, CNN modellerindeki tam bağlı katmanları konvolüsyon katmanları ile değiştirilerek oluşturulmuştur. Giriş görüntüsüyle aynı boyutta bir özellik haritası elde etmek amacıyla dekonvolüsyon katmanı ile üst örnekleme gerçekleştirmektedir. Böylece ağ, herhangi bir boyuttaki girişi alarak aynı boyutta çıkış üretmektedir. FCN mimarisi, CNN'lerin segmentasyon için nasıl uçtan uca verimli bir şekilde eğitilebileceğini gösteren ilk mimaridir. Şekil 1.23'te FCN mimarisi verilmiştir.



Şekil 1.23. FCN mimarisi [105].

1.5.1.2. SegNet

FCN'ye benzer mimariye sahip SegNet bir kodlayıcı ve bir dekodlayıcı ağdan oluşmaktadır. SegNet [106], Badrinarayanan vd. tarafından 2017 yılında semantik segmentasyon amacıyla önerilmiştir. FCN'de olduğu gibi, mimari bir alt örnekleme ve bir üst örnekleme yoluna sahiptir, ancak, üst örnekleme yolundaki dekonvolüsyon katmanları yerine maksimum unpooling (boşaltma) kullanılmaktadır. Boşaltma katmanı uygulama örneği Şekil 1.24'te verilmiştir. Maksimum havuzlama indisleri özellik haritalarını örneklemek için kaydedilerek boşaltma katmanında yeniden kullanılmaktadır [107]. Bu özellik, ağın üst

örneklemeyi öğrenme ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır ve FCN'den daha etkin segmentasyon sağlamaktadır. Şekil 1.25'te SegNet mimarisi verilmiştir.

21	8	12	8
12	23	6	14
8	10	7	12
18	16	16	9

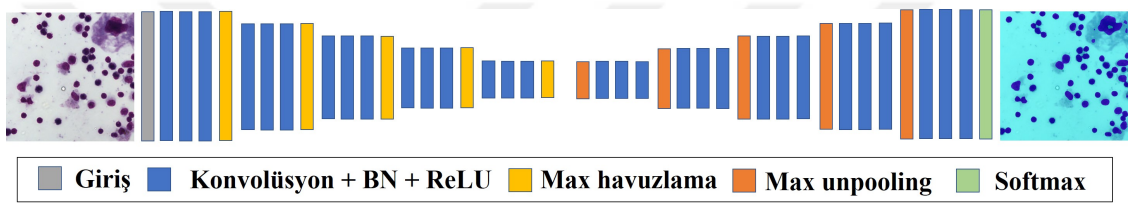
Maksimum havuzlama (pooling)

23	14
18	16

Maksimum boşaltma (unpooling)

0	0	0	0
0	23	0	14
0	0	0	0
18	0	16	0

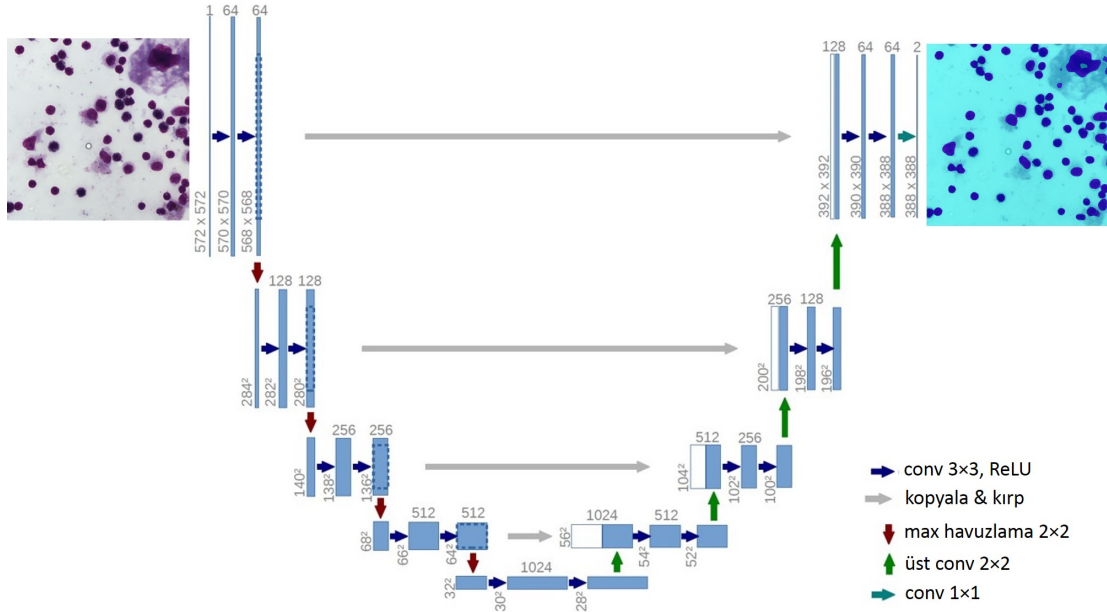
Şekil 1.24. Boşaltma katmanı örnek gösterimi



Şekil 1.25. SegNet mimarisi

1.5.1.3. U-Net

Ronneberger vd. [108] tarafından 2015 yılında önerilen U-Net, biyomedikal görüntülerde segmentasyon amacıyla yaygın kullanılan tam konvolüsyonel ağıdır. U-Net mimarisi kodlanan görüntünün çözünürlüğünü azaltan bir büzülme yolundan ve daha sonra görüntünün çözünürlüğünü arttıran bir genişleme yolundan oluşmaktadır. Büzülme yolu katmanlarındaki özelliklerin genişleme yolundaki üst örneklenmiş görüntü ile birleştirilmesiyle, ağ doğru bir segmentasyon sağlayabilmektedir. Büzülme yolu, iki konvolüsyonel katmandan ve istenilen çözünürlük elde edilene kadar tekrarlanan bir maksimum havuzlama katmanından oluşmaktadır. Genişleme yolu, büzülme yolunun yansıması olarak görülmesine rağmen, çözünürlüğü artırmak amacıyla maksimum havuzlama yerine üst örnekleme ve birleştirme gerçekleştirmektedir. Şekil 1.26'da U-Net mimarisi verilmiştir.

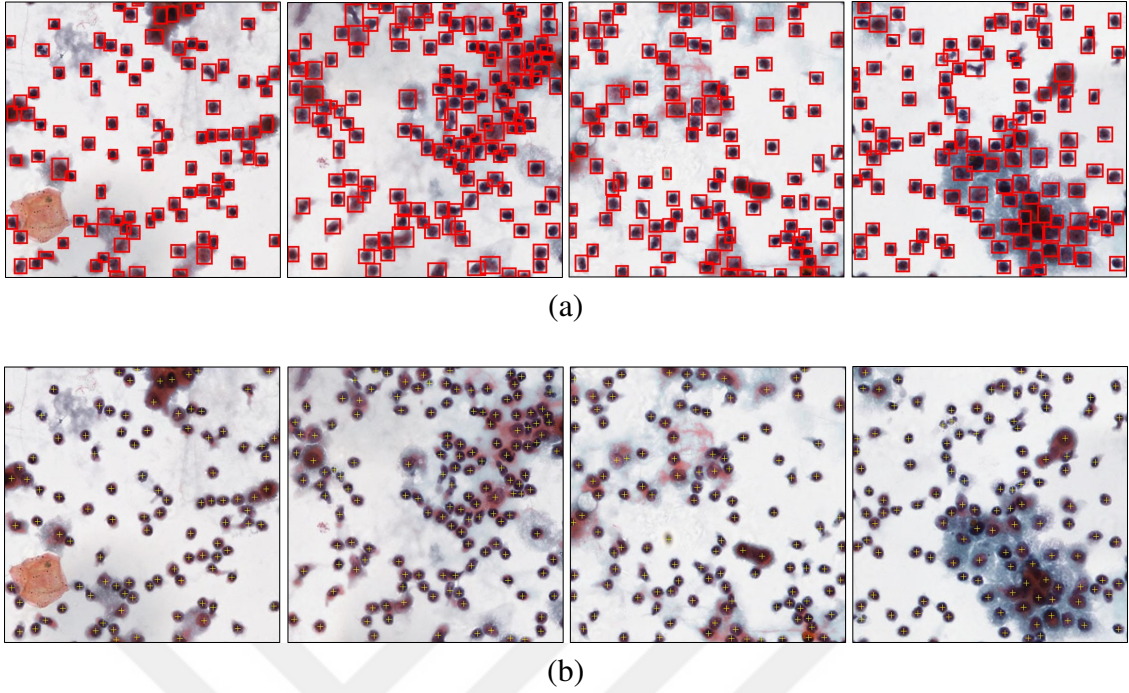


Şekil 1.26. U-Net mimarisi [108].

1.6. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Algılama ile ROI Çıkarılması

CAD’de en önemli ve kritik adımlar çekirdek algılama ve segmentasyonudur; çünkü, çekirdek, hücre ile ilgili orantısız olmayan genişleme, düzensiz şekil, kromatin yoğunlaşması gibi önemli morfolojik özellikleri ve değişiklikleri içermektedir [109]. İyi huylu ve kötü huylu hücrelerin sınıflandırılması için, çekirdek üzerindeki tüm bu değişikliklerin analiz edilmesi gerekmektedir. Çekirdek algılama ve segmentasyonu aynı zamanda hücre sayımı, hücre takibi, ve hücre sınıflandırma gibi CAD aşamalarında ön işlem olarak kullanılmaktadır. Çekirdek algılama genellikle çekirdek sınırlarının kesin ve doğru biçimde çıkarılmasından ziyade Şekil 1.27(a)’daki gibi çekirdek konumu veya Şekil 1.27(b)’deki gibi merkez işaretçinin tespit edilmesi şeklinde uygulanmaktadır.

Makine öğrenmesine dayalı algoritmaların gelişmesiyle birlikte, tıbbi görüntü analizi uygulamaları sınıflandırma probleminin iyileştirilmesi amacıyla makine öğrenmesine dayalı tekniklere adapte edilmeye başlamıştır. Giriş verisinden yüksek-seviyeli özellikleri otomatik olarak öğrenebilen derin öğrenme yöntemi, makine öğrenmesine dayalı yöntemlerden biridir. Derin öğrenmeye dayalı popüler yöntemlerden biri olan CNN son yıllarda nesne algılama alanında uygulanmaya başlamış ve COCO [110], ILSVRC [53], PASCAL Görsel Nesne Sınıfları (Visual Object Classes-VOC) 2012 [111] gibi çeşitli yarışmalarda birçok yöntem önerilmiştir. CNN’lerin nesne algılama alanında kullanılmaya başlanması ile birlikte Faster



Şekil 1.27. (a) Çekirdek konumu ve (b) merkez işaretçinin tespit edilmesi ile çekirdek algılama uygulama gösterimi

R-CNN [112], R-FCN [113], SSD [114] ve YOLOv3 [115] gibi birçok modern konvolüsyonel nesne algılayıcı önerilmiştir. Bu algılayıcılar yüz, yaya ve araç algılama gibi birçok alanda başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Ancak, literatürde bu algılayıcıların patoloji görüntülerinde çekirdek/hücre algılama problemlerine henüz uygulanmadığı görülmüştür. Bu bölümde, öncelikle çekirdek algılama problemi üzerine önerilen makine öğrenmesine dayalı yaklaşımlar irdelenecektir. Daha sonra çalışmada yararlanılan makine öğrenmesine dayalı yöntemlerden Viola-Jones nesne algılama yaklaşımına ve Faster R-CNN, R-FCN, SSD ve YOLOv3 nesne algılayıcılarına değinilecektir. Son olarak bu nesne algılayıcılar ile kullanılan özellik çıkarıcılardan bahsedilecektir.

1.6.1. Makine Öğrenmesine Dayalı Çekirdek Algılama Yöntemleri

Literatürde plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerde çekirdek algılama problemi üzerinde çalışma olmamakla birlikte farklı tür patolojik görüntülerde makine öğrenmesine dayalı birçok çekirdek algılama yöntemi önerilmiştir. Su vd. [116] izole edilmiş tek kaslı fiber floresan görüntülerde ikili (binary) SVM (Support Vector Machines) yöntemini kullanarak kas çekirdeği algılamışlardır. Khurd vd. [117] mesane kanseri görüntülerinde çekirdek algılama

ve segmentasyonu için rastgele lineer SVM yöntemini kullanmışlardır. Mualla vd. [118] mikroskobik görüntülerde Rastgele Ormanlar (Random Forest-RF) yöntemini kullanmışlardır.

Derin öğrenmeye dayalı yöntemler, özellikle CNN, son zamanlarda popülerleşmeye başlamıştır. El yapımı özelliklerin çıkarılmasına dayalı SVM ve RF gibi yöntemlerden farklı olarak CNN yüksek seviyeli özellikleri otomatik olarak öğrenebilmektedir. Paliy vd. [119] görüntü akışı sitometrisi ile elde edilen insan lenfosit görüntülerinde CNN kullanarak mikro çekirdek algılama gerçekleştirmişlerdir. Yöntemi 50 test görüntüsü üzerinde değerlendirmiş ve 12 görüntü üzerinde elde ettikleri algılama başarısını vermişlerdir. Cireşan vd. [120] meme kanseri histopatoloji görüntülerinde mitotik çekirdek tespiti için Max Havuzlama CNN yöntemini kullanmışlardır. Piksel merkezli yama kullanarak, CNN modelini her bir pikseli çekirdek ve çekirdek olmayan şeklinde sınıflandırma amaçlı eğitmişlerdir. Sirinukunwattana vd. [121], kolorektal adenokarsinom görüntülerinde çekirdek algılama için Mekansal Kısıtlı Konvolüsyonel Sinir Ağı (Spatially Constrained Convolutional Neural Network-SC-CNN) olarak adlandırdıkları yeni bir CNN modeli önermişlerdir. Model, bir pikselin çekirdeğin merkezi olma olasılığını azaltmaktadır. Bu durum, yüksek olasılık değerlerinin, çekirdek merkezlerinin yakınında konumlandırmak için mekansal olarak kısıtlandığı anlamına gelmektedir. Önerdikleri modeli, farklı histolojik kalitelerden oluşan 20,000 etiketlenmiş kesin referans (ground truth) çekirdekten oluşan bir test veri seti üzerinde değerlendirmişlerdir. Xu vd. [122] meme kanseri histopatoloji görüntüleri üzerinde çekirdek algılama için Yığınlanmış Seyrek Oto Kodlayıcı (Stacked Sparse Autoencoder-SSAE) yöntemini uygulamışlardır. SSAE iki ana bölümden oluşmaktadır: kodlayıcı, pikselleri boyut azaltma ile daha yüksek-seviyeli özellikler olarak kodlarken kod çözücü ise, orijinal piksellerin düşük boyutlu özelliklerden yeniden elde edilmesini sağlamaktadır. Deneyleri 500 adet meme histopatolojik görüntüsünde yaklaşık 3500 adet kesin referans çekirdek üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Kashif vd. [123], doku özelliklerini yakalayabilen özellikler önererek [121]'deki çalışmayı genişletmişlerdir. Önerdikleri yöntem ile, Saçılma Dönüşümü (Scattering Transform) ve ham veriler yoluyla hesaplanan el yapımı özelliklerin kombinasyonu ile, daha iyi performans sağlamışlardır. Ayrıca SSAE [122] ve SC-CNN [121]'den daha iyi algılama sonuçları elde etmişlerdir. Albargouni vd. [124] popülasyonları öğrenmek için ek bir Kitle Kaynak Kullanımı (Crowdsourcing) katmanı (AggNet) önermişlerdir. MICCAI-AMIDA 13 challenge veri setini [125] kullanmışlardır. AggNet'in "gürültülü" etiketlere dayanıklı olduğu ve iyileştirme aşamasında CNN'nin performansını olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Song vd. [126], kök hücre tespiti için hem Hibrid Derin Oto Kodlayıcı (Hybrid Deep

Autoencoder-HDA) hem de Eğrilik Gauss Modeli'ni (Curvature Gaussian Modeli) kullanan bir hibrid yaklaşım uygulamışlardır. Yöntem, Duyarlılık ve F1-ölçütü açısından diğer algılama yaklaşımları SSAE [122] ve SC-CNN [121] 'den daha iyi performans göstermiştir. Mufidah vd. [127] pap smear görüntülerinde düşük boyutlu yüksek seviye özellik gösterimi olarak SSAE yaklaşımını kullanmışlardır. Her bir pap smear görüntüsünü yamalar halinde bölmek için kayan pencere tekniğini uygulamışlardır ve her bir yamayı çekirdek olarak sınıflandırmak için softmax sınıflandırıcı kullanmışlardır. En yüksek doğruluğu 50×50 pencere boyutunda elde etmişlerdir. Xie vd. [128] etkin hücre algılama için CNN tabanlı Yapısal Regresyon Modeli'ni (Structured Regression Model-CNN-SR) önermişlerdir. Deneyler, önerilen yöntemin Ki-67 boyanmış Nöroendokrin Tümör (NET) mikroskopi görüntüleri, faz kontrastlı HeLa servikal kanser mikroskopi görüntüleri, H&E boyanmış meme kanseri mikroskopi görüntüleri ve kemik iliği mikroskobik görüntüleri gibi farklı mikroskop görüntüleri üzerinde etkili bir şekilde çalıştığını göstermiştir.

Yukarıda verilen çalışmalardan da anlaşılacağı üzere şimdiye kadar, plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinde çekirdek algılama amacıyla çalışma yapılmamıştır. Bu sebeple tez çalışmasında ilk olarak temel makine öğrenmesi yaklaşımlarından Viola-Jones nesne algılama yaklaşımı seröz efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Önerilen yöntemin performansı 178 çekirdekli 3 sitopatoloji görüntüsü içeren küçük bir veri seti üzerinde ölçülmüştür. Bu yöntem, karmaşık arka plan, üst üste gelen çekirdekler ve kenar bölgelerdeki çekirdeklerde düşük performans göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde yalnızca 10 görüntüden oluşan ve bu çalışmada kullanılan tek bir seröz efüzyon veri seti mevcuttur. Bu sebeple tez çalışmasında algılama sonuçlarını daha güvenilir hale getirmek için, plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan yeni büyük bir veri seti önerilmiştir. Önerilen veri setinde, modern konvolüsyonel nesne algılayıcılar farklı özellik çıkarıcılar ile çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Literatürde, önerilen nesne algılayıcılar henüz sitopatoloji görüntülerinde çekirdek algılama amacıyla uygulanmamıştır. Bu çalışma, plevral efüzyon sitopatolojisinde derin öğrenme alanındaki son gelişmelerin uygulanması ile birlikte, gelecekte aynı alanda yapılacak olan derin öğrenme çalışmalarına da ışık tutacaktır. Ayrıca elde edilen sonuçlar plevral efüzyon literatüründe önemli bir boşluğu doldurmuş olacaktır.

1.6.2. Viola-Jones Nesne Algılama Yaklaşımı

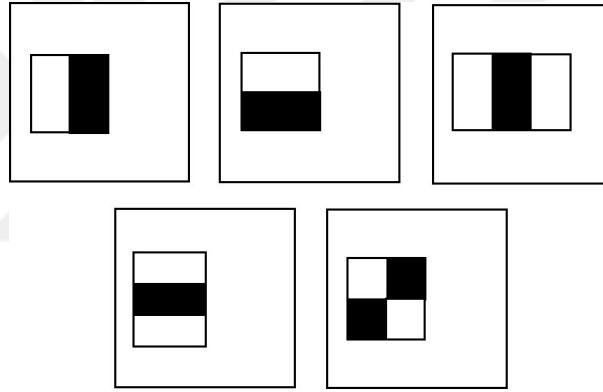
Viola-Jones nesne algılama yaklaşımı [129, 130] iki temel kısımdan oluşmaktadır.

(i) Haar-benzeri çok sayıda özellikten AdaBoost öğrenme algoritması yardımıyla zayıf

sınıflandırıcıların seçimi ve kaskad sınıflandırıcıların elde edilmesi, (ii) test görüntüsü üzerinde algılama penceresi gezdirilerek kaskad sınıflandırıcı yardımıyla çekirdeklerin algılanması. Bu yaklaşımın temelini oluşturan Haar Benzeri Özellikler, İntegral Görüntü, AdaBoost Öğrenme Algoritması ve Kaskad yapı sırasıyla alt başlıklarda incelenecektir.

1.6.2.1. Haar-Benzeri Özellikler

Viola-Jones yaklaşımında görüntüleri sınıflandırmak amacıyla piksel parlaklıkları yerine Haar-benzeri özellikler kullanılmaktadır. Çünkü, özellik tabanlı sistemlerin, piksel tabanlı sistemlerden çok daha hızlı çalıştığı bilinmektedir. Haar-benzeri özellik değeri hesaplanırken, Şekil 1.28’de verilen algılama penceresi içerisindeki beyaz ve siyah dikdörtgensel bölgelerin piksel parlaklık değerlerinin toplamalarının farkı alınmaktadır.



Şekil 1.28. Haar-benzeri özelliklerin gösterimi

1.6.2.2. İntegral Görüntü

Viola-Jones nesne algılama yaklaşımında orijinal önerildiği şekilde 24×24 boyutlu algılama penceresi kullanıldığında Algoritma 1’de verilen sahte kod kullanılarak 162,336 özellik hesaplanmaktadır [130]. ‘İntegral Görüntü’ gösterimi ile bu dikdörtgensel özelliklerin hesabı daha hızlı gerçekleştirilmektedir. Eşitlik 1.37’de, $II(x,y)$ ve $I(x,y)$ sırasıyla integral görüntü ve orjinal görüntüyü ifade etmektedir.

$$II(x,y) = \sum_{x' \leq x, y' \leq y} I(x',y') \quad (1.37)$$

Şekil 1.29’da, 1 konumunun integral görüntüdeki piksel değeri A dikdörtgeni içerisindeki tüm piksel değerlerinin toplamı, 2 konumunun piksel değeri A+B, 3 konumundaki piksel değeri A+C, ve 4 konumunda A+B+C+D olmaktadır. Buradan yola çıkılarak D dikdörtgeni içerisindeki piksel parlaklık değerlerinin toplamı integral görüntü bir kez hesaplandıktan sonra yalnızca dört referans piksel değeri yardımıyla $4+1-(2+3)$ şeklinde hesaplanabilmektedir. Böylece integral görüntü sayesinde tüm Haar-benzeri özellikler herhangi bir ölçekte ve konumda eşit hesaplama ile gerçekleştirilebilmektedir.

A	B	
1		2
C	D	
3		4

Şekil 1.29. İntegral görüntüde dikdörtgensel bölge hesaplanması

1.6.2.3. AdaBoost Öğrenme Algoritması

Viola-Jones nesne algılama yaklaşımında 24×24 boyutlu algılama penceresi üzerinde elde edilen 162,336 özellik arasından nesne (yüz, hücre, vb.) üzerinde yalnızca birkaçı yüksek özellik değeri vermektedir. AdaBoost öğrenme algoritması bu özellikler arasından nesneyi en iyi ifade edenleri belirleyerek güçlü sınıflandırıcı oluşturmaktadır. Seçilen özellikler zayıf sınıflandırıcı $(h(x, f, p, \theta))$ olarak adlandırılmakta ve Eşitlik 1.38’deki gibi hesaplanmaktadır.

$$h(x, f, p, \theta) = \begin{cases} 1, & \text{eğer } pf(x) < p\theta \\ b, & \text{diğer durumlar} \end{cases} \quad (1.38)$$

Eşitlikte, f özelliği, θ eşik değerini, p eşitsizliğin yönünü ve x ise algılama penceresinin görüntü üzerinde bulunduğu bölgeyi ifade etmektedir.

Viola-Jones AdaBoost algoritması sahte kodu Algoritma 1’de verilmiştir. Algoritmada her iterasyonda 162,336 özellik arasından yalnızca 1 zayıf sınıflandırıcı seçilmektedir.

Algorithm 1 AdaBoost algoritması

Giriş: $(x_1, y_1) \dots (x_n, y_n)$ eğitim kümesi, $y_1=0,1$ ise sırasıyla negatif ve pozitif örnekler

Başlatma:

$y_1 = 0,1$ için ilk ağırlık değerleri sırasıyla $w_{1,i} = \frac{1}{2m}, \frac{1}{2l}$ olmak üzere m ve l negatif ve pozitif örnek sayıları olsun.

for $t = 1, \dots, T$: **do**

1. Ağırlıkları normalize et $w_{t,i} \leftarrow \frac{w_{t,i}}{\sum_{j=1}^n w_{t,j}}$

2. Ağırlıklı hataya göre en iyi zayıf sınıflandırıcıyı belirle

$$\varepsilon_t = \min_{f,p,\theta} \sum_i w_i |h(x_i, f, p, \theta) - y_i|$$

3. $h_t(x) = h(x, f_t, p_t, \theta_t)$ tanımla. $f_t, p_t,$ ve θ_t minimum ε_t 'yi sağlayan değerler

4. Ağırlıkları güncelle

$$w_{t+1,i} = w_{t,i} \beta^{1-\varepsilon_i}$$

Burada x_i doğru sınıflandırılırsa $\varepsilon_i = 0$, aksi takdirde $\varepsilon_i = 1$ ve $\beta_t = \frac{\varepsilon_t}{1-\varepsilon_t}$

end for

Çıkış:

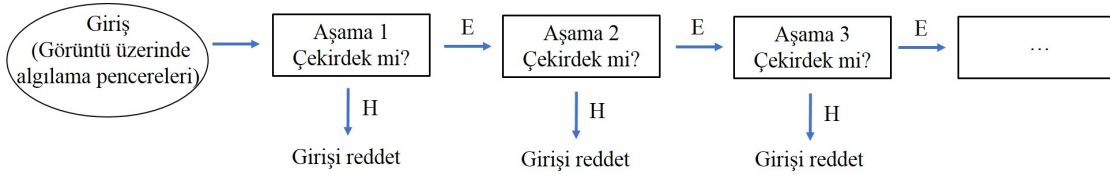
Sonuç güçlü sınıflandırıcı:

$$C(x) = \begin{cases} 1, & \text{eğer } \sum_{t=1}^T a_t h_t(x) \geq \frac{1}{2} \sum_{t=1}^T a_t \\ 0, & \text{diğer durumlar} \end{cases}$$

Burada $a_t = \log \frac{1}{\beta_t}$ 'dir

1.6.2.4. Kaskad Yapı

Tek bir güçlü sınıflandırıcıdan oluşan algılama penceresi görüntü üzerinde gezdirilirken çok sayıda özelliğin hesaplanmasını gerektirdiğinden, Viola-Jones yaklaşımı etkin ve gerçek zamanlı çekirdek algılama amacıyla "kaskad" yapıyı önermektedir. Bu yapı her biri AdaBoost ile eğitilen güçlü sınıflandırıcıları içeren aşamalardan oluşmaktadır. Her bir aşamada Şekil 1.30'da görüldüğü gibi verilen girişin (alt pencerenin) kesinlikle çekirdek olmadığı veya çekirdek olabileceği kararı verilmektedir. Bunun amacı, herhangi bir aşamada bir giriş için çekirdek olmadığı kararı verildiğinde bu girişin sonraki aşamalara aktarılmadan reddedilmesini ve tekrar değerlendirilmemesini sağlamaktır. Bu özellik sayesinde gerçek zamanlı uygulamalarda hızlı algılama gerçekleştirilebilmektedir.



Şekil 1.30. Viola-Jones kaskad yapısı

1.6.3. Modern Konvolüsyonel Nesne Algılayıcılar

Geleneksel bilgisayarlı görme yöntemleri renk, doku ve Yönlü Gradyan Histogramı (Histogram of Oriented Gradients, HOG) gibi el yapımı özelliklerin çıkarılmasına dayanmaktadır. Bu yöntemlerden farklı olarak, derin öğrenme yöntemleri, el yapımı özellikler çıkarmak yerine giriş verilerinin yüksek seviyeli özelliklerini otomatik olarak öğrenmektedir. Son zamanlarda, derin öğrenmenin gelişimi bilgisayarlı görme ve örüntü tanıma araştırmalarında önemli derecede dikkat çekmektedir, çünkü farklı problemlerde giderek daha iyi sonuçlar vermektedir [131]. Girshick vd. tarafından 2014 yılında önerilen Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (Region-based Convolutional Neural Network-R-CNN) [132], derin öğrenme sistemini nesne algılama alanına taşıyan ilk CNN tabanlı nesne algılayıcıdır. R-CNN ile elde edilen yüksek başarı ile birlikte, CNN tabanlı nesne algılama önemli ölçüde ilerlemiştir. Hızlı R-CNN, aynı anda ROI havuzlama şeması, eğitim sınıflandırıcısı ve sınırlayıcı kutu regresörü kullanarak R-CNN'yi hızlandırmıştır [133]. Daha hızlı R-CNN [112] ise, seçici arama ile bölge öneri yöntemini bir Bölge Önerme Ağı (Region Proposal Network-RPN) ile değiştirerek Hızlı R-CNN'yi daha da hızlandırmıştır.

Tezin bu bölümünde öncelikle Daha Hızlı R-CNN yöntemini daha iyi anlayabilmek için R-CNN ve Hızlı R-CNN yöntemlerinden bahsedilecektir. Daha sonra ise tez çalışmasında kullanılan Daha Hızlı R-CNN, R-FCN, SSD ve YOLOv3 yöntemleri ayrıntılı irdelenecektir.

1.6.3.1. Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (R-CNN)

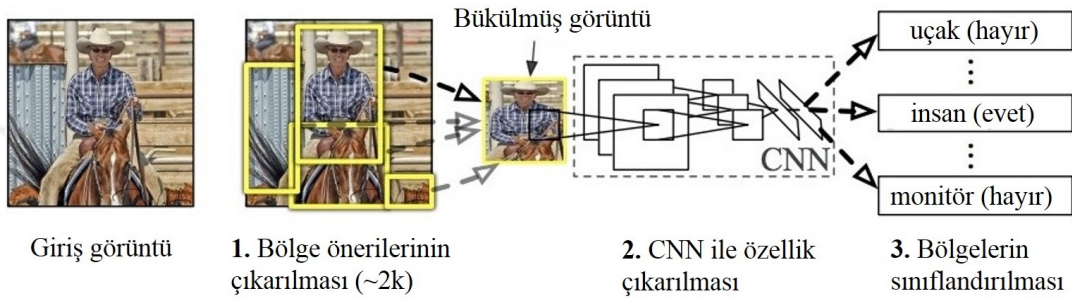
2014 yılında Girshick vd. [132] tarafından önerilen R-CNN, nesne algılama amacıyla konvolüsyonel sinir ağlarının avantajlarından yararlanan ilk ağ mimarisidir. R-CNN Şekil 1.31'de görüldüğü gibi 3 adımdan oluşmaktadır.

(i) Giriş görüntüsü Seçici Arama (Selective Search) yöntemi ile taranarak yaklaşık 2,000 bölge önerisi çıkarılmaktadır. Seçici Arama yöntemi ile çıkarılan her bölge farklı boyutlu

olacağından ancak CNN sabit boyutlu bir girişi kabul ettiğinden, her bir bölge CNN'nin gerektirdiği sabit boyuta bükülerek yeniden boyutlandırılmaktadır.

(ii) Önerilen bölgelerin her biri için CNN kullanılarak özellik çıkarılmaktadır. Girshick vd. [132], R-CNN yönteminde CNN modeli olarak AlexNet [74] mimarisinden yararlanmışlardır.

(iii) CNN tarafından çıkarılan bu özelliklerden daha sonra DVM (Destek Vektör Makineleri) kullanılarak, bölge sınıflandırma skorları ve sınırlayıcı kutuları elde edilmektedir.



Şekil 1.31. R-CNN nesne algılayıcısı genel yapısı [132].

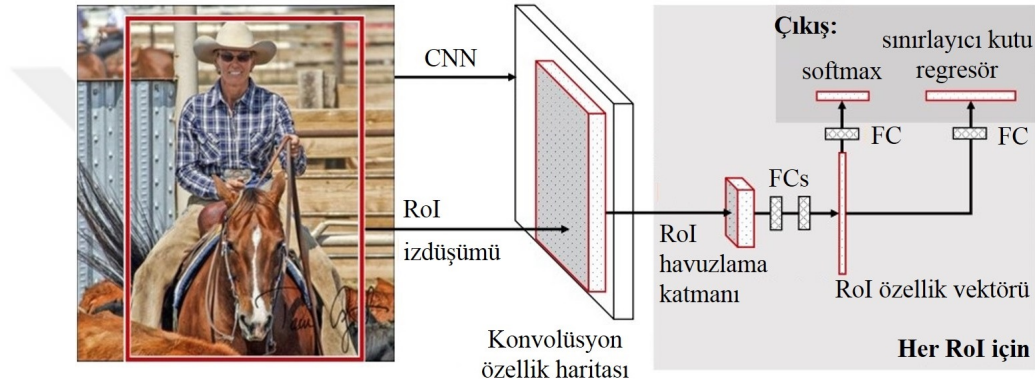
Seçici Arama yöntemi [134], R-CNN'de bölge önerilerinin çıkarılması için kullanılmaktadır. Yöntem algoritması kısaca aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır.

- Felzenszwalb vd. [135] tarafından önerilen segmentasyon yöntemi ile renk benzerliği, doku benzerliği, bölge boyutu gibi özellikler yardımıyla nesne tabanlı olmayan segmentasyon ile birçok küçük alt bölge üretilmektedir. Genellikle, üretilen bölgelerin her birinde en fazla bir nesne bulunduğu varsayılmaktadır.
- Daha sonra aç gözlü bir algoritma ile bölgeler daha büyük boyutlu bölgeler oluşturmak üzere rekürsif olarak birleştirilmektedir.
- Birleştirme ile elde edilen yaklaşık 2,000 nihai aday nesne önerilerini elde etmek için kullanılmaktadır.

R-CNN yönteminde CNN ağının eğitilmesi çok sayıda etiketli veri gerektirmektedir. Ancak, nesne tespiti için mevcut veri seti yetersiz olduğundan CNN modelinin ImageNet 2012 [74] veri seti üzerinde ön eğitimi gerçekleştirilmiştir. Ardından ağ daha az sayıda örneğe sahip PASCAL VOC 2012 [136] veri seti üzerinde ince ayarlanmıştır.

1.6.3.2. Hızlı Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (Hızlı R-CNN)

R-CNN yöntemi birkaç eğitim aşaması gerektirmektedir. Örneğin; CNN ağı 2,000 bölge önerisinin her biri için ince ayarlanmaktadır. Ayrıca DVM nesneleri sınıflandırma için kullanılmaktadır ve son olarak da lineer regresörler sınırlayıcı kutuların ayarlanmasını sağlamaktadır. Her biri için gerçekleştirilen eğitim yavaş ve maliyetli olmaktadır. Girshick vd. [133] bu problemin üstesinden gelebilmek amacıyla Hızlı R-CNN nesne algılayıcısını önermişlerdir. Hızlı R-CNN nesne algılayıcı genel yapısı Şekil 1.32’de verilmiştir.



Şekil 1.32. Hızlı R-CNN nesne algılayıcısı genel yapısı [133].

Hızlı R-CNN nesne algılayıcı aşağıda verilen 4 adımdan oluşmaktadır.

(i) Giriş görüntüsü CNN ağına verilerek ileri yayılım ile tek bir konvolüsyonel özellik haritası oluşturulmaktadır.

(ii) Bölge önerileri (ROI), R-CNN’de olduğu gibi Seçici Arama yöntemi ile çıkarılmaktadır ve elde edilen her ROI bükülerek ROI Havuzlama katmanına iletilmektedir.

(iii) ROI Havuzlama katmanı her bir bölge önerisi için özellik haritasından sabit uzunluklu özellik vektörü üreterek FC katmanlara iletmektedir.

(iv) FC katmanları iki çıkış katmanına bağlanmaktadır. Softmax katmanı, bölge önerisinin sınıf olasılıklarını oluşturmaktadır. Sınırlayıcı kutu regresör katmanı ise, sınırlayıcı kutuların ayarlanması için hesaplanan 4 adet öteleme değerini sağlamaktadır.

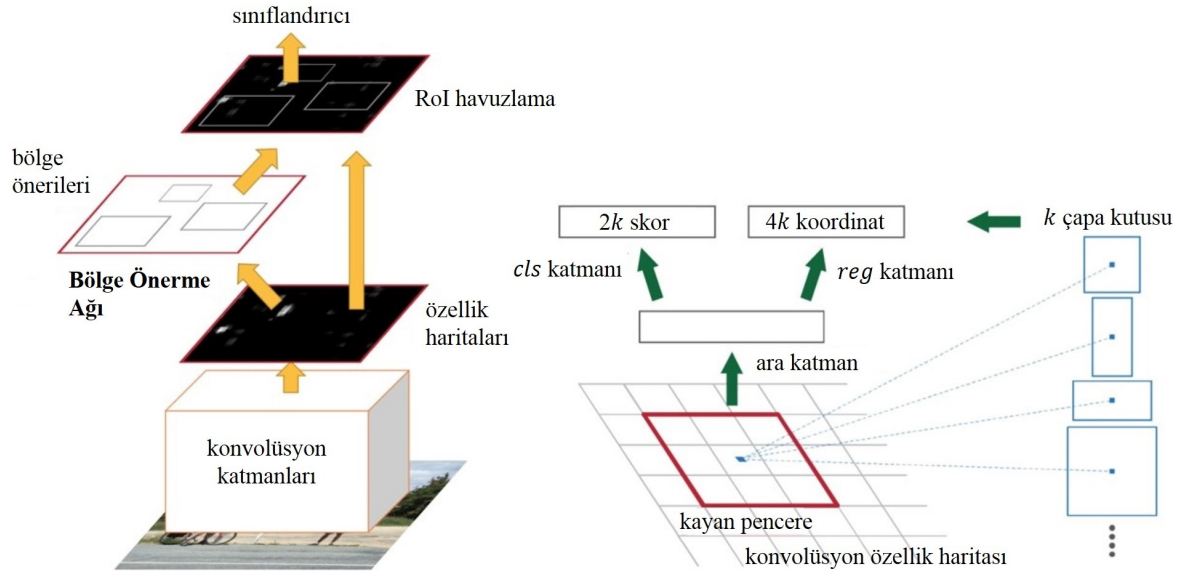
Hızlı R-CNN’nin R-CNN’ye göre katkılarını şöyle sıralayabiliriz:

- R-CNN’deki gibi tek görüntüden elde edilen tüm bölge önerileri için ayrı CNN eğitimi gerçekleştirmek yerine tüm görüntü için tek bir CNN eğitimi gerçekleştirmektedir.

- Birden fazla sınıfa özgü DVM kullanmak yerine, softmax sınıflandırıcı ile yalnızca ağı genişleterek ayrı bir eğitim ihtiyacı ortadan kaldırılmaktadır.
- Tek aşamalı eğitim içermesi R-CNN'ye göre eğitim ve test sürelerini azaltmaktadır.

1.6.3.3. Daha Hızlı Bölge Tabanlı Konvolüsyonel Sinir Ağları (Daha Hızlı R-CNN)

Hızlı R-CNN eğitim ve test sürelerini azaltmasına rağmen bölge önerileri oluşturmak için kullanılan Seçici Arama yöntemi halen bu algılayıcılar için önemli bir problem olarak görülmektedir. Bölge önerilerini oluşturmak için kullanılan Seçici Arama yöntemi zaman-alıcı ve hesaplama açısından pahalı bir yöntemdir. Ren vd. bu problemin üstesinden gelebilmek amacıyla Daha Hızlı R-CNN nesne algılayıcısını [112] önermişlerdir. Önerdikleri yaklaşımda Seçici Arama yöntemi yerine RPN modelini kullanmışlardır. RPN, sabit sayıda bölge önerisi oluşturmak için kullanılan tam konvolüsyonel bir ağ modelidir. Daha Hızlı R-CNN, nesne algılama için RPN ile Hızlı R-CNN birleşiminden oluşmaktadır. RPN, CNN ile üretilen özellik haritasını paylaştığından, bölge öneri adımı çok ucuzdur. Daha Hızlı R-CNN nesne algılayıcı genel yapısı Şekil 1.33'te verilmiştir.



Şekil 1.33. Daha Hızlı R-CNN nesne algılayıcısı genel yapısı [133].

Daha Hızlı R-CNN nesne algılayıcı aşağıda verilen 3 adımdan oluşmaktadır.

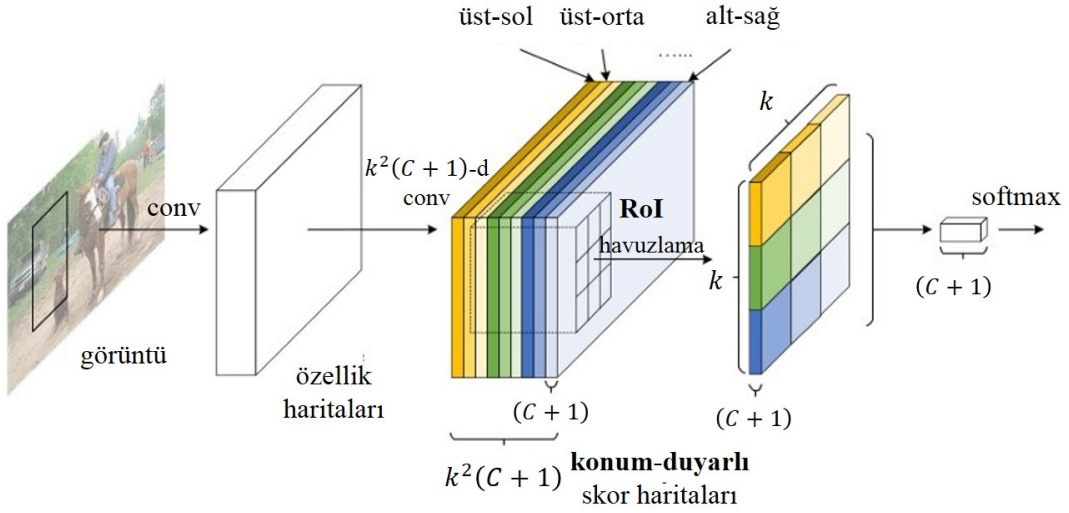
- Giriş görüntüsü CNN ağına verilerek tek bir konvolüsyonel özellik haritası oluşturulmaktadır.
- $n \times n$ boyutlu bir pencere, son konvolüsyon katman çıkışından elde edilen özellik haritasının üzerinde kaydırılarak daha düşük boyutlu (256 boyutlu) özellik vektörüyle eşleştirilmektedir.
- Elde edilen özellik vektörü, biri sınıflandırma (cls) ve diğeri regresyon (reg) için olmak üzere iki FC katmanına bağlanmaktadır. Her bir kayan pencere konumunda Şekil 1.33'te görüldüğü gibi, RPN farklı en boy oranlarına sahip bir dizi k bölge önerisi oluşturmaktadır. Bu k bölge çapa (anchor) kutuları olarak adlandırılmaktadır. Her bir çapa kutusu, kutunun nesnellik skoru ve sınırlayıcı kutunun dört koordinatı ile ilişkilidir. Nesnellik skoru çapa kutularını nesne sınıfları veya arka plan olarak sınıflandırmaktadır.

RPN'nin çalışma prensibi şu şekilde özetlenebilir: Her bir kayan pencere konumunda maksimum k bölge önerisi ürettiğinden, sınıflandırma katmanının çıkışında $2k$ skor elde edilmektedir. Bu skor değerleri bölgenin nesne veya arka plan olup olmadığını belirlemek için kullanılmaktadır. Regresyon katmanının çıkışında ise $4k$ koordinat elde edilmektedir. 4 değeri bölgenin koordinatlarını göstermektedir. Tüm çapa kutuları algılandıktan sonra, ilgili bölge teklifleri, nesne skor değerlerine bir eşik değeri uygulanarak seçilmektedir. Şöyle ki, nesnellik skoru belirli bir eşik değerinin üzerinde olan bölgeler seçilerek Hızlı R-CNN algılayıcısına girdi olarak verilmektedir.

1.6.3.4. Bölge Tabanlı Tam Konvolüsyonel Ağlar (R-FCN)

Hızlı R-CNN ve Daha Hızlı R-CNN, nesne sınıflandırma ve bölge önerisi için CNN tarafından oluşturulan özellik haritalarını paylaşımlarına rağmen her bölge önerisi için yüzlerce defa tekrar hesaplama gerektiren FC katmanlarını kullanmaya devam etmektedir. Dai vd. [113] bu hesaplama maliyeti problemini çözmek amacıyla R-FCN nesne algılayıcısını önermişlerdir. R-FCN tam konvolüsyonel bir ağ olmakla birlikte tüm görüntü üzerinde konvolüsyon hesaplamalarına dayanmaktadır.

R-FCN, pozitif duyarlı skor haritaları kullanımını önermektedir. Diğer bir deyişle, Görüntü sınıflandırmada konum değişimini ayırt edilemezken (öteleme-değişmezlik), nesne algılama ise konum değişimini (öteleme-değişim) öğrenmeyi temel almaktadır. Pozitif duyarlı



Şekil 1.34. R-FCN nesne algılayıcısı genel yapısı [113].

skor haritaları yöntemde öteleme-değişmezlik ile öteleme-değişim arasındaki bu ikilemi ele almak için kullanılmıştır.

R-FCN nesne algılayıcı genel yapısı Şekil 1.34'te verilmiştir.

R-FCN nesne algılayıcı aşağıda verilen 4 adımdan oluşmaktadır.

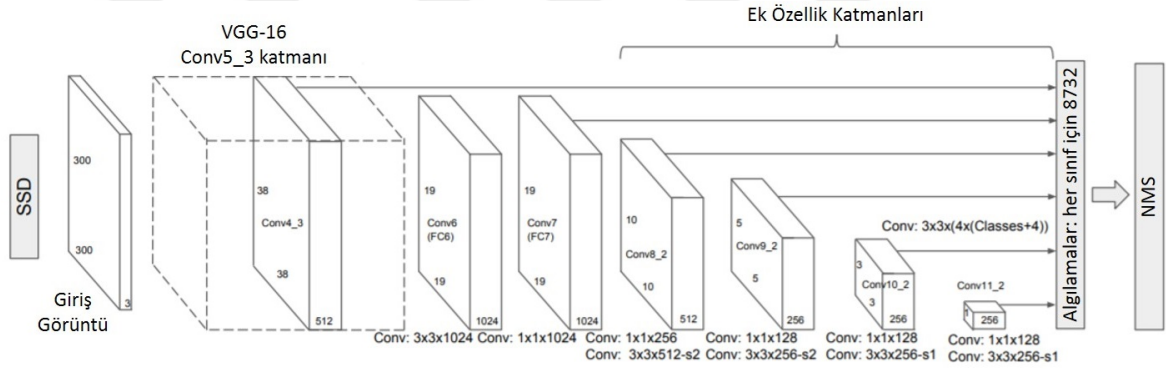
- İlk olarak Hızlı R-CNN ve Daha Hızlı R-CNN'de olduğu gibi, giriş görüntüsünden CNN ile özellik haritası üretilmektedir. Ayrıca, Daha Hızlı R-CNN'de olduğu gibi RPN ile bölge önerileri oluşturulmaktadır.
- Daha sonra, elde edilen özellik haritalarını giriş olarak alan tam konvolüsyonel katman pozitif duyarlı skor haritaları üretmektedir. Pozitif duyarlı skor haritaları, her sınıf nesnesinin konumunu algılamayı öğrenen konvolüsyonel özellik haritalarıdır. $(C + 1)$, sınıf sayısı + arka plan olmak üzere toplam $k^2(C + 1)$ skor haritası üretilmektedir. k^2 ise nesneyi bölmek için kullanılan ızgara boyutudur. Örneğin; veri seti 5 sınıftan oluşuyorsa, her sınıf nesnesi 3×3 ızgara olmak üzere 9 bölgeye ayrılmaktadır. Dolayısıyla $3^2(5 + 1) = 54$ skor haritası üretilmektedir.
- Daha sonra, her bir bölge (ROI) önceki aşama ile aynı şekilde $k \times k$ ızgaraya bölünmektedir, Her bölge için, skor haritalarını nesnenin karşılık geldiği bölgesiyle eşleştirmek için incelemektedir ve ROI bölgesindeki skor harita değerlerinin ortalamasını almaktadır. Bu işlemi tüm alt bölgelerde $C + 1$ için bir oy oluşturmak üzere tekrarlamaktadır. Bu işleme konum-duyarlı ROI havuzlama adı verilmektedir. Böylece sınıf skorlarını temsil etmek amacıyla bir skor vektörü oluşturulmaktadır.

- Son olarak, softmax sınıflandırıcı ile her bir ROI sınıflandırılmaktadır.

1.6.3.5. Tek Atış Çoklu Kutu Algılayıcı (SSD)

Yukarıda bahsedilen bölge-tabanlı nesne algılayıcılar iki adımda çalışmaktadır: (i) bölge önerilerinin oluşturulması ve (ii) bu bölgelerin sınıflandırılması. SSD [114] ve YOLO [137, 138, 115] algılayıcılarında ise hem bölge önerme hem de sınıflandırma işlemi tek adımda gerçekleştirildiğinden tek-aşamalı algılayıcılar olarak adlandırılmaktadır. Bu özellik bundan sonra bahsedilecek SSD ve YOLO yöntemlerinin hızlı çalışmasını ve böylece gerçek zamanlı uygulamalarda daha çok tercih edilmesini sağlamıştır.

SSD nesne algılayıcı genel yapısı Şekil 1.35'te verilmiştir. SSD nesne algılayıcı aşağıda



Şekil 1.35. SSD nesne algılayıcısı mimarisi [114].

verilen 4 adımdan oluşmaktadır.

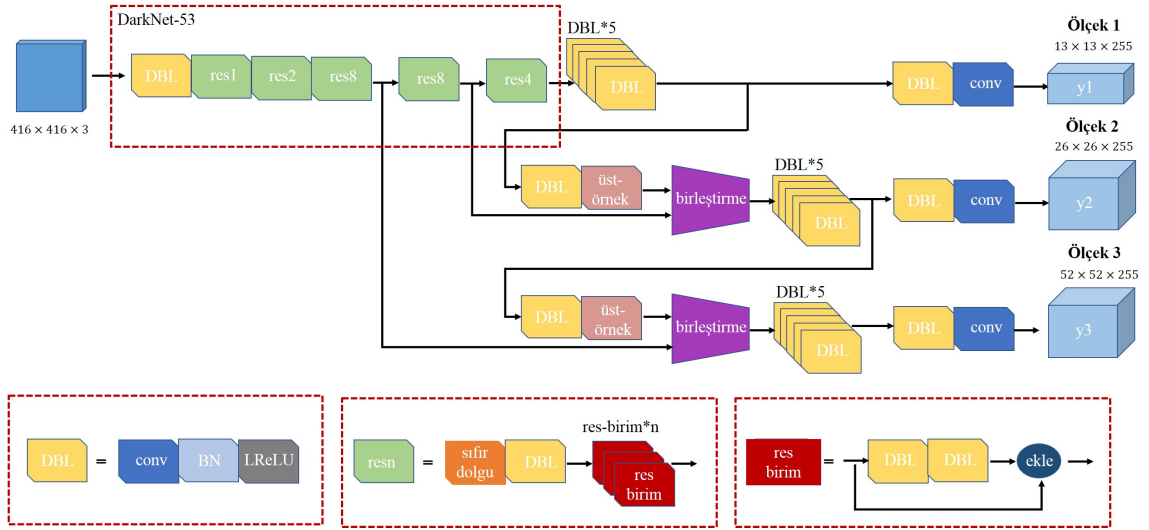
- Görüntü sınıflandırmada yaygın kullanılan VGG16 mimarisinin sınıflandırma parçasını çıkararak azalan sırada boyutlara sahip ekstra özellik katmanları ile genişletmişlerdir. Böylece giriş görüntüsü, tüm konvolüsyon katmanlarından geçirilerek farklı boyutlarda birden çok konvolüsyonel özellik haritası oluşturulmaktadır. Bu durum farklı boyutlarda nesnelerin algılanmasını sağlayacak farklı boyutlarda kutular oluşturulmasına yardımcı olmaktadır [114].
- Bu özellik haritalarının her biri için, Daha Hızlı R-CNN'de olduğu gibi çapa kutuları üretilmektedir. Farklı ölçeklerde ve en boy oranlarında çapa kutuları oluşturmak için her özellik haritasının üzerinde 3x3 boyutunda bir konvolüsyon filtresi kaydırılmaktadır. Her tahmin edilen kutu 4 koordinat ve sınıf olasılık vektörü ile ifade edilmektedir.

- Eğitim aşamasında, tahmin edilen tüm kutular Birleşimlerin Kesişimi (Intersection over Union-IoU) değerine göre kesin referans kutular ile eşleştirilmektedir. Sonuç olarak, $\text{IoU} > 0.5$ şartını sağlayan tüm kutular pozitif ve diğerleri negatif olarak kabul edilmektedir.
- Farklı boyutlarda çok sayıda özellik haritası kullanıldığından, elde edilen sınırlayıcı kutuların sayısı oldukça fazla olmaktadır. Ayrıca, çapa kutularının çoğu da negatiftir. Bu problemin üstesinden gelmek amacıyla üst üste gelen kutulara öncelikle Maksimum Olmayanı Bastırma (Non-Maximum Suppression-NMS) uygulanmaktadır. Daha sonra HNM (Hard Negative Mining) yöntemi ile pozitif negatif örnek sayıları dengelenmektedir.

