

T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI



BULANIK KÜMELEME YÖNTEMİ İLE MEME KANSERİ
ÇEKİRDEĞİ SEGMENTASYONU

AMANI ABRAHEEM SALIM ALSHOUL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

TEMMUZ - 2021
KASTAMONU

TEZ ONAYI

AMANI ABRAHEEM SALIM ALSHOUL tarafından hazırlanan “**BULANIK KÜMELEME YÖNTEMİ İLE MEME KANSERİ ÇEKİRDEĞİ SEGMENTASYONU**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı **02.07.2021** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ Kastamonu Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. M. Serdar ÇAVUŞ Kastamonu Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Cevat RAHEBİ Ayvansaray Üniversitesi	

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

Enstitü Müdürü	Prof. Dr. İzzet ŞENER	
----------------	-----------------------	-------

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

AMANI ABRAHEEM SALIM ALSHOUL

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BULANIK KÜMELEME YÖNTEMİ İLE MEME KANSERİ ÇEKİRDEĞİ SEGMENTASYONU

AMANI ABRAHEEM SALIM ALSHOUL

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN:PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

Bu tezde, histopatolojik görüntülerde çekirdek meme kanseri tespiti ve segmentasyonu için bir yaklaşım önerilmiştir. Bu yaklaşım, çok büyük etiketli görüntülere sahip bir yardımcı alan üzerinde önceden eğitilmiş ve tamamen bağlı katmanlardan oluşan ek bir ağ ile birleştirilmiş bir bulanık kümeleme yöntemine dayanır. Bu tezde, kümeleme ve segmentasyon için bulanık kümeleme ortalaması kullanılmıştır ve meme kanseri çekirdek tespiti için etkili yollar elde edilmiştir. Bu nedenle, meme kanseri çekirdeklerinin merkezlerini tespit etmek için bir bulanık kümeleme ortalaması kullanılmış, daha sonra çıkarılan merkezler, temel doğruluk örnekleri ile karşılaştırılmıştır. Bahsedilen yöntemler 810 histolojik görüntüden 489 görüntüye uygulandı. Bu çalışmada, tespit ve segmentasyon gibi birçok aşama kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER:Görüntü segmentasyonu, Bulanık kümeleme ortalaması, Çekirdek görüntüsü

Temmuz 2021, 58 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

BREAST CANCER NUCLEI SEGMENTATION WITH FUZZY CLUSTERING METHOD

AMANI ABRAHEEM SALIM ALSHOUL

**KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING**

SUPERVISOR:PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

In this thesis, an approach for nuclei breast cancer detection and segmentation in histopathological images is proposed. This approach relies on a fuzzy clustering method, which is pre-trained on an auxiliary domain with very large labelled images, and coupled with an additional network composed of fully connected layers. In this thesis, fuzzy clustering mean is used for clustering and segmentation and get the effective ways for breast cancer nuclei detection. Wherefore, a fuzzy clustering mean has been used to detect the centers of breast cancer nuclei, then the extracted centers were compared with the ground truth samples. The mentioned methods were applied by using 489 images from 810 histological images. that this work passes through many experimental stages, of detection and segmentation by applying a combinations of more than one effective methods.

KEYWORDS:Image segmentation, Fuzzy clustering mean, Nuclei image.

July 2021, 58 Page

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam esnasında bana yardımlarını, çalışmalarım boyunca yol gösterici ve destekleyici olan danışmanım Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ'ye ve Dr. Öğretim Üyesi Javad Rehabi'ye minnettarlığımı belirtmek istiyorum. Çalışmalarımda bana yardımcı oldukları için arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Eşime ve çocuklarıma katkılarından dolayı teşekkür etmek istiyorum.

AMANI ABRAHEEM SALIM ALSHOUL

Kastamonu, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Histopatoloji	1
1.2 Histolojik Hazırlık	1
1.3 Kanser Teşhisinin önemi	2
1.4 Sorun Bildirimi	3
1.5 Çalışmanın Amacı	4
1.6 Hipotez	4
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	5
2.1 Evrişimli Sinir Ağına Dayalı Çekirdek Segmentasyonu	5
2.2 Gauss Yöntemine Dayalı Çekirdek Segmentasyonu	6
2.3 Graf ve Graf Kesim Modellerine Dayalı Çekirdek Segmentasyonu	9
3. MATERYAL VE METOD	14
3.1 Bulanık Mantık ve Karar Verme	14
3.2 Bulanık Kümeler ve Üyelik Fonksiyonları	18
3.3 Bilgi Kümelemesi	21
3.4 Resim Segmentasyonu	22
3.4.1 Sınıflandırma	22
3.4.2 Prosedür	23
3.4.3 Piksel Tabanlı Yöntemler	23
3.4.4 Kenara Yönelik Yöntemler	24
3.4.5 Bölge Odaklı Prosedürler.....	25
3.4.6 Model Tabanlı Yöntemler.....	26
3.4.7 Doku Odaklı Yöntemler.....	26
3.4.8 Uygulama.....	28
4. SONUÇLAR.....	29
4.1 Veri Tabanı	29
4.2 Bulanık Ortalama Kümeleme	30
4.3 Bulanık Bölümleme	31
4.4 Bulanık c –Ortalamalar Algoritmaları	32
4.5 Olasılık c –Ortalama algoritmaları	34
4.6 Önerilen Çalışmanın Özeti	36
4.7 Önerilen Yöntemde İnkileştirme	36
4.8 Uygulama ve Analiz	37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
5.1 Önerilen Çalışma	42

6. KAYNAKLAR.....	43
7 EKLER.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	59



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.1 Klasik ve bulanık küme	16
Şekil 3.2 Bulanık mantık üyelik fonksiyonu.....	17
Şekil 3.3 Bulanık mantık çıkarma sisteminin genel yapısı	18
Şekil 3.4 Merkezi bölgenin bölümü	19
Şekil 3.5 $A = (-5, -1, 1)$ kümesinin komşusu	20
Şekil 3.6 Yamuk sayı komşuluğu	21
Şekil 3.7 Kümeleme ve sınıflandırma farklılıkları.....	22
Şekil 3.8 a) orijinal görüntü, b) ikilileştirmeden sonra eşik değeri.....	24
Şekil 4.1 Veri kümesi örneği (Irshad vd., 2014)	30
Şekil 4.2 FCM uygulama akış şeması	36
Şekil 4.3 Çeşitli segmentasyon örnekleri, (a) orijinal çekirdek görüntüsü, (b) kesin referans görüntüsü, (c) önerilen yöntem.....	38
Şekil 4.4 Çekirdek segmentasyonu için önerilen yöntemde benzerlik, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük için ortalama değerler	39

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1 Klasik mantık ve bulanık mantık arasındaki temel farklar	15
Tablo 4.1 Önerilen yöntemin değerlendirilmesinde TP, TN, FP ve FN'nin anlamları.....	39
Tablo 7.1 Çalışılan görüntülerin benzerlik, hassasiyet, duyarlılık ve özgüllük sonuçları	55



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

ACM	: Aktif Kontur Modelleri
CAD	: Bilgisayar Destekli Tanı
CNN	: Evrişimli Sinir Ağları
DoG	: Gaussian Farkı
EM	: Elektron Mikroskobu
FCM	: Bulanık Kümeleme Araçları Yöntemi
FCN	: Tamamen Evrişimli Ağ Yaklaşımı
FN	: Yanlış Negatif
FP	: Yanlış Pozitif
GAN	: Üretken Çekişmeli Ağ
Gcut	: Graf Kesim
GPU	: Grafik İşlem Birimi
H&E	: Hematoksilen-Eozin
IHC	: İmmünohistokimya
LoG	: Gaussian'ın Laplası
MIL	: Çoklu Örnek Öğrenme
OCR	: Optik Karakter Tanıma
SSAE	: Yığılmış Seyrek Otomatik Kodlayıcılar
SI	: Benzerlik İndeksi
TN	: Gerçek Negatif
TP	: Gerçek Pozitif
VAE	: Değişken Otomatik Kodlayıcı

1. GİRİŞ

1.1 Histopatoloji

Histopatoloji, dokuların (canlı veya ölü) mikroskopik incelenmesi ile tanı koymayı amaçlayan botanik veya tıbbi bir disiplindir. Hala yaygın olarak kullanılmakta olan Histopatoloji kelimesi Yunanca bir kelime olan histolardan (dokulardan) ve patololardan (acı çekmekten) gelmektedir. Hastalıkların izlerini, mekanizmalarını veya histolojik göstergeleri (viral veya değil) belirlemek amacıyla mikroskopik ölçekte canlı veya ölü doku üzerinde gözlemi ifade eder.

Klinik tıpta histopatoloji, daha özel olarak biyopsilerin veya cerrahi örneklerin incelenmesini ifade eder. Patolojide kullanılan aletler rutin olarak kanser ve diğer hastalıkların klinik teşhisi içindir (Dettmeyer, 2018; Ilse, vd., 2020; ter Telgte vd., 2020). Çoklu Örnek Öğrenme (MIL), bir dizi örneğe tek bir sınıf etiketinin atandığı denetimli öğrenmenin bir varyasyonudur.

1.2 Histolojik Hazırlık

Alınan doku örneği, histoloji yöntemlerle mikroskop altında izlenebilecek şekilde hazırlanır. Reaktiflerin dokuya nüfuz etmesini sağlayacak şekilde tasarlanmış bir kaba daldırılır. Tamamen dehidrate olması için konsantrasyonu gittikçe artan birbirini izleyen banyolara daldırılır. Numune toluen veya ksilene (bunlar toksik ürünler olduğundan dikkat edilmelidir) daldırıldıktan sonra bir koruyucuya daldırılır. 12 ila 16 saat boyunca süren bu işlem, parafinin dokulardaki suyu değiştirmesini sağladığından, numuneyi sabitler ve dokunun orijinal dokudan farklı olmasına neden olur. Bu nedenle son görüntünün bir uzman tarafından yorumlanması gerekmektedir (Copper vd., 2018).

Bu şekilde hazırlanan dokular daha sonra hazırlama kabından çıkarılır ve içine parafinin döküldüğü bir kalıba yerleştirilir, bu da soğudukça blok halinde donar. Bir mikrotom ile bloklanan doku ve organ parçalarından düzgün ince kesitler alınır.

Bu dilimler bir cam slayt üzerine yerleştirilir ve muhtemelen belirli hücresel bileşenlerle belirli yapıları veya anormallikleri ortaya çıkaracak bir veya daha fazla pigment ile renklendirilir. Renklendirme ayrıca mikroskop altında görülen görüntünün kontrastını da iyileştirir.

Histolojik boyalar içinde en yaygın kullanımı olan ve dokunun farklı bölgelerini farklı olarak boyayan Hematoksilin-Eozin (H&E) boyası, genel doku boyası olarak nükleus ve sitoplazma ayırımında kullanılır. Histokimya, kimyasallar ve dokunun biyolojik bileşenleri arasındaki kimyasal reaksiyonları kullanan çeşitli teknikleri içerir.

Yaygın bir histokimyasal teknik, örneğin bir pirinç tanesinde veya hemokromatoz gibi hastalıklarda demir birikintilerini belirten Prusya mavisinin (Perl boyama) kullanılmasıdır. Son zamanlarda, proteinleri, yağları ve karbonhidratları seçici bir şekilde renklendirmek için antikorlar kullanılmıştır. İmmünohistokimya adı verilen bu teknik, hücreleri mikroskop altında inceleme potansiyelini önemli ölçüde geliştirmiştir. Diğer gelişmiş teknikler, özellikle “in situ hibridizasyon” veya genetik mühendisliğinden esinlenerek DNA veya RNA moleküllerini tanımlamayı mümkün kılar. Dijital kameralar, histopatolojik görüntüleri yakalamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

1.3 Kanser Teşhisinin önemi

Dünyanın her yerinde doktorlar, her yıl yaklaşık on dört milyon insanda kanser teşhisi koymaktadır ve teşhis konulan bu hastaların sekiz milyonu ölmektedir. Erken teşhis, kanserin üstesinden gelmek için önemlidir. Teknoloji gelişmekte ve hastalıkların teşhisinde teknolojinin kullanılması kanserin erken teşhisine yardımcı olmaktadır. Patoloji bilimi, kanserin erken teşhisinde önemli bir role sahiptir. Patologlar kanserli olduğu düşünülen dokulara bazı ilk işlemler uygulamaktadırlar (Albayrak ve Bilgin, 2017). Daha sonra hem kanser derecesini hem de tedavi adımlarını belirlemek için dokular morfolometri ve görünüm açısından incelenir.

Kanserli dokular, sağlıklı dokulardan farklı morfolojik hücre özelliklere sahiptir. Ortalama hücre boyutu, yoğunluğu ve çekirdek / sitoplazma oranı, karsinom tanısı için gözlemlenmesi gereken hayati parametrelerdir. Örneğin gland (salgılık) şekilleri kanser derecesi hakkında önemli bilgiler verir (Kumar vd., 2017). Ayrıca belirlenen

alandaki hücre sayıları ve mitotik hücreler belirlenir. Bu süreç yorucu ve zaman alıcıdır. Bununla birlikte, son yıllarda yüksek çözünürlüklü görüntüleme aletlerinin gelişmesi, kanserli hücrelerin daha kolay tespit edilmesini sağlar. Patologları destekleyen birçok Bilgisayar Destekli Tanı (CAD) sistemi, histopatolojik görüntü işleme için geliştirilmektedir (Albayrak ve Bilgin, 2016).

Mamografi, memenin şüpheli bölgelerini ayırt etmeye yardımcı olabilen yaygın bir tarama protokolüdür ve ardından şüpheli alanın iyi huylu veya kötü huylu olup olmadığını belirlemek için potansiyel olarak kanserli alanlardan biyopsi alınır (Eberth vd., 2014; Adepoju vd., 2014). Boyanmış histoloji slaytları oluşturmak için biyopsi sırasında memeden doku örnekleri alınır. Bu tür görüntüleme teknolojilerinin sağladığı önemli gelişmelere rağmen patologlar, evreleme ve derecelendirme de dahil olmak üzere nihai bir tanı için histolojik örnekleri mikroskop altında görsel olarak inceleme eğilimindedir (Wan vd., 2017).

Bilgisayar tabanlı analiz, onkologlara meme kanserinin saptanması ve teşhisinde yardımcı olabilecek yöntemlerden biridir. Öte yandan derin öğrenme, algılama ve tanıma görevlerindeki yüksek yeteneği sayesinde son zamanlarda genel görüntüleme literatürde en sıcak araştırma yöntemlerinden biri olarak tanıtıldı. Ancak şimdiye kadar meme kanseri sorununa yeterince uygun olmamıştır (Whitaker, 2020).

1.4 Sorun Bildirimi

Hücrelerin doku dağılımındaki zorlukları halletmek için hücre yapısının bilinmesi gereklidir. Çoğu durumda hücreler, örneğin: kılcal damarlar, adipositler, kolajen vb. karmaşık histolojik yapılarla gösterilen dağınıklıkla çevrilidir. Çalışmamızdaki ilk yaklaşımın temel amacı, histopatolojik görüntülerde çekirdek merkezini tespit ederek patoloğlardaki tanı dokularının karmaşıklığını çözmektir.

Bu tez çalışmasında, dokulardaki hücre yapısı hakkında daha fazla bilgi elde etmek için, histopatolojik görüntülerin arka plan hücresel yapısından ön planı çıkaran bulanık kümeleme araçları algoritması kullanılmıştır.

1.5 Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, histopatolojik görüntülerin dokulardaki hücre yapısının karakteristiğini ortaya koymak ve histopatolojik görüntülerde çekirdek sınıflamasını yapmaktır. Bu amaç doğrultusunda, çekirdek merkezini tespit etmek için bulanık kümeleme ortalama yöntemi kullanılmıştır.

1.6 Hipotez

Bu çalışmada amaç, histopatolojik görüntülerde çekirdek merkezini bulmak, karmaşıklığı çözmek için dokuların teşhisinde hücre veya hücre dışı ilgili görüntüyü elde etmektir. Son yıllarda birçok kişi bu alanda yanlış teşhis nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu araştırmada, ilgili görüntü temasında çekirdeklerin doğru konumunu bulmamıza yardımcı olması için çekirdeklerin koordinasyon bilgilerini kullanmaya çalıştık. Bu çalışmadaki yaklaşımın yeniliği, Bulanık Kümeleme Araçları Yöntemini (FCM) ve histopatolojik görüntülerde hücre veya hücre dışı doğru tanı elde etmek için Nükleli maske segmentasyonunu kullanmaktır.

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1 Evrişimli Sinir Ağına Dayalı Çekirdek Segmentasyonu

Naylor vd. (2018) çalışmalarında, hematoksin ve eozin boyalı histopatoloji görüntülerinden çekirdeklerin otomatik segmentasyon yöntemi için Evrişimli Sinir Ağlarını (CNN) önermiştir.

Nateghi vd. (2016) çalışmalarında, hücrede çekirdek, sitoplazma ve lümenin ilk kümeleme aşaması için histopatoloji verilerine k-ortalamları algoritmasını uyguladılar. Ardından, her birinden dokusal ve istatistiksel özellikler çıkarıldı. Son olarak, Destek Vektör Makinesi algoritması, kolon histopatoloji segmentasyon sisteminin eğitimi ve testi için kullanıldı.

Derin CNN'ler, ham verilerden (ör. görüntüler) elde edilen orta ve üst düzey gösterimleri otomatik bir şekilde öğrenir. Doğal görüntülerle ilgili son sonuçlar, CNN gösterimlerin nesne tanıma ve yerleştirme uygulamalarında oldukça verimli olduğunu göstermektedir. Bu, meme kanseri teşhisi ve kitle sınıflandırması gibi biyomedikal alanda CNN'lerin benimsenmesini teşvik etmektedir (Jiao vd., 2016; Xu vd., 2016).

Derin öğrenme yöntemleri genellikle histoloji görüntülerinde çekirdek segmentasyonu için kullanılmaktadır. Piksel kaybı olan U-Net varyantları gibi kodlayıcı-kod çözücü tabanlı CNN'ler son teknolojidir (Ronneberger vd., 2019).

Derin öğrenmede denetimli tekniklerle ilgili sorun, ağın belirli miktarda verinin dağıtımını öğrenmek için eğitilmiş olmasıdır. Bu, bazı problemlere yol açar. Bir ağ, belirli bir veri kümesiyle eğitildiğinde, aynı sorun için diğer veri kümesindeki performansı zayıflar. Çekirdek segmentasyon problemi için, veri varyasyonlarına farklı görüntü alma yöntemleri, farklı mikroskopların kullanımı, farklı büyütme oranları, farklı boyama işlemleri veya veri dağıtımındaki diğer küçük değişikliklere neden olabilir. Bu, yöntemlerin alana özgü olduğu anlamına gelir. Bu sorunun çözümü

aktif bir araştırma alanıdır. Genelleştirilmiş çözüm çok zor bir fikir olabilir, ancak etki alanına bağlı dar çözümlerin diğer alanlara genişletilmesi mümkündür.

2.2 Gauss Yöntemine Dayalı Çekirdek Segmentasyonu

Cosatto vd. (2008) çalışmasında, radyal olarak simetrik şekiller bulmak için Gaussian Farkını (DoG) ve ardından Hough dönüşümünü kullanarak hücre çekirdeklerinin saptanmasını önermiştir.

Al-Kofahi vd. (2010) çalışmasında, görüntünün Gaussian'ın Laplası (Laplacian of Gaussian-LoG) filtresine cevabı kullanılarak başlatılan graf kesim tabanlı bir yöntem önermiştir. Bu yöntemde görüntünün LoG filtresine cevabı kullanılarak başlatılmaktadır. Kuse vd. (2011) iki taraflı simetrik çekirdekleri saptamak için yerel faz simetrisini kullanmıştır. Benzer şekilde, Veta vd. (2013) çekirdeklerin merkezini gradyan yönüyle belirlemiştir.

Bu yöntemler, iğ benzeri çekirdekleri ve düzensiz şekilli malign epitel çekirdeklerini tespit etmede başarısız olabilir. Arteta vd. (2012), düzensiz kromatin dokusu olan zayıf lekeli çekirdek veya çekirdeklerin yok olma olasılığını saptamak için yüksek maksimum kararlı uç bölgeleri kullanmışlardır.

