

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

BEYAZ KAN HÜCRELERİNİN EVRİŞİMLİ SİNİR AĞLARI İLE
SINIFLANDIRILMASI VE BÖLÜTLENMESİ

HAZIRLAYAN

ŞEYMA NUR ÖZCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA - 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

BEYAZ KAN HÜCRELERİNİN EVRİŞİMLİ SİNİR AĞLARI İLE
SINIFLANDIRILMASI VE BÖLÜTLENMESİ

HAZIRLAYAN

ŞEYMA NUR ÖZCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ TANSEL UYAR

TEZ EŞ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKAY KARAYEĞEN

ANKARA - 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Şeyma Nur Özcan tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23 / 08 / 2022

Tez Adı: Beyaz Kann Hücrelerinin Evrişimli Sinir Ağları ile Sınıflandırılması ve Bölütlenmesi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Baran USLU – Ostim Teknik Üniversitesi (Başkan)

.....

Dr. Öğr. Üyesi Tansel UYAR – Başkent Üniversitesi (Danışman)

.....

Dr. Öğr. Üyesi Orhan Erdem HABERAL – Başkent Üniversitesi (Üye)

.....

ONAY

Prof. Dr. Ömer Faruk ELALDI

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: ... / / 2022

Öğrencinin Adı, Soyadı: Şeyma Nur ÖZCAN

Öğrencinin Numarası: 22010331

Anabilim Dalı: Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Programı: Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Tansel UYAR

Tez Eş Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Gökay KARAYEĞEN

Tez Başlığı: BEYAZ KAN HÜCRELERİNİN EVRİŞİMLİ SİNİR AĞLARI İLE SİNİFLANDIRILMASI VE BÖLÜTLENMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 72 sayfalık kısmına ilişkin, 31 /08 /2022 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 2 ' dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: ... / ... /

Öğrenci Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Tansel UYAR

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sürecinde bana yol gösteren ve her türlü desteği sağlayan, bilgilerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen ve beni yönlendiren değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tansel UYAR'a ve eş danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gökay KARAYEĞEN'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca her türlü maddi manevi desteği sağlayan, beni her zaman motive eden, destekleyen ve bugünlere gelmemde emeği geçen canım babam Mehmet ÖZCAN'a, annem Ayşeli ÖZCAN'a ve kardeşim Rümeysa ÖZCAN'a her zaman başaracağıma inandıkları ve beni en iyisi için motive ettikleri için teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Şeyma Nur ÖZCAN

BEYAZ KAN HÜCRELERİNİN EVRİŞİMLİ SINIR AĞLARI İLE SINIFLANDIRILMASI VE BÖLÜTLENMESİ

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

2022

Son yıllarda beyaz kan hücrelerinin kan yayma görüntülerinden derin öğrenme yöntemleri kullanılarak tespiti, sınıflandırılması ve bölütlenmesi oldukça yaygınlaşmıştır. Beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılması ve bölütlenmesi lösemi, anemi ve çeşitli enfeksiyonlar gibi hastalıkların teşhisinde önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda kan yayma görüntülerinin mikroskop altında incelenmesi gibi manuel yöntemlerin ve geleneksel algoritmaların yetersizliği sebebiyle işlem gücünün de artmasıyla bu tür problemlerin çözümünde derin öğrenme yaklaşımları sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Sunulan tez çalışmasında beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılması ve bölütlenmesi için iki ayrı yapay sinir ağı modeli oluşturulmuştur. Sınıflandırmada beyaz kan hücreleri bazofil, nötrofil, eozinofil, monosit ve lenfosit olmak üzere 5 sınıfa ayrılmıştır. Bölütlemede ise bazofil hariç 4 sınıfa (nötrofil, eozinofil, lenfosit ve monosit) ayrılmıştır. Bazofil hücre tipi, çekirdek ve sitoplazmasının neredeyse aynı büyüklükte olması nedeniyle bölütlemede kullanılmamıştır. Beyaz kan hücrelerinin bölütlenmesi için semantik bölütleme yöntemi kullanılmıştır. Bölütleme için arka plan, çekirdek ve sitoplazma olmak üzere üç piksel sınıf etiketi belirlenmiştir. Yapılan çalışmaların performansını değerlendirmek için çeşitli performans değerlendirme metrikleri kullanılmıştır. Sınıflandırma için doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1 Skoru değerleri; bölütleme için doğruluk, BF skoru ve IoU değerleri hesaplanmıştır. Sunulan tez çalışmasında, önerilen yöntemin literatürde yer alan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında sınıflandırmada daha iyi performansa sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca önerilen bir diğer yöntem olan bölütleme algoritmasıyla birlikte elde edilen başarılı sonuçlar ile klinik alanda hastalıkların teşhisinde kullanılabilecek bir tanı aracı da gelecek perspektifini oluşturmaktadır. Bu sunulan çalışmada, beyaz kan hücrelerinin hızlı ve doğru şekilde sınıflandırılması ile bölütlenmesi sağlandığı için hastalıkların erken teşhisinde önemli bir rol oynayabileceği çalışmanın önemini arz etmektedir. Ayrıca oluşturulan sistemin eğitilerek büyük mikroskop görüntülerinden beyaz kan hücrelerinin olduğu kısımlar tespit edilerek bu hücreleri tanıyabilen bir sistem oluşturmak amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Derin Öğrenme, Evrişimli Sinir Ağları, Beyaz Kan Hücreleri, Görüntü Sınıflandırma, Çekirdek ve Sitoplazma Bölütlemesi



ABSTRACT

Şeyma Nur ÖZCAN

CLASSIFICATION AND SEGMENTATION OF WHITE BLOOD CELLS USING CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS

Başkent University Institute of Sciences

Biomedical Engineering Major Science

2022

In recent years, detection, classification and segmentation of white blood cells from blood smear images using deep learning methods have become quite common. Classification and segmentation of white blood cells plays an important role in the diagnosis of diseases such as leukemia, anemia and various infections. In recent years, due to the inadequacy of manual methods and traditional algorithms such as examining blood smear images under a microscope, deep learning approaches have been frequently used in solving such problems with the increase in processing power. In the presented thesis, two different artificial neural network models were created for the classification and segmentation of white blood cells. In classification, white blood cells are divided into 5 classes: basophil, neutrophil, eosinophil, monocytes and lymphocytes. In segmentation, it is divided into 4 classes (neutrophil, eosinophil, lymphocyte and monocytes) except basophils. The basophil cell type was not used for segmentation because its nucleus and cytoplasm were almost the same size. Semantic segmentation method was used for segmentation of white blood cells. Three pixel class labels were determined for segmentation: background, nucleus, and cytoplasm. Various performance evaluation metrics were used to evaluate the performance of the studies. Accuracy, precision, sensitivity and F1 Score values for classification; For segmentation, accuracy, Boundary F1 (BF) score and Intersection over Union (IoU) values were calculated. In the presented thesis study, it has been determined that the proposed method has better performance in classification when compared to other studies in the literature. In addition, with the successful results obtained with the segmentation algorithm, which is another proposed method, a diagnostic tool that can be used in the diagnosis of diseases in the clinical field creates a future perspective. In this presented study, it is important to study that it can play an important role in the early diagnosis of diseases, as it provides rapid and accurate classification and segmentation of white blood cells. In addition, by training the created system, it is aimed to create a system that can recognize these cells by detecting the parts with white blood cells from large microscope images.

KEYWORDS: Deep Learning, Convolutional Neural Networks, White Blood Cells, Image Classification, Nucleus and Cytoplasm Segmentation



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
1. TEMEL BİLGİLER.....	1
1.1. Beyaz Kan Hücreleri	1
1.1.1. Beyaz kan hücresi çeşitleri	2
1.1.2. Beyaz kan hücreleri miktarları	6
1.1.3. Beyaz kan hücrelerinin manuel sınıflandırılması	6
1.1.4. Manuel hemasitometre sayımları	7
1.1.5. Beyaz kan hücrelerinin eksikliği/fazlalığı durumunda görülen hastalıklar	8
1.1.6. Beyaz kan hücreleri ile tespit edilen hastalıkların görülme oranları	9
1.1.7. Beyaz kan hücreleri ile tespit edilen hastalıklar ve tespit edilme yöntemleri.....	10
1.2. Derin Öğrenme	10
1.3. ESA Katmanları	13
1.3.1. Giriş katmanı.....	14
1.3.2. Evrişim katmanı	14
1.3.3. Devrik evrişim katmanı (transposed convolution layer).....	16
1.3.4. Düzleştirilmiş doğrusal birim katmanı (ReLU)	17
1.3.5. Yığın normalleştirme katmanı (Batch Normalization).....	18
1.3.6. Havuzlama katmanı (Pooling).....	19
1.3.7. Tam bağlantılı katman (fully connected).....	20
1.3.8. Softmax katmanı.....	20
1.3.9. Sınıflandırma katmanı	21
1.3.10. Piksel sınıflandırma katmanı.....	21
1.4. Sınıflandırmada Kullanılan Metrikler	21
1.4.1. Doğruluk (Accuracy)	22
1.4.2. Kesinlik (Precision)	22
1.4.3. Duyarlılık (Recall)	22
1.4.4. F1 Skoru	22
1.5. Semantik Bölütleme.....	23

1.5.1. Piksel Doğruluğu (Pixel Accuracy)	24
1.5.2. Kesinlik (Precision)	25
1.5.3. Duyarlılık (Recall)	25
1.5.4. IoU Değeri (Jaccard İndeksi).....	25
1.5.5. BF Skoru.....	26
1.5.6. Dice İndeksi	27
2. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI	28
2.1. Beyaz Kan Hücrelerinin Sınıflandırılması ile ilgili Literatür Çalışmaları	28
2.2. Beyaz Kan Hücrelerinin Bölütlenmesi ile İlgili Literatür Çalışmaları	37
2.3. Beyaz Kan Hücrelerinin Sınıflandırmasını ve Bölütlemesini Yapan Literatür Çalışmaları.....	42
2.3.1. Beyaz kan hücrelerinden hastalık tespiti yapan literatür çalışmaları	45
3. MATERYAL METOT.....	47
3.1. Kullanılan Veri Seti	47
3.2. Evrişimli Sinir Ağı (ESA).....	50
3.2.1. Kullanılan Sistemin Özellikleri	50
3.2.2. Sınıflandırma.....	50
3.2.3. Bölütleme.....	53
3.2.4. Performans Değerlendirmesi	55
3.2.5. Mikroskop Görüntülerinden Tanılama	57
4. DENEYSEL SONUÇLAR.....	59
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ	72
KAYNAKLAR.....	73

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.1: Karışıklık Matrisi [41].....	22
Tablo 1.2: Karışıklık Matrisi [41].....	24
Tablo 2.1. Çınar ve Arkadaşları Tarafından Yapılan Çalışmanın Sonuçları.....	30
Tablo 2.2. Literatürde Bulunan Sınıflandırma Çalışmaları ve Detayları	33
Tablo 2.3. Mask RCNN ve Oluşturulan Modelin Performans Karşılaştırması [78]	38
Tablo 2.4. Kullanılan Yöntemlerin Her Bir Veri Seti için Performans Değerlendirme Metriklerine Göre Sonuçları	41
Tablo 2.5. Literatürde Bulunan Sınıflandırma Çalışmaları ve Detayları	41
Tablo 2.6. Her Sınıf için Bölütleme ve Sınıflandırma için Doğruluk Değerleri	44
Tablo 2.7. Literatürdeki Sınıflandırma ve Bölütleme Yapan Çalışmaların Detayları.....	44
Tablo 2.8. Sınıflandırma için AlexNet ve LeNet-5 Mimarilerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 2.9. Hücre Tiplerinin AlexNet ve LeNet-5 ile Sonuçlarının Karşılaştırılması	46
Tablo 3.1. Hücre Tipleri ve Her Hücre Tipinin Veri Setindeki Görüntü Sayıları [86]	47
Tablo 3.2. Kullanılan Beyaz Kan Hücreleri Sınıfları ve Görüntü Sayıları.....	49
Tablo 3.3. Verilerin Eğitim ve Test Olarak Ayrılması	49
Tablo 3.4. Oluşturulan Sınıflandırma Ağının Katmanları ve Detayları	52
Tablo 3.5. Semantik Bölütleme için Oluşturulan Ağın Katmanları ve Detayları.....	54
Tablo 4.1. Sınıflandırma için Önerilen Çalışmanın Performans Değerlendirme Metrikleri	59
Tablo 4.2. Bölütleme için Önerilen Çalışmanın Performans Değerlendirme Metrikleri	61
Tablo 5.1. Bu Çalışmada Önerilen Yöntem ve Aynı Veri Setini Kullanan Diğer Çalışmaların Karşılaştırılması.....	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Kan Hücreleri [1]	1
Şekil 1.2. Kemik İliğinde Üretilen Kan Hücreleri [3]	2
Şekil 1.3. Beyaz Kan Hücresi Çeşitleri [5].....	2
Şekil 1.4. Nötrofil Hücresi [5]	3
Şekil 1.5. Eozinofil Hücresi [5]	4
Şekil 1.6. Bazofil Hücresi [5]	4
Şekil 1.7. Monosit Hücresi [5].....	5
Şekil 1.8. Lenfosit Hücresi [5].....	5
Şekil 1.9. Hemasitometre Sayılabilir Alanı [11]	7
Şekil 1.10. Derin Öğrenmede Katmanlar ve Birbirlerine Bağlantıları [20]	11
Şekil 1.11. Derin Öğrenmede Gizli Katmanlar [22].....	12
Şekil 1.12. ESA Mimarisi ve Katmanlar [23]	13
Şekil 1.13. ESA Katmanlarının Hiyerarşisi [25]	14
Şekil 1.14. 5x5x3 Boyutta Bir Görüntü ile 3x3'lük Filtrenin Evrişim İşlemi [21]	15
Şekil 1.15. Adım Sayısı 1 iken Evrişim İşlemi Çıktısı [28]	15
Şekil 1.16. Adım Sayısı 2 iken Evrişim İşlemi Çıkışı [28]	16
Şekil 1.17. Dolgu Sayısı 1 iken Evrişim İşlemi Sonucu [29]	16
Şekil 1.18. Devrik Evrişim Katmanı ile Yukarı Örnekleme İşlemi [31]	17
Şekil 1.19. ReLu Katmanının Aktivasyon Fonksiyonu [33]	18
Şekil 1.20. Yığın Normalleştirme Katmanının Etki Grafiği [34]	18
Şekil 1.21. Havuzlama Katmanı Çeşitleri [37].....	19
Şekil 1.22. Tam Bağlantılı Katmanın Diğer Katmanlar ile Bağlantısı [38]	20
Şekil 1.23. Softmax Katmanı Çıkışı ve Sınıf Olasılıkları [39]	21

Şekil 1.24: Semantik Bölütleme Ağının Kodlayıcı ve Çözücü Kısımları (SegNet) [44]	23
Şekil 1.25. IoU Değerinin Hesaplanması [46].....	25
Şekil 1.26. IoU Değerinin Hesaplanması [44].....	26
Şekil 1.27. Dice İndeksinin Hesaplanması [46]	27
Şekil 1.28. Bölütleme Sonucundaki IoU ve Dice İndeksi Değerleri [47]	27
Şekil 2.1. WBCsNet Ağı	28
Şekil 2.2. Macawile ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulan WBC Sınıflandırma Yapısı.	29
Şekil 2.3. Toğaçar ve Arkadaşları Tarafından Yapılan Çalışmanın Genel Yapısı	30
Şekil 2.4. Çalışmada Kullanılan Ağın Detayı	31
Şekil 2.5. AlexNet-GoogLeNet-SVM Hibrit Modeli	32
Şekil 2.6. Girdhar ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulan CNN Yapısı.....	32
Şekil 2.7. Bölütleme için Oluşturulan CNN Mimarisinin Şematik Gösterimi	37
Şekil 2.8. WBC-Net Blok Diyagramı.....	39
Şekil 2.9. DeepLabv3+ Mimarisi	40
Şekil 2.11. Beyaz Kan Hücrelerinin Tespiti. (a)Giriş Görüntüsü, (b)Temel Gerçeklik Görüntüsü, (c)Beyaz Kan Hücresinin Tespit Edildiği Görüntü, (d)Bölütleme Sonucu. Yukarıdan aşağıya; Bazofil, Eozinofil, Lenfosit, Monosit, Nötrofil	43
Şekil 2.12. AlexNet Mimarisi.....	45
Şekil 3.1. Veri Setinde Yer Alan Hücre Tipleri [81].....	48
Şekil 3.2. Sınıflandırma için Oluşturulan Ağın Hiyerarşik Yapısı.....	51
Şekil 3.3. Semantik Bölütleme için Oluşturulan Mimarinin Hiyerarşik Yapısı.....	54
Şekil 3.4. Mikroskop Görüntülerinden Tanılamanın Hiyerarşik Yapısı	58
Şekil 4.1. Beyaz Kan Hücrelerinin Sınıflandırılmasında Kullanılan Karışıklık Matrisi	60
Şekil 4.2. Her Sınıfın Çekirdek, Sitoplazma ve Arka Plan Kısımları için Değerlendirme Metrikleri.....	61
Şekil 4.3. Eozinofil Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi.....	62
Şekil 4.4. Lenfosit Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi	62

Şekil 4.5. Monosit Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi	63
Şekil 4.6. Nötrofil Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi	63
Şekil 4.7. Beyaz Kan Hücreleri Bölütlemesi Sonuçları. Yukarıdan aşağıya, a)orijinal görüntüler, b)temel gerçek görüntüleri, c)Tahmin Edilen Görüntüler, d)Dice Skoru Verilmiş Görüntüler, e) Renklendirilmiş Bölütleme Sonuçları	64
Şekil 4.8. Bölütleme Sonuçları. Yukarıdan Aşağıya, a)Orijinal Görüntüler, b) IoU Değerleri, c)BF Skor Değerleri, d)Dice İndeksi Değerleri.....	65
Şekil 4.9. Segmenytasyon Sonuçları. Yukarıdan Aşağıya, a)Orijinal Görüntüler, b)Sitoplazma Bölütlemesi Sonuçları, c)Çekirdek Bölütlemesi Sonuçları, d)Hücrenin Bölütleme Sonuçları	66
Şekil 4.10. Beyaz Kan Hücresi Sınıflarının Çekirdek, Sitoplazma ve Çekirdek+Sitoplazma Görüntülerinin Dice İndeksi Değerleri. Yukarıdan Aşağıya, a)Orijinal Görüntüler, b)Sitoplazma Bölütlemesi, c)Çekirdek Bölütlemesi, d)Çekirdek+Sitoplazma Bölütlemesi.....	67
Şekil 4.11. Hücrenin Yerinin Tespiti için Çoklu Eşikleme ile Yapılan Bölütleme Sonuçları. Yukarıdan Aşağıya, a)Ana Mikroskop Görüntüleri, b)Kırpılmış Görüntüler, c)Çekirdek Bölütlemesi Yapılmış Görüntüler.....	68

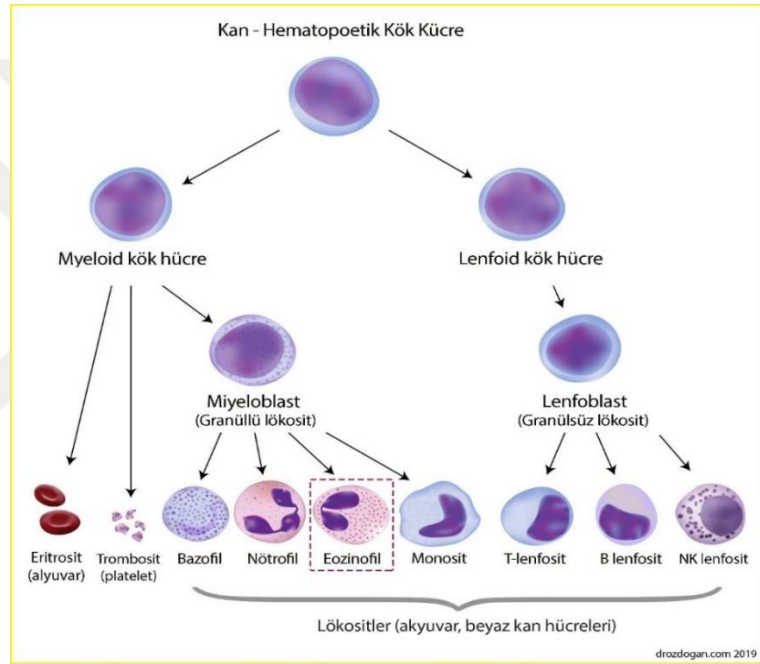
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

BF	boundary F1
DVM	destek vektör makineleri
ESA	evrişimli sinir ağları
EYK	en yakın komşu
FN	false negative
FP	false positive
GPU	graphics processing unit
IoU	intersection over union
KA	karar ağacı
KDA	kuadratik diskriminant analiz
LDA	lineer diskriminant analiz
mcL	mikrolitre
TBA	temel bileşen analizi
TN	true negative
TP	true positive
YSA	yapay sinir ağları

1. TEMEL BİLGİLER

1.1.Beyaz Kan Hücreleri

İnsan kanı oksijen taşıma, pıhtılaşmayı sağlama, vücudu çeşitli virüs, bakteri, mantar ve mikroplara karşı koruma/savunma ve bağışıklık gibi çeşitli görevleri yerine getirmekle yükümlü özelleşmiş hücrelerden oluşmaktadır. Kanda dört temel kısım bulunur. Bunlar plazma, kırmızı kan hücreleri (RBC), beyaz kan hücreleri (WBC) ve plateletlerdir. Kanı oluşturan hücreler Şekil 1.1’de görülmektedir.

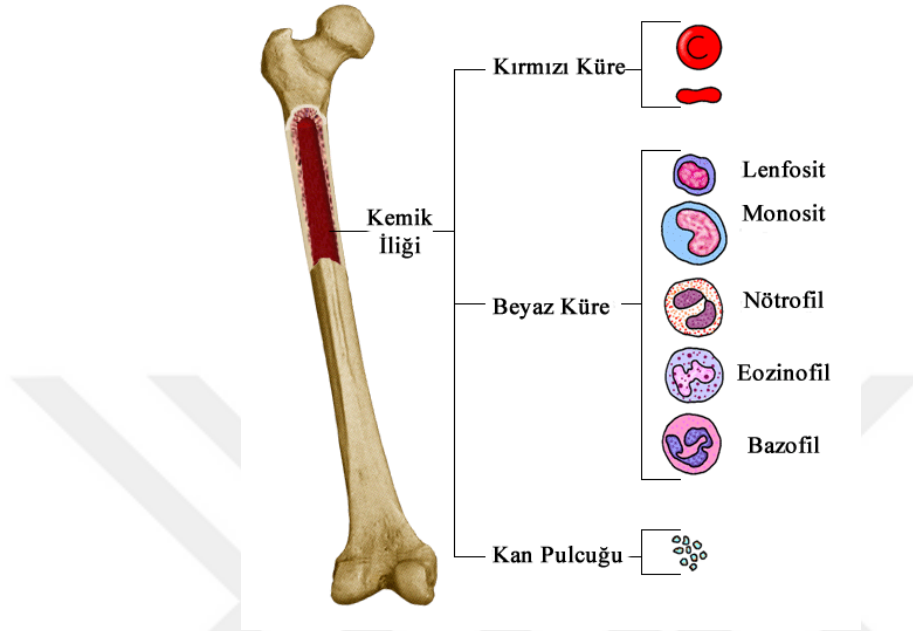


Şekil 1.1. Kan Hücreleri [1]

Lökositler olarak da bilinen beyaz kan hücreleri bu dört grup arasında çok önemli bir yere sahiptir. Lökositler, vücudu yabancı maddelere, mikroplara, virüslere, mantarlara ve bulaşıcı hastalıklara karşı korur ve bunların sebep olduğu enfeksiyonlarla savaşır.

Lökositler, tüm kanın %1’lik kısmını oluşturur. Yetişkin bir insanın 1 mm³ kanında 4000-10000 arasında beyaz kan hücresi bulunur. Erişkin bir insanda beyaz kan hücrelerinin bir kısmı kemik iliğinde, büyük bir kısmı ise lenfoid organ ve dokularda (lenf düğümleri, tonsillalar, dalak ve timüs bezi vb) üretilir. Lökositlerin ömrü dolaşımında 4-8 saat, dokularda ise 4-5 gündür. Kemik iliğinde üretilen hücreler Şekil 1.2’de görülmektedir.

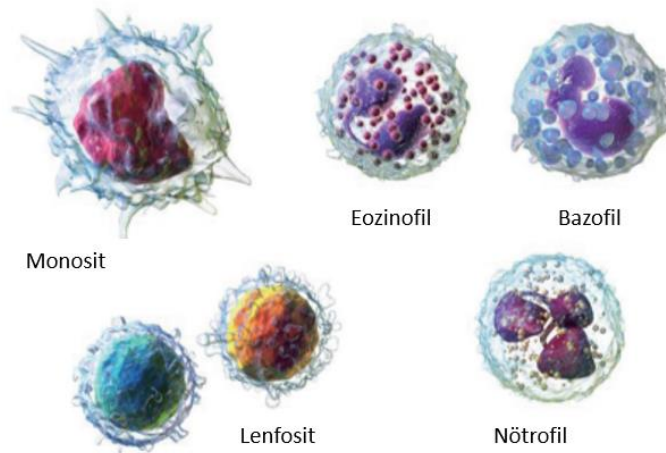
Lökositler vücuda yabancı bir madde girdiğinde hızlıca çoğalırlar ve damardan ayrılarak ilgili dokuya iletilirler. İlgili dokularda lökosit miktarı olması gerekenden daha fazladır [2].



Şekil 1.2. Kemik İliğinde Üretilen Kan Hücreleri [3]

1.1.1. Beyaz kan hücresi çeşitleri

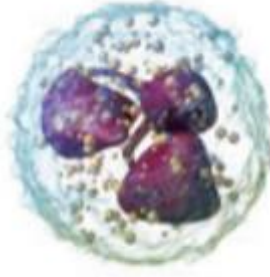
Lökositler (beyaz kan hücreleri), sitoplazmalarında granül olmalarına göre granülositler ve agranülositler olmak üzere ikiye ayrılır. Granülositler; eozinofil, bazofil ve nötrofildir. Agranülositler ise lenfosit ve monositlerdir. Beyaz kan hücresi çeşitleri Şekil 1.3'te gösterilmiştir [4].



Şekil 1.3. Beyaz Kan Hücresi Çeşitleri [5]

Granülositler

- Sitoplazmalarında granül bulunan hücrelerdir.
 - Kırmızı kemik iliğinde üretilirler.
 - Nükleus parçalı veya loblu olduğu için polimorfonükleer lökositler olarak da adlandırılırlar.
 - Eozinofil, bazofil ve nötrofil bu gruba dahil olan hücrelerdir [6, 7].
-
- **Nötrofiller**
 - Lökositlerin %50-70'ini oluştururlar.
 - Fagositoz yaparlar ve granülositler içerisinde en güçlü fagositoz yeteneğine sahip hücrelerdir.
 - Nötral boya alırlar ve pembe leylak renginde görünürler.
 - Boyutları 10-14 mikrometre arasındadır[6, 7].
 - Nötrofil hücre tipi Şekil 1.4'te gösterilmiştir.



Nötrofil

Şekil 1.4. Nötrofil Hücresi [5]

- **Eozinofiller**
 - Lökositlerin %0-5'ini oluştururlar. (Şekil 1.5)
 - Parazitlerin antijen-antikor kompleksini yok ederler.
 - Fagositoz yaparlar.
 - Asit boya alırlar ve kırmızı renkte görünürler.
 - Boyutları 10-14 mikrometre arasındadır.
 - Kanda ve bağ dokudaki miktarları alerjik yangı, bazı parazit infestasyonları ve deri hastalıkları gibi durumlarda artar [4, 8].

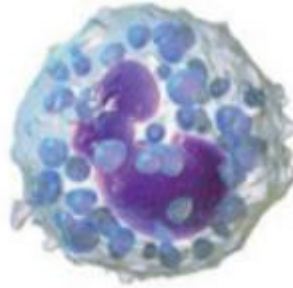


Eozinofil

Şekil 1.5. Eozinofil Hücresi [5]

- **Bazofiller**

- Lökositlerin %002-1'ini oluştururlar. (Şekil 1.6)
- Yapılarında heparin, histamin ve serotonin bulunur.
- Alerjik reaksiyonlarda görev alırlar.
- Bazik boya alırlar ve koyu mavi renkte görünürler.
- Boyutları 10-14 mikrometre arasındadır.
- Çiçek hastalığı gibi sınırlı hastalık türlerinde sayıları artar [4, 8].



Bazofil

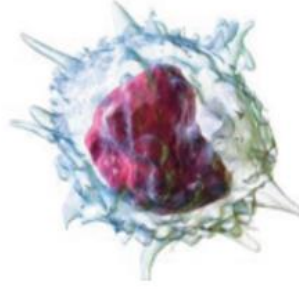
Şekil 1.6. Bazofil Hücresi [5]

Agranülositler

- Sitoplazmalarında granül bulunmayan hücrelerdir.
- Nükleus tek olduğu için mononükleer lökosit olarak da adlandırılırlar [4, 8].

- **Monositler**

- Lökositlerin %3-9'unu oluşturlar. (Şekil 1.7)
- En büyük kan hücresidir.
- Dolaşımdaki fagositlerdir.
- Dokulara geçtiğinde makrofaj adını alırlar ve yabancı materyalleri sindirirler.
- Boyutları 15-20 mikrometre arasındadır [4, 8].

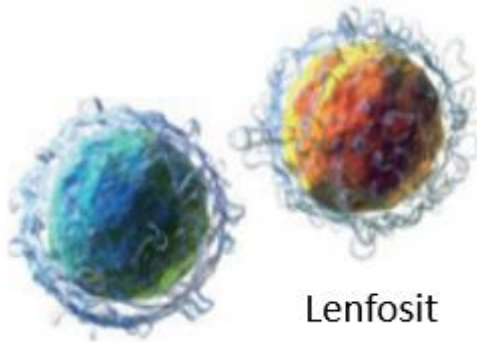


Monosit

Şekil 1.7. Monosit Hücresi [5]

- **Lenfositler**

- Lökositlerin %25-30'unu oluşturlar. (Şekil 1.8)
- Bağışıklıktan sorumlu hücre grubudur. Boyutları 8-10 mikrometre arasındadır.
- B ve T hücreleri olarak ikiye ayrılırlar. B hücreleri; kemik iliğinden köken alırlar ve humoral bağışıklıktan sorumludurlar. T hücreleri; timus bezinden köken alırlar ve hücresel bağışıklıktan sorumludurlar [4, 8].



Lenfosit

Şekil 1.8. Lenfosit Hücresi [5]

1.1.2. Beyaz kan hücreleri miktarları

Yetişkin bir insanın kanında bir mikrolitrede 4000-10000 arasında beyaz kan hücresi bulunur. Beyaz kan hücrelerinin kandaki dağılım miktarları ise;

- Nötrofil: 1500-8000 mcL (1 mikrolitre)
- Lenfosit: 800-5000 mcL
- Monosit: 200-600 mcL
- Eozinofil: 50-400 mcL
- Bazofil: 300 mcL'ye kadar değişebilen miktarlardadır [9].