1.6.3.6. YOLOv3

YOLOv3 [115], YOLOv1 [137] ve YOLOv2 [138] nesne algılayıcılar üzerinde yapılan gelişmeler sonucunda ortaya çıkan hızı ve doğruluğu yüksek gerçek zamanlı bir nesne algılayıcıdır. YOLOv3, ImageNet veri seti üzerinde eğitilmiş ardışık 3×3 ve 1×1 boyutlu 53 konvolüsyon katmanından oluşan DarkNet-53 mimarisini kullanan tamamen konvolüsyonel bir mimaridir. Mimaride havuzlama katmanı bulunmadığından özellik haritalarının alt örnekleme için konvolüsyon katmanı adım sayısı 2 olarak uygulanmaktadır. Bu özellik, havuzlama ile ortaya çıkan düşük seviye özelliklerin kaybının önlenmesine yardımcı olmaktadır. Artık bağlantılar ve üst örnekleme sayesinde, mimari yapının belirli katmanlarında 3 farklı ölçekte algılama yapılabilmektedir. Bu özellik, mimariyi daha küçük boyutlu nesnelerin tespitinde YOLOv1 ve YOLOv2'ye kıyasla daha verimli hale getirmektedir, ancak, mimarinin karmaşıklığı nedeniyle daha yavaş uygulanmasına neden olmaktadır. YOLOv3 nesne algılayıcı genel yapısı Şekil 1.36'da verilmiştir.

YOLOv3, atlama bağlantıları ve üst örnekleme katmanları ile birlikte Şekil 1.36'da görüldüğü gibi toplam 75 konvolüsyon katmanından oluşmaktadır. YOLOv3 giriş görüntüsünü belirli adım sayısı ile $S \times S$ adet ızgara hücrelerine bölmektedir. Örneğin; giriş görüntü boyutu 416×416 ve adım sayısı 32 ise çıkış ızgara boyutu 13×13 olmaktadır. YOLOv3 mimarisinde 3 farklı ölçekte algılama yapılabilmesi için ağır farklı katmanlarında adım sayısı sırasıyla 8, 16 ve 32 olarak uygulanmaktadır. 3.ölçekte adım sayısı 8 alınarak görüntü 52×52 boyutlu ızgara hücrelerine bölünerek küçük boyutlu nesnelerin algılanması için kullanılmaktadır. 2. ölçekte orta boyutlu nesnelerin algılanması için adım sayısı 16 alınarak görüntü 26×26



Şekil 1.36. YOLO nesne algılayıcısı mimarisi

boyutlu ızgara hücrelerine bölünmektedir. 1. ölçekte ise adım sayısı 32 alınarak görüntü 13×13 boyutlu ızgara hücrelerine bölünerek büyük boyutlu nesnelerin algılanması için kullanılmaktadır. Her bir hücre B adet sınırlayıcı kutu ve sınırlayıcı kutu içerisinde nesne bulunup bulunmadığına dair güven skoru üretmektedir. Her bir sınırlayıcı kutu (t_x, t_y, t_w, t_h) kutu koordinatları, p_o nesnellik skoru ve $(p_1, p_2, \dots, p_C)$ nesne sınıf olasılıkları olmak üzere $4+1+C$ adet özelliğe sahiptir. p_o sınırlayıcı kutu içerisinde herhangi bir nesne olup olmama olasılığını $(p_1, p_2, \dots, p_C)$ ise sınırlayıcı kutu içerisindeki nesnenin tüm sınıflara ait olma olasılıklarını göstermektedir. Dolayısıyla çıkış boyutu her bir ölçekte B sınırlayıcı kutu olacak şekilde $N \times N \times [B * (4 + 1 + C)]$ olmaktadır. C sınıf sayısını göstermektedir.

Sınırlayıcı kutu tahmini yapılırken çapa kutuları kullanılmaktadır. En iyi çapa kutuları k -ortalama kümeleme yöntemi ile belirlenmektedir. k -ortalama uygulanırken, kümeleme için Öklid uzaklığı yerine IoU ölçütü kullanılmaktadır. Üretilen çapa kutuları boyutlarına göre her bir ölçeğe dağıtılmaktadır. Kesin referans nesnenin merkezini içeren hücre, nesnenin tahmini için sorumlu olmaktadır. Ağ, sınırlayıcı kutuların koordinatlarını elde etmek için çapalar ile kesin referans kutular arasındaki öteleme değerlerini öğrenmektedir. Olası öteleme aralığını sınırlamak için sigma fonksiyonu kullanılmaktadır. Eşitlik 1.39, sınırlayıcı kutu tahmini için ağ çıkışına uygulanan dönüşümü göstermektedir.

$$b_x = \sigma(t_x) + c_x \quad b_y = \sigma(t_y) + c_y \quad b_w = p_w e^{t_w} \quad b_h = p_h e^{t_h} \quad (1.39)$$

Burada (t_x, t_y, t_w, t_h) sırasıyla sınırlayıcı kutunun başlangıç koordinatları ile genişlik ve yüksekliği olmak üzere ağ çıkışını göstermektedir. (b_x, b_y, b_w, b_h) ise sınırlayıcı kutu tahminlerini göstermektedir. (c_x, c_y) çapanın sol-üst köşe koordinatlarını (p_w, p_h) ise çapanın genişlik ve yüksekliğini göstermektedir.

Her bir sınırlayıcı kutu için, lojistik regresyon kullanılarak nesnellik skoru hesaplanmaktadır. Sınırlayıcı kutu ile kesin referans arasındaki IoU değeri diğer sınırlayıcı kutular ile IoU değerinden büyükse nesnellik skoru 1 olarak elde edilmektedir. Her bir sınırlayıcı kutu çoklu etiket sınıflandırma kullanarak içerebileceği sınıfları tahmin etmektedir. Nesnenin etikete sahip olma olasılığını hesaplamak için lojistik sınıflandırıcı kullanılmaktadır.

YOLOv3 nesne algılayıcısında özellik çıkarıcı olarak kullanılan 53 konvolüsyon katmanından oluşan DarkNet-53 mimarisi Tablo 1.2’de verilmiştir.

Tablo 1.2. DarkNet-53 mimarisi

	Katman türü	Filtre sayısı	Filtre boyutu	Çıkış boyutu
	Konvolüsyon	32	3×3	256×256
	Konvolüsyon	64	$3 \times 3/2$	128×128
1×	Konvolüsyon	32	1×1	
	Konvolüsyon	64	3×3	
	Artık			128×128
	Konvolüsyon	128	$3 \times 3/2$	64×64
2×	Konvolüsyon	64	1×1	
	Konvolüsyon	128	3×3	
	Artık			64×64
	Konvolüsyon	256	$3 \times 3/2$	32×32
8×	Konvolüsyon	128	1×1	
	Konvolüsyon	256	3×3	
	Artık			32×32
	Konvolüsyon	512	$3 \times 3/2$	16×16
8×	Konvolüsyon	256	1×1	
	Konvolüsyon	512	3×3	
	Artık			16×16
	Konvolüsyon	1024	$3 \times 3/2$	8×8
4×	Konvolüsyon	512	1×1	
	Konvolüsyon	1024	3×3	
	Artık			8×8
	Havuzlama (ortalama)		Global	
	Tam-bağlı		100	
	Softmax			

Tablo 1.3. Özellik çıkarıcıların parametre sayısı ve ImageNet yarışmasında elde ettikleri Top-1 sınıflandırma doğruluğu

Özellik Çıkarıcı	Top-1 Doğruluğu	Parametre Sayısı
VGG-16 [139]	71.0	14,714,688
MobileNet [140]	71.1	3,191,072
ResNet-101 [104]	76.41	42,605,504
Inception V2 [95]	73.9	10,173,112
DarkNet-53 [95]	77.2	-

1.6.4. Özellik Çıkarıcılar

Tez çalışmasında yararlanılan tüm nesne algılayıcı mimarilerinde, giriş görüntüsünden yüksek seviyeli özelliklerin çıkarılması için bir CNN mimarisinden yararlanılmaktadır. Bu CNN mimarileri ‘özellik çıkarıcı’ olarak adlandırılmaktadır. Son zamanlarda, nesne algılamada yaygın olarak kullanılan VGG-16 [139], ResNet-101 [104], Inception v2 [95], MobileNet [140] ve DarkNet-53 [115] gibi birçok özellik çıkarıcı önerilmiştir. Bu özellik çıkarıcıların her biri, uygulanacak problemlerin karmaşıklığına bağlı olarak farklı bir mimariye sahiptir. Özellik çıkarıcı seçimi, kullanılan parametre sayısı ve katman türleri, algılayıcının belleğini, hızını ve performansını doğrudan etkilediği için oldukça önemlidir. Tablo 1.3’te, bazı özellik çıkarıcılarının, parametre sayıları ve ImageNet yarışmasında elde ettikleri Top-1 doğruluğu karşılaştırmaları verilmiştir. Kalın yazılan özellik çıkarıcılar bu çalışmada performans karşılaştırması için kullanılmıştır.

1.6.4.1. Resnet-101

ResNet-101 [104], ILSVRC 2014 ve COCO 2015 gibi çeşitli yarışmalarda yüksek başarı göstermiştir. Bu özellik çıkarıcı, Daha Hızlı R-CNN ve R-FCN nesne algılayıcılarla birlikte kullanılabilmesi için iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda RPN özellikleri ikinci kısımda ise kutu sınıflandırıcı özellikleri çıkarılmaktadır.

ResNet-101 dört artık bloktan oluşmaktadır: conv2_x, conv3_x, ve conv4_x olarak adlandırılan ilk üç blok RPN özelliklerini çıkarırken, conv4_x bloğunun son katmanı ise bölge önerilerinin tahmininde kullanılmaktadır. Ayrıca, dördüncü artık bloğun (conv5_x) son katmanı ise kutu sınıflandırıcı özelliklerini çıkarmaktadır. ResNet-101, havuzlama katmanı ve tam bağlı bir sınıflandırma katmanı ile takip edilen 100 adet konvolüsyon katmanından oluşmaktadır.

1.6.4.2. Inception v2

Inception v2 [95], ILSVRC 2014 yarışmasında algılama ve sınıflandırma problemlerine önemli çözümler sunarak artan popülerliğe sahip olmuştur. Inception ağları ‘Inception birimleri’ kullanılmaktadır ve hesaplama maliyetini etkilemeden bir ağın derinliğini ve genişliğini artırma kabiliyetine sahiptirler.

Inception v2 Faster R-CNN nesne algılayıcı ile kullanıldığında, RPN özellikleri Mixed_4e katmanı ile çıkarılırken, öneri sınıflandırıcı özellikleri ise Mixed_5c katmanı ile çıkarılmaktadır. Bu katmanlar [95]’te sırasıyla inception(4e) ve inception(5b) olarak adlandırılmıştır.

Inception v2 SSD nesne algılayıcı ile kullanıldığında, bölge önerileri için özellik çıkarma gerekmediğinden, iki aşamada uygulamak yerine tüm ağ modeli ana özellik çıkarıcı olarak kullanılmaktadır. Ancak, çoklu ölçeklerde yardımcı konvolüsyonel özellik haritalarına ihtiyaç vardır. Bu sebeple, en üst konvolüsyonel özellik haritası ve daha düşük seviyede yüksek çözünürlüklü bir özellik haritası seçilmiştir. Paket normalizasyonlu ve sırasıyla 512, 256, 256 ve 128 derinlikli dört konvolüsyon katman dizisi daha sonra algılama görevini gerçekleştirmek için önceden seçili katmanlara eklenmiştir. Bu ek katmanların her biri, özellik haritalarının çözünürlüğünü 2 katına indirmektedir. Inception v2 ile çok çözünürlüklü özellik haritaları Mixed_4c ve Mixed_5c katmanları tarafından oluşturulmaktadır.

1.6.4.3. MobileNet

MobileNet [140], ImageNet üzerinde VGG-16 ile elde edilen doğruluğun, modelin hesaplama maliyetinin ve boyutunun $1/30$ ’u ile sağlanabileceğini göstermiştir. Özellikle mobil cihazlarda verimlilik için önerilmektedir. Derinlemesine ayrılabilir konvolüsyonlar (depthwise separable convolutions) olan yapı taşlarını kullanmaktadır. Standart konvolüsyonu derinlemesine bir konvolüsyona ve 1×1 konvolüsyona dönüştürmektedir. Böylece, derinlemesine ayrılabilir konvolüsyonlar, standart konvolüsyonlardan önemli ölçüde daha az parametreye sahip olmaktadır. Bu hem hesaplama maliyetini hem de parametre sayısını etkili bir şekilde azaltmaktadır.

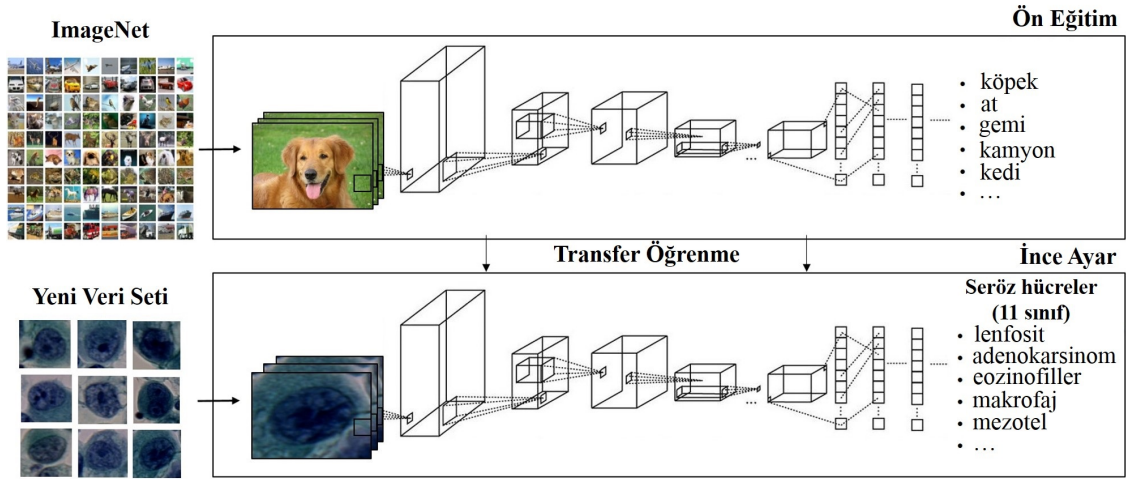
MobileNet, SSD nesne algılayıcı ile kullanıldığından ağ mimarisi iki aşamada uygulanmamaktadır ve çoklu ölçeklerde yardımcı konvolüsyonel özellik haritalarına ihtiyaç vardır. SSD ile Inception v2 birlikte kullanıldığında yapılan değişikliklere benzer

şekilde, çoklu çözünürlük özellik haritaları conv_11 ve conv_13 katmanları tarafından oluşturulmaktadır ve daha sonra sırasıyla 512, 256, 256 ve 128 derinlikli dört ek konvolüsyon katman dizisi eklenmektedir. Bu ek katmanların her biri, özellik haritalarının çözünürlüğünü 2 katına indirgemektedir.

1.7. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Hücre Sınıflandırma

1.7.1. Önceden Eğitilmiş CNN Mimarilerinin Transfer Öğrenmesi

CNN mimarilerinin sıfırdan eğitilebilmesi için büyük boyutlu veri gereklidir, ancak, ilgili probleme ait büyük bir veri setini oluşturmak çoğu zaman yorucu ve zaman alıcıdır. Yetersiz sayıda örneğe sahip veri setleri aşırı uyum problemine yol açmaktadır ve sınıflandırma modelini genellemeyi zorlaştırmaktadır [141]. CNN mimarilerinde ortaya çıkan aşırı uyum problemini çözmek amacıyla transfer öğrenme kullanımı önerilmektedir. Transfer öğrenme, büyük boyutlu bir veri seti üzerinde önceden eğitilmiş CNN modelinin ağırlık değerlerinin yeni bir sınıflandırma probleminde başlangıç ağırlık değerleri olarak kullanılmasıdır [142]. Transfer öğrenme model eğitim süresini azaltmakla birlikte, bellekten tasarruf da sağlamaktadır.



Şekil 1.37. Transfer öğrenme mimarisinin gösterimi. Büyük görüntü veri seti (ImageNet) üzerinde önceden eğitilmiş CNN mimarisinin ağırlıkları seröz hücre sınıflandırma problemi üzerinde ince ayarlanmaktadır.

Transfer öğrenme, Şekil 1.37'de görüldüğü gibi iki temel aşamadan oluşmaktadır:

(i) önceden eğitilmiş CNN modelinin seçimi, (ii) ince-ayar aşaması. Popüler CNN

mimarilerinden AlexNet, GoogleNet, ResNet ve DenseNet literatürde önceden eğitilmiş modeller olarak kullanılmaktadır. Bu modeller doğal görüntü veri seti olan ImageNet üzerinde önceden eğitilmişlerdir. Bu modeller tez kapsamında performans karşılaştırma amacıyla kullanıldığından sonraki bölümde detaylandırılacaktır. İnce ayar aşaması, CNN'nin önceden eğitilmiş ağırlıklarının geri yayılım algoritması kullanılarak güncellenmesi işlemidir. İnce ayarın uygulanabilmesi için önceden eğitilmiş tüm CNN'lerin son FC katmanındaki nöron sayısının, yeni sınıflandırma problemindeki sınıf sayısı ile değiştirilmesi gerekmektedir. Tıbbi görüntüleme verileri üzerinde gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışma, ince ayar işleminin, CNN'yi sıfırdan eğitmek kadar etkili olduğunu ve eğitim verilerinin boyutuna daha dayanıklı olduğunu göstermiştir [143]. İnce ayar, CT, ultrason ve X-ray gibi çeşitli tıbbi görüntüleme yöntemlerine veya hastalığa özgü sınıflandırma problemlerine başarıyla uygulanmaktadır [144, 145, 146, 147].

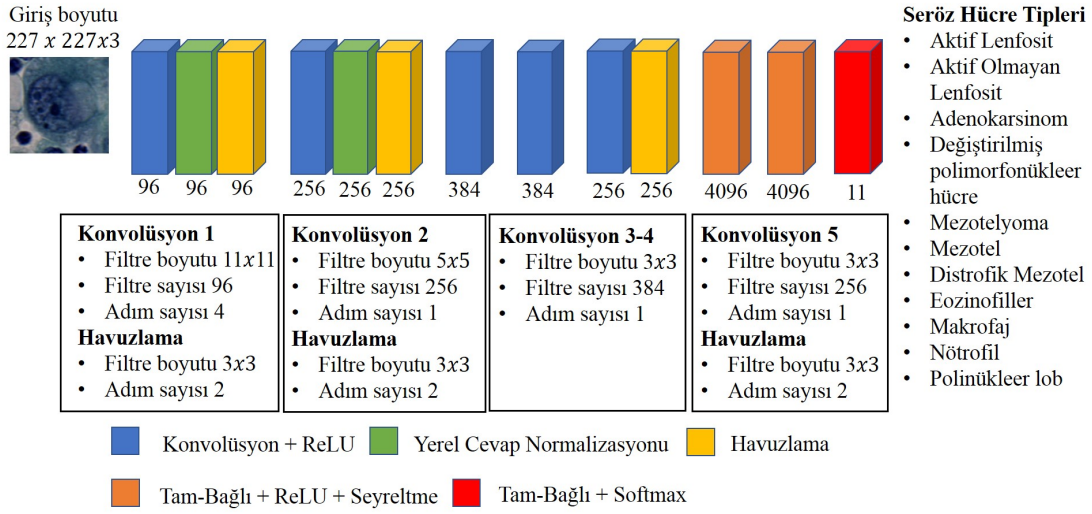
1.7.2. Popüler Konvolüsyonel Sinir Ağları

Literatürde sınıflandırma amacıyla birçok CNN mimarisi önerilmiştir. Bu mimarilerden ilki 1998 yılında LeCun vd. tarafından önerilen LeNet [148] mimarisidir. Bu mimari daha sonra önerilen mimarilere göre oldukça basit ve düz bir yapıya sahiptir. Ayrıca LeNet mimarisi 32×32 piksel boyutlu gri seviyeli görüntülerin işlenmesi amacıyla önerilmiştir. Çalışmada yararlanılan veri seti renkli görüntülerden oluştuğundan bu çalışmada LeNet mimarisi kullanılmamıştır.

Daha sonra sınıflandırma amacıyla aralarında AlexNet [74], GoogleNet [103], ResNet [104] ve DenseNet [149]'in bulunduğu birçok CNN mimarisi önerilmeye devam edilmiş ve bu mimariler birçok sınıflandırma problemine başarıyla uygulanmıştır. Tüm bu CNN mimarileri, 1000 sınıfa ait yüz binlerce görüntü içeren ImageNet [150] alt kümesi üzerinde eğitilmişlerdir. Tez çalışmasında yararlanılan popüler CNN mimarilerinin ağ modelleri alt başlıklarda detaylandırılacaktır.

1.7.2.1. AlexNet

AlexNet, 2012 yılında ImageNet Büyük Ölçekli Görsel Tanıma Yarışması'nı (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge 2012-ILSVRC 2012) kazanmıştır [74]. Bu başarısıyla ayrıca derin öğrenmenin geleneksel görüntü analizi yöntemleriyle rekabet edebileceğini gösteren ilk ağ olmuştur.

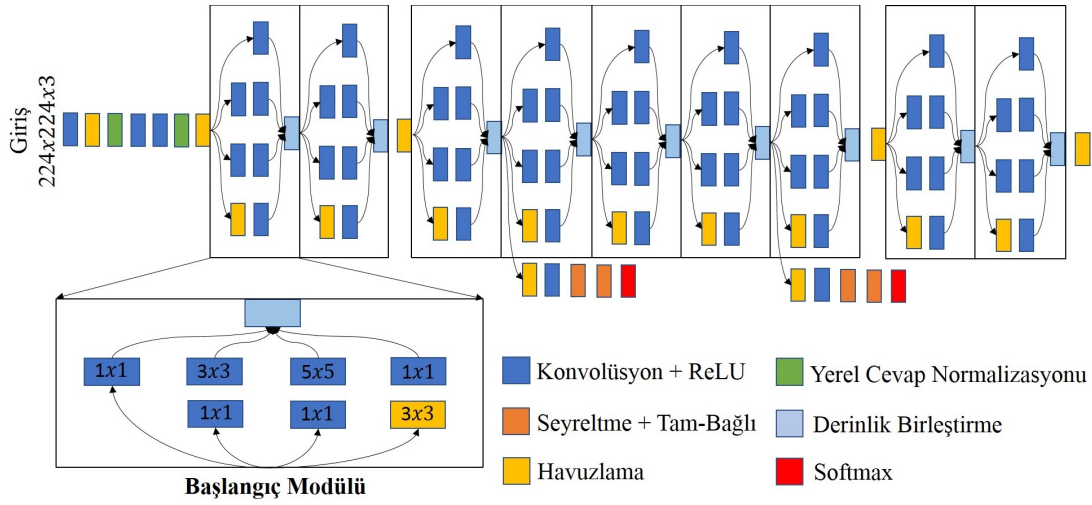


Şekil 1.38. AlexNet ağ mimarisi

AlexNet mimarisi LeNet mimarisine oldukça benzemekle birlikte daha derin bir mimaridir ve her katmanda daha fazla sayıda filtre içermektedir. AlexNet ağının giriş görüntü boyutu $227 \times 227 \times 3$ olarak ayarlanmıştır, böylece ağ renkli görüntülere uygulanabilmektedir. AlexNet, beş konvolüsyon katmanı ve üç tam-bağlı katmandan oluşmaktadır. Yalnızca birinci, ikinci ve beşinci konvolüsyon katmanlarını havuzlama katmanı takip etmektedir. Birinci ve ikinci konvolüsyon katmanlarını yerel cevap normalizasyonu (Local Response Normalization-LRN) katmanı takip etmektedir. Birinci ve ikinci tam-bağlı katmandan sonra kullanılan seyreltme katmanlarında p değeri 0.5 olarak alınmıştır. AlexNet mimarisinde son tam-bağlı katmandaki nöron sayısı 1000 iken tez çalışmasında kullanılan veri seti 11 sınıflı olduğundan nöron sayısı Şekil 1.38’de görüldüğü gibi 11 olarak ayarlanmıştır. AlexNet mimarisi katmanlarda kullanılan filtre boyutu, filtre sayısı, adım sayısı gibi parametrelerle birlikte Şekil 1.38’de gösterilmiştir.

1.7.2.2. GoogleNet

Google tarafından geliştirilen GoogleNet mimarisi [103], ILSVRC 2014 yarışmasını %93.3 doğrulukla kazanmıştır. Bu ağ mimarisi AlexNet mimarisinden 12 kat karmaşık mimariye sahiptir. Ağın giriş görüntü boyutu $224 \times 224 \times 3$ olarak ayarlanmıştır. Mimaride Şekil 1.39’da gösterilen Başlangıç Modülü (Inception Module) adı verilen yeni bir yapı önerilmektedir. Modül, paralel olarak hesaplanan birkaç küçük konvolüsyonel ağdan oluşmaktadır. Bazı hesaplama aşamalarının paylaşılması nedeniyle daha etkin hesaplama



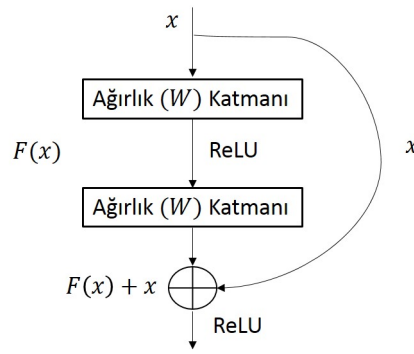
Şekil 1.39. GoogleNet ağ mimarisi

sunmaktadır. Elde edilen çıkışların daha sonra birleştirilmesi modelin iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bunun sebebi, görüntü özelliklerinin daha ayrıık biçimde temsil edilmesidir. Başlangıç modülü, ağ derinliğini artırmadan karmaşık özelliklerin öğrenilmesini sağlamaktadır. Model, 9 başlangıç modülü içeren 22 derinlikli bir ağ olup toplam 59 konvolüsyon katmanından oluşmaktadır. Her bir Başlangıç Modülü 1×1 , 3×3 ve 5×5 gibi 3 farklı boyutlu konvolüsyon filtrelerinden ve 3×3 boyutlu havuzlama katmanından oluşmaktadır. Tam bağlı katmandan önce kullanılan seyreltme değeri (p) 0.4 olarak alınmıştır. Son havuzlama katmanında ortalama havuzlama diğer katmanlarda ise maksimum havuzlama uygulanmıştır. GoogleNet mimarisi her bir Başlangıç Modülü'nde kullanılan filtre boyutları ile birlikte Şekil 1.39'da gösterilmiştir.

1.7.2.3. ResNet

ResNet mimarisi, ILSVRC 2015 yarışmasını %96.4 doğrulukla kazanmıştır. Daha önce bahsedilen LeNet, AlexNet, ve GoogLeNet mimarilerinde ağ derinliği arttıkça gradyan değerinin yok olması ya da sonsuza gitmesi problemi ortaya çıkmaktadır. Gradyan değerinin yok olması ağ parametrelerinin değişmemesine, sonsuza gitmesi ise ağ parametrelerinin de sonsuza gitmesine yol açmaktadır ve her iki durumda da öğrenme işlemi gerçekleşmemektedir. Bu problemin üstesinden gelmek amacıyla Microsoft tarafından önerilen ResNet mimarisi [104], artık blok olarak adlandırılan yeni bir yapı önermektedir. Şekil 1.40'ta artık blok yapısı gösterilmektedir. Bu blok yapısı, bir atlamalı bağlantı ile köprülenen katman grubundan

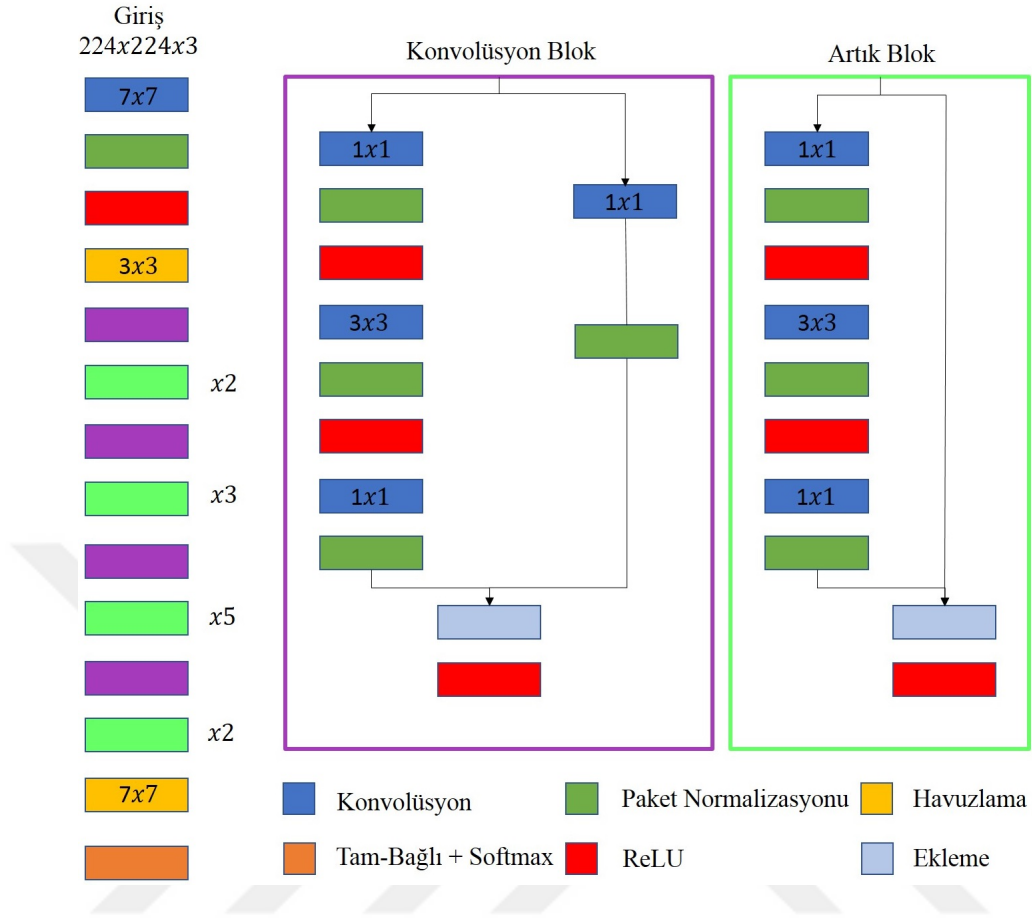
oluşmaktadır. Bu bağlantı, birim fonksiyonu öğrenmek için blok katmanlarına yardımcı olmaktadır. Böylece, bloktaki katmanlar yeni bilgi sağlamadıkları takdirde atlanabilmektedir. Bu atlamalı bağlantı ayrıca girişteki bilginin birkaç katman sonrasına da aktarılmasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım çok derin ağların eğitime olanak sağlamaktadır. Ayrıca derin ağlarda karşılaşılan yüksek varyans ve kaybolan gradyan gibi problemleri de önlemektedir. Çünkü, önceki katman bilgisi her zaman bilineceği için kaybolan gradyan etkisi de ortadan kaldırılmış olur. ResNet mimarisi içerdiği her bir Konvolüsyon ve Artık Blok'ta kullanılan filtre boyutları ile birlikte Şekil 1.41'de gösterilmiştir.



Şekil 1.40. Artık blok yapısı

1.7.2.4. DenseNet

DenseNet [149], çeşitli görüntü sınıflandırma problemlerindeki en yüksek performansa yakın performans gösterebilen yüksek düzeyde parametre verimliliğine sahip ağ mimarisidir. DenseNet'in her bir katmanı, önceki tüm katmanların özellik haritalarını almakta ve kendi çıkışını sonraki tüm katmanlara iletmektedir. Bu artan bağlanabilirlik sayesinde, daha önce öğrenilen bilgiler korunmakta, böylece daha yüksek katmanların gereksiz özellik haritalarını öğrenmesi gerekmemektedir. Yığılanmış konvolüsyon katmanları, geçiş katmanları ile bağlanan, 1×1 konvolüsyon ve ortalama havuzlama içeren yoğun bloklar olarak adlandırılmaktadır. Her konvolüsyon katmanının çıkış özellik sayısı k ile belirtilen büyüme hızı parametresi tarafından kontrol edilmektedir [149]. Hesaplama verimliliğini artırmak amacıyla, darboğaz (bottleneck) katmanı adı verilen bir yapı önerilmektedir. Bu katman ön 1×1 konvolüsyon yoluyla her konvolüsyon katmanının toplam giriş özelliklerini azaltmayı sağlamaktadır. Yoğun blok içerisindeki her darboğaz ve konvolüsyon katmanı,

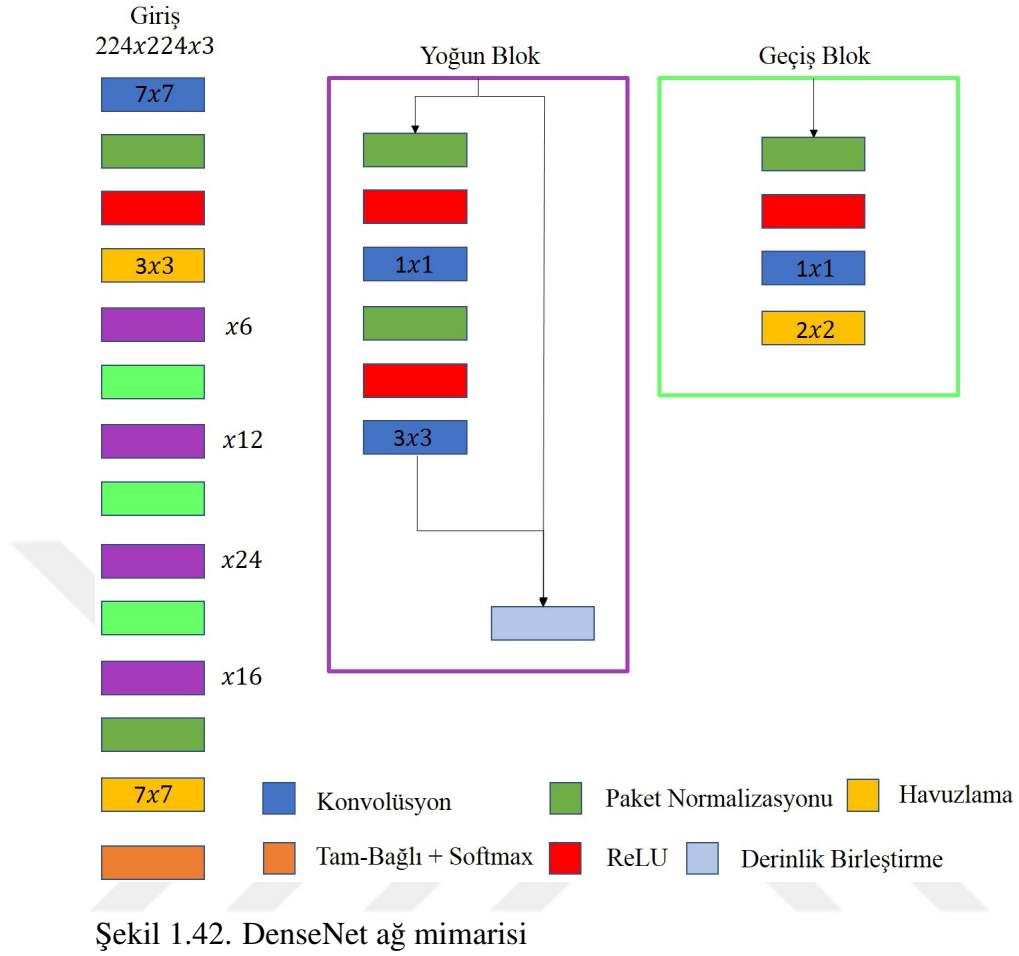


Şekil 1.41. ResNet ağ mimarisi

Paket Normalizasyonu-ReLU-Konvolüsyon dizisine karşılık gelmektedir. Bu verimli bilgi yayılımı sayesinde, DenseNet mimarisi çok daha az parametre gerektirdiğinden dolayı daha küçük eğitim setlerine daha fazla uyum sağlayabilmektedir. DenseNet mimarisi içerdiği her bir Yoğun Blok ve Geçiş Blok'ta kullanılan filtre boyutları ile birlikte Şekil 1.42'de gösterilmiştir.

1.8. Bilgisayar Destekli Tanıda Performans Ölçümü

Bilgisayar destekli tanı sistemlerinin performans ölçümünde kullanılan ölçütlerinden bahsedilen bu bölüm dört alt başlığa ayrılmaktadır: (i) boya normalizasyonu yöntemlerinin performans ölçümü (ii) algılama yöntemlerinin performans ölçümü, (iii) segmentasyon yöntemlerinin performans ölçümü ve (iv) sınıflandırma yöntemlerinin performans ölçümü.



1.8.1. Boya Normalizasyonu Performans Ölçümü

Çalışmada önerilen veri setinde aynı numunenin hem PAP hem de Giemsa ile boyanmış görüntüleri mevcut değildir. Bu nedenle, performans analizi önerilen yöntemin, görüntü analizi algoritmalarının başarısı üzerindeki etkisiyle belirlenmiştir. Bu çalışmada, önerilen boya normalizasyonu yönteminin, CAD sistemlerde önemli bir adım olan çekirdek segmentasyonu üzerinde sağladığı performans artışı incelenmiştir. Boya normalizasyonu uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu performansı 5 ölçütle belirlenmiştir; Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Dice benzerlik katsayısı [151] ve Jaccard benzerlik katsayısı [152]. Çekirdek ve arka plan olmak üzere iki sınıfa ait piksellerden oluşan görüntülerde çekirdek segmentasyonu performans ölçümünü gerçekleştirecek olduğumuzu düşünürsek; doğruluk, çekirdek veya arka plan olarak doğru şekilde segment edilen piksel sayısının toplam piksel sayısına oranıdır. Duyarlılık, doğru bir şekilde segment edilen çekirdek piksel sayısının toplam çekirdek piksel sayısına oranıdır. Özgüllük, doğru

bir şekilde çekirdek olmayan (arka plan) olarak segment edilen piksel sayısının toplam çekirdek olmayan piksel sayısına oranıdır. DN sayısını dikkate almayan benzerlik ölçütlerinin daha iyi performans gösterdiği bilindiğinden çalışmada Jaccard ve Dice benzerlik katsayıları kullanılmıştır. Dice ve Jaccard benzerlik katsayıları, elle işaretlenmiş kesin referans bölgelerle segment edilen çekirdek bölgeleri arasındaki benzerliği ölçmektedir. Bu ölçütler Eşitlik (1.40-1.44)'teki gibi hesaplanmaktadır. Eşitliklerde DP, DN, YP ve YN sırasıyla, doğru pozitif, doğru negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatif sayısını ifade etmektedir.

$$Doğruluk = \frac{DP + DN}{DP + YN + DN + YP} \quad (1.40)$$

$$Duyarlılık = \frac{DP}{DP + YN} \quad (1.41)$$

$$Özgüllük = \frac{DN}{DN + YP} \quad (1.42)$$

$$Jaccard = \frac{DP}{DP + YN + YP} \quad (1.43)$$

$$Dice = \frac{2DP}{2DP + YP + YN} \quad (1.44)$$

Çalışmada önerilen yöntemin literatürdeki diğer boya normalizasyonu yöntemleri ile karşılaştırılması amacıyla renk benzerliği ölçütü kullanılmıştır. Boyanmış bir kaynak görüntü ile bir şablon görüntü arasındaki Öklid uzaklığı hesaplanarak en düşük uzaklık istenen boyaya en yakın renk olarak belirlenmektedir. Öklid uzaklığı, insan renk algılamasına göre istatistiksel özelliklere daha fazla odaklanan en yaygın renk uzayları RGB, CIELAB [153] ve CIELUV [154] kullanılarak hesaplanmıştır. Öklid uzaklığı ölçütü Eşitlik 1.45'teki gibi hesaplanmaktadır. Burada $\|\cdot\|$, $L2$ vektör normunu temsil etmektedir.

$$d_{öklid}(\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2) = \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| \quad (1.45)$$

$\mathbf{v}_1 = (v_{1,1}, v_{1,2}, \dots, v_{1,N})$ ve $\mathbf{v}_2 = (v_{2,1}, v_{2,2}, \dots, v_{2,N})$ N boyutlu renk uzayında iki vektör olmak üzere aralarındaki öklid uzaklığı Eşitlik 1.46'daki gibi hesaplanmaktadır.

$$d_{öklid}(\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2) = \sqrt{(v_{1,1} - v_{2,1})^2 + (v_{1,2} - v_{2,2})^2 + \dots + (v_{1,N} - v_{2,N})^2} \quad (1.46)$$

1.8.2. Algılama Performans Ölçümü

Çalışmada algılama performansını ölçmek amacıyla 6 ölçüt kullanılmıştır; Kesinlik (Eşitlik 1.47), Duyarlılık (Eşitlik 1.41), Doğru Pozitif Oranı (DPO), Yanlış Pozitif Oranı (YPO), F-ölçütü ve Test süresi (saniye/görüntü). Bu ölçütler aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$Kesinlik = \frac{DP}{DP + YP} \quad (1.47)$$

$$DPO = \frac{DP}{DP + YN} \quad (1.48)$$

$$YPO = \frac{YP}{DP + YN} \quad (1.49)$$

$$F - ölçütü = 2 \times \frac{kesinlik \times duyarlılık}{kesinlik + duyarlılık} \quad (1.50)$$

Burada, Doğru Pozitif (DP) doğru algılanan çekirdek sayısını belirtmektedir. Bir algılamanın gerçek bir çekirdek merkezine karşılık gelip gelmediğine karar vermek amacıyla, uzaklık eşik değeri (ξ) kullanılmaktadır. Bu çalışmada, algılama penceresinin merkezi ile kesin referans pencere merkezi arasındaki uzaklık (ξ) 10 pikselden az ise çekirdek örneği DP olarak tanımlanmıştır. DN, YP ve YN sırasıyla, sırasıyla Doğru Negatif, Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif sayısını ifade etmektedir. Test süresi ise önerilen nesne algılayıcıların test veri setine ait seröz efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde elde edilen algılama sürelerinin ortalaması olarak alınmıştır. Görüntü başına düşen algılama süresi saniye (sn) cinsinden verilmiştir.

1.8.3. Segmentasyon Performans Ölçümü

Çalışmada segmentasyon performansını ölçmek amacıyla daha önce Bölüm 1.8.1’de Eşitlik (1.40-1.44) olarak verilen 5 ölçüt kullanılmıştır; Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Jaccard benzerlik katsayısı [152] ve Dice benzerlik katsayısı [151].

Doğruluk, çekirdek veya çekirdek olmayan (arka plan) olarak doğru bir şekilde segment edilen piksel sayısının toplam piksel sayısına oranıdır. Duyarlılık, doğru şekilde segment

edilen çekirdek piksel sayısının çekirdek piksel sayısına oranıdır. Özgüllük, doğru şekilde segment edilmiş arka plan piksel sayısının arka plan piksel sayısına oranıdır. Dice ve Jaccard benzerlik katsayısı ölçütleri ise, segment edilen çekirdek bölgesi ile kesin referans çekirdek bölgesi arasındaki benzerliği ölçmektedir.

1.8.4. Sınıflandırma Performans Ölçümü

Çalışmada sınıflandırma performansını ölçmek amacıyla daha önce Bölüm 1.8.1’de verilen 5 ölçüt kullanılmıştır; Doğruluk (Eşitlik 1.40), Duyarlılık (Eşitlik 1.41), Özgüllük (Eşitlik 1.42), Kesinlik (Eşitlik 1.47), F-ölçütü (Eşitlik 1.50). Eşitliklerde DP doğru şekilde pozitif sınıfa ait edilen hücre sayısını, YP yanlış şekilde pozitif sınıfa ait edilen hücre sayısını, DN doğru şekilde negatif sınıfa ait edilen hücre sayısını, ve YN ise yanlış şekilde negatif sınıfa ait edilen hücre sayısını göstermektedir.

Çalışma çok sınıflı (k) bir sınıflandırma problemi olarak ele alınmıştır ve her bir test örneği önceden tanımlanmış $c_1, c_2, \dots, c_k$ sınıflarından birine atanmaktadır. Çalışmada, makine öğrenmesinde çok sınıflı sınıflandırıcı sonuçlarının analizi için önerilen karmaşıklık matrisi [155] kullanılmıştır. Karmaşıklık matrisi gerçek sınıf değerleri ile sınıflandırıcı tarafından tahmin edilen sınıf değerleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir. k -sınıflı bir sınıflandırma problemi için oluşturulan karmaşıklık matrisi $k \times k$ boyutlu tablo olmak üzere, hücreleri $[i, j]$ ($i = 1, \dots, k, j = 1, \dots, k$) ise gerçek sınıf değerleri C_i ile tahmin edilen sınıf değerleri C_j sayısını göstermektedir. İkili karmaşıklık matrisi, yalnızca iki sınıf olduğunda özel bir durumdur: kanser (pozitif sınıf) ve kanser değil (negatif sınıf). $k \times k$ karmaşıklık matrisi ise her C_j sınıfı için bir tane olmak üzere bir dizi k ikili karmaşıklık matrisi olarak temsil edilebilmektedir. Şekil 1.43(a)’da 3 sınıflı bir problem için karmaşıklık matrisi gösterimi ve 1.43(b)’de ise C_1 sınıfına göre ikili karmaşıklık matrisi gösterimi verilmiştir.

Her bir sınıf için Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Kesinlik, F-ölçütü ölçütleri elde edilen karmaşıklık matrisi kullanılarak ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Çalışmada Şekil 1.43(b)’de de görüldüğü gibi sınıflandırma performansı hesaplanacak olan sınıf pozitif sınıf olarak belirlenirken diğer tüm sınıflar negatif sınıf olarak belirlenmiştir. Sonuçta k sınıfın ortalaması alınarak toplam sınıflandırma performans ölçütleri elde edilmiştir.

Sınıflandırıcı performansı değerlendirilirken birçok değerlendirme metriği kullanıldığında büyük tabloların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Elde edilen tablolarda bir sınıflandırıcı bir metrikte daha başarılı olabilirken, diğer metrikler için düşük

		Tahmin Edilen Sınıf		
		C_1	C_2	C_3
Gerçek Sınıf	C_1	a	b	c
	C_2	d	e	f
	C_3	g	h	i

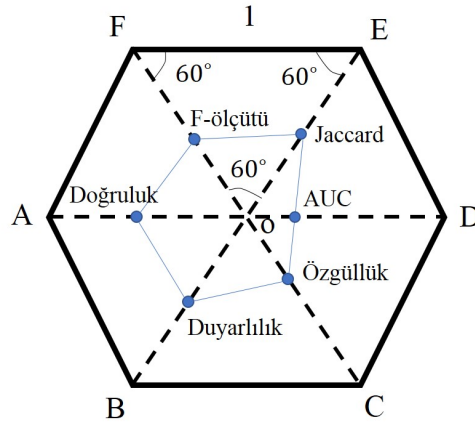
(a)

		Tahmin Edilen Sınıf	
		C_1	C_1 değil
Gerçek Sınıf	C_1	a (TP)	b+c (FN)
	C_1 değil	d+g (FP)	e+f+h+i (TN)

(b)

Şekil 1.43. (a) Çok sınıflı problemler için karmaşıklık matrisi gösterimi
(b) C_1 sınıfına göre ikili karmaşıklık matrisi gösterimi

performans gösterebilmektedir. Bu tür durumlar ise sonuçların takibini ve sınıflandırıcıların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu sebeple, tez çalışmada sadece tek bir skaler kullanarak sınıflandırıcının performansını değerlendirmek amacıyla 2020 yılında Aydemir [156] tarafından önerilen çokgen alan metriği (Polygon Area Metric-PAM) yeni bir ölçüt kullanılmıştır.



Şekil 1.44. Düzenli altıgen içerisinde çokgenin gösterimi

PAM, Şekil 1.44'te gösterildiği gibi Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, ROC eğrisi altındaki alan (Area Under Curve-AUC), Jaccard benzerlik katsayısı ve F-ölçütü noktalarının düzenli bir altıgen içinde oluşturduğu çokgenin alanı kullanılarak hesaplanmaktadır. Şekilde düzenli altıgenin 6 eşkenar üçgenden oluştuğu ve her bir kenar uzunluğunun 1 olduğu bilindiğinde $|OA| = |OB| = |OC| = |OD| = |OE| = |OF| = 1$, normal altıgenin alanı ise 2.59807'ye eşit olmaktadır. $|OA|, |OB|, |OC|, |OD|, |OE|$ ve $|OF|$ uzunlukları sırasıyla

doğruluk, duyarlılık, özgüllük, AUC, Jaccard ve F-ölçütü değerlerini temsil etmektedir. PAM değeri Eşitlik 1.51 kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$PAM = \frac{PA}{2.59807} \quad (1.51)$$

Burada PA çokgenin alanını göstermektedir. PAM değerini [0,1] aralığına normalize etmek için 2.59807'ye bölünmektedir.



2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada, seröz efüzyon sitopatolojisinde makine öğrenmesine dayalı bilgisayar destekli tanı yaklaşımları irdelenmiştir. Seröz efüzyon sitopatolojisinde daha önce gerçekleştirilen çalışmalar analiz edildiğinde tez çalışmasında temel olarak sırasıyla aşağıda verilen unsurların iyileştirilmesi hedeflenmiştir:

- Seröz efüzyon sitopatolojisinde önerilen CAD yaklaşımları yalnızca tek boya üzerinde uygulanmaktadır. Önerilen yaklaşımların farklı boyalar üzerinde de test edilebilmesini ve renk değişimlerinden bağımsız çalışabilmelerini sağlamak amacıyla boya normalizasyonu ön işleminin uygulanması hedeflenmiştir.
- Literatürde erişime açık veri seti üzerinde yapılan çalışmalarda genellikle morfoloji tabanlı yöntemler önerildiği ve görünüm-tabanlı yöntemlere dayalı çalışma olmadığı görülmüştür. Literatürdeki bu boşluğu doldurmak amacıyla makine öğrenmesi tabanlı nesne algılama ve segmentasyonu yaklaşımlarının önerilmesi hedefler arasında yer almaktadır.
- Konvolüsyonel sinir ağlarında kullanılan modelin basitliği, CAD uygulamaları için oldukça önemlidir, çünkü, patolojik numune örnekleri milyonlarca hücre içermektedir. Bu amaçla seröz hücre sınıflandırma için popüler CNN modellerinden daha etkin ve basit yeni bir model önerilmesi hedeflenmiştir. Önerilecek modelin öğrenilebilir parametrelerin sayısını en aza indirmek aynı zamanda sınıflandırma test süresini de en aza indirmeyi sağlayacaktır.
- Literatürde algılama ve segmentasyon için yararlanılabilecek yalnızca 10 sitopatoloji görüntüsünden oluşan ve sınıflandırma için 3652 hücre görüntüsünden oluşan tek bir seröz efüzyon veri seti mevcuttur. Seröz efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan yeni büyük bir veri seti önerilmesi elde edilecek sonuçları daha doğru ve güvenilir hale getirecektir.

Seröz efüzyon sitopatolojisinde literatüründe araştırmacılar tarafından üzerinde durulan problemlerin iyileştirilmesi ve boşlukların doldurulması tez kapsamında yapılan çalışmaların

hedeflerini belirlemektedir. Bu bölümde genel bilgiler kısmında verilen seröz efüzyon sitopatolojisinde bilgisayar destekli tanı yaklaşımlarına yönelik önerilen yaklaşımlar irdelenerek verilen hedefler doğrultusunda iyileşme sağlayacak makine öğrenmesine dayalı yeni yaklaşımlar önerilmektedir.

Seröz efüzyon sitopatolojik görüntülerde uzman patologlar tarafından etiketleme gerektirmeyen danışmansız bir boya normalizasyonu yöntemi bu tez çalışmasında önerilmiştir. Önerilen yöntemde, artık öğrenmeye dayalı konvolüsyonel sinir ağı modeli sitopatolojik görüntünün istenen herhangi bir kimyasal boya ile boyanma işlemini otomatik olarak gerçekleştirmek için kullanılmıştır. Önerilen yöntem, kaynak görüntülerden istatistiksel özelliklerin çıkarılmasına dayanmamaktadır. Önerilen yöntemin görüntü analizi algoritmalarının başarısı üzerindeki etkisi analiz edilmiştir ve yaygın kullanıma sahip olan boya normalizasyonu yaklaşımları ile karşılaştırılmıştır.