Ali ve Madabhushi (2012), tümör çekirdekleri durumunda oldukça değişken olan şekil modellerine dayalı olarak örtüşen çekirdekleri tespit etmek ve segmentlere ayırmak için aktif kontur tabanlı bir yaklaşım önermişlerdir.

Vink vd. (2013), iki dedektörü eğitmek için biri piksel tabanlı özellikleri kullanan diğeri Haar benzeri özelliklere dayanan AdaBoost sınıflandırıcısını kullandı ve iki dedektörün sonuçlarını, İmmünohistokimya (IHC) ile boyanmış meme dokusu görüntülerinde çekirdekleri tespit etmek için birleştirdi. İnce fibroblastlar ve küçük çekirdekler tespit edilirken yöntemin performansının sınırlı olduğu bulunmuştur.

Hücre ve nükleus sınıflandırması, histopatoloji ile ilgili çeşitli uygulamalara uygulanmıştır. Dalle vd. (2009), meme kanseri görüntülerinde nükleer pleomorfizm derecelendirmesi için çekirdeklerin şeklini, dokusunu ve boyutunu kullanmıştır.

Malon ve Cosatto (2013), renk, doku ve şekil bilgilerini kullanarak mitotik ve mitotik olmayan hücreleri sınıflandırmak için CNN sınıflandırıcısını eğitmiştir. Nguyen vd. (2011), çekirdekleri görünüşlerine göre kanser ve normal çekirdeklere göre sınıflandırdı ve prostat kanserinde kanser bezlerini bulmak için tespit edilen çekirdeklerin yerini kullanmıştır. Şekil özellikleri, prostat histoloji görüntülerinde normal ve kötü huylu çekirdekler arasında ayırım yapmak için denetimsiz birçok katlı öğrenme çerçevesinde de kullanılmıştır. Arif ve Rajpoot (2007) ve Sharma vd. (2015), yoğunluk, morfolojik ve doku özelliklerini ve AdaBoost sınıflandırıcısını kullanarak çekirdek segmentasyonu ve sınıflandırması önermiştir. Çalışma çekirdek segmentasyonuna odaklanırken, sınıflandırma performansına ilişkin değerlendirme sınırlıdır. Yuan vd. (2012), H&E boyalı meme kanseri görüntülerindeki morfolojik özelliklere dayanarak çekirdekleri kanser, lenfosit veya stromal olarak sınıflandırmıştır. Bu, tümörün karmaşık mikro mimarisi nedeniyle düz olmayan tümör çekirdekleri dahil olmak üzere dokudaki tüm çekirdeklerin doğru segmentasyonunu gerektirir.

Çekirdek segmentasyon problemi ile ilgili çok sayıda literatür vardır: Görüntü eşikleme, morfoloji tabanlı yöntemler, bölge büyütme, aktif kontur modelleri, havza algoritması gibi görüntü işleme yöntemleri (Li vd., 2007).

Gauss karışım modelleri ve Bayes modelleri gibi istatistiksel modeller bazı durumlarda iyi performans göstermektedir (Jung vd., 2010; Khan vd., 2012). Son zamanlarda derin öğrenme modelleri, çekirdek segmentasyon problemi için çok ilgi çekmiştir. Bu bölümde çekirdek segmentasyonu için geçmiş ve güncel araştırmalar sunulmaktadır.

Eşikleme, hedef görüntünün ikilileştirilmesi için kullanılır. Global bir eşik seçtikten sonra, eşik değerinden daha büyük olan piksel yoğunlukları bir (1) ve diğer yoğunluklar sıfır (0) olur. Bu şekilde görüntü 0-1 ikili görüntüye dönüştürülebilir. Bu yöntem, farklı, tercihen homojen bir arka planda daha iyi performans gösterir. Ayarlanacak ana parametre eşik seviyesidir. Çekirdekler ve arka plan bölgeleri arasındaki fark açık olmayabilir, bu da doğru bir eşik seviyesi bulmayı zorlaştırır. Bu yöntem genellikle yalnızca gri seviyeli görüntülerde tanımlansa da, çok boyutlu çekirdekler kullanılarak renkli görüntülere uygulanabilir. Eşikleme yöntemi, kümelenmiş veya örtüşen çekirdeklerin segmentasyonunda yetersiz performans

gösterir (Irshad vd., 2013). Minimum sınıf içi varyansa göre optimum eşiği hesaplayan Otsu'nun yöntemi gibi yöntemler kullanılarak bir eşik seçilebilir (Otsu, 1979). Diğer bir teknik, uyarlanabilir bir eşik seçmektir (Wellner, 1993).

Eşikleme yöntemleri genellikle çekirdek segmentasyon problemini çözmek için kullanılır. Phansalkar vd. (2011), çekirdeklerin tek tip olmayan boyamalar için uyarlanabilir bir yerel eşikleme yöntemi önermiştir. Plissiti ve Nikou (2012), örtüşen çekirdekleri ayırmak için mekansal olarak uyarlanabilir bir eşikleme yöntemi önermiştir. Enerji bazlı bir eşik seçim yöntemi kullanıp, üst üste binen çekirdekleri ayrı ayrı segmentlere ayırmak için mekansal olarak uygulanan eşiği seçmişlerdir.

Li vd (2007), üç boyutlu histopatoloji görüntülerinin segmentasyonunda gradyan akış algoritması ve uyarlanabilir eşik kullanmışlardır.

Diğer bir yöntem morfolojik işlemleri kullanmaktır. Morfolojide, görüntüler küme olarak işlenir (Haralick vd., 1987). Şekil gibi önceden tanımlanmış yapısal öğelere sahip bir filtre, bir görüntüye uygulanır ve filtre ile görüntü arasındaki ilişkiden sonuçlar çıkarılır. Temel morfolojik işlemler; açma, kapama, erozyon ve genişlemedir. Literatürde morfoloji tabanlı yaklaşımlar genellikle ek algoritmalarla birlikte kullanılmaktadır. Thiran ve Macq (1996) çalışmalarında, jeodezinin (matematiksel morfoloji) görüntülerden arka plan gürültüsünü ortadan kaldırmak ve çekirdeklerin segmentasyonunu çalıştırmak için kullanılan bir segmentasyon yöntemi önermiştir.

Plissiti vd. (2011) çalışmalarında, çekirdekleri tespit etmek için morfolojik rekonstrüksiyon kullanan bir yöntem önermiştir.

Matematiksel morfoloji tabanlı havza algoritması da birçok çalışmada kullanılmaktadır (Najman ve Schmitt, 1994). Havza, görüntülerin jeodezisine bağlıdır.

Wählby vd. (2004) çalışmalarında, görüntünün gradyan büyüklüğüne su havzası algoritmasını uygulamıştır.

Jung ve Kim (2010) servikal ve göğüs hücresi görüntülerinin segmentasyonu için havza tabanlı bir algoritma önermişlerdir.

Kimmel vd. (1996) çalışmalarında, ilk olarak bir mesafe dönüşümünü uygulamışlardır ve havza tabanlı algoritmada h-değerini seçmeden önce eliptik çekirdek şeklini kullanmışlardır.

Cloppet ve Boucher (2008) çalışmalarında, segmentasyon örtüşen/toplayan çekirdekleri için su havzası algoritmasını kullanmışlardır.

Aktif Kontur Modelleri (ACM), piksel değerlerinin gradyan ve dağılımı gibi şekil ve görüntü özelliklerini birleştirir. Segmentasyonun performansı, başlangıç noktalarının (seed point) seçimine bağlıdır. Cosatto vd. (2008) çalışmalarında, çekirdek boyutunu ve çekirdeklerin pleomorfizmini ölçmek için bir ACM yöntemi önermişlerdir. Yöntem, çekirdeklerin sınırını çıkarmak için DoG filtreleme, Hough dönüşümü ve ACM arasındaki farktan oluşur. % 90 doğruluk iddia etmişlerdir.

Huang ve Lai (2010) çalışmalarında, hepatoselüler karsinom histopatoloji görüntülerinde segmentasyonu çalıştırmak için havza algoritması ve ACM'yi birleştirmişlerdir. İlk olarak, morfolojik işlemler kullanılarak gürültü giderilir. Ardından, kenarları tespit etmek için su havzası dönüşümü uygulamışlardır ve çekirdeklerdeki konturları sıgırmak için ACM uygulamışlardır.

Dalle vd. (2009), kutupsal koordinatlarda görüntünün gradyanından yararlanan yeni bir yöntem önermişlerdir. Başlangıçta çekirdeklerin tespiti eşikleme ve morfoloji yöntemleriyle yapmışlardır. Tespit edilen her çekirdek merkezinin parçası (patch) yaması kutupsal koordinatlara dönüştürmüşlerdir. Daha sonra, iki karesel bir filtre kullanılarak gradyanlar elde etmişlerdir. Bu yöntem ile % 92,16 doğruluk elde edildiği rapor edilmiştir.

2.3 Graf ve Graf Kesim Modellerine Dayalı Çekirdek Segmentasyonu

Graf tabanlı modeller, değişkenler arasındaki koşullu bağımlılığı ifade eder. Graf tabanlı modeller, farklı piksel yoğunluklarında veya farklı morfolojik ilişkilerde görüntülerin ayrık modellemesi gibi farklı yaklaşımlarla kullanılabilir. Ta vd, (2009) çalışmalarında, graf düzenlileştirmeye dayalı bir yöntem önermiştir. Voronoi diyagramları kullanılarak, meme kanseri histopatoloji görüntüleri için bir segmentasyon şemasını önermişlerdir. Önerilen yöntem ve k-ortalamları ile Bayes

sınıflandırması arasında karşılaştırma yapmışlardır ve sırasıyla % 93,6 ve % 96,4 doğruluk bulduklarını rapor etmişlerdir.

Al-Kofahi vd. (2010) çalışmalarında, Graf Kesimlere (Gcuts) dayalı çekirdek segmentasyon yöntemini önermişlerdir. Histopatoloji görüntüleri, Gcuts tabanlı ikili yaklaşım kullanılarak ön planda çıkarılmıştır. Poisson dağılımına dayalı enerji fonksiyonu, komşu piksellerle uzamsal ilişkiyi yakalamak için en aza indirilmiştir. İkileştirme işleminden sonra, her çekirdeğin başlangıç noktası (seed point), Gauss filtresinin çok ölçekli Laplacian ve mesafe haritasına dayalı ölçek seçimi kombinasyonu ile tespit edilmiştir. Bu noktalar, segmentasyon işlemi için temel olarak kullanılmıştır. 25 histopatoloji görüntüsü içinde 7400 çekirdek üzerinde % 86 doğruluk olduğunu bulmuşlardır. Düşük segmentasyon, yüksek derecede kümelenmiş çekirdekler durumunda elde edildiği rapor edilmiştir.

CNN tabanlı yöntemler, tıbbi görüntü segmentasyon problemlerinin çoğunda başarılı sonuçlar verir. Segmentasyon problemleri için farklı CNN yaklaşımları vardır. İlk yaklaşım, görüntüden değişik renk gösteren küçük bölgelerin yani lekelerin çıkarılması ve her lekenin bir CNN sınıflandırıcısı ile sınıflandırılmasıdır. Bu yöntem iyi sonuçlar vermektedir, ancak gereksiz hesaplama anlamına gelen örtüşen lekeler nedeniyle performansı düşüktür. Diğer bir yaklaşım Tamamen Evrişimli Ağ Yaklaşımıdır (FCN) (Long vd., 2015). Temel olarak FCN, toplu sınıflandırma yaklaşımıyla aynı fikri kullanır. Lekeleri kayan pencere yaklaşımıyla çıkarılması, evrişim işlemi olarak yazılabilir. FCN'de, CNN sonunda tamamen bağlı katmanlar yerine evrişim katmanları kullanılır. Çıktı, girdi ile aynı boyuta ve sınıf sayısı ile aynı derinliğe sahiptir. Bu şekilde her pikselin sınıflandırılması ayrı (sparsely) yapılabilir.

Ronneberger vd. (2015) çalışmalarında, tıbbi görüntü segmentasyonu için piksel bazında kayıp olan U-Net adlı bir kodlayıcı-kod çözücü CNN önermiştir. Bu mimaride, FCN'lere benzer şekilde, tamamen evrişimli ağ yaklaşımı kullanılmaktadır. Temel fark, alt örnekleme-yukarı örnekleme yönteminin kullanılmasıyla, düşük düzey ve yüksek düzey özelliklerin birlikte kullanılmasıdır. Benzer bir yaklaşım, Çiçek vd. (2016) tarafından 3D verilerine uygulanmıştır. Çalışmalarında çapraz entropi kaybı yerine Dice loss'u kullanmışlardır.

Cireşan vd. (2013), meme histolojisi görüntülerinde mitoz bölünmeyi saptamak için derin maksimum havuzlamalı evrişimli sinir ağlarını kullanmışlardır. Ağlar, bağlam olarak piksel üzerinde ortalanan bir yama kullanılarak görüntülerdeki her pikseli sınıflandırmak için eğitmişlerdir.

Derin öğrenme yöntemlerini kullanarak çekirdek segmentasyonu ile ilgili çalışmalar çoğunlukla denetlenir. Cruz-Roa vd. (2013), H&E boyalı bazal hücreli karsinom histopatoloji görüntülerinin segmentasyonu için evrişimli bir otomatik kodlayıcı yaklaşımı kullanmışlardır. Daha sonra ağ çıkışına basit son işlem uygulamışlardır. Yaklaşımları, diğer yarışmacıları önemli bir farkla geride bırakarak ICPR 2012 mitoz tespit yarışmasını kazanmıştır.

Diğer bir çalışma, nöroanatominin merkezi bir sorununa, yani Elektron Mikroskobu (EM) görüntü yığınlarında gösterilen nöronal yapıların otomatik segmentasyonu üzerinedir (Ciresan vd., 2012). Bu, 3B beyin yapısını ve bağlanabilirliğini verimli bir şekilde haritalamak için gereklidir. Biyolojik nöron zarlarını segmentlere ayırmak için piksel sınıflandırıcı olarak özel bir tür derin yapay sinir ağı kullanmışlardır. Her pikselin (zarlı veya zarsız) etiketi, üzerinde ortalanan kare bir penceredeki ham piksel değerlerinden tahmin edilmiştir. Giriş katmanı, her pencere pikselini bir nörona eşler. Bunu, 2B bilgiyi koruyan ve artan soyutlama seviyeleriyle özellikleri çıkaran bir dizi evrişimsel ve maksimum havuzlama katmanları takip etmektedir. Çıktı katmanı, her sınıf için kalibre edilmiş bir olasılık üretir. Derin öğrenme yöntemleri kullanılarak çekirdek segmentasyonu ile ilgili çalışmalar çoğunlukla denetlenmektedir.

Cruz-Roa vd. (2013), H&E ile boyanmış bazal hücreli karsinom histopatoloji görüntülerinin segmentasyonu için evrişimli bir otomatik kodlayıcı yaklaşımı kullanmışlardır.

Malon ve Cosatto (2013) çalışmasında, mitoz tespiti gerçekleştirmek için şekil ile ilgili özellikleri CNN ile birleştiren bir yöntem önermişlerdir.

Wang vd. (2014), mitoz algılama problemi için CNN'lerin topluluğunu ve el yapımı özellikleri kullanmışlardır.

Ferrari vd. (2015), kültür plakasından bakteri kolonisini saymak için CNN bazlı bir leke sınıflandırıcısı kullanmışlardır.

Shkolyar vd. (2015) çalışmalarında, mitozu saptamak için leke sınıflandırıcı kullanmıştır.

Song vd. (2015), sitoplazma ve çekirdeklerin segmentasyonu için çok ölçekli CNN ve graf segmentasyon yöntemini önermişlerdir.

Xie vd. (2015), ofset vektörlerini oylamayı ve çekirdek tespiti gerçekleştirme güvenliğini öğrenen bir CNN modelini benimsemiştir.

Akram vd. (2016), hücre sınırlayıcı kutu önerisinde FCN ve segmentasyon için CNN kullanmışlardır.

Albarqouni vd. (2016) çalışmasında, CNN'ler için bir kalabalık arama katmanı kullanmışlardır ve H&E boyalı veriler üzerinde çekirdek tespiti gerçekleştirmişlerdir. Bauer vd. (2016), IHC boyalı çekirdek verilerinde CNN tabanlı yama sınıflandırıcı kullanmışlardır.

Hao vd. (2016), mitoz tespiti için derin regresyon ağını kullanmışlardır.

Janowczyk vd. (2018) çalışmalarında, H&E boyalı çekirdek verilerinde segmentasyon gerçekleştirmek için çözünürlüğe uyarlanabilir derin hiyerarşik öğrenme şemasını sunmuşlardır. Kashif vd. (2016) çalışmalarında, çekirdeklerin tespiti için CNN ve el yapımı özelliklerin bir kombinasyonunu kullanmışlardır. Mao ve Yin (2016), mitoz tespiti gerçekleştirmek için leke dizisi sınıflandırması için hiyerarşik CNN'ler önermişlerdir. Mishra vd. (2016), mitokondri sınıflandırması için CNN tabanlı leke sınıflandırıcı kullanmışlardır. Phan vd. (2016), Hep2 hücrelerinin sınıflandırılması için transfer öğrenmeyi kullanmışlardır. Sirinukunwattana vd. (2016), çekirdekleri tespit etmek ve sınıflandırmak için mekansal kısıtlamalar kullanarak yerel olarak hassas CNN'yi sunmuşlardır.

Veta vd. (2016) çalışmalarında, segmentasyon yapmadan çekirdek alanını doğrudan ölçmek için CNN tabanlı bir yöntem kullanmıştır. Wang vd. (2014), sınıflandırmanın ortak hücre tespiti için iki CNN'nin bir kombinasyonunu kullanmışlardır. Xie vd. (2018) çalışmalarında, çekirdekleri tespit etmek ve saymak için tamamen evrişimli bir regresyon ağı kullanmışlardır.

Xing vd. (2016) çalışmalarında, H&E ve IHC boyalı histopatoloji verileri üzerinde segmentasyon gerçekleştirmek için CNN ile birlikte seçim tabanlı şekil modeli önermişlerdir. Xu vd. (2016), çekirdek tespiti için Yığılmış Seyrek Otomatik Kodlayıcıları (SSAE) kullanmışlardır. Yang vd. (2016), yinelemeli bir k-terminal kesme algoritması ile FCN önermişlerdir.

Son zamanlarda, üretken derin öğrenme modelleri büyük ilgi görmüştür. Üretken Çekişmeli Ağlar (GAN), Değişken Otomatik Kodlayıcılar (VAE) ve bunların varyantları gibi mimariler, bilgisayarla görmedeki birçok sorunu çözmek için kullanılmıştır (Kingma ve Welling, 2013; Goodfellow vd., 2014).

Üretken modellerle çözülen sorunlardan biri, görüntüden görüntüye çeviri olarak adlandırılır. Sorun, bir görüntünün orijinal yapısını veya anlamını korurken, bir görüntünün orijinal etki alanından başka bir etki alanına (stilini değiştirme, görsel özellikler ekleme veya silme vb.) otomatik olarak dönüştürülmesidir

Farklı üretken modelleme yaklaşımları vardır. Hu vd. (2019) çalışmalarında, histopatoloji görüntülerinin hücre düzeyinde görsel temsilini öğrenmek için üretken karşıt ağları kullanmışlardır. Üretken modellerle sınıflandırma, segmentasyon ve saptamanın denetimsiz bir şekilde yapılabileceğini gösterdiler. Han vd. (2019) çalışmalarında, çekirdeklerin kalabalıklaşması ve dokunması, çekirdeklerin üst üste binmesi ve çekirdeklerin şekil ve boyut varyansları gibi kötü koşullar altında 3B görüntü hacimleri için GAN'ı kullanmışlardır. Ihle vd. (2019) çalışmalarında, segmentasyon haritaları oluşturmak için görüntülerin histogramını kullanan GAN tabanlı bir segmentasyon ağı önermişlerdir. Önerilen yöntem, üretilen ve gerçek örnekleri ayırt etmek yerine, oluşturulan ve gerçek görüntülerin histogramlarını karşılaştırmaktadır. Hou vd. (2017), histopatoloji görüntülerinin arka planını oluşturmak için GAN metodunu kullanmışlardır. Çekirdek oluşturmak için rastgele genişleme kullanmışlar ve uygulamışlardır. Xu vd. (2019) çalışmalarında, H&E boyalı histopatoloji görüntülerini IHC ile boyanmış görüntülere dönüştürmek için CycleGAN'ı sunmuşlardır. Shaban vd. (2019) çalışmalarında, boyama işleminin neden olduğu renk farklılıklarını normalleştirmek için CycleGAN kullanan bir yöntem önermişlerdir.