1.1.3. Beyaz kan hücrelerinin manuel sınıflandırılması

Manuel sınıflandırma, boyanmış beyaz kan hücrelerinin mikroskop görüntülerinde hücre sınıflarının sübjektif olarak tanınması ile patologlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu sınıflandırma türü karmaşık ekipman veya özel kimyasallar gerektirmez. Hücrelerin tanınmasını kolaylaştırmak için hücreler hücre çekirdeklerine mavi rengi verecek Kimura boyası ile boyanır. Çekirdekler boyandıktan sonra hücre sınıfları hücresel boyut, şeffaflık, taneciklilik ve hücre çekirdeği şekli gibi hücre morfolojisi özelliklerine göre sınıflandırılır. Bu hücre morfolojisi özellikleri beş farklı beyaz kan hücresi sınıfı için temel farklılıklardır. Bununla birlikte, aynı hücre sınıfına ait hücrelerde de hücre morfolojisinde çeşitli varyasyonlar vardır. Bu durumda sınıflandırmayı düzgün yapabilmek için patoloğun mesleki yeterliliği ve deneyimi yüksek olmalıdır. Manuel sınıflandırma, bazı spesifik tanı vakalarında veya bilimsel amaçlar için altın standart olarak kullanılmaktadır [9].

- **Nötrofiller**

Mikroskop altında bakıldığında 2-5 loblu çekirdeğe sahip olduğu görülmektedir [9].

- **Eozinofiller**

Yalnızca at nalı şeklinde 2 loblu çekirdeğe sahip olduğu görülmektedir [9].

- **Bazofiller**

Diğer hücrelerle karşılaştırıldığında hücre içinde buluna büyük ve düzensiz bir çekirdeğe sahip olduğu görülmektedir [9].

- **Lenfositler**

Diğer lökositlerle karşılaştırıldığında daha küçük bir hücredir. Hücre hacminin çoğunu kaplayan büyük yuvarlak bir çekirdeğe sahiptirler. Lenfositlerin sitoplazması çok az veya hiç yoktur [43].

- B Hücreleri

Vücuda giren yabancı istilacıları yok etmek için antikor üreten hücrelerdir [9].

- T Hücreleri

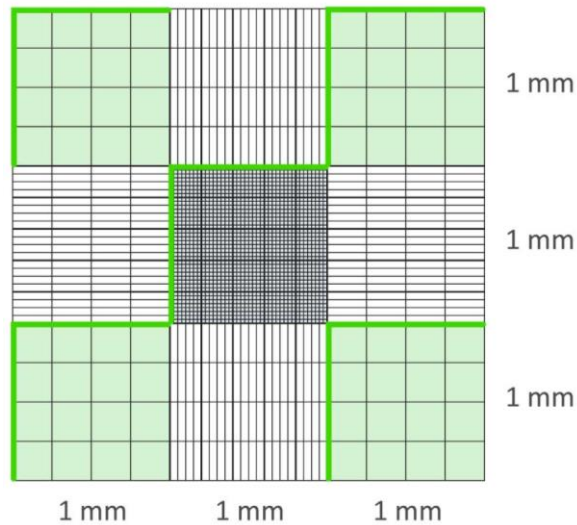
Enfekte olmuş hücreler veya kanserli hücreleri yok eden hücrelerdir [9].

- **Monositler**

Lenfositlerle karşılaştırıldığında fasulye veya böbrek şeklinde bir çekirdeğe sahiptir. Lenfositlere kıyasla daha çok sitoplazmaya sahiptirler [9].

1.1.4. Manuel hemasitometre sayımları

Bir seyreltme odası ve bir hemasitometre kullanan manuel yöntemlerdir. Beyin omurilik sıvısı gibi çok az hücreli (<1.000 hücre/mikrolitre) vücut sıvılarındaki beyaz kan hücrelerini saymak için kullanılır. Bunun haricindeki durumlarda kullanılmamaktadır. Bu yöntem kanı, kırmızı hücreleri yok etmek için parçalayan bir seyreltici içinde seyreltmeyi içerir. Seyreltilmiş kan bir hemasitometre ile doldurulur ve ışık mikroskobu altında ızgaranın uygun alanlarında çekirdekler sayılır [10]. Şekil 1.9'da beyaz kan hücrelerinin manuel sayımında kullanılan hemasitometre verilmiştir.



Şekil 1.9. Hemasitometre Sayılabilir Alanı [11]

1.1.5. Beyaz kan hücrelerinin eksikliği/fazlalığı durumunda görülen hastalıklar

Beyaz kan hücrelerinin kandaki varlığı çeşitli hastalıkların varlığında parametre olarak kullanılmaktadır. Yetişkin bir insan kanında mikrolitrede 4000-10000 beyaz kan hücresi bulunmaktadır. Bu değerlerin altında veya üstünde olması çeşitli hastalıkların göstergesidir. Olması gerekenden az olması durumu lökopeni, fazla olması ise lökositoz olarak adlandırılmaktadır [9].

Nötrofil

- Olması gerekenden yüksek olması durumu nötrofilik lökositoz olarak adlandırılmaktadır.
 - Enfeksiyon,
 - iltihaplanma ,
 - belirli lösemi türlerinde belirleyici rol oynamaktadır.
- Nötrofilin düşük olması durumu nötropeni olarak adlandırılmaktadır.
 - Kemik iliği bozuklukları,
 - kanser tedavisi,
 - otoimmün bozukluk gibi hastalıkların tespitinde belirleyici rol oynamaktadır [9].

Monosit

- Anormal yüksek olması durumuna monositoz denmektedir.
 - Bazı kanserler,
 - otoimmün bozukluk,
 - kronik enfeksiyon gibi hastalıkların tespitinde belirleyici rol oynamaktadır.
- Anormal düşük olması durumu monositopeni olarak adlandırılmaktadır
 - Viral enfeksiyonlar,
 - bazı konjenital bozukluklar,
 - otoimmün bozukluklar,
 - Bazı antibiyotiklerin varlığında belirleyici rol oynamaktadır [9].

Lenfosit

- Anormal yüksek olması lenfositik lökositoz olarak adlandırılmaktadır.
 - Belirli viral ve bakteriyel enfeksiyonlar,
 - belirli lenfomalar,
 - kanserler gibi belirli hastalıkların tespitinde belirteç olarak kullanılır.

- Anormal düşük olması durumuna lenfositopeni denir.
- HIV gibi viral enfeksiyonlar,
- yetersiz beslenme,
- Otoimmün bozukluklar gibi hastalıklarda belirteç olarak kullanılır [9].

Bazofil

- Yüksek olması durumu
 - Diğer enfeksiyonlar,
 - kanserler,
 - hipotiroidizm gibi durumların tespitinde belirteç olarak kullanılır.
- Düşük olması durumu
 - Lösemi,
 - enfeksiyonlar,
 - tirotoksitoz,
 - vücuttaki aşırı duyarlı reaksiyonlar gibi durumlarda belirteç olarak kullanılır [9].

Eozinofil

- Anormal yüksek olması durumuna hipereozinofil denir.
- Parazitik, alerjen ve astım gibi reaksiyonların belirlenmesinde belirteç olarak kullanılır.
- Çok düşük (sıfır kadar düşük) olması ihtimal dahilinde olduğu için düşüklüğü bir problem olarak görülmemektedir [9].

1.1.6. Beyaz kan hücreleri ile tespit edilen hastalıkların görülme oranları

• HIV/AIDS

2020 yılının sonunda global olarak 37.7 milyon kişi HIV ile yaşıyordu. 680000 kişi HIV yüzünden ölmüştür. Dünya genelinde 15-49 yaş arası yetişkinlerin tahmini %0.7'si HIV ile yaşamaktadır [12].

• Lösemi

Her yıl dünya çapında tahminen 300000 yeni lösemi vakası (tüm kanser çeşitlerinin %2.8'i) teşhis edilmektedir. Batı ülkelerinde Kronik Lenfositik Lösemi'nin (KLL)

vakaların %25'i, Kronik Miyeloid Lösemi'nin (KML) vakaların %20'sini ve Akut Miyeloid Lösemi'nin (AML) vakaların %20'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir [13].

2021 yılında 61090 kişiye lösemi teşhisi konmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 397501 kişi lösemi ile birlikte veya remisyonda yaşamaktadır. 2022 yılında lösemiden ölüm sayısı 24000 olarak tahmin edilmiştir [14].

2022 yılında tahmini lösemi vaka sayısı 60650'dir. Bu sayı tüm kanser vakalarının %3.2'sini oluşturmaktadır [15].

Lösemiler hücre cinsine göre ikiye ayrılmaktadır; Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Miyeloblastik Lösemi (AML). Kendi içlerinde de alt sınıflara ayrılmaktadır. Türkiye'de her yıl 16 yaşın altında 1200-1500 yeni lösemili çocuk vakası görülmektedir [16].

- **COVID-19**

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), il olarak Çin'in Vuhan Eyaleti'nde aralık ayının sonlarına doğru ortaya çıkmıştır. Solunum yolu ile bulaşan ve solunum yollarını etkileyen (öksürük, ateş, nefes darlığı) bu virüs bir grup hasta üzerinde incelenmiş ve Türkiye'de 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır [17].

Dünya Sağlık Örgütü'nce (WHO) tüm dünyada şu ana kadar görülen vaka sayısı 500,186,525 ve toplam vefat 6,190,349 olarak rapor edilmiştir. Türkiye'de görülen vaka sayısı ise 14,978,031 olarak bildirilmiştir [18].

1.1.7. Beyaz kan hücreleri ile tespit edilen hastalıklar ve tespit edilme yöntemleri

Beyaz kan hücrelerinde Akut Miyeloid Lösemi (AML) tespiti yaparken miyeloid kullanılır. AML'yi saptamak ve sınıflandırmak için kullanılan miyeloid cisimler, çekirdekleri arka plan ve diğer kan hücreleri ile aynı görünmediği için kan yayma görüntülerinden kolayca tespit edilebilir. Etkilenen miyeloid, sendromun artması ile ek morfolojik değişikliklere uğrar ve miyeloid hücre olarak adlandırılır. Miyeloid, normal ve sürekli kenarlara sahip düzenli şekilli ve kompakt çekirdekte bulunur. Aksi takdirde, miyeloid şekil değişikliklerine ve sitoplazmada küçük deliklere sahip olmaktadır [19].

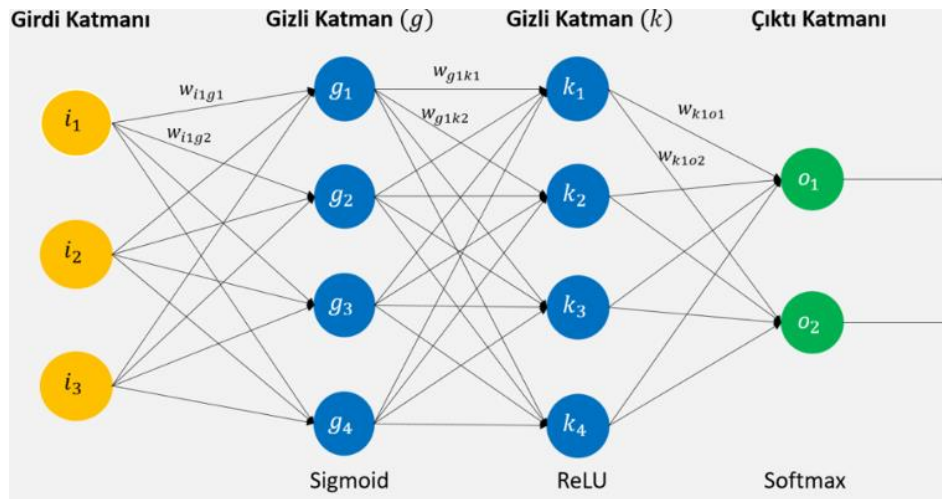
1.2.Derin Öğrenme

Klasik makine öğrenmesi yöntemleri ile bir modeli tanımlamak veya bir sistem oluşturmak için öncelikle özellik vektörü çıkarılması gerekmektedir. Özellik vektörünün çıkarılması

için alanında uzman kişilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da zaman ve deneyim gerektiren bir süreçtir. Bu sebeple makine öğrenmesi teknikleri, ham bir veriyi işlemede uzman yardımı olmadan yapılamamaktadır. Derin ğrenme yöntemlerinin kullanılmaya başlanması bu sorunu ortadan kaldırmıştır. Derin ğrenme yöntemleri klasik yöntemlerin aksine ham veri üzerinden öğrenme yapmaktadır. Ham veriyi işlerken gerekli bilgi farklı katmanlardan sağlanmaktadır.

Derin ğrenmenin temeli 1980’li yıllara dayansa da ilk defa 2012 yılında yapılan bir yarışmada dikkatleri üzerine çekmiştir. Nesne tanımlama alanında yapılan Büyük lekli Grsel Tanıma Yarışması (ImageNet) olarak adlandırılan bir yarışmada derin öğrenmenin temeli sayılan Evrişimli Sinir Ağı (ESA) yarışmayı kazanmıştır. Böylece dikkatler derin öğrenme yöntemlerinin üzerine yoğunlaşmıştır.

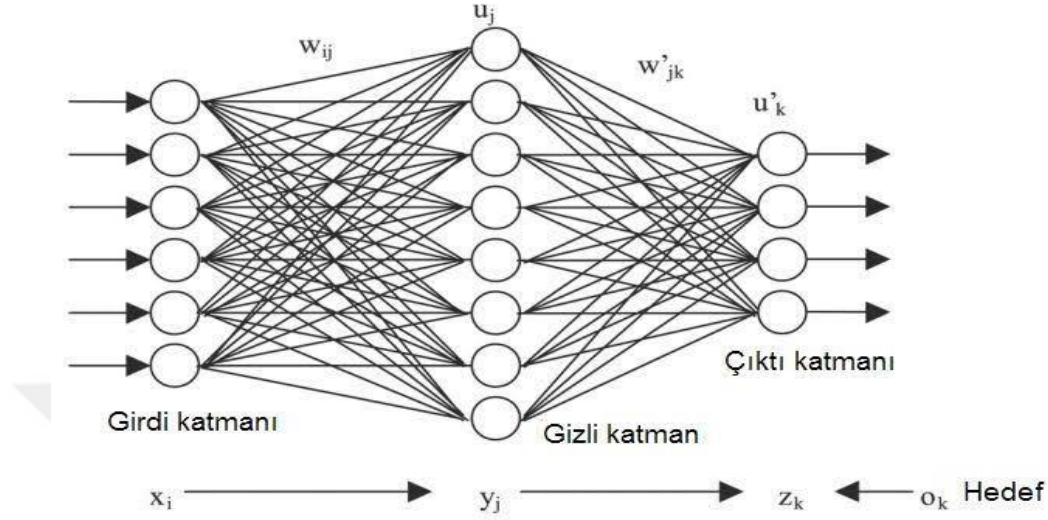
Yapay Sinir Ağları (ANN), biyolojik sinir sistemlerinden beyni örnek alan hesaplamalı sistemlerdir. ANN’ler, elde edilecek çıktıyı optimize etmek için girdiden toplu olarak dağıtılmış birbirine geçmiş birbirinden çok nörondan oluşur. ANN’ler, bir giriş katmanı, birden çok gizli katman ve bir çıktı katmanından oluşmaktadır. Her düğüm bir diğer katmandaki düğümlere veya nöronlara bağlanır ve ilişkili bir değere sahip olur. Herhangi bir düğümün çıktısı eşik değerinin üzerindeyse o düğüm etkinleştirilir ve bir diğer katmana bilgiler iletilir. Katmanlar ve birbirleri ile bağlantıları şekil 1.10’da verilmiştir [20].



şekil 1.10. Derin ğrenmede Katmanlar ve Birbirlerine Bağlantıları [20]

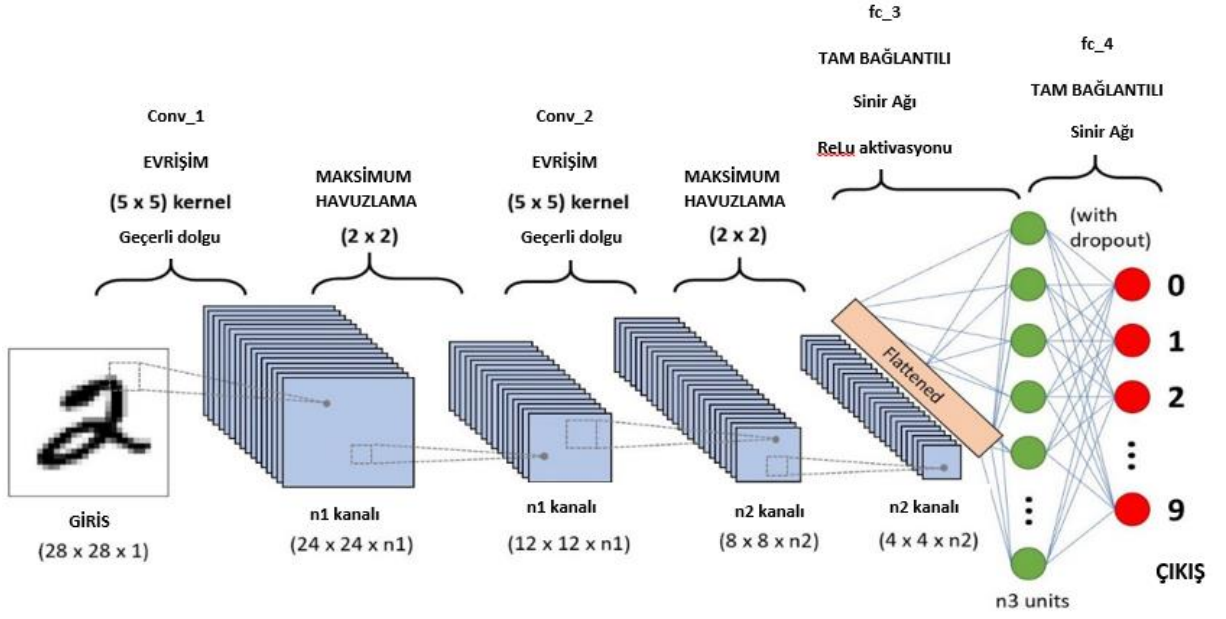
Büyük veri kavramının ve bilgisayarların ekran kartlarının gelişmesiyle farklı derin öğrenme yöntemleri tasarlanmıştır. Geliştirilen yöntemlerin temelini ESA’lar oluşturmaktadır. ESA’lar Yapay Sinir Ağları’nın (ANN) geliştirilmiş halidir. Yapay sinir

ağlarındaki gizli katmanların daha da arttırılmasıyla ağlar derinleşmiş ve ESA'lar oluşturulmuştur. (Şekil 1.11) CNN'ler nesneyi tanımlarken her katmanda o nesneye ait olan bir bilgiyi kullanarak öğrenir. ESA'yı ANN'lerden ayıran en önemli özellik ise ağın ezberlemesini engellemek için Dropout gibi yöntemlerin kullanılmasıdır [21].



Şekil 1.11. Derin Öğrenmede Gizli Katmanlar [22]

ESA, birden çok eğitilebilir katmandan oluşur. Başlangıçta art arda kullanılan evrişim ve havuzlama katmanlarından oluşur. Bu katmanları tam bağlantılı katman ve sınıflandırmayı yapacak sınıflandırma katmanı takip eder. Sınıflandırma katmanı sonucunda bir çıktı elde edilir. ESA mimarisi ve bu katmanların yerleşim düzenine örnek Şekil 1.12'de verilmiştir. İstenilen sonuçlar ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılır ve aradaki fark ağın hata değerini verir [22].

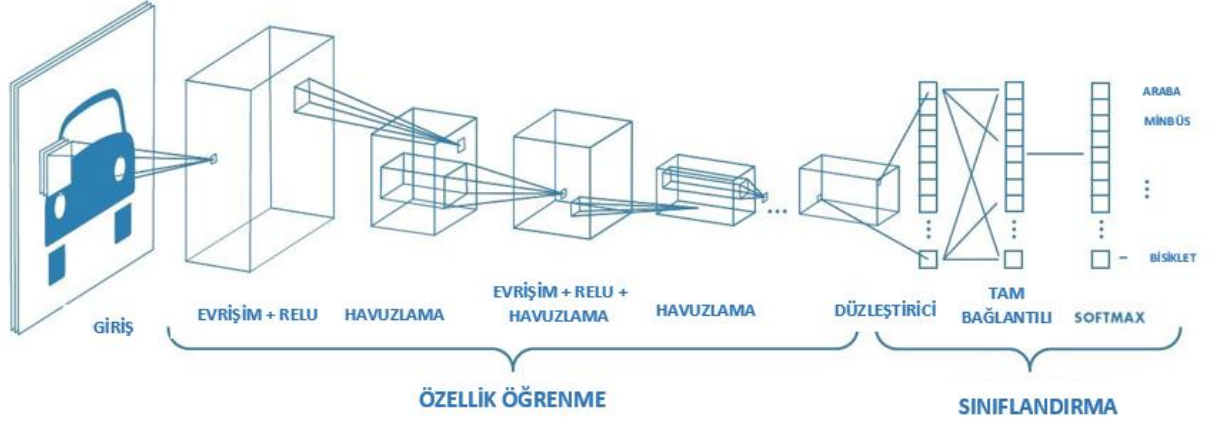


Şekil 1.12. ESA Mimarisi ve Katmanlar [23]

Derin öğrenmenin 2012 yılında yapılan ImageNet yarışmasıyla popüler olmasıyla birlikte katılımcılar tasarladıkları modelleri derin öğrenmeye göre tasarlamaya başlamıştır. ImageNet yarışmasının 2012-2015 yılları arasında kazanan derin öğrenme mimarileri arasında AlexNet, ZFNet, GoogLeNet, Microsoft ResNet, R-CNN, Fast R-CNN ve Faster R-CNN modelleri gelmektedir [21].

1.3.ESA Katmanları

ESA, birbirini takip eden öznitelik öğreniminin ve sınıflandırmanın gerçekleştiği kısım olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Öznitelik öğrenimi, evrişim, ReLu ve havuzlama katmanlarının birbiri ardına kullanılmasıyla gerçekleştirilir. Tam bağlantılı katman bu üç katmandan sonra gelir ve ağdaki tüm katmanlarla bağlantılıdır. Sınıflandırma işlemi için sınıflandırma katmanı ve sınıfların olasılıklarını hesaplayan Softmax katmanı kullanılır. Böylece görüntüdeki nesne grubu kadar sınıflandırma işleminin çıktısı alınır. Bu katmanların hiyerarşisi Şekil 1.13'te gösterilmiştir.



Şekil 1.13. ESA Katmanlarının Hiyerarşisi [25]

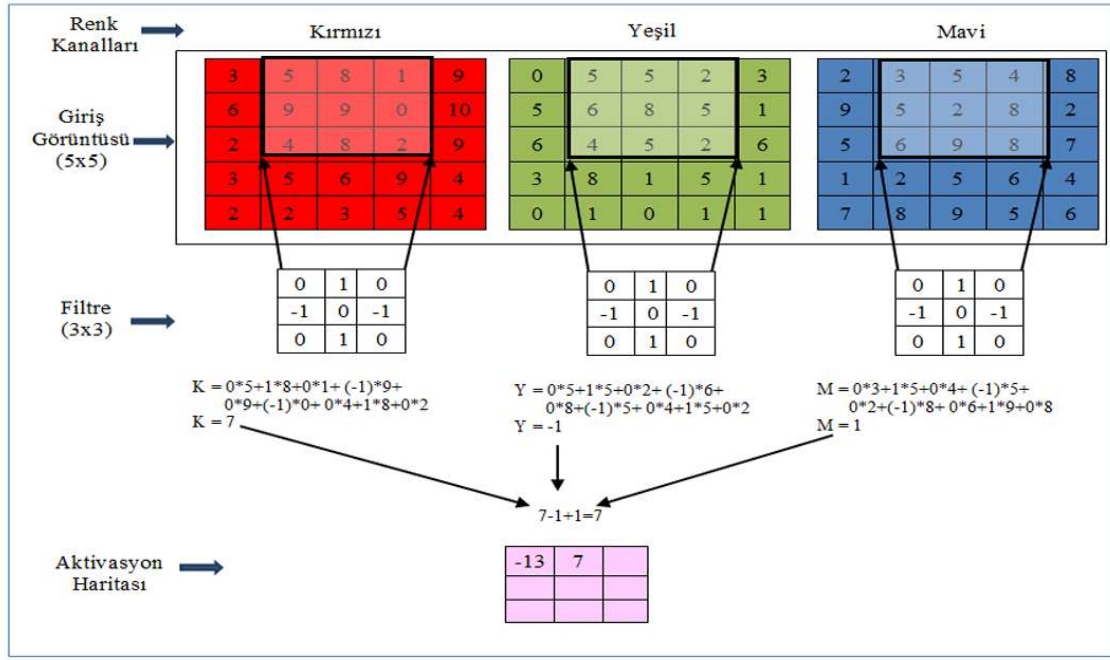
1.3.1. Giriş katmanı

CNN'nin ilk katmanıdır. Görüntünün bilgilerini içeren katmandır. Görüntü bilgileri ham olarak ağına verilir. Görüntü boyutları, 3 boyutlu matris ile ifade edilir [25].

1.3.2. Evrişim katmanı

Görüntü özellikleri bu katmanda ayıklanmaktadır. Görüntünün özellikleri kaybedilmeden görüntü boyutları bu katmanda küçültülür. Bu yüzden bu katmana özellik çıkarıcı katman da denilmektedir [26].

Evrişim işlemi boyutları belirlenen bir filtrenin tüm görüntü üzerinde dolaştırılması ve görüntü ile filtrenin nokta çarpımının yapılması işlemidir. Boyutları verilen filtre görüntü üzerinde sağa veya sola doğru belirli Adım (stride) değerinde kaydırılır. Filtre katsayıları her bir renk kanalındaki değerler ile çarpılır ve toplanır. Filtreler, bir önceki katmandan gelen bilgilere evrişim işlemi uygulayarak bir sonraki katman için çıktı oluşturur. Evrişim işlemi sonucunda özellik haritası oluşur. Şekil 1.14'te 5x5x3 boyutta bir görüntü ile 3x3'lük filtrenin evrişim işlemi verilmiştir.

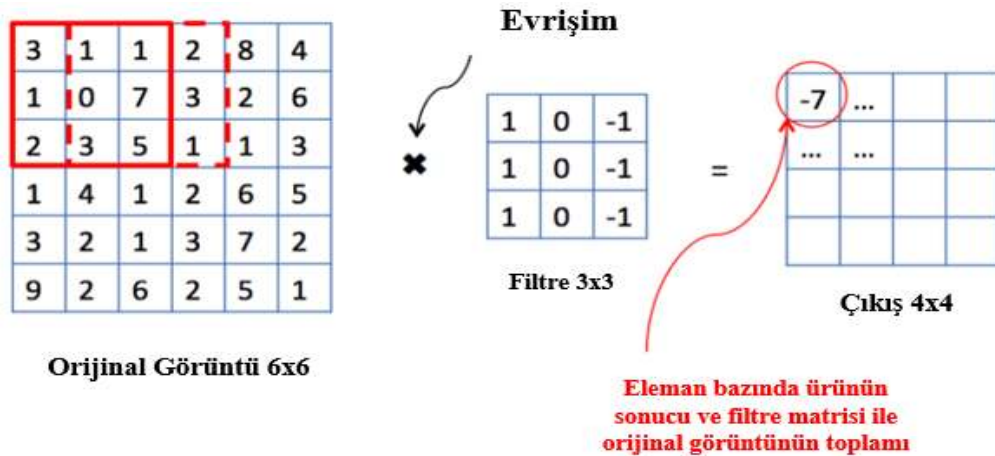


Şekil 1.14. 5x5x3 Boyutta Bir Görüntü ile 3x3'lük Filtrenin Evrişim İşlemi [21]

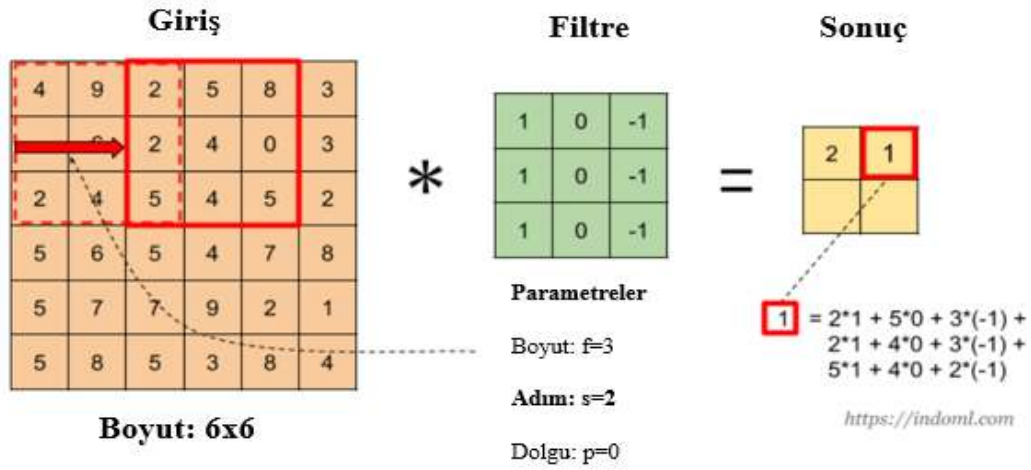
Evrişim işleminde belirlenen bazı parametreler vardır. Bunlar Adım (Stride) ve Dolgu (Padding) değerleridir.

- **Adım (Stride)**

Adım değeri, evrişimde kullanılan filtrenin hareket adım boyutunu belirleyen parametredir. Özellikle belirtilmediği sürece otomatik olarak 1 değerini alır. Şekil 1.15 ve Şekil 1.16'da adım sayısının değişmesi ile evrişim işlemi sonucunda oluşan özellik haritasının boyutları gösterilmiştir [27].