Tam Konvolüsyonel Sinir Ağları semantik segmentasyon amacıyla konvolüsyonel sinir ağlarından uyarlanmışlardır. FCN, SegNet ve U-Net biyomedikal görüntülerin segmentasyonu amacıyla yaygın olarak kullanılan FCNN ağlarından olup birçok görüntü segmentasyonu problemine başarıyla uygulanmıştır. Sınıflandırma problemlerinde popüler CNN ağlarının (AlexNet, GoogleNet, ResNet, vb.) topluluğu yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde FCNN ağları topluluğunun segmentasyon problemlerinde henüz uygulanmadığı görülmüştür. Dolayısıyla tez çalışmasında FCNN ağlarının topluluğuna dayalı yeni bir segmentasyon yöntemi plevral efüzyon hücre çekirdeği segmentasyonu başarısını artırmak amacıyla önerilmiştir. Çalışmada popüler FCNN ağ modellerinden FCN, SegNet ve U-Net olmak üzere 3 farklı mimari plevral efüzyon sitopatoloji veri seti üzerinde ince ayarlanmıştır. Daha sonra ince ayarlanmış segmentasyon modellerini kullanan bir topluluk ağ model mimarisi oluşturulmuştur. Bu model ile elde edilen segmentasyon başarısının modellerin tek başına elde ettiği başarıyı geçtiği görülmüştür. Elde edilen sonuçlar bu alanda yapılan önceki çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Konvolüsyonel Sinir Ağları'nın nesne algılama alanında kullanılmaya başlanması ile birlikte Daha Hızlı R-CNN, R-FCN, SSD ve YOLO gibi birçok nesne algılayıcı önerilmiştir. Bu algılayıcılar genellikle büyük boyutlu nesnelerin (yüz, yaya, araç vb.) algılanmasında uygulanmıştır ve başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı üzere herhangi bir alanda hangi algılayıcının daha uygun olduğunu bilmek zordur ve yöntemlerin küçük boyutlu nesneler üzerinde çalışabilmesi için nasıl uygulanmaları gerektiği literatürde boşluk olarak görülmektedir. Dolayısıyla tez çalışmasında altı farklı nesne

algılayıcı seröz efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amaçlı önerilmiştir. Elde edilen sonuçlar neticesinde gerçek zamanlı uygulamalar için en hızlı algılama sağlayan YOLOv3 mimarisinin başarısını belirli seviyede tutmayı hedefleyerek daha hızlı çalışması için YOLOv3 mimarisinde iyileştirmeler yapılarak iki farklı ağ mimarisi önerilmiştir. Bu çalışma seröz efüzyon literatüründe en çok karşılaştırmanın yapıldığı ve yüksek başarılı performans gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

CNN mimarileri, eğitim verilerinden otomatik olarak yüksek seviyeli ve daha anlamsal özellikler çıkarabilmektedir. AlexNet, GoogLeNet, ResNet ve DenseNet gibi popüler CNN modelleri, transfer öğrenme yaklaşımıyla farklı sınıflandırma problemlerine başarıyla uygulanmaktadır. Bu modeller yüksek doğruluk elde etmelerine rağmen, karmaşık mimariye sahiptir. Bu karmaşıklık test süresini de artırmaktadır. Ayrıca, bu modeller transfer öğrenme için sabit görüntü boyutları gerektirmektedir. Bu nedenle, görüntülerin bu boyutlara yeniden boyutlandırılması gerekmektedir. Bu yeniden boyutlandırma işlemi, küçük boyutlu nesne sınıflandırma problemlerinde veri kaybına neden olmaktadır. Dolayısıyla tez çalışmasında seröz hücre sınıflandırması için etkin ve basit bir CNN model mimarisi önerilmiştir. Önerilen modelin basitliği, CAD uygulamaları için oldukça önemlidir, çünkü, patolojik numune örnekleri milyonlarca hücre içermektedir. Model öğrenilebilir parametre sayısını en aza indirgeyerek test süresini de önemli ölçüde azaltmıştır. Önerilen yaklaşım derin öğrenme tabanlı seröz hücre sınıflandırmada en çok karşılaştırmanın yapıldığı ve başarılı performans gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Elde edilen sonuçlar bu alanda yaygın kullanıma sahip CNN modelleriyle kıyaslanmıştır. Ayrıca önerilen ağ mimarisinin etkinliğini göstermek amacıyla tez kapsamında oluşturulan plevral efüzyon veri seti üzerinde de test edilmiştir.

Literatürde mevcut seröz efüzyon sitopatolojisindeki veri seti eksikliği doldurmak amacıyla tez çalışmasında tüm CAD aşamaları için özgün veri setleri oluşturulmuştur. Bu veri setleri diğer araştırmacıların bu alanda çalışabilmesini sağlayacak öncül bir çalışma olarak önem kazanmaktadır.

2.1. Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Artık Öğrenme Tabanlı Boya Normalizasyonu

Sitopatolojide boya normalizasyonu amacıyla önerilen derin konvolüsyonel sinir ağlarına dayalı tek çalışmanın [70] performansı kullandıkları çeşitli hata fonksiyonlarının ve

hiperparametrelerinin kombinasyonundan etkilenebilmektedir. Ayrıca, farklı hata terimleriyle hesaplanan gradyanlar önemli miktarda GPU belleği tüketmekte ve eğitim hızını azaltmaktadır. [70] referans nolu çalışmada kullanılan veri seti iki gruba ait sitopatoloji slaytlarının iki farklı tarayıcı ile taranmasıyla oluşturulmuştur. Oluşturulan farklı gruplara ait slaytlardan bir grup kaynak alan diğer grup ise hedef alan slaytlar olarak seçilmiştir. Fizyologlar tarafından pozitif slaytların lezyon hücreleri etiketlenmiştir. Negatif slaytların tüm hücreleri ise normal hücre olarak kabul edilmiştir. Kaynak alan etiketleri normalizasyon görevinin eğitilmesinde kullanılmıştır, hedef alan etiketleri ise yalnızca önerilen boya normalizasyonu yönteminin performans analizinde kullanılmıştır. Çalışmada gerçekleştirilen etiketleme işlemi yorucu, zaman alıcı ve tecrübe gerektiren bir işlem olduğundan, bu çalışmada [70] çalışmasından farklı olarak sitopatolojik görüntülerde uzman patologlar tarafından etiketleme gerektirmeyen danışmansız bir boya normalizasyonu yöntemi önerilmektedir.

Önerilen yöntemde, artık öğrenme yaklaşımı farklı bir bakış açısıyla ele alınmaktadır. Bu yaklaşım sitopatolojik görüntünün istenen herhangi bir kimyasal boya ile boyanma işlemini otomatik olarak gerçekleştirmek için kullanılmıştır. Daha açık bir şekilde, yöntem giriş görüntüsü ile boya görüntüsü arasındaki farkı tahmin etmek için artık öğrenme yaklaşımını kullanmaktadır. Çalışmanın katkılarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- Önerilen yöntem, hem görüntü içerik yapılarını hem de bu yapıların renk özellikleriyle ilişkisini öğrenebilen uçtan uca tamamen konvolüsyonel bir öğrenme modelidir.
- Diğer yöntemlerin aksine, RGB renk uzayı yerine YCbCr renk uzayının yalnızca Y (parlaklık) kanalında çalışmaktadır. Ağın girişi tek bir renk kanalına sahip olduğundan, eğitim süresi açısından daha hızlı olmaktadır.
- Önerilen yöntem, kullanıcının standart hale getireceği boya şablonunu seçmesine izin veren boya değerlerini bilmeye dayanmamaktadır.
- Önerilen yöntem, kaynak görüntülerden istatistiksel özelliklerin çıkarılmasına dayanmamaktadır.
- Test görüntülerinin boyutu yöntemin performansını etkilememektedir.
- Önerilen yöntem, boya normalizasyonu için artık öğrenme metodolojisinden yararlanan ilk çalışmadır.

- Plevral efüzyon sitopatolojisiindeki mevcut çalışmalar, sadece tek tip boya ile boyanmış görüntüler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, bu çalışma literatürde ilgili alanda boya normalizasyonu gerçekleştiren ilk çalışma olarak literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

Önerilen yöntem, oluşturulan özgün plevral efüzyon çoklu-boya veri setine ait sitopatolojik görüntülerde çekirdek segmentasyonu problemini ele almaktadır. Böylece önerilen yöntemin, görüntü analizi algoritmalarının başarısı üzerindeki etkisi belirlenmiştir.

2.1.1. Oluşturulan Plevral Efüzyon Çoklu-Boya Veri Seti

Çalışmada önerilen plevral efüzyon çoklu-boya veri seti Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü'nde üç farklı hastadan alınan plevral efüzyon sitopatolojik slaytları kullanılarak oluşturulmuştur. Bir slayt sitopatolojik tanıda en yaygın kullanılan boyama yöntemlerinden Giemsa ile boyanırken, diğer iki slayt ise yine en yaygın yöntemlerden PAP ile boyanmıştır. Bu iki slayt aynı boya ile boyanmış olmasına rağmen hücre yapılarının farklı fizyolojik özelliklerinden dolayı hücreleri farklı boya stillerine sahip olmaktadır. Dolayısıyla, çalışmada bu boya stilleri PAP-1 ve PAP-2 olarak adlandırılmıştır. Giemsa ile boyanmış slayt hedef alan olarak seçilmiştir. PAP boyama birçok adım gerektirmektedir. Bu durum, elde edilen boyama sonucu doğruluğunun kullanılan araçlara bağlı olabileceği veya olamayabileceği anlamına gelmektedir [31]. PAP boyama yöntemi genellikle boya normalizasyonu gerektirdiğinden tez çalışmasında PAP ile boyanmış slaytlar kaynak alan olarak belirlenmiştir. Tüm slaytlar Aperio ve Ariol ScanScope slayt tarayıcılar (Leica Biosystems, Richmond IL) yardımıyla 40x büyütme ile taranarak dijital tüm slayt görüntülere dönüştürülmüş ve SVS (ScanScope Virtual Slide) formatında kaydedilmiştir [157]. SVS formatı TIFF dosya formatını temel almaktadır. Bu formatta, görüntü dosyaları birkaç görüntü katmanından oluşmaktadır ve her bir katman belirli bir çözünürlük ve objektif büyütme karşılık gelmektedir. Genel olarak, 20x büyütme katmanı tek başına yaklaşık $90,000 \times 45,000$ piksel boyutludur ve kabaca 150-200 MB sıkıştırılmamış TIFF dosyasına karşılık gelmektedir. Çalışmada kullanılan 40x büyütme katmanı ise yaklaşık 50 GB gibi büyük dosya boyutlarına karşılık gelmektedir. SVS dosya formatının okunması amacıyla Openslide kütüphanesinden [157] yararlanılmıştır. Veri seti, elde edilen tüm slayt görüntülerinin üst üste gelmeyen rastgele bölgelerinden 512×512 piksel boyutlu bölgeler kırılarak oluşturulmuştur. Veri seti 200 sitopatoloji görüntüsünden oluşmaktadır. Bunlardan

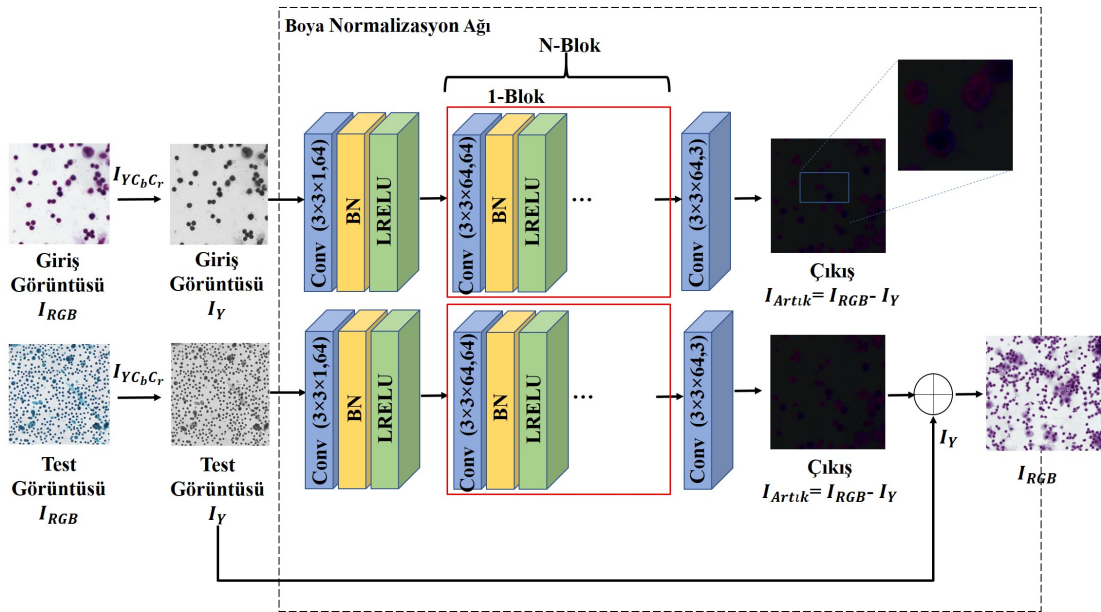
120 görüntü Giemsa ile boyanmış slayttan, 40 görüntü PAP-1 ile boyanmış ilk slayttan, diğer 40 görüntü ise PAP-2 ile boyanmış ikinci slayttan elde edilmiştir.

Eğitim seti olarak Giemsa ile boyanmış 120 görüntü kullanılmıştır. Ayrıca, eğitim seti beş gruba ayrılmış ve 5-kat çapraz doğrulama gerçekleştirilmiştir (dört set alt eğitim için, biri validasyon için kullanılmıştır). Alt eğitim ve validasyon seti, önerilen ağda optimum parametre ayarlaması için kullanılmıştır. En iyi ağ, ağın eğitimi sırasında yapılan validasyon sonucunda elde edilen doğruluk ve hataya göre belirlenmiştir. Ayrıca önerilen yöntemin çoklu-boya veri setinde çekirdek segmentasyonu problemi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla PAP-1 ve PAP-2 ile boyanmış görüntülerdeki çekirdek bölge sınırları uzman bir patoloj tarafından manuel olarak işaretlenmiştir.

Önerilen yöntemin ağ mimarisi ve ağın eğitimi süreçleri alt başlıklarda detaylandırılacaktır.

2.1.2. Önerilen Yöntemin Ağ Mimarisi

Çalışmada, plevral efüzyon sitopatolojik görüntülerde boya normalizasyonu problemi çözmek amacıyla artık öğrenme paradigmasından ilham alan yeni bir CNN mimarisi önerilmiştir. Önerilen boya normalizasyon yöntemi genel mimarisi Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Önerilen boya normalizasyonu yöntemi genel mimarisi

Giriş I_{RGB} görüntüsü ilk olarak I_{YCbCr} renk uzayına dönüştürülmektedir. Önerilen ağ, artık görüntüyü girişte verilen renkli görüntünün yalnızca Y kanalından yararlanarak öğrenmektedir. Y kanalının kullanılma sebebi, görüntünün yapısal detaylarının parlaklık kanalında mevcut olmasından ve parlaklık kanalında parlaklık varyasyonunun krominans kanallarından daha belirgin olmasıdır [158]. Bir görüntünün parlaklık kanalı (I_Y), her pikselin parlaklığını kırmızı, yeşil ve mavi piksel değerlerinin doğrusal bir birleşimi yoluyla göstermektedir [159]. Ağ, I_Y girişinden Eşitlik 2.1’de verilen $I_{Artık} = I_{RGB} - I_Y$ çıkışını tahmin etmeyi öğrenmektedir.

$$I_{Artık} = I_{RGB} - I_Y = \begin{bmatrix} I_R \\ I_G \\ I_B \end{bmatrix} - I_Y = \begin{bmatrix} I_R - I_Y \\ I_G - I_Y \\ I_B - I_Y \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

Bu durumda, ağ aslında kaynak görüntünün kullanıcı tarafından belirlenen hedef boya ile nasıl boyanacağını öğrenmektedir. Ağ, $I_{RGB} - I_Y$ artık görüntüsünü tahmin etmeyi öğrendikten sonra, bu artık görüntüye I_Y eklenerek boyanmış kaynak görüntü yeniden oluşturulabilmektedir. Bu sayede, yeniden oluşturulan görüntünün tekrar RGB renk uzayına dönüştürülmesine gerek olmamaktadır.

Giriş görüntülerinden üst üste gelmeyen 64×64 boyutlu bölgeler kırılarak ağın girişine verilmiştir. Böylece ağın girişi yalnızca Y kanalı kullanıldığından $64 \times 64 \times 1$ boyutuna sahiptir. Önerilen ağda ilk ve sonuncusu farklı olmak üzere N adet aynı özellikte katman bloğu kullanılmıştır. Her bir katman bloğu sırasıyla konvolüsyon katmanı, paket normalizasyon katmanı ve LReLU katmanından oluşmaktadır. Konvolüsyon katmanı $3 \times 3 \times 64$ boyutunda 64 adet konvolüsyon filtresinden oluşmaktadır; her bir filtre 64 kanal boyunca 3×3 alıcı alanda çalışmaktadır. İlk katman bloğunda tek fark olarak konvolüsyon katmanı $3 \times 3 \times 1$ boyutunda 64 adet konvolüsyon filtresinden oluşmaktadır. Son katman ise görüntü yeniden yapılandırma için $3 \times 3 \times 64$ boyutunda 3 adet konvolüsyon filtresinden oluşmaktadır. Çıkış görüntüsünün giriş görüntüsü ile aynı boyuta sahip olması beklendiğinden, her konvolüsyon katmanında sıfır dolgu uygulanmıştır. Ayrıca tüm konvolüsyon katmanlarında adım sayısı 1 olarak alınmıştır.

2.1.3. Önerilen Ağ Mimarisinin Eğitilmesi

Önerilen ağ modeli üzerinde gerçekleştirilen tüm deneyler Ubuntu 16.04 64 bit sistemde CPU @ 2.3 GHz, 8GB RAM ve NVIDIA GeForce GTX 1050Ti GPU karta sahip bir

bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. Ağ mimarilerinin oluşturulması ve eğitilmesi MATLAB R2018b ortamında gerçekleştirilmiştir. MATLAB R2018b, CNN ağ katmanlarının her birinin etkin şekilde uygulanmasını, çeşitli aktivasyon fonksiyonlarının ve optimizasyon yöntemlerinin kullanımını ve ağ eğitimlerinin GPU'lar üzerinde gerçekleştirilmesini desteklemektedir.

Ağın eğitiminde ağırlık değerlerinin güncellenmesinde SGDM optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Momentum katsayısı 0.9, L_2 düzenleme katsayısı 0.0001, maksimum epok sayısı 100 ve mini-paket boyutu 64 olarak belirlenmiştir. Öğrenme katsayısının ilk değeri 0.1 olarak alınmış ve her 10 epok sonrası 0.1 kat azaltılmıştır.

Derin konvolüsyonel sinir ağlarının eğitimi zaman alıcı olduğu için genellikle yukarıda belirtildiği gibi yüksek bir öğrenme oranı belirleyerek eğitim hızlandırılmaktadır. Ancak bu durum, eğitim esnasında hesaplanan gradyanların kontrolsüz bir şekilde büyümesine neden olmakta ve ağın başarılı bir şekilde eğitilmesini engelleyebilmektedir [160]. Gradyanları anlamlı bir aralıkta tutabilmek amacıyla, 'Gradyan Eşik' değeri kullanılmaktadır [161]. Buna göre eğer gradyan değeri 'Gradyan Eşik' değerinden büyükse gradyan kırılmaktadır. Bu kırılma işlemi ise 'Gradyan Eşikleme Yöntemi' ile gerçekleştirilmektedir. Yaygın kullanılan Gradyan Eşikleme Yöntemlerini aşağıdaki gibi kısaca özetleyebiliriz:

- **L2 norm:** Öğrenilebilir bir parametrenin gradyanının L2 normu Gradyan Eşik değerinden daha büyükse, gradyan değeri L2 normu Gradyan Eşik değerine eşit olacak şekilde ölçeklendirilmektedir.
- **Global-L2 norm:** Genel L2 normu, L , Gradyan Eşik değerinden daha büyükse, tüm gradyanlar Gradyan Eşik / L faktörü ile ölçeklendirilmektedir. Global L2 normu tüm öğrenilebilir parametreleri dikkate almaktadır.
- **Mutlak Değer:** Öğrenilebilir bir parametrenin gradyanındaki ayrı bir kısmi türevin mutlak değeri Gradyan Eşik değerinden daha büyükse, kısmi türevi Gradyan Eşik değerine eşit olacak şekilde ölçeklendirilmektedir ve kısmi türevin işareti korunmaktadır.

Çalışmada Pascanu vd. [162] tarafından önerilen L2 norm Gradyan Eşikleme Yöntemi kullanılmıştır. L2 norm işlemi Eşitlik 2.2 ve 2.3'te verilmiştir. Eşitliklerde $\hat{g}$, ϵ hata

fonksiyonunun öğrenilebilir θ parametrelerine bağlı hesaplanan gradyan değerini, t ise Gradyan Eşik değerini göstermektedir. Çalışmada t değeri 0.01 olarak belirlenmiştir.

$$\hat{g} \leftarrow \frac{\partial \varepsilon}{\partial \theta} \quad (2.2)$$

$$\text{eğer } \|g\| \geq t, \hat{g} \leftarrow \frac{t}{\|\hat{g}\|} \hat{g} \quad (2.3)$$

Boya normalizasyonu bir regresyon problemi olduğundan hata fonksiyonu olarak Eşitlik 2.4'te verilen MSE kullanılmıştır. MSE ağ çıkışında elde edilen $\hat{y}_i$ çıkışı ile beklenen çıkış y_i arasındaki karesel farkların ortalamasıdır.

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (2.4)$$

Çalışmada, $\hat{y}_i$ ağın çıkışında elde edilecek artık görüntüyü, y_i ise olması beklenen artık görüntüyü ifade etmektedir. N ise eğitim örneği sayısını göstermektedir.

2.2. Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Tamamen Konvolüsyonel Sinir Ağları Topluluğuna Dayalı Otomatik Çekirdek Segmentasyonu

Literatürde çeşitli ağ mimarileri geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Her bir mimari genellikle derinliğe bağlı olarak görüntü verisini farklı derecede karakterize etme veya temsil etme yeteneğine sahiptir. Örneğin; sıkı ağlar çok genel olup görüntüler arasındaki ince farkları yakalayamayabilirken derin ağlar farklılıklara karşı çok hassas olurken görüntüler arasındaki genel benzerliği yakalayamamaktadır. Ayrıca, önerilen ağ mimarilerinin medikal uygulamalarında etiketli medikal görüntünün sınırlı sayıda olması önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır [46]. Çünkü, uzman kişi tarafından gerçekleştirilen manuel etiketleme hem yorucu hem de zaman alıcı olmaktadır. Bu problemlerin üstesinden gelmek ve sınıflandırma doğruluğunu artırmak amacıyla ağ topluluğu kullanımı önerilmektedir. Daha açıkça ifade edilirse; belirli bir problem üzerine eğitilmiş tek bir ağın kullanımı yerine aynı problem üzerine eğitilmiş birden fazla ağın birleşimi daha iyi sonuçlar verebilmektedir [163].

Şimdiye kadar, stacking [164], bagging [165], boosting [165], çoğunluk oylama (majority voting) [166] gibi çeşitli topluluk yöntemleri önerilmiştir. Bu topluluk yöntemleri, farklı sınıflandırma problemlerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, çok sayıda

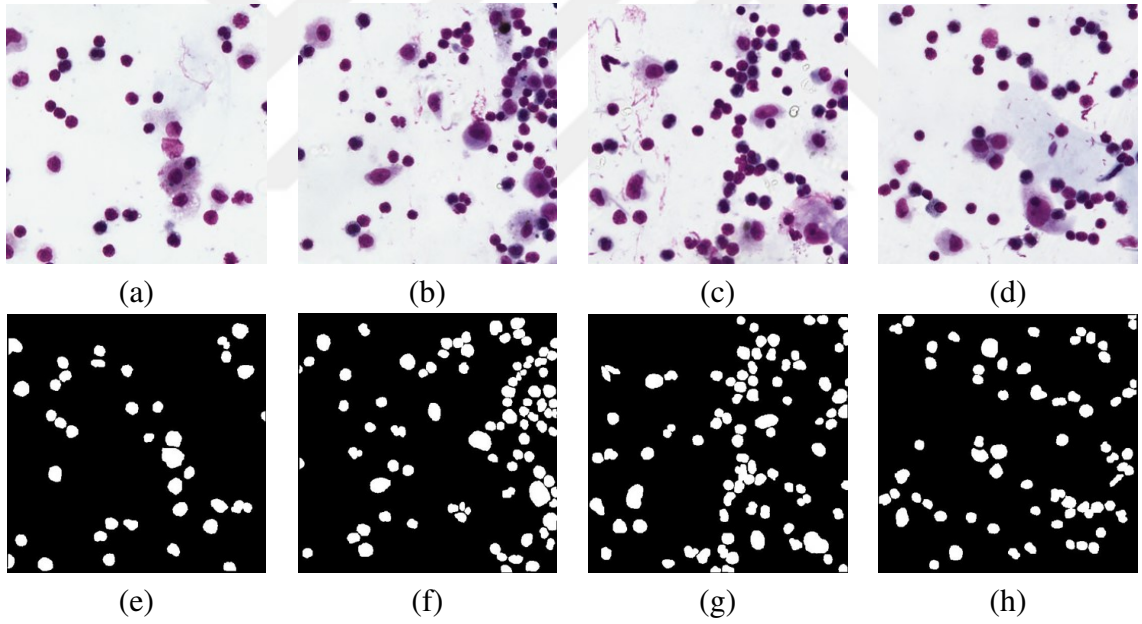
sınıflandırıcı arasındaki doğrusal ilişkileri göz önünde bulundurduğu için derin öğrenme tabanlı yöntemlere göre ciddi dezavantajları vardır. Derin öğrenme tabanlı topluluk yöntemleri doğrusal olmayan ilişkileri otomatik olarak öğrenebilmektedir. Böylece verilerden sağlanan bilgileri tam olarak kullanabilmekte ve sınıflandırma sonuçlarını iyileştirebilmektedir. Literatürde gerçekleştirilen bu ağ topluluğu yöntemleri daha önce önerilen Siamese ağı [167] ve diğer derin ağ kombinasyonlarından etkilenmiştir [47]. Siamese ağı mimarisinde, daha büyük bir ağ içerisinde iki veya daha fazla özdeş alt ağ bulunmaktadır. Bu alt ağlar aynı yapılandırma ve ağırlıklara sahiptir. Siamese ağı iki giriş görüntüsü arasındaki karşılaştırma ve ilişkileri bulmak amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra önerilen yaklaşımlar ise, bu fikri farklı alt ağların özelliklerini birleştirmek amacıyla kullanmaya başlamıştır. Önerilen yöntemlerde genellikle ek bir topluluk ağı mimarisi kullanarak birkaç farklı mimariye sahip sınıflandırıcı çıkışları birleştirilmektedir [168, 169, 170].

FCNN ağları [102] semantik segmentasyon amacıyla CNN ağlarından uyarlanmışlardır. CNN'den farklı olarak, FCNN tam-bağlı tüm katmanları konvolüsyon katmanlarıyla değiştirmektedir. Böylece, FCNN giriş görüntüsünün herhangi bir boyutuna uygulanabilmekte ve aynı giriş boyutunda çıkış üretmektedir. FCN, SegNet ve U-Net biyomedikal görüntülerin segmentasyonu amacıyla yaygın olarak kullanılan FCNN ağlarından olup birçok görüntü segmentasyonu problemine başarıyla uygulanmıştır [46, 47, 48]. Sınıflandırma problemlerinde popüler CNN ağlarının (AlexNet, GoogleNet, ResNet, vb.) topluluğu yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde FCNN ağları topluluğunun segmentasyon problemlerinde henüz uygulanmadığı görülmüştür. Dolayısıyla bu çalışmada semantik segmentasyon amacıyla önerilmiş FCNN ağlarının topluluğuna dayalı yeni bir yöntem plevral efüzyon hücre çekirdeği segmentasyonu başarısını artırmak amacıyla önerilmiştir. Çalışmada öncelikle popüler FCNN ağ modellerinden FCN, SegNet ve U-Net olmak üzere 3 farklı mimari plevral efüzyon sitopatoloji veri seti üzerinde ince ayarlanmıştır. Daha sonra ince ayarlanmış segmentasyon modellerini kullanan bir topluluk ağ model mimarisi oluşturulmuştur. Bu model ile elde edilen segmentasyon başarısının modellerin tek başına elde ettiği başarıyı geçtiği görülmüştür. Çalışmada ayrıca plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün bir veri seti önerilmiştir.

Alt başlıklarda sırasıyla çalışmada önerilen özgün plevral efüzyon sitopatoloji veri seti oluşturma sürecinden ve önerilen ağ topluluğu model mimarisinden bahsedilecektir.

2.2.1. Oluşturulan Plevral Efüzyon Çekirdek Segmentasyonu Veri Seti

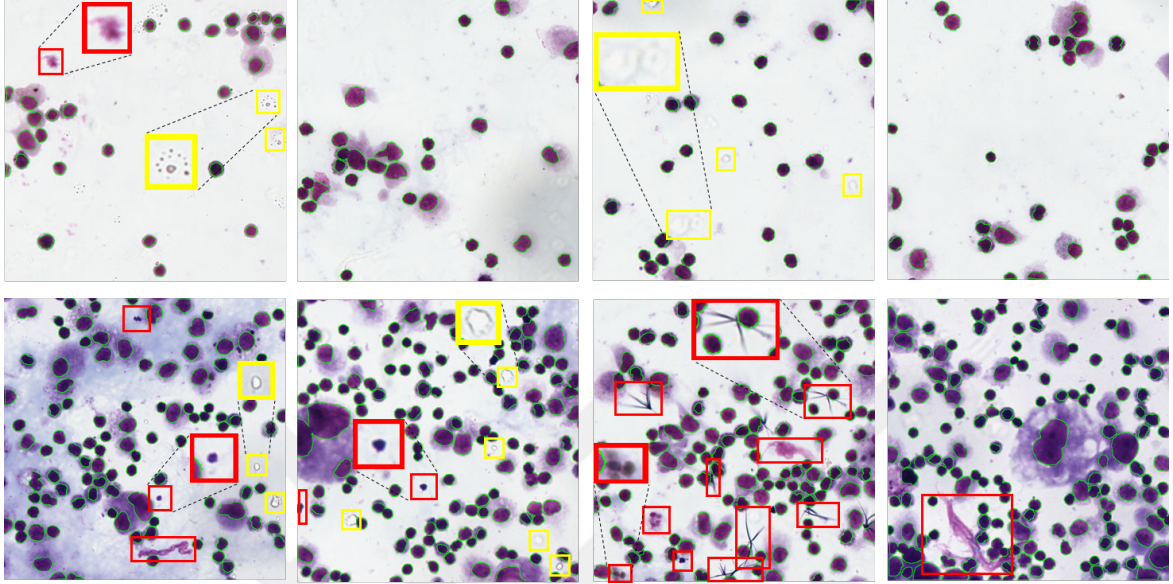
Çalışmada önerilen plevral efüzyon çekirdek segmentasyonu veri seti Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü'nde toplanan plevral efüzyon sitopatoloji slaytı kullanılarak oluşturulmuştur. Slayt Giemsa ile boyanmıştır ve Aperio ScanScope slayt tarayıcı yardımıyla 40x büyütme ile taranarak dijital tüm slayt görüntülere dönüştürülerek SVS formatında kaydedilmiştir. SVS dosya formatının okunması amacıyla Openslide kütüphanesinden [157] yararlanılmıştır. Veri seti, elde edilen slayt görüntülerinin üst üste gelmeyen rastgele bölgelerinden 512×512 piksel boyutlu bölgeler kırılarak oluşturulmuştur. Veri seti 120 sitopatoloji görüntüsünden ve ilgili görüntülere ait etiketler ile oluşturulmuş ikili maskelerden oluşmaktadır. Şekil 2.2'de eğitim veri setine ait bazı görüntüler ile ilgili görüntülerin manuel olarak etiketlenmiş ikili maskeleri verilmiştir. Tüm görüntülerdeki çekirdek sınırları uzman patoloj tarafından manuel olarak işaretlenmiştir.



Şekil 2.2. Eğitim veri setine ait bazı görüntüler (a-d) ve ilgili görüntülere ait manuel olarak etiketlenmiş ikili maskeler (e-h)

Oluşturulan veri seti analiz edildiğinde görüntülerde renk değişimleri, hücre morfolojisinde çeşitlilik, gürültü ve yağ artefaktları gibi birçok karmaşıklığın ortaya çıktığı görülmüştür. Şekil 2.3'te bu karmaşıklıklar veri setine ait bazı seyrek ve yoğun görüntüler üzerinde gösterilmektedir. Seyrek görüntülerde hücrelerin daha bağımsız konumlandığı ve arka planın daha gürültüsüz olduğu görülürken, yoğun görüntülerde ise hücreler daha iç içe

girmiş şekilde konumlanmakta ve arka plan karmaşıklıkları daha fazla olmaktadır. Ayrıca yoğun görüntülerde renk değişimlerinin ve hücre morfolojisindeki çeşitliliğin daha fazla olduğu görülmüştür.



Şekil 2.3. Veri setine ait seyrek (üst sıra) / yoğun (alt sıra) görüntü örnekleri. Yeşil çizgiler, uzman patalog tarafından etiketlenen kesin referans sınırları göstermektedir. Ayrıca, kırmızı kutular boya artefaktlarını ve sarı kutular yağ artefaktlarını göstermektedir. Daha net gösterim için bazı kutular yakınlaştırılmıştır

Veri seti %50 (60 görüntü) eğitim ve %50 (60 görüntü) test olmak üzere iki eşit parçaya ayrılmıştır. Ayrıca, eğitim seti beş gruba ayrılmış ve 5-kat çapraz doğrulama gerçekleştirilmiştir. Dört set alt eğitim için, bir set ise validasyon için kullanılmıştır. Alt eğitim ve validasyon seti, derin ağlarda parametre ayarlaması yapmak için kullanılmıştır. En iyi ağ, sinir ağının eğitimi sırasında gerçekleştirilen validasyon ile elde edilen doğruluk ve hataya bağlı olarak belirlenmiştir. Ardından, topluluk ağının performansı test seti üzerinde ölçülmüştür.

2.2.2. Önerilen Yöntem

Bu bölümde, ilk olarak her bir FCNN ağının önerilen plevral efüzyon veri seti üzerinde ince ayar aşamasından ve daha sonra önerilen FCNN topluluk ağ modeli mimarisinden bahsedilecektir.

Önerilen ağ modeli üzerinde gerçekleştirilen tüm deneyler Ubuntu 16.04 64 bit sistemde CPU @ 2.3 GHz, 8GB RAM ve NVIDIA GeForce GTX 1050Ti GPU karta sahip bir

bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. MATLAB R2018b, CNN ağ katmanlarının her birinin etkin şekilde uygulanmasını, çeşitli aktivasyon fonksiyonlarının ve optimizasyon yöntemlerinin kullanımını ve ağ eğitimlerinin GPU'lar üzerinde gerçekleştirilmesini desteklemektedir.

2.2.2.1. FCNN Ağlarının İnce Ayarlanması

$I(w, h, c)$, $w \times h$ piksel boyutlu ve c kanaldan oluşan bir giriş RGB görüntüsü olsun. $C(m, n, q)$, $m \times n$ alıcı bölgeye uygulanacak q adet konvolüsyon filtresini göstermektedir. $P(s, r)$, r havuzlama uygulanacak bölge boyutlu s adım sayısına sahip havuzlama katmanını göstermektedir. R ReLU katmanını, BN paket normalizasyonu katmanını, D seyreltme katmanını, C^T transpoz edilmiş konvolüsyon katmanını, UP ise boşaltma (unpooling) katmanını göstermektedir. $P(i)$, i . sınıf için piksel sınıflandırma skorunu göstermektedir. FCN, SegNet ve U-Net modellerinin plevral efüzyon sitopatoloji veri seti üzerinde ince ayarlandıktan sonraki gösterimi Eşitlik 2.5-2.7'de sırasıyla verilmiştir.

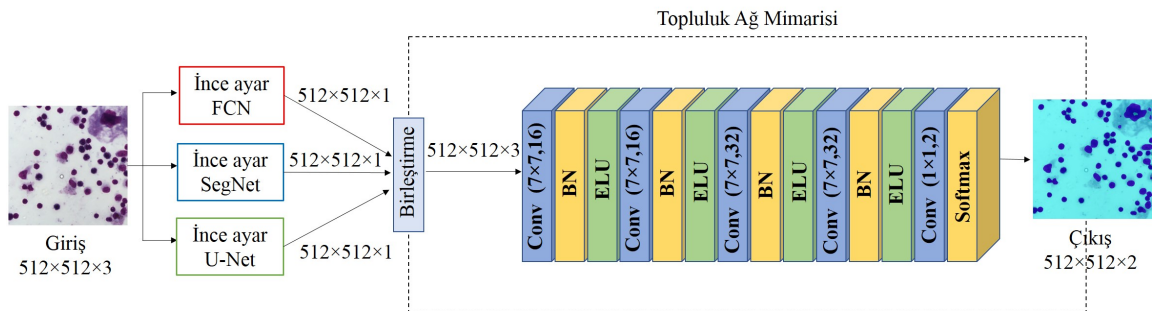
$$\begin{aligned}
 FT_{FCN} = & I(512, 512, 3) \rightarrow C(3, 64) \xrightarrow{R} C(3, 64) \xrightarrow{R} P(2, 2) \\
 & \rightarrow C(3, 128) \xrightarrow{R} C(3, 128) \xrightarrow{R} P(2, 2) \rightarrow C(3, 256) \xrightarrow{R} C(3, 256) \\
 & \xrightarrow{R} C(3, 256) \xrightarrow{R} P(2, 2) \rightarrow C(3, 512) \xrightarrow{R} C(3, 512) \xrightarrow{R} C(3, 512) \\
 & \xrightarrow{R} P(2, 2) \rightarrow C(3, 512) \xrightarrow{R} C(3, 512) \xrightarrow{R} C(3, 512) \xrightarrow{R} P(2, 2) \\
 & \rightarrow C(7, 4096) \xrightarrow{R, D} C(1, 4096) \xrightarrow{R, D} C(1, 2) \rightarrow C^T(4, 2) \rightarrow C(1, 2) \\
 & \rightarrow C^T(4, 2) \xrightarrow{R} C(1, 2) \rightarrow C^T(16, 2) \rightarrow P_{FCN}(i) \quad (2.5)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 FT_{SegNet} = & I(512, 512, 3) \rightarrow C(3, 64) \xrightarrow{BN, R} C(3, 64) \xrightarrow{BN, R} P(2, 2) \\
 & \rightarrow UP \rightarrow C(3, 64) \xrightarrow{BN, R} C(3, 64) \xrightarrow{BN, R} P_{SegNet}(i) \quad (2.6)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
FT_{U-Net} = & I(512, 512, 3) \rightarrow C(3, 64) \xrightarrow{R} C(3, 64) \xrightarrow{R} P(2, 2) \\
& \rightarrow C(3, 128) \xrightarrow{R} C(3, 128) \xrightarrow{R} P(2, 2) \rightarrow C(3, 256) \xrightarrow{R} C(3, 256) \\
& \xrightarrow{R} P(2, 2) \rightarrow C(3, 512) \xrightarrow{R} C(3, 512) \xrightarrow{R,D} P(2, 2) \rightarrow C(3, 1024) \\
& \xrightarrow{R} C(3, 1024) \xrightarrow{R,D} C^T(2, 512) \xrightarrow{R} C(3, 512) \xrightarrow{R} C(3, 512) \\
& \xrightarrow{R} C(2, 256) \xrightarrow{R} C(3, 256) \xrightarrow{R} C(3, 256) \xrightarrow{R} C^T(2, 128) \\
& \xrightarrow{R} C(3, 128) \xrightarrow{R} C(3, 128) \xrightarrow{R} C^T(2, 64) \xrightarrow{R} C(3, 64) \xrightarrow{R} C(3, 64) \\
& \xrightarrow{R} C(1, 2) \rightarrow P_{U-Net}(i) \quad (2.7)
\end{aligned}$$

2.2.2.2. Önerilen Topluluk Ağ Modeli Mimarisi

FCNN mimarilerinin topluluk ağ modeli mimarisinde; bu mimarilerin piksel sınıflandırma katman çıkışları çekirdek ve arka plan olmak üzere iki sınıfa ait güven skorları oluşturmaktadır. FCNN, $f : x \rightarrow R^n$ olmak üzere bir fonksiyon olsun. Bu fonksiyon $i = 1, \dots, n$ sınıf sayısı olmak üzere; tüm pikseller için $p_i \in R$ ve $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ olmak üzere güven skorları oluşturmaktadır. Bu çalışmada p_1 ve p_2 herhangi bir x pikselinin sırasıyla çekirdek veya arka plan olmak üzere sınıflandırma güven skorlarını ifade etmektedir. Böylece her bir FCNN $w \times h \times 2$ boyutlu güven skoru çıkışı üretmektedir. Çalışmada çekirdek segmentasyonu amacıyla yalnızca p_1 güven skoru kullanılmıştır. Dolayısıyla her bir FCNN için çıkış boyutu $w \times h \times 1$ olacaktır. Örneğin; FCN, SegNet ve U-Net olmak üzere 3 FCNN yöntem topluluğu oluşturulurken topluluk ağının giriş boyutu Şekil 2.4'te görüldüğü gibi $w \times h \times 3$ olacaktır.



Şekil 2.4. Önerilen FCNN ağlarına dayalı topluluk ağ model mimarisi

Önerilen topluluk ağı, Şekil 2.4'te görüldüğü gibi 14 katmandan oluşmaktadır. Öncelikle FCNN ağlarının ince ayarlanması için ağların girişine plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri

Tablo 2.1. Önerilen topluluk ağı mimarisi katman özellikleri. Conv konvolüsyon katmanını, BN paket normalizasyon katmanını, ELU ise elu aktivasyon fonksiyonu çeşidini göstermektedir

	Katman Türü	Filtre Boyutu	Adım Sayısı	Filtre Sayısı	Giriş
Katman 1	Conv	7x7	1	16	512x512x3
Katman 2	BN	-	-	-	512x512x16
Katman 3	ELU	-	-	-	512x512x16
Katman 4	Conv	7x7	1	16	512x512x16
Katman 5	BN	-	-	-	512x512x16
Katman 6	ELU	-	-	-	512x512x16
Katman 7	Conv	7x7	1	32	512x512x16
Katman 8	BN	-	-	-	512x512x32
Katman 9	ELU	-	-	-	512x512x32
Katman 10	Conv	7x7	1	32	512x512x32
Katman 11	BN	-	-	-	512x512x32
Katman 12	ELU	-	-	-	512x512x32
Katman 13	Conv	1x1	1	2	512x512x32
Katman 14	softmax	-	-	-	512x512x2

ve ikili maskeler verilmiştir. Daha sonra ince ayarlanmış ağların çıkışlarından elde edilen çekirdek sınıfına ait güven skorları derinlik birleştirme katmanı ile birleştirilerek $512 \times 512 \times 3$ boyutlu çıkış elde edilmiş ve topluluk ağına giriş olarak verilmiştir. Son konvolüsyon katmanı (13. Katman) haricindeki tüm konvolüsyon katmanları 7×7 boyutlu filtreleri, 1 adım sayısı ve 3 piksel sıfır dolgu ile uygulamaktadır. Son konvolüsyon katmanı (13. Katman) ise 1×1 boyutlu filtreleri, 1 adım sayısı ile uygulamaktadır. Son konvolüsyon katmanında 2 filtre kullanılmasının sebebi segmentasyon sonucunun çekirdek ve arkaplan olmak üzere iki sınıfa ait skorlar içerecek olmasıdır. Aynı zamanda son konvolüsyon katmanı haricindeki tüm konvolüsyon katmanlarını BN ve ELU katmanları takip etmektedir. Son konvolüsyon katmanından sonra, her sınıf için olasılıkları oluşturmak üzere "softmax" katmanı kullanılmıştır. "Softmax" ile üretilen olasılıklar, eğitim aşaması sırasındaki hata değerini hesaplamak ve test aşamasında tahmin edilen sınıfı bulmak için kullanılmıştır. Her bir katman hakkında detaylı bilgi Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tüm ağların eğitiminde ağırlık değerlerinin güncellenmesi için SGDM optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Öğrenme katsayısı FCN için 0.001, SegNet için 0.05, U-Net için 0.001 ve topluluk ağı için 0.001 olarak seçilmiştir. Momentum katsayısı 0.9, L_2 düzenleştirme katsayısı $1e-4$, maksimum epok sayısı 300 ve mini-paket boyutu 1 olarak belirlenmiştir. Çalışmada, sınıflandırma problemlerinde yaygın olarak kullanılan çapraz

entropi hata fonksiyonu kullanılmıştır. Çapraz entropi hatası çekirdek ve arkaplan olmak üzere 2 sınıflı sınıflandırma probleminde eğitim seti üzerinde aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$L(\hat{y}, y) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K y_j^{(i)} \log(\hat{y}_j^{(i)}) \quad (2.8)$$

$$\hat{y}_j^{(i)} = \frac{e^{z_j^{(i)}}}{\sum_{k=1}^2 e^{z_k^{(i)}}} \quad (2.9)$$

Burada, $\hat{y}$ topluluk ağının çıkışında elde edilen piksel sınıf skorlarını, y pikselin gerçek sınıfını, N örnek sayısını, ve K ise sınıf sayısını ifade etmektedir.

2.3. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Viola-Jones Algoritması ile Otomatik Çekirdek Algılama

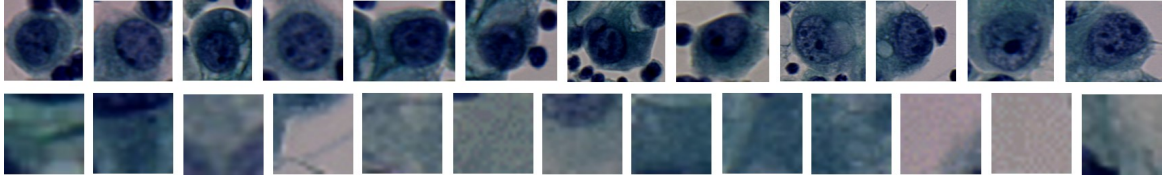
Seröz efüzyon sitopatolojisinde daha önce önerilen yaklaşımlar morfoloji tabanlı olup çekirdek ve sitoplazma sınırlarının kesin ve doğru biçimde çıkarılmasına dayanmaktadır. İlk olarak Lezoray vd. [171] çalışmalarında çekirdek ve sitoplazma bölgelerini segment ettikten sonra çekirdek boyutu, sitoplazma boyutu, çekirdek-sitoplazma oranı, doku bilgisi gibi 46 öznitelik hesaplamışlardır. Daha sonra elde ettikleri 46 öznitelik arasından en iyi öznitelik seçimi için Sıralı Kayan İleri Seçim (Sequential Floating Forward Selection, SFFS) yöntemini kullanmışlardır. Son olarak sınıflandırma amacıyla Çoklu Ordinatl Sinir Ağı Mimarisi'ni (Multiple Ordinate Neural Network Architecture, MONNA) kullanmışlardır. Cardot ve vd. [172], öznitelik çıkarma ve öznitelik seçimi aşamalarını [171] referans nolu çalışmadaki gibi uygulamışlardır. [171] çalışmasından farklı olarak sadece sınıflandırma aşamasında Ağların Grafi (Graph Neural Networks, GNN) mimarisini önermişlerdir.

Bu çalışmada temel katkı olarak, morfoloji tabanlı yöntemler kullanmak yerine seröz hücre sitopatoloji literatüründeki boşluğu doldurmak amacıyla görünüm-tabanlı bir algılama yöntemi önerilmiştir. Çekirdek hücre içerisindeki en baskın yapıdır ve çekirdek morfolojisinin kanser seviyesinin belirlenmesinde anahtar bileşen olduğu bilinmektedir [173]. Bu sebeple çalışmada, yüz tanımda sıklıkla önerilen ve hem algılama performansı yüksek hem de kaskad yapısından dolayı hızlı bir makine öğrenmesi tabanlı nesne algılama yaklaşımı olan Viola-Jones algoritması seröz efüzyon sitolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Önerilen yaklaşımın çekirdek algılayıcısının oluşturulması ve örtüşen pencerelerin birleştirilmesi süreçleri alt başlıklarda detaylandırılacaktır.

2.3.1. Çekirdek Algılayıcısının Oluşturulması

Viola-Jones yaklaşımında herhangi bir nesne algılayıcı oluşturabilmek için çok sayıda pozitif (nesne içeren) ve negatif (nesne içermeyen veya yalnızca bir kısmını içeren) örneğe ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmada Lezoray vd. tarafından 2003 yılında önerilen seröz efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan hazır veri seti [171] kullanılmıştır. Veri setindeki örnek görüntüler PAP ile boyanmış sitopatoloji slaytlarının taranmasıyla elde edilmiştir. Veri seti, seröz efüzyon sitopatoloji görüntülerden kırılarak elde edilen 3900 pozitif hücre örneği içermektedir. Negatif örnekler veri seti içerisinde mevcut olmadığından hazır veri setinde ayrıca bulunan görüntülerden 2010 negatif hücre örneği seçilerek oluşturulmuştur.

Seçilen pozitif ve negatif örnekler farklı boyutludur ancak yöntem sabit boyutlu gri seviye görüntüler üzerinde çalışmaktadır. Tüm görüntülere gri seviye dönüşüm uygulanmıştır ve eğitim setini oluşturan pozitif ve negatif örneklerin boyutlarının ortalaması alınarak belirlenen 19×19 piksele yeniden boyutlandırılmıştır. Şekil 2.5'te çalışmada kullanılan pozitif ve negatif hücre örnekleri verilmiştir. Pozitif örnekler hücrenin tamamını içermesine rağmen negatif örnekler ya hücre içermemekte ya da hücrenin yalnızca bir kısmını içermektedir.



Şekil 2.5. Çekirdek algılayıcısının eğitimde kullanılacak hücre çekirdeği görüntüleri: pozitif (üst sıra) ve negatif (alt sıra) hücre örnekleri

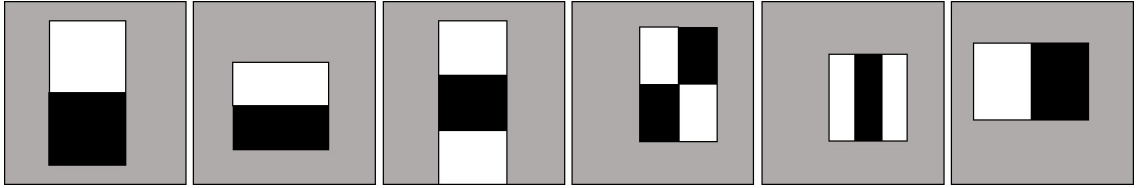
Oluşturulan pozitif ve negatif hücre çekirdek örnekleri Bölüm 1.6.2.3'te Algoritma 1'de sahte kodu verilen Adaboost algoritmasına giriş olarak verilmektedir. Şekil 1.28'de algılama pencereleri içerisinde verilen beş Haar-benzeri özellik pozitif ve negatif eğitim görüntüleri üzerinde gezdirilerek 63,960 özellik elde edilmiştir. Algoritma 1'de T olarak verilen değer eğitim iterasyon sayısını göstermektedir. Her bir iterasyonda elde edilen özellikler arasından en önemlileri seçilmektedir. Seçilen özellikler zayıf sınıflandırıcı olarak adlandırılmaktadır. Deneylerde en iyi algılama sonuçları $T = 100$ alınarak elde edilmiştir. Yöntem sonucunda 3652 pozitif ve 2010 negatif hücre çekirdek örneği kullanılarak 100 iterasyon sonucunda 128 tane zayıf sınıflandırıcı seçilmiştir. Zayıf sınıflandırıcıların eğitim setinin %50'sinden fazlasını doğru sınıflandırıp sınıflandırmadığı kontrol edilerek seçilmiştir. Seçilen her bir

Tablo 2.2. AdaBoost algoritması ile seçilen Haar-benzeri özellik türleri ve sayıları

Haar-1		50
Haar-2		36
Haar-3		21
Haar-4		9
Haar-5		12
Toplam		128

zayıf sınıflandırıcının hangi Haar-benzeri filtre türüne ait olduğu ve bu türden seçilen özellik sayısı Tablo 2.2’de verilmiştir. Tablo 2.2’de çekirdek bölgelerinin tespitinde Haar-1 ve Haar-2 filtre türlerinin oldukça etkin olduğu görülmektedir.

Şekil 2.6’da seçilen zayıf sınıflandırıcılardan birkaçı 19×19 boyutlu algılama penceresi üzerinde gösterilmiştir. Elde edilen zayıf sınıflandırıcılarda Haar-benzeri özelliklerin algılama penceresi içerisinde genellikle merkeze konumlandığı görülmüştür. Son olarak elde edilen zayıf sınıflandırıcılar birleştirilerek çekirdek algılamada kullanılacak güçlü sınıflandırıcı oluşturulmuştur. Güçlü sınıflandırıcı oluşturulurken kullanılan α değerleri sınıflandırıcının ne kadar iyi olduğunu göstermektedir ve $[0,1]$ arasında değer almaktadır.

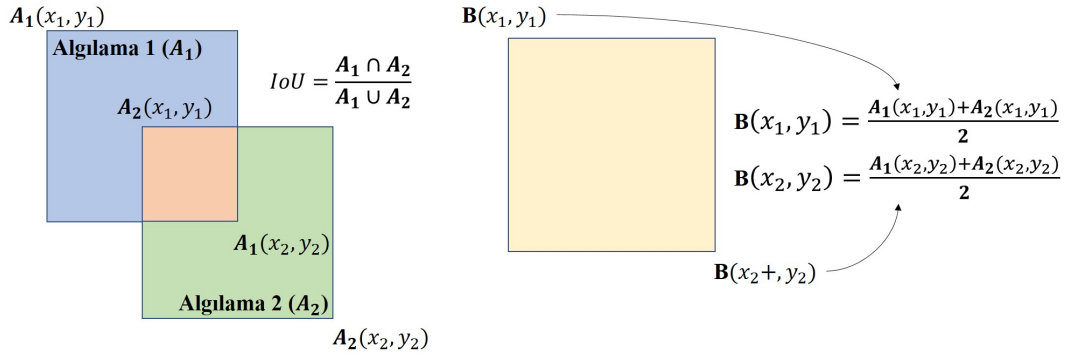


Şekil 2.6. Adaboost algoritması ile seçilen bazı zayıf sınıflandırıcıların algılama penceresi üzerinde gösterimi

2.3.2. Örtüşen Pencerelelerin Birleştirilmesi

Elde edilen çekirdek algılayıcı görüntü üzerinde gezdirilirken aynı çekirdek üzerinde birden fazla algılama oluşabilmektedir. İki algılama da doğru olmasına rağmen performans ölçümü için her çekirdek üzerinde tek algılama gerçekleşmesi beklenmektedir. Dolayısıyla çalışmada elde edilen pencereler üzerinde Viola-Jones yüz algılama çalışmasında [130]

kullanılan ‘örtüşme yüzdesi’ kriteri IoU kullanılmıştır. Örtüşen iki algılama penceresinin alanları sırasıyla A_1 ve A_2 olsun. Bu durumda örtüşme yüzdesi Şekil 2.7’deki gibi hesaplanmaktadır. Çalışmada, [130] çalışmasında yüz bölgeleri için 0.8 olarak önerilen örtüşme yüzdesi eşik değeri, 0.3 olarak alınmıştır. Buna göre örtüşme yüzdesi 0.3 değerinden fazla olan algılama pencereleri Şekil 2.7’deki gibi köşe noktalarının ortalamaları alınarak birleştirilmiştir ve tek pencere elde edilmiştir. Bazı durumlarda, bu son işlem, örtüşen yanlış pozitifleri de tek bir algılamaya indirgeyeceği için yanlış pozitiflerin sayısını azaltmaktadır.