3. MATERYAL VE METOD

Kümeleme, belirli bir şekilde benzer olan bir veri kümesidir. Heterojen verilerin benzer özelliklere dayalı olarak birkaç kümeye doğal sınıflandırılmasına da kümeleme denir. Kümeleme genellikle veri madenciliğinde ilk adım olarak adlandırılır ve diğer işlemlerden önce kayıtlara analiz için başlangıç noktası olarak bir grup ilgili kaydı belirlemek için uygulanır. Kümelemenin amacı, mevcut verileri birkaç gruba bölmektir ve bu bölmede farklı grupların verileri birbirinden olabildiğince farklı olmalı ve bir gruptaki veriler çok benzer olmalıdır.

Bu bölümde, kümeleme yöntemi sınıflandırma yöntemi ile karşılaştırıldıktan sonra farklı kümeleme yöntemleri tanıtılmış ve son olarak bu araştırmanın dayandığı Bulanık c-Ortalamlar algoritması açıklanmıştır.

3.1 Bulanık Mantık ve Karar Verme

Karar vericiler hangi koşullarda ve hangi boyutta karar verirlerse versin, bu işlevleri belirsizlik ortamında yerine getirmelidirler. Verilen kararların doğruluğu, bu belirsizliğin riske dönüşebileceği ölçüde sağlanacaktır. Ancak, karar vericiler klasik bilimsel yaklaşımı ve karar verme sürecine dahil olan yöntemleri kullanıyorsa, ortaya çıkan kararlar iyi - kötü, güzel - çirkin, doğru - yanlış, evet - hayır, siyah - beyaz veya 0-1 olacaktır. Ancak gerçek hayat, mutlak ayrıma dayalı değildir. Diğer bir deyişle, mutlak siyah ve mutlak beyazda binlerce gri tonun varlığı unutulmamalıdır.

Bu noktada genel olarak belirsizliğin nasıl öngörülebileceği ve nasıl karar verme süreçlerinin bir parçası haline getirilebileceği üzerine çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların sonunda alternatif bilimsel yaklaşım fikri ortaya konulmuştur. Bulanık mantık kavramı ilk olarak Zadeh (1965) tarafından belirsiz ifadelerin matematiksel ifadesiyle ortaya atılmıştır.

Klasik mantık ile bulanık mantık arasındaki temel farklar Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Klasik mantık ve bulanık mantık arasındaki temel farklar

Klasik Mantık	Bulanık Mantık
A değil veya A	A değil veya A
Tamamen	Kısmen
Hepsi veya Hiçbiri	Belirli derecelerde
0 veya 1	0 ile 1 arasında süreklilik
İkili Birimler	Çıkarım Birimleri

Zadeh (1965)'e göre bulanık mantık çok değişkenlidir. Klasik mantığın 0-1 önermelerine karşı, bulanık mantık üç veya daha fazla önermeden oluşur.

Bulanık mantığın temel özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

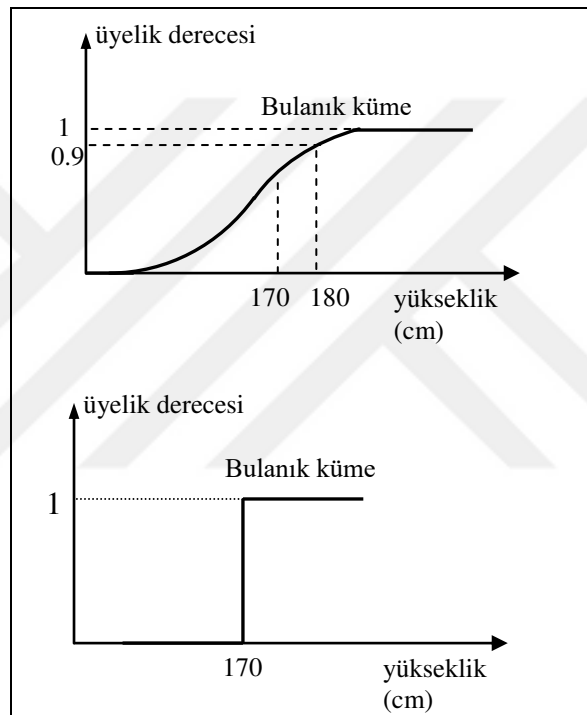
- Sözlü ifadelere sahip olmak (dil-dil-değişken gibi-doğru, doğruluk çok doğru değişken, -az doğru),
- Kuralların geçerliliği kesin değil, yaklaşık çıkarım kuralları,
- Her kavramın bir derecesine sahip olmak,
- Her mantıksal sistemi bulanıklaştırmak,
- Bulanık mantıkta bilginin, bulanık kısıtların değişkenlerinin esnekliği veya denkliliği ile yorumlanması.

Mantıksal mantık teorisi, problemi ayırmak yerine, problemi kümeleme veya sınıflandırma olarak değerlendirir. Bulanık teori yaklaşımı sayesinde problemle ilgili bilgiler doğal bir problem olarak ifade edilebilir ve birçok mühendislik probleminde ve karar verme problemlerinde önemli kolaylıklar sağlar.

Bulanık küme teorisi: Veri kümeleri, sınırları açıkça ayırmadan bir grup veya küme olarak tanımlanır. Klasik bir küme, ayrık veya sürekli öğelerden oluşan bir koleksiyondur. Klasik bir evrensel kümede, elemanlar "üye" veya "üye değildir" olarak tanımlanır.

Klasik küme teorisinde sınırlar kesin olarak çizilir ve öge bu iki koşuldan herhangi biri tarafından tanımlanır. Ancak bulanık küme teorisinde eleman, elemanın üye olması veya üye olmaması olarak belirlenir. Üyelik fonksiyonu, bulanık bir kümedeki bir üyenin derecesi üyelik işlevi ile gösterilir.

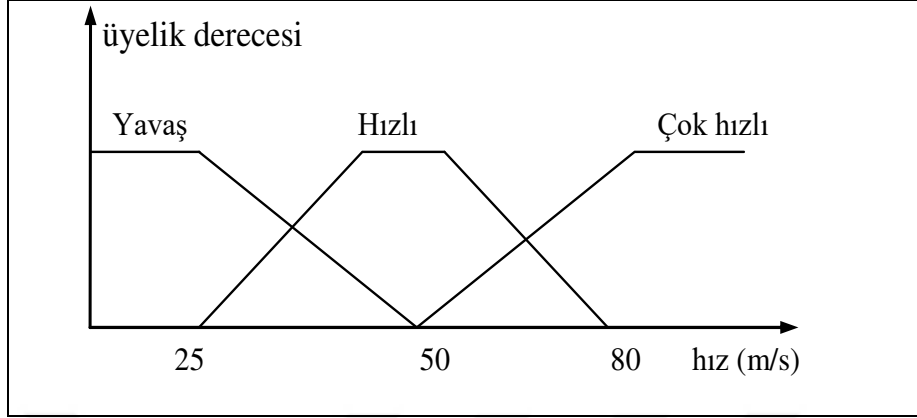
Üyelik işlevi ve derecesi örnek olarak gösterilirse, kısa ve uzun kavramlarının üyelik düzeyleri bulanık küme teorisine göre belirlenir. Klasik ve bulanık küme Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Klasik ve bulanık küme

Üyelik fonksiyonlarına sahip belirli bir kümede, bulanıklaştırma (fuzzifikasyon) adı verilen işlem, öğelerin dereceleri belirlenerek gerçekleştirilir. Diğer bir deyişle, problemin kesin verileri bu üyelik fonksiyonları yardımıyla bulanık değerlere dönüştürülür ve bu süreç bulanık mantıkla modellemenin ilk adımıdır. Literatürde modelleme için farklı üyelik fonksiyonları kullanılmaktadır. Bunlar üçgen, yamuk ve gauss üyelik fonksiyonlarıdır. Bulanık mantık yönteminin diğer klasik yöntemlere göre en büyük avantajlarından biri sayısal değerler yerine avantajlı kavramsal ifadeler kullanabilmeleridir. Örneğin, günlük yaşamda "yavaş", "hızlı" ve "çok hızlı" gibi ifadeler kullanılarak hız ifadesi gruplandırılmıştır. Bu kavramsal değişkenler

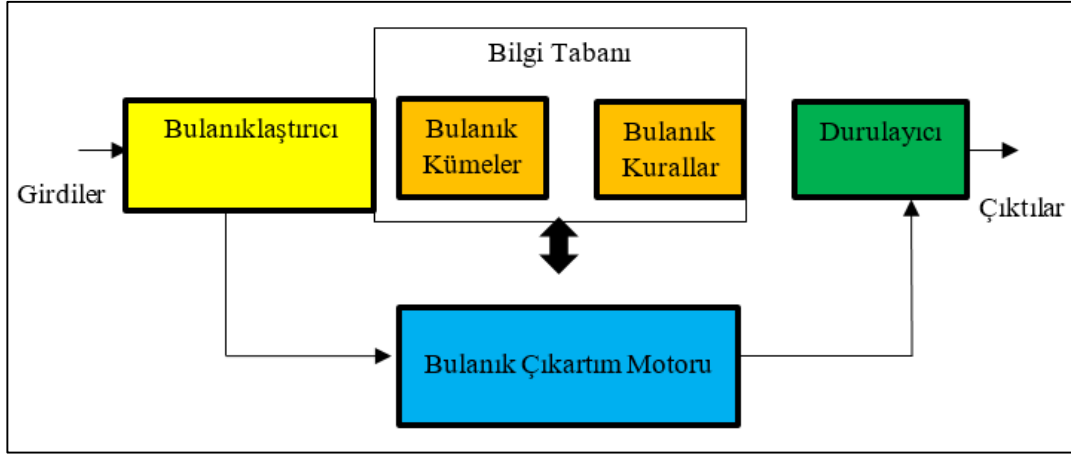
kullanılarak bulanık modellemenin ikinci adımı olan bulanık kurallar oluşturulur (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Bulanık mantık üyelik fonksiyonu

Bulanık mantık ile modelleme yaparken ikinci adım bulanık kurallar oluşturmaktır. Bulanık kurallar, giriş ve çıkış değişkenleri arasındaki bağlantı olarak tanımlanır. Bulanık kural, öncü terimlerinden ve sonuç terimlerinden oluşur. Üyelik fonksiyonlarının ve kavramsal ifadelerin kullanılmasıyla bulanık modellemede insan düşüncesi ve çıkarım mekanizması yakalanır.

Bulanık akıl yürütme ve bulanık kurala dayalı ve temelde üç kavramsal bileşenden oluşan kural tabanlı sistem, bulanık çıkarım sistemi olarak tanımlanır. Bu kavramsal bileşenler; Bulanık IF-THEN kurallarının toplamından oluşan kural tabanı, üyelik derecelerini tanımlamada kullanılan veri tabanı ve sistem girdi ve çıktılarından kuralların toplanmasına ve uygun sonuçların üretilmesine hizmet eden çıkarım mekanizmasıdır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Bulanık mantık çıkarma sisteminin genel yapısı

3.2 Bulanık Kümeler ve Üyelik Fonksiyonları

Bulanık mantık, sayıların komşuluğu felsefesine dayanmaktadır. Karar sürecinde bir durum sayı ile ifade edilmişse, bu sayının gerçekleşmesinde durumun kabul edilebilirliği sağlanır. Ancak söz konusu sayıya yakın rakamlar karar sürecinin bir parçası olarak algılanmayacaktır. Bununla birlikte, bu sayıların belirli bir güven katsayısında farklı popülasyonların üyeleri olduğunu öne sürmek istatistiksel olarak yanlış olacaktır. Örneğin, bir makinede işlenen bir parçanın sıcaklığı 39 °C'ye ulaşırsa ve makine bakım sürecini başlatırsa, belki de sıcaklığın 36 °C'ye ulaşması aynı bakım sürecini başlatmak için bir ön koşul olarak kabul edilebilir. Bu durumda, aynı temel amaca hizmet eden komşu sayılardan söz etmek mümkündür.

A $R \in (-\infty, +\infty)$ söz konusu kümenin $\mu_A(x)$ bir üyesiyse, üyelik işlevi $R \rightarrow [0,1]$ aralığında gerçekleşir

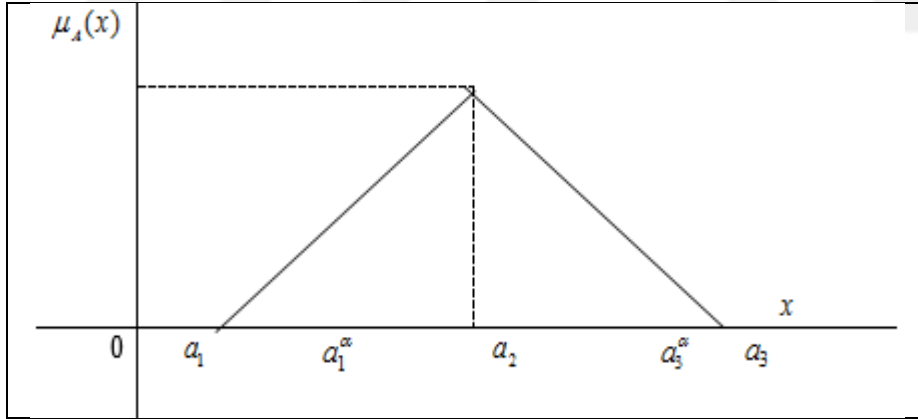
Diğer bir deyişle, A grubu $A = [a_1, a_3]$ üyelik fonksiyonu $\mu_A(x)$ tarafından genel aralık formül (3.1) ile denklemleri ile gösterilebilir.

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 0, & x < a_1 \\ 1, & a_1 \leq x \leq a_3 \\ 0 & x > a_3 \end{cases} \quad (3.1)$$

Üyelik fonksiyonları genel olarak üçgen üyelik fonksiyonları ve yamuk üyelik fonksiyonları olmak üzere iki başlık altında incelenir: Üçgen üyelik fonksiyonu, (3.2) denklemleri ile tanımlanmıştır.

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 0, & x < a_1 \\ \frac{x - a_1}{a_2 - a_1}, & a_1 \leq x \leq a_2 \\ \frac{a_3 - x}{a_3 - a_2}, & a_2 \leq x \leq a_3 \\ 0, & x > a_3 \end{cases} \quad (3.2)$$

Formül grubunun güvenilir olması için $A = (a_1, a_2, a_3)$ olmalıdır. Burada a_2 normal üyelik değeridir. Bu noktada, bulanık bir katsayıya (α) göre, buna yakın değerlerin bu değere yüklenen anlamla gösterilebileceği varsayılır. Başka bir deyişle belirsizlik, dağılım ile varsayılabilen veya bulunabilen bir katsayı sayısı ile tolere edilebilir. Bu durum Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4 Merkezi bölgenin bölümü

a_2 sayısı normal değeri oluşturan aralığın üst ve alt sınır değerleri ise, bulanık mantığın değeri terminolojide a_1^α ve a_3^α kesme katsayısı olarak adlandırılır. Başka bir deyişle aralıktaki tüm sayılar, normal değerle aynı anlama gelir. a_1^α ve a_3^α değerleri (3.3) ve (3.4) denklemi ile bulunabilir.

$$\frac{a_1^\alpha - a_1}{a_2 - a_1} = \alpha \quad (3.3)$$

$$\frac{a_3 - a_3^\alpha}{a_3 - a_2} = \alpha \quad (3.4)$$

(3.3) ve (3.4) denklemlerinde $A_\alpha = [a_1^\alpha, a_3^\alpha] \forall \alpha \in [0,1]$ için a_1^α aralığı oluşturulabilir.

a_1^α ve a_3^α değerleri (3.5) ve (3.6) denklemleri ile verilebilir.

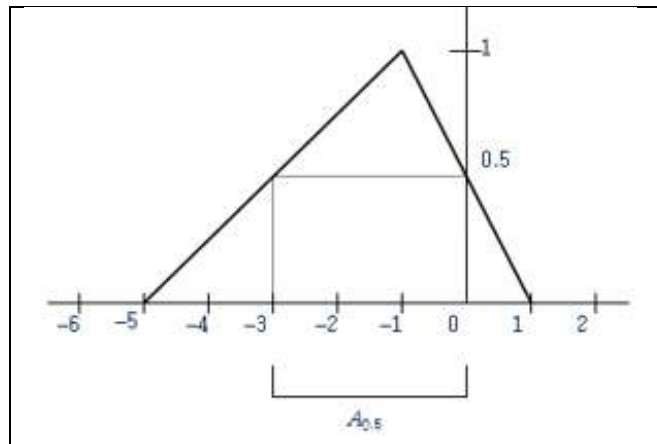
$$a_1^\alpha = \alpha(a_2 - a_1) + a_1 \quad (3.5)$$

$$a_3^\alpha = a_3 - (a_3 - a_2)\alpha \quad (3.6)$$

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 0, & x < -5 \\ \frac{x+5}{4}, & -5 \leq x \leq -1 \\ \frac{1-x}{2}, & -1 \leq x \leq 1 \\ 0, & x > 1 \end{cases} \quad (3.7)$$

Örneğin, bir dizi üçgensel bulanık mantık sayıları $A = (-5, -1, 1)$ olsun, bu durumda formülden, (3.2) üyelik fonksiyonu bulunur. Karar vericide kesme katsayısı (α) 0,5 olarak bulunursa, (3.5) ve (3.6) formüllerinden -1 normal değerinin komşuları $a_1^{0.5} = -3$ and $a_3^{0.5} = 0$ olarak bulunacaktır.

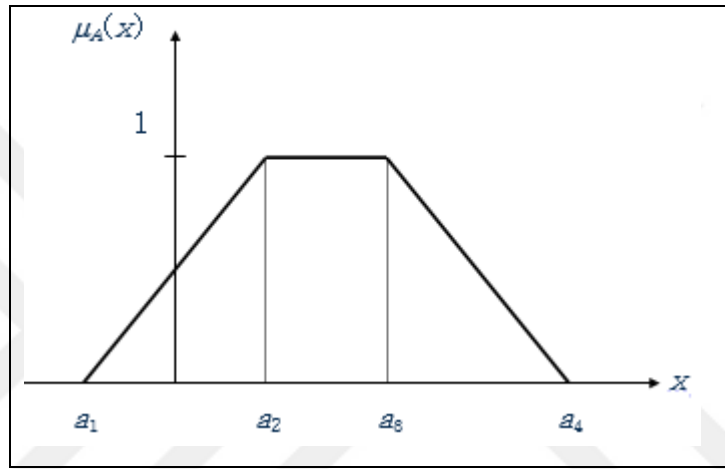
Bulanık mantık sayılar kümesinde $A = (a_1, a_2, a_3, a_4)$, normal kabul edilen iki değer varsa, bu durumda üyelik fonksiyonu yamuk üyelik fonksiyon tipinden oluşacaktır. Yamuk üyelik fonksiyonu formül (3.7)'de gösterilmiştir.



Şekil 3.5 $A = (-5, -1, 1)$ kümesinin komşusu

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 0, & x < a_1 \\ \frac{x - a_1}{a_2 - a_1}, & a_1 \leq x \leq a_2 \\ 1, & a_2 \leq x \leq a_3 \\ \frac{a_4 - x}{a_4 - a_3}, & a_3 \leq x \leq a_4 \\ 0, & x > a_4 \end{cases} \quad (3.7)$$

Bu çevre Şekil 3.6'daki gibi oluşturulacaktır.