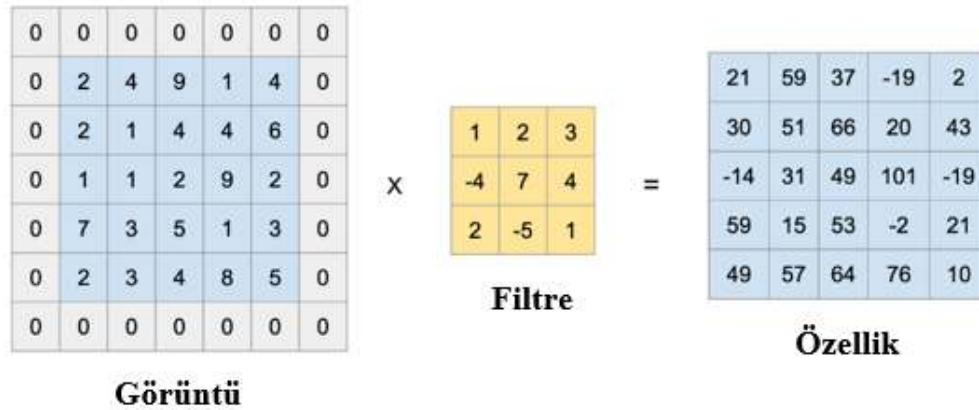
Şekil 1.15. Adım Sayısı 1 iken Evrişim İşlemi Çıktısı [28]



Şekil 1.16. Adım Sayısı 2 iken Evrişim İşlemi Çıkışı [28]

- **Dolgu (Padding)**

Bir görüntüye filtre uyguladığımızda oluşan özellik haritası boyutları orijinal görüntüden küçük olur. Bunu önlemek için yapılan yöntem dolgulama denir. Dolgulama işleminde görüntüye çerçeve gibi dört taraftan sıfırlar eklenir [27]. Şekil 1.17’de Dolgu parametresi 1 olarak belirlenmiş iken evrişim işlemi sonucunda oluşan özellik haritası verilmiştir.



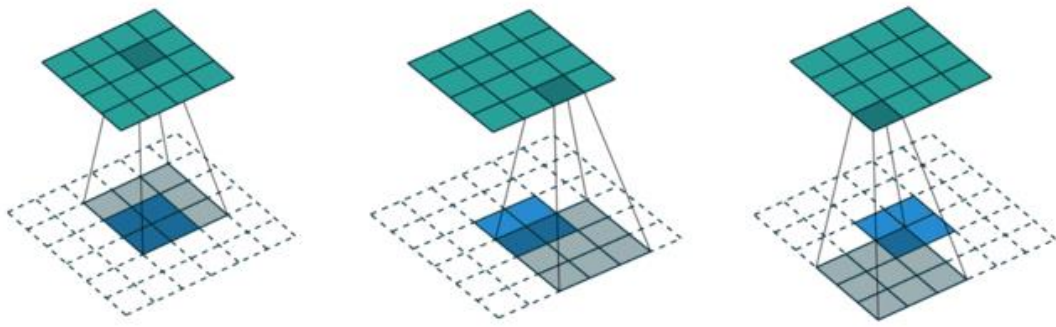
Şekil 1.17. Dolgu Sayısı 1 iken Evrişim İşlemi Sonucu [29]

1.3.3. Devrik evrişim katmanı (transposed convolution layer)

Devrik evrişim katmanı, normal evrişim katmanının aksine işlem yapan katmandır. Normal evrişim işleminde, filtre ile görüntü üzerindeki değerlerin nokta çarpımı alınır ve çıkan sonuç konumu için tek bir değer elde edilir. Normal evrişim işlemi, kayan bir filtre ile görüntü üzerinde gezinir ve girişi altörnekler. Devrik evrişim işleminde ise bunun tam tersi yapılır. Devrik evrişimde, düşük çözünürlüklü özellik haritasından bir değer seçilir ve

filtrede bulunan tüm ağırlıklarla bu değer çarpılır. Elde edilen bu ağırlıklı değerler çıkış özellik haritasına yazılır. Devrik evrişim işlemi, girişe uygulanan kayan bir filtre ile görüntü üzerinde gezinir ve girişi yukarı örneklendirir. Şekil 1.18, 2x2 boyuta sahip bir giriş görüntüsünün 4x4 boyutta bir filtre ile devrik evrişim işlemi sonucunda 4x4'lük bir çıkış görüntüsü elde edildiğini göstermektedir. Mavi kısım girişi, yeşil kısım çıkışı temsil etmektedir.

Devrik evrişim katmanı, yanlış bir şekilde dekonvolüsyon veya dekonv olarak bilinir. Bu katman, evrişim işleminin devrik işlemini alır, ters evrişim gerçekleştirmez [30, 31].



Şekil 1.18. Devrik Evrişim Katmanı ile Yukarı Örnekleme İşlemi [31]

1.3.4. Düzleştirilmiş doğrusal birim katmanı (ReLU)

Evrişim katmanlarından sonra gelen katman ReLu katmanıdır. Nöronların çıktıları için en yaygın olarak kullanılan doğrultucu birimdir.

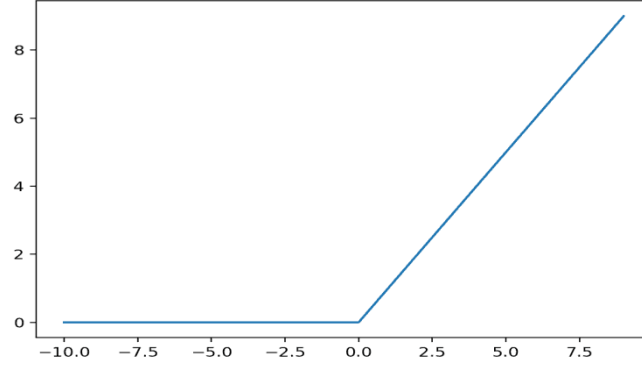
ReLU katmanına aynı zamanda aktifleştirme katmanı da denilmektedir. Ağın daha hızlı öğrenmesini sağlayan katmandır. ReLu katmanının ana amacı negatif değerlerden kurtulmaktır. Bunun için giriş verisindeki negatif değerleri sıfıra çeker, pozitif değerleri aynı şekilde korur.

Evrişim katmanında, evrişim işlemi sonucunda doğrusal olan ağ bu katmanda doğrusal olmayan bir yapıya değiştirilir.

ReLU katmanı negatif değerlerden kurtulma işlemini aşağıdaki matematiksel işleme göre yapar [32, 33].

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

Bu katmanın aktivasyon fonksiyonu Şekil 1.19 ‘da gösterilmiştir.



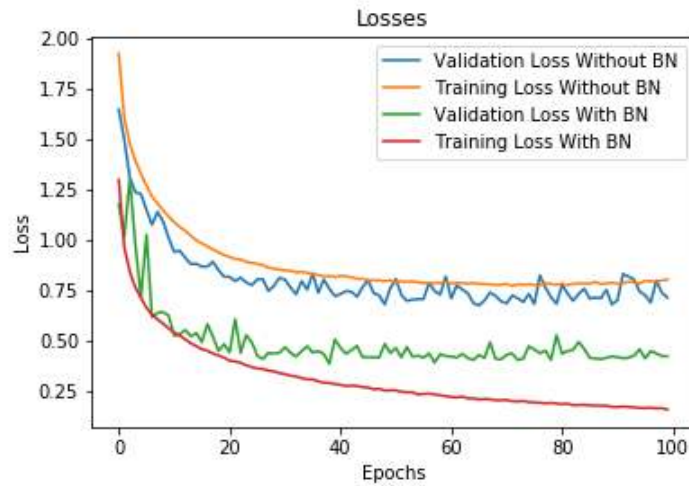
Şekil 1.19. ReLu Katmanının Aktivasyon Fonksiyonu [33]

1.3.5. Yığın normalleştirme katmanı (Batch Normalization)

Yığın normalleştirme katmanı sayesinde ağda bulunan katmanlar bir önceki katmanın öğrenmesini beklemek zorunda kalmaz. Eş zamanlı öğrenme imkanı sağlar. Eğitimin hızlanmasını sağlar.

Bu katmanı kullanmadan yüksek öğrenme hızları kullanmak gradyanların yok olmasına neden olmaktadır. Yığın Normalleştirme katmanı ile bir katmandaki değişikliklerin diğer katmana yayılmasını önlediği için yüksek öğrenme hızları kullanılmaktadır. Bu katman ağı daha kararlı ve düzenli olmasını sağlar.

Şekil 1.20’de verilen grafiğe baktığımızda Yığın Normalleştirme katmanının kullanımının kayıpları azalttığı görülmektedir [32, 34].



Şekil 1.20. Yığın Normalleştirme Katmanının Etki Grafiği [34]

1.3.6. Havuzlama katmanı (Pooling)

Havuzlama katmanı da evrişim katmanı gibi boyutta azalmayı amaçlar. Amacı, sonraki evrişim katmanları için giriş boyutlarını azaltmaktır. Özellik haritasının yüksekliğini ve genişliğini düşürür. Derinlik boyutunda bir değişiklik yapmaz.

Havuzlama katmanının yaptığı işleme Aşağı Örnekleme de denilmektedir. Havuzlama katmanının sonucunda oluşan boyuttaki azalma bilgi kaybına neden olur. Bu kayıp ağ için yararlıdır. Boyuttaki azalma bir sonraki ağ katmanları için hesaplama yükünü azaltır. Ayrıca sistemin ezberlemesini engeller [21].

Havuzlama katmanında pencere boyutu ve adım değerleri belirlenir. Pencere boyutu kaç kaçlık matris olacağını belirlerken adım sayısı özellik haritası üzerindeki kayma adımını belirler.

CNN modellerinde genellikle iki tip havuzlama katmanı kullanılır. Bunlar Ortalama (average) ve Maksimum (max) Havuzlamadır.

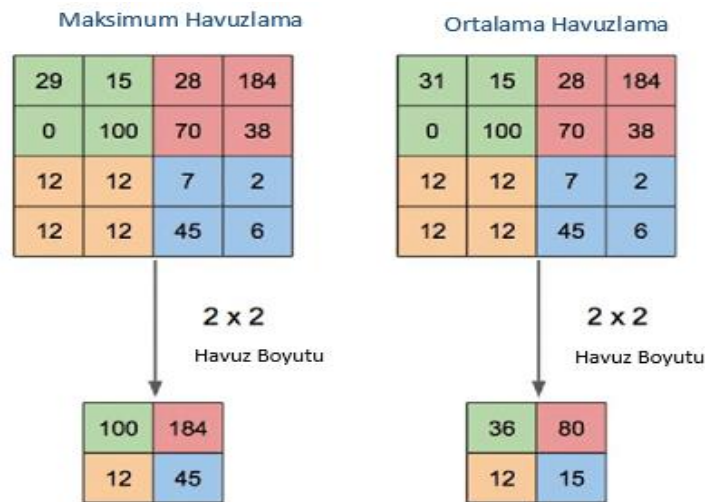
- **Maksimum Havuzlama Katmanı**

Evrişimli katmandaki gibi bir filtre özellik haritası üzerinde gezer. Filtrenin boyutlarına göre kapsadığı alandaki maksimum değeri alır [35].

- **Ortalama Havuzlama Katmanı**

Evrişimli katmandaki gibi bir filtre özellik haritası üzerinde gezer. Filtrenin boyutlarına göre kapsadığı alandaki değerlerin ortalama değeri alır [36].

Şekil 1.21’de Maksimum Havuzlama ve Ortalama Havuzlama işlemlerinin 2x2’lik bir filtre boyutunda çıktı sonuçları gösterilmiştir.



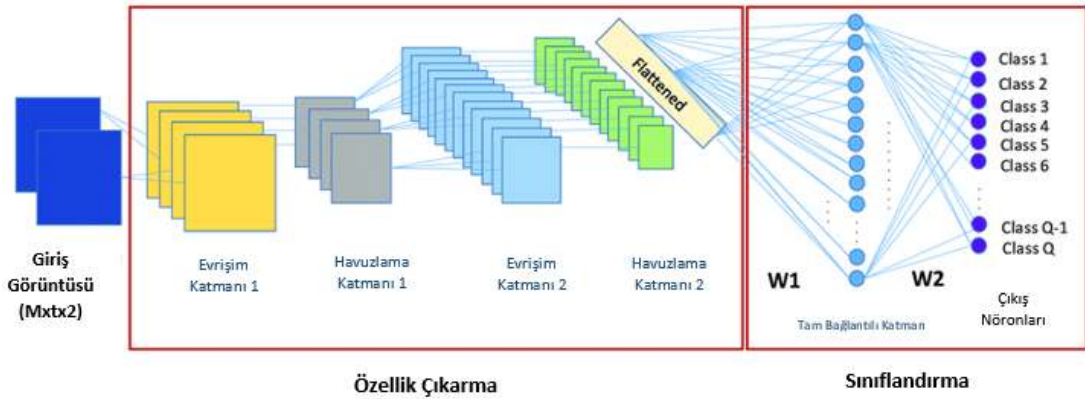
Şekil 1.21. Havuzlama Katmanı Çeşitleri [37]

1.3.7. Tam bağlantılı katman (fully connected)

Evrişim, ReLu, yığın normalleştirme ve havuzlama katmanlarından sonra bu katman gelir. Bu katman kendinden önceki katmanın tüm alanlarına bağlıdır.

Ağ içinde birden çok evrişim ve havuzlama katmanından geçen ve matris haline gelen görüntüyü düz bir vektör haline getiren katmandır [21, 26, 32].

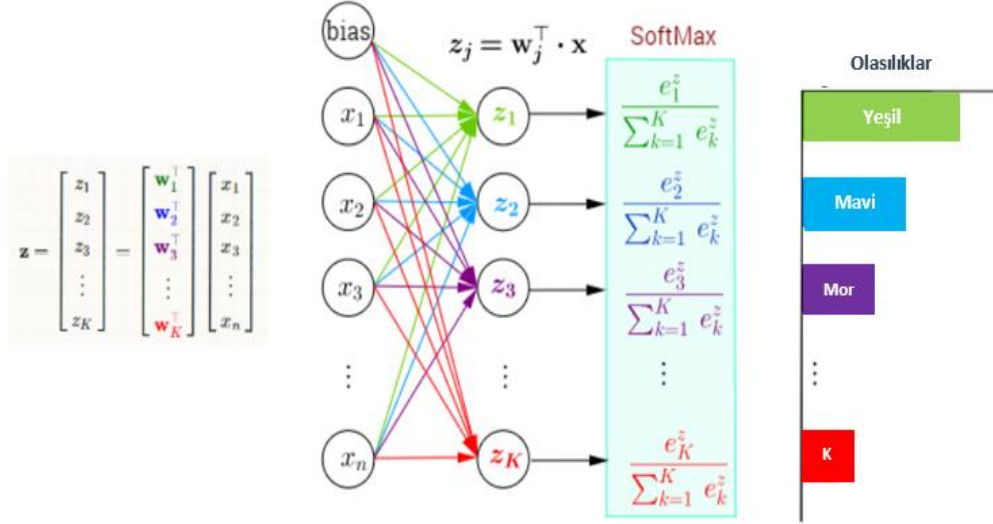
Şekil 1.22’de gösterildiği gibi Tam Bağlantılı Katman kendinden önceki katmana bağlı olduğu ve çıkışta sınıf sayısı kadar çıktı ürettiği görülmektedir.



Şekil 1.22. Tam Bağlantılı Katmanın Diğer Katmanlar ile Bağlantısı [38]

1.3.8. Softmax katmanı

Sınıflandırma yapılan durumlarda Softmax fonksiyonu kullanılır. Softmax katmanı çıkış sınıflarının olasılık değerlerini hesaplayan katmandır. Başka bir deyişle çıkışların hangi sınıfa ait olduğunun olasılık dağılımını verir. Şekil 1.23’te verilen örnekte görüldüğü gibi Softmax katmanının çıkışı sınıfların olasılık dağılımını yine şekilde diktörtgen içerisinde verilen formülü kullanarak hesaplamaktadır. Sınıflandırmada sınıflandırılacak nesneler için 0 ile 1 arasında bir değer üretir [26].



Şekil 1.23. Softmax Katmanı Çıkışı ve Sınıf Olasılıkları [39]

1.3.9. Sınıflandırma katmanı

Sınıflandırma katmanı, tam bağlantılı katmandan sonra gelir. Derin öğrenme mimarilerinde sınıflandırma işleminin yapıldığı katmandır. Bu katmanın çıkış değeri sınıflandırması yapılacak nesne sayısına bağlıdır. Bu katmanda çeşitli sınıflandırıcılar kullanılır [21].

1.3.10. Piksel sınıflandırma katmanı

Piksel sınıflandırma katmanı her bir piksel veya voksel için bir sınıf etiketi oluşturur. Anlamsal görüntü bölütleme ağları için pikselleri sınıflandırmak için bir katman oluşturur. Katman, ESA tarafından işlenen her piksel veya voksel için kategorik bir etiket oluşturur. Eğitim sırasında tanımlanmamış sınıf etiketleri piksel sınıflandırma katmanı tarafından yok sayılır [40].

1.4.Sınıflandırmada Kullanılan Metrikler

Sınıflandırmanın başarısını değerlendirmek için kullanılan metrikler arasında doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1 Skoru değerleri yer almaktadır. Karışıklık matrisi kullanılarak hesaplama yapılır [41]. Karışıklık matrisi Tablo 1.1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.1: Karışıklık Matrisi [41]

		GERÇEK SINIF	
		Pozitif	Negatif
TAHMİN EDİLEN SINIF	Pozitif	Doğru Pozitif (TP)	Yanlış Pozitif (FP)
	Negatif	Yanlış Negatif (FN)	Doğru Negatif (TN)

1.4.1. Doğruluk (Accuracy)

Sınıflandırmanın başarısını ölçmek için en çok kullanılan metriklerden biridir. Doğru sınıflandırılmış örneklerin tüm örneklere oranı doğruluk değerini verir. Denklem 2’de doğruluk hesaplama formülü gösterilmiştir [41].

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (2)$$

1.4.2. Kesinlik (Precision)

Doğru tahmin edilen örneklerin ne kadarının doğru olduğunu gösteren ifadedir. Formülün paydasında tahmin edilen pozitif değerlerin toplamı bulunmaktadır. Denklem 3’te hesaplama formülü gösterilmiştir [41].

$$\text{Kesinlik} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (3)$$

1.4.3. Duyarlılık (Recall)

Gerçek pozitif örneklerin veri kümesinde yer alan tüm pozitif örneklere oranıdır. Denklem 4’e göre hesaplanmaktadır [41].

$$\text{Duyarlılık} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (4)$$

1.4.4. F1 Skoru

Kesinlik ve duyarlılık değerlerinin harmonik ortalamasının alınmasıyla F1 Skoru elde edilir. Harmonik ortalama kullanılmasının nedeni oluşacak uç durumların göz ardı edilmek istenmemesidir. 0 ile 1 aralığında değer alır [41].

$$\text{F1 Skoru} = 2 * \frac{\text{Kesinlik} * \text{Duyarlılık}}{\text{Kesinlik} + \text{Duyarlılık}} \quad (5)$$

1.5.Semantik Bölütleme

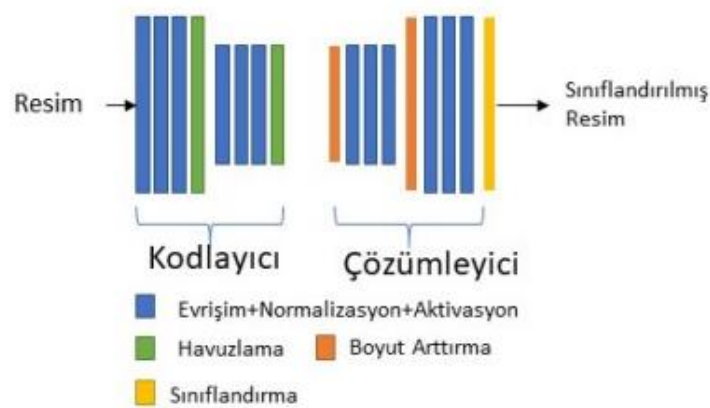
Semantik bölütleme, görüntüdeki her bir pikseli önceden tanımlanmış etiket sınıfları ile sınıflandırır. Nesnelerin etrafında sınırlayıcı kutular olmaması ile nesne algılamadan ayrılır.

Semantik bölütleme, bir etiket veya kategoriye görüntüde bulunan her bir pikselle ilişkilendiren bir derin öğrenme yöntemidir. Otomatik sürüş, tıbbi görüntüleme ve endüstriyel muayene gibi pek çok alanda kullanılmaktadır [42].

Semantik bölütleme, görüntüdeki her bir pikseli önceden tanımlanmış etiket sınıfları ile sınıflandırır. Nesnelerin etrafında sınırlayıcı kutular olmaması ile nesne algılamadan ayrılır.

Semantik bölütlemelerde görüntüdeki her pikselin hangi sınıfa ait olduğunu gösteren bir atama yapılır. Sınıf atamaları yapıldıktan sonra atamalar görüntüye ait bir etiket dosyası olarak kaydedilir. Eğitim aşamasında ana görüntüler ile kaydedilen etiket dosyaları kullanılır ve sınıfların özellikleri oluşturulur. Eğitim ve test işlemleri bu sınıflar ile yapılır. Bu sayede daha az görüntü kullanılarak daha iyi bölütleme sonuçları elde edilir [43].

Semantik bölütlemelerde kullanılan ağlar kodlayıcı ve çözümleyici kısımlardan oluşmaktadır. Ağda evrişimli katman, normalizasyon katmanı, aktivasyon katmanı ve havuzlama katmanı kullanılır. Bu katmanlar ağın kodlayıcı kısmını oluşturmaktadır. Ağdaki kodlayıcı katmanlara karşılık çözücü katmanlar bulunmaktadır. Çözücü katmanda ise havuzlama katmanı ve boyut arttırmayı sağlayan katmanlar bulunmaktadır. Çözücü katmanda yapılan işlemler kodlayıcı katmandaki işlem sırasının tersi yönündedir. Bu katmanlardan sonra piksel sınıflandırma katmanı gelmektedir. Şekil 1.24'te ağın kodlayıcı ve çözümleyici yapısı semantik bölütlemelerde kullanılan ve derin öğrenme yöntemlerinden olan SegNet algoritması örnek olarak gösterilmiştir [44].



Şekil 1.24: Semantik Bölütleme Ağının Kodlayıcı ve Çözücü Kısımları (SegNet) [44]

Semantik bölütlemeye elde edilen sonuçları değerlendirmek için çeşitli performans değerlendirme metrikleri kullanılmaktadır. Bunlar; global doğruluk, ortalama doğruluk, ortalama IoU, ağırlıklı IoU, ortalama BF puanı ve Dice indeksidir. Karışıklık matrisi kullanılarak hesaplanan bazı metrikler de semantik bölütlemeye performans değerlendirme için kullanılmaktadır. Tahmin edilen sınıftaki örnekler karışıklık matrisinin satırlarında yer alırken gerçek sınıftaki örnekler karışıklık matrisinin sütunlarında yer alır. Karışıklık matrisi Tablo 1.2’de gösterilmiştir [43].

Tablo 1.2: Karışıklık Matrisi [41]

		GERÇEK SINIF	
		Pozitif	Negatif
TAHMİN EDİLEN SINIF	Pozitif	Doğru Pozitif (TP)	Yanlış Pozitif (FP)
	Negatif	Yanlış Negatif (FN)	Doğru Negatif (TN)

1.5.1. Piksel Doğruluğu (Pixel Accuracy)

Doğruluk değeri, karışıklık matrisinden hesaplanan metriklerden biridir. Doğru sınıflandırılmış örneklerin mevcut durumdaki tüm örneklere oranıdır. Görüntüde doğru sınıflandırılmış piksellerin oranını veren değerdir. Her sınıf için ayrı ayrı olarak hesaplanır. Karışıklık matrisinde gerçek pozitif, verilen sınıfa (hedef maskeye göre) ait olan ve doğru şekilde tahmin edilen bir pikseli temsil etmektedir. Gerçek negatif ise verilen sınıfa ait olmadığı doğru şekilde tahmin edilen pikseli temsil etmektedir. Hesaplama formülü Denklem 6’da verilmiştir [44].

$$\text{Doğruluk (Accuracy)} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (6)$$

1.5.2. Kesinlik (Precision)

Kesinlik değeri, Pozitif Tahmin Değeri (PPV) olarak da bilinmektedir. Gerçek pozitiflerin modelin tahmin ettiği tüm pozitiflere oranı kesinlik değerini vermektedir. Denklem 7’de formülü verilmiştir [44].

$$\text{Kesinlik (Precision)} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (7)$$

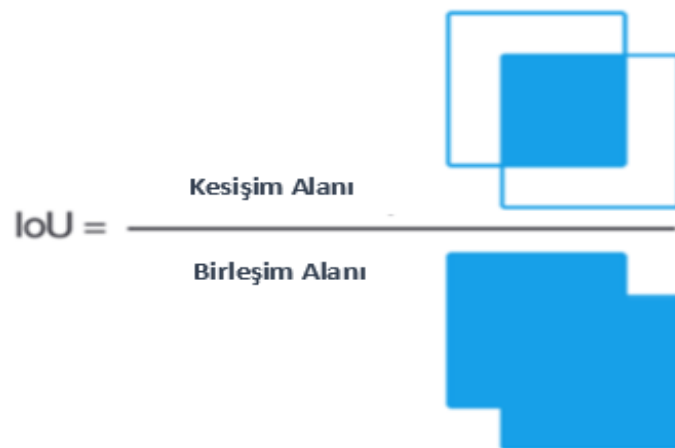
1.5.3. Duyarlılık (Recall)

Duyarlılık, Gerçek Pozitif Değer (TPV) olarak da bilinmektedir. Gerçek pozitif değerlerin veri kümesinde yer alan tüm pozitif değerlere oranıdır. Başka bir deyişle modelin pozitif örnekleri tespit etme yeteneğini ölçen metriktir (Denklem 8) [44].

$$\text{Duyarlılık (Recall)} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (8)$$

1.5.4. IoU Değeri (Jaccard İndeksi)

Jaccard indeksi olarak da bilinen IoU (birlik üzerinden kesişme) değeri tahmin edilen maskeler ile gerçek maskelerin örtüşme yüzdesini veren değerdir. Semantik bölütlemelerde sıklıkla kullanılan bir metriktir. IoU, tahmin edilen maske ve gerçek maske arasındaki kesişimin tüm birleşme alanına bölünmesi ile elde edilir (Şekil 1.25). IoU değeri 0 ile 1 arasında değer alır. Örtüşme yoksa 0, tamamen örtüşme varsa 1 değerini alır. IoU değeri Denklem 9 ve Denklem 10’da verildiği şekilde hesaplanmaktadır [45].

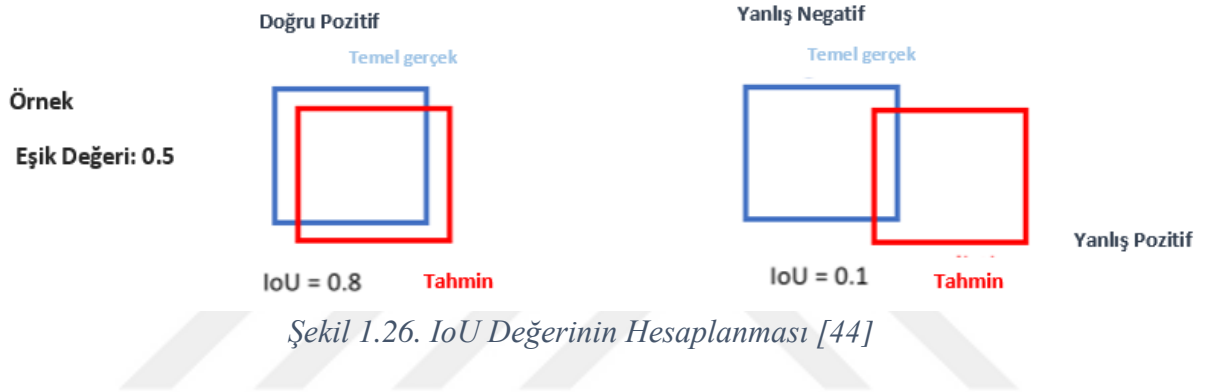


Şekil 1.25. IoU Değerinin Hesaplanması [46]

$$\text{Jaccard} = \text{IoU} = \frac{TP}{TP+FN+FP} \quad (9)$$

$$Jaccard(A,B) = \frac{\|A \cap B\|}{\|A \cup B\|} \quad (10)$$

Tahmin edilen maskelerin hassasiyetini değerlendirmek için, belirlenen bir girdi için tahmin edilen maskelerin her biri mevcut hedef maskeler ile karşılaştırılır. Tahmin edilen-hedef maske çiftinde önceden belirlenmiş bir eşik değer vardır ve bu eşik değeri aşan IoU puanına sahip çiftlerde gerçek pozitif değeri oluşur. Yanlış pozitif değeri, tahmin edilen nesne maskelerinin hiçbir temel doğruluk maskelerine denk gelmediğinin ifadesidir. Yanlış negatif, temel gerçeklik maskelerinin tahmin edilen maskelerin hiçbirine sahip olmadığının göstergesidir [44]. IoU değerinin hesaplanması Şekil 1.26’da gösterilmiştir.



1.5.5. BF Skoru

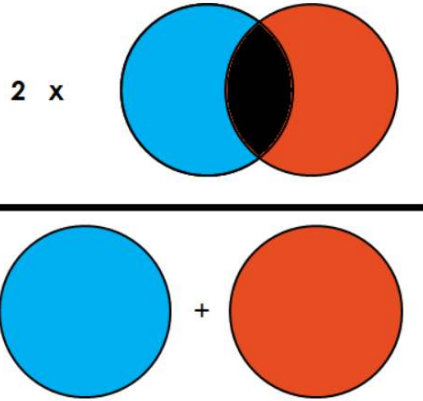
Bölmelere ayrılmış sınıfların kalitesini değerlendiren bir metriktir. Her sınıfın elde edilen sınırının sınıfla ne ölçüde aynı hızda olduğunu gösterir. 0 ile 1 aralığında değer alır. Tahmin edilen sınıfın konturu ile temel gerçek bire bir örtüşürse BF Skor değeri 1 olur [45].

1.5.6. Dice İndeksi

Tahmin edilen ve temel gerçek görüntüler arasındaki benzerliği ölçen metriktir ve Denklem 11 ve Denklem 12’de verilmiştir. 0 ile 1 arasında değer alır [46]. Dice indeksinin hesaplanışı şekil 1.27’de gösterilmiştir.

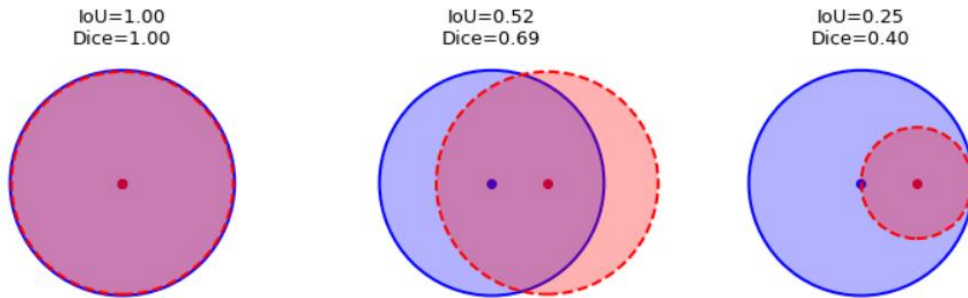
$$Dice(A, B) = \frac{2 * \|A \cap B\|}{\|A\| + \|B\|} \quad (11)$$

$$Dice = \frac{2 * TP}{2 * TP + FP + FN} \quad (12)$$



şekil 1.27. Dice İndeksinin Hesaplanışı [46]

Aşağıda şekil 1.28’de verilen şekilde tahmin edilen ve temel gerçek maskelerinin Dice indeksi ve IoU değerleri ve maskelerin birbirileri ile uyumları gösterilmiştir.