Şekil 2.7. Örtüşen pencerelerin gösterimi ve birleştirilmesi

2.4. Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Modern Konvolüsyonel Nesne Algılayıcılar ile Otomatik Çekirdek Algılama

Geleneksel bilgisayarlı görme yöntemleri renk, doku, HOG ve Ölçekten Bağımsız Öznitelik Dönüşümü (Scale-Invariant Feature Transform, SIFT) gibi el yapımı özelliklerin çıkarılmasına dayanmaktadır. Bu yöntemlerin aksine, derin öğrenme yöntemleri giriş verisinden yüksek-seviyeli özellikleri otomatik olarak öğrenebilmektedir. Derin öğrenme yöntemleri son yıllarda yaygınlaşan görsel tanıma yarışmalarında (ILSVRC [53], COCO [110], PASCAL VOC [111] vb.) yüksek başarı elde etmişlerdir. Yarışmalarda kullanılan veri setlerinin her birinde farklı nesne sınıflarına ait 1.2 milyon eğitim görüntüsü mevcuttur. Son yıllarda CNN’lerin nesne algılama alanında kullanılmaya başlanması ile birlikte Daha Hızlı R-CNN [112], R-FCN [113], SSD [114] ve YOLO [137, 138, 115] gibi birçok nesne algılayıcı önerilmiştir. Bu algılayıcılar genellikle büyük boyutlu nesnelerin (yüz, yaya, araç vb.) algılanmasında uygulanmıştır ve başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı üzere herhangi bir alanda hangi algılayıcının daha uygun olduğunu

bilmek zordur ve yöntemlerin küçük boyutlu nesneler üzerinde çalışabilmesi için ne şekilde uygulanmaları gerektiği literatürde boşluk olarak görülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada altı farklı nesne algılayıcı pleural efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amaçlı önerilmiştir: Daha Hızlı R-CNN & ResNet-101, Daha Hızlı R-CNN & Inception v2, R-FCN & ResNet-101, SSD & MobileNet v2, SSD & Inception v2 ve YOLOv3 & DarkNet-53.

Bu çalışmanın temel katkıları şunlardır: (a) Modern nesne algılayıcılar patolojide otomatik çekirdek algılama amaçlı ilk kez uygulanmıştır. (b) Pleural efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün bir veri seti önerilmiştir. (c) Modern nesne algılayıcılardan YOLOv3 mimarisi gerçek zamanlı çekirdek algılamada daha hızlı hale getirebilmek amacıyla iyileştirilmiştir.

Alt başlıklarda ilk olarak çalışmada önerilen özgün pleural efüzyon sitopatoloji veri seti oluşturma sürecinden ve bu veri setinde gerekli olan ön işlemlerden bahsedilecektir. Daha sonra, önceden eğitilmiş altı nesne algılayıcı modelin ince-ayarlanması aşamaları detaylandırılacaktır. Son olarak gerçek zamanlı çekirdek algılama amacıyla YOLOv3 mimarisinde yapılan iyileştirmelerden bahsedilecektir.

2.4.1. Oluşturulan Pleural Efüzyon Çekirdek Algılama Veri Seti

Çalışmada önerilen pleural efüzyon çekirdek algılama veri seti Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü'nde toplanan pleural efüzyon sitopatolojik slaytlar kullanılarak oluşturulmuştur. Slaytlar PAP ile boyanmıştır ve Aperio ScanScope slayt tarayıcı yardımıyla 40x büyütme ile taranarak dijital tüm slayt görüntülere dönüştürülerek SVS formatında kaydedilmiştir [157]. SVS dosya formatının okunması amacıyla Openslide kütüphanesinden [157] yararlanılmıştır. Veri seti, elde edilen slayt görüntülerinin üst üste gelmeyen rastgele bölgelerinden 600×600 piksel boyutlu bölgeler kırılarak oluşturulmuştur. Veri seti 200 sitopatoloji görüntüsünden oluşmaktadır. Bunlardan 80 (%40) görüntü eğitim seti olarak, 120 (%60) görüntü ise test seti olarak kullanılmıştır. Eğitim veri setindeki her bir çekirdek uzman patolog tarafından manuel olarak etiketlenmiştir. Her bölge, çekirdek seçilen bölgenin merkezinde olacak şekilde seçilmiştir. Ayrıca her bölgenin sadece tek bir çekirdek içermesine dikkat edilmiştir. Ortalama çekirdek boyutu 30×30 pikseldir. Eğitim seti 80 görüntüden elde edilen 7526 çekirdek bölgesinden oluşmaktadır. Bu bölgeler önerilen çekirdek algılayıcı modelleri eğitmek için kullanılmıştır. Uzman patoloğun 120 görüntüdeki her bir çekirdeği manuel olarak kayıp olmayacak şekilde tespit etmesi yorucu ve zaman alıcı

olduğundan (nicel değerlendirme amacıyla), uzman patolog tarafından digital görüntülerde 600×600 piksel boyutlu rastgele ilgi bölgeleri (ROI) seçmesi istenmiştir. Uzman daha sonra seçtiği 120 görüntüde her bir çekirdeğin merkezini [122] çalışmasında önerildiği gibi nokta ile işaretlemiştir. Sonuç olarak, toplam 11157 çekirdek içeren 120 ROI üzerinde farklı modellerin performans değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir.

Görüntüler etiketlenirken Python-tabanlı LabelImg [174] etiketleme aracı kullanılmıştır. Araç çıktı olarak her bir görüntü için o görüntü üzerinde etiketlenen bölgelerin sınırlayıcı kutu koordinatlarını ve sınıf bilgilerini vermektedir. Bu etiketler PASCAL VOC veya YOLO formatında XML dosyaları olarak kaydedilmektedir. ImageNet ve MS COCO veri setine ait etiketler PASCAL VOC formatında kaydedildiği için, bu çalışmada LabelImg aracı ile elde edilen etiketler PASCAL VOC formatında kaydedilmiştir.

2.4.2. Nesne Algılayıcıların İnce Ayarlanması

Önerilen nesne algılayıcı modelleri CPU @ 2.3 GHz, 8GB RAM ve NVIDIA GeForce GTX 1050Ti GPU barındıran Ubuntu 16.04 64 bit sistem üzerinde eğitilmiş ve test edilmiştir. Faster R-CNN, R-FCN ve SSD nesne algılayıcı mimarileri Tensorflow [175] platformunda tasarlanmış ve uygulanmıştır. YOLOv3 mimarisini eğitmek için DarkNet [176], C ve CUDA'da yazılmış açık kaynaklı sinir ağı kütüphanesi kullanılmıştır. Bu kütüphane hızlı ve kurulumu kolay olmakla birlikte CPU ve GPU hesaplamasını desteklemektedir. Binlerce çekirdeğin etiketlenmesi son derece zahmetli ve zaman alıcı olduğundan, CNN tabanlı algılayıcılar için MS COCO [110] veri seti üzerinde önceden eğitilmiş modeller [177] kullanılmıştır. MS COCO veri setinde 91 nesne sınıfına ait 328,000 görüntü mevcuttur. Önceden eğitilmiş bir nesne algılayıcı modelin ince ayarlanmasının diğer bir nedeni, modelin rastgele başlatılan ağırlıklarla sıfırdan eğitildiği takdirde, yakınsamasının haftalar veya aylar sürebilecek olmasıdır. Bu durumda bile, yüksek doğruluk elde edilemeyebilmektedir. Önceden eğitilmiş bir modelin ince ayarlanması, transfer öğrenme olarak adlandırılmaktadır ve modelin transfer öğrenme ile eğitilmesi daha az zaman almaktadır. Dolayısıyla, önerilen nesne algılayıcı modeller plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan veri setinde ince ayar aşaması ile tekrar eğitilmiştir.

Önceden eğitilmiş bir Tensorflow nesne algılayıcı modelin ince ayarlanması aşamasında, eğitim ve test veri setinin TFRecord formatına dönüştürülmesi gerekmektedir. TFRecord, nesne algılayıcı modellerin eğitimi için Tensorflow tarafından desteklenen standart bir

formattır. XML dosya formatında kaydedilmiş eğitim ve test veri setini önce CSV dosya formatına daha sonra ise TFRecord dosya formatına dönüştürmektedir. YOLOv3 nesne algılayıcı modelin ince ayarlanması aşamasında ise eğitim setindeki her bir görüntü için .txt dosyası oluşturulması gerekmektedir.

2.4.2.1. Faster R-CNN & ResNet-101 ile Çekirdek Algılama

Bu alt bölümde, önceden eğitilmiş Daha Hızlı R-CNN & ResNet-101 modelinin pleural efüzyon eğitim ve test veri setinde ince ayarlanması için gerçekleştirilen adımlardan bahsedilecektir. İnce ayar aşamasının temelini, Tensorflow tarafından sağlanan model yapılandırma dosyası (faster_rcnn_resnet101_coco.config) oluşturmaktadır. Modelin transfer öğrenme yolu ile eğitilebilmesi için bu yapılandırma dosyasında bazı ayarlamaların yapılması gerekmektedir.

- Önceden eğitilmiş ağıın bulunduğu noktadan tekrar eğitime başlayabilmesi için yapılandırma dosyasında, bir kontrol noktası (checkpoint) dosyası yolu verilmiştir. Bu kontrol noktasında [177] referans nolu çalışmadan indirilen önceden eğitilmiş Daha Hızlı R-CNN & ResNet-101 model dosyası bulunmaktadır.
- Eğitim ve test veri setleri için oluşturulan TFRecord dosya yolları sırasıyla verilmiştir.
- Nesne sınıf etiketlerini ve id değerlerinin eşleştirildiği etiket dosyası yolu verilmiştir. Çalışmada tek sınıf mevcut olduğundan sınıf etiketi 'Çekirdek' id değeri ise '1' olarak verilmiştir.
- Model eğitiminde kullanılan sınıf sayısının problemin içerdiği sınıf sayısı ile güncellenmesi gerekmektedir. Çalışmada yalnızca çekirdek sınıfı mevcut olduğundan sınıf sayısı 1 olarak değiştirilmiştir.
- Eğitim veri setindeki örnek sayısını artırmak amacıyla rastgele yatay yansıtma uygulanmıştır.
- RPN ile farklı ölçeklerde nesne algılama için, ResNet-101 ağıının konvolüsyon katmanından elde edilen özellik haritası üzerinde farklı ölçeklere ve en-boy oranlarına sahip kayan pencereler gezdirilmektedir. Bu pencereler çapa (anchor) olarak adlandırılmaktadır. Orijinal yapılandırma dosyasında 4 ölçek (0.25, 0.5, 1.0, 2.0)

ve 3 en-boy oranı (0.5, 1.0, 2.0) olmak üzere 12 çapa kullanılmaktadır. Bu kullanım büyük boyutlu nesneler için önerildiğinden tez çalışmasında küçük boyutlu nesnelerin de algılanması amacıyla 7 ölçek (0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0) ve 9 en-boy oranı (0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0) olmak üzere toplam 63 çapa kullanılmıştır.

- Elde edilen her bir çapa kutusu ile kesin referans kutular arasında IoU değerleri hesaplanarak; kesin referans kutu ile en yüksek IoU değerine sahip ve IoU değeri 0.7'den fazla olan çapa pozitif olarak kabul edilmiştir. Pozitif olmayan çapalar ile tüm kesin referans kutular arasında IoU değeri 0.3'ten küçük olan çapalar ise negatif olarak belirlenmiştir. Her bir çapa kutusu 6 parametreden oluşmaktadır; çapanın sınırlayıcı kutusunu temsil eden 4 parametre ve çapanın çekirdek veya arkaplan olma olasılığını içeren 2 parametre. RPN ağının eğitiminde kullanılan hem sınırlayıcı kutu regresörü hem de sınıflandırıcı hatasını içeren toplam hata fonksiyonu Eşitlik 2.10'da verilmiştir.

$$L(\{p_i\}, \{t_i\}) = \frac{1}{N_{cls}} \sum_i L_{cls}(p_i, p_i^*) + \lambda \frac{1}{N_{reg}} \sum_i p_i^* L_{reg}(t_i, t_i^*) \quad (2.10)$$

Burada i , çapanın indeksini ve p_i ise, çapanın nesne olma olasılığını göstermektedir. Çapa pozitif olarak belirlenmişse kesin referans etiketi p_i^* 1, negatif olarak seçilmişse 0 olmaktadır. t_i , RPN ile belirlenen sınırlayıcı kutunun 4 koordinatını ($t = (t_x, t_y, t_w, t_h)$), t_i^* ise pozitif çapanın ilişkili olduğu kesin referans kutuyu temsil etmektedir. N_{cls} ve N_{reg} normalizasyon terimlerini, λ ise iki hata değeri arasındaki dengeyi ifade etmekle birlikte çalışmada 2 olarak alınmıştır. Sınıflandırma hatası L_{cls} için iki sınıflı log hata fonksiyonu, regresyon hatası L_{reg} için ise smooth L1 hata fonksiyonu kullanılmaktadır.

- Ağın eğitiminde ağırlıkların güncellenmesi için SGDM optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Momentum katsayısı 0.9 olarak alınmıştır.
- ResNet-101 için, başlangıç öğrenme oranı $3e-4$ 'tür. 900k iterasyondan sonra $3e-5$, 1.2m iterasyondan sonra ise $3e-6$ olarak alınmıştır.
- Bazı RPN bölge önerileri birbiriyle oldukça örtüşmektedir. Bu problemin üstesinden gelmek amacıyla NMS 0.7 IoU eşik değeriyle uygulanmıştır. Algılama aşamasında, test görüntüsünden RPN ağı ile maksimum 300 bölge önerisi üretilmiştir. Sınıflandırma skoru 0.7'den büyük olan bölgeler çekirdek olarak kabul edilmiştir. Algılama

aşamasında çekirdeklerin örtüşmesi problemini çözmek amacıyla NMS 0.6 IoU eşik değeriyle uygulanmıştır.

2.4.2.2. Faster R-CNN & Inception v2 ile Çekirdek Algılama

Bu alt bölümde, önceden eğitilmiş Daha Hızlı R-CNN & Inception-v2 modelinin pleural efüzyon eğitim ve test veri setinde ince ayarlanması için gerçekleştirilen adımlardan bahsedilecektir. İnce ayar aşamasının temelini oluşturan model yapılandırma dosyasında (faster_rcnn_inception_v2_coco.config), Daha Hızlı R-CNN & ResNet-101 modelinin yapılandırmasında olduğu gibi bazı ayarlamaların yapılması gerekmektedir. İlk 4 adımda gerçekleştirilen kontrol dosyası, TFRecord dosyaları ve etiket dosyası yollarının verilmesi ve sınıf sayısının çekirdek algılama problemi için 1 olarak değiştirilmesi aynı şekilde uygulanmaktadır. Daha Hızlı R-CNN & Inception-v2 yapılandırma dosyasında belirtilen diğer önemli parametreleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

- Eğitim sürecinde, RPN ile çapa kutuları üretiminde Faster R-CNN’de olduğu gibi 7 ölçek (0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0) ve 9 en-boy oranı (0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0) olmak üzere toplam 63 çapa kullanılmıştır.
- Eğitim veri setindeki örnek sayısını artırmak amacıyla rastgele yatay yansıtma uygulanmıştır.
- Inception v2 için, başlangıç öğrenme oranı $2e-4$ ’tür. 900k iterasyondan sonra $2e-5$, 1.2m iterasyondan sonra ise $2e-6$ olarak alınmıştır.
- Ağın eğitiminde ağırlıkların güncellenmesi için SGDM optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Momentum katsayısı 0.9 olarak alınmıştır.
- Bazı RPN bölge önerileri birbiriyle oldukça örtüşmektedir. Bu problemin üstesinden gelmek amacıyla NMS 0.7 IoU eşik değeriyle uygulanmıştır. Algılama aşamasında, test görüntüsünden RPN ağı ile maksimum 300 bölge önerisi üretilmiştir. Sınıflandırma skoru 0.7’den büyük olan bölgeler çekirdek olarak kabul edilmiştir. Algılama aşamasında çekirdeklerin örtüşmesi problemini çözmek amacıyla NMS 0.6 IoU eşik değeriyle uygulanmıştır.

2.4.2.3. R-FCN & ResNet-101 ile Çekirdek Algılama

Bu alt bölümde, önceden eğitilmiş R-FCN & ResNet-101 modelinin daha önce oluşturulan plevral efüzyon eğitim ve test veri setinde ince ayarlanması için gerçekleştirilen adımlardan bahsedilecektir. İnce ayar aşamasının temelini oluşturan model yapılandırma dosyasında (rfcn_resnet_101_coco.config), Daha Hızlı R-CNN modellerinin yapılandırmasında olduğu gibi bazı ayarlamaların yapılması gerekmektedir. İlk 4 adımda gerçekleştirilen kontrol dosyası, TFRecord dosyaları ve etiket dosyası yollarının verilmesi ve sınıf sayısının çekirdek algılama problemi için 1 olarak değiştirilmesi aynı şekilde uygulanmaktadır. R-FCN & ResNet-101 yapılandırma dosyasında belirtilen diğer önemli parametreleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

- R-FCN olası bölge önerilerinin çıkarılması amacıyla Faster R-CNN yaklaşımında kullanılan RPN ile farklı ölçeklerde nesne algılama sağlamaktadır. ResNet-101 ağıının konvolüsyon katmanından elde edilen özellik haritası üzerinde farklı ölçeklere ve en-boy oranlarına sahip kayan pencere gezdirilmektedir. Bu pencereler çapa olarak adlandırılmaktadır. Çalışmada 7 ölçek (0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0) ve 9 en-boy oranı (0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0) olmak üzere toplam 63 çapa kullanılmıştır.
- Elde edilen her bir çapa kutusu ile kesin referans kutular arasında IoU değerleri hesaplanarak; kesin referans kutu ile IoU değeri 0.7'den fazla olan çapa pozitif, diğer çapalar ise negatif olarak belirlenmiştir. Elde edilen çapaların konum bilgilerini kodlamak için, her çapa kutusu öncelikle $k \times k$ bölmeye ayrıştırılmaktadır. Dolayısıyla $w \times h$ boyutlu bir çapa için toplam bölme sayısı $\approx \frac{w}{k} \times \frac{h}{k}$ olacaktır. Çalışmada k değeri 3 olarak seçilmiştir. Son konvolüsyon katmanı ile bu işlem gerçekleştirilerek her bir sınıf için $k \times k$ skor haritası üretilmektedir. Bu skor değerleri daha sonra ROI havuzlama katmanı ile oylanmaktadır ve sınıf olasılık değerleri ve sınırlayıcı kutu koordinatları belirlenmektedir.

Hata fonksiyonu çapraz-entropi sınıflandırıcı hatası ile sınıflayıcı regresörü hatasının toplamı olarak Eşitlik 2.11'de verilmiştir.

$$L(s, t_{x,y,w,h}) = L_{cls}(s_c^*) + \lambda [c^* > 0] L_{reg}(t, t^*) \quad (2.11)$$

Burada c^* bölgenin kesin referans etiketini göstermektedir (çekirdek ise $c^* = 1$, arka plan ise $c^* = 0$). t çapa kutusu koordinatlarını, t^* ise kesin referans kutu koordinatlarını göstermektedir. s_{c^*} ise ROI havuzlama katmanı ile elde edilen sınıf olasılık değerini göstermektedir. λ değeri iki hata arasındaki dengeyi ifade etmekle birlikte çalışmada 1 olarak alınmıştır.

- ResNet-101 için, başlangıç öğrenme oranı $3e-4$ 'tür. 900k iterasyondan sonra $3e-5$, 1.2m iterasyondan sonra ise $3e-6$ olarak alınmıştır.
- Ağın eğitiminde ağırlıkların güncellenmesi için SGDM optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Momentum katsayısı 0.9, L2 düzenleme katsayısı 0 olarak alınmıştır.
- Bazı RPN bölge önerileri birbiriyle oldukça örtüşmektedir. Bu problemin üstesinden gelmek amacıyla NMS 0.7 IoU eşik değeriyle uygulanmıştır. Algılama aşamasında, test görüntüsünden RPN ağı ile maksimum 300 bölge önerisi üretilmiştir. Sınıflandırma skoru 0.7'den büyük olan bölgeler çekirdek olarak kabul edilmiştir. Algılama aşamasında çekirdeklerin örtüşmesi problemini çözmek amacıyla NMS 0.6 IoU eşik değeriyle uygulanmıştır.
- Eğitim veri setindeki örnek sayısını artırmak amacıyla rastgele yatay yansıtma uygulanmıştır.

2.4.2.4. SSD & MobileNet v2 ile Çekirdek Algılama

Bu alt bölümde önceden eğitilmiş SSD & MobileNet v2 modelinin, plevral efüzyon eğitim ve test veri setinde ince ayarlanması için gerçekleştirilen adımlardan bahsedilecektir. İnce ayar aşamasının temelini oluşturan model yapılandırma dosyasında (ssd_mobilenet_v2_coco.config), diğer modellerin yapılandırmasında olduğu gibi bazı ayarlamaların yapılması gerekmektedir. İlk 4 adımda gerçekleştirilen kontrol dosyası, TFRecord dosyaları ve etiket dosyası yollarının verilmesi ve sınıf sayısının çekirdek algılama problemi için 1 olarak değiştirilmesi aynı şekilde uygulanmaktadır. SSD & MobileNet v2 yapılandırma dosyasında belirtilen diğer önemli parametreleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

- SSD farklı ölçeklerde nesne algılama için, tek bir ağın farklı katmanlarından elde edilen özellik haritalarını kullanmaktadır. Bu çalışmada varsayılan kutuların üretimi için MobileNet v2 ağının 6 adet katman çıkışından elde edilen özellik haritaları

kullanılmıştır. Bu varsayılan kutuların üretimi için kullanılacak ölçek değerleri Eşitlik 2.12 ile hesaplanmaktadır.

$$s_k = s_{min} + \frac{s_{max} - s_{min}}{m - 1}(k - 1), \quad k \in [1, m] \quad (2.12)$$

Eşitlikte m değeri kullanılan katman sayısını göstermektedir ve çalışmada 6 olarak seçilmiştir. s_{min} ve s_{max} değerleri ise minimum-maksimum ölçek aralığı olup çalışmada 0.05-0.95 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, her bir ölçekte farklı en-boy oranına sahip varsayılan kutular üretilmektedir. Çalışmada $a_r \in \{1, 2, 3, 0.5, 0.33\}$ olmak üzere beş en-boy oranı kullanılmıştır. Buna bağlı olarak üretilen varsayılan kutu genişlik ve yüksekliği sırasıyla Eşitlik 2.13 ve Eşitlik 2.14 ile hesaplanmaktadır.

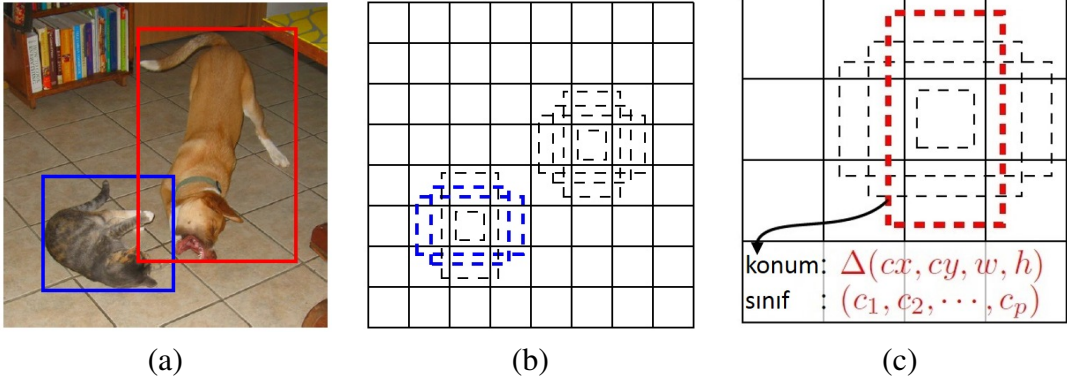
$$w_k^a = s_k \sqrt{a_r} \quad (2.13)$$

$$h_k^a = s_k \sqrt{a_r} \quad (2.14)$$

Şekil 2.8'de 8×8 ve 4×4 olmak üzere farklı ölçeklerde özellik haritaları üzerinde farklı en-boy oranları ile üretilen varsayılan kutular gösterilmiştir. Eğitim aşamasında giriş görüntüsü üzerinde Şekil 2.8-b ve 2.8-c'deki gibi farklı ölçeklerde elde edilen her bir varsayılan kutu için konum ve sınıf skor değerleri elde edildikten sonra Şekil 2.8-a'da verilen kesin referans sınırlayıcı kutular ile IoU değerleri hesaplanarak eşleştirilmektedir. IoU değeri için eşik değeri çalışmada 0.5 olarak seçilmiştir, böylece IoU değeri 0.5'ten büyük olan varsayılan kutular pozitif olarak diğer kutular ise negatif olarak belirlenmiştir.

- Ağın eğitiminde sınıflandırma için ağırlıklandırılmış sigmoid hata fonksiyonu ve algılama için ise ağırlıklandırılmış smooth L1 hata fonksiyonu kullanılmıştır. Toplam hata fonksiyonu ise bu iki hata fonksiyonunun toplamı olarak Eşitlik 2.15'teki gibi hesaplanmaktadır.

$$L(x, c, l, g) = \frac{1}{N} (L_{conf}(x, c) + \alpha L_{loc}(x, l, g)) \quad (2.15)$$



Şekil 2.8. SSD nesne algılayıcının eğitilmesi (a) Sınırlayıcı kutular ile eğitim görüntüsünün gösterimi (b) 8×8 özellik haritası (c) 4×4 özellik haritası [114].

Burada N eşleşen varsayılan kutu sayısını göstermektedir. Eşleşme olmazsa $N = 0$ ve toplam hata değeri de 0 olacaktır. α değeri iki hata değerini arasındaki dengeyi ifade etmekle birlikte çalışmada 1 olarak alınmıştır. l varsayılan kutuyu, g ise kesin referans kutuyu ifade etmektedir. x değeri eğer varsayılan kutu kesin referans kutu ile eşleşirse 1, eşleşmezse 0 değerini almaktadır. Bu değer varsayılan kutunun hata değerine katılıp katılmayacağını belirlemektedir. c ise varsayılan kutu için belirlenen sınıf skorunu ifade etmektedir.

- Ağırlık değerlerinin güncellenmesinde ise RMSprop optimizasyon yöntemi kullanılmıştır [114].
- MobileNet v2 için, başlangıç öğrenme katsayısı $4e-3$ 'tür, her 800k iterasyonda 0.95 katsayısı ile çarpılarak azaltılmıştır. Momentum katsayısı 0.9, L2 düzenleme katsayısı ise $4e-5$ olarak alınmıştır.
- Yöntemde gereksiz algılamaların kaldırılması için NMS uygulanmaktadır. Bir algılama, en yüksek skorlu bölge önerisi ile IoU örtüşme değeri belirli bir eşikten daha büyük olduğu zaman kaldırılmaktadır. Yöntemde bu eşik değeri 0.6 olarak belirlenmiştir.
- Eğitim veri setindeki örnek sayısını artırmak amacıyla rastgele yatay yansıtma ve SSD rastgele kırpma [114] uygulanmıştır.

2.4.2.5. SSD & Inception v2 ile Çekirdek Algılama

Bu alt bölümde, önceden eğitilmiş SSD & Inception v2 modelinin plevral efüzyon eğitim ve test veri setinde ince ayarlanması için gerçekleştirilen adımlardan bahsedilecektir. İnce ayar aşamasının temelini oluşturan model yapılandırma dosyasında (ssd_inception_v2_coco.config), SSD & MobileNet v2 modelinin yapılandırmasında olduğu gibi bazı ayarlamaların yapılması gerekmektedir. İlk 4 adımda gerçekleştirilen kontrol dosyası, TFRecord dosyaları ve etiket dosyası yollarının verilmesi ve sınıf sayısının çekirdek algılama problemi için 1 olarak değiştirilmesi aynı şekilde uygulanmaktadır. SSD & Inception v2 yapılandırma dosyasında belirtilen diğer önemli parametreleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

- Çalışmada varsayılan kutuların üretimi Inception v2 ağının 6 konvolüsyon katman çıkışından elde edilen özellik haritaları kullanılmıştır. Minimum-maksimum ölçek aralığı 0.2-0.95 olarak belirlenmiştir. Ayrıca $a_r \in \{1, 2, 3, 0.5, 0.33\}$ olmak üzere beş en-boy oranı kullanılmıştır.
- Inception v2 için, başlangıç öğrenme katsayısı $4e-3$ 'tür, her 800k iterasyonda 0.95 katsayısı ile çarpılarak azaltılmıştır. Momentum katsayısı 0.9, L2 düzenleme katsayısı ise 0.00004 olarak alınmıştır.
- Ağın eğitiminde sınıflandırma için ağırlıklandırılmış sigmoid hata fonksiyonu ve algılama için ise ağırlıklandırılmış smooth L1 hata fonksiyonu kullanılmıştır. Toplam hata fonksiyonu ise bu iki hata fonksiyonunun toplamı olarak alınmıştır. Ağırlık değerlerinin güncellenmesinde ise RMSprop optimizasyon yöntemi kullanılmıştır [114].
- Yöntemde gereksiz bölge önerilerinin kaldırılması için NMS uygulanmaktadır. Bir algılama, en yüksek skorlu bölge önerisi ile IoU örtüşme değeri belirli bir eşikten daha büyük olduğu zaman kaldırılmaktadır. Çalışmada bu eşik değeri 0,7 olarak belirlenmiştir.
- Eğitim veri setindeki örnek sayısını artırmak amacıyla rastgele yatay yansıtma ve SSD rastgele kırma [114] uygulanmıştır.

2.4.2.6. YOLOv3 & DarkNet-53 ile Çekirdek Algılama

Bu alt bölümde, önceden eğitilmiş YOLOv3 & DarkNet-53 modelinin plevral efüzyon veri setinde ince ayarlanması için gerçekleştirilen adımlardan bahsedilecektir. İnce ayar

aşamasının temelini oluşturan .cfg uzantılı model yapılandırma dosyasında bazı ayarlamaların yapılması gerekmektedir. YOLOv3 modeli tez çalışmasında ilk olarak önerildiği şekilde uygulanmıştır.

- Görüntüdeki her bir sınırlayıcı kutu ilgili .txt dosyasında depolanan veri satırlarına karşılık gelmektedir. Her satırdaki beş adet sayısal veri görüntü üzerindeki her bir sınırlayıcı kutunun bilgilerini temsil etmektedir. Sırasıyla, (a) sınıf etiketi; (b) normalize edilmiş merkez noktası x koordinatı; (c) normalize edilmiş merkez y noktası koordinatı; (d) normalize edilmiş genişlik ve (e) normalize edilmiş yüksekliği temsil etmektedir. Sınırlayıcı kutunun sol alt köşe koordinatı (x_1, y_1) , sağ üst köşe koordinatı (x_2, y_2) , görüntü genişlik w ve yüksekliği h olmak üzere değerler aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

$$b = \frac{(x_1 + x_2)/2.0}{w} \quad (2.16)$$

$$c = \frac{(y_1 + y_2)/2.0}{h} \quad (2.17)$$

$$d = \frac{x_2 - x_1}{w} \quad (2.18)$$

$$e = \frac{y_2 - y_1}{h} \quad (2.19)$$

- DarkNet-53 ağı giriş görüntülerini 32'nin katı olacak şekilde kabul ettiğinden, ağ giriş boyutu 416×416 olarak ayarlanmıştır.
- DarkNet-53 için başlangıç öğrenme katsayısı 0.001 olarak belirlenmiştir ve 400k iterasyonda 0.1 katsayısı ile çarpılarak azaltılmıştır. 45k iterasyonda tekrar 0.1 katsayısı ile çarpılarak azaltılmıştır.
- Momentum katsayısı 0.9, L2 düzenlileştirme katsayısı 0.0005 ve paket boyutu ise 64 olarak ayarlanmıştır.
- Bundan önceki mimarilerde çapa kutusu boyutları genellikle manuel olarak ayarlanmaktadır; ancak bu durum, ağı eğitim sırasında daha yavaş yakınsamasına neden olmakla birlikte yerel optimizasyona eğilimlidir. YOLOv3, bu yaklaşımlardan farklı olarak çapa kutularının en uygun sayısını ve boyutunu bulmak için eğitim veri

Tablo 2.3. Her bir ölçek için hesaplanan çapa kutusu boyutları

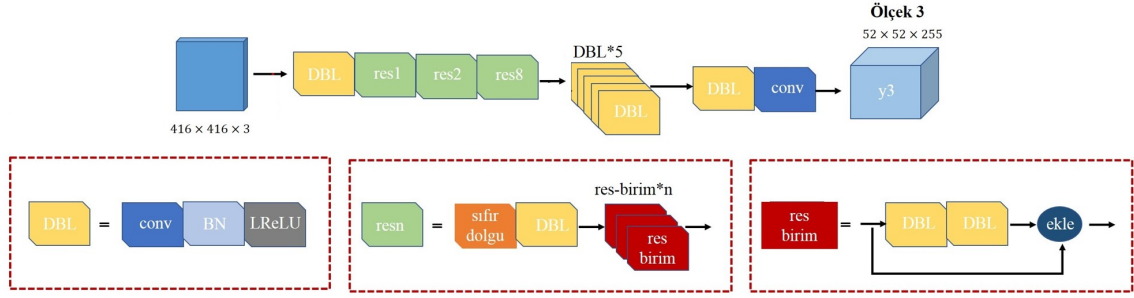
Ölçek	Orijinal (PASCAL VOC)	Önerilen (Çekirdek algılama)
1	116,90;156,198;373,326	60,60
2	30,61;62,45;59,119	30,30
3	10,13;16,30;33,23	11,18;19,12;18,19;17,23;23,19;21,22;22,26;25,23;29,29

seti k -ortalama kümeleme yöntemini kullanmaktadır. YOLOv3 eğitim sürecinde sınır kutuların tahmininde kullanılan çapa kutuları, eğitim veri setine özgü olduğundan her bir problem için yeniden hesaplanmaları gerekmektedir. Dolayısıyla çalışmada eğitim veri setindeki kesin referans sınırlayıcı kutular normalize edildikten sonra k -ortalama kümeleme yöntemine verilerek çapa kutuları yeniden hesaplanmıştır. k -ortalama uygulanırken Öklid uzaklığı yerine IoU ölçütü kullanılmıştır. Çekirdek algılama için Tablo 2.3'te verilen 11 çapa kutusu üretilmiştir. Tablo 2.3'te ayrıca orijinal PASCAL VOC veri seti üzerinde hesaplanan çapa kutuları da verilmiştir.

2.4.2.7. YOLOv3 & DarkNet-53 Mimarisinde Yapılan İyileştirmeler

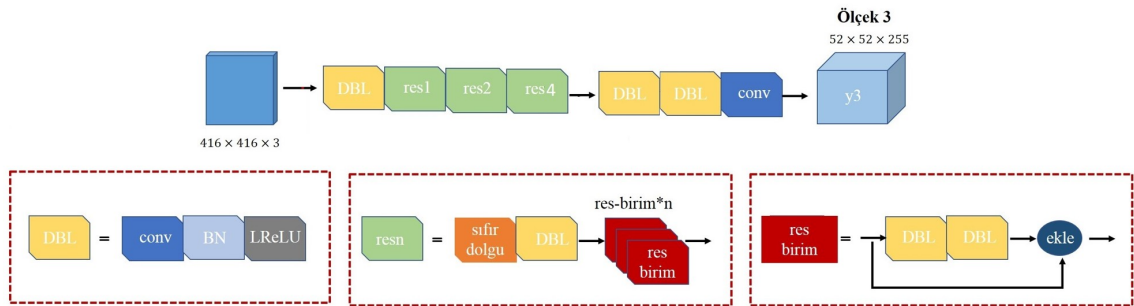
YOLOv3 mimarisinin eğitiminde kullanılacak çapa kutuları pleural efüzyon çekirdek veri seti kullanılarak hesaplandığında Tablo 2.3'te görüldüğü gibi büyük ve orta boyutlu nesnelerin algılanmasında yalnızca standart olarak minimum kullanılabilecek çapa kutusu boyutlarının belirlendiği görülmüştür. Bu minimum boyutlar büyük boyutlu nesneler için 60×60 , orta boyutlu nesneler için ise 30×30 olmaktadır. Üç ölçeğin de kullanılması ağıın çok karmaşık olmasıyla birlikte donanım için çok yüksek hesaplama gücü gerektirmektedir. Ağıın karmaşık yapısı nedeniyle algılama hızı da önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu sebeple yapılan ilk iyileştirme Şekil 1.36'da gösterilen orijinal YOLOv3 ağ mimarisinde büyük ve orta ölçekli nesnelerin algılanması için kullanılan bağlantıların kaldırılması ile ağıın yalnızca küçük boyutlu nesnelerin algılanması için kullanılmasıdır. İyileştirilen ağ mimarisi (Hücre-YOLO 1) Şekil 2.9'da gösterilmiştir.

YOLOv3, özellik çıkarıcı olarak Tablo 1.2'de verilen Darknet-53 ağıını kullanmaktadır. DarkNet-53 ağı 80 sınıfa sahip MS COCO [110] veri seti üzerinde eğitildiğinden çok karmaşık mimariye sahiptir ve donanım için çok yüksek hesaplama gücü gerektirmektedir. Ayrıca ağıın karmaşık yapısı nedeniyle algılama hızı da olumsuz etkilenmektedir. Çalışmada YOLOv3 nesne algılayıcı yalnızca çekirdek ve arkaplan olmak üzere iki sınıf üzerinde



Şekil 2.9. İyileştirilen ağ mimarisi (Hücre-YOLO 1)

eğitildiğinden ikinci iyileştirme ağ mimarisinde kullanılan konvolüsyon katmanı sayısının azaltılmasıdır. Böylece algılayıcının başarısını çok etkilemeden daha hızlı algılama sağlanması hedeflenmektedir. Bu amaçla Şekil2.9’da res1, res2 ve res8 olarak verilen toplam 25 konvolüsyon katmanından oluşan artık katman bloğu res1, res2 ve res4 olarak değiştirilerek 17 konvolüsyon katmanına düşürülmüştür. Ayrıca DarkNet-53 ağ çıkışında DBL*5 olarak gösterilen ard arda 5 adet DBL katman bloğu uygulamak yerine yalnızca 1 adet DBL katman bloğu uygulanmıştır. İyileştirilen ağ mimarisi (Hücre-YOLO 2) Şekil 2.10’da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. İyileştirilen ağ mimarisi (Hücre-YOLO 2)

2.5. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Konvolüsyonel Sinir Ağlarına Dayalı Hücre Sınıflandırma

Seröz hücre sınıflandırmada yapılan çalışmalar el yapımı özniteliklerin çıkarılmasına dayanmaktadır. Lezoray vd. [171] üç adımdan oluşan bir nesne tanıma sistemi önermişlerdir: segmentasyon, özellik çıkarma ve sınıflandırma. Önerdikleri sistemde, segmentasyon ve sınıflandırma adımlarına odaklanmışlardır. Sırasıyla segmentasyon için renkli watershed

yöntemini ve sınıflandırma için MONNA yöntemini kullanmışlardır. Her bir hücre için çekirdek boyutu, sitoplazma boyutu, çekirdek-sitoplazma oranı, doku bilgisi gibi 46 öznitelik çıkarmışlardır. Ayrıca, öznitelik seçimi için SFFS yöntemini kullanmışlardır. Cardot vd. [172] önerdikleri çalışmada [171]'daki çalışmadan tek fark olarak elde ettikleri öznitelikleri GNN yöntemi ile sınıflandırmışlardır. Bu yöntemler, boyut, şekil, renk ve doku gibi el yapımı özniteliklerin çıkarılmasına dayanmaktadır.

El yapımı öznitelikler her zaman sitopatoloji görüntülerdeki önemli yapıyı temsil etmeyebilmektedir. Ancak, CNN mimarileri, eğitim verilerinden otomatik olarak yüksek seviyeli ve daha anlamsal özellikler çıkarabilmektedir. AlexNet [74], GoogLeNet [103], ResNet [104] ve DenseNet [149] gibi popüler CNN modelleri, transfer öğrenme yaklaşımıyla farklı sınıflandırma problemlerine başarıyla uygulanmaktadır. Bu modeller yüksek doğruluk elde etmelerine rağmen, karmaşık mimariye sahiptir çünkü, bir milyondan fazla görüntü üzerinde eğitilmişlerdir ve 1000 sınıfı ayırtabilme özelliğine sahiptirler. Bu karmaşıklık test süresini de artırmaktadır. Ayrıca, AlexNet modeli 227×227 giriş boyutunda, GoogLeNet, ResNet ve DenseNet modelleri ise 224×224 giriş boyutunda eğitildiklerinden, bu boyutlar transfer öğrenme için kabul edilebilir görüntü boyutlarıdır. Bu nedenle, görüntülerin bu boyutlara yeniden boyutlandırılması gerekmektedir. Bu yeniden boyutlandırma işlemi, küçük boyutlu nesne sınıflandırma problemlerinde veri kaybına neden olmaktadır.

Bu çalışmada SerözNet olarak adlandırılan seröz hücre sınıflandırması için etkin ve basit bir CNN model mimarisi önerilmiştir. Önerilen modelin basitliği, CAD uygulamaları için oldukça önemlidir, çünkü, patolojik numune örnekleri milyonlarca hücre içermektedir. Bu nedenle, çalışmada öğrenilebilir parametrelerin sayısını en aza indirmeye ve böylece önerilen modelin test süresini de en aza indirmeye hedeflenmiştir. Bu çalışma, derin öğrenme tabanlı seröz hücre sınıflandırma yaklaşımlarının öncü çalışması konumunda olup literatürde kendinden sonraki derin öğrenme tabanlı çalışmalara referans olacaktır.

Önerilen yaklaşımda yararlanılan veri seti, önerilen ağ mimarisi ve ağın eğitimi süreçleri alt başlıklarda detaylandırılacaktır.

2.5.1. Çalışmada Yararlanılan Seröz Hücre Veri Seti

Bu çalışmada, 2003 yılında Lezoray vd. tarafından [171] çalışmasında önerilen seröz hücrelerden oluşan veri seti kullanılmıştır. Numuneler, PAP renklendirme standardıyla boyanmıştır. Veri seti her biri tek bir seröz hücre içeren 11 sınıfa ait toplam 3652 görüntüden

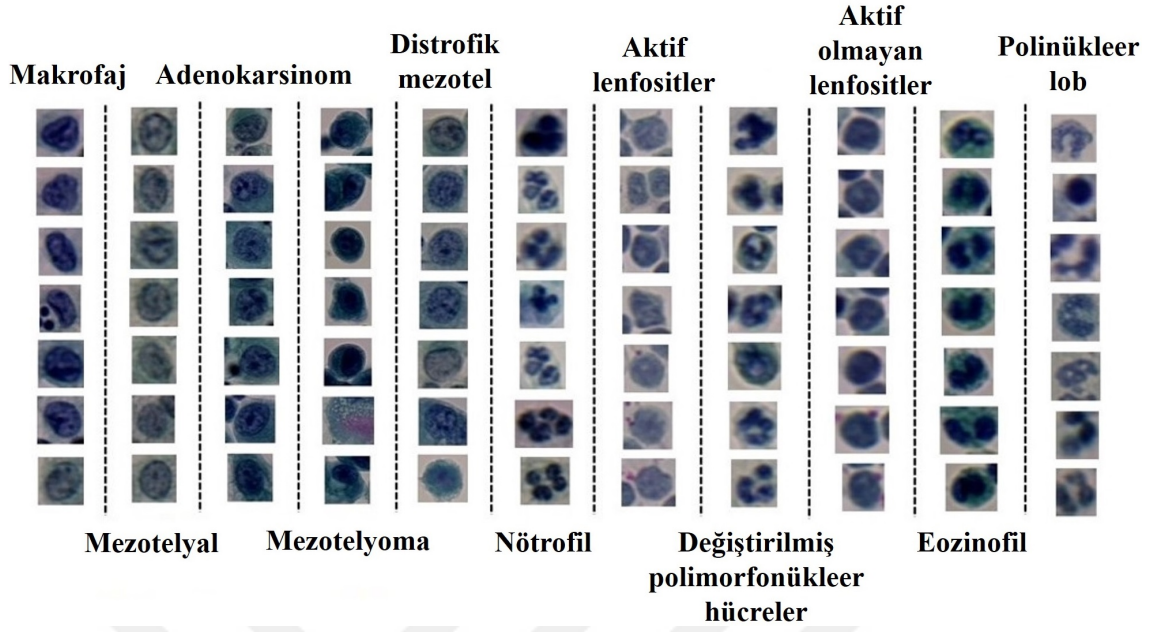
Tablo 2.4. Seröz hücre sınıfları ve her sınıfa ait hücre sayıları

Sınıf	Seröz hücre türü	Hücre sayısı	Eğitim seti	Test seti
1	Aktif lenfositler	356	320	36
2	Adenokarsinom	87	78	9
3	Değiştirilmiş polimorfonükleer hücreler	347	312	35
4	Distrofik mezoteller	38	34	4
5	Eozinofil	282	254	28
6	Makrofajlar	595	536	59
7	Mezotelyal	599	539	60
8	Mezotelyoma	27	24	3
9	Aktif olmayan lenfositler	698	628	70
10	Nötrofil	358	322	36
11	Polinükleer lob	265	239	26
	Toplam	3652	3286	366

oluşmaktadır. 11 sınıf ve her bir sınıf için örnek hücre sayısı Tablo 2.4'te verilmiştir. Önceden eğitilmiş tüm CNN mimarileri belirli giriş görüntü boyutları üzerinde eğitilmişlerdir. AlexNet için orjinal giriş boyutu 227×227 piksel, GoogleNet, ResNet ve DenseNet için ise giriş boyutu 224×224 pikseldir. Önceden eğitilmiş CNN'ler için gereken sabit görüntü boyutu nedeniyle, veri setindeki her bir görüntü transfer öğrenme amacıyla istenen boyuta yeniden boyutlandırılarak giriş katmanına iletilmiştir.

Veri seti %90 eğitim ve %10 test olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Ayrıca, eğitim seti 10 gruba ayrılarak 10-kat çapraz doğrulama gerçekleştirilmiştir. Dokuz set alt eğitim için, bir set ise validasyon için kullanılmıştır. En iyi ağ parametreleri, modelin eğitimi sırasında gerçekleştirilen validasyon ile elde edilen doğruluk ve hataya bağlı olarak belirlenmiştir. Tablo 2.4'te, çalışmada kullanılan eğitim ve test örnek sayıları verilmiştir. Ayrıca, her sınıfa ait bazı örnek hücreler Şekil 2.11'de verilmiştir.

CNN ağları yüksek doğruluk elde etmek için büyük veri setleri gerektirmektedir. Çünkü, küçük veri setleri aşırı uyum problemi ile CNN performansını düşürmektedir. Bu durum, ağır eğitim seti üzerinde çok iyi performans gösterdiği ancak test setinde düşük performans gösterdiği anlamına gelmektedir. Önerilen yöntemde, veri setini arttırmak ve aşırı uyum problemini azaltmak amacıyla veri artırma düzenleme yöntemi uygulanmıştır. Veri artırma, basit veri işleme teknikleri ile görüntü veri setlerine geometrik dönüşümler uygulanarak örnek sayısının artırılmasıdır. Bu çalışmada, döndürme, öteleme ve yatay-dikey aynalama uygulanmıştır. Dönme açısı θ , veri setindeki her sınıfa ait örnek sayısı ile belirlenmiştir. Ayrıca her hücre rastgele olarak (t piksel) ötelenmiştir. θ değeri $[-180,$



Şekil 2.11. Seröz hücre veri setindeki her bir sınıfa ait hücre örnekleri

Tablo 2.5. Veri artırma uygulanmadan önce (veri seti A) ve veri artırma uygulandıktan sonra (veri seti B) her sınıf için örnek sayıları

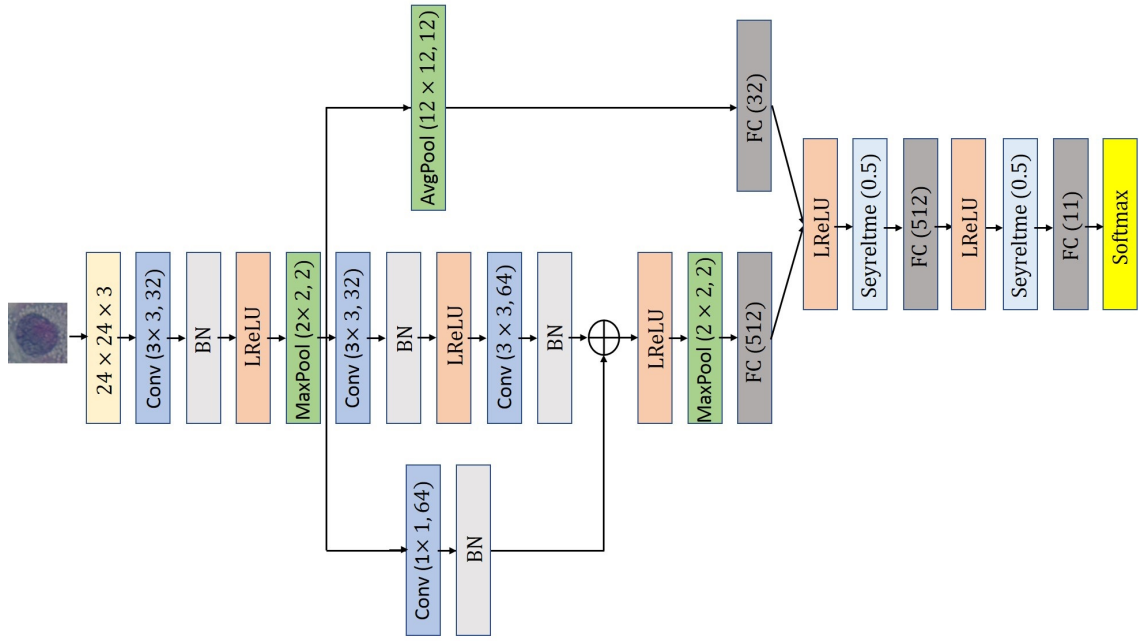
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Veri seti A	356	87	347	38	282	595	599	27	698	358	265
Veri seti B	2136	2088	2082	2128	1974	1785	1797	1863	2094	1790	1855

180], t değeri ise $[-5,5]$ aralığında seçilmiştir. Hücre boyutu, kötü huylu hücreleri iyi huylu hücrelerden ayırt etmek için önemli bir özellik olduğundan ölçekleme işlemi gerçekleştirilmemiştir. Veri artırma uygulanmadan önce (veri seti A) ve veri artırma uygulandıktan sonra (veri seti B) her sınıf için örnek sayıları Tablo 2.5'te verilmiştir.

2.5.2. Önerilen Yöntemin Ağ Mimarisi

Bu çalışmada, seröz hücre sınıflandırma için en yüksek performansa sahip etkin bir CNN model mimarisi (SerözNet) önerilmiştir. SerözNet mimarisi Şekil 2.12'de verilmiştir.