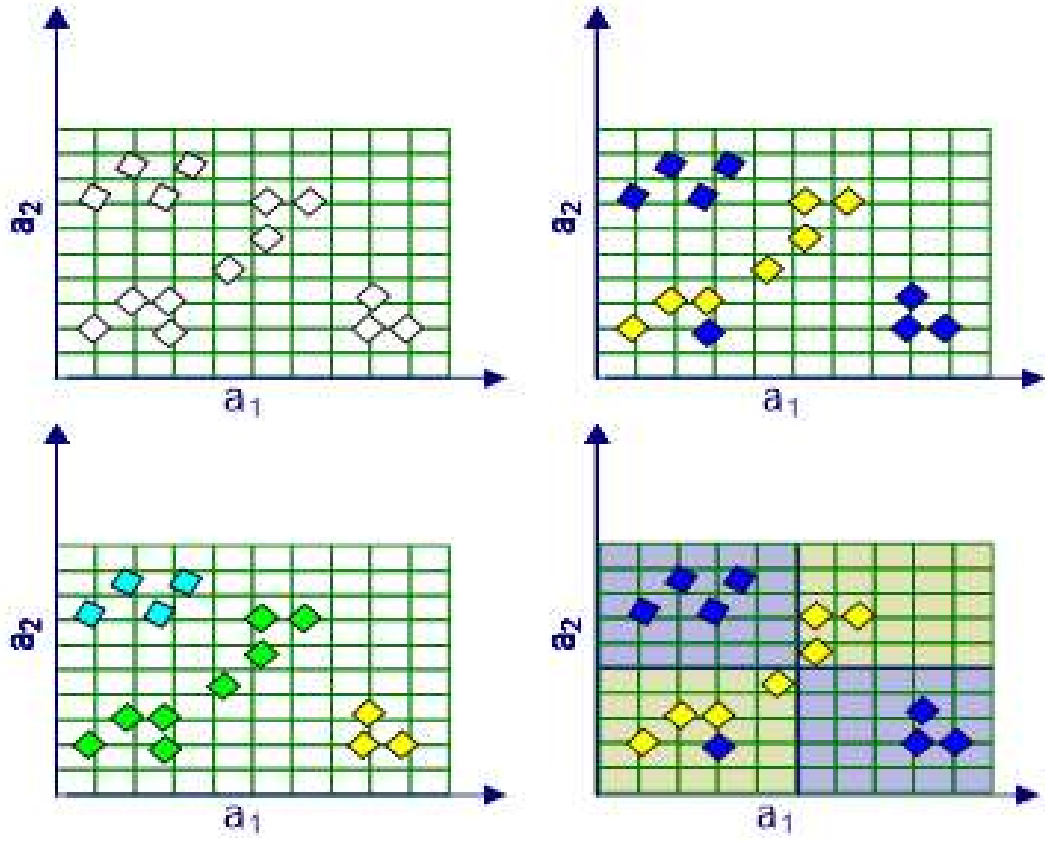


Şekil 3.6 Yamuk sayı komşuluğu

Bulanık mantığa dayalı bulanık denetleyicilerin başlıca avantajları, zayıf noktaları ve eleştirileri aşağıda açıklanmıştır.

3.3 Bilgi Kümelemesi

Genel olarak öğrenme, gözetimli öğrenme ve gözetimsiz öğrenme olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Denetimli öğrenmede, kategoriler baştan belirlenir ve her eğitim verisi belirli kategorilere atanır. Eğitim sırasında eğitim verilerine ek olarak öğrenciye bilgi veren bir gözlemci olduğu söylenmektedir. Ancak denetimsiz öğrenmede, öğrenen için eğitim verileri dışında hiçbir bilgi mevcut değildir ve veriler içinde belirli bir yapıyı aramak zorunda olan öğrencidir. Kümeleme, denetimsiz öğrenmede en önemli konu olarak kabul edilebilir. Şekil 3-7 (a), veriler arasındaki benzerlik kriterine dayalı olarak bilgi kümelemesini gösterir ve Şekil 3-7 (b), önceden belirlenmiş sayıda sınıfa göre bilgilerin sınıflandırılmasını gösterir.



Şekil 3.7 Kümeleme ve sınıflandırma farklılıkları

3.4 Resim Segmentasyonu

Segmentasyon, dijital görüntü işleme ve bilgisayarla görmenin bir dalıdır. Belirli bir homojenlik kriterine göre komşu pikselleri veya vokselleri birleştirerek içerikle ilgili bölgelerin oluşturulmasına segmentasyon denir.

3.4.1 Sınıflandırma

Makine görme sürecinde, segmentasyon genellikle görüntü analizinin ilk adımıdır ve görüntü ön işlemeden sonra gelir. Süreç aşağıdaki gibi verilebilir:

Olay yeri → görüntü elde etme → görüntü ön işleme → segmentasyon → özellik çıkarma → sınıflandırma → ifade

Her piksel en az bir segmente atandığında tam segmentasyondan söz edilir. Çakışmasız segmentasyon durumunda, her piksel en fazla bir bölüme atanır. Her pikselin tam ve

üst üste binmesiz segmentasyonu, bir bölümle çok yakından ilişkilidir. Her bölüm bitişik bir alan oluşturuyorsa, segmentasyon bitişik olarak adlandırılır.

3.4.2 Prosedür

Birçok otomatik segmentasyon yöntemi bilinmektedir. Temel olarak, genellikle piksel, kenar ve bölge odaklı süreçlere ayrılırlar. Ayrıca, nesnelerin belirli bir şeklinin varsayıldığı model tabanlı yöntemler ile nesnelerin iç homojen yapısının da dikkate alındığı doku tabanlı yöntemler arasında bir ayrım yapılır.

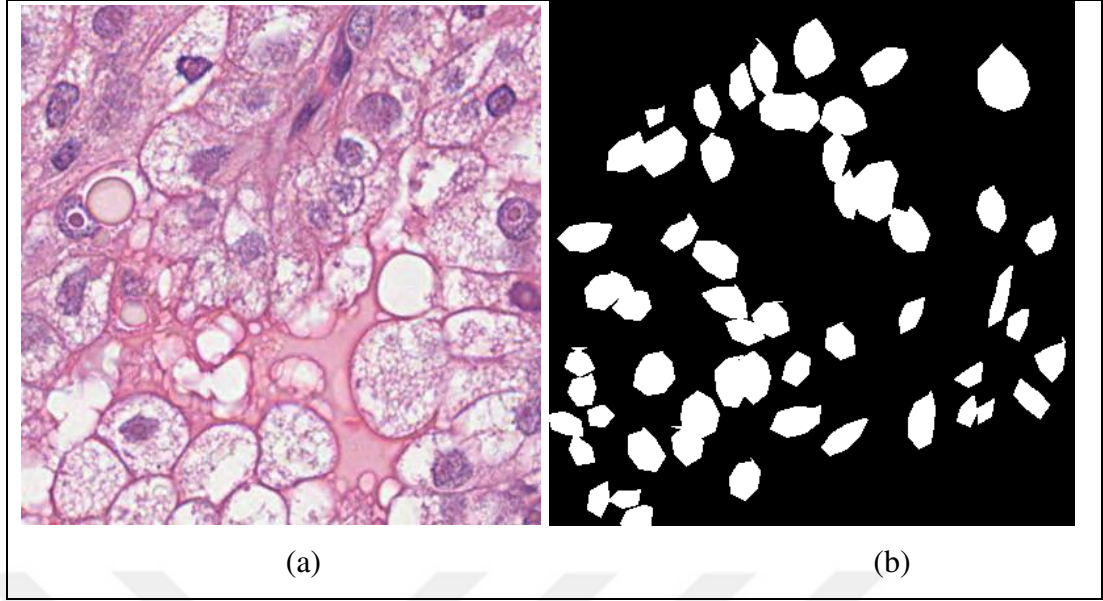
Prosedürler arasındaki sınırlar genellikle akıcıdır. Daha iyi sonuçlar elde etmek için farklı yöntemleri de birleştirebilir. Elbette, segmentasyon otomatik olmayan bir süreçte de gerçekleştirilebilir, yani bir kişi segmentasyonu yapar. Otomatik işlemler mükemmellikten uzak olduğu için yarı otomatik işleme imkanı da vardır.

3.4.3 Piksel Tabanlı Yöntemler

Piksel odaklı yöntemler, her bir pikselin belirli bir segmente ait olup olmadığına karar verir. Segmente edilmiş her nesne, ikilileştirilmiş piksellerin çalışma uzunluğu kodlamasıyla tanımlanır.

Segmente edilmiş her nesne, ikilileştirilmiş piksellerin çalışma uzunluğu kodlamasıyla tanımlanır. Binarizasyon, bir segmentasyonun ön aşamasıdır. İkileştirme, segmentasyonun ön aşamasıdır. En yaygın ikileştirme yöntemi kesinlikle eşik değeri yöntemidir. Bu yöntem, en iyi histogram kullanılarak belirlenen bir eşik değerine dayanır.

Resim segmentasyonuna örnek Şekil 3.8'de gösterilmiştir.



Şekil 3.8 a) orijinal görüntü, b) ikilileştirmeden sonra eşik değeri

Resimde, arka plan siyah nesneden daha açık renktedir. En basit durumda, ikilileştirmenin eşik değeri, görüntüdeki en koyu ve en açık gri değerinin ortalama değerinden kaynaklanır. Segmentasyon genellikle sınıflandırmanın ilk aşamasıdır.

3.4.4 Kenara Yönelik Yöntemler

Bu işlemde görüntüde kenarlar veya nesne geçişleri aranır. Çoğu algoritma henüz kapalı uç kısımları sağlamamaktadır; bunların nesneleri çevrelemeleri için önce diğer süreçlerle birleştirilmesi gerekir. Bir algoritmanın sonuçları çokgenler (veya çizgiler veya özel durumlarda eğriler) olabilir, ancak bazı işlemler kenarları farklı renklerde pikseller olarak da değiştirir. OpenCV yazılımıyla, her bir segmente edilen nesne çevreleyen bir çokgen ile tanımlanır. Segmentasyon, bir görüntüyü bir ön plan düzlemine ve bir arka plan düzlemine bölmek için de kullanılabilir (Xu vd., 2019). Sobel operatörü ve Laplace operatörü gibi yöntemlerin yanı sıra, gradyan aramasıyla bir kenara ait pikseller bulunabilir. Ancak bir kural olarak, bunlar başlangıçta hala zayıftır ve kenar izleme algoritmalarıyla tamamlanmaları gerekir. Görüntü segmentasyonu için Mortensen ve Barret (1998) çalışmalarında, Akıllı Makas (Intelligent Scissors) adlı yeni, etkileşimli bir araç sunmuştur.

Tutarlı bir nesne silueti veya en azından kenar piksellerden kenar dizileri oluşturmak için popüler bir yöntem, canlı tel yöntemidir. Fikir, başlangıçtan varış noktasına kadar

en uygun rotayı belirleyen bir navigasyon sistemi ile net bir şekilde söylenebilir. Segmentasyon bağlamında, optimum başlangıç ve hedef arasındaki yolun her zaman en güçlü kenar pikselleri aştığı anlamına gelir. Optimal rota seçimi, bilgisayar biliminde standart bir sorundur ve örneğin kapsamlı bir arama ile çözülebilir (Gonzalez vd., 2004). Bir diğer iyi bilinen süreç, gri ölçekli görüntülerde çalışan ve her zaman kapalı kenarlar sağlayan su havzası dönüşümüdür. Diğer yöntemler paralel ve sıralı kenar çıkarma, optimum kenar arama, aktif şekil modelleri ve yılan modelleridir.

3.4.5 Bölge Odaklı Prosedürler

Bölgeye yönelik yöntemler, nokta kümelerini bir bütün olarak ele alır ve bağlantılı nesneleri bulmaya çalışır. Bölge büyütme, bölge bölme, piramit bağlama ve bölme ve birleştirme gibi yöntemler sıklıkla kullanılır.

Matematiksel olarak daha zor olan görüntü bir piksel matrisi olarak anlaşılamaz, ancak örneğin birim kareyi renk uzayına eşleyen sürekli bir fonksiyon olarak anlaşılabilir. (Örneğin, gri tonlamalı bir görüntü için $u_0: [0; 1]^2 \rightarrow \mathbb{R}$).

Enerji yöntemleri, görüntünün olası her segmentasyonuna gerçek bir enerji değeri (enerji fonksiyonlarından minimum olanını) atar ve u segmentasyonu altındaki enerji fonksiyonlarından minimum olanı alır. Uygulama alanına bağlı olarak farklı enerjiler kullanılabilir.

Gonzalez vd. (2004); Lézoray ve Grady (2012)'nin önerileri:

- Segmentasyon ve orijinal görüntü arasındaki fark, e.g. $\int (u - u_0)^2$.
- Bireysel segmentasyon alanları arasındaki C kenarının uzunluğunun bir ölçüsü, örneğin $\mathcal{H}^2(C)$, segmentasyon kenarının uzunluğu olarak iki boyutlu Hausdorff boyutudur.
- Segmentasyon alanlarının sabit yoğunluğa sahip olması gerekmiyorsa, yoğunluk farklarının bir ölçüsünün olası çözüm yöntemleri şunlardır:

- Sürekli modele dayalı olan ancak yine de ayrık bir algoritma ile sonuçlanan graf kesim yöntemleri.
- Kısmi diferansiyel denklemin bir çözümü olarak enerji fonksiyonunda bir azalma sağlayan varyasyon yöntemleri.

İlki şu anda gerçek zamanlı (30 fps) daha küçük görüntüler için uygundur, ancak maksimum piksel doğruluğu sunar. Varyasyon yaklaşımı ise alt piksel doğruluğuna da izin verir. Bu, özellikle ayrık işlemlerle her zaman merdiven efektleri oluşturan çapraz kenarlarda yararlıdır. Grafik kartlarının işlemcilerindeki Grafik İşlem Birimi (GPU), varyasyon yaklaşımlarını çözmek için yöntemler araştırılmaktadır. 5 ila 40 faktörünün hız avantajları tahmin edilmektedir, bu da varyasyon yaklaşımlarının önemli ölçüde daha hızlı olacağı anlamına gelir.

Sürekli yöntemler yalnızca 2002'den beri araştırılmaktadır ve bu nedenle henüz son kullanıcı yazılımlarında bulunmamaktadır (Yang vd., 2008).

3.4.6 Model Tabanlı Yöntemler

Bu, aranan nesnelerin bir modeline dayanmaktadır. Örneğin bu şekil ile ilgili olabilir. Böylece görüntü hakkındaki bilgi kullanılır. İyi bilinen bir yöntem, hangi noktaların bir parametre uzayında haritalanarak çizgiler veya daireler halinde birleştirilebileceği Hough dönüşümüdür. Şablonları kullanan istatistiksel modeller ve segmentasyon (şablon eşleştirme) da kullanılır. İkinci yöntemle, görüntü verilen şablonlar için aranır.

3.4.7 Doku Odaklı Yöntemler

Bazı görüntü nesnelerinin tek bir rengi yoktur, ancak tek tip bir dokusu vardır. Örneğin bir nesne, fotoğrafta değişen koyu ve açık renk şeritleri olarak görünen oluklara sahip olabilir. Bu nesnelerin doku bazında birçok küçük nesneye segmentasyonu için, bu soruna karşı koymaya çalışan yaklaşımlar kullanılır. Bu yöntemlerden bazıları sınıflandırma sınırındadır veya eşzamanlı segmentasyon ve sınıflandırmaya izin verir.

Eş zamanlı matrisler (Haralick matrisleri)

- Doku enerji ölçüsü,
- Çalışma uzunluğu matrisleri,
- Fraktal boyutlar ve ölçümler,
- Markov rastgele alanları ve Gibbs potansiyelleri,
- Yapısal yaklaşımlar,
- Sinyal teorisi kavramları,
- Sorunlar.

Bir segmentasyonun kalitesi genellikle optimal değildir. Bu durumda, daha iyi bir yöntem seçebilir veya sonuçları bir ön işleme (ön işleme dahil) bağlantılarla veya son işlemle optimize edilebilir. Her ikisi de otomatik olarak (süreçteki sorunları önceden belirlediyseniz) ve manuel olarak yapılabilir (Flores vd., 2007). Çoğu segmentasyon algoritmasındaki bir problem, görüntü içindeki değişen aydınlatmaya duyarlılıktır. Bu, yalnızca bir görüntü bölümünün doğru şekilde segmentasyona ayrılmasına, ancak diğer görüntü bölümlerindeki bölümlenmenin kullanılamaz olmasına neden olabilir. Parlaklıktaki farklılıklar, örneğin bir gölgeleme düzeltmesi uygulayarak ön işleme telafi edilebilir.

Yaygın sorunlar arasında aşırı segmentasyon (çok fazla segment) ve yetersiz segmentasyon (çok az segment) bulunur. Bu, yöntemi işlenecek verilerin bilgisi ile zenginleştirerek karşı çıkabilir; en basit durumda, beklenen segment sayısı belirtilebilir. Ek olarak, aynı şekilde sınıflandırılan segmentleri özetlemek için sonraki bir sınıflandırma adımı ekleyebilirsiniz. Elbette segmentler elle de birleştirilebilir.

Sunulan algoritmaların çoğu (eşik değer yöntemi, havza dönüşümü) yalnızca tek kanallı gri tonlamalı görüntülerde çalışır. Çok kanallı görüntüleri (örn. Renkli görüntüler) işlerken bilgiler kullanılmadan kalır. Birkaç tek kanallı segmentasyonu birleştirmek için daha ileri işlem adımları gereklidir (Azhar vd., 2018).

3.4.8 Uygulama

Segmentasyon, örneğin sınıflandırma gibi verilerin daha sonra işlenmesi için görüntü analizinde genellikle ilk adımdır.

Bu tür süreçler için uygulamalar çeşitlidir. Otomatik segmentasyon, şu anda tıpta en sık olarak, örneğin bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans tomografide kullanılmaktadır. Segmentasyon, coğrafi veri işlemede de kullanılır, örneğin uydu görüntüleri veya hava görüntüleri geometrik verilere bölünür. Segmentasyon, iş parçalarının otomatik optik kalite kontrolü için de kullanılır (örneğin, delik doğru yerde mi?). Taranan görüntüyü ikiye ayırarak metni arka plandan ayırmak için kullanılan Optik Karakter Tanımda (OCR) da segmentasyon vardır.