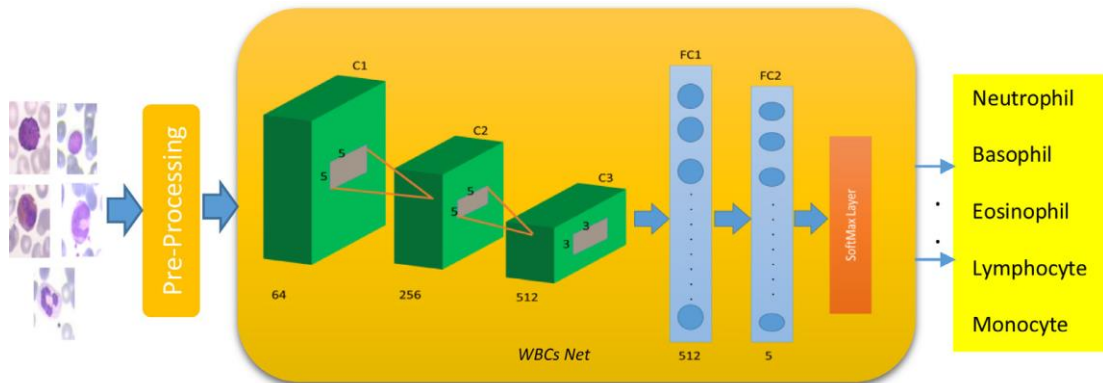
şekil 1.28. Bölütleme Sonucundaki IoU ve Dice İndeksi Değerleri [47]

2. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

2.1. Beyaz Kan Hücrelerinin Sınıflandırılması ile ilgili Literatür Çalışmaları

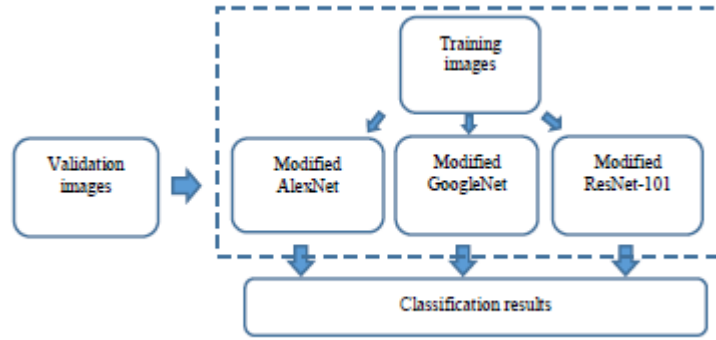
Periferik kan yayma görüntülerinden beyaz kan hücrelerinin tespiti ve sınıflandırılması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Eski manuel yöntemlerde doktorların mikroskopla incelemesi sonucunda hücreler sayılmakta ve tespit edilmektedir. Son yıllarda beyaz kan hücresi sınıflandırması ve tespitinde makine öğrenmesi, derin öğrenme ya da bu iki yöntemlerin hibrid modelleri sıklıkla kullanılmaktadır. Derin öğrenme yöntemleri bu konuda daha fazla kullanılmaktadır.

Derin öğrenme yöntemlerinden biri olan Evrişimli Sinir Ağları (ESA) literatürdeki birçok çalışmada kullanılmıştır. Shahin ve arkadaşları 2017 yılında beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak için derin öğrenme yöntemlerini kullanmışlardır. Çalışmada öncelikle veri集中的 görüntülere çeşitli ön işlemler uygulamışlardır. Toplanan görüntüler kullanılan önceden eğitilmiş ağların çözünürlüklerine göre yeniden boyutlandırılmıştır. Daha sonrasında hücre görüntüleri çekirdek, hücre ve sitoplazma bölümleri olmak üzere üç ayrı kısma bölütlenmiştir. Bölütleme işleminden sonra özellik çıkarma, özellik seçme ve sınıflandırma adımları uygulanmıştır. Özellik çıkarma ve özellik seçme için önceden eğitilmiş ağlardan olan AlexNet, VGGNet ve OverFeatNet kullanılmıştır. Çalışma grubu tarafından WBCsNet adı verilen 13 katmandan oluşan bir ağ geliştirilmiş ve ön işleme adımından sonra bu ağ kullanılarak beyaz kan hücreleri sınıflandırılmıştır. Şekil 2.1’de oluşturulan WBCsNet ağı gösterilmiştir. Önceden eğitilmiş ağlar ile WBCsNet ağı performans değerlendirme metriklerine göre karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda en iyi sonucun %96,1 doğruluk ile önerilen WBCsNet ağı ile elde edildiği görülmüştür[48].



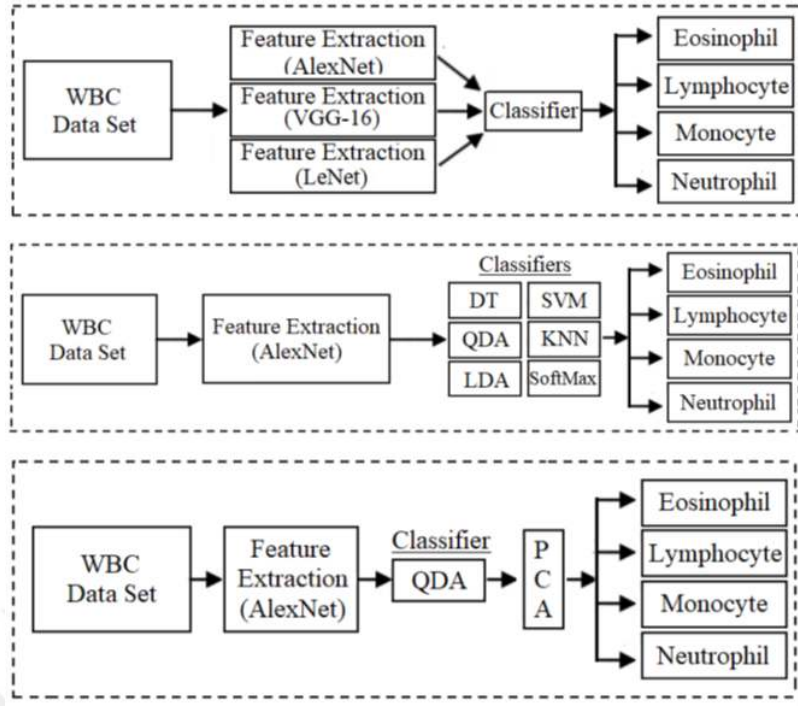
Şekil 2.1. WBCsNet Ağı

2018 yılında Macawile ve arkadaşları yaptıkları çalışmada beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak ve saymak için önceden eğitilmiş ağlardan ALexNet, GoogLeNet ve ResNet-101'i kullanmışlardır. Oluşturulan metot Şekil 2.2'de gösterilmiştir. Bu üç ağın sonuçlarını karşılaştırmışlar ve en iyi sonucu AlexNet'in verdiğini gözlemlemişlerdir. Çalışma sonucunda genel doğruluk değeri %96,63 olarak tespit edilmiştir [49].



Şekil 2.2. Macawile ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulan WBC Sınıflandırma Yapısı

Toğaçar ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılması için önceden eğitilmiş çeşitli ağlar ve sınıflandırıcılar hibrit olarak kullanılmıştır. Önceden eğitilmiş ağlardan AlexNet, VGG-16 ve LeNet kullanılmıştır. Sınıflandırıcılardan ise Kuadratik Diskriminant Analiz (KDA), Lineer Diskriminant Analiz (LDA), Karar Ağacı (KA), Destek Vektör Makineleri (DVM), En Yakın Komşu (EYK) ve Softmax kullanılmıştır. Öncelikle en iyi sonuç veren ağı seçebilmek için tüm ağlar sınıflandırıcılar ile birlikte kullanılmış ve AlexNet'in en iyi sonucu verdiği görülmüştür. Daha sonra AlexNet tüm sınıflandırıcılar ile birlikte kullanılarak beyaz kan hücreleri sınıflandırılmıştır. AlexNet ile en iyi sonucu veren sınıflandırıcı Kuadratik Diskriminant Analiz (KDA) olmuştur. Son olarak Temel Bileşen Analizi (TBA) ALexNet ve KDA ile hibrit olarak kullanılarak beyaz kan hücreleri tekrar sınıflandırılmıştır. Yapılan tüm bu çalışma adımları Şekil 2.3'te gösterilmiştir. Çalışma sonucunda AlexNet ve KDA hibrit modelinin doğruluk (accuracy) değeri %97,78 iken AlexNet-KDA-TBA hibrit modelinin doğruluk değeri %83,9 olarak hesaplanmıştır [50].



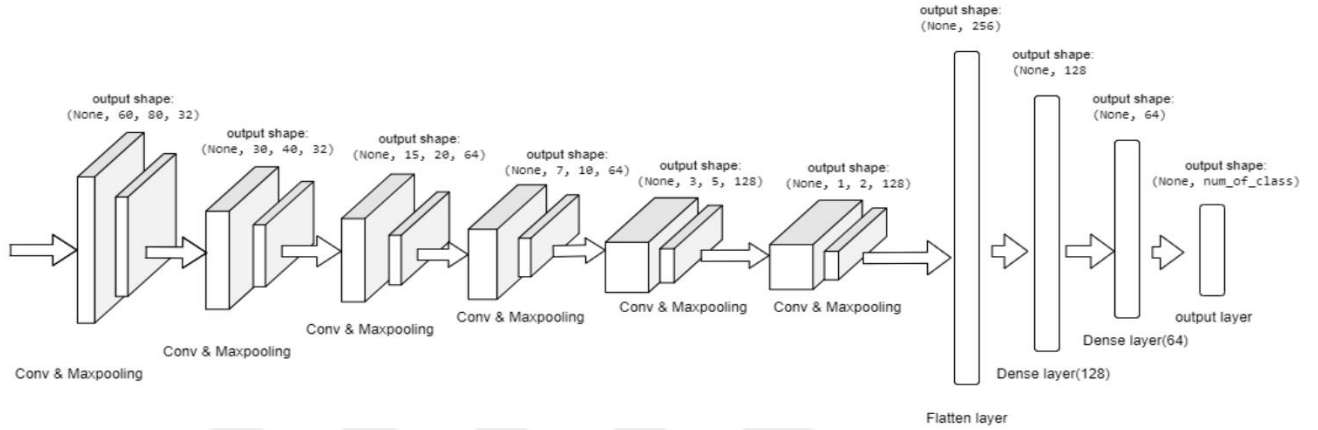
Şekil 2.3. Toğaçar ve Arkadaşları Tarafından Yapılan Çalışmanın Genel Yapısı

2019 yılında Çınar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalıkların teşhisi için beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılması AlexNet, ResNet-50, DenseNet-201 ve GoogLeNet kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada Kaggle veri seti [51] kullanılmıştır. Öncelikle orijinal veriler bu dört ağ ile sınıflandırılmış ve doğruluk değerleri hesaplanmıştır. Daha sonrasında verilere Gaussian filtre ve Medyan filtre uygulanmış ve hücreler tekrar sınıflandırılmış ve doğruluk değerleri hesaplanmıştır. Gaussian filtre verilen görüntüyü yumuşatmak (gürültüyü gidermek) için kullanılmıştır. Verilen ağların orijinal veri seti, Gaussian filtre ve Medyan filtre ile elde edilmiş sonuçları Tablo 1.1'de verilmiştir. En iyi sonucun %83,44 doğruluk değeri ile DenseNet-201 ile Gaussian Filtre kullanımında olduğu görülmüştür [52].

Tablo 2.1. Çınar ve Arkadaşları Tarafından Yapılan Çalışmanın Sonuçları

	<i>Orijinal</i>	<i>Gauss</i>	<i>Medyan</i>
AlexNet	%79,27	%82,16	%80,77
ResNet50	%78,74	%80,22	%74,89
DenseNet201	%77,88	%83,44	%77,67
GoogleNet	%62,93	%75,21	%69,44

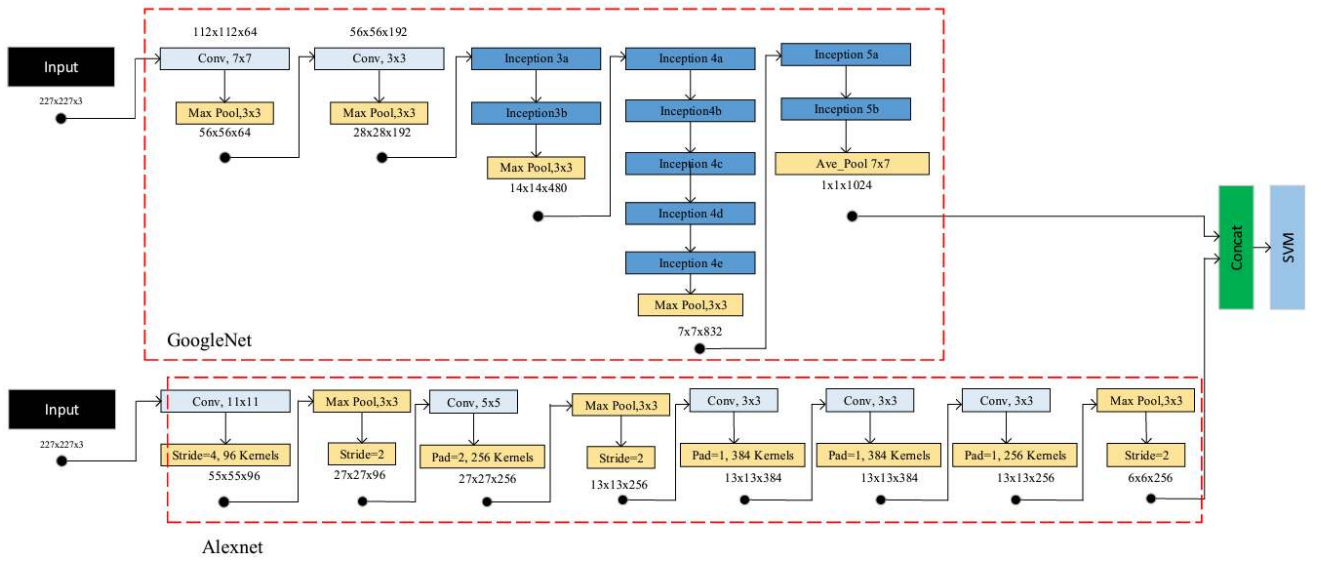
2020 yılında Ridoy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak için ESA modelleri kullanılmıştır. Çalışmada ikili ve çok sınıflı sınıflandırma yapılmıştır. Her iki sınıflandırma için de LeNet kullanılmıştır. Kullanılan ağın detayı Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Çalışmada Kullanılan Ağın Detayı

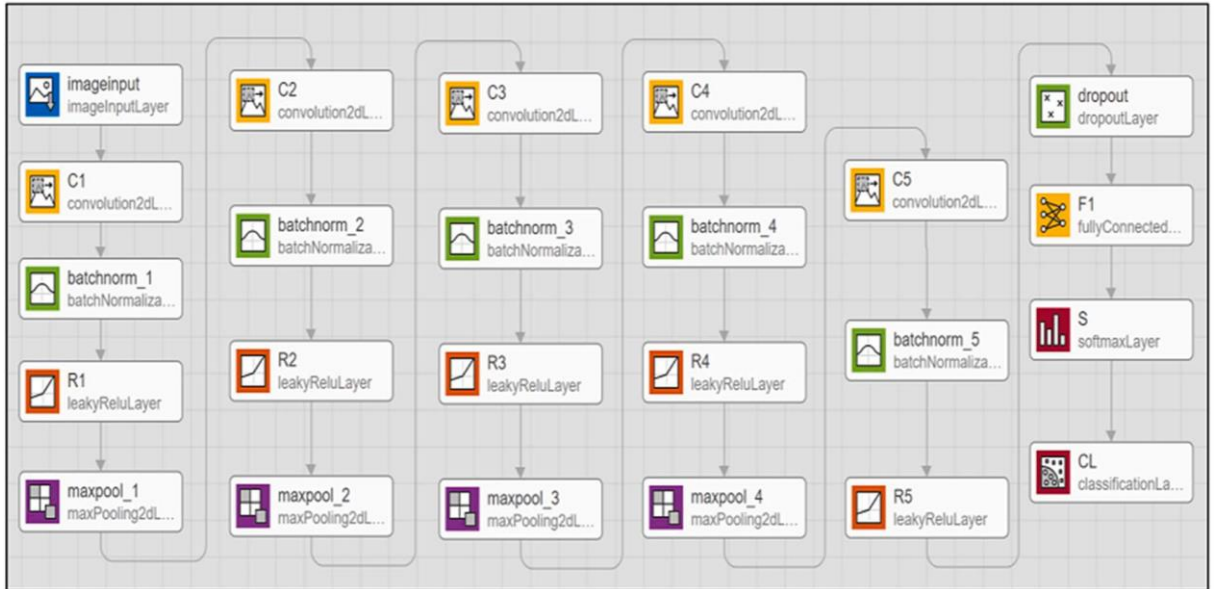
Çalışma sonucunda çok sınıflı sınıflandırmada doğruluk değeri %98,63, ikili sınıflandırmada doğruluk değeri %91,95 elde edilmiştir [53].

2021 yılında Çınar ve arkadaşları beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak için ALexNet-GoogLeNet-SVM hibrit modelini kullanmışlardır. Oluşturulan hibrit modelin detayı Şekil 2.5'te gösterilmiştir. Bu hibrit modeli Kaggle ve LISC olmak üzere iki veri seti üzerinde denemişlerdir. Çalışma sonucunda elde edilen doğruluk değeri Kaggle veri seti için %99,73 iken LISC veri seti için %98,23'tür [54].



Şekil 2.5. AlexNet-GoogLeNet-SVM Hibrit Modeli

Girdhar ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada 13 katmandan oluşan ESA modeli tanımlamışlardır. Ağın detayı Şekil 2.6’da gösterilmiştir. Oluşturdukları bu ağı beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak için kullanmışlardır. Ağın başarısını ölçmek için çeşitli performans değerlendirme metrikleri hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda doğruluk değeri %98,55 olarak hesaplanmıştır [55].



Şekil 2.6. Girdhar ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulan CNN Yapısı

Literatürde yer alan beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılmasında derin öğrenme yöntemlerini kullanan diğer çalışmalar Tablo 2.2’de özetlenmiştir. Tabloda çalışmaların yılı, yazarları, çalışmanın adı, çalışmada kullanılan yöntemler ve çalışmanın başarı oranlarına ait bilgiler yer almaktadır.

Tablo 2.2. Literatürde Bulunan Sınıflandırma Çalışmaları ve Detayları

Yıl	Ref	Çalışmada Kullanılan Yöntemler	Başarı Oranı
2017	[48]	WBCsNet	%96.1 doğruluk
2018	[49]	AlexNet GoogleNet ResNet-101	AlexNet : %96.63 doğruluk GoogleNet: %97.53 doğruluk ResNet-101 : %97.53 doğruluk
2019	[56]	NN Autoencoder CNN Geleneksel görüntü işleme ve CNN	NN %99.6 Autoencoder %96.72 CNN %99
2019	[50]	AlexNet VGG16 LeNet Sınıflandırıcılar decision tree (DT), QDA , linear discriminant analysis (LDA), support vector machines (SVM), nearest neighbor (KNN) and Softmax	AlexNet & QDA %97.78 doğruluk

2019	[52]	AlexNet, GoogleNet, ResNet-50, DenseNet201 Gaussian filter Median filter	En iyi sonuç: DenseNet-201 ile Gaus filtresi: %83.44 doğruluk
2020	[53]	LeNet	%98.63 doğruluk
2020	[57]	Transfer learning ile AlexNet ve ResNet-18	AlexNet: %93.30 doğruluk ResNet-18: %93.85 doğruluk
2020	[58]	ResNet-50 DCGAN	%82.5 doğruluk
2020	[59]	Deep-CNN VGG-16, VGG-19, ResNet-18, ResNet-50, DenseNet-121, DenseNet-169 (Keras, tensorflow)	DenseNet-169 : %98.8 doğruluk (en iyi sonuç)
2020	[60]	Faster R-CNN AlexNet VGG-16 GoogleNet ResNet-50 (YOLOv3)	Faster R-CNN AlexNet %100
2020	[61]	VGG-16, VGG-19 ResNet-50 DenseNet-121 DenseNet-169 Inception-V3 Inception-ResNet-V2 Xception 1.0 MobileNet-224 1Mobile NASNet-A	1.0 MobileNet-224 modelinin ve lojistik regresyon sınıflandırıcısının hibrit modeli: 97.03% sınıflandırma doğruluğu

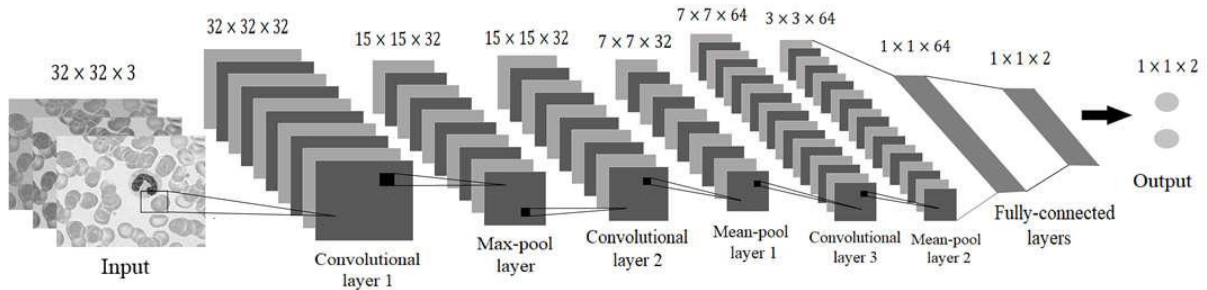
2020	[62]	DC-GAN – ResNet (python in Linux)	%91.68 doğruluk
2020	[63]	SqueezeNet	%93.80 doğruluk
2020	[64]	Canonical Correlation Analysis (CCA) applied to (CNN +RNN) CCA-(Xception + LSTM)	%95.89
2020	[65]	AlexNet GoogleNet Resnet-50 Quadratic Discriminant Analysis Maximal Information Coefficient and Ridge feature selection methods	En iyi sonuç: MIC/1500 & Ridge/1500 özellik kesişim sayısı =755 Doğruluk: %97.95
2020	[66]	VGG-16	98.7% kesinlik
2021	[67]	AlexNet ResNet GoogleNet VGG-16 Classifier; ELM (extreme learning machine) SVM	En iyi sonuç: MLANet-FS-ELM (reliefF) %99.12
2021	[68]	ResNet-34 Wide ResNet-101-2 Wide ResNet-50-2 VGG-19 Ensemble Model (Wide ResNet- 50-2, VGG-19, Wide ResNet-101- 2, ResNet-34)	En iyi sonuç: Topluluk modeli 99.51% doğruluk

2021	[69]	AlexNet ResNet-18 VGG-16 InceptionV3 BloodCaps	En iyi sonuç: BloodCaps 99.3% doğruluk
2021	[70]	Faster RCNN + VGG-16 YOLOv3	%96.75
2021	[54]	Alexnet-Googlenet-Support Vector Machine	Doğruluk: %99.73 kaggle veri seti %98.23 LISC veri seti
2021	[71]	VGG-16 MobileNetV2 Xception InceptionResNetV2 <i>Optimization methods:</i> Adam (Adaptive moment estimation) SGD (Stochastic gradient descent)	En iyi sonuç: InceptionResNetV2 ve SGD 96.21% doğruluk
2021	[72]	ConvNet	Eğitim doğruluğu: %84 (20 eğitim periyodu için)
2021	[73]	TWO-DCNN VGG-16 VGG-19 Inception-V3 ResNet-50 SVM MLP DT RF	Düşük çözünürlüklü ve gürültülü veri seti: En iyi sonuç: TWO-DCNN Gürültülü: %94.5 F1 skoru Düşük çözünürlük: %95.7 F1 skoru BCCD veri seti En iyi sonuç: TWO-DCNN %91.6 F1 skoru
2022	[57]	CNN (23 layers)	%98.55 doğruluk

2.2. Beyaz Kan Hücrelerinin Bölütlenmesi ile İlgili Literatür Çalışmaları

Literatüre bakıldığında beyaz kan hücrelerinin bölütlenmesi için kullanılan yöntemler genel olarak klasik yöntemlerdir. Klasik yöntemlerde eşikleme, büyütme ve yarma-kaynaştırma gibi işlemlere dayanan benzerlik tabanlı bölütleme algoritmaları kullanılmaktadır. Diğer klasik yöntemler ise kenar çıkarma, izole nokta belirleme gibi temeli türev işlemlerine dayanan maske kullanılarak görüntüleri bölütlemeye kullanılan yöntemlerdir [74]. Derin öğrenme yöntemlerinin kullanıldığı beyaz kan hücresi bölütleme çalışmaları yeteri kadar yoktur.

2018 yılında Mohammadi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada beyaz kan hücrelerinin hızlı ve düzgün bölütlenmesi için ESA ve Gauss Karışım Modeli (GKM) kullanılmıştır. Öncelikle çekirdek ve sitoplazma arasındaki kontrast farkını arttırmak için beyaz dengesi ve kendinden çiftli çok ölçekli morfolojik geçiş (SMMT) kullanılmıştır. Çekirdek ve sitoplazma bölgelerini ayırmak için 10 katmanlı ESA ve GKM birlikte kullanılmıştır. (Şekil 2.7) Çalışma 27 görüntüden oluşan CellaVision veri seti [75] üzerinde denenmiştir.



Şekil 2.7. Bölütleme için Oluşturulan CNN Mimarisinin Şematik Gösterimi

Bölütleme sonuçlarını karşılaştırmak için çeşitli sınıflandırıcılar kullanılmış ve çalışmada oluşturulan ağ ile bu sınıflandırıcıların sonuçları karşılaştırılmıştır. DVM, KDMA, Çok Katmanlı Algılayıcı, LDA kullanılan sınıflandırıcılardır. Hücre bölütlemesinde sonuçlar karşılaştırıldığında en iyi sonucu çalışmada oluşturulan metotla elde edildiği bildirilmiştir. Kullanılan yöntemlerin metrik sonuçları Şekil 1.12’de gösterilmiştir. Çalışma sonucunda F1 Score değeri çekirdek bölütlemesi için %96, sitoplazma bölütlemesi için %91 olarak hesaplanmıştır [76].

Khouani ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada bölütleme için ResNet-50, ResNet-101, VGG-16, VGG-19, Inception-V3 ağıları kullanılmıştır. Yazılım dili olarak Python, Tensorflow ve Keras kütüphanesi kullanılmıştır. Çalışma dört kısımdan oluşmaktadır. Bunlar; veri hazırlama, ön işleme, modeli eğitme ve son işleme. Ön işlemede görüntüler normalize edilir ve boşluklar doldurulur. Ağın herhangi yeni veriye veya küçük varyasyonlara uyarlanabilmesi için veri büyütme işlemi yapılmıştır. Daha sonra model eğitilmiştir. Son olarak son işleme adımı yapılmıştır. Son işleme yapılmasının sebebi model tarafından üretilen bölütleme çıktılarının kalitesinin düşük olmasıdır. Bunun için maskenin yüksek örtüşme noktaları alınmış ve tahmin edilen maskelerdeki küçük delikleri doldurmak için genişletme ve aşındırma kullanılmıştır. Son olarak düşük puanlı kısımlar silinmiştir. Çalışmada farklı mimariler (ResNet-50, ResNet-101, VGG-16, VGG-19, Inception-V3) bölütleme için kullanılmış ve en iyi sonucu veren mimarinin ResNet-50 ile Adam optimizasyon yöntemi olduğu tespit edilmiştir. Mask RCNN modeli ile oluşturulan modelin öğrenme ve test performansları karşılaştırılmış ve Tablo 1.3'te gösterilmiştir. Çalışmada oluşturulan yöntemin F1 Skoru değeri 0.9706 olarak hesaplanmış ve çalışmanın süresi görüntü başına 500-900 milisaniye arasındadır [77].