Ağın giriş boyutu veri setindeki tüm görüntülerin boyutlarının ortalaması alınarak $24 \times 24 \times 3$ olarak belirlenmiştir. Model, 4 konvolüsyon (Conv), 4 tam-bağlı (FC) olmak üzere 8 eğitilebilir katmana sahiptir. Giriş katmanından sonra uygulanan ilk konvolüsyon katmanında (Conv) $3 \times 3 \times 3$ boyutlu 32 adet konvolüsyon filtresi kullanılarak $24 \times 24 \times 32$ boyutlu özellik haritası üretilmiştir. İlk maksimum havuzlama (MaxPool) katmanında,



Şekil 2.12. Önerilen SerözNet model mimarisi

havuzlama uygulanacak bölge boyutu 2×2 , adım sayısı 2 ve dolgu kullanılmadan, $12 \times 12 \times 32$ boyutlu özellik haritası üretilmiştir. MaxPool katmanından sonra art arda uygulanan Conv katmanlarında sırasıyla 3×3 boyutlu 32 ve 64 adet konvolüsyon filtresi uygulandıktan sonra $12 \times 12 \times 64$ boyutlu özellik haritası elde edilmiştir. İlk havuzlama (MaxPool) katmanında, havuzlama uygulanacak bölge boyutu 2×2 , adım sayısı 2 kullanılarak $12 \times 12 \times 32$ boyutlu özellik haritası üretilmiştir. İkinci aynı özellikteki MaxPool katmanından sonra $6 \times 6 \times 64$ boyutlu özellik haritası üretilmiştir. Popüler CNN modelleri arasında, ResNet mimarisi ile en yüksek sınıflandırma doğruluğunu elde edilmiştir. Bu nedenle, ResNet ağında kullanılan atlama bağlantılarından esinlenen basit bir mimari önerilmiştir. Atlama bağlantısı ilk katmanlardaki bilgilerin sonraki katmanlara aktarılmasını sağlamak için kullanılmaktadır. Özellik haritalarının, ekleme katmanı ile birleştirilebilmesi için aynı boyutta olması gerektiğinden, Conv katmanı ile, $1 \times 1 \times 32$ boyutunda 64 adet konvolüsyon filtresi uygulandıktan sonra $12 \times 12 \times 64$ boyutunda özellik haritası üretilmiştir. Çalışmada ayrıca ikinci havuzlama katmanı çıkışı ile birinci havuzlama katmanı çıkışlarındaki özellik haritaları birleştirilmiştir. Bu birleştirme işleminin sınıflandırma başarısını artırmada etkin olduğu görülmüştür. Tüm konvolüsyon katmanlarında adım sayısı 1, dolgu sayısı 1 olarak alınmıştır. Ayrıca tüm konvolüsyon katmanlarını BN ve LReLU katmanları takip etmektedir. Son FC katmanı hariç tüm FC katmanlarından sonra LReLU ve aşırı uyum problemini engellemek

amacıyla seyreltme ($p = 0.5$) katmanları uygulanmıştır. Çalışmada sınıf sayısı 11 olduğundan son FC katmanı 11 nörona sahiptir. Son FC katmanından sonra, her sınıf için olasılıkları oluşturmak üzere çok sınıflı sınıflandırma için "softmax" katmanı kullanılmıştır. "Softmax" ile üretilen olasılıklar, eğitim aşaması sırasındaki hata değerini hesaplamak ve test aşamasında tahmin edilen sınıfı bulmak için kullanılmıştır.

2.5.3. Önerilen Ağ Mimarisinin Eğitilmesi

Çalışmada, sınıflandırma problemlerinde yaygın olarak kullanılan çapraz entropi hata fonksiyonu kullanılmıştır. Çapraz entropi hatası 11 sınıflı seröz hücre sınıflandırma probleminde eğitim seti üzerinde aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$L(\hat{y}, y) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K y_j^{(i)} \log(\hat{y}_j^{(i)}) \quad (2.20)$$

$$\hat{y}_j^{(i)} = \frac{e^{z_j^{(i)}}}{\sum_{k=1}^{11} e^{z_k^{(i)}}} \quad (2.21)$$

Burada, $\hat{y}$ ağ çıkışında elde edilen sınıf skorlarını, y gerçek sınıfı, N örnek sayısını, ve K ise sınıf sayısını ifade etmektedir.

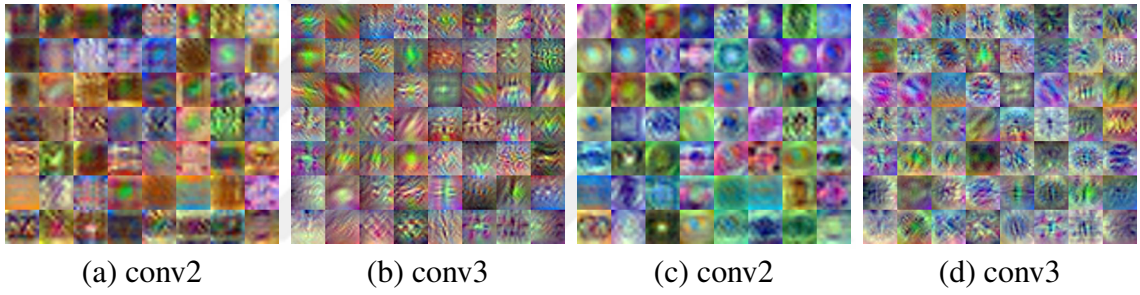
Hata fonksiyonuna göre ağırlık değerlerinin güncellenmesi için SGDM optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Öğrenme katsayısı 0.001 ve momentum ise 0.9 olarak ayarlanmıştır. Mini-paket boyutu 16, maksimum epok sayısı ise 30 olarak seçilmiştir.

2.5.4. Karşılaştırmada Kullanılan CNN Mimarilerinin Eğitilmesi

Seröz hücre veri seti az sayıda örnek içerdiğinden aşırı uyum problemini önlemek amacıyla transfer öğrenme kullanılmıştır. Transfer öğrenme, başka bir sınıflandırma görevinde öğrenmeyi geliştirmek için büyük etiketli veri setinde önceden eğitilmiş model ile öğrenilen bilginin kullanılmasıdır.

Önceden eğitilmiş CNN'lerin transfer öğrenme prosedürü iki ana bölümden oluşmaktadır: önceden eğitilmiş CNN'lerin kurulması ve ince ayar aşaması. Çalışmada, önerilen modelin performans değerlendirmesi için popüler CNN mimarilerinden AlexNet, GoogleNet, ResNet ve DenseNet ile transfer öğrenme ile performans karşılaştırması

yapılmıştır. Bu ağ mimarileri, 1000 sınıfa ait yüz binlerce görüntüyü içeren ImageNet [150] alt kümesi üzerinde eğitilmişlerdir. Transfer öğrenme için önceden eğitilmiş tüm mimarilerinin son FC katmanındaki nöron sayısının (1000), yeni sınıflandırma görevindeki sınıf sayısına göre değiştirilmesi gerekmektedir. Çalışmada kullanılan seröz hücre veri seti 11 sınıflı olduğundan son FC katmanındaki nöron sayısı 11 olarak değiştirilmiştir. Daha sonra CNN ağları seröz hücre veri seti üzerinde ince ayarlanmıştır. Çalışmada transfer öğrenme kullanımının ağı eğitime etkisini göstermek için Şekil 2.13'te ResNet'in ikinci ve üçüncü katmanına ait konvolüsyon filtreleri görselleştirilmiştir. Şekil 2.13(a-b) transfer öğrenimi olmadan ImageNet üzerinde eğitilmiş ResNet ağının konvolüsyon filtrelerini, Şekil 2.13(c-d) ise transfer öğrenme uygulandıktan sonra elde edilen filtre ağırlıklarını göstermektedir. Şekil 2.13(a-b)'de bazı bulanık filtrelerin öğrenildiği görülürken Şekil 2.13(c-d)'de hücre görüntü detaylarının ince ayar yoluyla öğrenildiği görülmektedir.



Şekil 2.13. ResNet modelinin ikinci (conv2) ve üçüncü (conv3) katman konvolüsyon filtrelerinin transfer öğrenme yoluyla ince ayar uygulanmadan önce (a-b) ve uygulandıktan sonra (c-d) görselleştirilmesi

Eğitim epok sayısı her bir model için ayrı ayrı test edilerek 40 olarak belirlenmiştir. Eğitim sürecinde çapraz entropi hata fonksiyonu kullanılmıştır. Çapraz entropi hatası eğitim seti üzerinde Eşitlik 2.20 ve 2.21 ile hesaplanmıştır. Hata fonksiyonuna göre ağırlık değerlerinin güncellenmesi için SGDM optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Mini-paket boyutu sırasıyla AlexNet için 64, GoogleNet için 128, ResNet için 32 ve DenseNet için 16 olarak belirlenmiştir. Tüm modeller için optimum öğrenme katsayısı 0.001, momentum ise 0.9 olarak belirlenmiştir. Tüm ağ modellerinin eğitimi MATLAB ortamında NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti GPU kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR VE İRDELEME

Bu bölümde seröz efüzyon sitopatolojisinde makine öğrenmesine dayalı bilgisayar destekli tanı aşamalarında gerçekleştirilen deneylerden elde edilen görsel ve sayısal bulgular irdelenerek, literatürde bu alanda mevcut çalışmalarla performans karşılaştırması yapılacaktır. Önerilen yöntemler seröz efüzyon sitopatolojisinde bilgisayar destekli tanı problemlerine ayrı ayrı çözüm getirmeyi amaçlamaktadır. Önerilen yöntemlerden elde edilen bulgular ve literatürde mevcut çalışmalarla karşılaştırması alt ana başlıklar altında incelenmiştir.

Tez çalışmasında sınıflandırma amacıyla kapsamlı veri seti oluşturulamadığından seröz efüzyon sitopatolojisi hücre görüntülerinden oluşan erişime açık veri setinden [171] yararlanılmıştır. Ön işlem, algılama ve segmentasyon aşamalarının her biri için özgün veri seti önerilmiş ve önerilen veri setlerinin analizi Bölüm 2’de ilgili alt başlıklarda verilmiştir. Dolayısıyla bu bölümde tekrar veri seti analizi gerçekleştirilmemiştir.

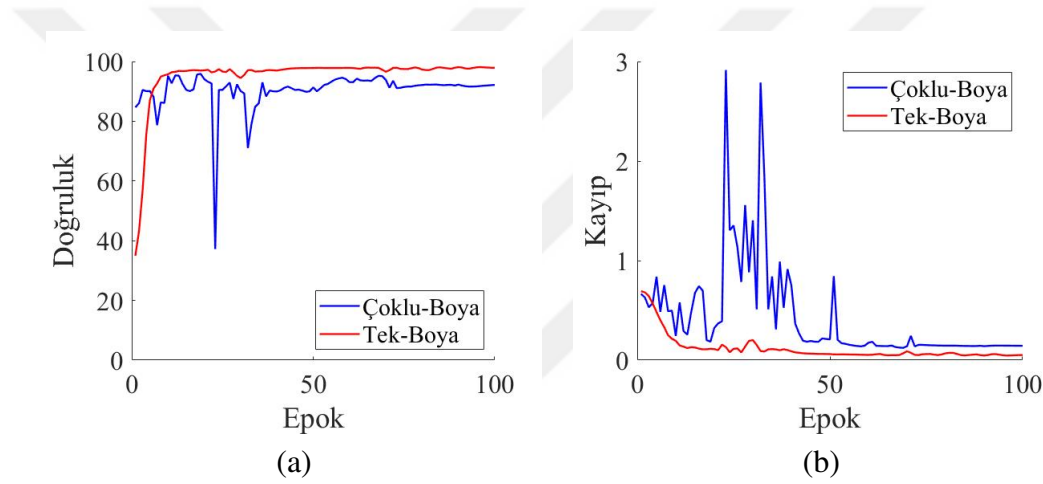
3.1. Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Artık Öğrenme Tabanlı Boya Normalizasyonu Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar

3.1.1. Tek-Boya ve Çoklu-Boya Kullanımının Ağın Eğitimi Üzerindeki Etkisi

Sitopatolojik değerlendirmede, uzman patologlar Şekil 1.9’da verilen birçok renk değişimine sahip patolojik görüntülerde bilgi birikimi ve tecrübelerinden dolayı kolayca tanı koyabilmektedir. Ancak sitopatolojik görüntülerin otomatik analizinde meydana gelebilecek tüm renk değişimlerinde görüntüleri yüksek başarı ile segment edebilecek bir yöntem önermek zordur. Çünkü, patolojik görüntülerde aynı boya kullanılsa bile, hücre yapılarının farklı fizyolojik özelliklerinden dolayı hücreleri farklı renklerde boyayabilmektedir. Eğitim setine tüm boyalara ait görüntülerin eklenmesi, önerilen çekirdek segmentasyonu yönteminin ilgili görüntülerde yüksek başarı göstermesini sağlamakla birlikte ağın öğrenmesi için gereken iterasyon sayısını da önemli ölçüde artıracaktır. Ayrıca bahsedilen hücre yapılarının fizyolojik özelliklerinin etkisiyle yöntem yine de küçük bir değişikliğe karşı negatif sonuçlar doğurabilecektir.

Örneğin; Şekil 3.1, çalışmada çekirdek segmentasyonu amacıyla kullanılan FCN ağının tek-boya (Giemsa) ile boyanmış görüntülerle ve çoklu-boya (Giemsa, PAP-1, PAP-2) ile

boyanmış görüntülerle 100 epok süresince eğitilmesi sonucunda elde edilen validasyon doğruluğunu ve kayıp değişimini göstermektedir. Şekil 3.1(a)'da validasyon doğruluğunun, eğitimde tek-boya kullanımı durumunda çoklu-boya kullanımı durumuna göre eğitim süresi boyunca %100'e daha hızlı bir şekilde yakınsadığı görülmüştür. Aynı şekilde Şekil 3.1(b)'de kayıp değerinin de 0'a daha hızlı şekilde yakınsadığı görülmüştür. Tek-boya kullanımında 100 epok sonucunda elde edilen %97.89 validasyon doğruluğu çoklu-boya kullanımında %92.15 olarak elde edilmiştir. Tek-boya kullanımında elde edilen 0.0514 validasyon kaybı ise çoklu-boya kullanımında 0.1441 olarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar tüm boyaların eğitim aşamasına katılmasının hem eğitim süresini artırdığını hem de elde edilen validasyon doğruluğunu ve kaybını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.



Şekil 3.1. Tek-boya ve çoklu-boya kullanımının FCN ağının eğitiminde (a) doğruluk ve (b) kayıp değişimi üzerinde etkisi

3.1.2. Önerilen Boya Normalizasyonu Yönteminin Çekirdek Segmentasyonu Performansı Üzerindeki Etkisi

Biyomedikal görüntülerde önerilen boya normalizasyon yöntemlerinin performans analizi genellikle iki şekilde gerçekleştirilmektedir [60]. Birincisinde; veri setinde aynı numunenin hedef ve kaynak boya ile boyanmış görüntüleri mevcut ise önerilen yöntem ile normalize edilmiş kaynak görüntünün hedef görüntü ile renk benzerliği hesaplanmaktadır. İkincisinde ise; önerilen boya normalizasyonu yönteminin sitopatoloji görüntülerinin otomatik analizi yaklaşımlarına etkisi araştırılmaktadır. Tez çalışmasında oluşturulan veri setinde aynı plevral efüzyon numunesinin hem PAP hem de Giemsa kimyasal boyası ile boyanmış

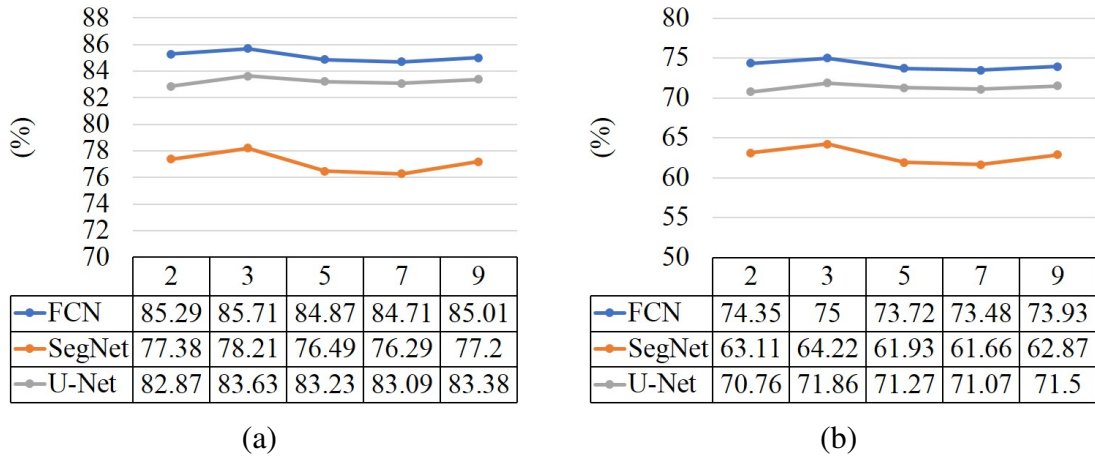
görüntüleri bulunmamaktadır. Bu nedenle, önerilen yöntemin performans analizi, yöntemin görüntü analizi algoritmalarının başarısı üzerindeki etkisiyle belirlenmiştir. CAD’de en kritik adım çekirdek algılama ve segmentasyonudur. Çünkü, çekirdek hücrelerdeki morfolojik değişiklikler ve anormallikler ile birlikte malignite seviyesi hakkında önemli bilgi sağlamaktadır [51].

Otomatik görüntü analizi çalışmalarında çekirdek segmentasyonu Şekil 1.21’de verilen, gürültü, boya ve yağ artefaktları, hücre morfolojisindeki çeşitlilik, başarısız otomatik odaklama ve hücrelerin üst üste gelmesi gibi karmaşıklıklar nedeniyle zorlu bir problem olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, önerilen boya normalizasyonu yönteminin, çekirdek segmentasyonu yöntemlerinin performansı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek segmentasyonu amacıyla FCN, SegNet ve U-Net olmak üzere 3 adet FCNN mimarisi kullanılmıştır. Bu mimariler makine öğrenmesinde popüler olmalarından ve çeşitli tıbbi görüntü segmentasyon problemlerine adapte edildiklerinde iyi performans gösterdiklerinden dolayı seçilmişlerdir [46, 48, 178].

Önerilen boya normalizasyonu yöntemi mimarisi oluşturulurken öncelikle farklı ağ derinliklerinin segmentasyon performansına etkisi incelenmiştir. Bu amaçla ağ derinliği N sırasıyla 2, 3, 5, 7 ve 9 olarak seçilerek FCN, SegNet ve U-Net yöntemlerinin segmentasyon performansına etkisi Jaccard ve Dice benzerlik katsayısı performans kriterleri açısından Şekil 3.2’deki gibi karşılaştırılmıştır. N derinlikten her biri, Şekil 2.1’de gösterildiği gibi art arda gelen konvolüsyon (Conv) katmanı, BN katmanı, ve LReLU katmanı anlamına gelmektedir. Şekil 3.2’de gösterildiği gibi önerilen model N=3 derinliğe sahip olduğunda yöntemlerin Jaccard ve Dice açısından en iyi performansa sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca derinliğin artması performans düşüşüne neden olmakla birlikte ağın karmaşıklığını artırmaktadır. Bu sonuçlardan yola çıkarak bu çalışmada ağ derinliği N=3 olarak seçilmiştir.

Tablo 3.1’de öncelikle, PAP-1 ve PAP-2 boyalarına ön işlem adımı olarak önerilen boya normalizasyon yöntemi uygulanmadan önce yalnızca Giemsa boyası ile eğitilmiş FCN, SegNet ve U-Net segmentasyon yöntemleri ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar özellikle U-Net ağının renk değişimlerine karşı oldukça az duyarlı olduğunu göstermektedir. Önerilen boya normalizasyonu (BN) yöntemi bu segmentasyon yöntemlerine ön işlem olarak uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları ise BN+FCN, BN+SegNet ve BN+U-Net olarak verilmiştir.

Yöntemlerin segmentasyon performansı, Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Dice, ve Jaccard ölçütleri kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar incelendiğinde her iki boyada da önerilen



Şekil 3.2. Önerilen boya normalizasyonu mimarisinin farklı ağ derinliklerinin segmentasyon yöntemlerinin performansına (a) Dice (%) ve (b) Jaccard (%) ölçütleri açısından etkisi

Tablo 3.1. Önerilen boya normalizasyon yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra çekirdek segmentasyon yöntemlerinin plevral efüzyon sitopatoloji veri seti üzerinde performansı (%)

Boya	Yöntem	Dice	Jaccard	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük
PAP-1	FCN	75.23	60.29	95.64	63.52	99.38
	BN+FCN	86.13	75.64	96.93	91.49	97.56
	SegNet	73.11	57.62	92.42	98.71	91.69
	BN+SegNet	77.60	63.39	94.15	97.13	93.80
	U-Net	14.11	7.59	76.96	18.15	83.81
	BN+U-Net	82.62	70.39	96.24	85.71	97.46
PAP-2	FCN	27.57	15.99	90.02	16.04	99.96
	BN+FCN	74.85	59.80	92.22	97.73	91.48
	SegNet	48.51	32.02	90.77	36.70	98.03
	BN+SegNet	67.31	50.72	88.88	96.65	87.83
	U-Net	10.31	5.44	82.20	8.64	92.09
	BN+U-Net	74.19	58.97	93.14	83.25	94.47

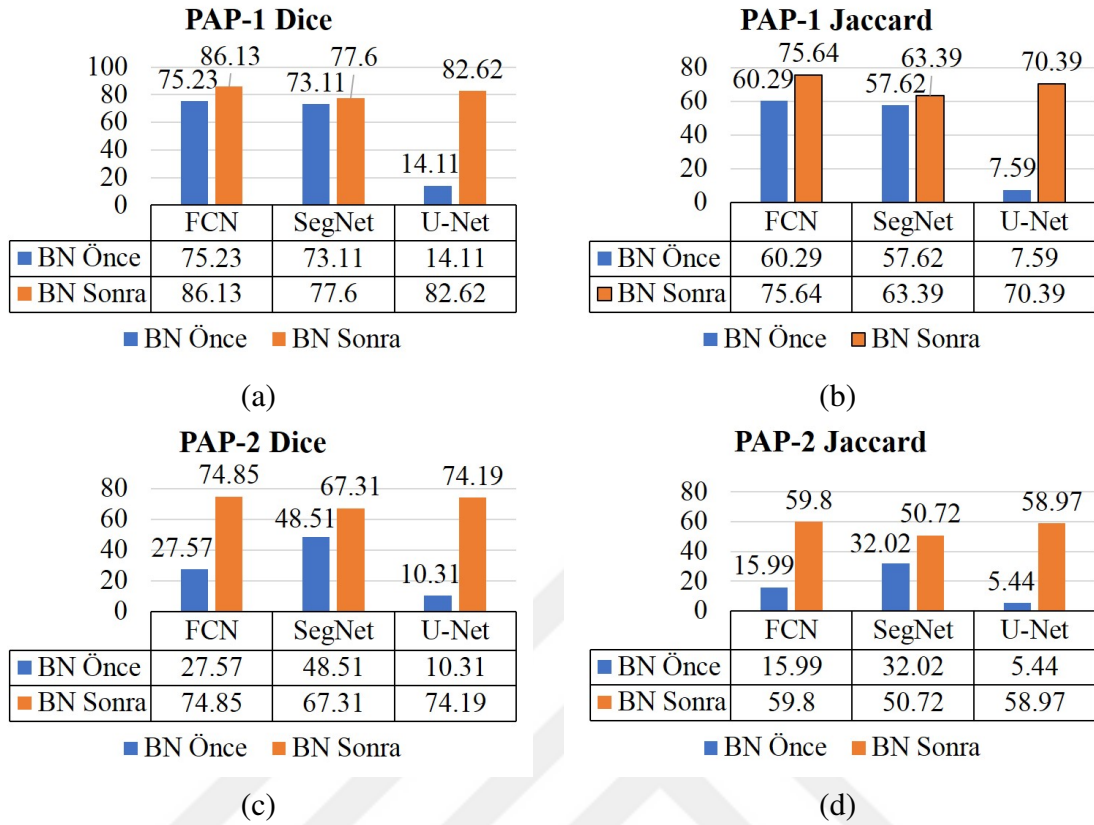
boya normalizasyonu yönteminin segmentasyon yöntemlerinin başarılarını önemli oranda artırdığı görülmüştür. Örneğin; PAP-1 boyasında önerilen boya normalizasyon yönteminin FCN, SegNet, U-Net ağları ile elde edilen segmentasyon doğruluğunu sırasıyla %1.29, %1.73, ve %19.28 kadar artırdığı görülmüştür. Yüksek duyarlılık değeri, çekirdeğe ait piksellerin yüksek oranda doğru sınıflandırıldığı diğer bir deyişle FN sayısının az olduğu anlamına gelmektedir. Yüksek özgüllük değeri ise, çekirdek olmayan piksellerin düşük oranda çekirdek olarak sınıflandırıldığı diğer bir deyişle FP sayısının az olduğu anlamına gelmektedir. Tablo

3.1’de önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce duyarlılık değerlerinin oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bunun sebebi, çekirdeğe ait piksellerin yanlışlıkla arka plan olarak sınıflandırılması dolayısıyla FN sayısının yüksek olmasıdır. Önerilen yöntem uygulandıktan sonra çekirdeğe ait piksellerin doğru sınıflandırılması ile duyarlılık değerlerinin yüksek oranda iyileştirildiği görülmüştür. Ayrıca özgüllük değerlerinin yöntem uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebebi ise her iki durumda da FP sayısının düşük olması ve çekirdek olmayan piksellerin yüksek oranda doğru sınıflandırılmasıdır.

DN sayısını dikkate almayan benzerlik ölçütlerinin daha iyi performans gösterdiği bilindiğinden çalışmada Dice ve Jaccard benzerlik katsayıları, elle işaretlenmiş kesin referans bölgelerle segment edilen çekirdek bölgeleri arasındaki benzerliği ölçmek amacıyla kullanılmıştır. Önerilen yöntemin segmentasyon performansına etkisinin daha net anlaşılabilmesi amacıyla Şekil 3.3’te Jaccard ve Dice performans ölçütleri grafiksel olarak ayrıca verilmiştir. Şekil 3.3’te de görüldüğü gibi önerilen yöntemin her iki boyada da segmentasyon performansı kesin referansa daha yakın elde edilmiştir. Örneğin; önerilen yöntem PAP-1 boyasında FCN yöntemi ile elde edilen Dice performansını %10.9, Jaccard performansını ise %15.35 kadar iyileştirirken, PAP-2 boyasında ise Dice performansını %47.28, Jaccard performansını ise %43.81 kadar iyileştirmiştir.

Şekil 3.4-3.9’da, önerilen yöntem uygulanmadan önce FCN, SegNet ve U-Net segmentasyon yöntemleri ile elde edilen sonuçlar, boya normalizasyonu uygulandıktan sonra elde edilen sonuçlarla birlikte gösterilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, yalnızca Giemsa boyası ile eğitilmiş segmentasyon yöntemleri PAP-1 ve PAP-2 boyalarına direkt olarak uygulandığında başarılarının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Özellikle segmentasyon yöntemlerinin PAP-2 boyasında elde ettikleri çekirdek segmentasyon sonuçları gözle görülür derecede düşüktür. Ancak, önerilen yöntem ön işlem olarak uygulandığında, segmentasyon başarısının belirli bir dereceye kadar arttırılabileceği gözlenmiştir. Bunun nedeni, çalışmada kullanılan görüntülerin bulanıklığının birbirinden farklı olması ve eğitimde kullanılan görüntülerin en düşük bulanıklığa sahip görüntüler olmasıdır.

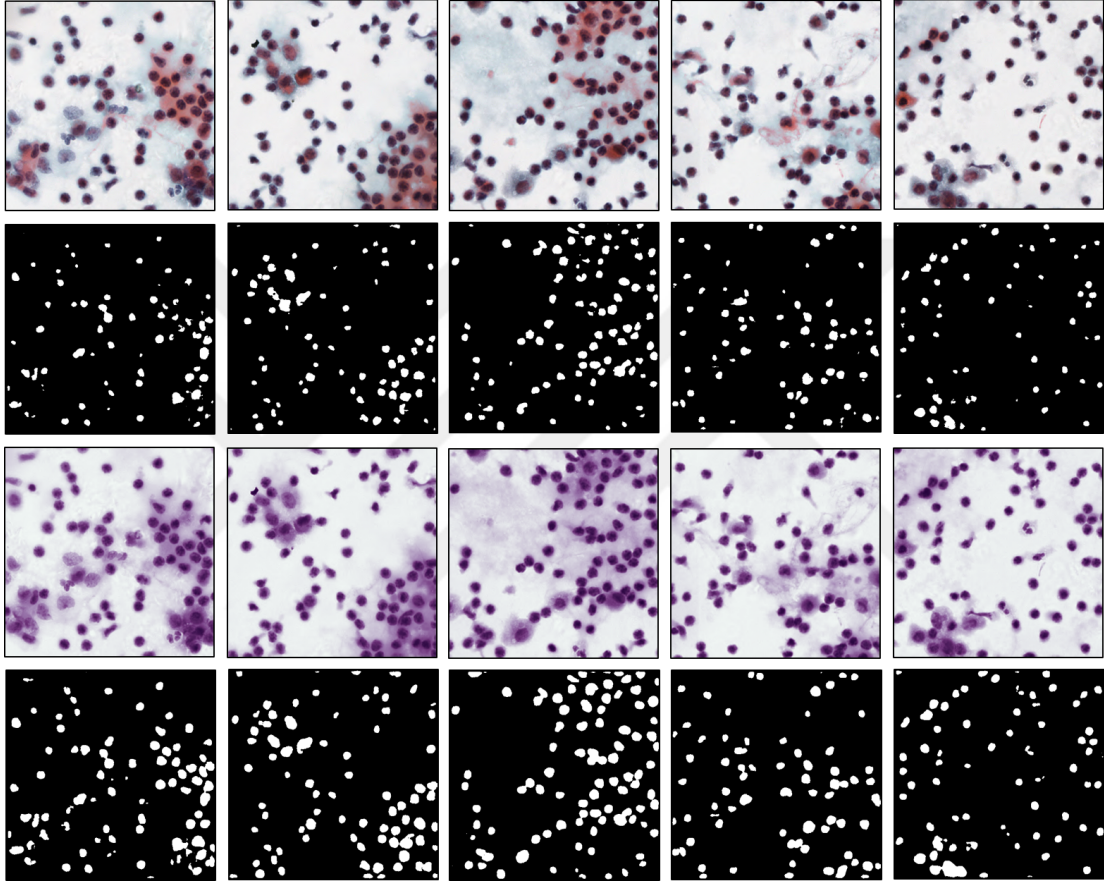
Çalışmada, bulanıklığı ölçmek amacıyla, [179] referans nolu çalışmada önerilen bulanıklık metriği kullanılmıştır. Bulanıklık metriğinin hesabı Ek 1’de açık bir şekilde verilmektedir. Metrik çıkış değerleri [0-1] arasındadır; 0 keskinliği ve 1 bulanıklığı göstermektedir. Çalışmada bulanıklık metriği Giemsa, PAP-1 ve PAP-2 boyaları için sırasıyla 0.2719, 0.3501 ve 0.4259 olarak elde edilmiştir. Metrik değerleri veri setinde her tip boyaya



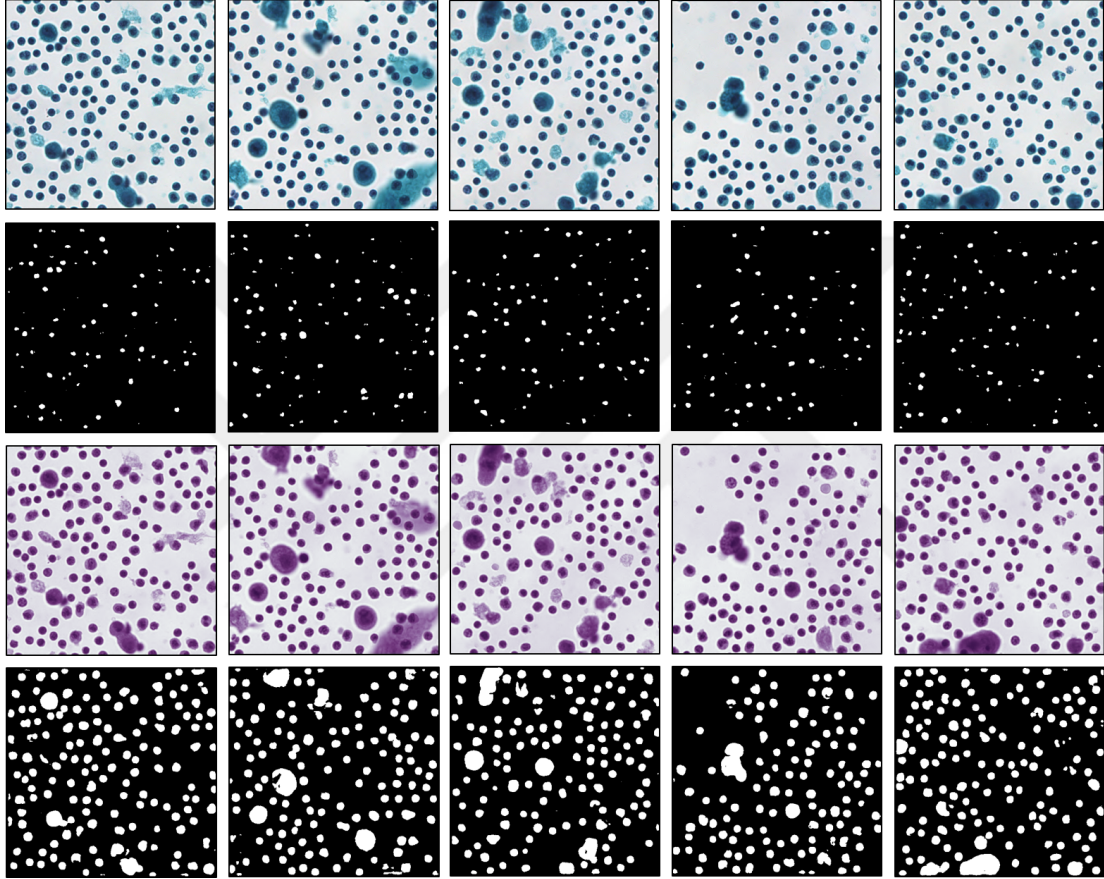
Şekil 3.3. Önerilen boya normalizasyon yöntemi PAP-1 (a-b) ve PAP-2 (c-d) boyalarına ön işlem olarak uygulanmadan önce ve ön işlem olarak uygulandıktan sonra segmentasyon yöntemlerinin performansının Dice (a-c) ve Jaccard (b-d) ölçütleri açısından değişimi

ait 40 görüntü için hesaplanan bulanıklık değerlerinin ortalaması alınarak elde edilmiştir. Elde edilen bulanıklık değerleri, PAP-2 boyasında elde edilen sonuçların PAP-1 boyasına göre oldukça düşük olmasının ve belirli bir dereceye kadar iyileştirilebilmesinin sebebini açıklamaktadır.

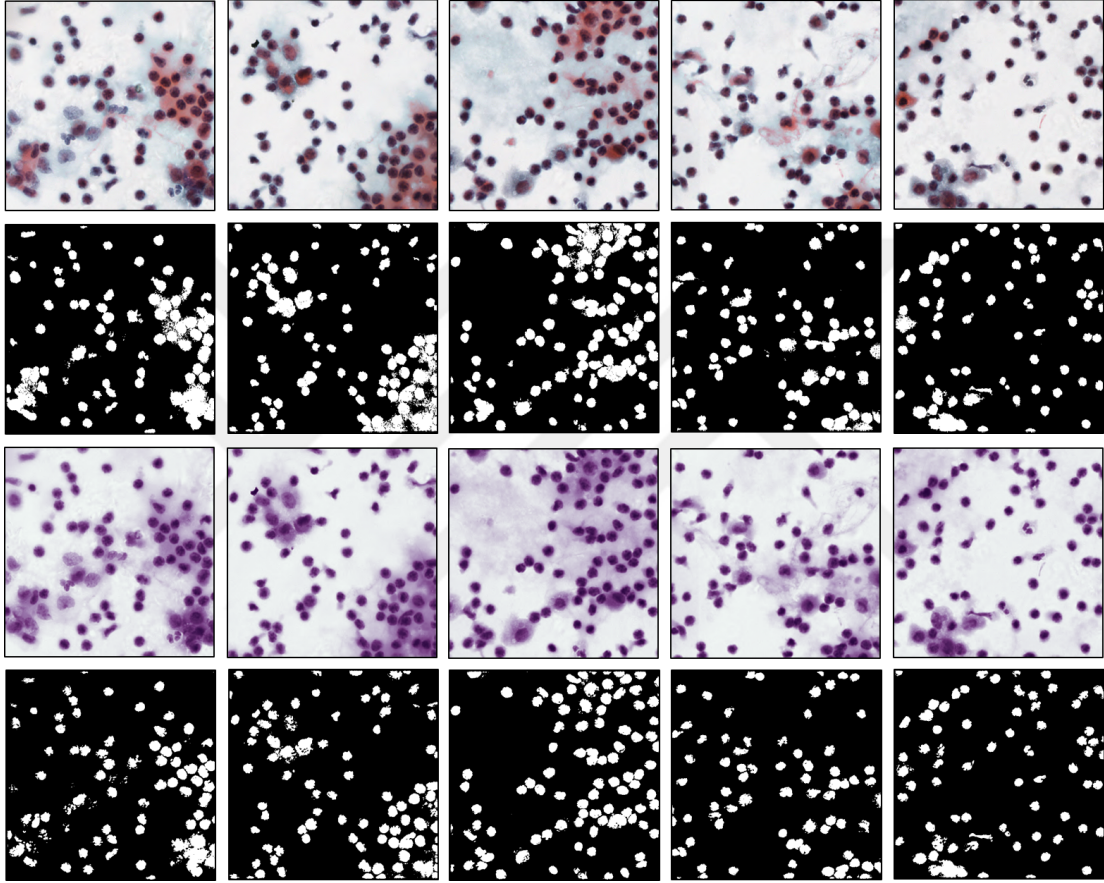
Şekil 3.10'da, önerilen yöntemin, kesin referans çekirdek bölgesi sınırlarına ve boya normalizasyonu uygulanmadan FCN, SegNet ve U-Net yöntemleri ile elde edilen çekirdek sınırlarına kıyasla birkaç örnek çekirdek segmentasyon sonuçları gösterilmektedir. Sonuçlar incelendiğinde, özellikle PAP-2 boyasında (d-f), önerilen boya normalizasyon yöntemi uygulanmadığında yöntemler ile segment edilen çekirdek bölgelerine ait piksellerin oldukça az sayıda olduğu görülürken önerilen yöntem uygulandığında, segmentasyon sonuçlarının kesin referansa yaklaştığı görülmektedir. PAP-1 boyasında boya normalizasyonu uygulanmadan önce Şekil 3.10(c)'de görülen boya artefaktları çekirdek olarak segment edilirken boya normalizasyonu uygulandıktan sonra artefaktların elimine edildiği görülmüştür.



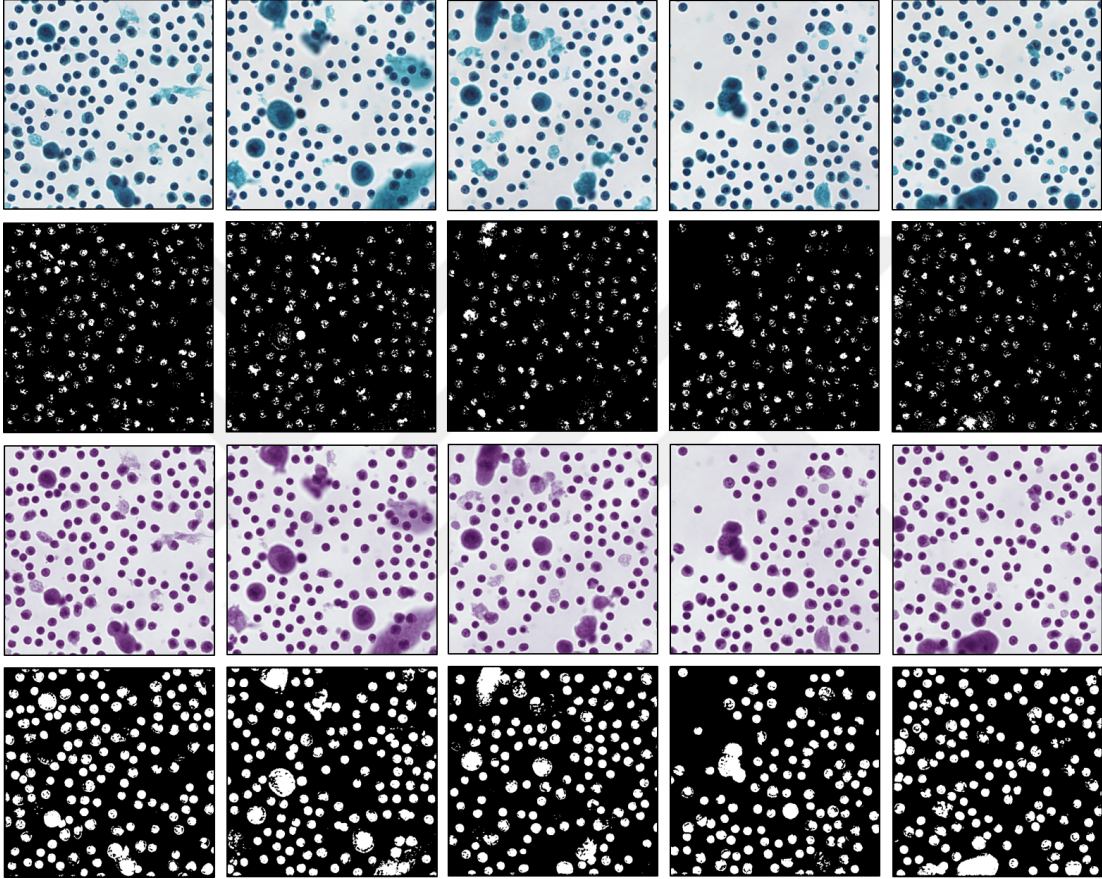
Şekil 3.4. FCN yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-1 boyasında FCN ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-1 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu



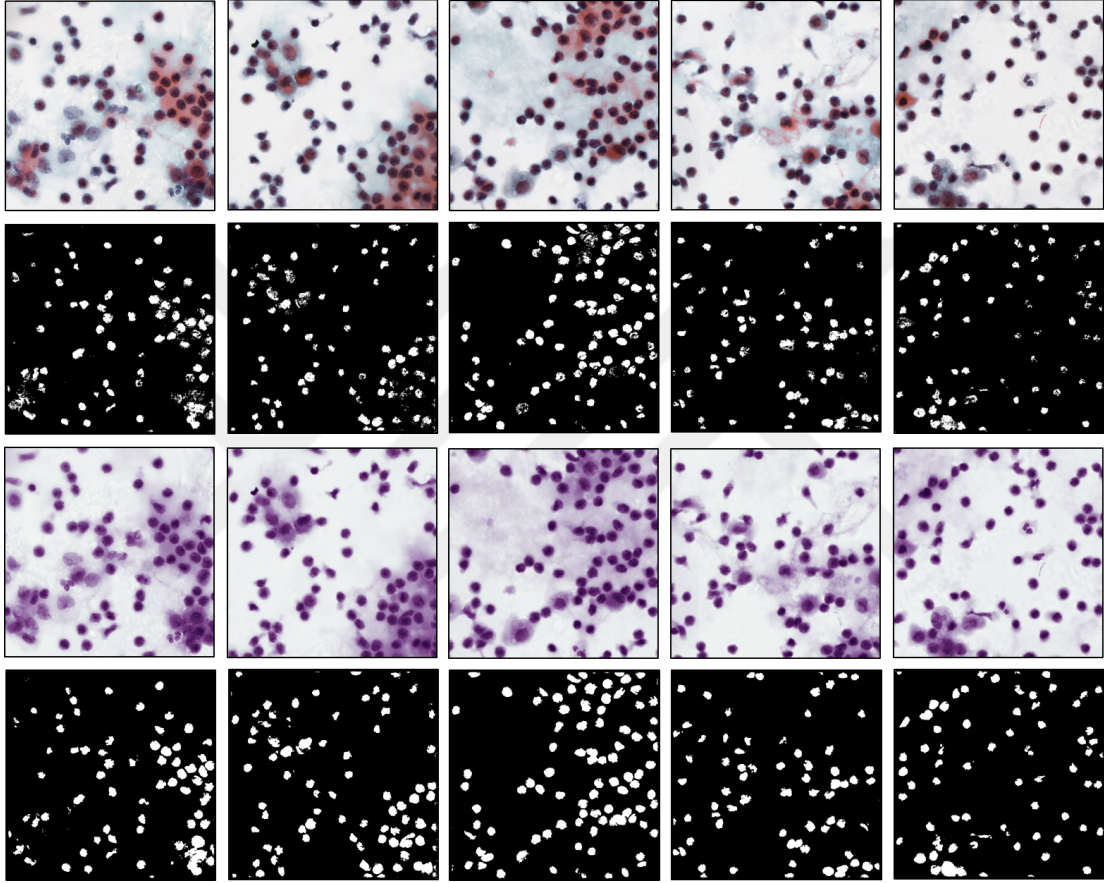
Şekil 3.5. FCN yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-2 boyasında FCN ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-2 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu



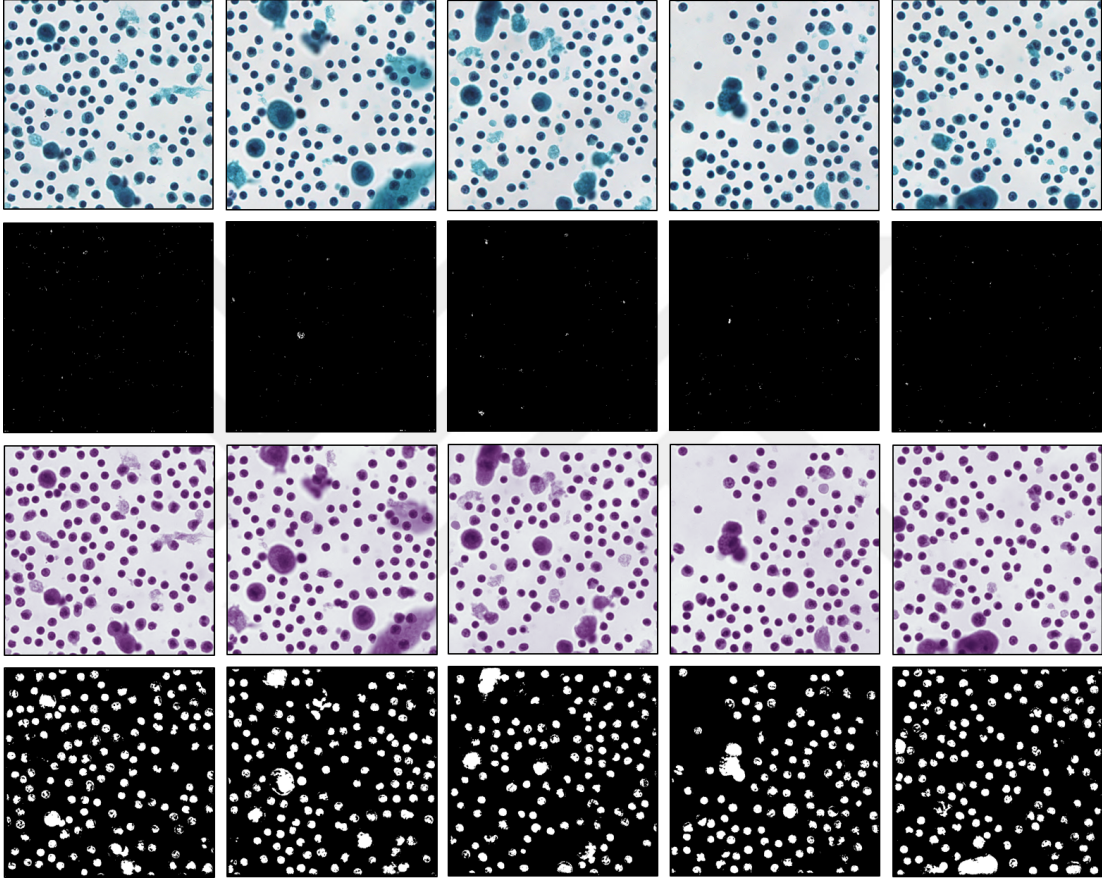
Şekil 3.6. SegNet yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-1 boyasında SegNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-1 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu



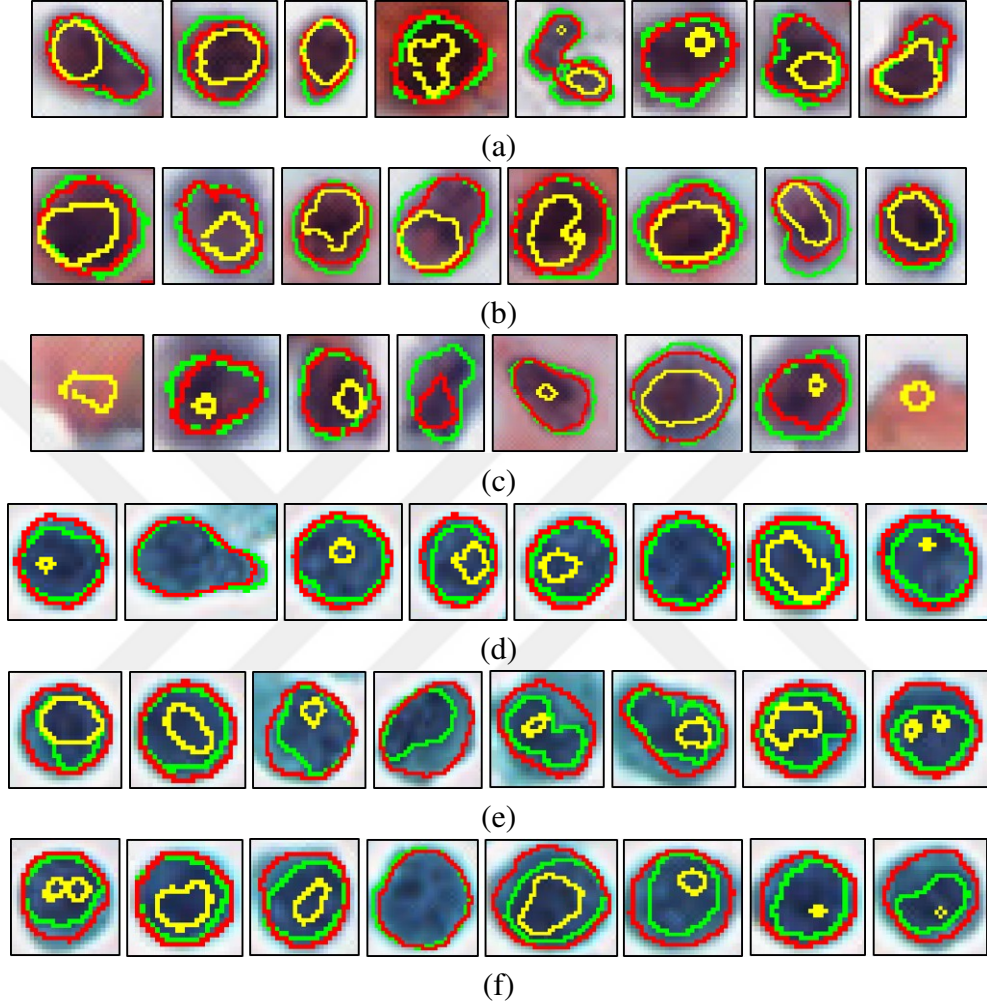
Şekil 3.7. SegNet yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-2 boyasında SegNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-2 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu



Şekil 3.8. U-Net yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-1 boyasında UNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-1 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu



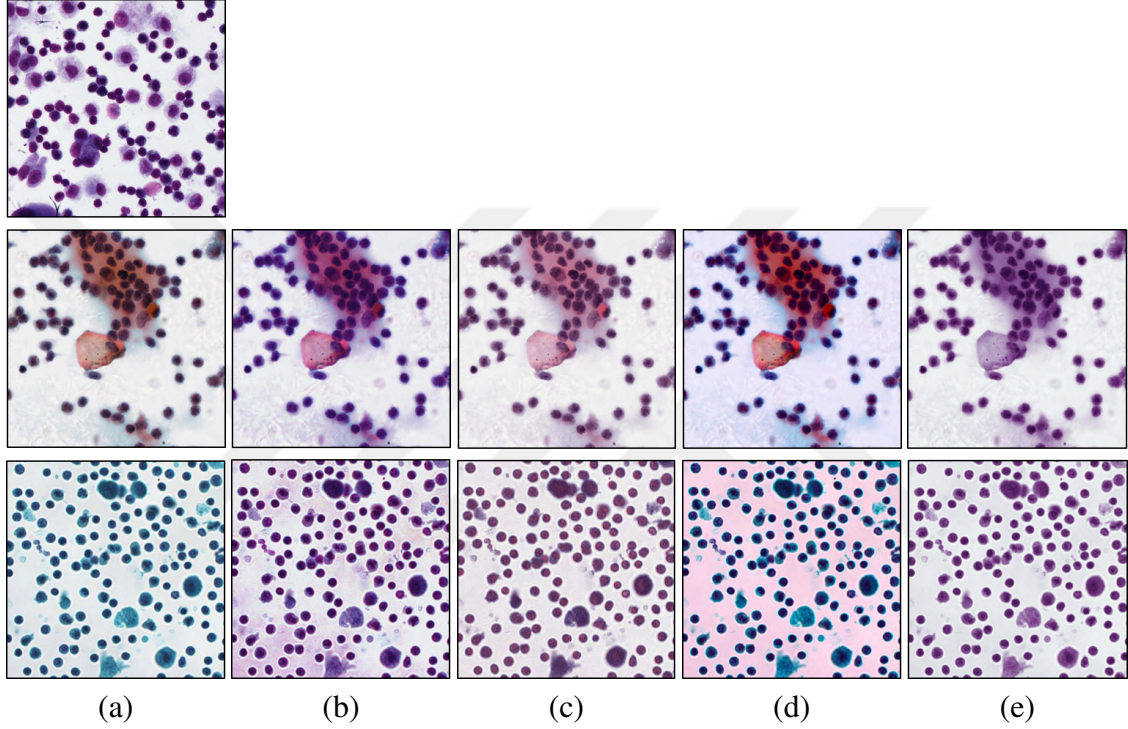
Şekil 3.9. U-Net yöntemine önerilen boya normalizasyonu yöntemi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra PAP-2 boyasında UNet ile elde edilen çekirdek segmentasyonu sonuçları. Yukarıdan aşağıya: PAP-2 boyanmış görüntü, önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu, önerilen yöntem ile normalize edilmiş görüntü, önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek segmentasyonu sonucu



Şekil 3.10. Her iki boyada önerilen boya normalizasyon yönteminin segmentasyon sonuçlarına etkisi. (a-c) PAP-1 boya normalizasyonu ile ve (d-f) PAP-2 boya normalizasyonu ile sırasıyla FCN, SegNet ve U-Net segmentasyon yöntemlerinin başarısına etkisini göstermektedir. Sırasıyla yeşil renk; kesin referans çekirdek sınırlarını, sarı renk; önerilen yöntem uygulanmadan önce elde edilen segmentasyon sonucunu, kırmızı renk ise; önerilen yöntem uygulandıktan sonra elde edilen segmentasyon sonucunu göstermektedir

3.1.3. Önerilen Boya Normalizasyonu Yönteminin Literatürdeki Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması

Önerilen yöntemin performansı, literatürde yaygın kullanılan üç yöntemin performansı ile karşılaştırılmıştır: RGB Histogram Spesifikasyonu, Macenko vd. [58] ve Reinhard vd. [62]. Farklı yöntemlerle gerçekleştirilen boya normalizasyonu sonuçları Şekil 3.11’de gösterilmiştir.