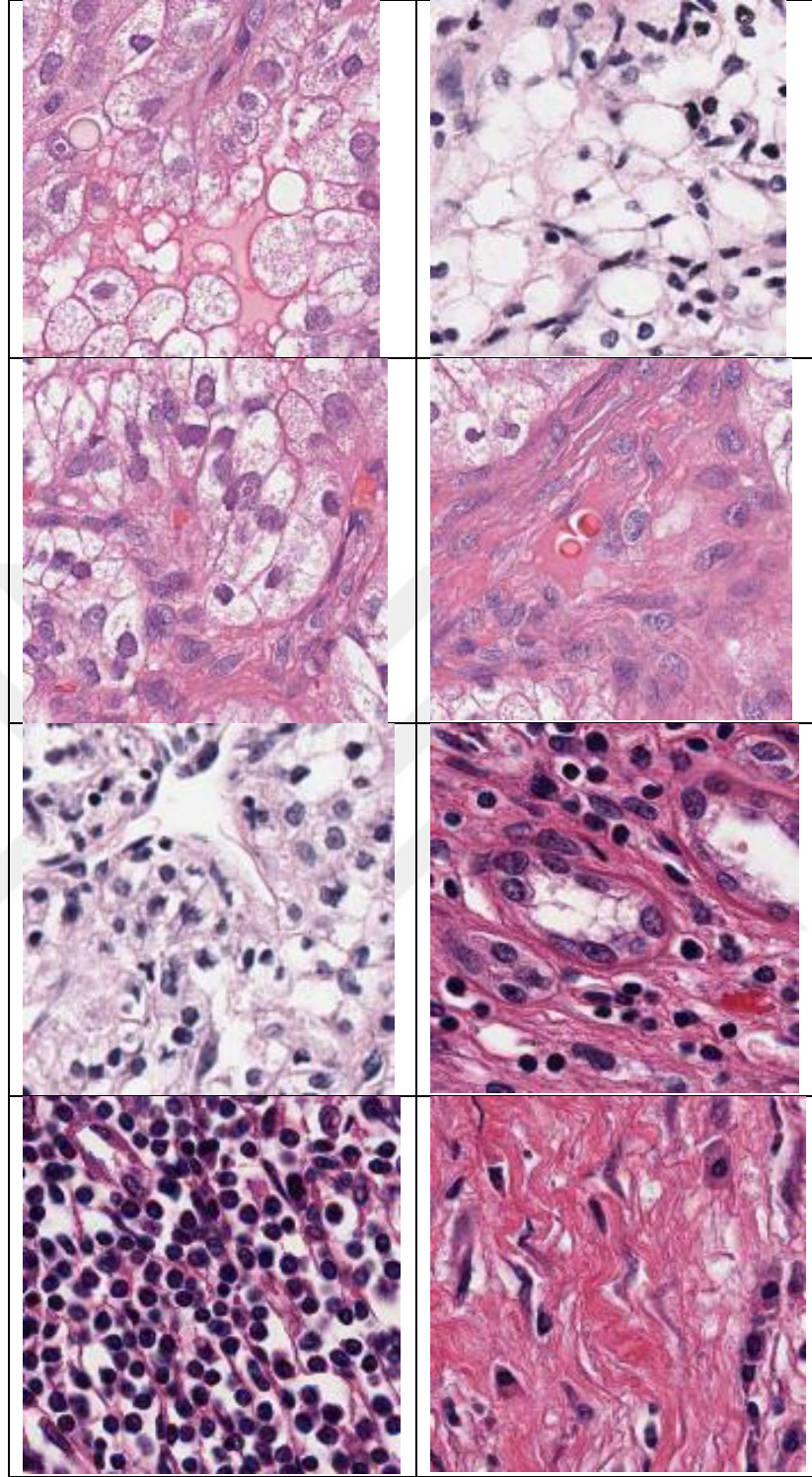
4. SONUÇLAR

4.1 Veri Tabanı

Bu tezde, PSB 2015 kitle kaynaklı çekirdek veri setinden meme biyopsisinin 810 mikroskopik slaytı hematoksilin ve eozin boyanmış örnekleri kullanılmıştır. Hematoksilin ve eozin ile boyanmış meme dokusu örneklerinin her biri farklı bir hastadan gelir. Bu veri setinin bazı örnekleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Veri seti çekirdek tespiti, çekirdek segmentasyonu ve orijinal görüntüleri içerir. Bu veri seti, 811 kişiden 811 görüntü içermektedir. Tüm veri seti görüntülerinde toplam 811 etiketli hücre çekirdeği içerir ve her setteki her görüntünün boyutu 400 * 400'dür. Görüntülerdeki her çekirdek, dört farklı çekirdek türünden birine aittir. Bu tipler, Şekil 4.1'de gösterildiği gibi kolon, meme kanseri, böbrek ve diğerleri olarak etiketlenmiştir. Diğerleri olarak etiketlenenler; kolon, meme kanseri ve böbrekler gibi üç farklı çekirdek türüne ait olmayan çekirdekleri belirtir.

Bu çalışmada 810 histolojik görüntüden 489 görüntü kullanılmıştır. Çalışmada renkli görüntü kullanılmamış ve gri düzey görüntü kullanılmıştır, çünkü renk, modelin karmaşıklığını artırmaktadır ve renkli görüntünün işlenmesi uzun zaman gerektirir. Renkli görüntülerin genellikle üç kanalı vardır. Tek kanallı gri tonlamalı görüntüler bu tezde kullanılmıştır.

Hematoksilin ve eosin boyası (H&E boyası veya HE boyası), histolojideki başlıca doku boyalarından biridir. Tıbbi tanıda en yaygın kullanılan lekedir ve genellikle altın standarttır; örneğin, bir patolog şüpheli bir kanserin biyopsisine baktığında, histolojik bölüm muhtemelen H&E ile boyanacaktır. Hematoksilin ve eozin kombinasyonu maviler, menekşeler ve kırmızılar üretir. H&E, hematoksilin ve eozin olmak üzere iki histolojik boyanın birleşimidir. Hematoksilin hücre çekirdeklerini morumsu bir maviye boyar, eozin hücre dışı matriksi ve sitoplazmayı pembeye boyar ve diğer yapılar bu renklerin farklı kombinasyonlarını alır. Boya, hücrelerin genel düzenini ve dağılımını gösterir ve bir doku örneğinin yapısına genel bir bakış sağlar (Irshad vd., 2014; Alah ve Bilgin, 2019; Kumar vd., 2017).



Şekil 4.1 Veri kümesi örneği (Irshad vd., 2014)

4.2 Bulanık Ortalama Kümeleme

FCM, bir veri parçasının iki veya daha fazla kümeye ait olmasına izin veren bir kümeleme yöntemidir. Bulanık kümeleme, her ögenin bir dereceye kadar üyelik

bulanık gruplarına sahip olduğu bir kümeleme algoritmaları sınıfıdır. Bu tür bir algoritma, her bir ögenin kendi kümesinin öğeleriyle açık bir şekilde gruplandırılabilceğini ve bu nedenle öğelerin geri kalanına benzemediğini düşünen özel grupta eksikliğini çözme ihtiyacından kaynaklanır.

Zadeh (1965) tarafından bulanık mantığın tanıtılmasından sonra, bu sorun için her bir ögenin her bir gruba benzerliğini karakterize eden bir çözüm ortaya çıktı. Bu, bir öğe ile bir grup arasındaki benzerliği, sıfır ile bir arasındaki değerleri alan üyelik fonksiyonu adı verilen bir fonksiyonla temsil ederek elde edilir. Bire yakın değerler daha fazla benzerliği gösterirken, sıfıra yakın değerler daha az benzerliği gösterir. Bu nedenle bulanık kümeleme sorunu, optimal olan böyle bir karakterizasyon bulmaya indirgenir (Bezdek vd., 1984; Ruspini vd., 2019).

Bulanık kümeleme algoritmaları, diğerleri arasında görüntü işleme, mühendislik sistemleri, parametre tahmini gibi farklı alanlarda yaygın olarak uygulanmıştır.

4.3 Bulanık Bölümleme

Bulanık bölümleme, sıfır ile bir arasında değerler alan üyelik işlevlerini kullanarak her bir örneğin tüm gruplara katılımını karakterize eden bir bölümlemedir. Ek olarak, her örnek için her gruptaki katılımlarının toplamının bir olduğunu da tahmin ederler. Bu şekilde bulanık kümeleme problemini, optimal bir bulanık bölümlemeğe çevirmek mümkündür.

Aşağıda bu kavramın daha resmi bir tanımı bulunmaktadır (Yang, 1993; Bhukya ve Gyani, 2020).

$$M_{fc} = \{U \in \mathbb{R}^{c \times n} | U = [u_{ij}]; u_{ij} \in [0,1] \forall i, j; \sum_{i=1}^c u_{ij} = 1 \forall j; \sum_{j=1}^n u_{ij} > 0 \forall i\}, s$$

boyutundaki Öklid uzayının bir alt kümesi olsun ve c , birden büyük pozitif bir tamsayı olsun. X 'in c gruplarına bulanık bir bölümlemesi, aşağıdakileri yerine getiren c üyelik fonksiyonlarının $\mu = (\mu_1, \dots, \mu_c)$ bir demetidir.

$$0 \leq \mu_i(x) \leq 1, \forall i = 1, \dots, c \quad (4.1)$$

$$0 < \sum_{j=1}^n \mu_i(x_j) < 1, \forall i \quad (4.2)$$

$$\sum_{i=1}^c \mu_i(x_j) = 1, \forall j \quad (4.3)$$

Bulanık bölümlleme, her satırı c gruplarından birine ve her sütunu X'in öğelerinden birine ilişkilendiren bir matris olarak gösterilir. Öyle ki satır i ve sütun j'deki değer, j öğesinin i grubuna üyeliğini gösterir. Daha resmi olarak, bulanık bölümlleme şu şekilde tanımlanabilir:

$$M_{fc} = \{U \in \mathbb{R}^{c \times n} | U = [u_{ij}]; u_{ij} \in [0,1] \forall i,j; \sum_{i=1}^c u_{ij} = 1 \forall j; \sum_{j=1}^n u_{ij} > 0 \forall i\} \quad (4.4)$$

4.4 Bulanık c –Ortalamalar Algoritmaları

Bulanık c -Ortalamalar algoritmaları, bulanık kümelemede kullanılan ana algoritmalarından bazılarıdır ve amaç fonksiyonlarına dayalı bir algoritma sınıfına aittir. Bu algoritmalar, bulanık bölümllemeğe bağlı olan bir amaç fonksiyonu şeklinde bir kümeleme kriteri tanımlar. Prosedür genel anlamda, optimal bir bulanık bölüm elde edene kadar bu fonksiyonu yinelemeli olarak minimize etmekten ibarettir (Zhu vd., 2020).

X için optimum bulanık bölümlleme için çeşitli gruplama kriterleri önerilmiştir, ancak şimdiye kadarki en popüler olan en küçük kare hata fonksiyonu ile ilişkilidir:

$$J_m(U, v) = \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^c (u_{ik})^m d_{ik}^2 \quad (4.5)$$

d_{ik}^2 değeri, X'in elemanları ile grupların merkezleri arasındaki kare mesafeyi belirtir ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$d_{ik}^2 = ||x_k - v_i||_A^2 = (x_k - v_i)^T A (x_k - v_i) \quad (4.6)$$

burada:

$X = (x_1, x_2, \dots, x_n) \subset \mathbb{R}^s$ veridir ve

$v_i = (v_{i1}, v_{i2}, \dots, v_{ic})$ I grup vektörünün merkezidir.

$\|A\|$ B, A tarafından indüklenen normdur.

A, boyutların ağırlıklarının $(n \times n)$ pozitif tanımlı bir matrisidir.

Özellikle, A özdeşlik matrisi ise, d_{ik}^2 . Öklid mesafesinin karesidir.

Her bir kare mesafeyle ilişkili ağırlık, $(u_{ik})^m$, i grubu için ait k'inci veriye ait nin olma derecesinin m'inci kuvvetidir.

$m \rightarrow 1$ olduğunda, optimal bölümlere ayrıcalıklı bir bölümlere yaklaşırken, $m \rightarrow \infty$ olduğunda optimum bölümlere matrisin tüm değerleri $(1/c)$ 'ye eşit olacak şekilde yaklaşır.

Normalde kullanılan m değerleri $[1,30]$ aralığındaki değerlerdir. Belirli bir m değerinin her seçimi, belirli bir Bulanık c-Ortalama algoritmasını gösterir.

Bunu göre, Bulanık c-Ortalama algoritmalarının genel prosedürü aşağıdaki adımlarda sıralanabilir:

c, m, A ve $\|k\|$ kümesi için bir başlangıç matrisi $U^{(0)} \in M_{fc}$ seçilir ve grupların merkezlerini formülle hesaplanır.

(4.7) denklemi ile grupların merkezleri hesaplanır

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n (u_{ik})^m x_k}{\sum_{k=1}^n (u_{ik})^m}; 1 \leq i \leq c \quad (4.7)$$

Bulanık bölümlere matrisini $U = [u_{ik}]$ olacak şekilde güncellenir

$$u_{ik} = \left(\sum_{j=1}^c \left(\frac{d_{ik}}{d_{jk}} \right)^{\frac{2}{m-1}} \right)^{-1}; 1 \leq k \leq n; 1 \leq i \leq c. \quad (4.8)$$

Durdurma kriteri karşılanmışsa, sonlandırılır. Değilse, 2. adıma dönülür.

En çok kullanılan durdurma kriterlerinden bazıları şunlardır:

- Maksimum yineleme sayısı,
- U matrisindeki varyasyonun çok küçük olduğu $||U^{k+1} - U^k|| < \epsilon$.

4.5 Olasılık c –Ortalama algoritmaları

Olasılık c-Ortalama algoritmaları, çok gürültülü veri setlerinde kullanıldığında Bulanık c-Ortalama algoritmalarının kötü davranışını çözmek amacıyla ortaya çıkmıştır. Bu algoritmalar, u_{ij} değerlerini üyelik olasılıkları olarak değil, gruplarla uyumluluk dereceleri olarak yorumlayarak karakterize edilir.

Bunu yapmak için, bulanık bölümlenmenin sınırları (Bir elemanın tüm gruplara üyelik derecelerinin toplamını bir olmaya zorlayan, sadece üyelik derecelerinden en az birinin pozitif olmasını gerektiren) azaltılır.

Bu nedenle, bulanık bölümlenme tanımındaki sınırlar aşağıda verilen denklemler ile yeniden yazılabilir:

$$0 \leq \mu_i(x) \leq 1, \forall i = 1, \dots, c \quad (4.9)$$

$$0 < \sum_{j=1}^n \mu_i(x_j) < 1, \forall i \quad (4.10)$$

$$\max_i \mu_i(x_j) = 1, \forall j \quad (4.11)$$

Bu algoritmalarda en sık kullanılan fonksiyonlar (4.12) denklemi şeklindedir:

$$J_m(U, v, \eta) = \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^c (u_{ik})^m d_{ik}^2 + \sum_{i=1}^c \eta_i \sum_{k=1}^n (1 - u_{ik})^m \quad (4.12)$$

Bu, tüm üyelik değerlerinin sıfıra eşit olduğu durumlarda elde edilen bölümün önemsiz bir çözüm olmasını önleyen ek bir terim ile Bulanık c-Ortalamlar algoritmaları ile fonksiyonları aynıdır.

Vektör $\eta = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_c)$ pozitif değerlerin bir vektörüdür, burada η_i değerleri, bir elemanın üyelik derecesinin 0.5 olduğu i grubunun merkezinden uzaklığını gösterir. Bu değerler, karşılık gelen gruplarının boyutunu ve şeklini belirler ve genellikle (4.13) denklemi kullanılarak hesaplanır:

$$\eta_i = K \frac{\sum_{j=1}^n u_{ij}^m d_{ij}^2}{\sum_{j=1}^n u_{ij}^m} \quad (4.13)$$

Burada K genellikle 1 olarak alınır.

Bu algoritmalar için genel prosedür:

c , m , A ve $\|k\|_A$ ‘yı belirleyin. Başlangıç matrisi $U^{(0)} \in M_{fc}$. Seçilir. η . Değeri tahmin edilir.

(4.14) denklemi ile grupların merkezleri hesaplanır.

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n (u_{ik})^m x_k}{\sum_{k=1}^n (u_{ik})^m}; 1 \leq i \leq c. \quad (4.14)$$

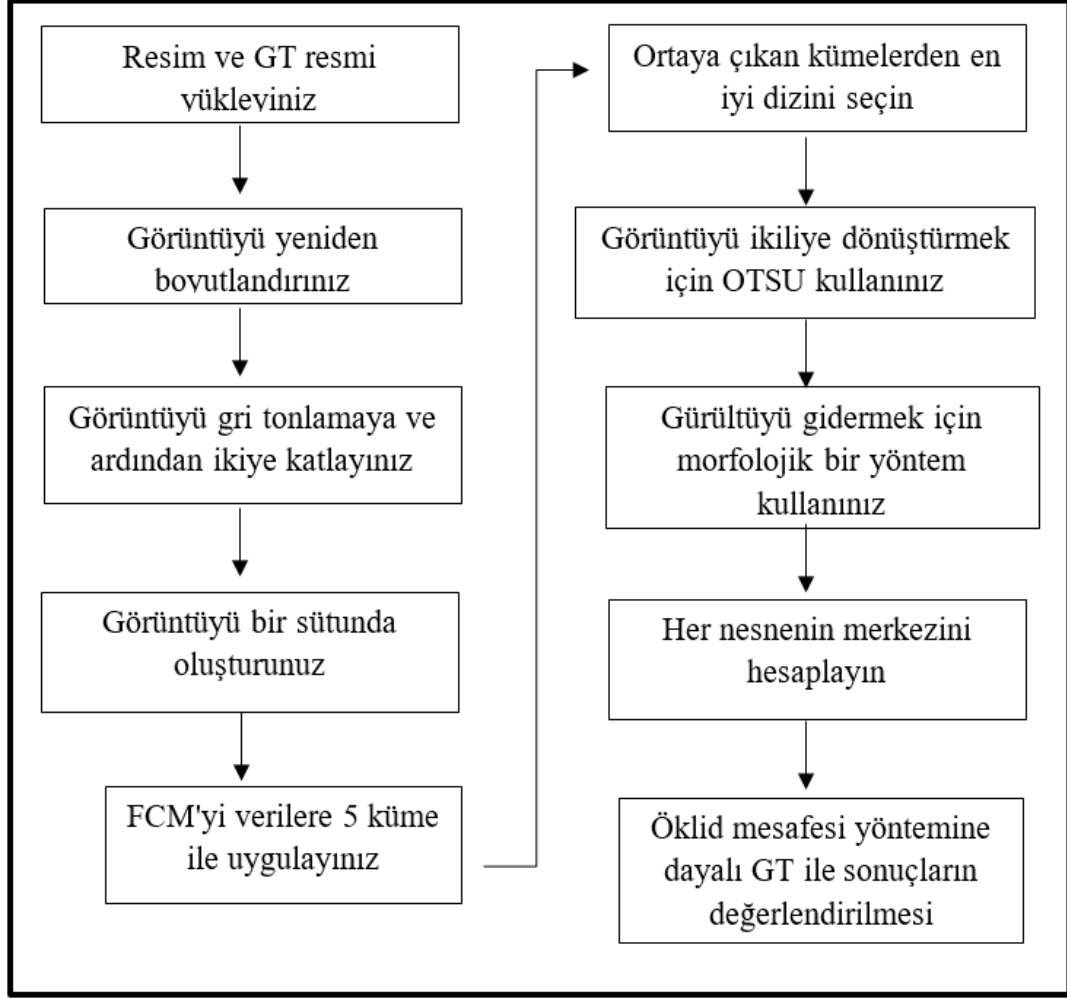
Bulanık bölümlleme matrisi $U = [u_{ik}]$ şeklinde yazılır.

$$u_{ik} = (1 + (\frac{d_{ik}^2}{\eta_i})^{\frac{1}{m-1}})^{-1}; 1 \leq k \leq n; 1 \leq i \leq c. \quad (4.15)$$

Durdurma kriteri ile karşılaşırsa, sonlandırılır. Karşılaşılmazsa 2. Adıma dönülür. Bu algoritmalar tarafından kullanılan durdurma kriterleri, Bulanık c-Ortalamlar algoritmaları tarafından kullanılanlara benzerdir.

4.6 Önerilen Çalışmanın Özeti

Şekil 4.2'deki akış şeması, FCM uygulama adımlarını göstermektedir



Şekil 4.2 FCM uygulama akış şeması

4.7 Önerilen Yöntemde İkileştirme

Önerilen yöntemin segmentasyon çıktısı, 256 ışık yoğunluğuna sahip gri tonlamalı bir görüntüdür ve ikilileştirilmesi gerekir. İkileştirme için, Denklem (4.16) kullanılarak segmentasyon görüntüsünü ikilileştirmek için 0 ile 255 arasında bir ışık yoğunluğu eşiği seçilebilir:

$$img = \begin{cases} 1 & \text{if } img(i,j) \geq \text{Threshold} \\ 0 & \text{if } img(i,j) < \text{Threshold} \end{cases} \quad (4.16)$$

Burada, MRI segmente edilmiş bir görüntü ve HHO bölümleme ve FCM algoritmalarının çıktısı olduğunda, B yalnızca iki ışık yoğunluğuna sahip ikili bir görüntüdür. Önerilen yöntemde ciddi zorluk, Otsu algoritması ile hesaplanabilen uygun eşiği bulmaktır.

Görüntü segmentasyonunun ışık yoğunluğu histogramı, Otsu eşiğini bulmak için kullanılabilir. MATLAB'da bu amaç için bir komut (multithresh) vardır. Tümör alanı, görüntü ikileme yoluyla çıkarılabilir. O zaman gerçek alanla karşılaştırılabilir.