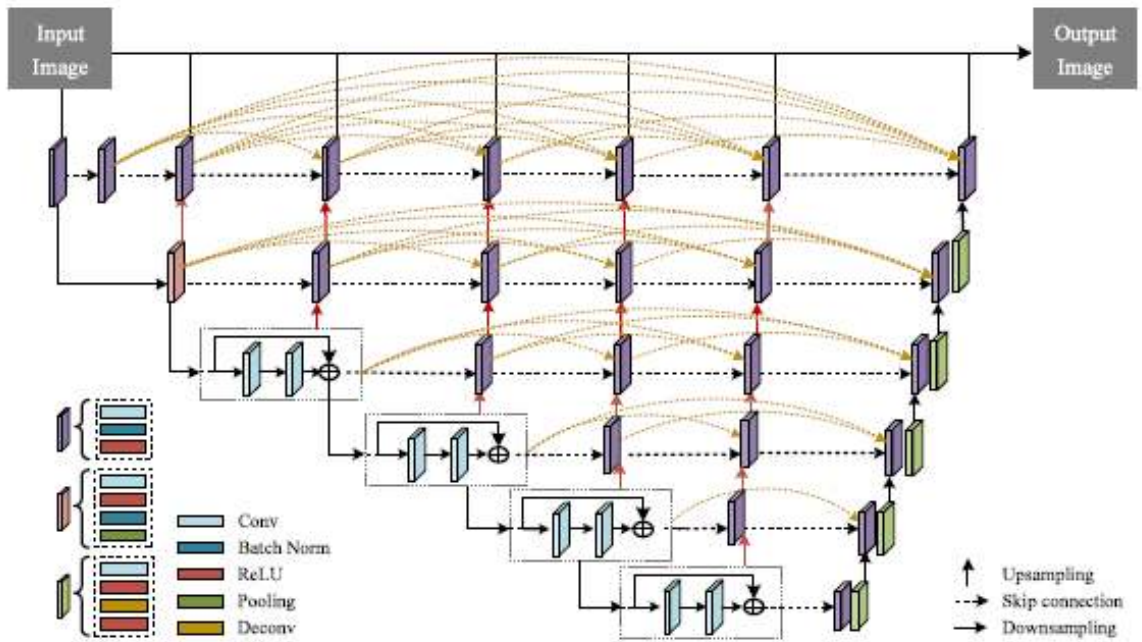
Tablo 2.3. Mask RCNN ve Oluşturulan Modelin Performans Karşılaştırması [78]

	<i>Mask RCNN</i>	<i>Çalışmada Önerilen Metod</i>
<i>Training</i>		
Sınıflandırma	0,9544	0,9915
Tespit Etme	0,9237	0,9826
Bölütleme	0,8945	0,9630
<i>Test</i>		
Sınıflandırma	0,9219	0,9804
Tespit Etme	0,8603	0,9781
Bölütleme	0,7966	0,9573

2021 yılında Lu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada beyaz kan hücrelerini bölütlemek için UNet++ ve ResNet temelli WBC-Net adı verilen bir ağ kullanılmıştır (Şekil 1.15). Çalışma 3 aşamadan oluşmaktadır; özellik çıkarma, yeniden yapılandırma ve özellik füzyonu. Çalışmada dört veri seti toplanmış ve kullanılmıştır. Dataset1, Çin'de bulunan Jiangxi Tekang Technology Company tarafından toplanmış ve 120x120 piksele sahip 300 görüntüden (176 nötrofil, 22 eozinofil, 1 bazofil, 48 monosit,

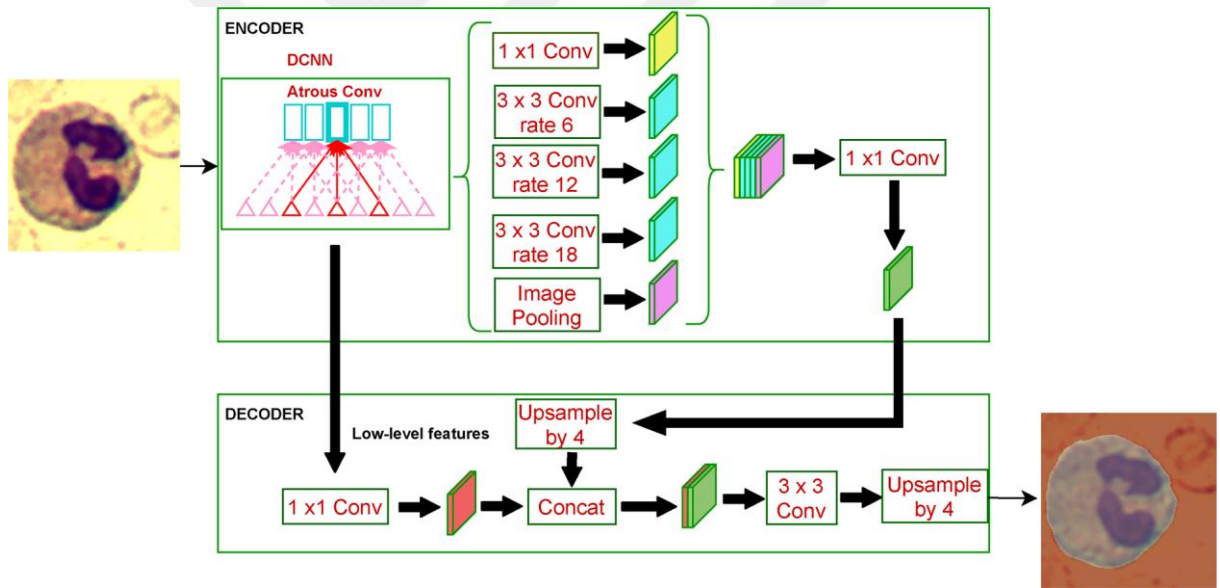
53 lenfosit) oluşmaktadır. Dataset2, 300x300 piksele sahip 100 görüntüden (30 nötrofil, 12 eozinofil, 3 bazofil, 18 monosit, 37 lenfosit) oluşmaktadır. Dataset3, LISC veri seti olarak adlandırılmaktadır ve 712x568 piksele sahip 242 görüntüden (50 nötrofil, 39 eozinofil, 53 bazofil, 48 monosit, 52 lenfosit) oluşmaktadır. Dataset4, Çin’de bulunan Third People’s Hospital of Fujian Province tarafından toplanmıştır ve 2048x1536 piksele sahip 231 görüntüden (49 nötrofil, 49 eozinofil, 44 bazofil, 43 monosit, 46 lenfosit) oluşmaktadır.

WBC-Net’teki kaybolan gradyan sorununu çözmek için ResNet-34’ün birkaç yapı taşının kodlayıcı modülüne birden çok alt ağ yerleştirilir. Bölütleme yapı taşları varken ve yokken denenmiş, karşılaştırılmış ve kesinlik değeri dört veri seti için sırasıyla %98,48, %98,90, %96,20 ve %94,03 olarak hesaplanmıştır. WBC-Net, kodlayıcı modülünden gelen sığ özelliklerle decoder bölümünden gelen derin özellikleri karışık atlama yolları kullanarak birleştirir. Bunun etkilerini gözlemlemek için karışık atlama yolları varken ve yokken bölütleme denenmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. WBC-Net eğitim sürecinde kayıp fonksiyon değerini hesaplamak için derin denetim yapısı kullanılmıştır. Derin denetim yapısının etkisini gözlemlemek için varken ve yokken bölütleme yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. WBC-Net’teki kayıp işlevi LBCE ve LTversky tarafından oluşmaktadır. Bu işlevlerin etkisini doğrulamak için bunların ikisinden biri veya ikisi de birlikte kullanılarak bölütleme gerçekleştirilmiş ve sonuçların karşılaştırılmıştır [78].



Şekil 2.8. WBC-Net Blok Diyagramı

Roy ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada mikroskobik kan görüntülerinden beyaz kan hücrelerini doğru bir şekilde bölümlere ayırmak için semantik bölütleme modeli kullanılmıştır. Çalışmada özellik çıkarıcı ağı olarak ResNet50 ile DeepLabv3+ mimarisi kullanılmıştır. Deneyler beş beyaz kan hücresi grubunun bulunduğu üç farklı veri seti üzerinde gerçekleştirilmiştir. Modelin etkinliğini doğrulamak için 10 kat çapraz doğrulama yapılmıştır. Çalışmada öncelikle görüntü yeniden boyutlandırma, veri büyütme ve piksel etiketleme işlemlerinin olduğu veri seti oluşturma adımı yapılmıştır. İkinci olarak veri seti eğitim ve test olmak üzere iki kısma ayrılmıştır. Üçüncü olarak ağ mimarilerinden DeepLabv3+ ve ResNet-520 seçilmiştir. Daha sonrasında özellik çıkarma işlemi yapılmıştır. Son olarak sınırları optimize etmek için son işleme adımları gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.9'da çalışmada kullanılan DeepLabv3+ mimarisinin yapısı verilmiştir [79].



Şekil 2.9. DeepLabv3+ Mimarisi

Çalışmada öncelikle veri setinde bulunan görüntüler ResNet50 ağının giriş boyutlarına uygun olması için 224x224 piksel boyutlarında yeniden boyutlandırılmıştır. Daha iyi performans elde etmek için veri setlerinde veri büyütme işlemi yapılmış ve eğitimde kullanılacak görüntü sayısı artırılmıştır. Daha sonra temel gerçek (ground truth) veri setinde yer alan görüntülere dayalı olarak her piksel konumuna etiket/sınıf adı atanarak etiketleme yapılmıştır. Daha sonrasında iki işlem yapılmıştır; eğitim ve test. Eğitim önceden eğitilmiş ağlardan olan DeepLabv3+ ağı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

ResNet50 kullanılmasının amacı eğitimi diğer derin ağlara kıyasla daha kolay hale getirmek ve ağın doğruluk değerinin azalmasının önüne geçmektir.

Çalışmanın performansını değerlendirmek için çeşitli performans değerlendirme metrikleri kullanılmıştır. Ortalama doğruluk, ortalama IoU değeri, ortalama BF Skoru ve ortalama Dice değerleri SegNet, U-Net, FCN ve çalışmada önerilen metot ve veri seti için ayrı ayrı hesaplanmıştır ve Şekil 2.10’da sonuçlar özetlenmiştir [79].

Tablo 2.4. Kullanılan Yöntemlerin Her Bir Veri Seti için Performans Değerlendirme Metriklerine Göre Sonuçları

Method	Dataset 1				Dataset 2				Dataset 3			
	Mean Accuracy (%)	Mean IoU (%)	Mean BF score	Mean DSC	Mean Accuracy (%)	Mean IoU (%)	Mean BF score	Mean DSC	Mean Accuracy (%)	Mean IoU (%)	Mean BF score	Mean DSC
SegNet	94.14	87.05	0.5233	0.9305	93.11	81.67	0.4178	0.8987	97.15	62.41	0.4384	0.7681
U-Net	94.76	90.28	0.6424	0.9478	90.39	82.67	0.4601	0.9041	78.26	73.75	0.6380	0.8481
FCN	97.72	93.91	0.7437	0.9685	91.47	78.87	0.3897	0.8809	97.44	62.51	0.3888	0.7691
Proposed	99.15	98.12	0.9247	0.9904	97.40	94.16	0.8276	0.9698	98.22	84.22	0.7598	0.9133

Literatürde yer alan beyaz kan hücrelerinin bölütlenmesinde derin öğrenme yöntemlerini kullanan diğer çalışmalar Tablo 2.4’te özetlenmiştir. Tabloda çalışmaların yılı, yazarları, çalışmanın adı, çalışmada kullanılan yöntemler ve çalışmanın başarı oranlarına ait veriler yer almaktadır.

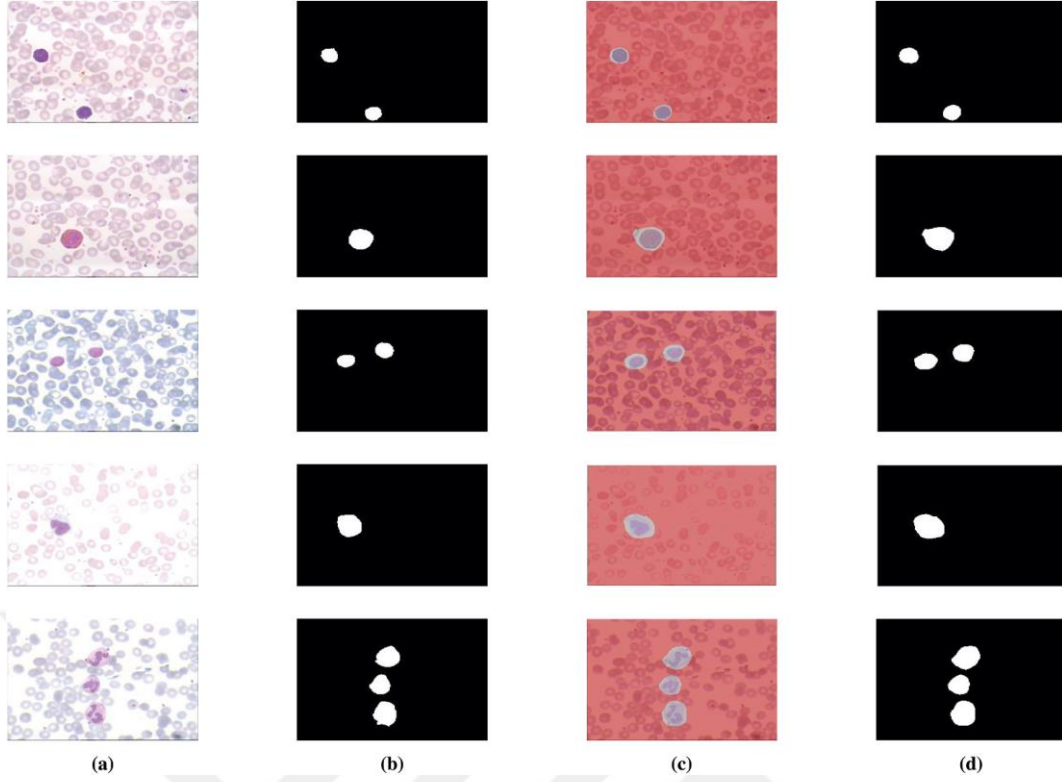
Tablo 2.5. Literatürde Bulunan Sınıflandırma Çalışmaları ve Detayları

Yıl	Ref	Çalışmada Kullanılan Yöntemler	Başarı Oranı
2018	[28]	10 katmanlı CNN modeli ve GMM	Çekirdek bölütlemesi: 96% F1 skoru Sitoplazma bölütlemesi: 91% F1 skoru

2020	[29]	ResNet50 ResNet101 VGG16 VGG19 Inception V3 En iyi sonuç ; ResNet50 ve Adam optimizasyon modeli	Best result ; ResNet50 and Adam optimizer 95.73% test bölütlemesi 96.30% eğitim bölütlemesi
2021	[31]	DeepLab V3 + ResNet-50	96.15% doğruluk
2021	[30]	WBC-Net (UNet++ ve ResNet kombinasyonu)	Kesinlik (precision) Veri seti 1: 98.97% Veri seti 2: 99.42% Veri seti 3: 94.18% Veri seti 4: 98.62%

2.3.Beyaz Kan Hücrelerinin Sınıflandırmasını ve Bölütlemesini Yapan Literatür Çalışmaları

Roy ve arkadaşları 2021 yılında yaptıkları çalışmada periferik kanda lökositlerin lokalizasyonunu ve tanınmasını derin öğrenme yaklaşımları ile gerçekleştirmişlerdir. Lökositlerin bölütlemesi için DeepLabv3+ mimarisi kullanılmıştır. Tam kan yayma görüntülerinden lökositlerin beş türünün sınıflandırılması için AlexNet önceden eğitilmiş ağı kullanılmıştır. DeepLabv3+ mimarisi kullanılarak elde edilen beyaz kan hücrelerinin tespiti ve bölütleme sonuçları Şekil 2.11’de verilmiştir.



Şekil 2.10. Beyaz Kan Hücrelerinin Tespiti. (a)Giriş Görüntüsü, (b)Temel Gerçeklik Görüntüsü, (c)Beyaz Kan Hücresinin Tespit Edildiği Görüntü, (d)Bölütleme Sonucu. Yukarıdan aşağıya; Bazofil, Eozinofil, Lenfosit, Monosit, Nötrofil

Çalışmada, mevcut problemi çözmek için önceden eğitilmiş ağdan gelen bilgileri kullanan transfer öğrenme yöntemi kullanılmıştır. Önceden eğitilmiş ağlardan AlexNet seçilmesinin nedeni bu ağın ReLu katmanına sahip olması ve bu katmanın ağın eğitim hızını arttırmasıdır. Deney sonuçları sınıflandırma ve bölütleme için kullanılan performans değerlendirme metriklerine göre değerlendirilmiştir. Beyaz kan hücrelerinin beş türü için bölütleme ve sınıflandırma doğruluk değerleri Tablo 2.5’te verilmiştir. Bölütlemenin test aşamasında elde edilen ortalama doğruluk %98.22’dir. Doğrulama sırasında elde edilen genel ortalama doğruluk değeri $\%98.87 \pm 1$ olarak hesaplanmıştır. Bölütleme sonuçları için ortalama doğruluk, ortalama IoU ve ortalama BF Skoru değerleri çalışmada önerilen metot ve diğer var olan metotlar ile karşılaştırılmıştır [80].

Tablo 2.6. Her Sınıf için Bölütleme ve Sınıflandırma için Doğruluk Değerleri

Hücre Tipi	Bölütleme Doğruluğu (%)	Sınıflandırma Doğruluğu (%)
Bazofil	99,23	100
Eozinofil	99,31	100
Lenfosit	96,28	98,87
Monosit	96,84	99,24
Nötrofil	99,45	99,62

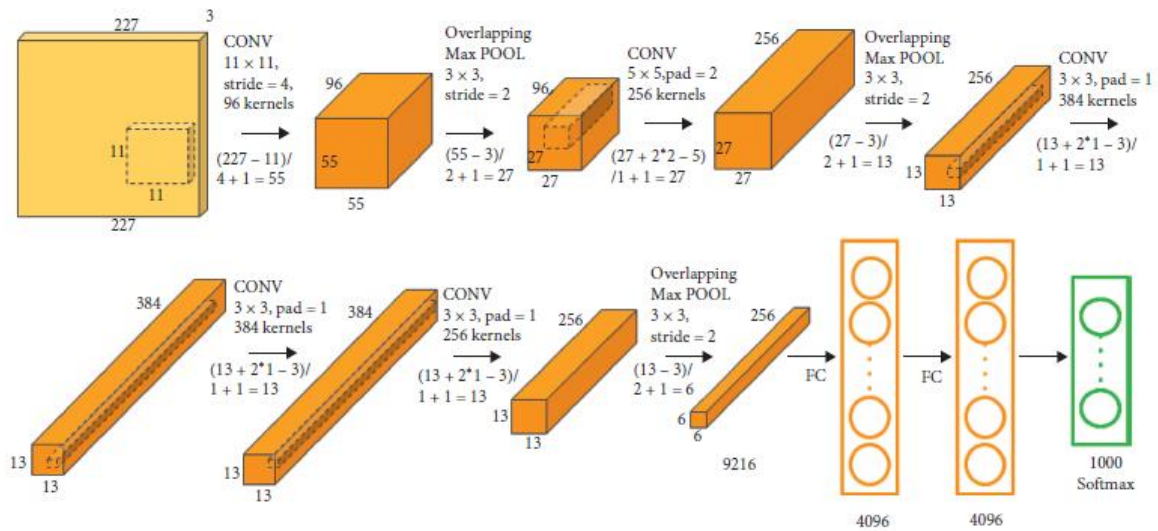
Literatürde yer alan beyaz kan hücrelerinin hem sınıflandırmasında hem de bölütlenmesinde derin öğrenme yöntemlerini kullanan diğer çalışmalar Tablo 1.3'te verilmiştir. Tabloda çalışmaların yılı, yazarları, çalışmanın adı, çalışmada kullanılan yöntemler ve çalışmanın başarı oranları verilmiştir.

Tablo 2.7. Literatürdeki Sınıflandırma ve Bölütleme Yapan Çalışmaların Detayları

Yıl	Ref	Çalışmada Kullanılan Yöntemler	Başarı Oranı
2020	[81]	Sınıflandırma: CNN (12 katmanlı) Bölütleme: renk uzayı dönüşümü ve k-ortalama algoritması tabanlı yeni WBC çekirdek segmentasyon yöntemi	98.61% açık veri setinde doğruluk Çekirdek Bölütlemesi: %99.42
2020	[80]	Sınıflandırma: Transfer learning using AlexNet Bölütleme: ResNet 50 temelli DeepLabv3+	Bölütleme doğruluğu: 98.22% Sınıflandırma doğruluğu: 99.55%

2.3.1. Beyaz kan hücrelerinden hastalık tespiti yapan literatür çalışmaları

Shaheen ve arkadaşları 2020 yılında Akut Miyeloid Lösemi (AML) hastalığının tespiti için ALEXNet kullanmışlardır. AML, anormal hücrelerin insan vücudunda hızlı büyümesiyle oluşan ve yüksek ölüm oranına sahip kan kanseri türüdür. AML'yi saptanması kullanılan manuel yöntem kan örneğinin mikroskop altında incelenmesiyle yapılmaktadır. Bu yöntemin zaman alan ve tıbbi deneyim gerektiren bir süreç olması nedeniyle AML tespiti bu çalışmada AlexNet tabanlı bir sınıflandırma modeli ile yapılmaktadır (Şekil 2.12). Beyaz kan hücrelerinin beş alt kategorisi (bazofil, eozinofil, monosit, lenfosit, nötrofil) mevcut olmakla birlikte AML teşhisi için miyeloid kullanılır. Bu nedenle, AML'yi tespit etmek ve sınıflandırmak için miyeloid cisimlerin çekirdekleri arka plandan ve diğer kan hücrelerinden farklı görüldüğü için kolayca fark edilebilir. Etkilenen miyeloid sendromun artmasıyla morfolojik değişikliklere uğrar ve miyeloid hücre olarak adlandırılır. Morfolojik değişikliğe uğrayan miyeloidde şekil düzensizlikleri ve küçük oyuklar/delikler oluşur. Bu nedenle önerilen metot kan yayma görüntüsünden miyeloidi çıkaracak ve miyeloidi normal ve anormal olarak sınıflandıracak şekilde tasarlanmıştır. Sınıflandırma için AlexNet ve LeNet-5 denenmiş ve sonuçlar karşılaştırıldığında ALEXNet ile daha iyi sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir. Sonuçlar Tablo 2.7'de özetlenmiştir. Tablo 2.8'de normal monosit, anormal monosit ve lenfosit hücrelerinin AlexNet ve LeNet-5 ile tespiti ve sonuçların karşılaştırılması verilmiştir [82].



Şekil 2.11. AlexNet Mimarisi

Tablo 2.8. Sınıflandırma için AlexNet ve LeNet-5 Mimarilerinin Karşılaştırılması

Model	Kesinlik	Duyarlılık	F Skoru
LeNet-5	0,836	0,853	0,844
AlexNet	0,874	0,889	0,881

Tablo 2.9. Hücre Tiplerinin AlexNet ve LeNet-5 ile Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Normal monosit	Anormal monosit	Lenfosit	Ortalama
LeNet-5	0,9669	0,9549	0,9678	0,9632
AlexNet	0,9888	0,979	0,9896	0,9858

Rastogi ve arkadaşları 2022 yılında yaptıkları çalışmada beyaz kan hücrelerinin doğru sınıflandırılması için VGG-16'ya uyarlanmış ince ayarlı özellik çıkarıcı modeli olan LeuFeatx kullanarak lösemi teşhisi yapmışlardır. Önerilen metot 2 adımdan oluşmaktadır. Birinci adım ESA tabanlı özellik çıkarma modeli olan LeuFeatx'in geliştirilmesidir. İkinci adım ise akut lösemi teşhisi için karakteristik lökosit derinliği özellikleri kullanılarak lökositlerin sınıflandırılmasıdır.

Önerilen LeuFeatx modeliyle çıkarılan özelliklerin etkinliğini değerlendirmek için üç farklı lökosit veri seti kullanılmıştır. Kullanılan veri setlerinden biri; AML Morfoloji Veri Kümesi'dir. Bu veri seti 2014-2017 yılları arasında Münih Üniversite Hastanesinde AML tanısı koyulan 100 hastanın ve herhangi bir hematolojik malignite belirtisi olmayan bireylerin periferik kan yayma görüntülerinden oluşmaktadır ve 18365 tek hücreli görüntü vardır. Bir diğer veri seti mikroskopik periferik kan veri setidir. 2015-2019 yılları arasında Barselona Hastane Kliniği'ndeki çekirdek laboratuvarında 360x363 piksel boyutuna sahip CellaVision DM96 analizörü kullanılarak elde edilen ve tek hücreli 17092 görüntüden oluşan veri setidir. Üçüncü veri seti ise Üniversit'a degli Studi di Milano tarafından yayınlanan ALL-IDB2 veri setidir [83]. Blast lökosit hücrelerinden (malign) ve blast olmayan lökosit hücrelerinden (normal) oluşan 260 görüntü içerir. LeuFeatx ile literatürdeki çalışmalara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir ve doğruluk değeri %96,15'tir [84].

3. MATERYAL METOT

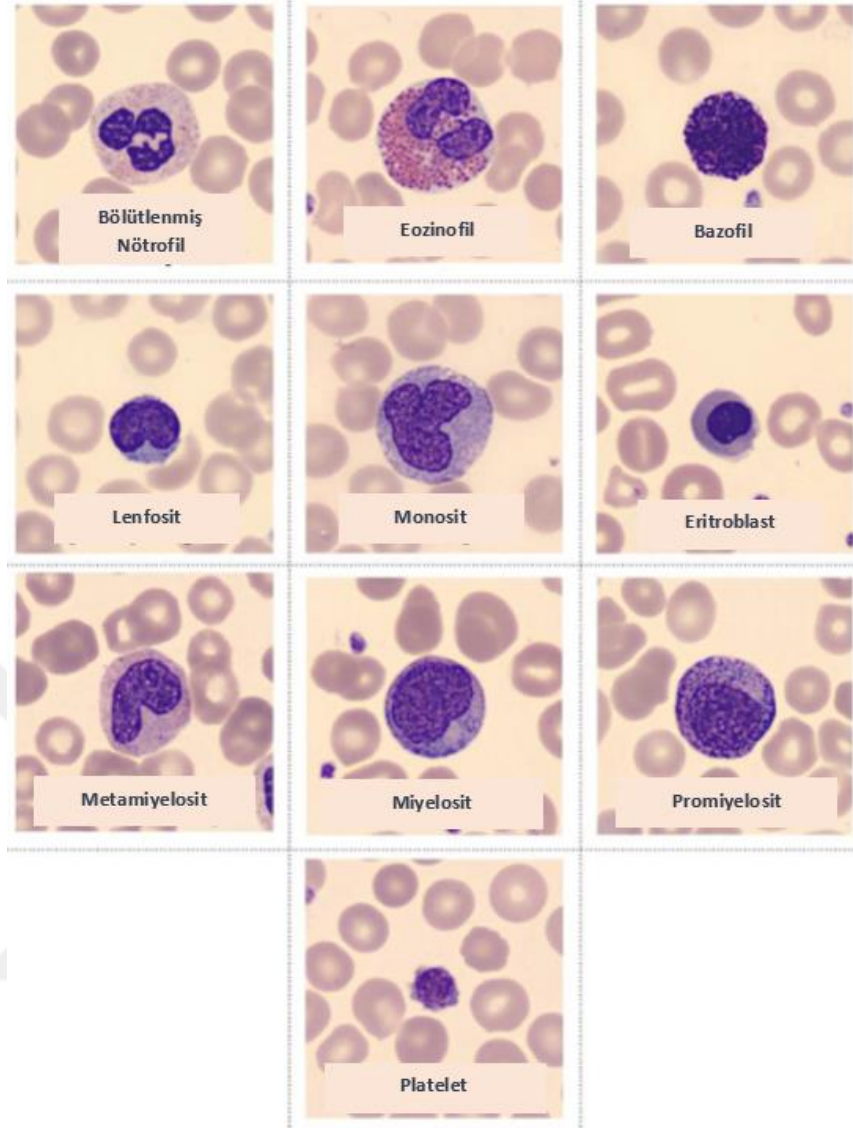
Tezin bu bölümünde kullanılan veri seti ve önerilen yöntem detaylandırılacaktır.

3.1.Kullanılan Veri Seti

Bu çalışmada, beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak ve bölütlemek için otomatik tanıma sistemleri için oluşturulmuş ve mikroskopik periferik kan hücresi görüntülerinden oluşan bir veri seti kullanılmıştır [85]. Veri seti, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, lenfositler, monositler, olgunlaşmamış granulositler, eritroblastlar ve trombositler olmak üzere 8 tip hücreden oluşmaktadır (Şekil 3.1). Sekiz hücre tipinden oluşan veri setinde CellaVision DM96 analizörü kullanılarak elde edilen toplamda 17092 görüntü bulunmaktadır. Veri setinde yer alan görüntüler 360x363 piksel boyutunda ve jpg formatındadır. Hücre tipleri ve her hücre tipinin veri setinde yer alan görüntü sayıları Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Hücre Tipleri ve Her Hücre Tipinin Veri Setindeki Görüntü Sayıları [86]

Hücre Tipi	Görüntü Sayısı	%
Nötrofil	3329	19.48
Eozinofil	3117	18.24
Bazofil	1218	7.13
Lenfosit	1214	7.10
Monosit	1420	8.31
Olgunlaşmamış Granülositler (Metamiyelosit, miyelosit, promiyelosit)	2895	16.94
Eritroblastlar	1551	9.07
Plateletler (trombositler)	2348	13.74
TOPLAM	17092	100



Şekil 3.1. Veri Setinde Yer Alan Hücre Tipleri [81]

Çalışmada kullanılacak olan beyaz kan hücrelerinin sayısı sınıflandırma ve bölütleme için farklılık göstermektedir. Sınıflandırmada beş hücre tipi (nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, lenfosit) için 10058 görüntü seçilmiştir (Tablo 3.2). Bölütlemede dört hücre tipi (nötrofil, eozinofil, monosit, lenfosit) için 8888 görüntü seçilmiştir. Bazofil hücre tipinin çekirdek kısmının sitoplazma kısmını kaplaması nedeniyle bölütleme çalışmalarında kullanılmamıştır.

Beyaz kan hücreleri görüntülerinin hepsi png formatında ve 360x360 piksel boyutuna göre yeniden boyutlandırılmıştır. Görüntüler üzerinde herhangi bir filtreleme ve ön işleme yapılmamıştır. Eğitim ve test veri kümesi, görüntülerin %70'i eğitim ve %30'u test olacak şekilde seçilmiştir (Tablo 3.3). Ayrıca eğitim verileri kendi içinde %80'i öğrenme ve %20'si doğrulama olacak şekilde ayrılarak kullanılmıştır.

Etiketleme, bölütlemeye kullanılmak üzere MATLAB'daki Ground Truth Labeler aracı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bölütlemeye çekirdek, sitoplazma ve arka plan olma üzere üç alt etiket kullanılmıştır. Bunun sonucunda temel doğruluk (ground truth) görüntüleri elde edilmiştir.

Biyomedikal uygulamalarda kullanılan veri setlerinin sınırlı sayıda olmasından dolayı büyük sinir ağlarında ezberleme sorunu oluşmaktadır. Sınıflandırma çalışmalarında eğitim doğruluğunu arttırmak ve aşırı öğrenmeyi (overfitting) azaltmak için veri büyütme işlemi uygulanmıştır. Veri büyütme, döndürme (aralık: $\pm 20^\circ$), yansıma (hem x ekseninde hem de y ekseninde) ve öteleme (hem x ekseninde hem de y ekseninde mesafe ile: ± 3) işlemleri kullanılarak yapılmıştır. Bu işlemler için MATLAB'da "augmentedImageDatastore" yapısı kullanılmıştır. Her eğitim yinelemesi için, arttırılmış görüntü veri deposu, mini eğitim verisi kümesindeki görüntülere rastgele bir dönüşüm kombinasyonu uygulanır. Eğitim görüntülerinin kaynağı olarak arttırılmış görüntü veri deposu kullanıldığında, veri deposu her eğitim döneminde eğitim verilerini bozar ve her dönem için biraz farklı bir eğitim seti kullanılmış olur. Yapılan bu işlem teknik olarak mevcut görüntüleri dönüştürmektedir ancak ağ için farklı bir veri oluşturmakta, ağın aşırı öğrenmesini ve eğitim verilerinin ayrıntılarının ezberlenmesinin önüne geçmektedir.

