

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DERİN ÖĞRENME İLE KOLOREKTAL KANSERDE MİKROSATELLİTE
İNSTABİLİTE'NİN TAHMİNİ

BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HÜSEYİN ERİKCİ

ŞUBAT 2023

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DERİN ÖĞRENME İLE KOLOREKTAL KANSERDE MİKROSATELLİTE
İNSTABİLİTE'NİN TAHMİNİ

BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hüseyin ERİKCİ

DANIŞMAN

: Dr. Öğr. Üyesi Ziyne Pamuk

ZONGULDAK

Şubat 2023

KABUL:

Hüseyin ERİKCİ tarafından hazırlanan “Derin Öğrenme ile Kolorektal Kanserde Mikrosatellite İnstabilite’nin Tahmini” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 06/02/2023

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ziyne PAMUK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

Üye: Doç. Dr. Ali NARİN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü

Üye: Prof. Dr. Mehmet Recep BOZKURT

Sakarya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..../..../20....

Prof. Dr. Fikret GÖLGELEYEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Hüseyin ERİKCİ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DERİN ÖĞRENME İLE KOLOREKTAL KANSERDE MİKROSATELLİTE İNSTABİLİTE’NİN TAHMİNİ

Hüseyin ERİKCİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ziyet PAMUK

Şubat 2023, 57 sayfa

Bu çalışmada, kolorektal kanserde MSI’nın tahmini için doğrudan hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanmış doku slaytları kullanılarak derin öğrenme tabanlı model önerilmiştir. Önerilen bu model ile derin öğrenme yapısı olan evrişimli sinir ağları (ESA) ve transfer öğrenme yöntemleri kullanılarak sınıflandırma modeli oluşturulmuş ve modeller karşılaştırmalı analiz ile değerlendirilmiştir. Modelde kullanılan görüntü verileri Kaggle internet sitesi açık erişim verilerinden elde edilmiştir. Çalışmada kolorektal kanser H&E lekeli histolojik görüntü veri setinin %80 eğitim ve %20 test için 150.000 benzersiz görüntü yaması kullanılarak MSI ve MSS (mikrosatellite stabil) sınıflandırması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen performans sonuçlarına bakıldığında, dokuz farklı önceden eğitilmiş modeller (VGG19, MobileNet, ResNet50...) arasından en yüksek sınıflandırma performansını doğruluk %90.6, kesinlik %88.6, duyarlılık %93.1 ve AUC %90.6 değerleri ile VGG19 modelinin sağladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mikrosatellite instabilite, derin öğrenme, kolorektal kanser, histopatolojik görüntü, transfer öğrenme, evrişimli sinir ağı, sınıflandırma

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

PREDICTION OF MICROSATELLITE INSTABILITY IN COLORECTAL CANCER WITH DEEP LEARNING

Hüseyin ERİKCİ

**Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biomedical Engineering**

**Thesis Advisor: Assist. Prof. Dr. Ziyne PAMUK
February 2023, 57 pages**

In this study, a deep learning-based model was proposed for the prediction of MSI in colorectal cancer using tissue slides directly stained with hematoxylin and eosin (H&E). With this proposed model, a classification model was created using deep learning structure, convolutional neural networks (CNN), and transfer learning methods, and the models were evaluated with comparative analysis. The image data used in the model were obtained from the Kaggle website open access data. In the study, MSI and MSS (microsatellite stable) classification was performed using 150,000 unique image patches of the colorectal cancer H&E stained histological image dataset for 80% training and 20% testing. Considering the performance results obtained, it was seen that the VGG19 model provided the highest classification performance among nine different pre-trained models (VGG19, MobileNet, ResNet50...), with an accuracy of 90.6%, precision of 88.6%, the sensitivity of 93.1% and AUC 90.6%.

Keywords: Microsatellite instability, deep learning, colorectal cancer, histopathological image, transfer learning, convolutional neural network, classification



TEŞEKKÜR

Tez çalışması süresince gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ziyne PAMUK'a çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca ve tez çalışmasında bana yardımcı, katkısı bulunan ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tez çalışması için kaynak ve imkanlarından yararlandığım Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi ve Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesine çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
 BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	 1
1.1 KOLOREKTAL KANSER	1
1.2 MİKROSATELLİTE İNSTABİLİTE	2
1.3 YAPAY ZEKA.....	3
1.4 DİJİTAL PATOLOJİ	5
1.5 YAPILAN ÇALIŞMALAR	6
 BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	 11
2.1 MAKİNE ÖĞRENMESİ.....	11
2.1.1 Denetimli Öğrenme.....	11
2.1.2 Denetimsiz Öğrenme	12
2.1.3 Takviyeli (Pekiştirmeli) Öğrenme	12
2.2 DERİN ÖĞRENME	12