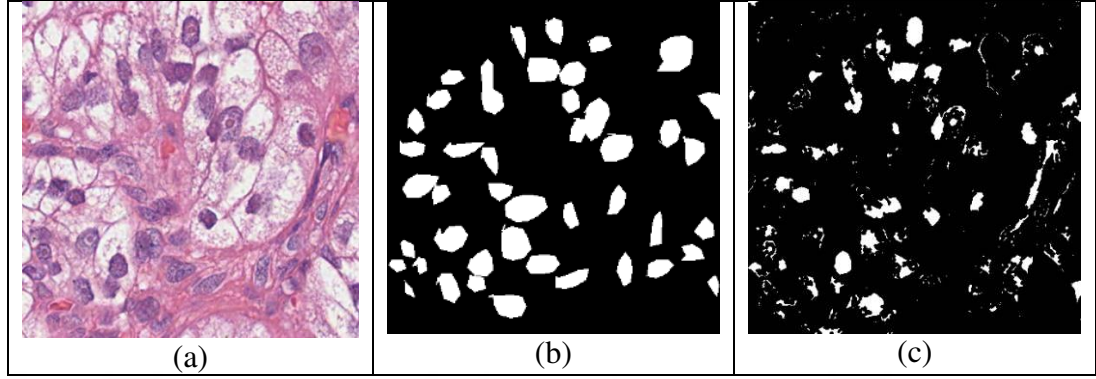
4.8 Uygulama ve Analiz

Önerilen yöntem, T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı, proton yoğunluğu (PD) MR görüntüsünden oluşan Roy vd. (2017) çalışmalarında açıklanan veri seti üzerinde değerlendirilmiştir. Bu veri seti on vaka ve her vaka için ayrı ayrı test edilen önerilen yöntemi içerir.

Önerilen yöntemin uygulanması için MATLAB R2019a sürümü, Intel core i7 6 GHz işlemci ve 4 GB RAM'e olan Windows 10 işletim sistemi ile kullanılmıştır. Karşılaştırma, bir doktor veya araştırmacılar tarafından çekirdek hücre görüntülerinden çıkarılan temel gerçeklere sahip bölümlere ayrılmış alanlar tarafından yapılır. Önerilen yöntem, bu alanların kenarlarını tespit edip çıkarmak ve bunları manuel alanlarla karşılaştırmak, bir doktor veya araştırmacılar tarafından beyin MRG'lerinden çıkarılan hasarlı beyin dokularına sahip alanları göstermek için kullanılmıştır. İlk olarak MATLAB'da uygulama ve simülasyon parametreleri ayarlandı. Daha sonra giriş görüntüleri önceden işlendi ve medyan gibi bir filtre aracılığıyla gürültüleri azaltıldı.

Daha sonra tüm görüntüler için doğruluk ve benzerlik gibi göstergelerin ortalama değerlerini hesaplamak için önerilen segmentasyon yöntemi uygulanmıştır. Daha sonra çıktılar belirlenmiş ve diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Şekil 4.3, beyin MRG'lerinde çekirdek teşhisi için önerilen yöntemin üç çıktı örneğini göstermektedir. Bu testte, önceki testte olduğu gibi üç küme kullanılmasına karar verildi. HHO popülasyon boyutu ve iterasyonu sırasıyla 10 ve 50 idi. Gri tonlamalı görüntülerin boyutları 512×512 pikseldir. HHO algoritmasının diğer parametreleri orijinal makale ile aynı şekilde değerlendirildi. İlk olarak, olası gürültüleri ortadan kaldırmak için

görüntü önceden işlendi. Daha sonra parlaklık seviyesi iyileştirildi ve görüntü segmentasyona ayrıldı. Görüntünün ikilileştirilmesinden sonra, çekirdek lezyonları ikili görüntü üzerinde beyaz lekeler olarak belirdi (Nag vd., 2014).



Şekil 4.3 Çeşitli segmentasyon örnekleri, (a) orijinal çekirdek görüntüsü, (b) kesin referans görüntüsü, (c) önerilen yöntem

Önerilen algoritmayı değerlendirmek için farklı indeksler kullanılabilir. En mükemmel indeksler arasında, Gerçek Pozitif (TP), Gerçek Negatif (TN), Yanlış Pozitif (FP) gibi başlangıç indekslerini hesaplamak için gerekli olan Benzerlik İndeksi (SI), doğruluk, hassasiyet ve özgüllük bulunur ve Yanlış Negatif (FN). Ardından SI, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük (4.23)-(4.26) denklemlerinden hesaplanabilir (Atlason vd, 2019; Sahnoun vd, 2018) .

$$SI = \frac{2 \times TP}{2 \times TP + FP + FN} \quad (4.17)$$

$$Hassasiyet = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (4.18)$$

$$Duyarlılık = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.19)$$

$$Özgüllük = \frac{TN}{TN + FP} \quad (4.20)$$

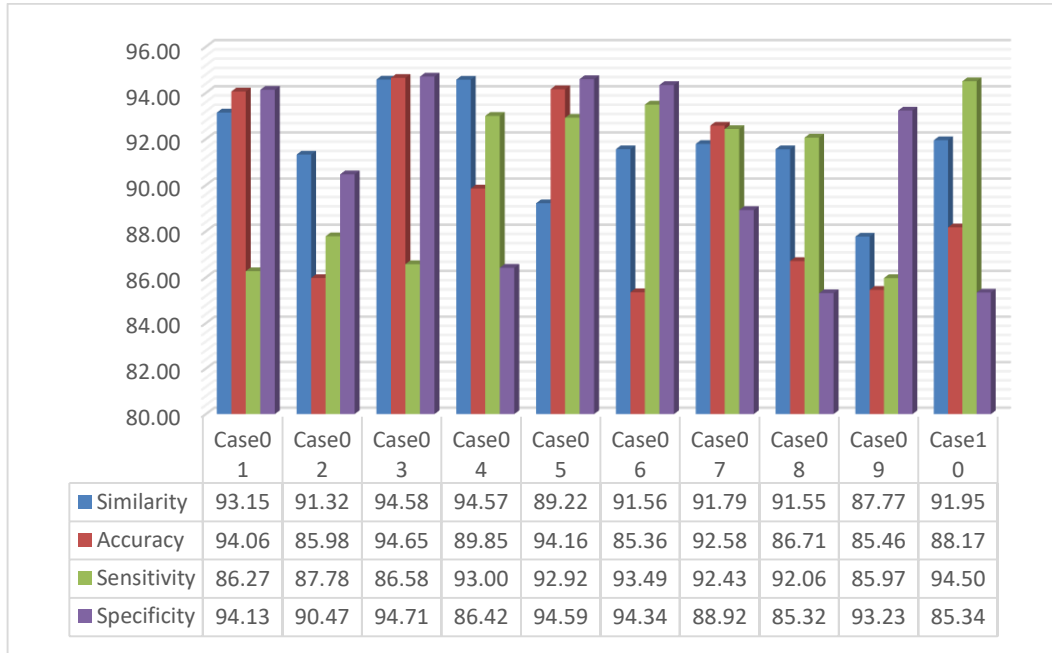
Önerilen endeksler, sınıflandırma türündedir ve sıfır ile bir arasında değişir. Bir indeksin değeri bir ise, uygun sınıflandırma kalitesini gösterir. Yüzde olarak ifade edilirse, % 100'e yakınlık, çekirdek alanlarının segmentasyon ve ekstraksiyonunda önerilen yöntemin doğruluğunu gösterir.

TP, TN, FP ve FN farklı anlamlara sahiptir ve çekirdek dokuları veya sağlıklı dokularla ilgili doğru veya yanlış pikselleri sayar. Tablo 4.1 bu endekslerin anlamlarını göstermektedir

Tablo 4.1 Önerilen yöntemin değerlendirilmesinde TP, TN, FP ve FN'nin anlamları

Endeksler	Anlamları
TP	Doğru tespit edilen çekirdek pikseli.
TN	Sağlıklı pikseller, sağlıklı dokular olarak doğru şekilde tespit edildi.
FP	Pikseller, yanlışlıkla Nuclei pikselleri olarak tespit edildi.
FN	Çekirdek pikselleri, sağlıklı pikseller olarak hatalı şekilde tespit edildi.

Bu amaçla 489 görüntü kullanılmıştır. Görüntülerin bazıları doğru şekilde temellendirilmemiş ve tüm düzeltilmiş görüntüler seçilmiştir. Şekil 4.4, veri setinden rastgele seçtiğimiz 10 durumu göstermektedir.



Şekil 4.4 Çekirdek segmentasyonu için önerilen yöntemde benzerlik, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük için ortalama değerler

Test sonuçlarına göre önerilen yöntemin benzerlik, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük göstergelerinin sırasıyla % 94,28, % 94,3, % 89,56 ve % 93,34 olduğu söylenebilir. Bu nedenle çıkarılan alan, manuel olarak tespit edilen alana benzemektedir. Hassasiyet, çekirdek piksellerin yüzde kaçının doğru tespit edildiğini gösterir ve özgüllük, çekirdeklerde sağlıklı piksellerin yüzde kaçının doğru şekilde tespit edildiğini gösterir. Test sonuçları, aşağıdaki bulgularla çekirdek lezyonlarının tespiti için MATLAB'de analiz edildi:

- Önerilen yöntem, çekirdek alanını doğru bir şekilde tespit etti ve onu beyin dokularından ayırdı.
- Önerilen yöntem, beynin hasarlı bölgelerini üç küme kullanarak düzgün bir şekilde analiz etmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde, histopatolojik görüntülerde çekirdek merkez tespiti ve sınıflandırma yöntemlerini inceledik. Çekirdek merkezi algılama ve çekirdek sınıflandırma sistemi, patolojik görüntülerin teşhisinde dağınıklık problemini çözmek için tasarlanmıştır. Bu çalışmada, histopatolojik görüntülerde çekirdek merkezini tespit etmek için Bulanık c-Ortalamaları kümeleme algoritmasını değerlendirdik ve karşılaştırdık. Çekirdekleri veri seti görüntülerinde daha fazla keşfetmek için çoklu küme kullandık ve en iyi kümeyi bulduk. Modellerimizde, histopatolojik görüntülerde çekirdekleri tespit etmek için modeller tahmini ve kesin doğruluk bilgileri arasındaki kalitatif form benzerliği için temel sağlar.

Bulanık kümeleme yöntemi, örüntü tanımada sıklıkla kullanılır. Amaç işlevinin en aza indirilmesine dayanır:

$$J_{fcm} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m \|x_i - c_j\|^2, \quad 1 \leq m \leq \infty \quad (5.1)$$

Algoritma aşağıdaki adımlardan oluşur:

1. $U=[u_{ij}]$ matrisini başlat, $U^{(0)}$
2. k-adımında: $U^{(k)}$ merkez vektörlerini $C^{(k)}=[c_j]$ hesaplayınız

$$c_j = \frac{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m . x_i}{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m} \quad (5.2)$$

3. $U^{(k)}$ 'yi Güncelle , $U^{(k+1)}$

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^C \left(\frac{\|x_i - c_j\|}{\|x_i - c_k\|} \right)^{\frac{2}{m-1}}} \quad (5.3)$$

4. $\| U^{(k+1)} - U^{(k)} \| < \mathcal{E}$ ise sonlandır; aksi takdirde, $\mathcal{E}$ 'nin 0 ile 1 arasında bir sonlandırma kriteri olduğu 2. adıma dönünüz.

Histopatolojik görüntülerde çekirdek sınıflandırması için, bu çalışmada, histopatolojik veri setinde çekirdek veya çekirdek olmayanları sınıflandırmak için FCM'nin performansını test edilmiştir. Önerdiğimiz yöntem, FCM kullanılması durumunda eşleşme sınıfının daha iyi çalıştığını gözlemlemiştir, burada en yüksek sınıf eşleşmelerinin sınıflandırma performansı bu çalışmada % 95.3 ve % 96'ya ulaşmıştır.

5.1 Önerilen Çalışma

Daha sonra bu çalışma Türkiye'deki bir hastane tarafından bize sağlanacak yüzlerce numuneyi içeren daha büyük bir veri tabanına uygulanacaktır. Bu çalışmayı gelecekteki bir araştırmada, evrişimli sinir ağını başka bir özellik çıkarılan yöntemle birleştirmeyi hedeflemekteyiz ve Öklid mesafe yöntemi ile makine öğrenme algoritmalarında oluşturulmuş bir başka yöntem arasındaki sınıflandırma performansını karşılaştırma da amaçlarımız arasındadır.

6. KAYNAKLAR

- Adepoju, L., Qu, W., Kazan, V., Nazzal, M., Williams, M., & Sferra, J. (2014). The Evaluation of National Time Trends, Quality of Care, and Factors Affecting the Use of Minimally Invasive Breast Biopsy and Open Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions. *The American Journal of Surgery*, 208(3), 382-390. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.02.008.
- Akram, S., Kannala, J., Eklund, L., & Heikkilä, J. (2016). Cell Proposal Network for Microscopy Image Analysis. *IEEE International Conference on Image Processing (ICIP 2016)*, 3199–3203, Arizona, USA. doi:10.1109/ICIP.2016.7532950.
- Al-Kofahi, Y., Lassoued, W., Lee, W., & Roysam, B. (2010). Improved Automatic Detection and Segmentation of Cell Nuclei in Histopathology Images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(4), 841–52. doi:10.1109/TBME.2009.2035102.
- Alah, R. S., & Bilgin, G. (2019). Nuclei Classification in Histopathological Images via Local Phase Quantization and Convolutional Neural Network. *Scientific Meeting on Electrical-Electronics & Biomedical Engineering and Computer Science (EBBT 2019)*, 1-5, Istanbul, Turkey. doi:10.1109/EBBT.2019.8742006.
- Albarqouni, S., Baur, C., Achilles, F., Belagiannis, V., Demirci, S., & Navab, N. (2016). Aggnet: Deep Learning from Crowds for Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(5), 1313–1321. doi:10.1109/TMI.2016.2528120.
- Albayrak, A., & Gokhan Bilgin, G. (2016). Effects of Color Spaces to the Cell Segmentation in Histopathological Images. *24th Signal Processing and Communication Application Conference (SIU 2016)*, 829–832, Zonguldak, Turkey. doi:10.1109/SIU.2016.7495868.
- Albayrak, A., & Bilgin, G. (2017). Superpixel Approach in High Resolution Histopathological Image Segmentation. *25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU 2017)*, 1–4, Antalya, Turkey. doi: 10.1109/SIU.2017.7960569.
- Alemán-Flores, M., Álvarez, L., & Caselles, V. (2007). Texture-Oriented Anisotropic Filtering and Geodesic Active Contours in Breast Tumor Ultrasound Segmentation. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 28(1), 81–97. doi:10.1007/s10851-007-0015-8.
- Ali, S., & Madabhushi, A. (2012). An Integrated Region-, Boundary-, Shape-Based Active Contour for Multiple Object Overlap Resolution in Histological Imagery.

IEEE Transactions on Medical Imaging, 31(7), 1448–1460.
doi: 10.1109/TMI.2012.2190089.

Arif, M., & Rajpoot N. (2007). Classification of Potential Nuclei in Prostate Histology Images Using Shape Manifold Learning. *International Conference on Machine Vision (ICMV 2007)*, 113–118, Islamabad, Pakistan.
doi: 10.1109/ICMV.2007.4469283.

Arteta, C., Lempitsky, V., Noble, J. A., & Zisserman A. (2012). Learning to Detect Cells Using Non-Overlapping Extremal Regions. *15th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2012)*, 348–356, Nice, France. doi: 10.1007/978-3-642-33415-3_43.

Azhar, M., Dawood, H., & Dawood, H. (2018). Texture-Oriented Image Denoising Technique for the Removal of Random-Valued Impulse Noise. *Journal of Electronic Imaging*, 27(3), 33028. doi:10.1117/1.JEI.27.3.033028.

Bauer, S., Carion, N., Schüffler, P., Fuchs, T., Wild, P., & Buhmann, J. M. (2016). Multi-Organ Cancer Classification and Survival Analysis. *ArXiv Preprint ArXiv*, 1606.00897.

Bezdek, J. C., Ehrlich, R., & Ful, W. (1984). FCM: The Fuzzy c-Means Clustering Algorithm. *Computer & Geosciences*, 10(2–3), 191–203.
doi:10.1016/0098-3004(84)90020-7.

Bhukya R., & Gyani J. (2020). Survey on Fuzzy Associative Classifications Techniques and Their Performance Evaluation with Different Fuzzy Clustering Techniques Over Big Data. A. Kumar, M. Paprzycki & V. K. Gunjan (Eds.), *ICDSMLA 2019, Lecture Notes in Electrical Engineering, vol 601* (pp. 420–431). Singapore: Springer. doi:10.1007/978-981-15-1420-3_43.

Cireşan, D. C., Giusti, A., Gambardella, L. M., & Schmidhuber, J. (2012). Deep Neural Networks Segment Neuronal Membranes in Electron Microscopy Images. *Conference on Neural Information Processing System (NIPS 2012)*, 2843–2851, Nevada, USA.

Cireşan, D. C., Giusti, A., Gambardella, L. M., & Schmidhuber, J. (2013). Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images with Deep Neural Networks. K. Mori, I. Sakuma, Y. Sato, C. Barillot & N. Navab (Eds.), *16th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2013), Lecture Notes in Computer Science, vol 8150* (pp. 411–418). Berlin :Springer. doi:10.1007/978-3-642-40763-5_51.

Cloppet, F., & Boucher, A. (2008). Segmentation of Overlapping/Aggregating Nuclei Cells in Biological Images. *19th International Conference on Pattern Recognition (ICPR 2008)*, 1–4, Florida, USA. doi: 10.1109/ICPR.2008.4761451.

- Copper, J. E., Budgeon, L. R., Foutz, C. A., Van Rossum, D. B., Vanselow, D. J. Hubley, M. J.,...& Cheng, K. C. (2018). Comparative Analysis of Fixation and Embedding Techniques for Optimized Histological Preparation of Zebrafish. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part C: Toxicology & Pharmacology*, 208, 38–46. doi: 10.1016/j.cbpc.2017.11.003.
- Cosatto, E., Miller, M., Graf, H. P., & Meyer J. S. (2008). Grading Nuclear Pleomorphism on Histological Micrographs. *19th International Conference on Pattern Recognition (ICPR 2008)*, 1-4, Florida, USA. doi:10.1109/ICPR.2008.4761112.
- Cruz-Roa, A. A, Ovalle, J. E. A., Madabhushi, A., & Osorio. F. A. G. (2013). A Deep Learning Architecture for Image Representation, Visual Interpretability and Automated Basal-Cell Carcinoma Cancer Detection. K. Mori, I. Sakuma, Y. Sato, C. Barillot & N. Navab (Eds.), *16th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2013), Lecture Notes in Computer Science, vol 8150* (pp. 403–410). Berlin :Springer. doi:10.1007/978-3-642-40763-5_50.
- Çiçek, Ö., Abdulkadir, A., Lienkamp, S. S. Brox, T., & Ronneberge, O. (2016). 3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation. S. Ourselin, L. Joskowicz, M. R. Sabuncu, G. Unal & W. Wells (Eds.), *19th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2016), Lecture Notes in Computer Science, vol 9901* (pp. 424–432). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-46723-8_49.
- Dalle, J. R., Li, H., Huang C.H., Leow, W. K., Racocanu, D., & Putti. T. C. (2009). Nuclear Pleomorphism Scoring by Selective Cell Nuclei Detection. *IEEE Workshop on Applications of Computer Vision (WACV 2009)*, Utah, USA.
- Dettmeyer, R. B. (2018). *Forensic Histopathology: Fundamentals and Perspectives*. Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-77997-3.
- Eberth, J.M., Xu, Y., Smith, G.L., Shen, Y., Jiang, J., Buchholz, T. A., & Smith, B.D. (2014). Surgeon Influence on Use of Needle Biopsy in Patients with Breast Cancer: A National Medicare Study. *Journal of Clinical Oncology*, 32(21), 2206-2216. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8257.
- Ferrari, A., Lombardi, S., & Signoroni. A. (2015). Bacterial Colony Counting by Convolutional Neural Networks. *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2015)*, 7458-7461, Milano, Italy. doi: 10.1109/EMBC.2015.7320116.
- Gonzalez, R. C., Woods, R. E., & Eddins, S. L. (2004). *Digital Image Processing Using MATLAB*. New Jersey : Pearson Prentice Hall.