Şekil 3.11. Önerilen yöntem ile literatürdeki birkaç boya normalizasyonu yönteminin karşılaştırmalı sonuçları (a) yukarıdan aşağıya: şablon görüntü, sırasıyla PAP-1 ve PAP-2 ile boyanmış orjinal görüntüler, (b) RGB Histogram Spesifikasyonu [180], (c) Macenko vd. [58], (d) Reinhard vd. [62], ve (e) önerilen yöntem ile elde edilen boya normalizasyonu sonuçları

Şekil 3.11(a)’da yukarıdan aşağıya sırasıyla: şablon görüntü, PAP-1 ile boyanmış kaynak görüntü ve PAP-2 ile boyanmış kaynak görüntü verilmiştir. Şablon görüntü, normalizasyon yöntemlerinin gerektirdiği parametrelerin çıkarılması için kullanılmaktadır. Sırasıyla Şekil 3.11(b) RGB Histogram Spesifikasyonu, Şekil 3.11(c) Macenko vd. [51], Şekil 3.11(d) Reinhard vd. [55], ve Şekil 3.11(e) önerilen yöntem ile elde edilen boya normalizasyonu sonuçlarını göstermektedir. Elde edilen normalizasyon sonuçları incelendiğinde Reinhard vd. [62] yönteminin, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında şablon görüntüye göre daha fazla renk değişimine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, tez çalışmasında

önerilen yöntem ile elde edilen sonuçların şablon görüntü ile en yüksek renk benzerliğine sahip olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada, önerilen boya normalizasyon yöntemi uygulandıktan sonra elde edilen görüntülerin gerçek referans Giemsa boyası ile boyanmış görüntülere benzerliğinin hesaplanması amaçlanmıştır. Bu amaçla; önerilen yöntem uygulanarak normalize edilmiş renkli görüntü ve Giemsa ile boyanmış şablon görüntüler arasında Eşitlik 1.46 ile Öklid uzaklığı hesaplanmıştır. En düşük uzaklığa sahip görüntü kesin referansa yani şablon görüntüye en yakın görüntü olarak belirlenmiştir. Çalışmada, insan renk duyularına göre istatistiksel özelliklere daha fazla odaklanan en yaygın renk uzayları RGB, CIELAB ve CIELUV kullanılmıştır. Tablo 3.2’de önerilen yöntem ile karşılaştırılan diğer üç yöntemin, RGB, CIELAB ve CIELUV renk uzaylarında Öklid Uzaklığına göre renk benzerliğinin karşılaştırılması verilmiştir. Tabloda verilen uzaklık değerleri veri setinde her tip boyaya ait 40 görüntü için elde edilen uzaklık değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.2. Önerilen yöntem ile diğer boya normalizasyon yöntemlerinin farklı renk uzaylarında Öklit uzaklığına bağlı olarak renk benzerliklerinin karşılaştırılması

Boya	Yöntem	RGB	CIELAB	CIELUV
PAP-1	Macenko et al. [58]	5.7094	2.8533	0.0306
	Reinhard et al. [62]	17.1165	5.2563	0.0687
	RGB Histogram Specification	13.9202	5.0205	0.0597
	Önerilen Yöntem	4.2748	1.5620	0.0077
PAP-2	Macenko et al. [58]	8.7433	4.6512	0.0296
	Reinhard et al. [62]	14.8601	4.8535	0.0616
	RGB Histogram Specification	13.8591	4.9179	0.0593
	Önerilen Yöntem	2.2680	1.0240	0.0209

Şekil 3.11(d)’de görülen Reinhard vd. yönteminin şablon görüntü ile RGB renk uzayında hesaplanan Öklit uzaklığı 17.1165 iken önerilen yöntemde ise bu uzaklığın 4.2748 olduğu görülmüştür. Bu durum, elde edilen uzaklık değerlerinin görsel sonuçlar ile tutarlı olduğunu göstermiştir. Önerilen yöntem uygulanarak normalize edilmiş görüntülerin diğer renk uzaylarında da, Giemsa ile boyanmış şablon görüntülerle daha fazla renk benzerliğine sahip olduğu görülmüştür. Önerilen yöntem ile en yakın benzerlik sonucu sırasıyla Macenko vd. ve RGB Histogram Spesifikasyonu yöntemleri ile elde edilmiştir. Şekil 3.11(b)’de çekirdek bölgelerindeki renk benzerliğinin daha fazla olduğu görülmesine rağmen arka plan bölgelerindeki gürültü oluşumu ölçüm sonucunu olumsuz etkilemiştir. Şekil 3.11(c)’de ise

arka plan bölgelerindeki gürültü oluşumunun düşük olması sebebiyle şablon görüntüye daha yakın sonuçlar elde edilmiştir.

3.2. Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Tamamen Konvolüsyonel Sinir Ağları Topluluğuna Dayalı Otomatik Çekirdek Segmentasyonu Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar

Bu bölümde ilk olarak, plevral efüzyon sitopatolojisinde önerilen ağ topluluğu modelinin performansı, FCNN tabanlı popüler segmentasyon yöntemleri ve Çoğunluk Oylama algoritması ile nicel ve nitel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca, önerilen ağ mimarisinde birçok ağ parametresi değiştirilerek segmentasyon performansına etkisi araştırılmıştır. Son olarak, elde edilen sonuçlar daha önce plevral efüzyon sitopatolojisinde yayınlanan önceki çalışmaların [97, 98, 99] sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Nicel olarak, Tablo 3.3'te, popüler FCNN yöntemlerinden olan FCN, SegNet, U-Net ağ mimarileri ile önerilen topluluk ağ mimarisinin segmentasyon performansı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ayrıca, literatürde yaygın olarak kullanılan çoğunluk oylama topluluk yöntemi ile performans karşılaştırması gerçekleştirilmiştir. Bu karşılaştırma, derin öğrenmeye dayalı topluluk yöntemlerinin etkinliğini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çoğunluk oylama yönteminde, giriş görüntüsünün son piksel sınıfı etiketleri, her bir FCNN ağı tarafından elde edilen sınıfların çoğunluğu olarak belirlenmektedir. Örneğin; FCNN1 x pikselini arka plan olarak sınıflandırdığında, FCNN2 ve FCNN3 çekirdek olarak sınıflandırırsa, çoğunluk oylama modeli x pikselini çekirdek olarak sınıflandırmaktadır [181]. Çoğunluk oylama modeli Eşitlik 3.1 ve 3.2'deki gibi uygulanmaktadır.

$$p_i' = \sum_{j=1}^m G(P_{ij}), \quad i = 1, \dots, n \quad (3.1)$$

$$G(P_{ij}) = \begin{cases} 1, & \text{if } p_{ij} = \max(FCNN_j(x)) \\ 0, & \text{diğer} \end{cases} \quad (3.2)$$

Burada, m ve n sırasıyla sınıflandırıcı sayısını ve sınıf sayısını göstermektedir. Bu şekilde, her bir FCNN ağı, giriş görüntüsündeki her bir x pikselini çekirdek veya arka plan olmak üzere tek bir sınıf etiketi ile oylamaktadır ve Eşitlik 3.1 ile bu oylar birleştirilmektedir. Bu modelde, her bir oy bireysel doğruluklarına bakılmaksızın aynı ağırlıkta ele alınmaktadır.

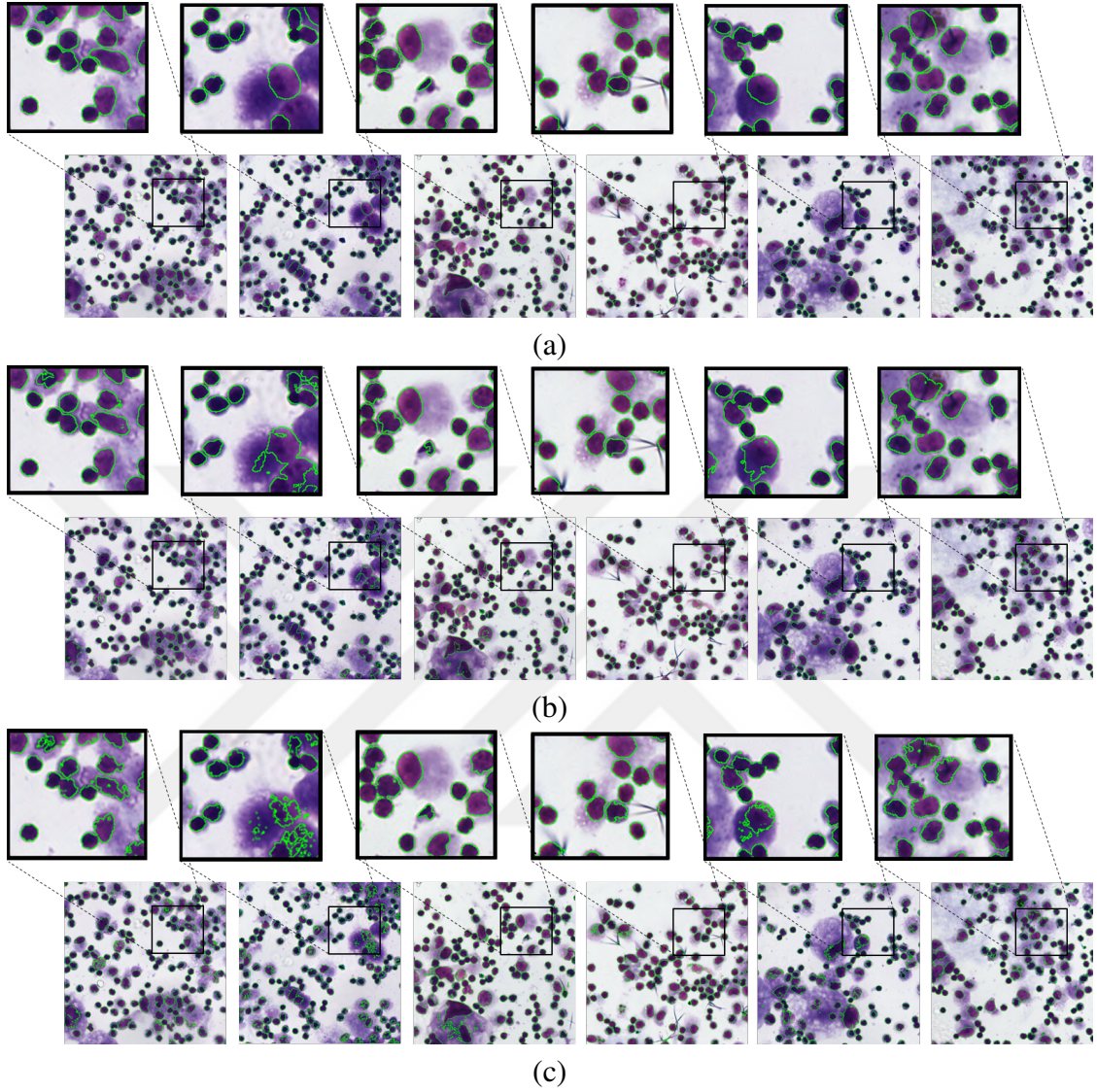
Tablo 3.3. Önerilen topluluk ağlarının FCN, SegNet ve U-Net ve çoğunluk oylama yöntemleri ile çekirdek segmentasyonu performans karşılaştırma sonuçları

Yöntem	Jaccard	Dice	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük
FCN	89.24	94.31	99.69	95.32	99.81
SegNet	86.71	92.88	99.59	97.99	99.64
U-Net	87.51	93.34	99.62	97.16	99.69
Çoğunluk Oylama	88.88	94.11	99.67	97.55	99.73
FCN+SegNet	90.12	94.80	99.71	97.01	99.79
SegNet+U-Net	89.46	94.44	99.69	97.32	99.75
FCN+U-Net	90.42	94.97	99.72	96.94	99.80
FCN+SegNet+U-Net (%50-%50)	90.82	95.19	99.73	97.15	99.80
FCN+SegNet+U-Net (%60-%40)	91.15	95.38	99.74	97.81	99.79
FCN+SegNet+U-Net (%70-%30)	91.36	95.51	99.75	97.55	99.80

Yöntemlerin performansı, Bölüm 1.8.1’de belirtilen beş ölçüt kullanılarak değerlendirilmiştir: Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Dice benzerlik katsayısı ve Jaccard benzerlik katsayısı. Önerilen topluluk ağ modeli iki veya üç adet FCNN tabanlı segmentasyon ağının birleşiminden oluşmaktadır. İki adet FCNN tabanlı ağ birleşimlerinde FCN+U-Net ile en yüksek iyileşme sağlandığı görülmüştür. Örneğin yalnızca FCN ağı kullanıldığında %95.32 olan Duyarlılık değerinin U-Net ile birlikte kullanıldığında %96.94 olduğu görülmektedir. Bu durumda Jaccard, Dice ve Doğruluk değerleri artarken Özgüllük değerinin ise ihmal edilebilir oranda azaldığı görülmüştür. Üç adet FCNN tabanlı ağ birleşiminde ise FCN+SegNet+U-Net ile Doğruluk, Jaccard ve Dice değerlerinde iyileşme sağlandığı, Özgüllük değerinde ise değişim olmadığı görülmüştür. Ayrıca, önerilen yöntem, Jaccard, Dice, Doğruluk ve Özgüllük ölçütleri açısından çoğunluk oylama algoritmasından daha iyi segmentasyon performansı sağlamıştır. Sonuçlar, çoğunluk oylama algoritmasının farklı FCNN ağırlıklarına bakılmaksızın sadece doğrusal ilişkileri dikkate aldığını göstermektedir. Bunun aksine, bu çalışmada önerilen derin öğrenme tabanlı topluluk yöntemleri doğrusal olmayan özellikleri de otomatik olarak öğrenmektedir. Topluluk ağlarının eğitimi sırasında, farklı sınıflandırıcıların çıktıları ve aralarındaki bilinmeyen ilişkiler tamamen dikkate alınarak daha yüksek segmentasyon doğruluğu elde edilmiştir. Tablo 3.3’te ayrıca veri seti %50-%50 oranına ek olarak %60-%40 ve %70-%30 eğitim test oranlarında da ayrılarak eğitim görüntüsü sayısının segmentasyon performansı üzerindeki etkisi gösterilmiştir.

Nitel olarak, Şekil 3.12’de, plevral efüzyon test veri setine ait bazı örnekler üzerinde önerilen yöntemin kesin referans çekirdek sınırları ile FCN, SegNet ve U-Net ile elde edilen çekirdek sınırları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçların kesin referans çekirdek

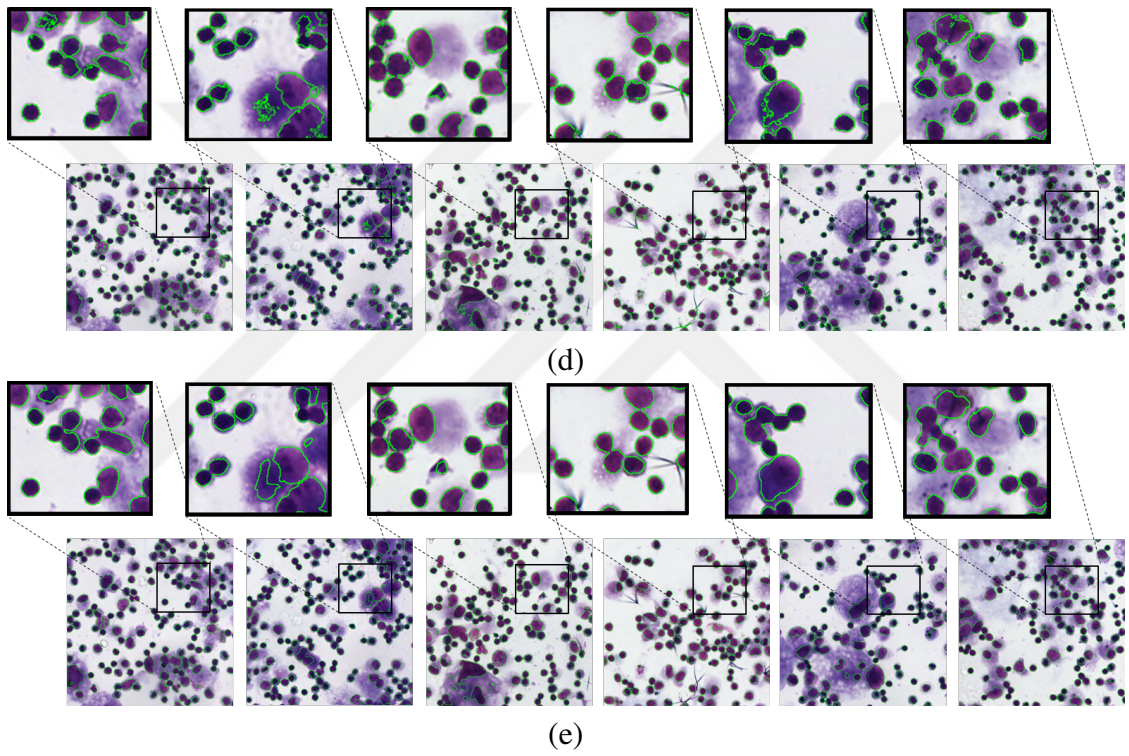
sınırlarına oldukça yakın olduğu görülmüştür. Ayrıca, Şekil 3.13'te, boya ve yağ artefaktları



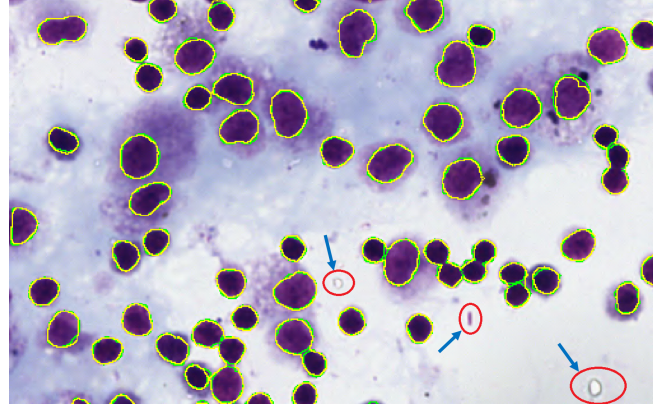
Şekil 3.12. Çekirdek segmentasyon yöntemlerinin görsel sonuçları: (a) kesin referans, (b) FCN, (c) SegNet, (d) U-Net, and (e) önerilen yöntem

ve morfolojik yapıdaki çeşitlilik gibi çeşitli karmaşıklıklara sahip görüntüler üzerindeki segmentasyon sonuçları verilmiştir. Semantik segmentasyon yöntemleri piksel parlaklık değerlerine bağlı olduğundan, önerilen yöntemin başarısı Şekil 3.13'teki siyah oklarla gösterildiği gibi boya artefaktlarına karşı zayıftır. Bununla birlikte, önerilen yöntem, mavi oklar ve daireler ile gösterildiği gibi, yağ artefaktlarına ve farklı hücre boyutlarına karşı da oldukça dayanıklıdır.

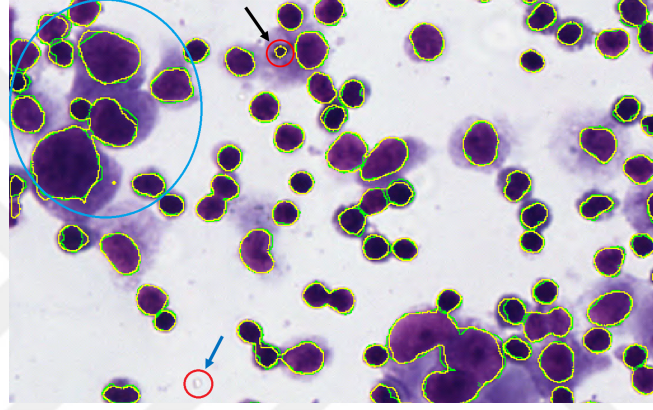
Şekil 3.14, önerilen topluluk ağına eğitim ve validasyon seti üzerindeki eğitimi esnasındaki doğruluk ve kayıp değişimi grafiklerini 300 epok boyunca göstermektedir. Eğitim



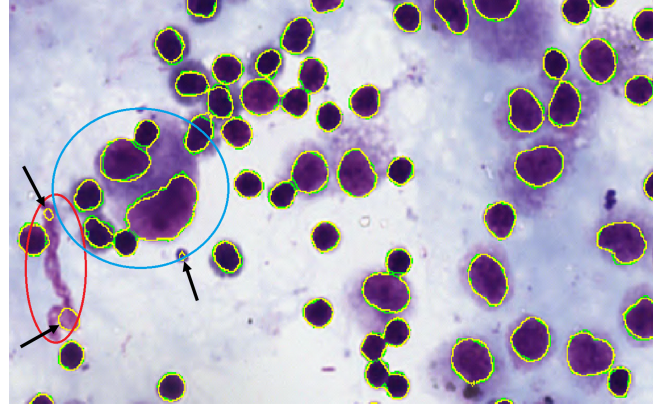
Şekil 3.12. Çekirdek segmentasyon yöntemlerinin görsel sonuçları: (a) kesin referans, (b) FCN, (c) SegNet, (d) U-Net, and (e) önerilen yöntem



(a)



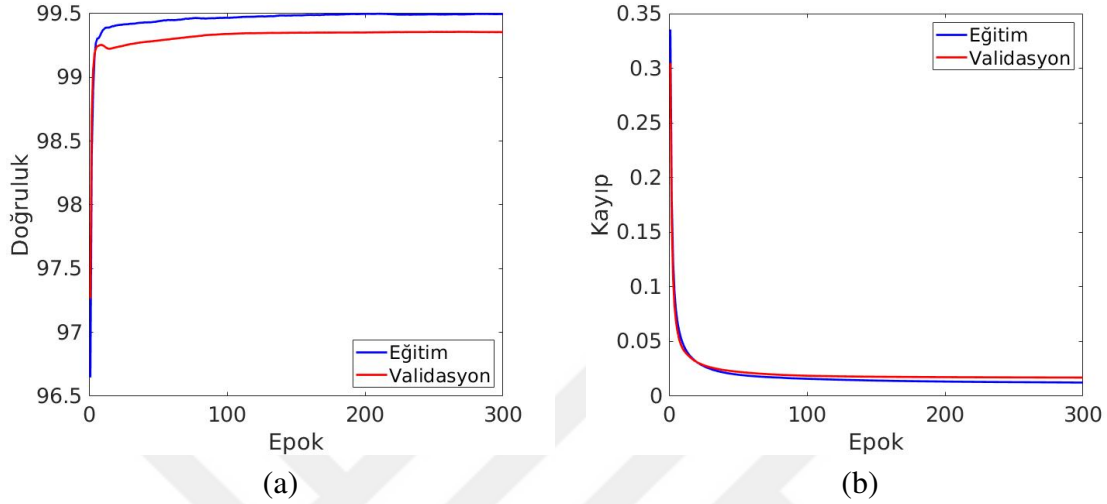
(b)



(c)

Şekil 3.13. Arkaplan karmaşıklığına sahip görüntülerde önerilen yöntem ile elde edilen segmentasyon sonuçları. Sarı ve yeşil çizgiler sırasıyla önerilen yöntemle elde edilen çekirdek sınırlarını ve kesin referans çekirdek sınırlarını göstermektedir. Kırmızı daireler artefaktları gösterirken mavi daireler morfolojik yapıdaki çeşitliliği göstermektedir.

ve validasyon doğruluğu, eğitim epok sayısı arttıkça önemli ölçüde artarken, eğitim ve validasyon kaybı ise azalmaktadır. Validasyon kaybının eğitim kaybı ile birlikte azalan bir şekilde değişimi, aşırı uyum probleminin oluşmadığını göstermektedir.



Şekil 3.14. Önerilen topluluk ağı modelinin 300 epok boyunca (a) doğruluk yüzdesi ve (b) kayıp değişimi

3.2.1. Ağ Parametrelerinin Segmentasyon Performansı Üzerindeki Etkisi

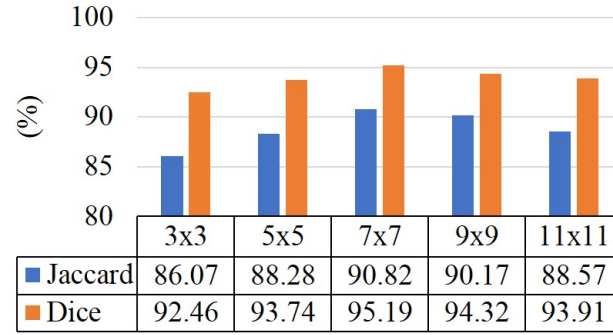
Çalışmada birçok parametrenin segmentasyon performansı üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Eğitim görüntüsü sayısının segmentasyon performansı üzerindeki etkisini gözlemlemek amacıyla, veri seti %50-%50 oranına ek olarak %60-%40 ve %70-%30 eğitim test oranlarında da bölünmüştür. Tablo 3.3'te görüldüğü gibi, eğitim örneklerinin sayısının artırılması, segmentasyon performansına önemli bir katkıda bulunmamaktadır. Önerilen yöntem, az sayıda eğitim görüntüsü kullanıldığında bile iyi segmentasyon performansı sağlamaktadır.

Ayrıca, farklı aktivasyon fonksiyonlarının segmentasyon performansına etkisini gözlemlemek amacıyla sırasıyla ReLU, LReLU, PReLU ve ELU aktivasyon fonksiyonları kullanılmıştır. Tablo 3.4'te farklı aktivasyon fonksiyonlarının performans karşılaştırılması sunulmaktadır. Sonuçlar incelendiğinde ELU aktivasyon fonksiyonu, Jaccard, Dice ve Duyarlılık açısından daha yüksek segmentasyon performansı sağlamıştır.

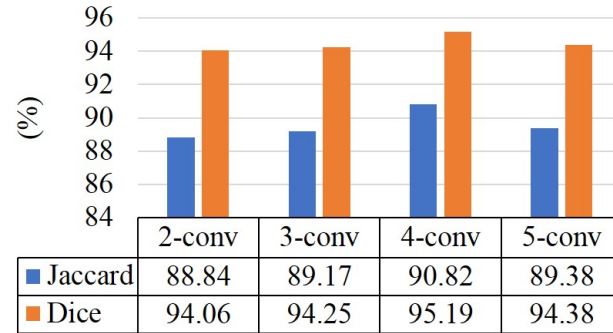
Son olarak, kullanılan filtre boyutu ile konvolüsyon katman sayısının segmentasyon performansı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Segmentasyon performansı, farklı filtre boyutları,

Tablo 3.4. Önerilen topluluk ağı modelinin ReLU, LReLU, PReLU ve ELU gibi farklı aktivasyon fonksiyonları ile kullanımının çekirdek segmentasyon performansına (%) etkisi

Aktivasyon fonksiyonu	Jaccard	Dice	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük
ReLU	90.77	95.16	99.73	96.32	99.80
LReLU	90.25	94.88	99.71	96.97	99.79
PReLU	90.24	94.87	99.71	96.64	99.80
ELU	90.82	95.19	99.73	97.15	99.80



(a)



(b)

Şekil 3.15. Önerilen topluluk ağı modelinde kullanılan (a) filtre boyutunun ve (b) konvolüsyon katman sayısının çekirdek segmentasyonu performansına etkisi

örneğin 3×3 , 5×5 , 7×7 , 9×9 ve 11×11 kullanılarak Şekil 3.15'teki gibi karşılaştırılmıştır. Şekil 3.15(a)'da görüldüğü gibi 7×7 filtre boyutuna sahip FCNN'nin Jaccard ve Dice açısından en yüksek çekirdek segmentasyonu performansını sağladığı görülmüştür. Kullanılan konvolüsyon katman sayısını artırmak, derin ağların performansını artırmak için etkin bir yöntem olmakla birlikte ağı eğitimi hem zorlaştırmakta hem de hesaplama açısından daha pahalı hale getirmektedir. Bu çalışmada ilk olarak 16 adet 7×7 konvolüsyon filtresinden oluşan iki konvolüsyon katmanı kullanılmıştır. Daha sonra, konvolüsyon katman sayısı

Tablo 3.5. Önerilen çekirdek segmentasyonu yönteminin plevral efüzyon sitopatolojisinde gerçekleştirilen diğer çalışmalarla karşılaştırmalı sonuçları

Referans	Yöntem	Kesinlik	Duyarlılık	F-ölçütü	Dice
Win vd. [97] 25 PE görüntüsü 2017	Ortanca filtresi ve LAB Otsu Morfolojik işlemler	-	94	-	-
Win vd. [98] 35 PE görüntüsü 2017	Ortanca filtresi ve CLAHE K-Means Morfolojik işlemler	90	89	89	94
Win vd. [99] 35 PE görüntüsü 2017	Ortanca filtresi ve CLAHE ANN Morfolojik işlemler	95	86	90	92
Önerilen Yöntem 120 PE görüntüsü	FCNN Ağ Topluluğu	93.31	97.15	95.19	95.19

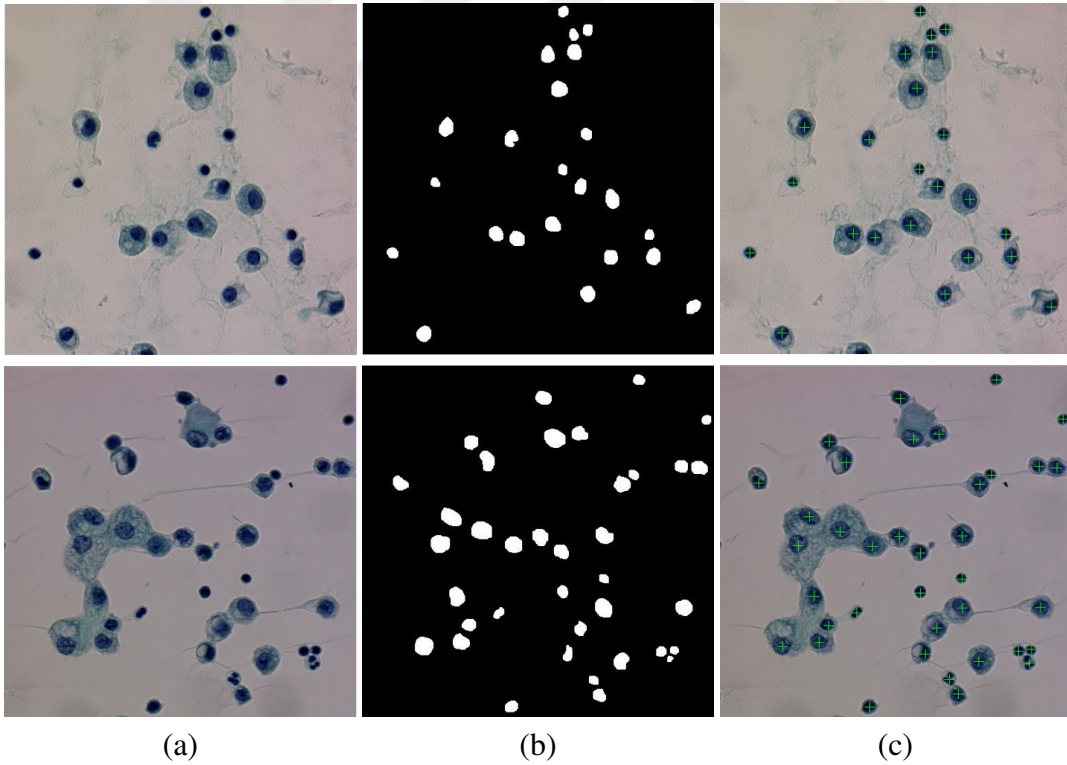
sırasıyla 3, 4, ve 5 şeklinde artırılarak performans üzerindeki etkisi Jaccard ve Dice açısından irdelenmiştir. Şekil 3.15(b)'de gösterildiği gibi, konvolüsyon katman sayısının segmentasyon performansını artırdığı görülmüştür. 2-conv modeliyle karşılaştırıldığında, 4-conv ağ mimarisi ile Jaccard ve Dice değerlerinde sırasıyla % 1.98 ve % 1.13 performans artışı sağlanmıştır.

3.2.2. Önerilen Yöntemin Literatürdeki Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması

Önerilen yöntemin plevral efüzyon sitopatolojisinde gerçekleştirilen diğer yöntemlerle karşılaştırmalı sonuçları Tablo 3.5'te verilmiştir. Tablo 3.5'te karşılaştırma yapılan çalışmalarda yöntemler sırasıyla ön işlem, çekirdek segmentasyonu ve son işlem adımını göstermektedir. Çalışmalarda segmentasyon yöntemi uygulamadan önce gürültüyü azaltmak ve kontrastı artırmak için ön işlem adımları uygulanmaktadır. Çekirdek segmentasyonu yöntemi uygulandıktan sonra ise, çekirdek sınırları iyileştirilmektedir. Ayrıca çekirdek olmayan bölgeler birkaç morfolojik işlem (örneğin, açma, kapatma ve dilation) kullanılarak elimine edilmektedir. Tablo 3.5'te elde edilen sonuçlar, önerilen ağ topluluğu yöntemi ile belirgin bir ön işlem veya son işlem adımına ihtiyaç duymadan önceki çalışmalardan daha iyi sonuçlar elde edebileceğini göstermektedir. Önerilen topluluk ağı yönteminin Dice, Duyarlılık ve F-ölçütü açısından sırasıyla %1.19, %3.15 ve %5.19'luk bir artışla bu yöntemlerden daha iyi performans sağladığı görülmüştür. Yalnızca önerilen yöntemin kesinlik değerinin [99] referans nolu çalışmaya göre %1.69 kadar düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi, bu yöntemlerin çekirdek olmayan bölgeleri elimine etmek amacıyla son işlem adımı kullanıyor olmalarıdır. Bu adım YP sayısını azaltarak, kesinliği artırmaktadır.

3.3. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Viola-Jones Algoritması ile Otomatik Çekirdek Algılama Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar

AdaBoost yöntemi ile güçlü sınıflandırıcı eğitildikten sonra algılama penceresi görüntü üzerinde farklı ölçeklerde kaydırılarak ilgili bölge sınıflandırıcı yardımıyla çekirdek veya arka plan olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmada kullanılan veri setinde, eğitim veri setinde kullanılan hücre görüntüleri haricinde toplam 178 çekirdek içeren 3 seröz efüzyon sitopatoloji görüntüsü ve ilgili görüntülere ait etiketler ile oluşturulmuş ikili maskeler bulunmaktadır. Bu görüntüler önerilen yöntemin performansını ölçmek amacıyla kullanılmıştır. Yöntemin performansı ölçülürken ikili maskeler yardımıyla elde edilen çekirdek merkezleri kesin referans pencere merkezi olarak kullanılmıştır. Elde edilen algılama penceresinin merkezi ile kesin referans pencere merkezi arasındaki uzaklık 5 pikselden az ise çekirdek örneği DP olarak tanımlanmıştır. Şekil 3.16 (a)'da verilen örnek sitopatoloji görüntülerine ait ikili etiket maskeleri Şekil 3.16 (b)'de gösterilmiştir. Bu maskeler kullanılarak elde edilen kesin referans çekirdek merkezleri ise Şekil 3.16 (c)'de gösterilmiştir.



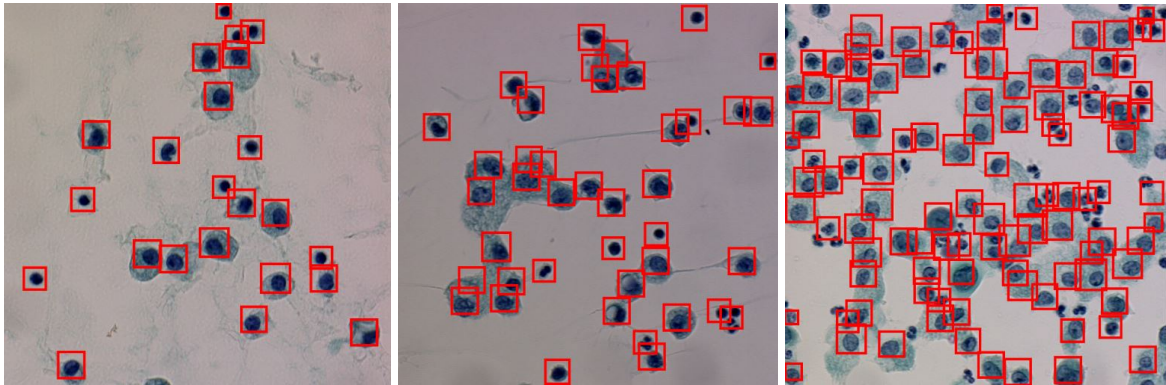
Şekil 3.16. Çalışmada kullanılan test veri setine ait (a) örnek sitopatoloji görüntüleri ve (b) ikili etiket maskeleri kullanılarak elde edilen (c) kesin referans çekirdek merkezleri

Önerilen çekirdek algılayıcı performansını ölçmek amacıyla DPO ve YPO olmak üzere iki ölçüt kullanılmıştır. Ölçütlerde DP, çekirdek olup çekirdek olarak algılanan örnek sayısını; DN, çekirdek olmayıp çekirdek olmayan olarak algılanan örnek sayısını; YP, çekirdek olmayıp çekirdek olarak algılanan örnek sayısını; YN ise çekirdek olup çekirdek olmayan olarak algılanan örnek sayısını ifade etmektedir. Tüm algılanan örnekler içerisinde (DP + YN) çekirdek örnek sayısını, (YP+DN) ise çekirdek olmayan örnek sayısını ifade etmektedir. Dolayısıyla çalışmada DPO oranının yüksek, YPO oranının ise düşük olması hedeflenmektedir. Önerilen yöntemin performans sonuçları Tablo 3.6'da verilmiştir. Yöntemin doğru pozitif algılama oranı %89.32, yanlış pozitif oranı ise %5.05 olarak elde edilmiştir.

Tablo 3.6. Önerilen yöntemin çekirdek algılama sonuçları

Görüntü	Çekirdek Sayısı	DP	YP	YN	DPO	YPO
1	23	23	0	0	100	0
2	37	36	5	1	97.29	13.51
3	118	100	4	18	84.74	3.38
Toplam	178	159	9	19	89.32	5.05

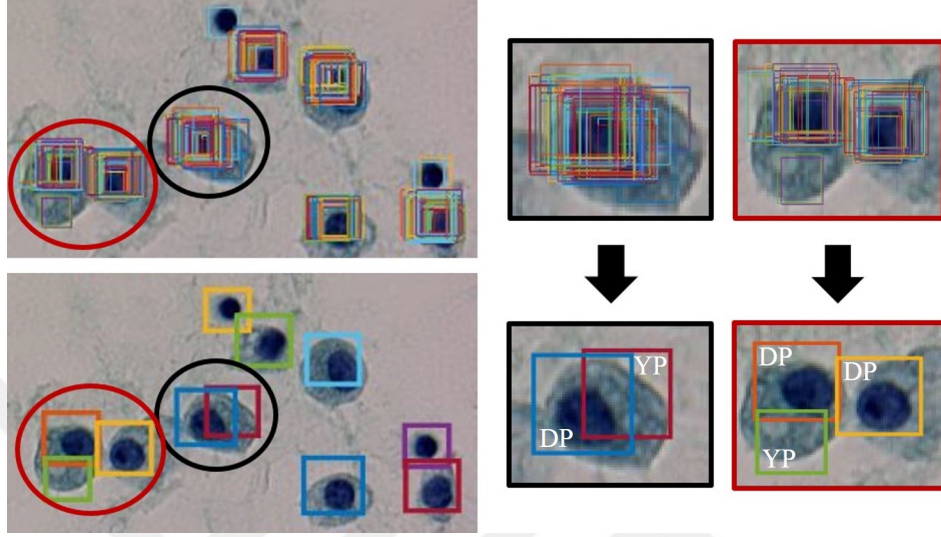
Şekil 3.17'de ayrıca Tablo 3.6'da algılama sonuçları verilen görüntüler üzerinde elde edilen çekirdek algılama sonuçları görsel olarak verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde yöntemin özellikle bağımsız hücrelerde çekirdek algılamada oldukça etkin olduğu görülmüştür.



Şekil 3.17. Seröz sitopatolojik görüntülerde elde edilen çekirdek algılama görsel sonuçları

Elde edilen çekirdek algılayıcı ile görüntü üzerinde algılama işlemi gerçekleştirilirken aynı çekirdek üzerinde birden fazla algılama oluşabilmektedir. Ancak, her iki algılama da doğru olmasına rağmen her çekirdek üzerinde tek algılama gerçekleşmesi beklenmektedir. Dolayısıyla çalışmada elde edilen pencereler üzerinde Viola Jones yüz algılama çalışmasında kullanılan 'örtüşme yüzdesi' kriteri kullanılmıştır. Bu kriter sayesinde örtüşme yüzdesi

0.3 değerinden fazla olan pencereler köşe noktalarının ortalamaları alınarak Şekil 2.7'deki gibi birleştirilmiş ve tek pencere elde edilmiştir. Şekil 3.18'de örtüşme yüzdesi kriteri uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra elde edilen algılama sonuçları verilmiştir.

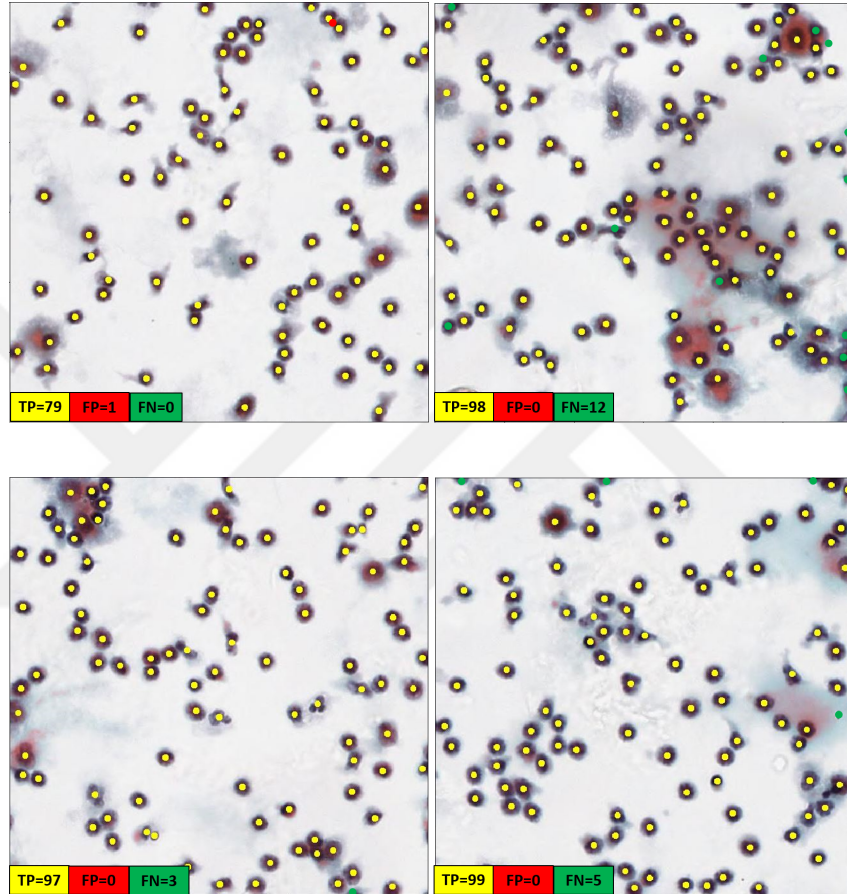


Şekil 3.18. Örtüşen pencereler birleştirildikten sonra elde edilen algılama sonuçları

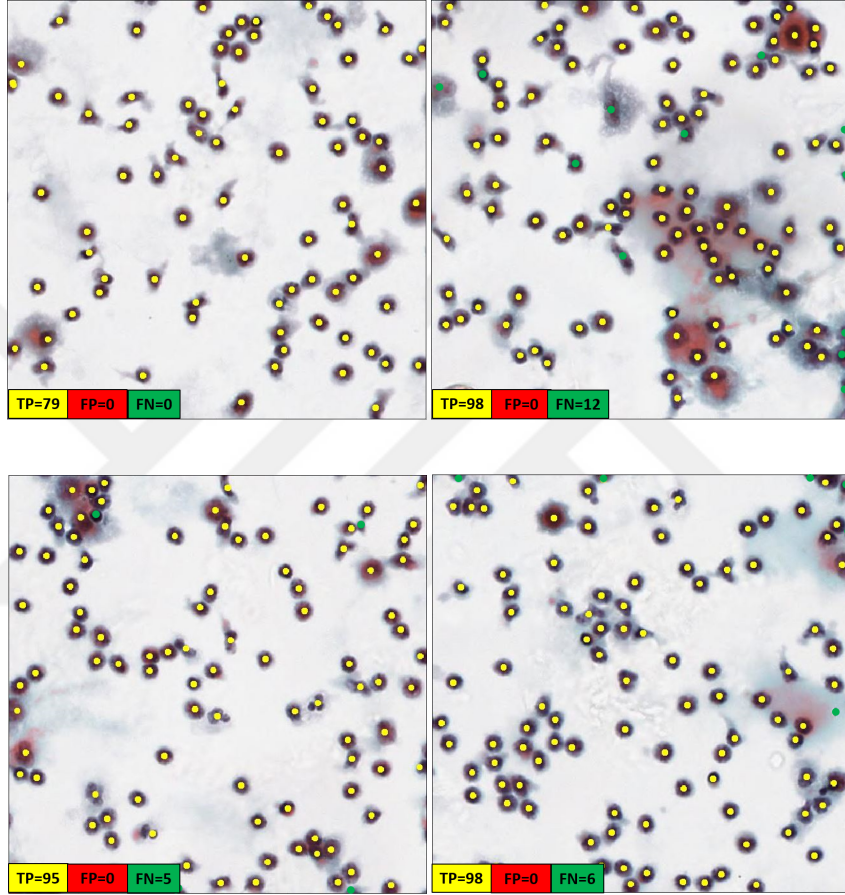
3.4. Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Modern Nesne Algılayıcılar ile Otomatik Çekirdek Algılama Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar

Test veri setine ait birkaç plevral efüzyon sitopatoloji görüntüsü üzerinde, çalışmada önerilen nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları Şekil 3.19-Şekil 3.23'te verilmiştir. Şekil 3.19'da görüldüğü gibi, Faster R-CNN nesne algılayıcısının diğer yöntemlere kıyasla daha iyi çekirdek algılama sağladığı görülmüştür. SSD nesne algılayıcı ise Şekil 3.22 ve Şekil 3.23'te görüldüğü gibi yüksek sayıda FP algılama sebebiyle diğer modellere göre daha kötü sonuçlar vermektedir. Bunun sebebi, veri setine ait görüntülerdeki çekirdeklerin, 30×30 pikselden küçük boyutlara sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Huang vd. [182], SSD modellerinin küçük nesneler üzerinde düşük performans gösterdiğini belirtmişlerdir.

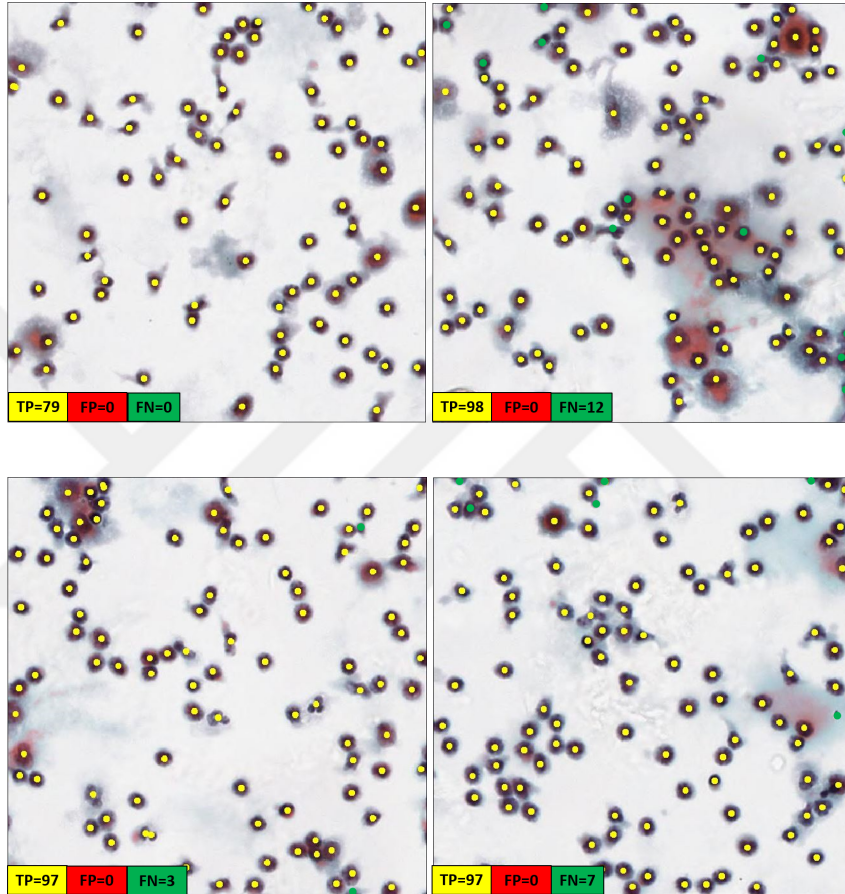
Ayrıca, önerilen yöntem ile Bölüm 1.5'te belirtilen gürültü, boya ve yağ artefaktları, morfolojik yapıdaki çeşitlilik gibi karmaşıklıklara sahip sitopatoloji görüntülerinde elde edilen algılama sonuçları Şekil 3.24'te verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, yöntemin; bu karmaşıklıklara oldukça dayanıklı olduğu görülmüştür.