Tablo 3.2. Kullanılan Beyaz Kan Hücreleri Sınıfları ve Görüntü Sayıları

Hücre Tipi	Görüntü Sayısı
Eozinofil	3068
Lenfosit	1166
Monosit	1372
Nötrofil	3281
Bazofil	1170

Tablo 3.3. Verilerin Eğitim ve Test Olarak Ayrılması

Hücre Tipleri	Eğitim (%70)	Test (%30)
Eozinofil	2147	921
Lenfosit	816	350
Monosit	961	411
Nötrofil	2297	984
Bazofil	819	351

3.2.Evrişimli Sinir Ağı (ESA)

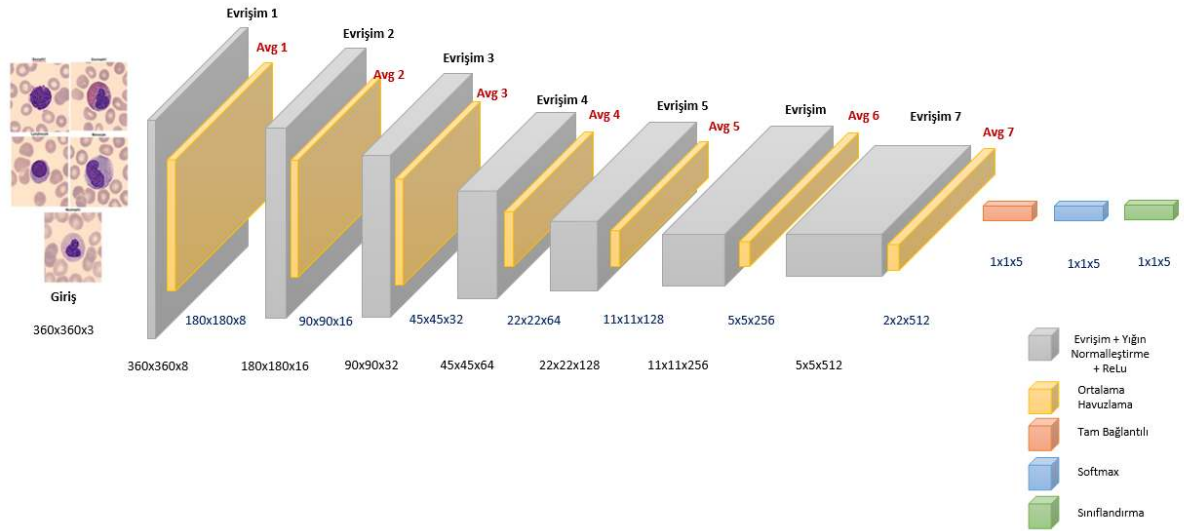
Çalışmada beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak ve bölütleme için derin öğrenme yöntemlerinden olan ESA modeli kullanılmıştır. Sınıflandırma ve bölütleme için iki ayrı ağ tasarlanmıştır. Tasarlanan mimarilerin detayları bir sonraki bölümde verilmiştir.

3.2.1. Kullanılan Sistemin Özellikleri

Her iki deneysel çalışma için 2 adet Intel Xeon E5620 işlemci, NVIDIA GTX 1060 6GB ekran kartı ve 1066 MHz ile 16 GB RAM içeren aynı bilgisayar kurulumu kullanılmıştır. Yapılan deneyler MATLAB 2021b üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.2. Sınıflandırma

Periferik kan hücresi görüntülerinden beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak için yapay sinir ağı modellerinden olan Evrişimli Sinir Ağları kullanılmıştır. Sınıflandırmada bazofil, eozinofil, lenfosit, monosit ve nötrofil olmak üzere beş sınıf etiketi tanımlanmıştır. Görüntüler 360x360 piksel boyutlarında yeniden boyutlandırılmıştır. Yeniden boyutlandırma uygulanan görüntülere veri büyütme işlemi yapılmıştır. Veriler, yukarıda açıklanan döndürme, yansıma ve öteleme gibi rastgele büyütme parametreleri kullanılarak her eğitim dönemi için yeni parametrelere dönüştürülmüştür. Böylece ağın eğitim verilerinin ayrıntılarını ezberlemesinin ve aşırı öğrenmenin önüne geçilmiştir. Yeni oluşturulan bu sınıfları da kapsayan tüm veri seti sinir ağına girdi olarak verilmiştir. Devamında evrişim katmanı, yığın normalleştirme katmanı, ReLu (doğrultulmuş lineer birim) katmanı, havuzlama katmanı oluşturulan ağda yedi kez tekrarlanmıştır. Tüm bu katmanlardan sonra tam bağlantılı katman, softmax katmanı kullanılmıştır. Sınıflandırmanın bitmesi ve önceki tüm katmanlardan çıkarılan özelliklerden beyaz kan hücresi tipinin belirlenebilmesi için sınıflandırma katmanı kullanılmıştır. Oluşturulan bu ağ 32 katmandan oluşmaktadır ve hiyerarşik yapısı Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2. Sınıflandırma için Oluşturulan Ağın Hiyerarşik Yapısı

Oluşturulan mimaride, başlangıç öğrenme oranı 0.0003 olarak ayarlanmıştır. Ağ çözücünün eğitimi için momentumlu stokastik gradyan iniş (SGDM) adı verilen optimize edici yöntemi seçilmiştir. Bu yöntem Stokastik Gradyan İnişi (SGD) algoritmasının bir uzantısıdır. SGD, tüm gradyanlar yerine rastgele bir kısım gradyanla ağırlıkları güncellemektedir. Mevcut gradyanı ($\partial L / \partial w_t$), öğrenme katsayısı (α) ile çarparak mevcut ağırlığı (w_t) güncellemektedir (Denklem 1). SGD’de optimum nokta bulunurken çok fazla salınım olmaktadır. Oluşan bu salınımları azaltmak ve hedef noktaya daha hızlı ulaşmak için momentum yöntemi kullanılmaktadır. Mevcut gradyanlar yerine momentumlu gradyanlar kullanılır. Momentumlu SGD, her boyutta geçmiş gradyanları içermektedir [87, 88].

$$w_{t+1} = w_t - \alpha \frac{\partial L}{\partial w_t} \quad (1)$$

$$w_{t+1} = w_t - \alpha V_t \quad (2)$$

$$V_t = \beta V_{t-1} + (1 - \beta) \frac{\partial L}{\partial w_t} \quad (3)$$

V_t ’nin başlangıç değeri 0’dır. β , 0 il 1 arasında değer almakta ve genellikle 0.9 olarak seçilmektedir. β değeri geçmiş gradyanların işleme ne kadar katılacağını belirleyen parametredir [87, 88].

Çalışmada her bir eğitim adımı (epoch) için karıştırma seçeneği ile maksimum eğitim adımı sayısı 100 olarak ayarlanmıştır. Eğitim sürecinin sonunda eğitilmiş sinir ağı doğrulama doğruluğu (validation accuracy) ile doğrulanmıştır. Tüm katmanlar ve

katmanlar sonucunda elde edilen görüntü boyutları Tablo 3.4'te verilmiştir. Eğitilen ağ, veri setinin %30'unu oluşturan test verileri ile test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar performans değerlendirme metrikleri kullanılarak değerlendirilmiş ve detayları aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.4. Oluşturulan Sınıflandırma Ağının Katmanları ve Detayları

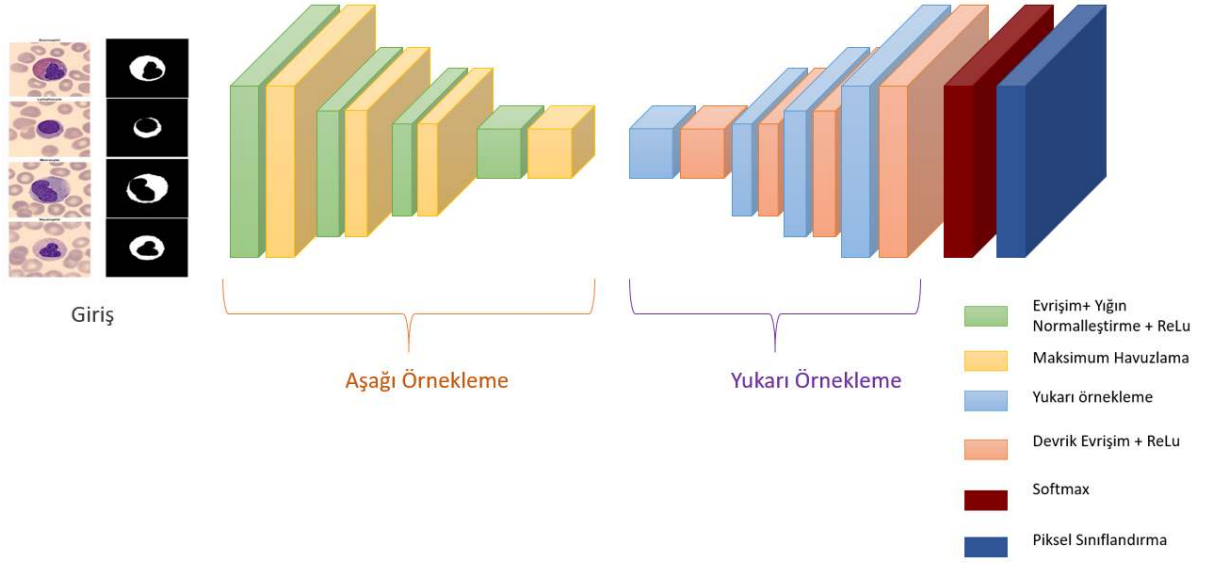
Katman Numaraları	Katman Detayları	Aktivasyonlar
1	Giriş Görüntüsü	360*360*3
2	Evrişim Katmanı 1	360*360*8
3	Yığın Normalleştirme Katmanı 1	360*360*8
4	ReLU 1	360*360*8
5	Ortalama Havuzlama Katmanı 1	180*180*8
6	Evrişim Katmanı 2	180*180*16
7	Yığın Normalleştirme Katmanı 2	180*180*16
8	ReLU 2	180*180*16
9	Ortalama Havuzlama Katmanı 2	90*90*16
10	Evrişim Katmanı 3	90*90*32
11	Yığın Normalleştirme Katmanı 3	90*90*32
12	ReLU 3	90*90*32
13	Ortalama Havuzlama Katmanı 3	45*45*32
14	Evrişim Katmanı 4	45*45*64
15	Yığın Normalleştirme Katmanı 4	45*45*64
16	ReLU 4	45*45*64
17	Ortalama Havuzlama Katmanı 4	22*22*64
18	Evrişim Katmanı 5	22*22*128
19	Yığın Normalleştirme Katmanı 5	22*22*128
20	ReLU 5	22*22*128
21	Ortalama Havuzlama Katmanı 5	11*11*128
22	Evrişim Katmanı 6	11*11*256
23	Yığın Normalleştirme Katmanı 6	11*11*256
24	ReLU 6	11*11*256
25	Ortalama Havuzlama Katmanı 6	5*5*256

26	Evrişim Katmanı 7	5*5*512
27	Yığın Normalleştirme Katmanı 7	5*5*512
28	ReLU 7	5*5*512
29	Ortalama Havuzlama Katmanı 7	2*2*512
30	Tam Bağlantılı Katman	1*1*5
31	Softmax Katmanı	1*1*5
32	Sınıflandırma Katmanı Çıkışı	1*1*5

3.2.3. Bölütleme

Bölütlemede çekirdek, sitoplazma ve arka plan olmak üzere üç sınıf etiketi oluşturulmuştur. Sınıflandırmada kullanılan beş beyaz kan hücresi tipinin aksine bölütlemede dört hücre tipi (eozinofil, lenfosit, monosit, nötrofil) kullanılmıştır. Bazofil hücre tipinin morfolojik yapısında çekirdek kısmının sitoplazma kısmını kaplaması nedeniyle bölütlemede kullanılmamıştır. Bu deneysel çalışmada veri büyütme işlemi yapılmamıştır. Veri kümesinde yer alan dört hücre tipi MATLAB’da bulunan Ground Truth Labeler aracı ile çekirdek, sitoplazma ve arka plan olmak üzere üç sınıfa etiketlenmiştir. Böylece verilerin temel gerçek görüntüleri elde edilmiştir.

Veri kümesinin dört sınıf görüntüsü ve bu görüntülerin temel gerçek etiketleri sinir ağına girdi olarak verilmiştir. Oluşturulan ağ iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısım alt örneklemeden sorumludur ve bu kısımda evrişim katmanları, yığın normalleştirme katmanı, ReLU katmanları ve maksimum havuzlama katmanları kullanılmıştır. İkinci kısım ise üst örneklemeden sorumludur ve transpoze evrişim katmanları ve ReLU katmanları kullanılmıştır. Oluşturulan bu ağda, at örnekleme ve üst örnekleme kısımlarından sonra softmax katmanı ve piksel sınıflandırma katmanı kullanılmıştır. Tüm bu işlemlerden sonra eğitim süreci tamamlanmıştır. Eğitim sürecinin tamamlanması ile birlikte semantik bölütlemesini gerçekleştirmek için test görüntüleri kullanılmıştır. Semantik bölütlemede, çekirdek, sitoplazma ve arka plan pikselleri ağ tarafından tahmin edilmiştir. Elde edilen sonuçlar bölütleme için kullanılan performans değerlendirme metrikleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bölütleme için oluşturulan bu ağ 22 katmandan oluşmaktadır ve hiyerarşik yapısı Şekil 3.3’te verilmiştir.



Şekil 3.3. Semantik Bölütleme için Oluşturulan Mimarinin Hiyerarşik Yapısı

Semantik bölütleme için oluşturulan mimaride, başlangıç öğrenme katsayısı 0,0003 olarak belirlenmiştir. Ağ çözücünün eğitimi için momentumlu stokastik gradyan iniş (SGDM) optimizasyon modeli seçilmiştir. Her eğitim adımı için karıştırma seçeneği ile maksimum eğitim adımı sayısı 10 olarak seçilmiştir. Eğitim işleminin sonucunda, eğitilen sinir ağı doğrulama doğruluk (validation accuracy) değeri ile doğrulanmıştır. Semantik bölütleme ağının tüm katmanları ve katmanlar sonucunda görüntülerin boyutları Tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.5. Semantik Bölütleme için Oluşturulan Ağın Katmanları ve Detayları

Katman Numaraları	Katman Detayları	Aktivasyonlar
1	Giriş Görüntüsü	360*360*3
2	Evrişim Katmanı 1	360*360*24
3	Yığın Normalleştirme Katmanı 1	360*360*24
4	ReLU 1	360*360*24
5	Maksimum Havuzlama Katmanı 1	359*359*24
6	Evrişim Katmanı 2	359*359*24

7	Yığın Normalleştirme Katmanı 2	359*359*24
8	ReLU 2	359*359*24
9	Max Pooling Layer 2	358*358*24
10	Evrişim Katmanı 3	358*358*24
11	Yığın Normalleştirme Katmanı 3	358*358*24
12	ReLU 3	358*358*24
13	Maksimum Havuzlama Katmanı 3	357*357*24
14	Devrik Evrişim Katmanı 1	358*358*24
15	ReLU 4	358*358*24
16	Devrik Evrişim Katmanı 2	359*359*24
17	ReLU 5	359*359*24
18	Devrik Evrişim Katmanı 3	360*360*24
19	ReLU 6	360*360*24
20	Evrişim Katmanı 3	360*360*3
21	Softmax Katmanı	360*360*3
22	Piksel Sınıflandırma Katmanı Çıkışı	360*360*3

3.2.4. Performans Değerlendirmesi

Sınıflandırma ve bölütleme sonuçları farklı metrikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Sınıflandırma için, doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1 Skoru değerleri her bir sınıf için ayrı ayrı ve genel olarak hesaplanmıştır. Bu değerleri hesaplarken kullanılan matematiksel işlemler aşağıda verilmiştir [49].

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \times 100 \quad (4)$$

$$\text{Kesinlik} = \frac{TP}{TP+FP} \times 100 \quad (5)$$

$$Duyarluluk = \frac{TP}{TP+FN} \times 100 \quad (6)$$

$$F1 Skoru = 2 \times \frac{Kesinlik \times Duyarluluk}{Kesinlik + Duyarluluk} \quad (7)$$

Denklemlerde verilen Doğru Pozitif (TP) doğru şekilde belirlenmiş beyaz kan hücrelerinin sayısını vermektedir. Doğru negatif (TN), doğru şekilde belirlenmiş hedef hücrenin beyaz kan hücresi içermediğini gösteren terimdir. Yanlış pozitif (FP), gerçekte beyaz kan hücresi olmayan ama sistemin beyaz kan hücresi var olarak tahmin ettiği durumu, yanlış negatif (FN) ise gerçekte beyaz kan hücresi olan ama sistemin yok olarak tahmin ettiği durumu temsil etmektedir. Formülleri verilen performans değerlendirme metrikleri hesaplanarak literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır [88, 89].

Bölütleme için, doğruluk(küresel doğruluk, ortalama doğruluk), Birleşme Üzerinden Kesişme (ortalama IoU, ağırlıklı IoU), BF skoru (ortalama BF Skoru) ve zar benzerlik katsayısı (dice) her sınıf için sitoplazma ve çekirdek etiketleri için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bölütlemeye kullanılan tüm sınıflar (çekirdek ve sitoplazma) için başarıyla belirlenen piksellerin yüzdesi küresel doğruluk olarak adlandırılır ve Denklem 8’de görüldüğü gibi hesaplanır.

$$Küresel Doğruluk = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \times 100 \quad (8)$$

Her sınıf için hesaplanan küresel doğruluk değerine ortalama doğruluk denmektedir ve yukarıda verilen Denklem 8’deki formül ile hesaplanır.

Birleşme Üzerinden Kesişim olarak adlandırılan IoU değeri, oluşturulan ağı tahmin ettiği piksel ile temel gerçek (ground truth) piksellerin arasındaki örtüşme oranının yüzdesini vermektedir. IoU değeri, Jaccard indeksi olarak da bilinmektedir. Gerçek piksel ile tahmin edilen piksel arasındaki yakınlığı hesaplayan metriktir. Temel doğruluk pikseli ile gerçek piksel arasındaki kesişen piksel sayısının iki maskede yer alan toplam piksel sayısına bölünmesi ile IoU (Jaccard indeksi) hesaplanmaktadır. IoU, 0 ile 1 arasında değer almaktadır. ‘0’ değeri çakışmanın olmadığını, ‘1’ değeri ise temel doğruluk pikseli ile gerçek pikselin tamamen örtüştüğünü göstermektedir. Bu değer Denklem 9 ve Denklem 10’da verilen formüller ile hesaplanmaktadır.

$$IoU (Jaccard) = \frac{TP}{TP+FP+FN} \quad (9)$$

$$IoU (Jaccard) = \frac{Gerçek \cap Temel Gerçek}{Gerçek \cup Temel Gerçek} \quad (10)$$

Bölümlere ayrılmış sınırların kalitesini belirleyen metrik BF Skor'dur. Her sınıfın elde ettiği sınırın gerçek sınıra ne kadar yakın olduğunun göstergesidir. BF Skoru, 0 ile 1 arasında değer almaktadır. Beklenen sınırın konturu ve temel gerçek tamamen hizalanırsa BF skor değeri 1 olmaktadır. Denklem 11'de verilen formül ile hesaplanmaktadır [90].

$$BF Skoru = 2 \times \frac{Kesinlik \times Duyarlılık}{Kesinlik + Duyarlılık} \quad (11)$$

Dice indeksi (zar benzerlik katsayısı), tahmin edilen ve temel gerçek görüntüler arasındaki benzerliği ölçen metriktir. Denklem 12'de verilen formül ile hesaplanmaktadır. Dice indeksi, 0 ile 1 aralığında değer almaktadır. Beklenen ile gerçek görüntü arasındaki en büyük yakınlık değeri 1 ile temsil edilmektedir [91].

$$Dice = 2 \times \frac{Gerçek \cap Temel Gerçek}{Gerçek + Temel Gerçek} \quad (12)$$

3.2.5. Mikroskop Görüntülerinden Tanılama

Sistemin eğitiminde ve test edilmesinde kullanılan veri setinin dışında farklı bir veri seti araştırılmıştır. Bulunan veri setinde beş beyaz kan hücresi türüne (bazofil, eozinofil, lenfosit, monosit, nötrofil) ait hücreler bulunmaktadır. Hücre görüntüleri öncelikle renkli seviyeden gri seviyeye çevrilmiştir. Çevirme işlemi için MATLAB'da bulunan "rgb2gray" komutu kullanılmıştır. Bu komut renkli görüntüde bulunan kırmızı (R), yeşil (G) ve mavi (B) bileşenlerinin ağırlıklı toplamını oluşturur ve RGB değerlerini gri tonlamalı değerlere dönüştürür. Bu dönüşümü yaparken Denklem 13'te verilen formülü kullanır [91].

$$0,289 * R + 0,5870 * G + 0,1140 * B \quad (13)$$

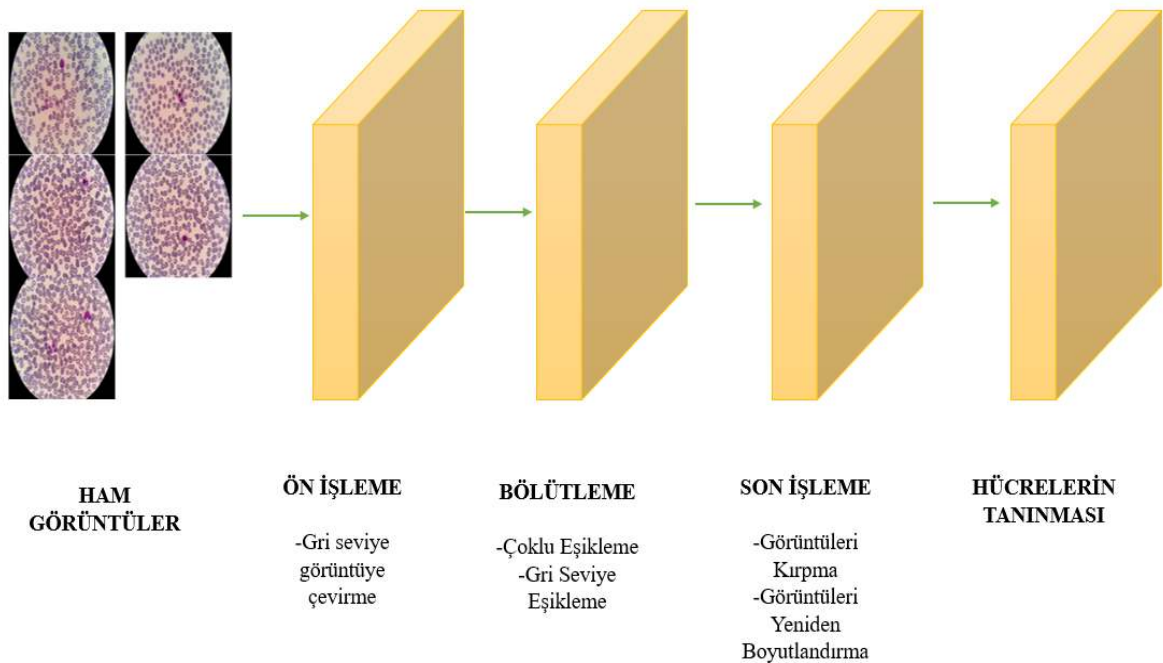
Daha sonra gri seviyeye dönüştürülen görüntülere bölütleme yapılmıştır. Bölütleme için Otsu metodunun çoklu sınıf yaklaşımı kullanılmıştır [92]. Bu yaklaşımda görüntüdeki renklerin seviye farklılıkları göz önüne alındığında 2 eşik değeri belirlenmiş ve bu şekilde görüntüdeki pikseller 3 sınıfa ayrılmıştır. Görüntüde hücre çekirdekleri siyah piksel değerine daha yakın olduğu için belirlenen 2 eşik değerinin birincisi seçilmiş ve bu eşik

değerin altında kalan alanlar alınmamıştır.

Bir sonraki aşamada bölütleme yapılan görüntülerden hücrelerin konumları tespit edilmiştir. Hücrelerin konumları tespit edilirken hücrelerin yer aldığı alanların ilk piksel değerleri tespit edilmiştir. Bu piksel değerleri merkez kabul edilerek hücreyi de içine alabilecek 600x600 piksellik bir alan seçilmiştir. Konumları tespit edilen hücreler bu piksel boyutlarında ana görüntülerden kırpılmıştır. Kırpılan görüntüler ayrı bir parça olarak kaydedilmiştir.

Kırpılan görüntüler oluşturulan Evrişimli Sinir Ağı'nın giriş boyutlarına uyacak şekilde 360x360 piksel boyutlarında tekrar boyutlandırılmıştır. Tekrar boyutlandırma işlemi için MATLAB'da yer alan "imresize" komutu kullanılmıştır. Bu komut kullanılırken varsayılan metot olan "bicubic" metot kullanılmıştır. Varsayılan metotta, çıktı piksel değeri, en yakın 4x4 komşuluktaki piksellerin ağırlıklı ortalamasına eşittir [93].

Yeniden boyutlandırılan görüntüler kaydedilmiş ve bir dosya haline getirilmiştir. Oluşturulan bu görüntüler çalışmada oluşturulan Evrişimli Sinir Ağı modeline girdi olarak verilmiş ve sistemin hücreleri tanıması sağlanmıştır. Yapılan bu işlemlerin hiyerarşik yapısı Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.4. Mikroskop Görüntülerinden Tanılamanın Hiyerarşik Yapısı

4. DENEYSEL SONUÇLAR

Yapılan çalışmada beyaz kan hücrelerini sınıflandırmak ve bölütlemek için derin öğrenme yöntemlerinden olan Evrişimli Sinir Ağı (ESA) yöntemleri kullanılmıştır. Sınıflandırma için giriş katmanı, evrişim katmanı, yığın normalleştirme katmanı, ReLU katmanı, ortalama havuzlama katmanı, tam bağlantılı katman, softmax katmanı ve sınıflandırma katmanından oluşan 32 katmanlı bir ağ modeli oluşturulmuştur. Bölütleme için ise giriş katmanı, evrişim katmanı, yığın normalleştirme katmanı, ReLU katmanı, havuzlama katmanı, transpoze evrişim katmanı, softmax katmanı ve piksel sınıflandırma katmanlarından oluşan 22 katmanlı bir ağ modeli oluşturulmuştur.

Sınıflandırma ve bölütlemenin başarısını değerlendirmek için çeşitli performans değerlendirme metrikleri kullanılmıştır. Sınıflandırma için doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1 Skoru değerleri beş hücre sınıfı (bazofil, eozinofil, lenfosit, monosit, nötrofil) için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hesaplamalar sonucunda oluşturulan ağ %99,57 doğruluk oranına sahiptir. Sınıflandırma için hesaplanan tüm değerler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Sınıflandırma için Önerilen Çalışmanın Performans Değerlendirme Metrikleri

Sınıf	Kesinlik (precision)	Duyarlılık (recall)	F1 Skoru	Doğruluk (accuracy)
Bazofil	0.9915	0.9971	0.9943	0.9987
Eozinofil	0.9978	0.9989	0.9984	0.9990
Lenfosit	1.0000	0.9914	0.9957	0.9990
Monosit	0.9879	0.9976	0.9927	0.9980
Nötrofil	0.9969	0.9929	0.9949	0.997
TOPLAM (overall)	0.9948	0.9956	0.9952	0.9957
Dengeli Doğruluk (balanced accuracy)	-	-	-	0.9956

Beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılması için oluşturulan modelin değerlendirilmesi için bir karışıklık matrisi oluşturulmuştur. Bu karışıklık matrisi tahmin edilen sınıfların ve gerçek sınıfların karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Karışıklık matrisinde doğru pozitif (TP), yanlış negatif (FN), yanlış pozitif (FP) ve yanlış negatif (FN) olmak üzere dört değer bulunmaktadır. Hesaplanan performans değerlendirme metrikleri karışıklık matrisinden elde edilen bu değerler ile hesaplanmaktadır. Şekil 4.1’de sınıflandırılan beyaz kan hücrelerinin karışıklık matrisi verilmiştir. Tablonun yatay eksenini tahmin edilen sınıflar, dikey eksenini ise gerçek sınıflar oluşturmaktadır. Şekilde görüldüğü gibi oluşturulan ağı beyaz kan hücrelerini sınıflandırmada mükemmele yakın sonuçlar verdiği görülmektedir.