- Goodfellow, I., Abadie, J. P., Mirza, M., Xu, B., Warde-Farley, D., Ozair, S.,...& Bengio, Y. (2014). Generative Adversarial Nets. *NIPS'14: Proceedings of the 27th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 2*, 2672–2680, Montreal, Canada.
- Han, S., Lee, S., Fu, C., Salama, P., Dunn, K. W., & Delp E.J. (2019). Nuclei Counting in Microscopy Images with Three Dimensional Generative Adversarial Networks. *Medical Imaging 2019: Proceedings Volume 10949, Image Processing*, 109492Y. doi:10.1117/12.2512591.
- Hao, C., Xi W., & Ann, H. P. (2016). Automated Mitosis Detection with Deep Regression Networks. *IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2016)*, 1204- 1207, Prague, Czech Republic. doi: 10.1109/ISBI.2016.7493482.
- Haralick, R. M., Sternberg, S. R., & Zhuang, X. (1987). Image Analysis Using Mathematical Morphology. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 9(4), 532–550. doi: 10.1109/tpami.1987.4767941.
- Hou, L., Agarwal, A., Samaras, D., Kurc, T. M., Gupta R. R., & Saltz, J. H. (2017). Unsupervised Histopathology Image Synthesis. *ArXiv Preprint ArXiv,1712.05021*.
- Hu, B., Tang, Y., Chang, I. E. C., Fan, Y., Lai, M., & Xu, Y. (2019). Unsupervised Learning for Cell-Level Visual Representation in Histopathology Images with Generative Adversarial Networks. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 23(3), 1316–1328. doi: 10.1109/JBHI.2018.2852639.
- Ihle, S.J., Reichmuth, A. M., Girardin, S., Han, H., Stauffer, F., Bonnin, A.,...& Forró, C. (2019). Unsupervised Data to Content Transformation with Histogram-Matching Cycle-Consistent Generative Adversarial Networks. *Nature Machine Intelligence*, 1(10), 461-470. doi: 10.1038/s42256-019-0096-2.
- Ilse, M., Tomczak, J. M., & Welling, M. (2020). Deep Multiple Instance Learning for Digital Histopathology. S. K. Zhou, D. Rueckert & G. Fichtinger (Eds.), *Handbook of Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention* (pp. 521-546). London : Academic Press-Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-816176-0.00027-2.
- Irshad, H., Veillard, A., Roux L., & Racocanu, D. (2013). Methods for Nuclei Detection, Segmentation, and Classification in Digital Histopathology: A Review—Current Status and Future Potential. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 7, 97–114. doi:10.1109/RBME.2013.2295804.
- Irshad, H., Montaser-Kouhsari, L., Waltz, G., Bucur, O., Nowak, J. A., Dong, F.,... & Beck, A. H. (2014). Crowdsourcing Image Annotation for Nucleus Detection

- and Segmentation in Computational Pathology: Evaluating Experts, Automated Methods, and the Crowd. R. B. Altman, A. K. Dunker, L. Hunter, M. D. Ritchie, T. A. Murray & T. E. Klein (Eds.), *Pacific Symposium on Biocomputing 2015* (pp. 294–305). Singapore : World Scientific. doi:10.1142/9789814644730_0029
- Janowczyk, A., Doyle, S., Gilmore, H., & Madabhushi, A. (2018). A Resolution Adaptive Deep Hierarchical (RADHicaL) Learning Scheme Applied to Nuclear Segmentation of Digital Pathology Images. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, 6(3), 270–276. doi:10.1080/21681163.2016.1141063
- Jiao, Z., Gao, X., Wang, Y., & Li, J. (2016). A Deep Feature Based Framework for Breast Masses Classification. *Neurocomputing*, 197, 221–231. doi:10.1016/j.neucom.2016.02.060
- Jung, C., & Kim, C. (2010). Segmenting Clustered Nuclei Using H-Minima Transform-Based Marker Extraction and Contour Parameterization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(10), 2600–2604. doi: 10.1109/TBME.2010.2060336.
- Jung, C., Kim, C., Chae, S. W., & Oh, S. (2010). Unsupervised Segmentation of Overlapped Nuclei Using Bayesian Classification. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(12), 2825–2832 . doi: 10.1109/TBME.2010.2060486.
- Kashif, M. N., Raza, S. E. A., Sirinukunwattana, K., Arif, M., & Rajpoot, N. (2016). Handcrafted Features with Convolutional Neural Networks for Detection of Tumor Cells in Histology Images. *IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2016)*, 1029–1032, Prague, Czech Republic. doi: 10.1109/ISBI.2016.7493441.
- Khan, A. M, Eldaly, H., & Rajpoot, N. M. (2012). A Gamma-Gaussian Mixture Model for Detection of Mitotic Cells in Breast Cancer Histopathology Images. *21st International Conference on Pattern Recognition (ICPR 2012)*, 149 -152, Tsukuba, Japan. doi: 10.4103/2153-3539.112696.
- Kimmel, R., Kiryati, N., & Bruckstein, A. M. (1996). Sub-Pixel Distance Maps and Weighted Distance Transforms. *Journal of Mathematical Imaging and Vision* 6, 223–233. doi:10.1007/BF00119840.
- Kingma, D. P., & Welling, M. (2013). Auto-Encoding Variational Bayes. *ArXiv Preprint ArXiv*, 1312.6114.
- Kumar, N., Verma, R., Sharma, S., Bhargava, S., Vahadane, A., & Sethi, A. (2017). A Dataset and a Technique for Generalized Nuclear Segmentation for Computational Pathology. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(7), 1550–

1560. doi: 10.1109/TMI.2017.2677499.

- Kuse, M., Wang, Y. F., Kalasannavar, V., Khan, M., & Rajpoot, N. (2011). Local Isotropic Phase Symmetry Measure for Detection of Beta Cells and Lymphocytes. *Journal of Pathology Informatics*, 2, S2. doi: 10.4103/2153-3539.92028.
- Lézoray, O., & Grady, L. (2012). *Image Processing and Analysis with Graphs. Theory and Practice*. 1st ed., Florida: CRC Press. doi:10.1201/b12281.
- Li, G., Liu, T., Tarokh, A., Nie, J., Guo, L., Mara, A.,... & Wong, S. T. (2007). 3D Cell Nuclei Segmentation Based on Gradient Flow Tracking. *BMC Cell Biology*, 8(1), 40. doi:10.1186/1471-2121-8-40.
- Li, N., Liu, M., & Li, Y., (2007). Image Segmentation Algorithm Using Watershed Transform and Level Set Method. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP 2007)*, 1613-1616, Hawaii, USA. doi:10.1109/ICASSP.2007.365982.
- Long, J., Shelhamer, E., & Darrell, T. (2015). Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation. *IEEE conference on computer vision and pattern recognition (CVPR 2015)*, 3431-3440, Boston, MA, USA. doi: 10.1109/CVPR.2015.7298965.
- Malon, C. D., & Cosatto, E. (2013). Classification of Mitotic Figures with Convolutional Neural Networks and Seeded Blob Features. *Journal of Pathology Informatics*, 4, 9. doi: 10.4103/2153-3539.112694.
- Mao Y., & Yin, Z. (2016). A Hierarchical Convolutional Neural Network for Mitosis Detection in Phase-Contrast Microscopy Images. S. Ourselin, L. Joskowicz, M. R. Sabuncu, G. Unal & W. Wells. (Eds.), *19th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2016), Lecture Notes in Computer Science, vol 9901* (pp. 685–692). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-46723-8_79.
- Mishra, M., Schmitt, S., Wang, L., Strasser, M. K., Marr, C., Navab, N.,...& Peng, T. (2016). Structure-Based Assessment of Cancerous Mitochondria Using Deep Networks. *IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2016)*, 545–548, Prague, Czech Republic.
- Nag, S., Maitra, I. K., Roy, S., & Bandyopadhyay, S. K. (2014). A Review of Image Segmentation Methods on Brain MRI for Detection of Tumor and Related Abnormalities. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*, 4(2), 1073–1095.
- Najman, L., & Schmitt, M. (1994). Watershed of a Continuous Function. *Signal*

Processing, 38(1), 99-112. doi:10.1016/0165-1684(94)90059-0.

- Nateghi, R., Danyali, H., & Helfroush, M. (2016). A Systematic Approach for Glandular Structure Segmentation from Colon Histopathology Images. *24th Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE 2016)*, 1505–1509, Shiraz, Iran. doi:10.1109/IRANIANCEE.2016.7585760.
- Naylor, P., Lae, M., Reyat, F., & Walter, T. (2018). Segmentation of Nuclei in Histopathology Images by Deep Regression of the Distance Map. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 38(2), 448–459. doi: 10.1109/TMI.2018.2865709.
- Nguyen, K., Jain, A. K., & Sabata, B. (2011). Prostate Cancer Detection: Fusion of Cytological and Textural Features. *Journal of Pathology Informatics*, 2, S3. doi:10.4103/2153-3539.92030.
- Otsu, N. (1979). A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 9(1), 62–66. doi: 10.1109/TSMC.1979.4310076.
- Phan, H. T. H., Kumar, A., Kim J., & Feng, D. (2016). Transfer Learning of a Convolutional Neural Network for HEP-2 Cell Image Classification. *IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2016)*, 1208-1211, Prague, Czech Republic. doi: 10.1109/ISBI.2016.7493483.
- Phansalkar, N., More, S., Sabale, A., & Joshi, M. (2011). Adaptive Local Thresholding for Detection of Nuclei in Diversity Stained Cytology Images. *International Conference on Communications and Signal Processing (ICCSP 2011)*, 218-220, Kerala, India. doi:10.1109/ICCSP.2011.5739305.
- Plissiti M. E., Nikou. C., & Charchanti, A. (2011). Automated Detection of Cell Nuclei in Pap Smear Images Using Morphological Reconstruction and Clustering. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 15(2), 233-241. doi: 10.1109/TITB.2010.2087030.
- Plissiti, M. E., & Nikou, C. (2012). Overlapping Cell Nuclei Segmentation Using a Spatially Adaptive Active Physical Model. *IEEE Transactions on Image Processing*, 21(11), 4568–4580. doi: 10.1109/TIP.2012.2206041.
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox. T. (2015). U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. N. Navab, J. Hornegger, W. Wells & A. Frangi (Eds.), *18th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2015), Lecture Notes in Computer Science*, vol 9351 (pp. 234–241). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-24574-4_28.

- Roy, S., Bhattacharyya, D., Bandyopadhyay, S. K., & Kim, T. H. (2017). An Effective Method for Computerized Prediction and Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions in Brain MRI. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 140, 307–320. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.01.003.
- Ruspini, E. H., Bezdek J. C., & Keller. J. M. (2019). Fuzzy Clustering: A Historical Perspective. *IEEE Computational Intelligence Magazine*, 14(1), 45–55. doi: 10.1109/MCI.2018.2881643.
- Sahnoun, M., Kallel, F., Dammak, M., Mhiri, C., Mahfoudh K. B., & Hamida A. B. (2018). A Comparative Study of MRI Contrast Enhancement Techniques Based on Traditional Gamma Correction and Adaptive Gamma Correction: Case of Multiple Sclerosis Pathology. *4th International Conference on Advanced Technologies for Signal and Image Processing (ATSIP 2018)*, 1–7, Sousse, Tunisia. doi: 10.1109/ATSIP.2018.8364467.
- Shaban, M. T., Baur, C., Navab, N., & Albarqouni, S. (2019). Staingan: Stain Style Transfer for Digital Histological Images. *IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, 953–956, Venice, Italy. doi: 10.1109/ISBI.2019.8759152.
- Sharma, H., Zerbe, N., Heim, D., Wienert, S., Behrens, H. M., Hellwich, O., & Hufnagl, P. (2015). A Multi-Resolution Approach for Combining Visual Information Using Nuclei Segmentation and Classification in Histopathological Images. *10th International Conference on Computer Vision Theory and Applications. in Conferences (VISAPP 2015)*, 1, 37–46, Berlin, Germany. doi:10.5220/0005247900370046.
- Shkolyar, A., Gefen, A., Benayahu, D., & Greenspan, H. (2015). Automatic Detection of Cell Divisions (Mitosis) in Live-Imaging Microscopy Images Using Convolutional Neural Networks. *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2015)*, 743–746. Milan, Italy. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318469.
- Sirinukunwattana, K., Ahmed Raza S. E., Tsang, Y.W., Snead, D R., Cree, I. A., & Rajpoot, N. M. (2016). Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(5), 1196–1206. doi: 10.1109/TMI.2016.2525803.
- Song, Y., Zhang, L., Chen, S., Ni, D., Li, B., & Wang, T. (2015). Accurate Segmentation of Cervical Cytoplasm and Nuclei Based on Multiscale Convolutional Network and Graph Partitioning. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(10), 2421–2433. doi: 10.1109/TBME.2015.2430895.
- Ta, V. T., Lézoray, O., Elmoataz, A., & Sch  pp, S. (2009). Graph-Based Tools for

- Microscopic Cellular Image Segmentation. *Pattern Recognition*, 42(6), 1113–1125. doi:10.1016/j.patcog.2008.10.029.
- Thiran, J. P., & Macq, B. (1996). Morphological Feature Extraction for the Classification of Digital Images of Cancerous Tissues. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43(10), 1011–1020. doi: 10.1109/10.536902.
- Veta, M., Van Diest, P. J., Kornegoor, R., Huisman, A., Viergever, M. A., & Pluim, J. P. W. (2013). Automatic Nuclei Segmentation in H&E Stained Breast Cancer Histopathology Images. *PloS One*, 8(7), e70221. doi:10.1371/journal.pone.0070221.
- Veta, M., Van Diest, P. J., & Pluim, J. P. W. (2016). Cutting out the Middleman: Measuring Nuclear Area in Histopathology Slides without Segmentation. S. Ourselin, L. Joskowicz, M. R. Sabuncu, G. Unal & W. Wells (Eds.), *19th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2016), Lecture Notes in Computer Science, vol 9901* (pp. 632–639). Springer, Cham.
- Vink, J.P., Van Leeuwen, M. B., Van Deurzen, C. H., & De Haan, G. (2013). Efficient Nucleus Detector in Histopathology Images. *Journal of Microscopy*, 249(2), 124–135. doi: 10.1111/jmi.12001.
- Wählby, C., Sintorn, I. M., Erlandsson, F., Borgefors, G., & Bengtsson, E. (2004). Combining Intensity, Edge and Shape Information for 2D and 3D Segmentation of Cell Nuclei in Tissue Sections. *Journal of Microscopy*, 215(Pt1), 67–76. doi: 10.1111/j.0022-2720.2004.01338.x.
- Wan, T., Cao, J., Chen, J., & Qin, Z. (2017). Automated Grading of Breast Cancer Histopathology Using Cascaded Ensemble with Combination of Multi-Level Image Features. *Neurocomputing*, 229, 34–44. doi:10.1016/j.neucom.2016.05.084.
- Wang, H., Cruz-Roa, A., Basavanhall, A., Gilmore, H., Shih, N., Feldman, M.,...& Madabhushi, A. (2014). Mitosis Detection in Breast Cancer Pathology Images by Combining Handcrafted and Convolutional Neural Network Features. *Journal of Medical Imaging (Bellingham, Wash.)*, (3), 34003. doi: 10.1117/1.JMI.1.3.034003.
- Wellner, P. D. (1993). Adaptive Thresholding for the DigitalDesk. *Xerox, EPC-1993-110*, 1–19.
- Whitaker, K. (2020). Earlier Diagnosis: The Importance of Cancer Symptoms. *The Lancet Oncology*, 21(1), 6–8. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30658-8.
- Xie, W., Noble, J. A., & Zisserman, A. (2018). Microscopy Cell Counting and

- Detection with Fully Convolutional Regression Networks. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, 6(3), 283–292. doi:10.1080/21681163.2016.1149104.
- Xie, Y., Kong, X., Xing, F., Liu, F., Su, H., & Yang, L. (2015). Deep Voting: A Robust Approach Toward Nucleus Localization in Microscopy Images. N. Navab, J. Hornegger, W. Wells & A. Frangi (Eds.), *18th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2015), Lecture Notes in Computer Science*, vol 9351 (pp. 374–382). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-24574-4_45.
- Xing, F., Xie, Y., & Yang, L. (2016). An Automatic Learning-Based Framework for Robust Nucleus Segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(2), 550–566. doi: 10.1109/TMI.2015.2481436.
- Xu, J., Xiang, L., Liu, Q., Gilmore, H., Wu, J., Tang, J., & Madabhushi. A. (2016). Stacked Sparse Autoencoder (SSAE) for Nuclei Detection on Breast Cancer Histopathology Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(1), 119–30. doi: 10.1109/TMI.2015.2458702.
- Xu, Q., Wang, F., Gong, Y., Wang, Z., Zeng, K., Li, Q., & Luo, X. (2019). A Novel Edge-Oriented Framework for Saliency Detection Enhancement. *Image and Vision Computing*, 87, 1–12. doi:10.1016/j.imavis.2019.04.002.
- Xu, Z., Moro C. F., Bozóky, B., & Zhang Q. (2019). GAN-Based Virtual Re-Staining: A Promising Solution for Whole Slide Image Analysis. *ArXiv Preprint ArXiv*, 1901.04059.
- Yang, L., Zhang, Y., Guldner, I.H., Zhang, S., & Chen, D. Z. (2016). 3D Segmentation of Glial Cells Using Fully Convolutional Networks and K-Terminal Cut. S. Ourselin, L. Joskowicz, M. R. Sabuncu, G. Unal & W. Wells (Eds.), *19th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2016), Lecture Notes in Computer Science*, vol 9901 (pp. 658–666). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-46723-8_76.
- Yang, M. S. (1993). A Survey of Fuzzy Clustering. *Mathematical and Computer Modelling*, 18(11), 1–16. doi:10.1016/0895-7177(93)90202-A.
- Yang, Z., Zhu, Y., & Pu, Y. (2008). Parallel Image Processing Based on CUDA. *International Conference on Computer Science and Software Engineering (CSSE 2008)*, 198–201, Wuhan, China. doi:10.1109/CSSE.2008.1448.
- Yuan, Y., Failmezger, H., Rueda, O. M., Ali, H. R., Gräf, S., Chin, S. F., & Markowetz, F. (2012). Quantitative Image Analysis of Cellular Heterogeneity in Breast Tumors Complements Genomic Profiling. *Science Translational Medicine* 4,(157),157ra143. doi:10.1126/scitranslmed.3004330.

Zadeh, L. A. (1965). Fuzzy Sets. *Information and Control*, 8(3), 338–353. doi:10.1016/S0019-9958(65)90241-X.

Zhu, X., Zhang, S., Zhu, Y., Zheng, W., & Yang Y. (2020). Self-Weighted Multi-View Fuzzy Clustering. *ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data (TKDD)*, 14(4), 1–17. doi:10.1145/3396238.