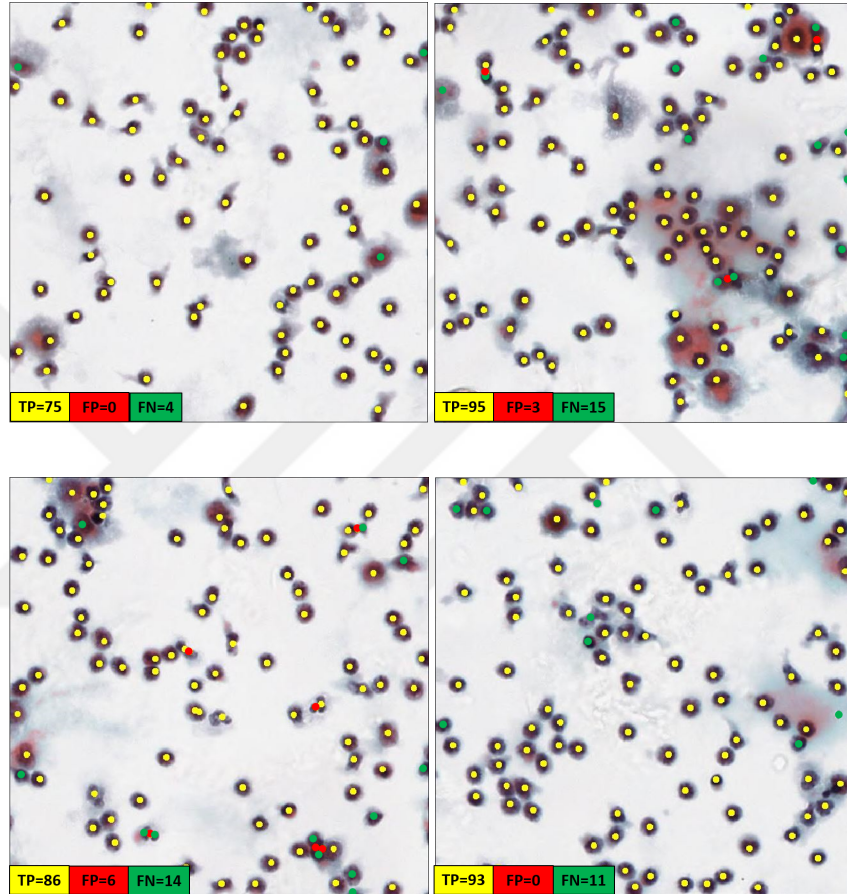
Şekil 3.19. Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde Faster R-CNN & ResNet-101 nesne algılayıcı elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir



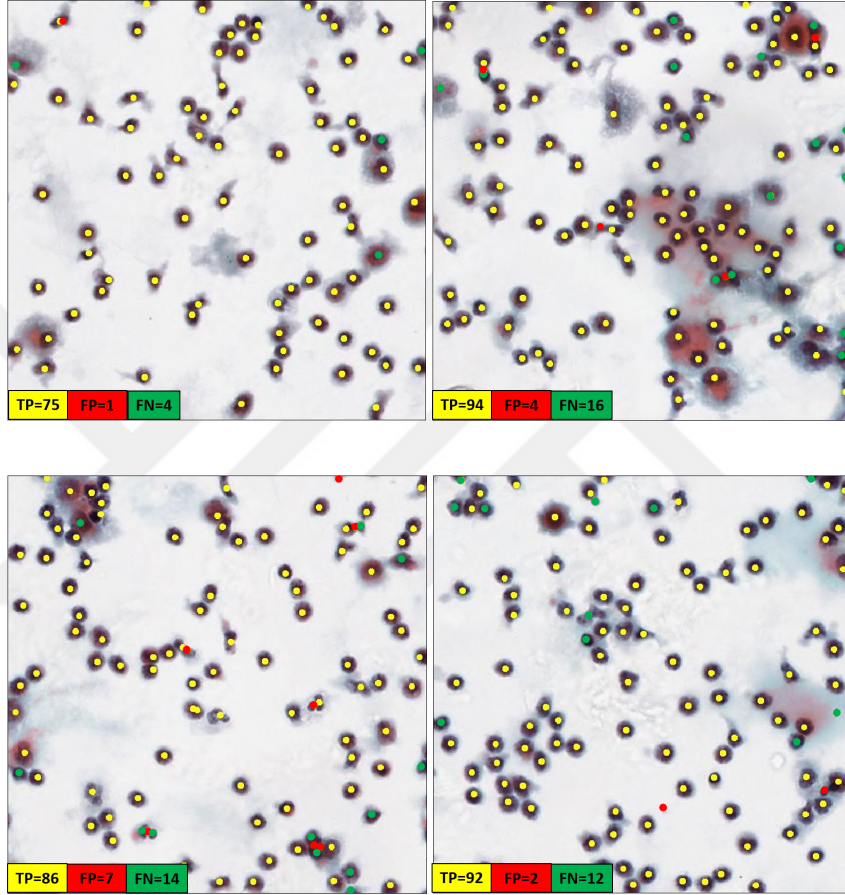
Şekil 3.20. Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde Faster R-CNN & Inception v2 nesne algılayıcı elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir



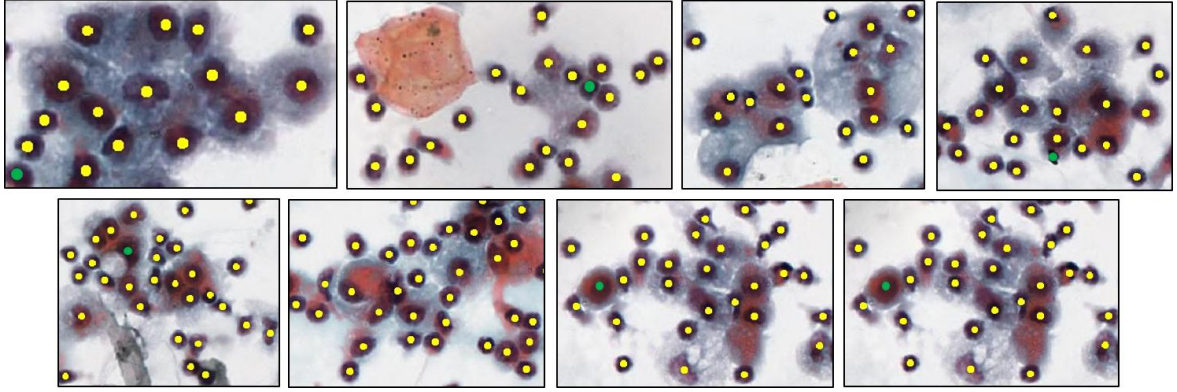
Şekil 3.21. Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde R-FCN & ResNet-101 nesne algılayıcı ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir



Şekil 3.22. Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde SSD & MobileNet nesne algılayıcı ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir



Şekil 3.23. Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde SSD & Inception v2 nesne algılayıcı ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir



Şekil 3.24. Arkaplan karmaşıklığına sahip sitopatolojik görüntülerde elde edilen çekirdek algılama sonuçları. Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla DP, YP ve YN algılamaları göstermektedir

Önerilen yöntemlerin nicel performansı, Kesinlik, Duyarlılık, YPO ve F-ölçütü açısından değerlendirilmiştir. Algılama sonuçları Tablo 3.7’de verilmiştir. Her bir değer test veri setine ait plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden elde edilen değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Çalışmada farklı eğitim veri setleri kullanıldığında performans değişimi de ayrıca ölçülmüştür. Sonuçlar, az sayıda eğitim örneği kullanılsa bile yöntemlerin % 95’in üzerinde doğruluk elde ettiğini göstermiştir. Önerilen nesne algılayıcıların benzer performanslarından görüldüğü gibi tutarlı ve yüksek sonuçlar gösterdikleri açıktır.

Daha Hızlı R-CNN & ResNet-101 nesne algılayıcısı ile %40 eğitim seti kullanıldığında en yüksek kesinlik (% 99.34) ve duyarlılık (% 96.93) değerleri elde edilirken, bu değerleri Faster R-CNN & Inception v2 ve R-FCN & ResNet-101 yaklaşımları takip etmektedir. Yüksek kesinlik, algılama sonuçlarının az sayıda YP içerdiğini ve yüksek duyarlılık ise algılama sonuçlarının az sayıda YN içerdiği anlamına gelmektedir. Faster R-CNN & ResNet-101 ve Faster R-CNN & Inception v2 yaklaşımlarında YP sayısı sırasıyla 71 ve 97 olarak elde edilirken özellikle SSD modellerinde bu sayıların yaklaşık dört kat arttığı ve Kesinlik değerlerinin de azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde Faster R-CNN & ResNet-101 ve Faster R-CNN & Inception v2 yaklaşımlarında FN sayısı sırasıyla 342 ve 434 olarak elde edilirken SSD modellerinde bu sayıların yaklaşık dört kat arttığı ve Duyarlılık değerlerinin de önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Faster R-CNN & ResNet-101, Faster R-CNN & Inception v2 (% 0.86) ve R-FCN & ResNet-101 (%2.50)’e göre % 0.63 ile en düşük YPO sonucuna sahiptir. Hem kesinlik hem de duyarlılık ölçütlerini dikkate alan F-ölçütü sonuçları incelendiğinde ise, Faster R-CNN & ResNet-101 ile en yüksek (% 98.12) değer elde edilmekle birlikte, ardından

Tablo 3.7. Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performansı sonuçları. Kalın yazılı değerler en iyi sonuçları ifade etmektedir

Eğitim seti	Çekirdek Sayısı	Nesne Algılayıcı	Özellik Çıkarıcı	TP	FP	FN	Kesinlik (%)	Duyarlılık (%)	YPO (%)	F-ölçütü (%)
40 (20%)	3683	Faster R-CNN	ResNet-101	10778	84	379	99.22	96.60	0.75	97.89
		Faster R-CNN	Inception v2	10684	119	473	98.89	95.76	1.0	97.30
		R-FCN	ResNet-101	10811	297	346	97.32	96.89	2.66	97.11
		SSD	MobileNet	9727	356	1430	96.46	87.18	3.19	91.59
		SSD	Inception v2	9721	359	1436	96.43	87.12	3.21	91.54
60 (30%)	5610	Faster R-CNN	ResNet-101	10790	80	367	99.26	96.71	0.71	97.97
		Faster R-CNN	Inception v2	10697	108	460	99.00	95.87	0.96	97.41
		R-FCN	ResNet-101	10820	288	337	97.40	96.97	2.58	97.19
		SSD	MobileNet	9735	348	1422	96.54	87.25	3.11	91.66
		SSD	Inception v2	9728	354	1429	96.48	87.19	3.17	91.60
80 (40%)	7526	Faster R-CNN	ResNet-101	10815	71	342	99.34	96.93	0.63	98.12
		Faster R-CNN	Inception v2	10723	97	434	99.10	96.11	0.86	97.58
		R-FCN	ResNet-101	10833	279	324	97.48	97.09	2.50	97.29
		SSD	MobileNet	9747	337	1410	96.65	87.36	3.02	91.77
		SSD	Inception v2	9739	342	1418	96.60	87.29	3.0	91.71

Faster R-CNN & Inception v2 (% 97.58) ve R-FCN & ResNet- 101 (% 97.29) yaklaşımları şeklinde sıralanmaktadır.

Sitopatolojik değerlendirme, gerçek zamanlı algılama ve sınıflandırma uygulanabilirliğini gerektirmektedir. Dolayısıyla nesne algılayıcının hızı, değerlendirmede önemli bir faktördür. Tablo 3.8’de, önerilen nesne algılayıcıların hızları gösterilmektedir. Test süreleri, test veri setine ait seröz efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde elde edilen algılama sürelerinin ortalaması alınarak elde edilmiştir. Faster R-CNN ve R-FCN nesne algılayıcıları bölge önerilerinin bulunması ve bu önerilerin sınıflandırma/regresyon ağlarına gönderilmesi şeklinde çalışan iki aşamalı mimariden oluşmaktadır. Dolayısıyla bu mimarilerin algılama problemini sınıflandırma problemi olarak uyguladığı bilinmektedir. SSD ve YOLO nesne algılayıcıları ise nesne algılama problemini regresyon problemi olarak ele almaktadır. Bu algılayıcılar ayrıca tek-aşamalı olarak bilinmektedir. SSD & MobileNet, 0.68sn ile en hızlı algılama sağlayan modeldir. Bu nesne algılayıcıyı, 0.90sn ile SSD & Inception v2 ve 1.12 sn ile Faster R-CNN & Inception v2 izlemektedir.

Hız ve doğruluk sonuçları göz önüne alındığında, Faster R-CNN & Inception v2, plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinde çekirdek algılama için en uygun nesne algılayıcı olarak belirlenmiştir. SSD, gerçek zamanlı algılama için diğer modellerden daha hızlı olmasına rağmen algılama sonuçları diğer modellere göre daha düşüktür.

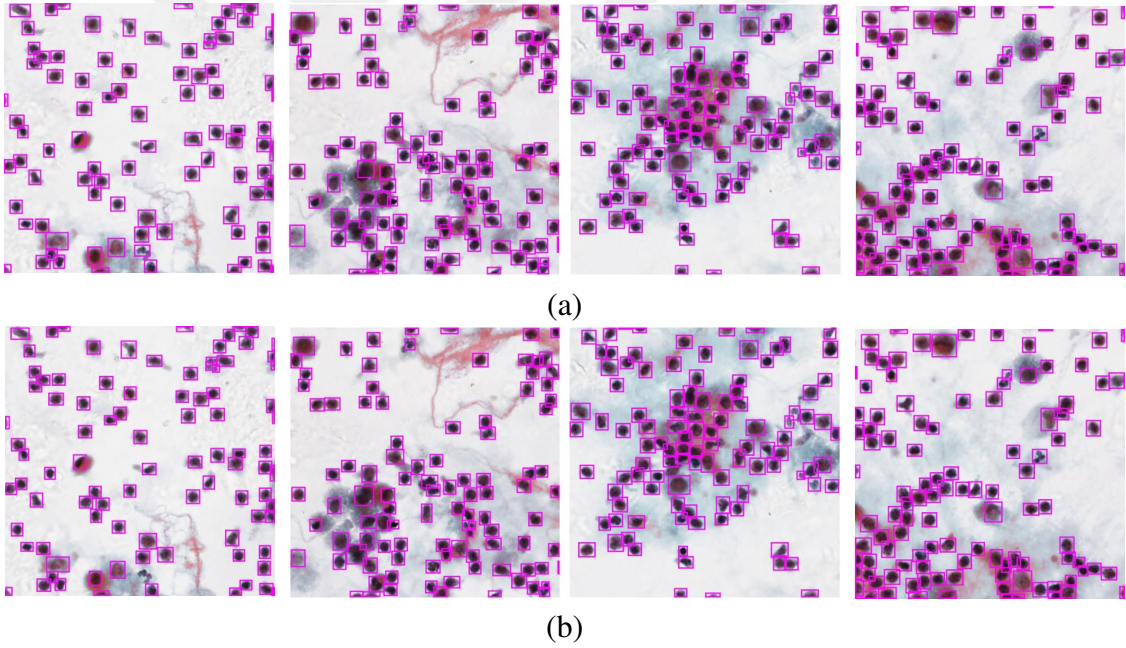
Tablo 3.8. Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performansı sonuçları. Kalın yazılı sonuçlar en iyi sonuçları ifade etmektedir

Nesne Algılayıcı	Özellik Çıkarıcı	Test süresi (görüntü/sn)
Faster R-CNN	ResNet-101	1.627
Faster R-CNN	Inception v2	1.121
R-FCN	ResNet-101	1.912
SSD	MobileNet	0.688
SSD	Inception v2	0.903

Sitopatoloji görüntüleri milyonlarca hücre içerdiğinden gerçek zamanlı uygulamalar için önerilecek nesne algılayıcının hızlı olması istenmektedir. Bu sebeple en hızlı nesne algılama sağladığı bilinen orijinal YOLOv3 nesne algılayıcı Tablo 3.7’de eğitim seti %40 olarak seçildiğinde elde edilen sonuçlar en yüksek olduğundan bu sonuçlar ile aynı veri seti üzerinde Tablo 3.9’daki gibi karşılaştırılmıştır. Tabloda orijinal YOLOv3 ve iyileştirmeler sonucu elde edilen Hücre-YOLO 1 ve Hücre-YOLO 2 mimarileri ile elde edilen sonuçlar verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, iyileştirmeler sonucunda elde edilen Hücre-YOLO

1 ve Hücre-YOLO 2 mimarilerinin TP sayısını artırarak ve FP ve FN sayılarını azaltarak orijinal YOLOv3 ile elde edilen sonuçları iyileştirdiği görülmüştür. YOLOv3 yaklaşımlarının algılama başarısı diğer yaklaşımlardan daha düşük olmasına rağmen algılama hızı gerçek zamanlı uygulamalar için Tablo 3.10’da verildiği gibi oldukça yüksektir. SSD & MobileNet ile 0.688 olarak elde edilen algılama hızı YOLOv3 ile 0.060 olarak 10-kat düşürülmüştür. Önerilen Hücre-YOLO 1 ile bu algılama hızı 0.039’ye ve Hücre-YOLO 2 ile de 0.029’ye düşürülmüştür.

Test veri setine ait birkaç plevral efüzyon sitopatoloji görüntüsü üzerinde, orijinal YOLOv3 mimarisinde iyileştirmeler sonucu elde edilen Hücre-YOLO 1 ve Hücre-YOLO 2 mimarileri ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları Şekil 3.25’te verilmiştir. Şekil 3.25’te görüldüğü gibi, önerilen nesne algılayıcıların diğer nesne algılayıcılara nazaran daha hızlı algılama sağlamakla birlikte algılama başarısının da güçlü olduğu görülmüştür.



Şekil 3.25. Farklı plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde (a) YOLOv3.1 ve (b) YOLOv3.2 nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları

Sitopatolojik görüntülerde renk değişimi; farklı tarayıcıların kullanımı, farklı boya üreticilerinin değişken kimyasal renklendirmesi ve manuel boyama prosedüründeki tutarsızlıklar gibi birçok faktörden dolayı sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. Bu sebeple; tek bir boya ile boyanmış görüntüler kullanılarak eğitilen modelin farklı boya ile boyanmış görüntülerde de algılamayı başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmesi istenmektedir. Bu

Tablo 3.9. Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performans sonuçları. Kalın yazılı değerler en iyi sonuçları ifade etmektedir

Eğitim seti	Çekirdek Sayısı	Nesne Algılayıcı	Özellik Çıkarıcı	TP	FP	FN	Kesinlik (%)	Duyarlılık (%)	YPO (%)	F-ölçütü (%)
80 (40%)	7526	Faster R-CNN	ResNet-101	10815	71	342	99.34	96.93	0.63	98.12
		Faster R-CNN	Inception v2	10723	97	434	99.10	96.11	0.86	97.58
		R-FCN	ResNet-101	10833	279	324	97.48	97.09	2.50	97.29
		SSD	MobileNet	9747	337	1410	96.65	87.36	3.02	91.77
		SSD	Inception v2	9739	342	1418	96.60	87.29	3.0	91.71
		YOLOv3	DarkNet-53	11044	692	113	94.10	98.98	6.20	96.48
		YOLOv3.1	DarkNet-53	11092	538	65	95.37	99.41	4.82	97.35
		YOLOv3.2	DarkNet-53	11126	585	31	95.00	99.72	5.24	97.30

Tablo 3.10. Farklı nesne algılayıcılar ile elde edilen çekirdek algılama performansı sonuçları. Kalın yazılı sonuçlar en iyi sonuçları ifade etmektedir

Nesne Algılayıcı	Özellik Çıkarıcı	Test süresi (görüntü/sn)
Faster R-CNN	ResNet-101	1.627
Faster R-CNN	Inception v2	1.121
R-FCN	ResNet-101	1.912
SSD	MobileNet	0.688
SSD	Inception v2	0.903
YOLOv3	DarkNet-53	0.060
YOLOv3.1	DarkNet-53	0.039
YOLOv3.2	DarkNet-53	0.030

amaçla tez çalışmasında PAP-1 boyası ile boyanmış görüntülerden oluşan veri seti üzerinde eğitilmiş YOLOv3 mimarisi, PAP-2 ve Giemsa boyaları ile boyanmış görüntüler üzerinde de test edilerek yöntemin boya değişimine dayanıklılığı test edilmiştir. Bu amaçla boya normalizasyonu problemini çözmek amacıyla Bölüm 2.1.1’de boya normalizasyonu amacıyla oluşturulan 40 PAP-2 ve 40 Giemsa ile boyanmış görüntü kullanılmıştır. Şekil 3.26’da her iki boyada ayrı ayrı elde edilen algılama sonuçları verilmiştir. Ayrıca YOLOv3 algılayıcısının PAP-2 ve Giemsa boyaları ile boyanmış görüntülerde elde ettiği nicel performansı Tablo 3.11’de verilmiştir. Elde edilen nicel ve görsel sonuçlar yöntemin boyadan bağımsız algılama sağlayabildiğini göstermiştir.

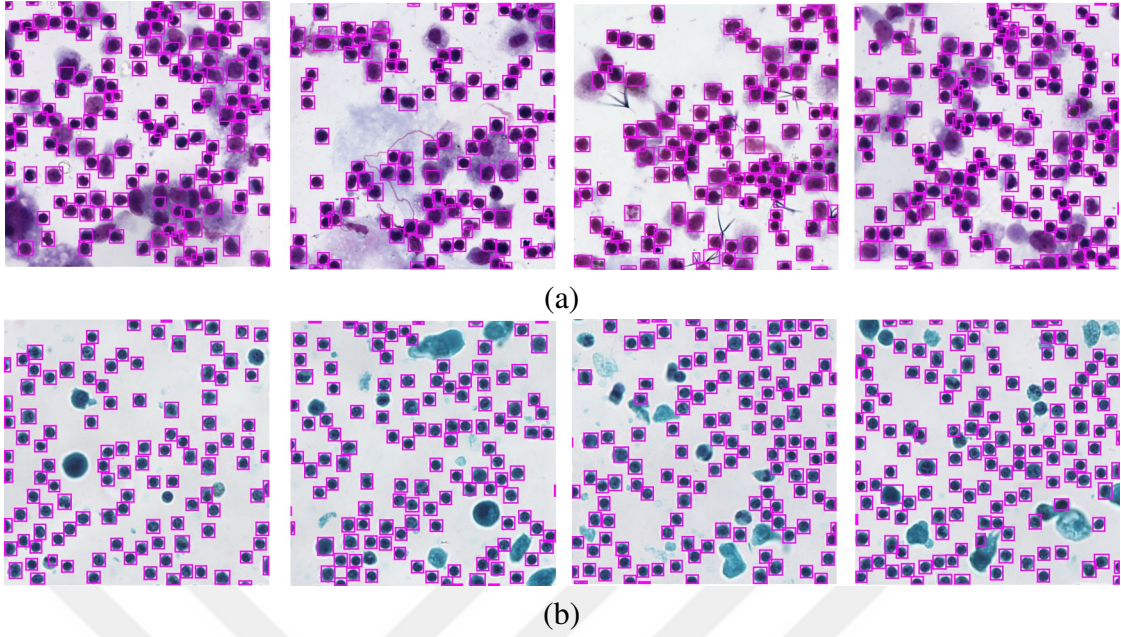
Tablo 3.11. YOLOv3 nesne algılayıcısının farklı boyalar üzerinde nesne algılama sonuçları

Boya Türü	Çekirdek Sayısı	TP	FP	FN	Kesinlik (%)	Duyarlılık (%)	YPO (%)	F-ölçütü (%)
PAP-1	11157	11044	692	113	94.10	98.98	6.20	96.48
PAP-2	3472	3247	235	225	93.25	93.51	6.76	93.38
Giemsa	5109	4759	222	350	95.54	93.14	4.34	94.33

3.5. Seröz Efüzyon Sitopatolojisinde Konvolüsyonel Sinir Ağlarına Dayalı Otomatik Hücre Sınıflandırma Yaklaşımının Analizi ve Elde Edilen Deneysel Sonuçlar

3.5.1. Önerilen Hücre Sınıflandırma Yaklaşımının Popüler CNN Modelleriyle Karşılaştırılması

Çalışmada önerilen konvolüsyonel sinir ağlarına dayalı SerözNet modelinin performansını AlexNet [74], GoogleNet [103], ResNet [104] ve DenseNet [149] gibi diğer popüler CNN modelleriyle karşılaştırmak için kapsamlı deneyler gerçekleştirilmiştir. İlk



Şekil 3.26. (a) PAP-2 ve (b) Giemsa ile boyanmış plevral efüzyon sitopatoloji görüntüleri üzerinde YOLOv3 ile elde edilen çekirdek algılama sonuçları

olarak, orjinal veri seti (veri seti A) ve veri artırma uygulandıktan sonra elde edilen veri seti (veri seti B) üzerinde elde edilen sınıflandırma sonuçları Tablo 3.12’de karşılaştırılmıştır. Yöntemlerin performansı, Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Kesinlik ve F-ölçütü açısından değerlendirilmiştir. Karşılaştırmada kullanılan her iki veri setindeki tüm sınıflara ait örnek sayıları Tablo 3.13’te verilmiştir.

Tablo 3.12. 11 sınıflı seröz hücre sınıflandırma probleminde orjinal veri seti (veri seti A) ve veri artırma uygulandıktan sonra elde edilen veri seti (veri seti B) kullanılarak elde edilen sonuçlar

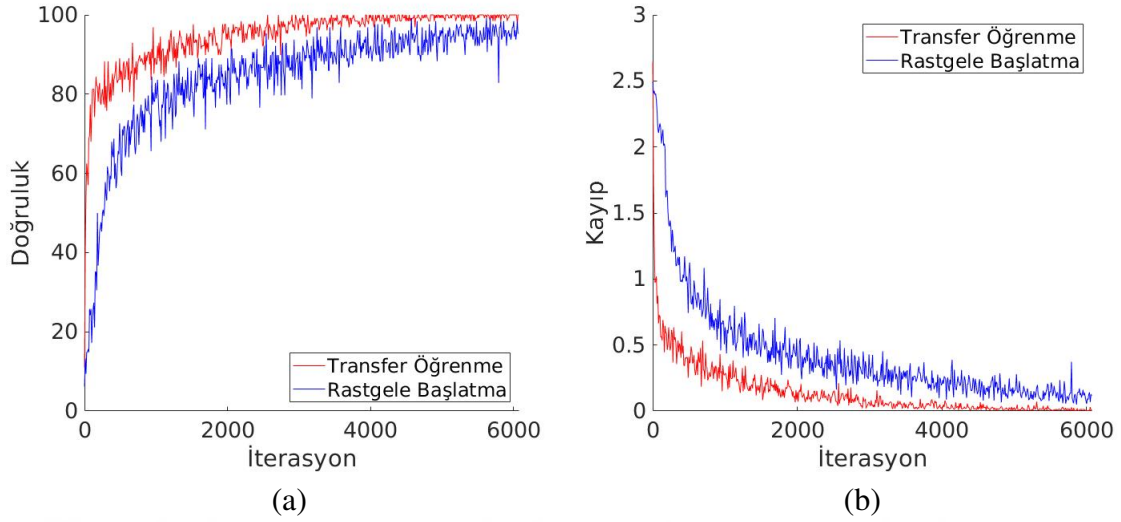
Veri seti	Yöntem	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	Kesinlik	F-ölçütü
veri seti A	AlexNet	81.42	77.91	98.09	78.11	76.16
	GoogleNet	81.97	78.72	98.15	86.67	79.80
	ResNet	82.24	80.26	98.17	82.57	81.03
	DenseNet	85.25	82.74	98.49	82.61	81.05
	SerözNet	85.52	71.22	98.49	74.41	72.29
veri seti B	AlexNet-RB	86.89	89.49	98.59	90.49	89.03
	AlexNet	91.26	90.90	99.07	92.45	91.10
	GoogleNet	91.53	91.10	99.12	93.46	91.71
	ResNet	93.44	90.69	99.32	94.03	91.45
	DenseNet	92.90	94.30	99.23	96.00	94.45
	SerözNet	93.78	92.24	99.34	94.90	93.21

Tablo 3.13. Orjinal veri setinde (veri seti A) ve veri artırma ile elde edilen veri setinde (veri seti B) her bir sınıfa ait hücre sayıları

Veri seti	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
veri seti A	356	87	347	38	282	595	599	27	698	358	265
veri seti B	2136	2088	2082	2128	1974	1785	1797	1863	2094	1790	1855

Tablo 3.12 incelendiğinde, veri artırma işleminin sınıflandırma doğruluğunu tüm modellerde yaklaşık %10 artırdığı görülmektedir. Örneğin; AlexNet modeli kullanılarak elde edilen sınıflandırma doğruluğu %81.42 iken veri artırma işlemi uygulandığında %91.26 olarak elde edilmiştir. Veri artırma işleminin önerilen SerözNet modeli ile %85.52 olarak elde edilen sınıflandırma doğruluğunu ise %93.78'e çıkardığı görülmüştür. AlexNet, GoogleNet, ResNet ve DenseNet modellerinin karmaşık mimarilere sahip olmaları nedeniyle, bu modelleri rastgele başlatma ile düzgün bir şekilde eğitmek için milyonlarca görüntü gereklidir [183]. Çalışmada kullanılan veri seti az sayıda görüntüden oluştuğu için transfer öğrenme yaklaşımı kullanılmıştır. Şekil 3.27, transfer öğrenme ile eğitilen olan AlexNet modeli ile rastgele başlatma ile eğitilen AlexNet modelinin 100 epok süresince eğitilmesi sonucunda elde edilen doğruluk ve kayıp değişimini göstermektedir. Şekil 3.27(a)'da eğitim doğruluğunun %100'e daha hızlı bir şekilde yakınsadığı görülmüştür. Aynı şekilde, Şekil 3.27(b)'de kayıp değerinin de 0'a daha hızlı şekilde yakınsadığı görülmüştür. Tablo 3.12'de, AlexNet modeli rastgele başlatma ile elde edilen sınıflandırma performansı AlexNet-RB olarak verilmiştir. Transfer öğrenme kullanımının, AlexNet-RB'ye göre doğruluğu %4.36 oranında artırdığı görülmüştür. Bu sonuç, transfer öğrenme yaklaşımının CNN parametrelerini rastgele başlatmaya kıyasla çok daha iyi başlatılmasını sağladığını göstermektedir.

Tablo 3.12 incelendiğinde %93.78 ile en iyi doğruluğun önerilen SerözNet ile veri artırma uygulandıktan sonra elde edildiği görülmektedir. Bu durumda duyarlılık ve özgüllük değerleri ise sırasıyla %92.24 ve %99.34 olarak elde edilmiştir. DenseNet, %94.30 ile en yüksek duyarlılığa ve %94.45 ile en yüksek F-ölçütüne sahiptir, ancak ağ mimarisi gerçek zamanlı uygulamalar için oldukça karmaşıktır. Duyarlılık, kanserin erken teşhisi için klinik olarak oldukça önemlidir ayrıca yüksek doğruluk, kanser hakkında daha doğru bilgi verebilmeyi sağlamaktadır. DenseNet modelinden sonra en yüksek duyarlılık %92.24 ile SerözNet modeli ile elde edilmiştir. Elde edilen tabloda bir model bir metrikte daha başarılı olurken, diğer bir metrik için düşük performans gösterdiği görülmüştür. Bu sebeple birçok performans metriğinden yararlanılarak tüm modeller için ayrıca PAM metriği hesaplanarak Tablo 3.14'te verilmiştir. PAM değerleri incelendiğinde DenseNet modelinden sonra en



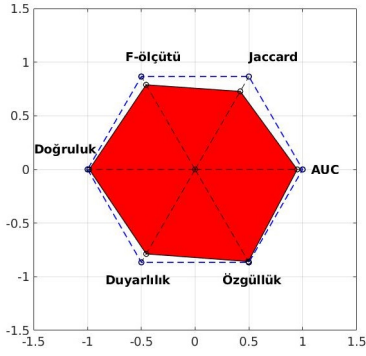
Şekil 3.27. AlexNet modelinin transfer öğrenme ile rastgele başlatma ile eğitilmesine bağlı eğitim (a) doğruluğu ve (b) kaybının değişimi

yüksek PAM değerinin %89.28 ile SerözNet modeli ile elde edildiği görülmüştür. Şekil 3.28’de ayrıca elde edilen görsel çokgen alan grafik sonuçları verilmiştir. DenseNet ve SerözNet çokgen alanlarının birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir.

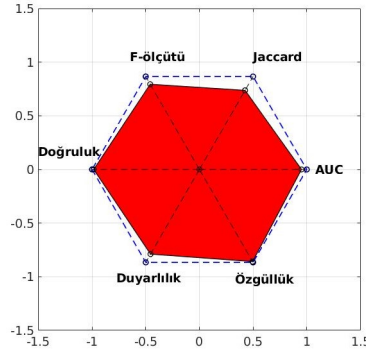
Tablo 3.14. Veri artırma ile elde edilen veri setinde (veri seti B) elde edilen PAM metriği sonuçları

	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Jaccard	F-ölçütü	PAM
AlexNet	98.41	90.90	99.07	94.99	84.02	91.10	86.60
GoogleNet	98.46	91.10	99.12	95.11	85.12	91.71	87.27
ResNet	98.81	90.69	99.32	95.00	85.22	91.45	87.22
DenseNet	98.71	94.30	99.23	96.76	90.55	94.45	91.51
SerözNet	98.87	92.22	99.35	95.79	87.59	93.21	89.28

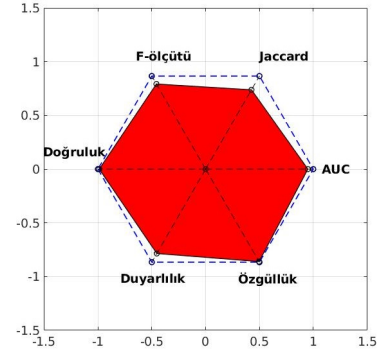
Önerilen modelin basitliği test süresini düşürdüğünden dolayı, gerçek zamanlı CAD uygulamaları için oldukça önemlidir. Çünkü, patolojik numune örnekleri milyonlarca hücre içermektedir. Tablo 3.15’te her bir ağın içerdiği öğrenilebilir parametre sayısı ve test süresi gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi önerilen ağ mimarisi (SerözNet) en az sayıda öğrenilebilir parametreye sahiptir. Öğrenilebilir parametre sayısının azalması test süresini de azaltmaktadır. Tabloda test veri setindeki 366 örneğin sınıflandırma süresi saniye (sn) cinsinden verilmiştir. Önerilen ağ, AlexNet ile 1.2292 sn olarak elde edilen test süresini 0.5080 sn’ye düşürmüştür.



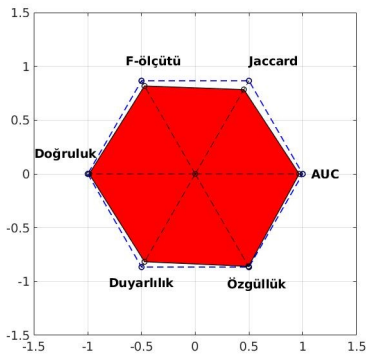
(a) AlexNet



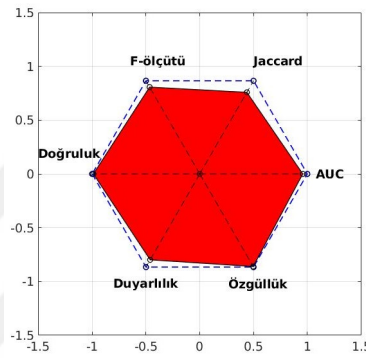
(b) GoogleNet



(c) ResNet



(d) DenseNet



(e) SerözNet

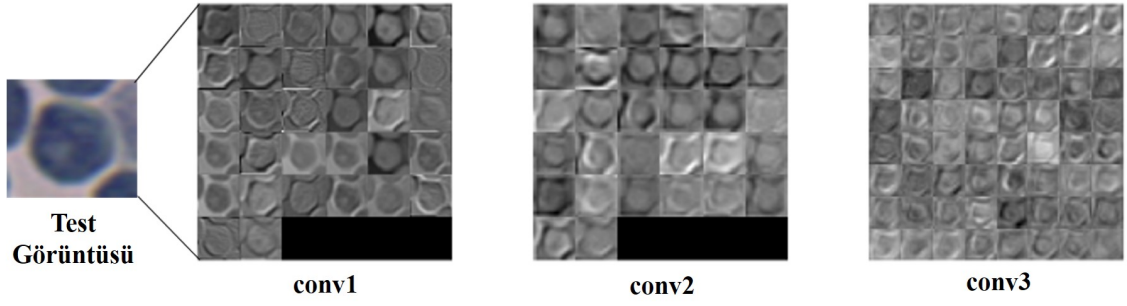
Şekil 3.28. Çokgen alan grafik sonuçları

Tablo 3.15. Önerilen modelin diğer modellerle öğrenilebilir parametre sayısı ve test süresi açısından karşılaştırılması

Yöntem	Öğrenilebilir parametre sayısı	Test süresi (sn)
AlexNet	56.913.291	1.2292
GoogleNet	5.984.827	1.8212
ResNet	23.391.627	4.2836
DenseNet	18.131.083	9.7760
SerözNet	1.497.035	0.5080

Şekil 3.29’da, önerilen model örnek bir test görüntüsü üzerinde uygulandığında ilk üç konvolüsyon katmanının çıkışları görselleştirilmiştir. Önerilen model ile hücre görüntü detaylarının üst düzeyde temsil edildiği görülmüştür.

Karmaşıklık matrisi, 11 sınıflı problemin sınıflandırma performansını göstermek için kullanılmıştır. Tablo 3.16, SerözNet modeli kullanılarak elde edilen karmaşıklık matrisini göstermektedir. Sonuçlar göz önüne alındığında, önerilen modelin, seröz hücre



Şekil 3.29. Örnek test görüntüsü üzerinde ilk üç konvolüsyon katmanı çıkışının görselleştirilmesi

Tablo 3.16. SerözNet kullanılarak 11 sınıflı seröz hücre sınıflandırma problemi için elde edilen karmaşıklık matrisi

		Gerçek Sınıf										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tahmin Edilen Sınıf	1	33.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	3	0	0	28.75	0	0	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	24.25	0	0	0	0	0	0
	6	1.75	0	0	0	1	54	0	0	1	0	1
	7	0	0	0	1	0	1	60	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
	9	1	0	1	0	0	0	0	0	69	0	2
	10	0	0	5.25	0	2	0	0	0	0	36	0
	11	0	0	0	0	0.75	0	0	0	0	0	23

sınıflandırmada başarılı sonuçlar elde ettiği görülmektedir. Önerilen modelin, hastalara ilişkin nihai kararı verecek olan uzman patoloğlara yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

3.5.2. Önerilen Hücre Sınıflandırma Yaklaşımının Klasik Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Karşılaştırılması

Çalışmada önerilen konvolüsyonel sinir ağlarına dayalı SerözNet modelinin performansı k -en yakın komşuluk (k -NN) [184], SVM [185] ve Rastgele Ormanlar (Random Forests-RF) [186] gibi klasik makine öğrenmesi yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Yöntemlerin çalışma prensibi Ek 2'de açıklanmaktadır. Bu karşılaştırmanın amacı, derin öğrenmeye dayalı yaklaşımların klasik makine öğrenme yaklaşımlarına üstünlüğünü göstermektir. Tablo 3.17, elde edilen sonuçlara ilişkin olarak sınıflandırma için kullanılan üç sınıflandırıcının optimum

Tablo 3.17. Optimum parameters used for classification

Sınıflandırıcı	Optimum parametreler
k-NN	k=5, uzaklık=öklit, kural=en yakın
SVM	RBF Çekirdek Fonksiyonu (çekirdek genişliği=3)
RF	Ağaç sayısı=100

yapılandırma parametrelerini göstermektedir. Önerilen yöntemin klasik makine öğrenmesi yöntemleriyle karşılaştırmalı sonuçları Tablo 3.18’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar derin öğrenmeye dayalı yöntemlerin klasik makine öğrenmesi yöntemlerine kıyasla çok daha iyi sınıflandırma performansı sağladığını göstermiştir.

Tablo 3.18. Önerilen seröz hücre sınıflandırma yönteminin klasik makine öğrenmesi yöntemleriyle karşılaştırmalı sonuçları

Yöntem	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	Kesinlik	F-ölçütü
k-NN	52.14	38.68	95.00	40.55	37.52
SVM	60.23	50.47	95.84	55.31	51.42
RF	59.07	43.71	95.67	48.50	44.28
SerözNet	85.52	71.22	98.49	74.41	72.29

3.5.3. Önerilen Yöntemin Literatürdeki Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması

Önerilen yöntemin seröz efüzyon sitopatolojisinde gerçekleştirilen diğer yöntemlerle karşılaştırmalı sonuçları Tablo 3.19’da verilmiştir. [171] ve [172] referans nolu çalışmalarda çekirdek / sitoplazma segmentasyonu ile elde edilen bölgeler kullanılarak hesapladıkları 46 öznelik arasından SFFS özellik seçimi yöntemi ile en ayırt edici öznelikleri seçmişlerdir. Her iki çalışma yalnızca sınıflandırma aşamasında ayrılmaktadır. Sınıflandırma için [171] referans nolu çalışmada MONNA yöntemini, [172] referans nolu çalışmada ise GNN yöntemini kullanmışlardır.

Elde edilen sonuçlar, önerilen yöntemin çekirdek / sitoplazma segmentasyonu ve özellik seçimi gibi ayrı adımlar gerektirmeden daha iyi sonuçlar elde edebileceğini göstermektedir. Diğer çalışmalarda yalnızca sınıflandırma doğruluğu belirtildiğinden yalnızca sınıflandırma doğrulukları verilmiştir.

Tablo 3.19. Önerilen seröz hücre sınıflandırma yönteminin seröz efüzyon sitopatolojisinde gerçekleştirilen diğer çalışmalarla karşılaştırmalı sonuçları

Yazar	Yöntem	Doğruluk (%)
Lezoray vd. [171]	Özellik çıkarma ([187]) Özellik seçimi (SFFS) Sınıflandırma (MONNA)	84.0
Cardot vd. [172]	Özellik çıkarma ([187]) Özellik seçimi (SFFS) Sınıflandırma (GNN)	83.54
Önerilen yöntem	Özellik çıkarma ve Sınıflandırma (SerözNet)	93.78

3.5.4. Önerilen Yöntemin Plevral Hücre Veri Seti Üzerinde Performans Değerlendirmesi

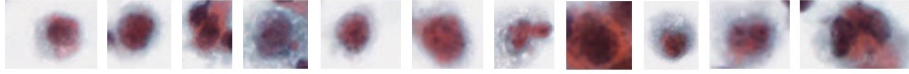
Önerilen yöntemin etkinliğini göstermek amacıyla, Plevral efüzyon hücre veri seti üzerinde performans analizi gerçekleştirilmiştir. Veri seti Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü'nde üç farklı numuneden alınan plevral efüzyon sitopatolojik slaytları kullanılarak oluşturulmuştur. Slaytlar PAP ile boyanmıştır ve Aperio ScanScope slayt tarayıcı yardımıyla 40x büyütme ile taranarak dijital tüm slayt görüntülere dönüştürülerek SVS formatında kaydedilmiştir. Veri setindeki her bir hücre uzman patolog tarafından manuel olarak etiketlenmiştir. Plevral efüzyon hücre veri seti, Lenfosit, Mezotel, ve Polinükleer lob olmak üzere 3 sınıfa ait toplam 1125 hücre görüntüsünden oluşmaktadır. Her sınıfa ait bazı örnek hücreler Sekil 3.30'da verilmiştir.

Veri seti sırasıyla %60-%40, %70-%30, %80-%20, ve %90-%10 oranlarında olmak üzere eğitim ve test olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Ayrıca, eğitim seti 10 gruba ayrılarak 10-kat çapraz doğrulama gerçekleştirilmiştir. Dokuz set alt eğitim için, bir set ise validasyon için kullanılmıştır. En iyi ağ parametreleri, modelin eğitimi sırasında gerçekleştirilen validasyon ile elde edilen doğruluk ve hataya bağlı olarak belirlenmiştir. Tablo 3.20'de, çalışmada kullanılan eğitim-validasyon-test örnek sayıları ve elde edilen sınıflandırma doğrulukları verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, veri seti %90-%10 oranında eğitim-test olmak üzere ayrıldığında %93.45 ile en yüksek sınıflandırma doğruluğu elde edildiği görülmüştür. Bu durum, önerilen yöntemin farklı hücre veri setleri üzerinde de etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.

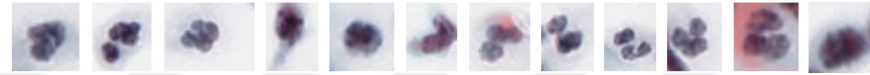
Lenfosit



Mezotel



Polinükleer lob



Şekil 3.30. Plevral efüzyon hücre veri setindeki her bir sınıfa ait hücre örnekleri

Tablo 3.20. Önerilen yöntemin plevral hücre veri seti üzerinde sınıflandırma doğrulukları

Veri seti	Eğitim	Validasyon	Test	Doğruluk (%)
%60-%40	607	68	450	90.39
%70-%30	709	79	337	91.19
%80-%20	810	90	225	91.74
%90-%10	911	101	113	93.45

4. SONUÇLAR

Tez çalışmaları kapsamında, seröz efüzyon sitopatolojisinde makine öğrenmesi tabanlı bilgisayar destekli tanı yaklaşımlarının geliştirilmesi ve uygulanması gerçekleştirilmiştir. Önerilen yaklaşımlar ile CAD sistemi aşamalarında mevcut yöntemlerin ilgili alanda uygulanması ve değerlendirilmesi ile birlikte alternatif yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Tez çalışmasında ayrıca ön işlem, algılama, segmentasyon ve sınıflandırma adımlarının her biri için sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün veri setleri önerilmiştir. Önerilen veri setleri üzerinde eğitimler yapılmış ve çeşitli nicel ve nitel sonuçlar elde edilmiştir.

Bu bölümde, tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçlar özet biçimde sıralanacaktır.

-Ön işlem aşamasında, seröz efüzyon sitopatoloji görüntülerinde meydana gelen renk değişimi problemini çözmek amacıyla artık öğrenme tabanlı yeni bir konvolüsyonel sinir ağı modeli önerilmiştir. Önerilen model, sitopatolojik görüntünün istenen herhangi bir kimyasal boya ile boyanma işlemini otomatik olarak gerçekleştirmek için kullanılan uçtan uca bir öğrenme modelidir. Yöntem, kullanıcının standart hale getireceği boya şablonunu seçmesine izin vererek boya değerlerinin bilinmesini dolayısıyla kaynak görüntülerden istatistiksel özelliklerin çıkarılmasını gerektirmemektedir. Önerilen boya normalizasyonu yönteminin, çekirdek segmentasyonu yöntemlerinin performansı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde her iki boyada da önerilen yöntemin segmentasyon yöntemlerinin başarılarını önemli oranda artırdığı görülmüştür. Ayrıca, önerilen yöntemin literatürde yaygın kullanılan RGB Histogram Spesifikasyonu [180], Macenko vd. [58] ve Reinhard vd. [62] yöntemlerinden daha iyi normalizasyon sonuçları elde ettiği görülmüştür. Plevral efüzyon sitopatolojisinde boya normalizasyonu problemini çözmek amacıyla literatürde bu alanda ilk olacak çoklu-boya veri seti de önerilmiştir.

-Plevral efüzyon sitopatolojisinde FCNN tabanlı popüler segmentasyon yöntemlerinin başarısını artırmak amacıyla yeni bir ağ topluluğu mimarisi önerilmiştir. Önerilen ağ mimarisinde kullanılan eğitim örneği sayısı, aktivasyon fonksiyonu, filtre boyutu ve konvolüsyon katman sayısı gibi birçok ağ parametresi değiştirilerek segmentasyon performansına etkisi araştırılmıştır. Derin öğrenme tabanlı topluluk yöntemleri doğrusal olmayan özellikleri de otomatik olarak öğrenmektedir. Topluluk ağlarının eğitimi sırasında, farklı sınıflandırıcıların çıktıları ve aralarındaki bilinmeyen ilişkiler tamamen dikkate alınarak

daha yüksek segmentasyon doğruluğu elde edilmiştir. Önerilen yöntemin, daha önce plevral efüzyon sitopatolojisinde yayınlanan önceki çalışmalarla karşılaştırılması yöntemin başarısını ortaya koymuştur.

-Seröz efüzyon literatürü incelendiğinde çalışmalarda genellikle morfoloji tabanlı yöntemler önerildiği ve görünüm-tabanlı yöntemlere dayalı çalışma olmadığı görülmüştür. Literatürdeki bu boşluğu doldurmak amacıyla yüz tanımda sıklıkla önerilen ve hem algılama performansı yüksek hem de kaskad yapısından dolayı hızlı bir makine öğrenmesi tabanlı nesne algılama yaklaşımı olan Viola-Jones algoritması seröz efüzyon sitolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde yöntemin özellikle bağımsız hücrelerde çekirdek algılamada oldukça etkin olduğu görülmüştür.

-Konvolüsyonel sinir ağlarının nesne algılama alanında kullanılmaya başlanması ile birlikte Daha Hızlı R-CNN, R-FCN, SSD ve YOLOv3 nesne algılayıcıları plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Literatürde erişime açık veri seti mevcut olmadığından plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinden oluşan özgün bir veri seti de önerilmiştir. Gerçek zamanlı çekirdek algılama amacıyla YOLOv3 mimarisinde yapılan iyileştirmeler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen algılama hızı ve doğruluk sonuçları göz önüne alındığında, önerilen Hücre-YOLO1 ve Hücre- YOLO 2 mimarilerinin plevral efüzyon sitopatoloji görüntülerinde gerçek zamanlı çekirdek algılama için en uygun nesne algılayıcılar olduğu belirlenmiştir. Ayrıca YOLO mimarilerinin boya bağımsız algılama yapabildiği de deneysel sonuçlarla birlikte verilmiştir.

-Seröz hücre sınıflandırması için etkin ve basit bir konvolüsyonel sinir ağı model mimarisi (SerözNet) önerilmiştir. Önerilen modelin basitliği, CAD uygulamaları için oldukça önemlidir, çünkü, patolojik numune örnekleri milyonlarca hücre içermektedir. Bu nedenle, çalışmada öğrenilebilir parametrelerin sayısını en aza indirme ve böylece önerilen modelin test süresini de en aza indirme hedeflenmiştir. Önerilen SerözNet modelinin performansını AlexNet, GoogleNet, ResNet, ve DenseNet gibi diğer popüler CNN modelleriyle karşılaştırmak amacıyla kapsamlı deneyler gerçekleştirilmiştir. Önerilen ağ mimarisi en az sayıda öğrenilebilir parametreye sahiptir böylece test süresini büyük oranda azaltmıştır. Önerilen yöntemin etkinliğini göstermek amacıyla Plevral efüzyon hücre veri seti üzerinde performans analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar yöntemin farklı hücre veri setlerine de etkin bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir.

5. ÖNERİLER VE TARTIŞMA

Plevral efüzyon sitopatolojik değerlendirmesi sonucunda birçok hastalığın teşhisi gerçekleştirilmesine rağmen bu görüntüler üzerinde makine öğrenmesi alanında çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Dolayısıyla öncelikli bu alandaki boşluk göz önüne alınarak sitopatolojik değerlendirmenin otomatikleştirilmesi ile birlikte çeşitli hastalıkların teşhisinde bu yaklaşımlar öncü rol üstlenmiş olacaktır. Tez çalışmasında derin öğrenme yaklaşımlarından konvolüsyonel sinir ağlarının bilgisayar destekli tanı amaçlı önerilmesinin başarı oranını artırdığı görülmüştür. Dolayısıyla ilgili alanda çalışacak araştırmacıların bu alana yönelmesi ilgili alandaki çalışmaların niteliğini artıracaktır.

Patolojik numune örnekleri milyonlarca hücre içermektedir. Bu nedenle sitopatolojide önerilen bilgisayar destekli tanı yaklaşımları gerçek zamanlı uygulanabilirlik açısından oldukça önemlidir. Bunun için farklı ağ mimarileri oluşturularak yöntemlerin algılama ve sınıflandırma hızlarının iyileştirilebileceği düşünülmektedir.

Patolojik görüntülerin boyama parametrelerindeki farklılıklar nedeniyle boyama sonuçlarında ciddi renk/yoğunluk değişimleri görülmektedir. Bu değişimler, CAD sistemlerinin performansını ve doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Boya normalizasyonu bu amaçla önerilen bir ön işlem adımıdır ve tez çalışmasında çekirdek segmentasyonu performansını artırdığı kanıtlanmıştır. Öte yandan, hücre sınıflandırmada yararlanılan popüler CNN ağları görüntülerdeki renk ve yoğunluk değişimlerden önemli derecede etkilenmektedir. Araştırmacılar mevcut tez çalışmasında önerilen ve yeni oluşturacakları boya normalizasyonu ağ mimarileri ile sınıflandırma performansını artırmaya yönelmesi çalışmaların niteliğini artıracaktır.

Tez kapsamında aynı görüntüler üzerinde çekirdek sınırlarının ve hücre sınıflarının etiketli olduğu bir veri seti hazırlanamamıştır. Dolayısıyla segmentasyon ile elde edilen sonuçlar sınıflandırma aşaması ile birleştirilerek uygulanamamıştır. Gelecek çalışmalarda oluşturulabilecek yeni bir veri seti ile birlikte segmentasyon yöntemi ile elde edilecek çekirdek sınırlarının sınıflandırma performansına etkisi analiz edilebilir.

Ayrıca tez kapsamında oluşturulan veri setleri bu alanda gelecekte yapılacak çalışmalara da temel oluşturacaktır. Plevral efüzyon veri setleri üzerinde gerçekleştirilen her bir çalışmanın gerek farklı görüntüler, farklı hücre yapıları ve farklı boyama tekniklerinin kullanılması

sebebiyle özgün çalışma ve uygulama alanı bulacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla, tez kapsamında önerilen veri setlerinin genişletilmesinin gelecek çalışmaların sonuçlarını da olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir.

Tez kapsamında yapılan çalışmalar 40x objektif büyütme ile elde edilen görüntüler üzerinde uygulanmaktadır. Gerçek dünyada uzman patoloğun farklı objektif büyütmelerde tanı koyma kabiliyetini makine öğrenmesi alanına taşıyabilmek amacıyla önerilen yöntemlerin 10x-20x gibi farklı objektif büyütme ile elde edilecek görüntüler üzerinde de analizi yapılabilir. Böylece; 10x büyütme ile elde edilen görüntü üzerindeki bir hücre için karar veremeyen bir yöntem 40x büyütme ile elde edilen görüntü üzerinde de aynı hücreyi inceleyerek sınıfının belirlenebilmesine olanak sağlanabilir.

Tez kapsamında seröz efüzyon türlerinden plevral efüzyon üzerinde odaklanılmıştır. Bunun sebebi plevral efüzyonların sitopatolojik değerlendirmesinde Malign Neoplazi ile Benign Reaktif Mezotel Hiperplazisi ayırıcı tanısı deneyimli bir sitopatolog için bile zor olabilmektedir. Ayrıca tanı koyulamayan durumlarda histokimyasal, immünohistokimyasal, elektron mikroskopi gibi birtakım zaman alıcı yardımcı tekniklere de başvurulmaktadır. Ancak, tez kapsamında tek bir efüzyon türü üzerinde önerilen yaklaşımların gelecek çalışmalarda diğer efüzyon türlerine de uygulanabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Shidham, V. B. ve Atkinson, B. F., Cytopathologic diagnosis of serous fluids e-book, Elsevier Health Sciences, 2007.
2. Davidson, B., Firat, P. ve Michael, C. W., Serous Effusions: Etiology, Diagnosis, Prognosis and Therapy, Springer, 2018.
3. Wikipedia, Pleural effusion. https://en.wikipedia.org/wiki/Pleural_effusion 03 February 2020.
4. Fairview, Pericarditis. <https://www.fairview.org/patient-education/40424> 03 February 2020.
5. Cancerresearchuk, About fluid in the abdomen. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/fluid-abdomen-ascites/about> 03 February 2020.
6. Sheaff, M. T. ve Singh, N., Cytopathology: an introduction, Springer Science & Business Media, 2012.
7. Malekmehr, D., California Pleural Effusion. <http://www.treatpleuraleffusion.com/pleural-effusion-water-in-the-lungs-los-angeles-ca/> 03 February 2020.
8. DeBiasi, E. M., Pisani, M. A., Murphy, T. E., Araujo, K., Kookoolis, A., Argento, A. C. ve Puchalski, J., Mortality among patients with pleural effusion undergoing thoracentesis, European Respiratory Journal, 46, 2 (2015) 495–502.
9. Marel, M., Zrutova, M., Stasny, B. ve Light, R. W., The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central bohemia, Chest, 104, 5 (1993) 1486–1489.
10. Dikensoy, Ö. ve Efüzyonlar, P., Plevra hastalıkları.
11. Maskell, N. ve Butland, R., Bts guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults, Thorax, 58, Supl 2 (2003) ii8.
12. Kumar, V., Abbas, A. K. ve Aster, J. C., Robbins basic pathology e-book, Elsevier Health Sciences, 2017.
13. Marshall, R., Cartwright, N. ve Mattick, K., Teaching and learning pathology: a critical review of the english literature, Medical education, 38, 3 (2004) 302–313.
14. Dutta, S. ve Bandyopadhyay, S. K., An approach for initial screening of malaria infected slides, EC Psychology and Psychiatry, 9 (2020) 23–29.
15. Evered, A., Diagnostic cytopathology, Cytopathology, Bildiriler Kitabı: 161–176.
16. Schneider, T. E., Bell, A. A., Meyer-Ebrecht, D., Böcking, A. ve Aach, T., Computer-aided cytological cancer diagnosis: cell type classification as a step towards fully automatic cancer diagnostics on cytopathological specimens of serous effusions, Medical Imaging 2007: Computer-Aided Diagnosis, 6514, International Society for Optics and Photonics, Mart 2007, 65140.