Gerçek Sınıf	Bazofil	348				1
	Eozinofil		918			1
	Lenfosit			345	3	
	Monosit				409	1
	Nötrofil	3	2		2	976
		Bazofil	Eozinofil	Lenfosit	Monosit	Nötrofil
		Tahmin Edilen Sınıf				

Şekil 4.1. Beyaz Kan Hücrelerinin Sınıflandırılmasında Kullanılan Karışıklık Matrisi

Bölütleme için oluşturulan ağı başarısını ölçmek için global doğruluk, ortalama doğruluk, ortalama IoU, ağırlıklı IoU ve ortalama BF Skoru değerleri eozinofil, lenfosit, monosit ve nötrofil sınıfları için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Bölütlemde her sınıf için sitoplazma, çekirdek ve arka plan olmak üzere üç kısım etiketlenmiştir. Her sınıf için etiketlenen bu kısımlar için doğruluk, IoU ve ortalama BF skoru değerleri hesaplanmıştır ve Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

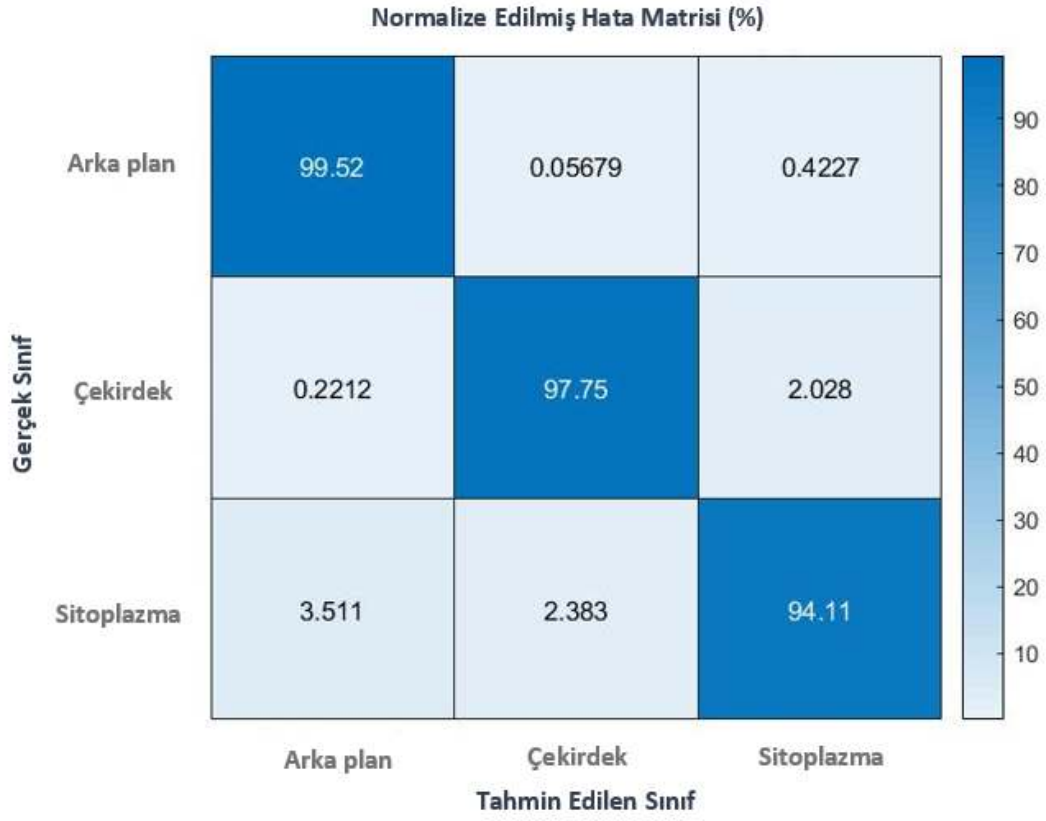
Tablo 4.2. Bölütleme için Önerilen Çalışmanın Performans Değerlendirme Metrikleri

Sınıf	Global Doğruluk	Ortalama Doğruluk	Ortalama IoU	Ağırlıklı IoU	Ortalama BF Skor
Eozinofil	0.9904	0.9713	0.9369	0.9815	0.9447
Lenfosit	0.9920	0.9181	0.8443	0.9857	0.9073
Monosit	0.9825	0.9526	0.9083	0.9669	0.8818
Nötrofil	0.9900	0.9669	0.9406	0.9805	0.9402

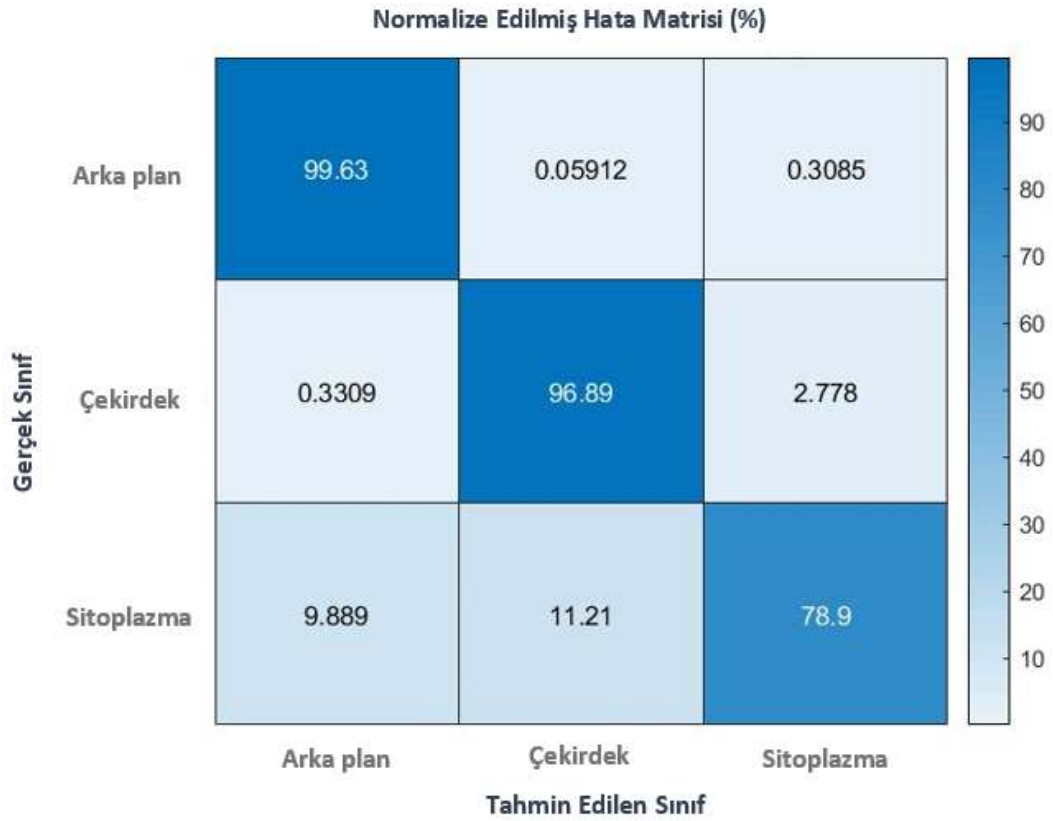
Sınıf	Eozinofil			Lenfosit			Monosit			Nötrofil		
Metrik	Arka Plan	Çekirdek	Sitoplazma	Arka Plan	Çekirdek	Sitoplazma	Arka Plan	Çekirdek	Sitoplazma	Arka Plan	Çekirdek	Sitoplazma
Doğruluk	0.9952	0.9778	0.9141	0.9963	0.9689	0.7890	0.9916	0.9684	0.8978	0.9964	0.9845	0.9200
IoU	0.9922	0.9340	0.8846	0.9946	0.9288	0.6095	0.9849	0.9331	0.8069	0.9908	0.9516	0.8793
Ortalama BF Skoru	0.9702	0.9382	0.9256	0.9758	0.8839	0.8617	0.9338	0.8621	0.8495	0.9601	0.9558	0.9047

Şekil 4.2. Her Sınıfın Çekirdek, Sitoplazma ve Arka Plan Kısımları için Değerlendirme Metrikleri

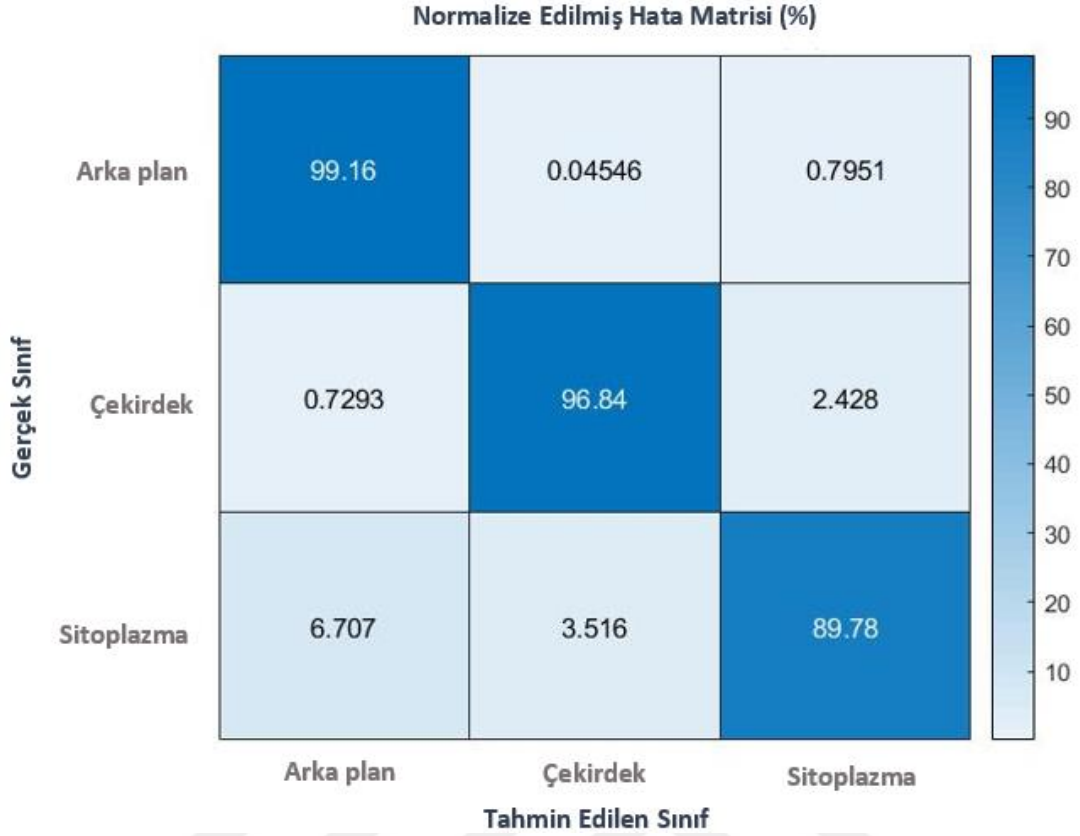
Sınıflandırmada oluşturulan Karışıklık matrisi bölütleme için de oluşturulmuştur. Dört hücre tipi (eozinofil, lenfosit, monosit, nötrofil) için arka plan, çekirdek ve sitoplazma kısımlarının tahmin edilen sınıf ve gerçek sınıflarının karşılaştırılması yapılmıştır. Şekil 4.2 eozinofil, Şekil 4.3 lenfosit, Şekil 4.4 monosit ve Şekil 4.5 nötrofil için oluşturulan hata matrislerini göstermektedir.



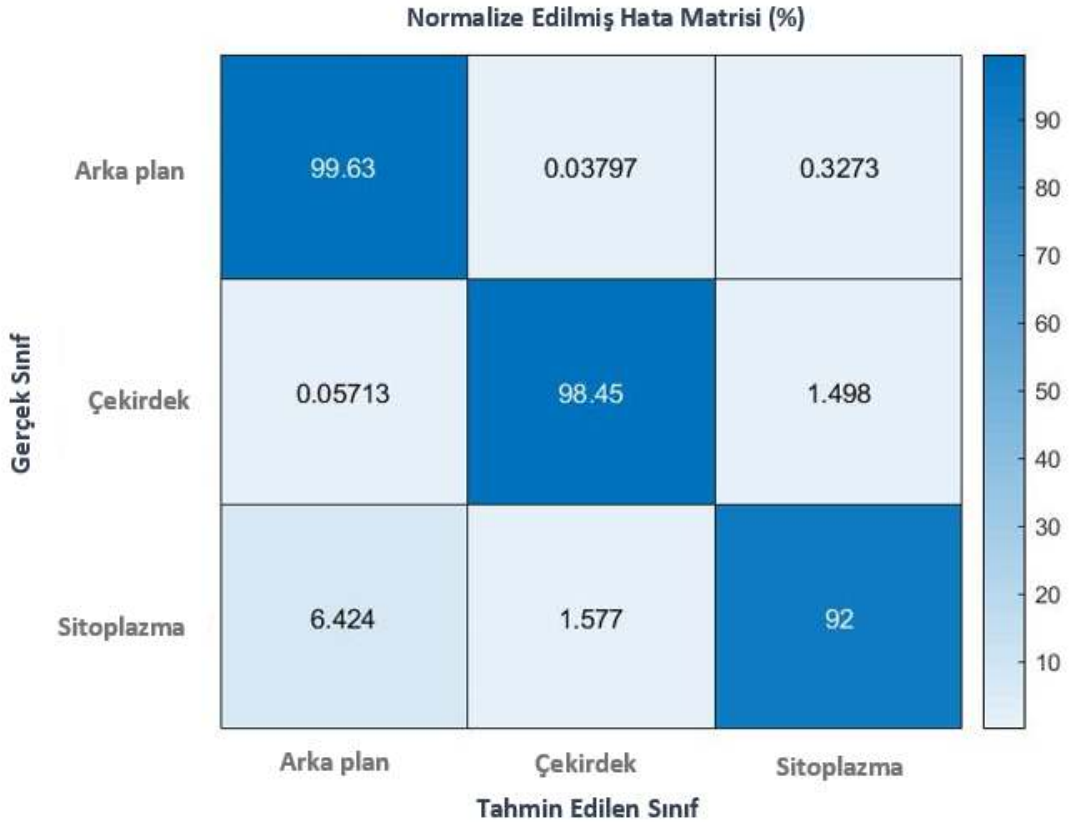
Şekil 4.3. Eozinofil Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi



Şekil 4.4. Lenfosit Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi

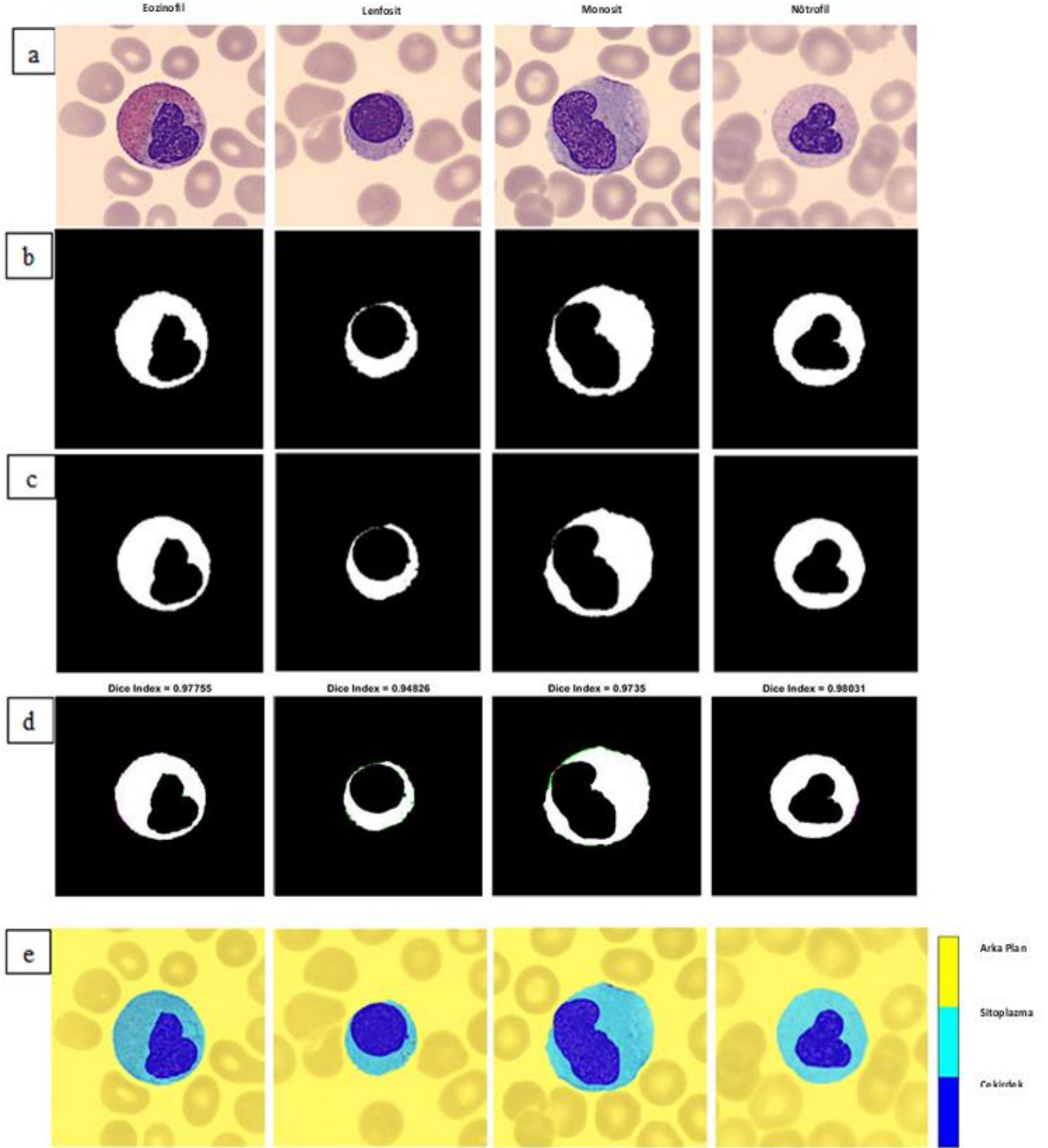


Şekil 4.5. Monosit Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi



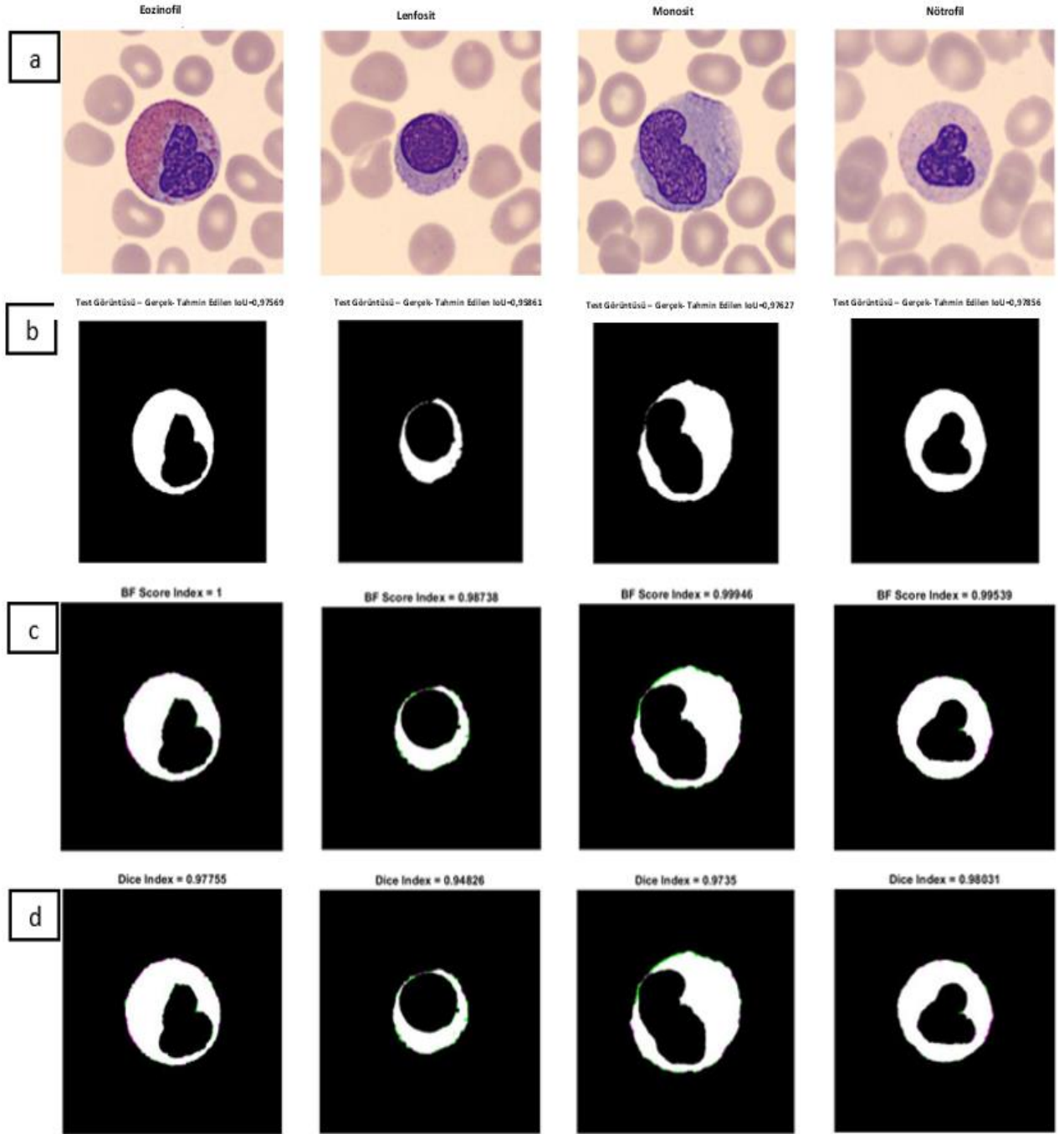
Şekil 4.6. Nötrofil Bölütlemesinde Kullanılan Karışıklık Matrisi

Beyaz kan hücrelerinin bölütlenmesi için MATLAB'daki Ground Truth Labeler aracı kullanılmıştır. Görüntüler Ground Truth Labeler ile çekirdek, sitoplazma ve arka plan olmak üzere 3 alt kısma ayrılmıştır. Hücrelerin orijinal görüntüleri, Ground Truth Labeler ile etiketlenmiş görüntüleri, oluşturulan ağın tahmin ettiği görüntüleri ve bu etiketlerin renkli olarak temsil edilmiş halleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



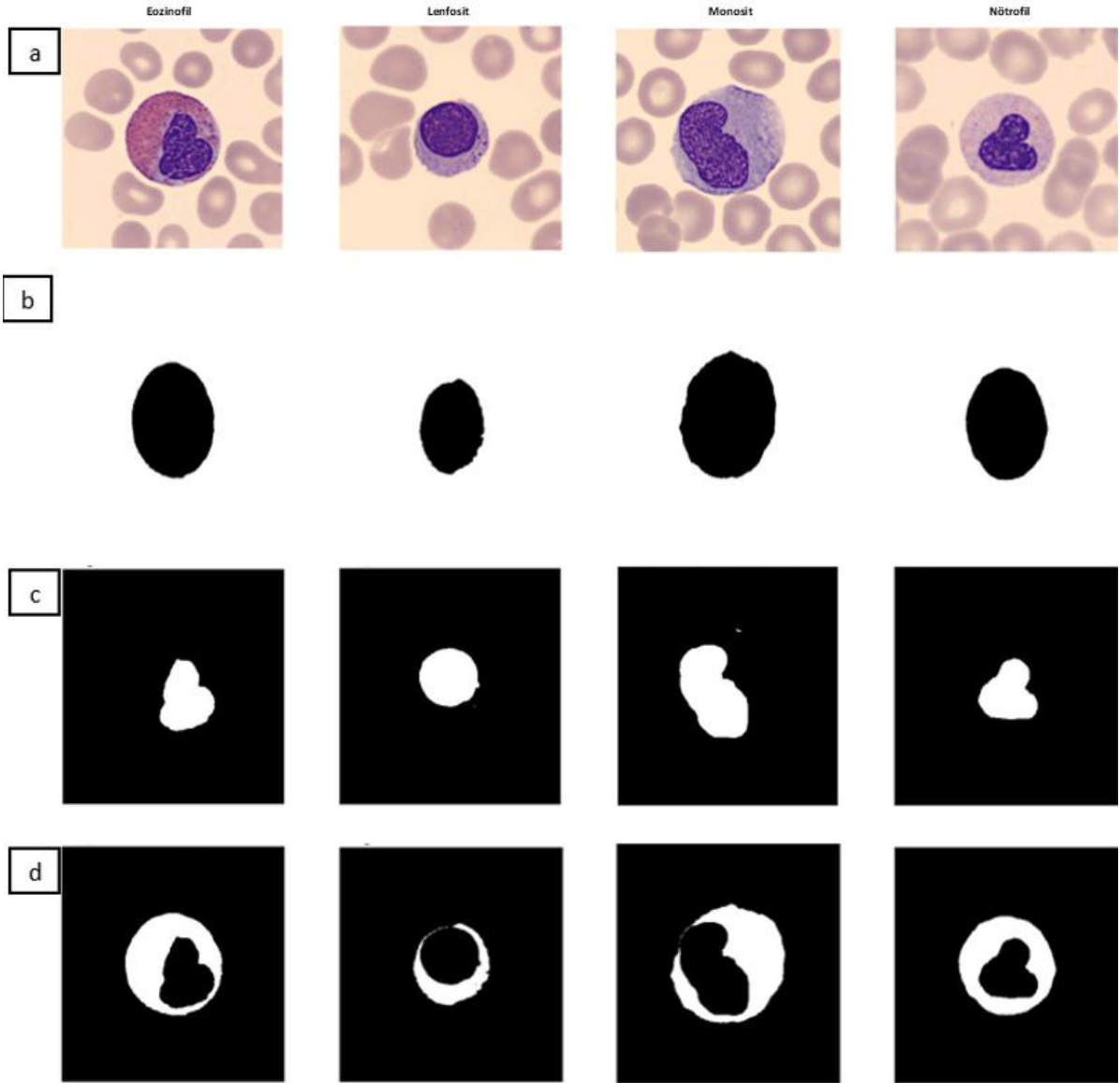
Şekil 4.7. Beyaz Kan Hücreleri Bölütlemesi Sonuçları. Yukarıdan aşağıya, a)orijinal görüntüler, b)temel gerçek görüntüleri, c)Tahmin Edilen Görüntüler, d)Dice Skoru Verilmiş Görüntüler, e) Renklendirilmiş Bölütleme Sonuçları

Beyaz kan hücreleri bölütlemesinde her sınıf (eozinofil, lenfosit, monosit, nötrofil) için ayrı ayrı IoU, BF Skor ve Dice indeksi değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler ve bölütleme sonuçları Şekil 4.7’de verilmiştir.

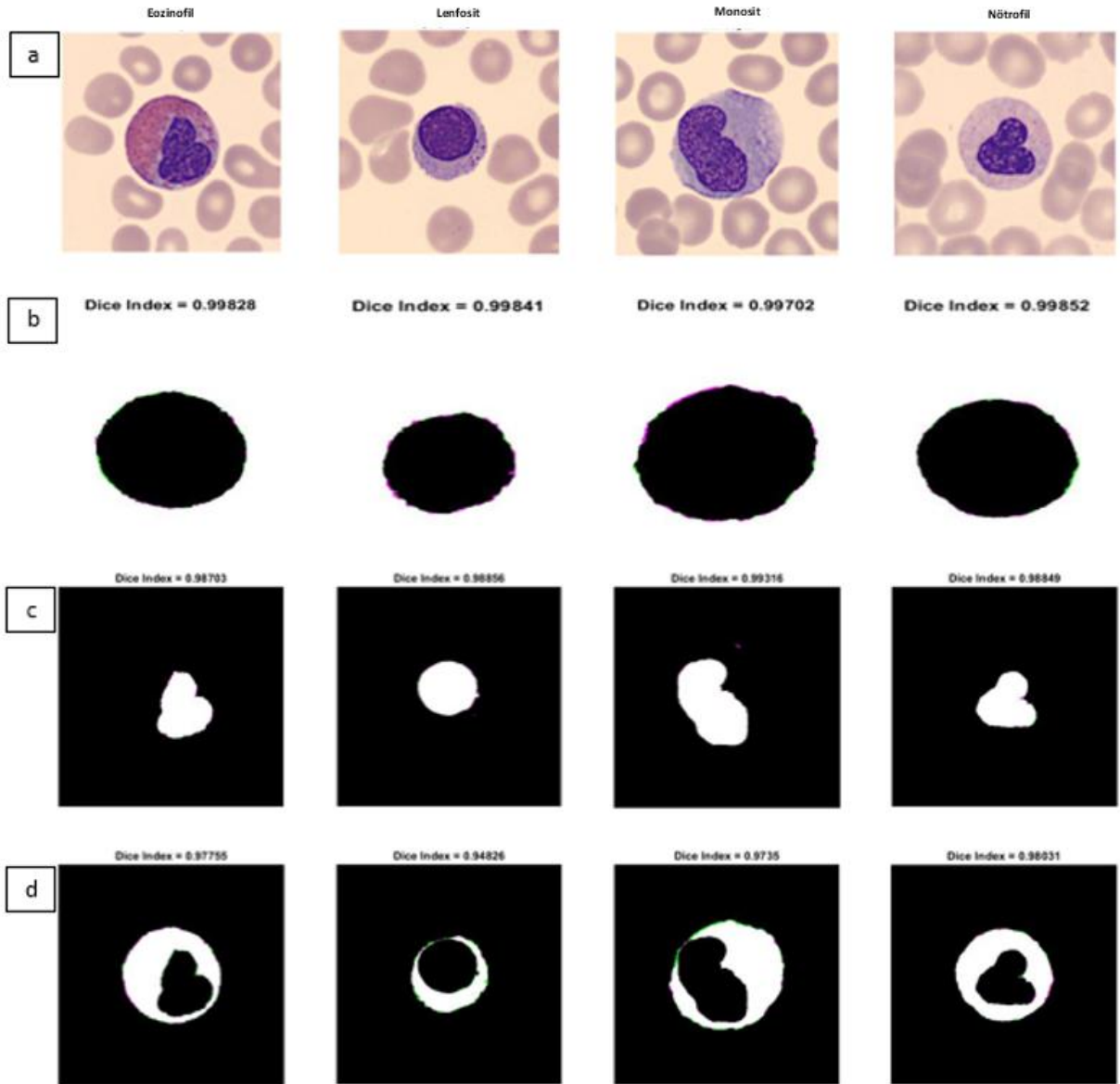


Şekil 4.8. Bölütleme Sonuçları. Yukarıdan Aşağıya, a)Orijinal Görüntüler, b) IoU Değerleri, c)BF Skor Değerleri, d)Dice İndeksi Değerleri

Beyaz kan hücrelerini bölütlemesi sırasında her hücre tipi için arka plan, çekirdek ve sitoplazma kısımları için etiketleme yapılmıştır. Eozinofil, lenfosit, monosit ve nötrofil hücre tiplerinin çekirdek ve sitoplazma bölütlemeleri ve hücrenin tam şeklinin bölütleme görüntüleri Şekil 4.8’de verilmiştir. Her sınıfın çekirdek, sitoplazma ve çekirdek-sitoplazma sınıflarının üst üste bindirildiği görüntüler için ayrı ayrı Dice indeksi değerleri hesaplanmıştır ve Şekil 4.9’da gösterilmiştir.

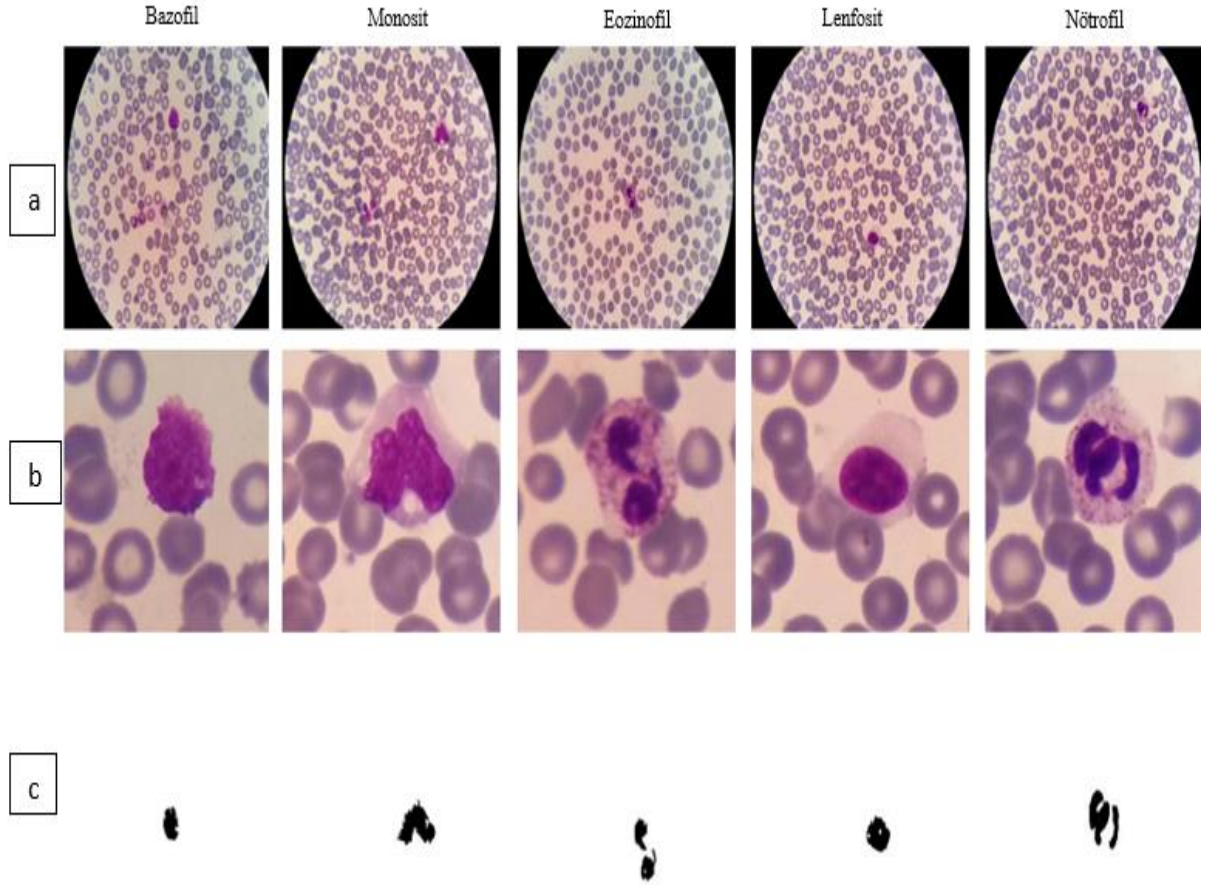


Şekil 4.9. Segmenytasyon Sonuçları. Yukarıdan Aşağıya, a)Orijinal Görüntüler, b)Sitoplazma Bölütlemesi Sonuçları, c)Çekirdek Bölütlemesi Sonuçları, d)Hücrenin Bölütleme Sonuçları



Şekil 4.10. Beyaz Kan Hücresi Sınıflarının Çekirdek, Sitoplazma ve Çekirdek+Sitoplazma Görüntülerinin Dice İndeksi Değerleri. Yukarıdan Aşağıya, a)Orijinal Görüntüler, b)Sitoplazma Bölütlemesi, c)Çekirdek Bölütlemesi, d)Çekirdek+Sitoplazma Bölütlemesi

Beyaz kan hücrelerinin bölütlenmesi için Otsu metotunun çoklu eşikleme yaklaşımı kullanılmıştır. Bu yaklaşımda 2 eşik değeri belirlenmiştir. İki eşik değerin birincisi seçilmiş ve bu değerin altında kalan alanlar atılmıştır. Bölütleme sonuçları Şekil 4.11’de verilmiştir.