EKLER

Tablo 7.1 Çalışılan görüntülerin benzerlik, hassasiyet, duyarlılık ve özgüllük sonuçları

No	Benzerlik	Hassasiyet	Duyarlılık	Özgüllük	No	Benzerlik	Hassasiyet	Duyarlılık	Özgüllük
2	44,33	81,76	76,44	82,31	1	62,43	93,20	54,53	97,67
4	37,80	80,14	79,43	80,20	3	71,14	96,08	70,11	98,00
6	42,60	82,16	84,70	81,94	5	64,13	94,52	53,62	98,63
8	35,71	80,86	88,85	80,35	7	57,67	93,52	42,01	99,57
10	12,28	80,56	84,88	80,49	9	49,35	89,82	66,01	91,75
12	39,03	81,40	90,47	80,76	11	51,29	88,99	88,27	89,04
14	45,57	80,35	79,09	80,49	13	63,37	89,85	82,62	90,71
16	45,26	80,47	86,69	79,83	15	62,65	89,20	64,71	93,18
18	33,44	80,51	77,08	80,74	17	58,73	91,20	76,49	92,51
20	65,05	91,37	83,56	92,20	19	63,12	90,67	71,89	93,01
22	61,78	89,65	53,53	96,34	21	49,88	88,73	73,72	89,96
24	66,50	92,12	70,34	94,85	23	41,91	88,13	80,72	88,54
26	61,29	93,32	75,24	94,68	25	62,49	88,80	63,58	93,14
28	47,75	85,65	40,06	94,58	27	51,95	89,15	88,74	89,18
30	68,87	89,22	58,15	97,24	29	60,19	88,37	62,72	92,55
32	69,04	86,58	54,96	98,41	31	62,05	91,98	93,68	91,85
34	68,07	93,31	76,89	94,99	33	57,96	91,07	80,88	91,91
36	59,62	91,33	65,48	94,13	35	69,97	93,25	70,01	96,19
38	68,76	92,59	70,14	95,55	37	46,27	91,82	80,98	92,32
40	66,30	89,59	55,88	97,16	39	44,59	87,90	71,08	89,14
42	57,41	84,15	44,89	96,41	41	71,15	92,48	79,55	94,18
44	25,14	87,32	55,65	88,58	43	66,78	91,22	82,48	92,27
46	62,89	91,52	67,27	94,42	45	60,40	87,37	59,36	92,79
48	61,58	89,47	49,84	97,55	47	55,30	88,69	69,64	90,82
50	62,92	89,11	63,20	93,54	49	52,93	85,45	46,32	93,84
52	56,09	86,75	49,54	94,42	51	66,71	91,85	82,41	92,89
54	56,55	89,15	66,61	91,82	53	62,44	89,75	81,78	90,68
56	69,94	91,44	65,78	96,01	55	55,24	90,44	87,14	90,68
58	54,65	91,19	77,25	92,21	57	58,25	90,83	74,28	92,39
60	65,11	92,23	62,63	96,10	59	61,32	90,67	80,02	91,75
62	61,52	92,48	67,40	94,93	61	70,69	91,59	88,78	91,95
64	68,39	92,26	67,29	95,81	63	65,24	90,73	82,26	91,73
66	61,39	86,57	52,35	95,34	65	62,84	88,64	68,55	91,91
68	65,75	91,96	59,88	96,70	67	60,38	88,43	87,12	88,58
70	57,29	91,07	55,22	95,43	69	64,75	89,34	73,04	91,86
72	64,38	91,68	64,63	95,24	71	52,06	90,51	81,53	91,12
74	57,76	93,15	55,59	96,61	73	68,25	90,99	81,67	92,25
76	63,56	91,43	67,05	94,49	75	66,35	90,36	78,46	92,00
78	62,63	90,56	60,87	94,99	77	63,78	89,13	81,62	90,13
80	62,76	89,82	70,21	92,55	79	70,91	88,23	65,62	94,56
82	59,41	90,16	65,46	93,21	81	63,36	88,19	75,70	90,13
84	63,08	90,98	56,08	96,54	83	65,36	86,22	65,41	91,39
86	64,11	91,25	54,77	97,32	85	61,51	85,49	54,77	93,74
88	71,91	94,37	68,65	97,39	87	65,76	90,60	73,74	92,95
90	65,10	94,39	69,06	96,47	89	69,22	89,40	68,57	93,78
92	63,23	91,74	55,32	97,11	91	70,58	87,65	65,64	94,07
94	59,48	92,05	53,71	96,72	93	64,95	90,78	86,22	91,28
96	70,67	94,31	64,94	97,78	95	61,85	86,84	68,90	90,13
98	63,92	91,86	63,14	95,56	97	63,74	89,20	82,71	90,04
100	59,15	90,48	54,24	95,76	99	59,27	87,06	75,90	88,64
102	65,14	91,60	56,82	97,17	101	67,68	90,02	87,49	90,36
104	70,79	94,96	73,41	96,92	103	74,90	90,11	72,39	94,65
106	67,26	93,84	52,82	99,42	105	64,84	88,33	87,13	88,49
108	59,32	90,24	59,51	94,41	107	65,98	89,78	74,64	92,10
110	59,39	89,19	48,18	97,24	109	60,90	89,14	79,38	90,31
112	58,37	95,73	47,68	98,95	111	68,16	87,50	72,14	90,99
114	70,19	96,33	62,72	98,82	113	65,25	84,39	63,40	90,70
116	50,50	90,82	38,04	98,23	115	65,52	87,84	76,40	89,88
118	61,53	93,87	60,08	96,87	117	70,43	93,97	62,75	98,00
120	69,23	94,63	64,59	97,73	119	76,01	95,56	66,44	99,01
122	53,89	88,93	43,17	96,99	121	69,61	95,28	68,09	97,62
124	62,43	93,20	54,53	97,67	123	65,18	94,84	58,44	98,12
126	71,14	96,08	70,11	98,00	125	63,66	93,22	54,61	97,93
128	64,13	94,52	53,62	98,63	127	65,93	93,85	58,50	97,85
130	57,67	93,52	42,01	99,57	129	65,87	95,80	69,39	97,44
132	49,35	89,82	66,01	91,75	131	58,37	92,57	56,67	96,21
134	51,29	88,99	88,27	89,04	133	64,96	89,64	79,54	91,02

Tablo 7.1'in devamı

136	63,37	89,85	82,62	90,71	135	67,84	90,00	82,53	91,11
138	62,65	89,20	64,71	93,18	137	62,02	87,62	59,93	93,24
140	58,73	91,20	76,49	92,51	139	69,06	89,25	74,28	92,14
142	63,12	90,67	71,89	93,01	141	65,62	89,15	79,70	90,56
144	49,88	88,73	73,72	89,96	143	65,00	85,14	58,25	93,49
146	41,91	88,13	80,72	88,54	145	64,87	87,70	87,17	87,78
148	62,49	88,80	63,58	93,14	147	67,61	88,53	74,33	91,25
150	51,95	89,15	88,74	89,18	149	52,94	85,63	37,47	98,88
152	60,19	88,37	62,72	92,55	151	68,28	94,79	69,94	96,96
154	62,05	91,98	93,68	91,85	153	70,61	95,64	82,82	96,50
156	57,96	91,07	80,88	91,91	155	64,97	94,13	61,13	97,35
158	69,97	93,25	70,01	96,19	157	69,68	95,09	67,71	97,58
160	46,27	91,82	80,98	92,32	159	65,08	96,35	90,04	96,60
162	44,59	87,90	71,08	89,14	161	58,41	92,73	48,05	98,10
164	71,15	92,48	79,55	94,18	163	74,91	95,41	73,86	97,62
166	66,78	91,22	82,48	92,27	165	57,12	91,65	50,82	96,67
168	60,40	87,37	59,36	92,79	167	61,71	87,65	78,94	88,91
170	55,30	88,69	69,64	90,82	169	74,51	90,28	73,18	94,40
172	52,93	85,45	46,32	93,84	171	64,17	88,96	79,29	90,34
174	66,71	91,85	82,41	92,89	173	55,68	85,52	63,81	89,13
176	62,44	89,75	81,78	90,68	175	63,25	86,26	64,40	91,17
178	55,24	90,44	87,14	90,68	177	55,71	86,93	61,97	90,74
180	58,25	90,83	74,28	92,39	179	66,61	90,36	84,25	91,15
182	61,32	90,67	80,02	91,75	181	51,04	84,92	62,41	88,16
184	70,69	91,59	88,78	91,95	183	75,37	96,06	74,69	97,94
186	65,24	90,73	82,26	91,73	185	58,00	94,01	50,28	98,02
188	62,84	88,64	68,55	91,91	187	54,55	87,06	39,03	98,99
190	60,38	88,43	87,12	88,58	189	67,25	95,43	72,29	97,03
192	64,75	89,34	73,04	91,86	191	65,32	95,06	59,07	98,14
194	52,06	90,51	81,53	91,12	193	65,69	96,17	88,71	96,50
196	68,25	90,99	81,67	92,25	195	52,26	84,58	36,12	99,36
198	66,35	90,36	78,46	92,00	197	74,09	96,31	79,56	97,50
200	63,78	89,13	81,62	90,13	199	40,13	93,18	67,19	94,09
202	70,91	88,23	65,62	94,56	201	54,89	90,98	47,78	96,59
204	63,36	88,19	75,70	90,13	203	69,85	94,33	58,91	98,78
206	65,36	86,22	65,41	91,39	205	64,46	92,61	58,28	97,07
208	61,51	85,49	54,77	93,74	207	76,76	96,48	71,53	98,69
210	65,76	90,60	73,74	92,95	209	66,08	94,15	73,12	95,93
212	69,22	89,40	68,57	93,78	211	59,42	90,49	46,58	98,20
214	70,58	87,65	65,64	94,07	213	76,49	94,86	66,93	98,85
216	64,95	90,78	86,22	91,28	215	68,82	95,19	68,08	97,48
218	61,85	86,84	68,90	90,13	217	66,34	95,00	67,01	97,22
220	63,74	89,20	82,71	90,04	219	74,78	96,18	69,98	98,49
222	59,27	87,06	75,90	88,64	221	58,80	89,71	42,62	99,51
224	67,68	90,02	87,49	90,36	223	71,59	94,79	64,63	98,20
226	74,90	90,11	72,39	94,65	225	74,06	93,95	63,13	98,84
228	64,84	88,33	87,13	88,49	227	54,09	90,95	45,96	96,85
230	65,98	89,78	74,64	92,10	229	67,75	95,16	79,39	96,24
232	60,90	89,14	79,38	90,31	231	75,29	95,42	72,85	97,81
234	68,16	87,50	72,14	90,99	233	74,98	96,54	89,72	96,96
236	65,25	84,39	63,40	90,70	235	68,49	94,84	64,48	97,73
238	65,52	87,84	76,40	89,88	237	68,32	95,01	71,08	96,97
240	70,43	93,97	62,75	98,00	239	67,36	94,79	72,73	96,55
242	76,01	95,56	66,44	99,01	241	70,70	95,52	75,65	97,05
244	69,61	95,28	68,09	97,62	243	69,36	94,92	72,95	96,80
246	65,18	94,84	58,44	98,12	245	58,36	91,74	50,26	97,14
248	63,66	93,22	54,61	97,93	247	55,41	90,27	45,32	97,19
250	65,93	93,85	58,50	97,85	249	77,04	95,14	73,55	97,83
252	65,87	95,80	69,39	97,44	251	70,17	95,26	70,10	97,43
254	58,37	92,57	56,67	96,21	253	71,81	95,68	71,37	97,71
256	64,96	89,64	79,54	91,02	255	53,77	90,50	46,70	96,38
258	67,84	90,00	82,53	91,11	257	58,01	89,16	48,57	96,56
260	62,02	87,62	59,93	93,24	259	73,46	94,97	70,20	97,70
262	69,06	89,25	74,28	92,14	261	61,52	90,11	47,04	98,81
264	65,62	89,15	79,70	90,56	263	59,18	94,09	56,84	97,13
266	65,00	85,14	58,25	93,49	265	59,30	94,75	59,67	97,15
268	64,87	87,70	87,17	87,78	267	70,83	94,65	83,05	95,64
270	67,61	88,53	74,33	91,25	269	67,33	93,86	57,91	98,27

Tablo 7.1'in devamı

272	52,94	85,63	37,47	98,88	271	61,89	92,77	58,79	96,54
274	68,28	94,79	69,94	96,96	273	80,11	96,54	79,72	98,15
276	70,61	95,64	82,82	96,50	275	47,35	88,05	31,31	99,80
278	64,97	94,13	61,13	97,35	277	72,91	95,49	82,65	96,50
280	69,68	95,09	67,71	97,58	279	67,76	94,13	64,51	97,26
282	65,08	96,35	90,04	96,60	281	56,31	87,12	40,24	99,30
284	58,41	92,73	48,05	98,10	283	72,81	95,19	78,61	96,67
286	74,91	95,41	73,86	97,62	285	77,04	96,65	83,70	97,58
288	57,12	91,65	50,82	96,67	287	44,96	82,36	81,32	82,46
290	61,71	87,65	78,94	88,91	289	48,77	81,55	77,06	82,12
292	74,51	90,28	73,18	94,40	291	44,45	80,57	82,95	80,32
294	64,17	88,96	79,29	90,34	293	42,84	82,77	85,77	82,52
296	55,68	85,52	63,81	89,13	295	34,22	80,48	80,09	80,51
298	63,25	86,26	64,40	91,17	297	75,32	93,21	73,93	96,35
300	55,71	86,93	61,97	90,74	299	13,26	80,57	11,76	90,51
302	66,61	90,36	84,25	91,15	301	10,87	80,68	20,80	84,28
304	51,04	84,92	62,41	88,16	303	10,90	80,54	17,82	85,02
306	75,37	96,06	74,69	97,94	305	9,58	86,97	10,90	92,11
308	58,00	94,01	50,28	98,02	307	9,93	80,38	11,27	87,71
310	54,55	87,06	39,03	98,99	309	9,05	80,46	18,47	83,90
312	67,25	95,43	72,29	97,03	311	9,61	80,11	15,86	84,70
314	65,32	95,06	59,07	98,14	313	11,63	80,14	17,91	85,04
316	65,69	96,17	88,71	96,50	315	13,80	81,16	21,12	85,78
318	52,26	84,58	36,12	99,36	317	8,41	80,57	13,39	85,37
320	74,09	96,31	79,56	97,50	319	9,39	80,52	13,93	85,72
322	40,13	93,18	67,19	94,09	321	0,79	83,69	9,60	84,20
324	54,89	90,98	47,78	96,59	323	5,84	81,53	12,94	84,71
326	69,85	94,33	58,91	98,78	325	8,21	83,36	27,66	84,90
328	64,46	92,61	58,28	97,07	327	6,43	83,16	6,26	90,98
330	76,76	96,48	71,53	98,69	329	8,86	80,59	14,07	85,37
332	66,08	94,15	73,12	95,93	331	1,87	86,17	20,08	86,61
334	59,42	90,49	46,58	98,20	333	9,21	81,76	14,25	86,45
336	76,49	94,86	66,93	98,85	335	11,90	80,85	18,15	85,66
338	68,82	95,19	68,08	97,48	337	7,39	80,22	14,91	83,87
340	66,34	95,00	67,01	97,22	339	5,20	83,38	9,62	87,05
342	74,78	96,18	69,98	98,49	341	7,08	84,37	14,00	87,49
344	58,80	89,71	42,62	99,51	343	11,54	80,82	9,23	92,04
346	71,59	94,79	64,63	98,20	345	7,23	80,29	12,09	84,91
348	74,06	93,95	63,13	98,84	347	7,86	83,17	12,13	87,64
350	54,09	90,95	45,96	96,85	349	6,32	82,60	12,19	86,16
352	67,75	95,16	79,39	96,24	351	8,06	80,43	12,29	85,53
354	75,29	95,42	72,85	97,81	353	11,45	83,13	16,24	87,95
356	74,98	96,54	89,72	96,96	355	10,64	80,47	16,86	85,18
358	68,49	94,84	64,48	97,73	357	2,34	85,00	3,03	90,18
360	68,32	95,01	71,08	96,97	359	9,49	85,39	16,31	88,79
362	67,36	94,79	72,73	96,55	361	14,01	82,26	23,15	86,20
364	70,70	95,52	75,65	97,05	363	9,05	83,07	11,71	88,60
366	69,36	94,92	72,95	96,80	365	15,42	83,33	18,65	89,07
368	58,36	91,74	50,26	97,14	367	12,54	82,61	18,40	87,28
370	55,41	90,27	45,32	97,19	369	3,52	83,33	6,24	87,28
372	77,04	95,14	73,55	97,83	371	71,81	95,68	71,37	97,71
374	70,17	95,26	70,10	97,43	373	53,77	90,50	46,70	96,38
376	71,81	95,68	71,37	97,71	375	58,01	89,16	48,57	96,56
378	53,77	90,50	46,70	96,38	377	73,46	94,97	70,20	97,70
380	58,01	89,16	48,57	96,56	379	61,52	90,11	47,04	98,81
382	73,46	94,97	70,20	97,70	381	59,18	94,09	56,84	97,13
384	61,52	90,11	47,04	98,81	383	59,30	94,75	59,67	97,15
386	59,18	94,09	56,84	97,13	385	70,83	94,65	83,05	95,64
388	59,30	94,75	59,67	97,15	387	67,33	93,86	57,91	98,27
390	70,83	94,65	83,05	95,64	389	61,89	92,77	58,79	96,54
392	67,33	93,86	57,91	98,27	391	80,11	96,54	79,72	98,15
394	61,89	92,77	58,79	96,54	393	47,35	88,05	31,31	99,80
396	80,11	96,54	79,72	98,15	395	72,91	95,49	82,65	96,50
398	47,35	88,05	31,31	99,80	397	67,76	94,13	64,51	97,26
400	72,91	95,49	82,65	96,50	399	56,31	87,12	40,24	99,30
402	67,76	94,13	64,51	97,26	401	72,81	95,19	78,61	96,67
404	56,31	87,12	40,24	99,30	403	77,04	96,65	83,70	97,58

Tablo 7.1'in devamı

406	72,81	95,19	78,61	96,67	405	44,96	82,36	81,32	82,46
408	77,04	96,65	83,70	97,58	407	48,77	81,55	77,06	82,12
410	44,96	82,36	81,32	82,46	409	44,45	80,57	82,95	80,32
412	48,77	81,55	77,06	82,12	411	42,84	82,77	85,77	82,52
414	44,45	80,57	82,95	80,32	413	34,22	80,48	80,09	80,51
416	42,84	82,77	85,77	82,52	415	75,32	93,21	73,93	96,35
418	34,22	80,48	80,09	80,51	417	13,26	80,57	11,76	90,51
420	75,32	93,21	73,93	96,35	419	10,87	80,68	20,80	84,28
422	13,26	80,57	11,76	90,51	421	10,90	80,54	17,82	85,02
424	10,87	80,68	20,80	84,28	423	9,58	86,97	10,90	92,11
426	10,90	80,54	17,82	85,02	425	9,93	80,38	11,27	87,71
428	9,58	86,97	10,90	92,11	427	9,05	80,46	18,47	83,90
430	9,93	80,38	11,27	87,71	429	9,61	80,11	15,86	84,70
432	9,05	80,46	18,47	83,90	431	11,63	80,14	17,91	85,04
434	9,61	80,11	15,86	84,70	433	13,80	81,16	21,12	85,78
436	11,63	80,14	17,91	85,04	435	8,41	80,57	13,39	85,37
438	13,80	81,16	21,12	85,78	437	9,39	80,52	13,93	85,72
440	8,41	80,57	13,39	85,37	439	0,79	83,69	9,60	84,20
442	9,39	80,52	13,93	85,72	441	5,84	81,53	12,94	84,71
444	0,79	83,69	9,60	84,20	443	8,21	83,36	27,66	84,90
446	5,84	81,53	12,94	84,71	445	6,43	83,16	6,26	90,98
448	8,21	83,36	27,66	84,90	447	8,86	80,59	14,07	85,37
450	6,43	83,16	6,26	90,98	449	1,87	86,17	20,08	86,61
452	8,86	80,59	14,07	85,37	451	9,21	81,76	14,25	86,45
454	1,87	86,17	20,08	86,61	453	11,90	80,85	18,15	85,66
456	9,21	81,76	14,25	86,45	455	7,39	80,22	14,91	83,87
458	11,90	80,85	18,15	85,66	457	5,20	83,38	9,62	87,05
460	7,39	80,22	14,91	83,87	459	7,08	84,37	14,00	87,49
462	5,20	83,38	9,62	87,05	461	11,54	80,82	9,23	92,04
464	7,08	84,37	14,00	87,49	463	7,23	80,29	12,09	84,91
466	11,54	80,82	9,23	92,04	465	7,86	83,17	12,13	87,64
468	7,23	80,29	12,09	84,91	467	6,32	82,60	12,19	86,16
470	7,86	83,17	12,13	87,64	469	8,06	80,43	12,29	85,53
472	6,32	82,60	12,19	86,16	471	11,45	83,13	16,24	87,95
474	8,06	80,43	12,29	85,53	473	10,64	80,47	16,86	85,18
476	11,45	83,13	16,24	87,95	475	2,34	85,00	3,03	90,18
478	10,64	80,47	16,86	85,18	477	9,49	85,39	16,31	88,79
480	2,34	85,00	3,03	90,18	479	14,01	82,26	23,15	86,20
482	9,49	85,39	16,31	88,79	481	9,05	83,07	11,71	88,60
484	14,01	82,26	23,15	86,20	483	15,42	83,33	18,65	89,07
486	9,05	83,07	11,71	88,60	485	12,54	82,61	18,40	87,28
488	15,42	83,33	18,65	89,07	487	3,52	83,33	6,24	87,28
490	3,52	83,33	6,24	87,28	489	12,54	82,61	18,40	87,28