17. Blaivas, A. J., Cytology exam of pleural fluid. <https://medlineplus.gov/ency/article/003866.htm> 17 December 2019.
18. Hepworth, K., Significant Disease Investigation Program. <https://www.agric.wa.gov.au/livestock-biosecurity/significant-disease-investigation-program> 03 February 2020.
19. Şengül, A. T., Büyükkarabacak, Y., Sürücü, Z. P., Apaydın, T. ve Başoğlu, A., Os01 [göğüs cerrahisi] nadir bir boşaltıcı torasentez komplikasyonu: İntraparankimal kateter iğnesi, 18. Yıllık Kongresi, Türk Toraks Derneği, Nisan 2015.
20. Selcuk, T., Torasentez, plevra biyopsisi, torakoskopi.
21. Pellaton, C., Monti, M. ve Fitting, J., Thoracentesis, *Revue medicale suisse*, 4, 177 (2008) 2319–2323.
22. Light, R. W., Macgregor, M. I., Luchsinger, P. C. ve Ball, W. C., Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates, *Annals of internal medicine*, 77, 4 (1972) 507–513.
23. Light, R. W., Pleural diseases, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
24. Cakir, E., Demirag, F., Aydin, M. ve Unsal, E., Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells: a logistic regression analysis, *Diagnostic cytopathology*, 37, 1 (2009) 4–10.
25. Üçer, Ö., Dağlı, A. F., Kılıçarslan, A. ve Artaş, G., Value of glut-1 and koc markers in the differential diagnosis of reactive mesothelial hyperplasia, malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma/reaktif mezotel hiperplazisi, malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomu ayırıcı tanısında glut-1 ve koc'un yeri, *Turkish Journal of Pathology*, 29, 2 (2013) 94–100.
26. Ishikawa, T., Hamaguchi, Y., Tanabe, M., Momiyama, N., Chishima, T., Nakatani, Y., Nozawa, A., Sasaki, T., Kitamura, H. ve Shimada, H., False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions, *Breast cancer*, 14, 4 (2007) 388–392.
27. Uygun, N., Durak h, *Plevra hastalıklarında sitopatoloji. Solunum*, 4 (2002) 81–89.
28. Shivakumarswamy, U., Arakeri, S. U., Karigowdar, M. H. ve Yelikar, B., Diagnostic utility of the cell block method versus the conventional smear study in pleural fluid cytology, *Journal of Cytology/Indian Academy of Cytologists*, 29, 1 (2012) 11.
29. Feldman, A. T. ve Wolfe, D., Tissue processing and hematoxylin and eosin staining, *Histopathology, Bildiriler Kitabı: 31–43*, Springer, New York, Haziran 2014.
30. Papanicolaou, G. N., A new procedure for staining vaginal smears, *Science*, 95, 2469 (1942) 438–439.
31. Hayakawa, T., Prasath, V. S., Kawanaka, H., Aronow, B. J. ve Tsuruoka, S., Computational nuclei segmentation methods in digital pathology: A survey, *Archives of Computational Methods in Engineering*, (2019) 1–13.
32. Barcia, J. J., The giemsa stain: its history and applications, *International journal of surgical pathology*, 15, 3 (2007) 292–296.

33. Hipp, J., Flotte, T., Monaco, J., Cheng, J., Madabhushi, A., Yagi, Y., Rodriguez-Canales, J., Emmert-Buck, M., Dugan, M. C., Hewitt, S. et al., Computer aided diagnostic tools aim to empower rather than replace pathologists: Lessons learned from computational chess, Journal of pathology informatics, 2 (2011).
34. Sadimin, E. T. ve Foran, D. J., Pathology imaging informatics for clinical practice and investigative and translational research, North American journal of medicine & science, 5, 2 (2012) 103.
35. Jalalian, A., Mashohor, S. B., Mahmud, H. R., Saripan, M. I. B., Ramli, A. R. B. ve Karasfi, B., Computer-aided detection/diagnosis of breast cancer in mammography and ultrasound: a review, Clinical imaging, 37, 3 (2013) 420–426.
36. Guo, Y., Liu, Y., Oerlemans, A., Lao, S., Wu, S. ve Lew, M. S., Deep learning for visual understanding: A review, Neurocomputing, 187 (2016) 27–48.
37. LeCun, Y., Bengio, Y. ve Hinton, G., Deep learning, nature, 521, 7553 (2015) 436–444.
38. Deng, L., A tutorial survey of architectures, algorithms, and applications for deep learning, APSIPA Transactions on Signal and Information Processing, 3 (2014).
39. Al-Janabi, S., Huisman, A. ve Van Diest, P. J., Digital pathology: current status and future perspectives, Histopathology, 61, 1 (2012) 1–9.
40. Hamilton, P. W., Bankhead, P., Wang, Y., Hutchinson, R., Kieran, D., McArt, D. G., James, J. ve Salto-Tellez, M., Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research, Methods, 70, 1 (2014) 59–73.
41. Soenksen, D., Digital pathology: looking beyond the glass, Laboratory Medicine, 38, 6 (2007) 341–344.
42. Chon, A., Balachandar, N. ve Lu, P., Deep convolutional neural networks for lung cancer detection, Stanford University, (2017).
43. Reda, I., Shalaby, A., El-Ghar, M. A., Khalifa, F., Elmogy, M., Aboufotouh, A., Hosseini-Asl, E., El-Baz, A. ve Keynton, R., A new nmf-autoencoder based cad system for early diagnosis of prostate cancer, 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), IEEE, Nisan 2016, Prague, Bildiriler Kitabı: 1237–1240.
44. Al-antari, M. A., Al-masni, M. A., Park, S.-U., Park, J., Metwally, M. K., Kadah, Y. M., Han, S.-M. ve Kim, T.-S., An automatic computer-aided diagnosis system for breast cancer in digital mammograms via deep belief network, Journal of Medical and Biological Engineering, 38, 3 (2018) 443–456.
45. Ismael, S. A. A., Mohammed, A. ve Hefny, H., An enhanced deep learning approach for brain cancer mri images classification using residual networks, Artificial Intelligence in Medicine, 102 (2020) 101779.
46. Al-Masni, M. A., Al-antari, M. A., Choi, M.-T., Han, S.-M. ve Kim, T.-S., Skin lesion segmentation in dermoscopy images via deep full resolution convolutional networks, Computer methods and programs in biomedicine, 162 (2018) 221–231.
47. Zuo, H., Fan, H., Blasch, E. ve Ling, H., Combining convolutional and recurrent neural networks for human skin detection, IEEE Signal Processing Letters, 24, 3 (2017)

289–293.

48. Fabijańska, A., Segmentation of corneal endothelium images using a u-net-based convolutional neural network, Artificial intelligence in medicine, 88 (2018) 1–13.
49. George, M. J. ve Sankar, S. P., Efficient preprocessing filters and mass segmentation techniques for mammogram images, 2017 IEEE International Conference on Circuits and Systems (ICCS), IEEE, Aralık 2017, Bildiriler Kitabı: 408–413.
50. Ciompi, F., Geessink, O., Bejnordi, B. E., De Souza, G. S., Baidoshvili, A., Litjens, G., Van Ginneken, B., Nagtegaal, I. ve Van Der Laak, J., The importance of stain normalization in colorectal tissue classification with convolutional networks, 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017), IEEE, Nisan 2017, Bildiriler Kitabı: 160–163.
51. Phansalkar, N., More, S., Sabale, A. ve Joshi, M., Adaptive local thresholding for detection of nuclei in diversity stained cytology images, 2011 International Conference on Communications and Signal Processing, IEEE, Şubat 2011, Bildiriler Kitabı: 218–220.
52. Monaco, J., Hipp, J., Lucas, D., Smith, S., Balis, U. ve Madabhushi, A., Image segmentation with implicit color standardization using spatially constrained expectation maximization: Detection of nuclei, International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Springer, Ekim 2012, Bildiriler Kitabı: 365–372.
53. Russakovsky, O., Deng, J., Su, H., Krause, J., Satheesh, S., Ma, S., Huang, Z., Karpathy, A., Khosla, A., Bernstein, M. et al., Imagenet large scale visual recognition challenge, International journal of computer vision, 115, 3 (2015) 211–252.
54. Krizhevsky, A., Hinton, G. et al., Learning multiple layers of features from tiny images, Teknik rapor, Citeseer, 2009.
55. Gupta, V., Singh, A., Sharma, K. ve Bhavsar, A., Automated classification for breast cancer histopathology images: Is stain normalization important?, Computer Assisted and Robotic Endoscopy and Clinical Image-Based Procedures, Bildiriler Kitabı: 160–169, Springer, 2017.
56. Gandomkar, Z., Brennan, P. C. ve Mello-Thoms, C., Computer-based image analysis in breast pathology, Journal of pathology informatics, 7 (2016).
57. Ruifrok, A. C., Johnston, D. A. et al., Quantification of histochemical staining by color deconvolution, Analytical and quantitative cytology and histology, 23, 4 (2001) 291–299.
58. Macenko, M., Niethammer, M., Marron, J. S., Borland, D., Woosley, J. T., Guan, X., Schmitt, C. ve Thomas, N. E., A method for normalizing histology slides for quantitative analysis, 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, IEEE, Haziran 2009, Boston, Bildiriler Kitabı: 1107–1110.
59. Magee, D., Treanor, D., Crellin, D., Shires, M., Smith, K., Mohee, K. ve Quirke, P., Colour normalisation in digital histopathology images, Proc Optical Tissue Image analysis in Microscopy, Histopathology and Endoscopy (MICCAI Workshop), 100,

Citeseer, Eylül 2009.

60. Khan, A. M., Rajpoot, N., Treanor, D. ve Magee, D., A nonlinear mapping approach to stain normalization in digital histopathology images using image-specific color deconvolution, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 61, 6 (2014) 1729–1738.
61. Bejnordi, B. E., Litjens, G., Timofeeva, N., Otte-Höller, I., Homeyer, A., Karssemeijer, N. ve van der Laak, J. A., Stain specific standardization of whole-slide histopathological images, IEEE transactions on medical imaging, 35, 2 (2015) 404–415.
62. Reinhard, E., Adhikhmin, M., Gooch, B. ve Shirley, P., Color transfer between images, IEEE Computer graphics and applications, 21, 5 (2001) 34–41.
63. Bejnordi, B. E., Timofeeva, N., Otte-Höller, I., Karssemeijer, N. ve van der Laak, J. A., Quantitative analysis of stain variability in histology slides and an algorithm for standardization, Medical Imaging 2014: Digital Pathology, 9041, International Society for Optics and Photonics, Mart 2014, 904108.
64. Basavanahally, A. ve Madabhushi, A., Em-based segmentation-driven color standardization of digitized histopathology, Medical Imaging 2013: Digital Pathology, 8676, International Society for Optics and Photonics, Mart 2013, 86760G.
65. Vahadane, A., Peng, T., Sethi, A., Albarqouni, S., Wang, L., Baust, M., Steiger, K., Schlitter, A. M., Esposito, I. ve Navab, N., Structure-preserving color normalization and sparse stain separation for histological images, IEEE transactions on medical imaging, 35, 8 (2016) 1962–1971.
66. BenTaieb, A. ve Hamarneh, G., Adversarial stain transfer for histopathology image analysis, IEEE transactions on medical imaging, 37, 3 (2017) 792–802.
67. Cho, H., Lim, S., Choi, G. ve Min, H., Neural stain-style transfer learning using gan for histopathological images, arXiv preprint arXiv:1710.08543, (2017).
68. Shaban, M. T., Baur, C., Navab, N. ve Albarqouni, S., Staingan: Stain style transfer for digital histological images, 2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019), IEEE, Nisan 2019, Bildiriler Kitabı: 953–956.
69. Zhu, J.-Y., Park, T., Isola, P. ve Efros, A. A., Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks, Proceedings of the IEEE international conference on computer vision, , Ekim 2017, Bildiriler Kitabı: 2223–2232.
70. Chen, X., Yu, J., Chen, L., Zeng, S., Liu, X. ve Cheng, S., Multi-stage domain adversarial style reconstruction for cytopathological image stain normalization, arXiv preprint arXiv:1909.05184, (2019).
71. Giardino, D., Matta, M., Silvestri, F., Spanò, S., Trobiani, V. et al., Fpga implementation of hand-written number recognition based on cnn, International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology, 9, 1 (2019) 167–171.
72. Kim, I.-J., Choi, C. ve Lee, S.-H., Improving discrimination ability of convolutional neural networks by hybrid learning, International Journal on Document Analysis and Recognition (IJ DAR), 19, 1 (2016) 1–9.
73. Tabian, I., Fu, H. ve Sharif Khodaei, Z., A convolutional neural network for impact

- detection and characterization of complex composite structures, Sensors, 19, 22 (2019) 4933.
74. Krizhevsky, A., Sutskever, I. ve Hinton, G. E., Imagenet classification with deep convolutional neural networks, Advances in neural information processing systems, , Aralık 2012, Lake Tahoe, Bildiriler Kitabı: 1097–1105.
 75. Glorot, X. ve Bengio, Y., Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks, Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics, , Mayıs 2010, Bildiriler Kitabı: 249–256.
 76. Nair, V. ve Hinton, G. E., Rectified linear units improve restricted boltzmann machines, Proceedings of the 27th international conference on machine learning (ICML-10), , Haziran 2010, United States, Bildiriler Kitabı: 807–814.
 77. Maas, A. L., Hannun, A. Y. ve Ng, A. Y., Rectifier nonlinearities improve neural network acoustic models, Proc. icml, 30, , Haziran 2013, 3.
 78. He, K., Zhang, X., Ren, S. ve Sun, J., Delving deep into rectifiers: Surpassing human-level performance on imagenet classification, Proceedings of the IEEE international conference on computer vision, , Aralık 2015, Santiago, Bildiriler Kitabı: 1026–1034.
 79. Clevert, D.-A., Unterthiner, T. ve Hochreiter, S., Fast and accurate deep network learning by exponential linear units (elus), arXiv preprint arXiv:1511.07289, (2015).
 80. Honari, S., Yosinski, J., Vincent, P. ve Pal, C., Recombinator networks: Learning coarse-to-fine feature aggregation, Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, , Haziran 2016, Las Vegas, Bildiriler Kitabı: 5743–5752.
 81. Wang, S.-H., Phillips, P., Sui, Y., Liu, B., Yang, M. ve Cheng, H., Classification of alzheimer's disease based on eight-layer convolutional neural network with leaky rectified linear unit and max pooling, Journal of medical systems, 42, 5 (2018) 85.
 82. Boureau, Y.-L., Ponce, J. ve LeCun, Y., A theoretical analysis of feature pooling in visual recognition, Proceedings of the 27th international conference on machine learning (ICML-10), , Haziran 2010, United States, Bildiriler Kitabı: 111–118.
 83. Alpaydin, E., Introduction to machine learning, MIT press, 2009.
 84. LeCun, Y. A., Bottou, L., Orr, G. B. ve Müller, K.-R., Efficient backprop, Neural networks: Tricks of the trade, Bildiriler Kitabı: 9–48, Springer, 2012.
 85. Hinton, G., Srivastava, N. ve Swersky, K., Neural networks for machine learning, Coursera, video lectures, 264 (2012) 1.
 86. Kingma, D. P. ve Ba, J., Adam: A method for stochastic optimization, arXiv preprint arXiv:1412.6980, (2014).
 87. Duchi, J., Hazan, E. ve Singer, Y., Adaptive subgradient methods for online learning and stochastic optimization, Journal of machine learning research, 12, Jul (2011) 2121–2159.
 88. Zeiler, M. D., Adadelta: an adaptive learning rate method, arXiv preprint

[arXiv:1212.5701](#), (2012).

89. Bottou, L., Large-scale machine learning with stochastic gradient descent, Proceedings of COMPSTAT'2010, Bildiriler Kitabı: 177–186, Springer, 2010.
90. Qian, N., On the momentum term in gradient descent learning algorithms, Neural networks, 12, 1 (1999) 145–151.
91. Girosi, F., Jones, M. ve Poggio, T., Regularization theory and neural networks architectures, Neural computation, 7, 2 (1995) 219–269.
92. Wang, J. ve Perez, L., The effectiveness of data augmentation in image classification using deep learning, Convolutional Neural Networks Vis. Recognit, (2017).
93. Bengio, Y., Lamblin, P., Popovici, D. ve Larochelle, H., Greedy layer-wise training of deep networks, Advances in neural information processing systems, , 2007, Bildiriler Kitabı: 153–160.
94. Srivastava, N., Hinton, G., Krizhevsky, A., Sutskever, I. ve Salakhutdinov, R., Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting, The journal of machine learning research, 15, 1 (2014) 1929–1958.
95. Ioffe, S. ve Szegedy, C., Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift, arXiv preprint arXiv:1502.03167, (2015).
96. Chen, F., Xie, J., Zhang, H. ve Xia, D., A technique based on wavelet and morphology transform to recognize the cancer cell in pleural effusion, Proceedings International Workshop on Medical Imaging and Augmented Reality, IEEE, Haziran 2001, Bildiriler Kitabı: 199–203.
97. Win, K. Y. ve Choomchuay, S., Automated segmentation of cell nuclei in cytology pleural fluid images using otsu thresholding, 2017 International Conference on Digital Arts, Media and Technology (ICDAMT), IEEE, Mart 2017, Bildiriler Kitabı: 14–18.
98. Win, K. Y., Choomchuay, S. ve Hamamoto, K., K mean clustering based automated segmentation of overlapping cell nuclei in pleural effusion cytology images, 2017 International Conference on Advanced Technologies for Communications (ATC), IEEE, Ekim 2017, Quy Nhon, Bildiriler Kitabı: 265–269.
99. Win, K. Y., Choomchuay, S., Hamamoto, K. ve Raveesunthornkiat, M., Artificial neural network based nuclei segmentation on cytology pleural effusion images, 2017 International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS), IEEE, Kasım 2017, Okinawa, Bildiriler Kitabı: 245–249.
100. Win, K. Y., Choomchuay, S., Hamamoto, K., Raveesunthornkiat, M., Rangsirattanakul, L. ve Pongsawat, S., Computer aided diagnosis system for detection of cancer cells on cytological pleural effusion images, BioMed research international, 2018 (2018).
101. Win, K., Choomchuay, S., Hamamoto, K. ve Raveesunthornkiat, M., Detection and classification of overlapping cell nuclei in cytology effusion images using a double-strategy random forest, Applied Sciences, 8, 9 (2018) 1608.
102. Long, J., Shelhamer, E. ve Darrell, T., Fully convolutional networks for semantic segmentation, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern

- recognition, , Haziran 2015, Boston, Bildiriler Kitabı: 3431–3440.
103. Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., Erhan, D., Vanhoucke, V. ve Rabinovich, A., Going deeper with convolutions, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, , Haziran 2015, Boston, Bildiriler Kitabı: 1–9.
 104. He, K., Zhang, X., Ren, S. ve Sun, J., Deep residual learning for image recognition, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, , Haziran 2016, Nevada, Bildiriler Kitabı: 770–778.
 105. Piramanayagam, S., Saber, E., Schwartzkopf, W. ve Koehler, F. W., Supervised classification of multisensor remotely sensed images using a deep learning framework, Remote Sensing, 10, 9 (2018) 1429.
 106. Badrinarayanan, V., Kendall, A. ve Cipolla, R., Segnet: A deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation, IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence, 39, 12 (2017) 2481–2495.
 107. Paillassa, M., Bertin, E. ve Bouy, H., Maximask and maxitrack: Two new tools for identifying contaminants in astronomical images using convolutional neural networks, Astronomy & Astrophysics, 634 (2020) A48.
 108. Ronneberger, O., Fischer, P. ve Brox, T., U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation, International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention, , Ekim 2015, Munich, Bildiriler Kitabı: 234–241.
 109. Zhang, L., Kong, H., Liu, S., Wang, T., Chen, S. ve Sonka, M., Graph-based segmentation of abnormal nuclei in cervical cytology, Computerized Medical Imaging and Graphics, 56 (2017) 38–48.
 110. Lin, T.-Y., Maire, M., Belongie, S., Hays, J., Perona, P., Ramanan, D., Dollár, P. ve Zitnick, C. L., Microsoft coco: Common objects in context, European conference on computer vision, Springer, Eylül 2014, Zürich, Bildiriler Kitabı: 740–755.
 111. Everingham, M., Van Gool, L., Williams, C., Winn, J. ve Zisserman, A., The pascal visual object classes challenge 2012 (voc2012) results (2012), URL <http://www.pascal-network.org/challenges/VOC/voc2011/workshop/index.html>, , 2011.
 112. Ren, S., He, K., Girshick, R. ve Sun, J., Faster r-cnn: Towards real-time object detection with region proposal networks, Advances in neural information processing systems, , Aralık 2015, Montreal, Bildiriler Kitabı: 91–99.
 113. Dai, J., Li, Y., He, K. ve Sun, J., R-fcn: Object detection via region-based fully convolutional networks, Advances in neural information processing systems, , Haziran 2016, Barselona, Bildiriler Kitabı: 379–387.
 114. Liu, W., Anguelov, D., Erhan, D., Szegedy, C., Reed, S., Fu, C.-Y. ve Berg, A. C., Ssd: Single shot multibox detector, European conference on computer vision, Springer, Aralık 2016, Bildiriler Kitabı: 21–37.
 115. Redmon, J. ve Farhadi, A., Yolov3: An incremental improvement, arXiv preprint arXiv:1804.02767, (2018).

116. Su, H., Xing, F., Lee, J. D., Peterson, C. A. ve Yang, L., Learning based automatic detection of myonuclei in isolated single skeletal muscle fibers using multi-focus image fusion, 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging, IEEE, Nisan 2013, San Francisco, Bildiriler Kitabı: 432–435.
117. Khurd, P., Grady, L., Kamen, A., Gibbs-Strauss, S., Genega, E. M. ve Frangioni, J. V., Network cycle features: Application to computer-aided gleason grading of prostate cancer histopathological images, 2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, IEEE, Mart 2011, Chicago, Bildiriler Kitabı: 1632–1636.
118. Mualla, F., Schöll, S., Sommerfeldt, B., Maier, A. ve Hornegger, J., Automatic cell detection in bright-field microscope images using sift, random forests, and hierarchical clustering, IEEE transactions on medical imaging, 32, 12 (2013) 2274–2286.
119. Paliy, I., Lamonaca, F., Turchenko, V., Grimaldi, D. ve Sachenko, A., Micro nucleus detection in human lymphocytes using convolutional neural network, International Conference on Artificial Neural Networks, Springer, Eylül 2010, Thessaloniki, Bildiriler Kitabı: 521–530.
120. Cireşan, D. C., Giusti, A., Gambardella, L. M. ve Schmidhuber, J., Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks, International Conference on Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention, Springer, Eylül 2013, Nagoya, Bildiriler Kitabı: 411–418.
121. Sirinukunwattana, K., e Ahmed Raza, S., Tsang, Y.-W., Snead, D. R., Cree, I. A. ve Rajpoot, N. M., Locality sensitive deep learning for detection and classification of nuclei in routine colon cancer histology images., IEEE Trans. Med. Imaging, 35, 5 (2016) 1196–1206.
122. Xu, J., Xiang, L., Liu, Q., Gilmore, H., Wu, J., Tang, J. ve Madabhushi, A., Stacked sparse autoencoder (ssae) for nuclei detection on breast cancer histopathology images, IEEE transactions on medical imaging, 35, 1 (2015) 119–130.
123. Kashif, M. N., Raza, S. E. A., Sirinukunwattana, K., Arif, M. ve Rajpoot, N., Handcrafted features with convolutional neural networks for detection of tumor cells in histology images, 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), IEEE, Nisan 2016, Prague, Bildiriler Kitabı: 1029–1032.
124. Albarqouni, S., Baur, C., Achilles, F., Belagiannis, V., Demirci, S. ve Navab, N., Aggnet: deep learning from crowds for mitosis detection in breast cancer histology images, IEEE transactions on medical imaging, 35, 5 (2016) 1313–1321.
125. Von Ahn, L. ve Dabbish, L., Designing games with a purpose, Communications of the ACM, 51, 8 (2008) 58–67.
126. Song, T.-H., Sanchez, V., EIDaly, H. ve Rajpoot, N. M., Hybrid deep autoencoder with curvature gaussian for detection of various types of cells in bone marrow trephine biopsy images, 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017), IEEE, Nisan 2017, Melbourne, Bildiriler Kitabı: 1040–1043.
127. Mufidah, R., Wasito, I., Hanifah, N., Faturrahman, M. ve Ghaisani, F. D., Automatic

- nucleus detection of pap smear images using stacked sparse autoencoder (ssae), Proceedings of the International Conference on Algorithms, Computing and Systems, ACM, Ağustos 2017, Jeju Island, Bildiriler Kitabı: 9–13.
128. Xie, Y., Xing, F., Shi, X., Kong, X., Su, H. ve Yang, L., Efficient and robust cell detection: A structured regression approach, Medical image analysis, 44 (2018) 245–254.
 129. Viola, P., Jones, M. et al., Rapid object detection using a boosted cascade of simple features, CVPR (1), 1, 511-518 (2001) 3.
 130. Viola, P. ve Jones, M. J., Robust real-time face detection, International journal of computer vision, 57, 2 (2004) 137–154.
 131. Najafabadi, M. M., Villanustre, F., Khoshgoftaar, T. M., Seliya, N., Wald, R. ve Muharemagic, E., Deep learning applications and challenges in big data analytics, Journal of Big Data, 2, 1 (2015) 1.
 132. Girshick, R., Donahue, J., Darrell, T. ve Malik, J., Rich feature hierarchies for accurate object detection and semantic segmentation, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, , Haziran 2014, Columbus, Bildiriler Kitabı: 580–587.
 133. Girshick, R., Fast r-cnn, Proceedings of the IEEE international conference on computer vision, , Aralık 2015, Santiago, Bildiriler Kitabı: 1440–1448.
 134. Uijlings, J. R., Van De Sande, K. E., Gevers, T. ve Smeulders, A. W., Selective search for object recognition, International journal of computer vision, 104, 2 (2013) 154–171.
 135. Felzenszwalb, P. F. ve Huttenlocher, D. P., Efficient graph-based image segmentation, International journal of computer vision, 59, 2 (2004) 167–181.
 136. Everingham, M., Van Gool, L., Williams, C. K., Winn, J. ve Zisserman, A., The pascal visual object classes (voc) challenge, International journal of computer vision, 88, 2 (2010) 303–338.
 137. Redmon, J., Divvala, S., Girshick, R. ve Farhadi, A., You only look once: Unified, real-time object detection, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, , Haziran 2016, Las Vegas, Bildiriler Kitabı: 779–788.
 138. Redmon, J. ve Farhadi, A., Yolo9000: better, faster, stronger, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, , Temmuz 2017, Honolulu, Bildiriler Kitabı: 7263–7271.
 139. Simonyan, K. ve Zisserman, A., Very deep convolutional networks for large-scale image recognition, arXiv preprint arXiv:1409.1556, (2014).
 140. Howard, A. G., Zhu, M., Chen, B., Kalenichenko, D., Wang, W., Weyand, T., Andreetto, M. ve Adam, H., Mobilenets: Efficient convolutional neural networks for mobile vision applications, arXiv preprint arXiv:1704.04861, (2017).
 141. Long, M., Cao, Y., Wang, J. ve Jordan, M. I., Learning transferable features with deep adaptation networks, arXiv preprint arXiv:1502.02791, (2015).
 142. Yang, L., Hanneke, S. ve Carbonell, J., A theory of transfer learning with applications

- to active learning, Machine learning, 90, 2 (2013) 161–189.
143. Tajbakhsh, N., Shin, J. Y., Gurudu, S. R., Hurst, R. T., Kendall, C. B., Gotway, M. B. ve Liang, J., Convolutional neural networks for medical image analysis: Full training or fine tuning?, IEEE transactions on medical imaging, 35, 5 (2016) 1299–1312.
 144. Zhang, L., Lu, L., Nogues, I., Summers, R. M., Liu, S. ve Yao, J., Deeppap: deep convolutional networks for cervical cell classification, IEEE journal of biomedical and health informatics, 21, 6 (2017) 1633–1643.
 145. Margeta, J., Criminisi, A., Cabrera Lozoya, R., Lee, D. C. ve Ayache, N., Fine-tuned convolutional neural nets for cardiac mri acquisition plane recognition, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization, 5, 5 (2017) 339–349.
 146. Kumar, A., Sridar, P., Quinton, A., Kumar, R. K., Feng, D., Nanan, R. ve Kim, J., Plane identification in fetal ultrasound images using saliency maps and convolutional neural networks, 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), IEEE, Nisan 2016, Prague, Bildiriler Kitabı: 791–794.
 147. Shin, H.-C., Roth, H. R., Gao, M., Lu, L., Xu, Z., Nogues, I., Yao, J., Mollura, D. ve Summers, R. M., Deep convolutional neural networks for computer-aided detection: Cnn architectures, dataset characteristics and transfer learning, IEEE transactions on medical imaging, 35, 5 (2016) 1285–1298.
 148. LeCun, Y., Bottou, L., Bengio, Y. ve Haffner, P., Gradient-based learning applied to document recognition, Proceedings of the IEEE, 86, 11 (1998) 2278–2324.
 149. Huang, G., Liu, Z., Van Der Maaten, L. ve Weinberger, K. Q., Densely connected convolutional networks, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, , Temmuz 2017, Honolulu, Bildiriler Kitabı: 4700–4708.
 150. Deng, J., Dong, W., Socher, R., Li, L.-J., Li, K. ve Fei-Fei, L., Imagenet: A large-scale hierarchical image database, 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition, Ieee, Haziran 2009, Miami, Bildiriler Kitabı: 248–255.
 151. Dice, L. R., Measures of the amount of ecologic association between species, Ecology, 26, 3 (1945) 297–302.
 152. Jaccard, P., The distribution of the flora in the alpine zone. 1, New phytologist, 11, 2 (1912) 37–50.
 153. Levkowitz, H., Color theory and modeling for computer graphics, visualization, and multimedia applications, 402, Springer Science & Business Media, 1997.
 154. Gonzalez, R. C., Woods, R. E. ve Eddins, S. L., Digital image processing using MATLAB, Pearson Education India, 2004.
 155. Provost, F. ve Kohavi, R., Glossary of terms, Journal of Machine Learning, 30, 2-3 (1998) 271–274.
 156. Aydemir, O., A new performance evaluation metric for classifiers: Polygon area metric, Journal of Classification, (2020) 1–11.

157. OpenSlide, Aperio sv5 tiff format. <http://openslide.org/formats/aperio/> 29 March 2020.
158. Prabhakar, K. R., Srikanth, V. S. ve Babu, R. V., Deepfuse: A deep unsupervised approach for exposure fusion with extreme exposure image pairs., ICCV, , Ekim 2017, Venedik, Bildiriler Kitabı: 4724–4732.
159. Jack, K., Video demystified: a handbook for the digital engineer, Elsevier, 2011.
160. Pascanu, R., Mikolov, T. ve Bengio, Y., Understanding the exploding gradient problem, CoRR, [abs/1211.5063](https://arxiv.org/abs/1211.5063), 2 (2012) 417.
161. Bengio, Y., Simard, P. ve Frasconi, P., Learning long-term dependencies with gradient descent is difficult, IEEE transactions on neural networks, 5, 2 (1994) 157–166.
162. Pascanu, R., Mikolov, T. ve Bengio, Y., On the difficulty of training recurrent neural networks, International conference on machine learning, , Şubat 2013, Atlanta, Bildiriler Kitabı: 1310–1318.
163. Kumar, A., Kim, J., Lyndon, D., Fulham, M. ve Feng, D., An ensemble of fine-tuned convolutional neural networks for medical image classification, IEEE journal of biomedical and health informatics, 21, 1 (2016) 31–40.
164. Wolpert, D. H., Stacked generalization, Neural networks, 5, 2 (1992) 241–259.
165. Tan, A. C. ve Gilbert, D., Ensemble machine learning on gene expression data for cancer classification, , 2 (2003) 75–83.
166. Cho, S.-B. ve Won, H.-H., Machine learning in dna microarray analysis for cancer classification, Proceedings of the First Asia-Pacific bioinformatics conference on Bioinformatics 2003-Volume 19, Australian Computer Society, Inc., Ocak 2003, Adelaide, Bildiriler Kitabı: 189–198.
167. Bromley, J., Guyon, I., LeCun, Y., Säckinger, E. ve Shah, R., Signature verification using a " siamese" time delay neural network, Advances in neural information processing systems, , 1994, Colorado, Bildiriler Kitabı: 737–744.
168. Xiao, Y., Wu, J., Lin, Z. ve Zhao, X., A deep learning-based multi-model ensemble method for cancer prediction, Computer methods and programs in biomedicine, 153 (2018) 1–9.
169. Rasti, R., Teshnehlab, M. ve Phung, S. L., Breast cancer diagnosis in dce-mri using mixture ensemble of convolutional neural networks, Pattern Recognition, 72 (2017) 381–390.
170. Pandey, P., Deepthi, A., Mandal, B. ve Puan, N. B., Foodnet: Recognizing foods using ensemble of deep networks, IEEE Signal Processing Letters, 24, 12 (2017) 1758–1762.
171. Lezoray, O., Elmoataz, A. ve Cardot, H., A color object recognition scheme: application to cellular sorting, Machine Vision and Applications, 14, 3 (2003) 166–171.
172. Cardot, H. ve Lezoray, O., Graph of neural networks for pattern recognition, Object recognition supported by user interaction for service robots, 2, IEEE, Ağustos 2002, Quebec, Bildiriler Kitabı: 873–876.
173. Veta, M., Huisman, A., Viergever, M. A., van Diest, P. J. ve Pluim, J. P.,

- Marker-controlled watershed segmentation of nuclei in h&e stained breast cancer biopsy images, 2011 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro, IEEE, Mart 2011, Illinois, Bildiriler Kitabı: 618–621.
174. tzutalin, labelImg. <https://github.com/tzutalin/labelImg> 10 February 2020.
 175. Abadi, M., Agarwal, A., Barham, P., Brevdo, E., Chen, Z., Citro, C., Corrado, G. S., Davis, A., Dean, J., Devin, M. et al., Tensorflow: Large-scale machine learning on heterogeneous distributed systems, arXiv preprint arXiv:1603.04467, (2016).
 176. J, R., Darknet: open source neural networks in C. <https://pjreddie.com/darknet/> 10 August 2020.
 177. Rathod, V. ve Neal, W., Tensorflow detection model zoo. https://github.com/tensorflow/models/blob/master/research/object_detection/g3doc/detection_model_zoo.md 10 February 2020.
 178. Ben-Cohen, A., Diamant, I., Klang, E., Amitai, M. ve Greenspan, H., Fully convolutional network for liver segmentation and lesions detection, Deep Learning and Data Labeling for Medical Applications, Bildiriler Kitabı: 77–85. , 2016.
 179. Crete, F., Dolmiere, T., Ladret, P. ve Nicolas, M., The blur effect: perception and estimation with a new no-reference perceptual blur metric, Human vision and electronic imaging XII, 6492, International Society for Optics and Photonics, Şubat 2007, 64920.
 180. Jain, A. K., Fundamentals of digital image processing, Prentice-Hall, Inc., 1989.
 181. Dietterich, T. G., Ensemble methods in machine learning, International workshop on multiple classifier systems, Springer, Haziran 2000, Cagliari, Bildiriler Kitabı: 1–15.
 182. Huang, J., Rathod, V., Sun, C., Zhu, M., Korattikara, A., Fathi, A., Fischer, I., Wojna, Z., Song, Y., Guadarrama, S. et al., Speed/accuracy trade-offs for modern convolutional object detectors, Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, , Temmuz 2017, Hawaii, Bildiriler Kitabı: 7310–7311.
 183. Lu, L., Zheng, Y., Carneiro, G. ve Yang, L., Deep learning and convolutional neural networks for medical image computing, Advances in Computer Vision and Pattern Recognition, (2017).
 184. Cover, T. ve Hart, P., Nearest neighbor pattern classification, IEEE transactions on information theory, 13, 1 (1967) 21–27.
 185. Cortes, C. ve Vapnik, V., Support-vector networks, Machine learning, 20, 3 (1995) 273–297.
 186. Breiman, L., Random forests, Machine learning, 45, 1 (2001) 5–32.
 187. Lezoray, O., Elmoataz, A., Cardot, H. ve Revenu, M., Arctic: An automatic system for cellular sorting by image analysis, Proceedings of Vision Interface, , 1999, Canada, Bildiriler Kitabı: 312–319.

7. EKLER

Ek 1. Bulanıklık Metriği Değerinin Hesaplanması

F , bir görüntünün parlaklık bileşeni veya $m \times n$ piksel boyutlu bir video karesi olsun. F 'nin bulanıklık değerini ölçmek amacıyla gerçekleştirilen ilk adım, F görüntüsünün bulanıklaştırılarak B bulanık görüntüsünün elde edilmesidir. Bulanıklık efektini modellemek için dikey ve yatay yönde güçlü bir alçak-geçiren filtre (h) uygulanarak B_{Ver} ve B_{Hor} bileşenleri aşağıdaki gibi elde edilmektedir.

$$h_v = \frac{1}{9} [1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1] \quad h_h = \text{transpoz}(h_v) = h_v' \quad (7.1)$$

$$B_{Ver} = h_v * F \quad B_{Hor} = h_h * F \quad (7.2)$$

Ardından, komşu piksellerin varyasyonlarını incelemek amacıyla, $D_{F_{Ver}}$, $D_{F_{Hor}}$, $D_{B_{Ver}}$ ve $D_{B_{Hor}}$ mutlak fark görüntüleri aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$D_{F_{Ver}}(i, j) = \text{Abs}(F(i, j) - F(i - 1, j)) \quad \text{for } i = 1 \text{ to } m - 1, \quad j = 0 \text{ to } n - 1 \quad (7.3)$$

$$D_{F_{Hor}}(i, j) = \text{Abs}(F(i, j) - F(i, j - 1)) \quad \text{for } j = 1 \text{ to } n - 1, \quad i = 0 \text{ to } m - 1 \quad (7.4)$$

$$D_{B_{Ver}}(i, j) = \text{Abs}(B_{Ver}(i, j) - B_{Ver}(i - 1, j)) \quad \text{for } i = 1 \text{ to } m - 1, \quad j = 0 \text{ to } n - 1 \quad (7.5)$$

$$D_{B_{Hor}}(i, j) = \text{Abs}(B_{Hor}(i, j) - B_{Hor}(i, j - 1)) \quad \text{for } j = 1 \text{ to } n - 1, \quad i = 0 \text{ to } m - 1 \quad (7.6)$$

Elde edilen varyasyon değerin büyük olması, ilk görüntü veya karenin keskin olduğunu, varyasyon değerin küçük olması ise ilk görüntü veya karenin zaten bulanık olduğunu göstermektedir. Bu varyasyon sadece aşağıdaki gibi azaltılan mutlak farklar üzerinde değerlendirilmektedir.

$$V_{Ver} = \text{Max}(0, D_{F_{Ver}}(i, j) - D_{B_{Ver}}(i, j)) \quad \text{for } i = 1 \text{ to } m-1, \quad j = 1 \text{ to } n-1 \quad (7.7)$$

$$V_{Hor} = \text{Max}(0, D_{F_{Hor}}(i, j) - D_{B_{Hor}}(i, j)) \quad \text{for } i = 1 \text{ to } m-1, \quad j = 1 \text{ to } n-1 \quad (7.8)$$

Daha sonra, ilk resimdeki varyasyonları karşılaştırmak için, $D_{F_{Ver}}$, $D_{F_{Hor}}$, $D_{V_{Ver}}$, $D_{V_{Hor}}$ katsayılarının toplamı aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$s_{F_{Ver}} = \sum_{i,j=1}^{m-1,n-1} D_{F_{Ver}}(i, j) \quad s_{V_{Ver}} = \sum_{i,j=1}^{m-1,n-1} D_{V_{Ver}}(i, j) \quad (7.9)$$

$$s_{F_{Hor}} = \sum_{i,j=1}^{m-1,n-1} D_{F_{Hor}}(i, j) \quad s_{V_{Hor}} = \sum_{i,j=1}^{m-1,n-1} D_{V_{Hor}}(i, j) \quad (7.10)$$

Son olarak, elde edilen sonuçlar $[0,1]$ aralığında normalize edilmektedir.

$$b_{F_{Ver}} = \frac{s_{F_{Ver}} - s_{V_{Ver}}}{s_{F_{Ver}}} \quad (7.11)$$

$$b_{F_{Hor}} = \frac{s_{F_{Hor}} - s_{V_{Hor}}}{s_{F_{Hor}}} \quad (7.12)$$

Elde edilen $b_{F_{Ver}}$ ve $b_{F_{Hor}}$ değerlerinden maksimum olanı aşağıdaki gibi F görüntüsünün bulanıklık değeri olarak belirlenmektedir.

$$\text{Bulanıklık}_F = \text{Max}(b_{F_{Ver}}, b_{F_{Hor}}) \quad (7.13)$$

Ek 2. Klasik Makine Öğrenmesine Dayalı Sınıflandırma Yöntemleri

A. k -en yakın komşuluk (k -NN)

k-en yakın komşuluk (k-NN) örüntü tanıma ve veri madenciliği gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılan en önemli sınıflandırma algoritmalarından biridir. k-NN algoritması, özellik uzayındaki en yakın eğitim örneklerine dayanmaktadır. Bilinmeyen bir örneğin eğitim setindeki k en yakın komşularının çoğunluğu belirli bir sınıfa aitse, bu bilinmeyen örnek bu sınıfa dahil edilmektedir. k parametresi, k-NN algoritmasının performansını etkilemektedir. k-NN algoritmasında en yakın komşuyu belirlemek amacıyla Öklid, Manhattan ve Minkowski gibi uzaklık hesaplama ölçütleri kullanılmaktadır.

$$d_{öklid}(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^k (x_i - y_i)^2} \quad (7.14)$$

$$d_{manhattan}(x, y) = \sum_{i=1}^k |x_i - y_i| \quad (7.15)$$

$$d_{minkowski}(x, y) = \left(\sum_{i=1}^k (x_i - y_i)^q \right)^{1/q}, \quad q = 1, 2, \dots \quad (7.16)$$

B. Destek Vektör Makinesi (SVM)

Destek Vektör Makinesi (SVM), sınıflandırma ve regresyon problemlerinde yaygın olarak kullanılan danışmanlı bir istatistiksel öğrenme algoritmasıdır. SVM algoritmasının amacı, N-boyutlu uzayda verileri, hiperdüzlemin maksimum marjine yani her iki sınıfın veri örnekleri arasındaki mesafenin maksimum olmasını sağlayacak şekilde sınıflandıracak en iyi hiperdüzlemi bulmaktır. SVM, çekirdek fonksiyonlarını kullanarak model vektörlerinin yüksek boyutlu özellik uzayıyla eşlenmesini ve bu uzayda verilerin doğrusal olarak ayrılmasını sağlamaktadır. H hiperdüzlemi $w^T x + b = 0$ ile tanımlanmaktadır ve H ile H+ ve H- düzlemleri arasındaki uzaklık $1/\|w\|$ değerine eşit olmaktadır.

En iyi hiperdüzlemin elde edilebilmesi için Lagrangian fonksiyonunu kısıtlamalarla en üst seviyeye çıkaran ayarlanabilir katsayıların (α_i) $0 \leq \alpha_i, i = 1, \dots, n$ sağlayacak şekilde bulunması gerekmektedir:

$$L = \sum_{i=1}^l \frac{1}{2} \|w^2\| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \alpha_i (y_i (w^T x_i + b) - 1) \quad (7.17)$$

$a_i > 0$ olmak üzere hiperdüzleme yakın olarak konumlanan bu noktalara destek vektörleri (SV) denilmektedir. İlişkili Lagrange çarpanlarına sahip destek vektörleri ayırıcı hiperdüzlemin konumunu etkileyen tek noktalardır. L2deki doğrusal olmayan dönüşüm $\varphi(x_i)^T \varphi(x_j)$ skaler çarpımı şeklinde yazılabilmektedir. Daha yüksek boyutlu uzaya haritalama ise $K(x_i, x_j) = \varphi(x_i)^T \varphi(x_j)$ çekirdek fonksiyonları ile sağlanmaktadır.

Çekirdek fonksiyonunu kullanan ayırıcı karar fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

$$f(x) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^l y_i \alpha_i K(x_i, x) + b\right) \quad (7.18)$$

Burada x giriş vektörünü, y hedef değeri ve $K(x_i, x)$ çekirdek fonksiyonu göstermektedir.

C. Rastgele Ormanlar (RF)

Rastgele Ormanlar (RF) algoritması, veri örneklerini birçok sınıflandırma ağacına göre sınıflandırmaktadır. Her bir ağaç ayrı sınıflandırma sonucu vermektedir. RF ilgili karar ağacı çıkışlarını aşağıdaki gibi birleştirmektedir.

$$h(x, \theta_k), k = 1, \dots, K \quad (7.19)$$

Burada θ_k bağımsız ve aynı şekilde dağıtılmış rastgele özellik örneklerini, K ise ağaç sayısını göstermektedir. Ağaç sayısı K kullanıcı tarafından tanımlanmaktadır. Her bir ağaç x 'in çoğunluğa ulaştığı örneklerin sınıfı hakkında oy birliği sağlamaktadır.

RF algoritması büyük miktarda veri ile başa çıkmak için etkili ve hızlı bir yöntemdir. RF varyansı azaltmanın yanısıra karşılaştırılabilir sınıflandırma doğruluğu elde etme avantajlarını sunmaktadır.

ÖZGEÇMİŞ

10.06.1990 tarihinde Trabzon'da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 2008 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde lisans programına başladı. 2012 yılında Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nden Bilgisayar Mühendisi unvanı ile mezun oldu. 2012-2013 güz döneminde Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 2015 yılında yüksek lisans eğitimini tamamlayarak, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. 2018 ve 2020 yıllarında ODTÜ Bilgisayar Mühendisliği bünyesindeki KOVAN Araştırma Laboratuvarında Derin Öğrenme alanında araştırma amacıyla bulunmuştur. Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümünde halen çalışmaya devam etmektedir. 7'si SCI/expanded indeksli dergilerde, 3'ü diğer dergilerde, 11'i uluslararası konferanslarda, 3'ü ulusal konferanslarda olmak üzere toplam 24 yayını mevcuttur. Yabancı dil olarak İngilizce bilmektedir. Yayınları aşağıda verilmiştir.

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI/SCI-E)

1. Kablan, E. B., Dogan, H., Ercin, M. E., Ersoz, S. ve Ekinici, M. (2020). An ensemble of fine-tuned fully convolutional neural networks for pleural effusion cell nuclei segmentation. Computers & Electrical Engineering, 81, 106533.
2. Baykal, E., Dogan, H., Ercin, M. E., Ersoz, S. ve Ekinici, M. (2019). Modern convolutional object detectors for nuclei detection on pleural effusion cytology images. Multimedia Tools and Applications, 1-20.
3. Baykal, E., Dogan, H., Ercin, M. E., Ersoz, S. ve Ekinici, M. (2019). Transfer learning with pre-trained deep convolutional neural networks for serous cell classification. Multimedia Tools and Applications, 1-19.
4. Dogan, H., Baykal, E., Ercin, M. E., Ersoz, S., & Ekinici, M. (2019). A novel 2D and 3D wide-view imaging approach by controlling optimal range for cytopathological analysis in light microscopic system. Optics Communications, 430, 39-50.
5. Dogan, H., Baykal, E., Ekinici, M., Ercin, M. E., & Ersoz, S. (2018). A novel extended depth of field process based on nonsubsampling shearlet transform by estimating optimal range in microscopic systems. Optics Communications, 429, 88-99.
6. Baykal, E., Dogan, H., Ekinici, M., Ercin, M. E., & Ersoz, S. (2017, September). Automated nuclei detection in pleural effusion based on machine learning. In VIRCHOWS ARCHIV (Vol. 471, pp. S205-S206). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.

7. Dogan, H., Baykal, E., Ekinici, M., Ercin, M. E., & Ersoz, S. (2017, September). Microscopic image stitching for cytopatological analysis. In *VIRCHOWS ARCHIV* (Vol. 471, pp. S205). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

1. Kilic, B., Kablan, E. B., Dogan, H., Ekinici, M., Ercin, M. E. ve Ersoz, Ş (2020). Derin Konvolüsyonel Nesne Algılayıcı ile Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Otomatik Çekirdek Algılama. *Türkiye Bilişim Vakfı Bilgisayar Bilimleri ve Mühendisliği Dergisi*, 13(1), 33-42.
2. Dogan, H., Baykal, E., Ekinici, M., Ercin, M. E., & Ersöz, Ş (2018). Sitopatolojik Değerlendirme Süreçleri için Optimum Aralığın Korunmasıyla Yüksek Çözünürlüklü Otomatik Panoramik Görüntüleme. *Türkiye Bilişim Vakfı Bilgisayar Bilimleri ve Mühendisliği Dergisi*, 11(2), 1-12.
3. Ustubioglu, B., Baykal, E., Muzaffer, G. ve Ulutas, G. (2016). Blur Invariant Image Forgery Detection Method Using Local Phase Quantization. *Journal of Energy and Power Engineering*, 10(6), 358-363.

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

1. Kablan, E. B., Dogan, H., Ekinici, M., Ercin, M. E. ve Ersoz, S. (2019, October). Stain independent nuclei segmentation of cytopathology images: A case study in pleural effusion. In *2019 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)* (pp. 1-4). IEEE.
2. Doğan, H., Baykal, E., Ekinici, M., Ercin, M. E., & Ersöz, Ş. (2019, October). Generation of Optimal Focused 2D and 3D Images for Cytopathological Analysis in Light Microscopic Systems. In *2019 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)* (pp. 1-4). IEEE.
3. Kilic, B., Baykal, E., Ekinici, M., Dogan, H., Ercin, M. E. ve Ersoz, S. (2019, September). Automated Nuclei Detection on Pleural Effusion Cytopathology Images using YOLOv3. In *2019 4th International Conference on Computer Science and Engineering (UBMK)* (pp. 1-5). IEEE.
4. Dogan, H., Baykal, E., Ercin, M. E., Ersoz, S., & Ekinici, M. (2019, September). Effects of Other Color Spaces on Shape From Focus. In *2019 4th International Conference on Computer Science and Engineering (UBMK)* (pp. 42-46). IEEE.
5. Baykal, E., Doğan, H., Ercin, M. E., Ersöz, Ş. ve Ekinici, M. (2018, May). Automated nuclei detection in serous effusion cytology with stacked sparse autoencoders. In *2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.
6. Doğan, H., Baykal, E., Ercin, M. E., Ersöz, Ş., & Ekinici, M. (2018, May). 3D panoramic imaging for cytopatological analysis in light microscopic system. In *2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.

7. Doğan, H., Baykal, E., Ekinici, M., Ercin, M. E., & Ersöz, Ş. (2017, October). Determination of optimum auto focusing function for cytopathological assessment processes. In 2017 Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO) (pp. 1-4). IEEE.
8. Doğan, H., Baykal, E., & Ekinici, M. (2017, October). Image panorama without loss of focusing for microscopic systems. In 2017 International Conference on Computer Science and Engineering (UBMK) (pp. 135-140). IEEE.
9. Baykal, E., Dogan, H., Ekinici, M., Ercin, M. E. ve Ersoz, S. (2017, August). Automated cell nuclei segmentation in pleural effusion cytology using active appearance model. In International Conference on Computer Analysis of Images and Patterns (pp. 59-69). Springer, Cham.
10. Baykal, E., Doğan, H., Ekinici, M., Ercin, M. E. ve Ersöz, Ş. (2017, May). Automated nuclei detection in serous effusion cytology based on machine learning. In 2017 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU) (pp. 1-4). IEEE.
11. Doğan, H., Baykal, E., Ekinici, M., Ercin, M. E., & Ersöz, Ş. (2017, May). Optimal focusing with extended depth of focus in microscopic systems. In 2017 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU) (pp. 1-4). IEEE.
12. Baykal, E., Ustubioglu, B. ve Ulutas, G. (2016, June). Image Forgery Detection based on SIFT and k-means++. In 2016 39th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP) (pp. 474-477). IEEE.
13. Baykal, E., Ekinici, M. (2015, May). Extraction of unrestricted palm patterns in a 3D environment and its application in biometrics. In 2015 23rd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU) (pp. 1749-1752). IEEE.
14. Baykal, E., Ekinici, M. (2014, April). Unrestricted pattern selection in contactless palmprint identification systems. In 2014 22nd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU) (pp. 1885-1888). IEEE.