Şekil 4.11. Hücrenin Yerinin Tespiti için Çoklu Eşikleme ile Yapılan Bölütleme Sonuçları. Yukarıdan Aşağıya, a) Ana Mikroskop Görüntüleri, b) Kırpılmış Görüntüler, c) Çekirdek Bölütlemesi Yapılmış Görüntüler

Klasik yöntemlerle çekirdekleri bölütlenen beyaz kan hücrelerinin yerleri tespit edilmiş ve ana görüntüler hücreleri de içine alacak şekilde kırpılmıştır. Kırpılan görüntüler ayrıca bir dosya halinde kaydedilmiştir. Daha sonra kırpılan bu görüntüler çalışmada oluşturulan ağın giriş boyutlarına göre yeniden boyutlandırılmıştır. Yeniden boyutlandırılan görüntüler oluşturulan Evrişimli Sinir Ağı’na girdi olarak verilmiş ve sistemin tanınması sağlanmıştır. Böylece büyük mikroskop görüntülerinden beyaz kan hücrelerinin yerini tespit eden ve beyaz kan hücresinin türünü tanıyan bir sistem oluşturulmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma bazofil, eozinofil, lenfosit, monosit ve nötrofil olmak üzere beş beyaz kan hücresi tipinin evrişimli yapay sinir ağları ile sınıflandırılmasını ve bölütlemesini sunmaktadır. Çalışmada ilk olarak beyaz kan hücrelerinin yer aldığı veri seti eğitim, test ve doğrulama görüntüleri olmak üzere üç kısma ayrılmış ve sınıflandırma için 32 katmandan oluşan bir derin öğrenme ağı oluşturulmuştur. İkinci olarak beyaz kan hücrelerinin semantik bölütlemesini yapmak için altörnekleme ve üstörnekleme katmanlarından oluşan 22 katmanlı bir yapay sinir ağı oluşturulmuştur.

Sınıflandırma aşamasında, hücre görüntülerini içeren veri seti %70'i eğitim ve %30'u test görüntüsü olmak üzere iki kısma ayrılmıştır. Oluşturulan sınıflandırma ağı beyaz kan hücrelerini sınıflandırma konusunda önemli sonuçlar elde etmiştir. Test doğruluğu, duyarlılık (recall), kesinlik (precision) ve F1 Skoru değerleri sınıflandırma ağının performansını değerlendirmek için hesaplanmıştır ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Oluşturulan yapay sinir ağı diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha güvenilir ve doğru sonuçlar ortaya koymaktadır. Önerilen yöntemin toplam doğruluğu %99,57 olarak hesaplanmıştır. Toplam duyarlılık, kesinlik ve F1 Skoru değerleri sırasıyla %99,56, %99,48 ve %99,52 olarak hesaplanmıştır.

Bölütleme kısmında beyaz kan hücresi görüntülerini içeren aynı veri seti kullanılmıştır. Ancak bazofil hücre tipinin morfolojik yapısındaki farklılıklar, sitoplazma ve çekirdek boyutlarının hemen hemen aynı olması ve bu iki kısmın birbirinden ayırt edilememesi nedeniyle bölütlemeye kullanılmamıştır. Sınıflandırma aşamasında olduğu gibi eozinofil, lenfosit, monosit ve nötrofil hücreleri semantik bölütleme için oluşturulan ağ ile çekirdek, sitoplazma ve arka plan olmak üzere üç segmente ayrılmıştır. Oluşturulan segmentlerin tahmin edilen sınıf ile gerçek sınıf karşılaştırmasının yapılabilmesi için hata matrisleri her sınıf için oluşturulmuş ve sonuçlar kısmında verilmiştir. Bölütleme için kullanılan performans değerlendirme metrikleri her hücre tipi için ayrı ayrı hesaplanmıştır ve sonuçlar kısmında belirtilmiştir. Semantik bölütleme metriklerine ek olarak Dice indeksi değerleri hesaplanmıştır ve beyaz kan hücrelerinin segmentli görüntüleri elde edilmiştir. Her hücre tipinin Dice indeksi, BF Skoru ve IoU değerleri ayrı ayrı hesaplanmış ve sonuçlar kısmında görselleri verilmiştir. Ayrıca sitoplazma, çekirdek ve sitoplazma-çekirdek sınıflarının üst üste bindirildiği görüntüler sonuçlar kısmında verilmiştir. Bu görüntülerin Dice indeksi değerleri hesaplanmış ve sonuçların olduğu görüntüler de eklenmiştir.

Beyaz kan hücrelerinin sınıflandırması ve bölütlemesi için önerilen yöntemi diğer çalışmalarla karşılaştırmak için çalışmada kullanılan veri setini kullanan dört çalışmanın sonuçları ele alınmıştır. Ele alınan bu dört çalışmada, üç çalışma sadece sınıflandırma yapmaktadır. Diğer çalışma ise ESA haricinde bir yöntem kullanarak beyaz kan hücreleri sınıflandırılmış ve segmente edilmiştir. Bu üç çalışmanın ve bu çalışmada önerilen yöntemin sonuçları Tablo 5.1’de verilmiştir. Tabloda görüldüğü üzere bu çalışmada önerilen yöntemin sınıflandırma sonuçları diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir. Ayrıca yapılan bu çalışma, derin öğrenme yöntemleri kullanılarak beyaz kan hücrelerinin bölütlemesinin yapılması yönüyle diğer çalışmalarda ayrılmaktadır. Bu çalışmanın diğer çalışmalardan ayrılan bir diğer özelliği beyaz kan hücrelerinin çekirdek bölütlemesinde tüm sınıflarda çok başarılı sonuçlar almasıdır. Sitoplazma bölütlemesi oranlarına bakıldığında sonuçların makul olduğu görülmektedir. Ancak veri setinde yer alan lenfosit hücre görüntülerinin azlığı sebebiyle diğer hücrelere (eozinofil, monosit, nötrofil) kıyasla lenfosit sitoplazma bölütleme doğruluğu nispeten düşük çıkmıştır. (Tablo 5.1)

Tablo 5.1. Bu Çalışmada Önerilen Yöntem ve Aynı Veri Setini Kullanan Diğer Çalışmaların Karşılaştırılması

Çalışmalar	Sınıflandırma	Bölütleme	
Long et al. [71], 2021	%99,3	-	
Gavas et al. [70], 2021	%99,51	-	
Bagido et al. [73], 2021	%98,4	-	
Bu çalışmada önerilen yöntem	%99,57	Çekirdek Eozinofil: %97,78 Nötrofil: %98,45 Lenfosit: %96,89 Monosit: %96,84	Sitoplazma Eozinofil: %94,11 Nötrofil: %92,00 Lenfosit: %78,90 Monosit: %89,78

Bu çalışmada sonuçlar kısmında verilen şekillerden de anlaşılacağı üzere beyaz kan hücrelerinin sınıflandırması ve bölütlemesi detaylı bir şekilde analiz edilmiştir. Sınıflandırma ve bölütleme yapılması açısından bu çalışma literatürde yer alan çalışmalar arasında öne çıkmaktadır. Önerilen bu çalışmanın sınıflandırma doğruluğu diğer çalışmalara göre daha yüksektir. Ayrıca önerilen bu çalışmada her sınıf için yapılan

çekirdek ve sitoplazma bölütleme sonuçları da diğer çalışmalara göre oldukça umut vericidir. Karşılaştırma yapabilmek için çalışmada kullanılan veri setini kullanan diğer çalışmalar göz önünde bulundurulmuştur.

Çalışmaya ek olarak yeni bir veri seti bulunmuş ve bu veri setinde yer alan görüntüler çoklu eşikleme yaklaşımı kullanılarak hücre çekirdekleri bölütlenmiştir. Bölütlenen görüntülerden hücrelerin yerleri tespit edilerek ana görüntüler kırılmış ve ayrı ayrı kaydedilmiştir. Kırılan bu görüntüler oluşturulan Evrişimli Sinir Ağı modelinin giriş görüntü boyutlarına uygun olacak şekilde yeniden boyutlandırılmıştır. Yeniden boyutlandırılmış görüntüler çalışmada oluşturulan Evrişimli Sinir Ağı modeline girdi olarak verilmiş ve beyaz kan hücrelerini tanıması sağlanmıştır. Böylece büyük mikroskop görüntülerinden beyaz kan hücrelerinin yerinin tespit edilmesini ve bu hücrelerin türlerinin tanınmasını sağlayan sistem oluşturulmuştur.

6. SONUÇ

Bu çalışmada beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılması ve bölütlemesi için derin öğrenme yöntemlerinden olan Evrişimli Sinir Ağı (CNN) modelleri kullanılmıştır. Çalışma sonuçları aynı veri setini kullanan diğer üç çalışmayla karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçları tartışma bölümünde Tablo 5.1'de verilmiştir. Verilen tabloda önerilen bu çalışmanın diğer çalışmalara göre daha yüksek sınıflandırma doğruluğuna sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca diğer üç çalışmadan farklı olarak bu çalışmada beyaz kan hücreleri segmente edilmiştir. Böylece beyaz kan hücreleri ile ilgili daha detaylı bir analiz yapılmıştır. Bu çalışma ile beyaz kan hücrelerinin sınıflandırılması ve bölütlemesi yüksek doğruluk ve kesinlik gerçekleştirilmiş ve literatürde yer alan diğer çalışmalara katkıda bulunulmuştur. Önerilen bu yöntemin sınıflandırma için genel doğruluğu %99,57 olarak hesaplanmıştır. Bölütleme için eozinofil, lenfosit, monosit ve nötrofil hücre tiplerinin çekirdek ve sitoplazma kısımları ayrı ayrı bölütlenmiştir. Çekirdek doğruluk değerleri eozinofil için %97,78, lenfosit için %96,89, monosit için %96,84 ve nötrofil için %98,45 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma sonrasında, sınıflandırma ve bölütleme için oluşturulan ağlar tek bir ağ içinde iki farklı çıkış olacak şekilde birleştirilebilir. Böylece tek bir ağ içinde hem sınıflandırma hem de bölütleme yapılabilir. Bölütlemeye kullanılan lenfosit veri azlığının sitoplazma bölütlemesinde neden olduğu nispeten düşük sonuçlar veri setine daha fazla lenfosit verisi eklenerek artırılabilir.

Çalışmaya ek olarak yapılan kısımda birden çok kan hücresi türünün bulunduğu büyük mikroskop görüntülerinde beyaz kan hücrelerini tespit etmek ve bu hücreleri tanıyabilen ve otomatik sayım yapabilen bir sistem oluşturmak amaçlanmıştır. Böylece beyaz kan hücrelerinin manuel olarak yapılan tespitinin bilgisayar ortamında daha hızlı ve daha güvenilir şekilde yapılması sağlanmaktadır. Beyaz kan hücrelerinin tespitinin birçok hastalığın teşhisinde parametre olarak kullanılması ve miktarlarının önemli olması nedeniyle bu çalışmada oluşturulan algoritmayı bu yönde kullanmak çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Reichman, H., Itan, M., Rozenberg, P., Yarmolovski, T., Brazowski, E., Varol, C., ... & Munitz, A., "Activated Eosinophils Exert Antitumorigenic Activities in Colorectal Cancer," *Cancer Immunology Research*, vol. 7, no. 3, pp. 388-400, 2019.
- [2] Togacar, M., Ergen, B., Sertkaya, M. E., "Subclass separation of white blood cell images using convolutional neural network models," *Elektronika ir Elektrotechnika*, vol. 25, no. 5, pp. 63-68, 2019.
- [3] kemikiligi.org.tr/icerik.php?id=117&alt_id=139&tab=0 [Erişim: Nisan 17, 2022] [evrimii]
- [4] Gordon-Smith, T., "Structure and function of red and white blood cells," *Medicine*, vol. 41, no. 4, pp. 193-199, 2013.
- [5] Shirazi, S. H., Umar, A. I., Naz, S., Razzak, M. I., "Efficient leukocyte segmentation and recognition in peripheral blood image," *Technology and Health Care*, vol. 24, no. 3, pp. 335-347, 2016.
- [6] R. Gupta, A. Gupta, ALL Challenge dataset of ISBI 2019, The Cancer Imaging Archive (2019) [Data set].
- [7] Reichman, H., Itan, M., Rozenberg, P., Yarmolovski, T., Brazowski, E., Varol, C., ... & Munitz, A., "Activated Eosinophils Exert Antitumorigenic Activities in Colorectal Cancer," *Cancer Immunology Research*, vol. 7, no. 3, pp. 388-400, 2019.
- [8] Bain, B. J., "Structure and function of red and white blood cells," *Medicine*, vol. 45, no. 4, pp. 187-193, 2017.
- [9] Barnes, P. J., Drazen, J. M., Rennard, S. I., Thomson, N.C., "Asthma and COPD:

basic mechanisms and clinical management,” 2009.

- [10] Chung, J., Ou, X., Kulkarni, R. P., Yang, C., “Counting White Blood Cells from a Blood Smear Using Fourier Ptychographic Microscopy,” PloS One, vol. 10, no. 7, e0133489, 2015.
- [11] Vembadi, A., Menachery, A., Qasaimeh, M. A., “Cell cytometry: Review and perspective on biotechnological advances,” Frontiers in bioengineering and biotechnology, vol. 7, no. 147, 2019.
- [12] who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Globally%2C%2037.7%20million%20%5B30.2%E2%80%93,considerably%20between%20countries%20and%20regions. [Erişim: Nisan 14, 2022] [çevrimiçi]
- [13] medscape.com/answers/1201870-175991/what-is-the-global-prevalence-of-leukemias [Erişim: Nisan 14, 2022] [çevrimiçi]
- [14] lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview [Erişim: Nisan 14, 2022] [çevrimiçi]
- [15] seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html [Erişim: Nisan 14, 2022] [çevrimiçi]
- [16] losev.org.tr/v6/sayfa/losemi-nedir-31#:~:text=L%C3%B6semiler%20h%C3%BCcre%20cinsine%20g%C3%B6re%20ALL,yeni%20l%C3%B6semili%20C%C3%A7ocuk%20vakas%C4%B1%20bildiril mektedir. [Erişim: Nisan 14, 2022] [çevrimiçi]
- [17] Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., Bernardini, S., “The COVID-19 pandemic,” Critical reviews in clinical laboratory sciences, vol. 57, no. 6, pp. 365-388, 2020.
- [18] covid19.who.int/ [Erişim: Nisan 14, 2022] [çevrimiçi]

- [19] Merino, A., Vlagea, A., Molina, A., Egri, N., ... & Rodellar, J., "Atypical lymphoid cells circulating in blood in COVID-19 infection: morphology, immunophenotype and prognosis value," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 75, no. 2, pp. 104-111, 2022.
- [20] Tüfekçi, M., Karpat, F., "Derin Öğrenme Mimarilerinden Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN) Üzerinde Görüntü İşleme- Sınıflandırma Kabiliyetinin Arttırılmasına Yönelik Yapılan Çalışmaların İncelenmesi," *International Congress on Human-Computer Interaction, Optimization and Robotic Applications*, vol. 4, no. 5, pp. 28-31, 2019.
- [21] İnik, Ö., Ülker, E., "Derin Öğrenme ve Görüntü Analizinde Kullanılan Derin Öğrenme Modelleri," *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, vol. 6, no. 3, pp. 85-104, 2017.
- [22] Türk, E., Kiani, F., "Yapay Sinir Ağları ile Talep Tahmini Yapma: Beyaz Eşya Üretim Planlama Örneği," *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (İZÜFBED)*, 2019.
- [23] Altan, G., "DeepGraphNet: Grafiklerin sınıflandırılmasında derin öğrenme modelleri," *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, pp. 319-327, 2019.
- [24] Yildirim, M., Cinar, A. C., "Classification of White Blood Cells by Deep Learning Methods for Diagnosing Disease," *Rev. d'Intelligence Artif.*, vol 33, no 5, pp 335-340, 2019.
- [25] Girdhar, A., Kapur, H., Kumar, V., "Classification of White Blood Cell Using Convolution Neural Network," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 71, no. 103156, 2022.
- [26] Yıldırım, M., Çınar, A., "Classification of White Blood Cells by Deep Learning Methods for Diagnosing Disease," *Revue d'Intelligence Artificielle*, vol. 33, no.5, pp. 335-340, October, 2019.

- [27] uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/nnet.cnn.layer.convolution2dlayer.html?s_tid=srchtitle_convolution2dlayer_1
- [28] Nandi, U., Ghorai, A., Singh, M. M., Changdar, C., Bhakta, S., Kumar Pal, R., “ndian sign language alphabet recognition system using CNN with diffGrad optimizer and stochastic pooling,” *Multimedia Tools and Applications*, 1-22, 2022
- [29] towardsdatascience.com/convolution-neural-networks-a-beginners-guide-implementing-a-mnist-hand-written-digit-8aa60330d022
- [30] Karayeğen, G., “Segmentation on brain MR images by using deep learning network and 3D modelling,” *Doktora tezi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye*, 2021
- [31] uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/transposedconv2dlayer.html?searchHighlight=transposedConv2dLayer&s_tid=srchtitle_transposedConv2dLayer_1
- [32] Girdhar, A., Kapur, H., Kumar, V., “Classification of White Blood Cell Using Convolution Neural Network,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 71, no. 103156, 2022.
- [33] Hara, K., Saito, D., Shouno, H., “Analysis of function of rectified linear unit used in deep learning,” *International joint conference on neural networks (IJCNN)*, pp. 1-8, IEEE, July 2015.
- [34] Santurkar, S., Tsipras, D., Ilyas, A., Madry, A., “How does batch normalization help optimization?,” *Advances in neural information processing systems*, vol. 31, 2018.
- [35] uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/nnet.cnn.layer.maxpooling2dlayer.html?s_tid=doc_ta
- [36] uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/nnet.cnn.layer.averagepooling2dlayer.html?s_tid=srchtitle_average%2520pooling_2

- [37] Yani, M., “Application of transfer learning using convolutional neural network method for early detection of terry’s nail,” Journal of Physics: conference Series, vol. 1201, no. 1, pp. 012052, IOP Publishing, 2019.
- [38] Nijima, W., Ahriz, I., Zayani, R., Terre, M., Bouallegue, R., “Deep CNN for indoor localization in IoT-sensor systems,” vol. 19, no. 14, 3127, 2019.
- [39] Sadoon, T. A., Ali, M. H., “Deep learning model for glioma, meningioma and pituitary classification,” Int J Adv Appl Sci ISSN, vol. 2252, no. 8814, 2021.
- [40] uk.mathworks.com/help/vision/ref/nnet.cnn.layer.pixelclassificationlayer.html#:~:text=Description,-example&text=layer%20%3D%20pixelClassificationLayer%20creates%20a%20pixel,undefined%20pixel%20labels%20during%20training.
- [41] Karayeğen, G., “Segmentation on brain MR images by using deep learning network and 3D modelling,” Doktora tezi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2021
- [42] uk.mathworks.com/solutions/image-video-processing/semantic-segmentation.html
- [43] Turan, S., Bilgin, G., “Semantic Nuclei Segmentation with Deep Learning on Breast Pathology Images,” IEEE Scientific Meeting on Electrical-Electronics & Biomedical Engineering and Computer Science (EBBT), p.1-4, 2019.
- [44] Karayeğen, G., “Segmentation on brain MR images by using deep learning network and 3D modelling,” Doktora tezi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2021.
- [45] Roy, R. M., Ameer, P. M., “Sementation of Leukocyte by Semantic Segmentation Model: A Deep Learning Approach,” Biomedical Signal Processing and Control, v. 65, 102385, 2021.

- [46] Al-Rahamneh, Z., Ryalat, M., "Evaluation of Applying Surface Simplification Techniques in Medical Volume Data," *International Journal of Computer Applications*, v. 975, 8887, 2021.
- [47] Karayeğen, G., "Segmentation on brain MR images by using deep learning network and 3D modelling," Doktora tezi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2021.
- [48] Shahin, A. I., Guo, Y., Amin, K. M., & Sharawi, A. A., "White blood cells identification system based on convolutional deep neural learning networks." *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 168, pp. 69-80, 2019,
- [49] Macawile, M. J., Quiñones, V. V., Ballado, A., Cruz, J. D., & Caya, M. V., "White blood cell classification and counting using convolutional neural network," In *2018 3rd International conference on control and robotics engineering (ICCRE)*, pp. 259-263, IEEE, 2018.
- [50] Togacar, M., Ergen, B., Sertkaya, M. E., "Subclass separation of white blood cell images using convolutional neural network models," *Elektronika ir Elektrotechnika*, vol. 25, no. 5, pp. 63-68, 2019.
- [51] Kaggle, kaggle.com/datasets
- [52] Yildirim, M., Cinar, A. C., "Classification of White Blood Cells by Deep Learning Methods for Diagnosing Disease," *Rev. d'Intelligence Artif*, vol 33, no 5, pp 335-340, 2019.
- [53] Ridoy, M. A. R., Islam, M. R., "A Lightweight Convolutional Neural Network for White Blood Cells Classification," In *2020 23rd International Conference on Computer and Information Technology (ICCIT)* pp. 1-5, IEEE, December, 2020.
- [54] Çınar, A., Tuncer, S. A., "Classification of lymphocytes, monocytes, eosinophils, and neutrophils on white blood cells using hybrid Alexnet-GoogleNet-SVM," *SN Applied Sciences*, vol. 3(4), pp. 1-11, 2021.

- [55] Girdhar, A., Kapur, H., Kumar, V., “Classification of White blood cell using Convolution Neural Network,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 71, 103156, 2022.
- [56] Hegde, R. B., Prasad, K., Hebbar, H., Singh, B. M. K., “Comparison of traditional image processing and deep learning approaches for classification of white blood cells in peripheral blood smear images,” *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 39(2), pp. 382-392, 2019.
- [57] Aziz, S., Bilal, M., Khan, M. U., Amjad, F., “Deep Learning-based Automatic Morphological Classification of Leukocytes using Blood Smears,” In *2020 International Conference on Electrical, Communication, and Computer Engineering (ICECCE)*, pp. 1-5, IEEE, June, 2020.
- [58] Hartanto, C. A., Kurniawan, S., Arianto, D., Arymurthy, A. M., “DCGAN-generated Synthetic Images Effect on White Blood Cell Classification,” In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 1077, no. 1, p. 012033, IOP Publishing, February, 2021.
- [59] Almezghwi, K., Serte, S., “Improved classification of white blood cells with the generative adversarial network and deep convolutional neural network,” *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2020.
- [60] Kutlu, H., Avci, E., & Özyurt, F., “White blood cells detection and classification based on regional convolutional neural networks,” *Medical hypotheses*, vol. 135, 109472, 2020.
- [61] H Mohamed, E., H El-Behaidy, W., Khoriba, G., Li, J., “Improved white blood cells classification based on pre-trained deep learning models,” *Journal of Communications Software and Systems*, vol. 16(1), pp. 37-45, 2020.
- [62] Ma, L., Shuai, R., Ran, X., Liu, W., Ye, C., “Combining DC-GAN with ResNet for blood cell image classification,” *Medical & Biological Engineering &*

Computing, vol. 58(6), pp. 1251-1264, 2020.

- [63] Siddique, M. A. I., Aziz, A. Z. B., Matin, A., “An improved deep learning based classification of human white blood cell images,” In *2020 11th International Conference on Electrical and Computer Engineering (ICECE)*, pp. 149-152, IEEE, December, 2020.
- [64] Patil, A. M., Patil, M. D., & Birajdar, G. K., “White blood cells image classification using deep learning with canonical correlation analysis,” *IRBM*, vol. 42(5), pp. 378-389, 2020.
- [65] Toğaçar, M., Ergen, B., Cömert, Z., “Classification of white blood cells using deep features obtained from Convolutional Neural Network models based on the combination of feature selection methods,” *Applied Soft Computing*, vol. 97, 106810, 2020.
- [66] Merino, A., Vlagea, A., Molina, A., Egri, N., Laguna, J., Barrera, K., ... & Rodellar, J., “Atypical lymphoid cells circulating in blood in COVID-19 infection: morphology, immunophenotype and prognosis value,” *Journal of clinical pathology*, vol. 75(2), pp. 104-111, 2022.
- [67] Khan, A., Eker, A., Chefranov, A., Demirel, H., “White blood cell type identification using multi-layer convolutional features with an extreme-learning machine,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 69, 102932, 2021.
- [68] Gavas, E., Olpadkar, K., “Deep CNNs for Peripheral Blood Cell Classification,” *arXiv preprint arXiv:2110.09508*, 2021.
- [69] Long, F., Peng, J. J., Song, W., Xia, X., & Sang, J., “BloodCaps: A capsule network based model for the multiclassification of human peripheral blood cells,” *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 202, 105972, 2021.
- [70] Praveen, N., Pun, N. S., Sonbhadra, S. K., Agarwal, S., Syafrullah, M., & Adiyarta, K., “White blood cell subtype detection and classification,” In *2021 8th*

International Conference on Electrical Engineering, Computer Science and Informatics (EECSI), pp. 203-207, IEEE, October, 2021.

- [71] Bagido, R. A., Alzahrani, M., Arif, M., “White Blood Cell Types Classification Using Deep Learning Models,” *International Journal of Computer Science & Network Security*, vol. 21(9), pp. 223-229, 2021.
- [72] Indrani, N., Rao, C. S., “White Blood Cell Image Classification Using Deep Learning,” 2021.
- [73] Yao, X., Sun, K., Bu, X., Zhao, C., Jin, Y., “Classification of white blood cells using weighted optimized deformable convolutional neural networks,” *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 49(1), pp. 147-155, 2021.
- [74] Öztürk, N., Öztürk, S., “Görüntü Bölütleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması,” IEEE, 2018.
- [75] Cellavision Available from: <https://labtestsonline.org/tests/blood-smear>
- [76] Mohammadi, E., Orooji, M., “An Unsupervised and Supervised Combined Approach for White Blood Cells Segmentation,” In *2018 25th National and 3rd International Iranian Conference on Biomedical Engineering (ICBME)*, pp. 1-6, IEEE, November, 2018.
- [77] Khouani, A., El Habib Daho, M., Mahmoudi, S. A., Chikh, M. A., Benzineb, B., “Automated recognition of white blood cells using deep learning,” *Biomedical Engineering Letters*, vol. 10(3), pp. 359-367, 2020.
- [78] Lu, Y., Qin, X., Fan, H., Lai, T., Li, Z., “WBC-Net: A white blood cell segmentation network based on UNet++ and ResNet,” *Applied Soft Computing*, vol. 101, 107006, 2021.
- [79] Roy, R. M., Ameer, P. M., “Segmentation of leukocyte by semantic segmentation model: A deep learning approach,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol.

65, 102385, 2021.

- [80] Reena, M. R., Ameer, P. M., “Localization and recognition of leukocytes in peripheral blood: A deep learning approach,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 126, 104034, 2020.
- [81] Banik, P. P., Saha, R., Kim, K. D., “An automatic nucleus segmentation and CNN model based classification method of white blood cell,” *Expert Systems with Applications*, vol. 149, 113211, 2020.
- [82] Shaheen, M., Khan, R., Biswal, R. R., Ullah, M., Khan, A., Uddin, M. I., ... & Waheed, A., “Acute Myeloid Leukemia (AML) Detection Using AlexNet Model,” *Complexity*, 2021.
- [83] R. Gupta, A. Gupta, ALL Challenge dataset of ISBI 2019, The Cancer Imaging Archive (2019) [Data set].
- [84] Rastogi, P., Khanna, K., Singh, V., “LeuFeatx: Deep learning–based feature extractor for the diagnosis of acute leukemia from microscopic images of peripheral blood smear,” *Computers in Biology and Medicine*, 105236, 2022.
- [85] Acevedo, A., Merino, A., Alférez, S., Molina, Á., Boldú, L., Rodellar, J., “A dataset of microscopic peripheral blood cell images for development of automatic recognition systems,” *Data in Brief*, vol. 30, 2020.
- [86] Seyyarer, E., Ayat, F., Uçkan, T., Karcı, A., “Derin Öğrenmede Kullanılan Optimizasyon Algoritmalarının Uygulanması ve Kıyaslanması,” *Anatolian Journal of Computer Sciences*, vol. 5, no. 2, pp. 90-98, 2020.
- [87] Gopi, E. S., *Machine Learning, Deep Learning and Computational Intelligence for Wireless Communication: Proceedings of MDCWC 2020*, Springer Nature, 2021.
- [88] Banik, P. P., Saha, R., Kim, K. D., “An Automatic Nucleus Segmentation and CNN Model based Classification Method of White Blood Cell,” *Expert Systems with*

Applications, vol. 149, 113211, 2020.

- [89] Fernandez-Moral, E., Martins, R., Wolf, D., Rives, P., “A new metric for evaluating semantic segmentation: leveraging global and contour accuracy,” In 2018 IEEE Intelligent Vehicles Symposium, pp. 1051-1056, 2018.
- [90] Alheejawi, S., Mandal, M., Xu, H., Lu, C., Berendt, R., Jha, N., “Deep learning-based histopathological image analysis for automated detection and staging of melanoma,” Deep Learning Techniques for Biomedical and Health Informatics, pp. 237-265, 2020.
- [91] uk.mathworks.com/help/matlab/ref/rgb2gray.html
- [92] Otsu, N., “A threshold selection method from gray-level histograms,” IEEE transactions on systems, man, and cybernetics, vol. 9, no. 1, pp. 62-66, 1979.
- [93] uk.mathworks.com/help/matlab/ref/imresize.html?searchHighlight=imresize&s_tid=srchtitle_imresize_1