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

BÖLÜM 3 DERİN ÖĞRENME İLE SINIFLANDIRMA.....	15
3.1 EVRİŞİMLİ SİNİR AĞLARI	15
3.1.1 Evrişim Katmanı	16
3.1.2 Havuzlama Katmanı.....	17
3.1.3 Tam Bağlı Katman	18
3.1.4 Dropout (Seyreltme) Katmanı.....	18
3.2 HİPERPARAMETRELER.....	19
3.2.1 Aktivasyon Fonksiyonu	19
3.2.2 Optimizasyon Fonksiyonu	22
3.2.3 Kayıp (Loss) Fonksiyon.....	23
3.2.4 Grup boyutu	23
3.2.5 Eğitim devir sayısı	24
3.2.6 Öğrenme Hızı ve Momentum Katsayısı	24
3.3 DERİN ÖĞRENMEDE KULLANILAN YAZILIM VE KÜTÜPHANELER	24
3.3.1 Google Colab (Google Colaboratory).....	24
3.3.2 Python	25
3.3.3 Tensorflow	25
3.3.4 Keras	25
3.3.5 PyTorch.....	26
3.3.6 Numpy.....	26
3.3.7 Skict-Learn.....	26
3.3.8 Matplotlib.....	26
3.3.9 ImageNet.....	26
3.4 ÖNCEDEN EĞİTİLMİŞ (TRANSFER ÖĞRENME) MODELLER	27
3.4.1 VGG19.....	28
3.4.2 VGG16.....	29
3.4.3 MobileNet	29
3.4.4 MobileNetV2	29
3.4.5 ResNet50.....	30
3.4.6 InceptionV3.....	31
3.4.7 ResNet18.....	31
3.4.8 GoogleNet.....	32
3.4.9 AlexNet.....	32

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 4 BULGULAR VE TARTIŞMA.....	33
4.1 DATASET.....	33
4.2 DENEYSEL KURULUM	34
4.3 PERFORMANS METRİKLERİ	35
4.3 DENEYSEL SONUÇLAR.....	37
BÖLÜM 5 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ	57



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 WHO tarafından paylaşılan, 2020 yılı kanser istatistikleri a) vaka oranı ve (b) ölüm oranı [5]	1
Şekil 1.2 Mikrosatellite İnstabilitenin oluşumu [11].....	2
Şekil 1.3 Yapay zeka, makine öğrenimi ve derin öğrenme arasındaki ilişki	3
Şekil 1.4 Makine öğrenimi ile Derin öğrenme arasındaki fark	4
Şekil 1.5 Doku görüntüsünün (a) patolojik incelenmesi ve (b) dijital sistemde tam slayt görünümü [29].....	5
Şekil 3.1 Önerilen modelin akış diyagramı	15
Şekil 3.2 Bir evrişimli sinir ağının basitleştirilmiş mimarisi [65].....	16
Şekil 3.3 Evrişim işlemi	17
Şekil 3.4 Havuzlama işlemi.....	18
Şekil 3.5 Dropout katman yapısı	19
Şekil 3.6 Sigmoid Aktivasyon fonksiyon grafiği	20
Şekil 3.7 Tanh Aktivasyon fonksiyon grafiği	20
Şekil 3.8 ReLU Aktivasyon fonksiyon grafiği.....	21
Şekil 3.9 Softmax Aktivasyon fonksiyon grafiği	21
Şekil 3.10 ImageNet veri tabanı örnek görüntüler [86]	27
Şekil 3.11 Önceden eğitilmiş modellerin şematik gösterimi.....	28
Şekil 3.12 VGG19 Model Mimarisi	29
Şekil 3.13 MobileNetV2 mimarisi	30
Şekil 3.14 ResNet ağ mimarisi [62]	31
Şekil 3.15 GoogleNet model mimarisi [61]	32
Şekil 3.16 AlexNet model mimarisi[58]	32
Şekil 4.1 Histopatolojik MSI ve MSS görüntü örnekleri	34
Şekil 4.2 Modellerin eğitim/doğrulama doğruluk (accuracy) grafiği	39
Şekil 4.3 Modellerin eğitim/doğrulama kayıp (loss) grafiği	39
Şekil 4.4 Modellerin Karmaşıklık Matrisi.....	41
Şekil 4.5 Önceden eğitilmiş modellerin ROC grafikleri	42



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.1 Her veri kümesi için sınıf başına görüntü sayısı	34
Çizelge 4.2 Önerilen modellerin eğitiminde kullanılan optimize edilmiş hiperparametreler ..	35
Çizelge 4.3 Doğru sınıflandırılmış örnekler TN ve TP tarafından temsil edilirken yanlış sınıflandırılmış örnekler FP ve FN ile temsil edilir.....	36
Çizelge 4.4 Çalışmada gerçekleştirilen önceden eğitilmiş modellerin eğitim süreleri ve doğruluk, kayıp değerleri	38
Çizelge 4.5 Modellerin genel başarımlarını performans değerleri	40
Çizelge 4.6 MSI tahmini için yapılan bazı çalışmaların karşılaştırılması.....	43



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

N	: Giriş görüntüsünün boyutu
p	: Padding (Piksel ekleme)
f	: Filtre boyutu
s	: Stride (Kaydırma adımı)
x	: Girdi değeri
y_j	: Gerçek olasılık dağılımı
p_j	: Beklenen entropi değeri
y_i	: Tahmin hata değeri
$\tilde{y}_i$	: Gerçek hata değeri

KISALTMALAR

A	: Adenin
AI	: Yapay Zeka (Artificial intelligence)
AUC	: Eğri altında kalan alan (Area Under The Curve)
C	: Sitozin
CGAN	: Koşullu Üretici Hasım Ağları (Conditional Generative Adversarial Network)
COAD	: Colon Adenocarcinoma
CRC	: Kolorektal Kanser
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EPLA	: Ensembled Patch Likelihood Aggregation
ESA	: Evrimsel Sinir Ağları
FFPE	: Formalin Sabit Parafine Gömülü (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded)

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

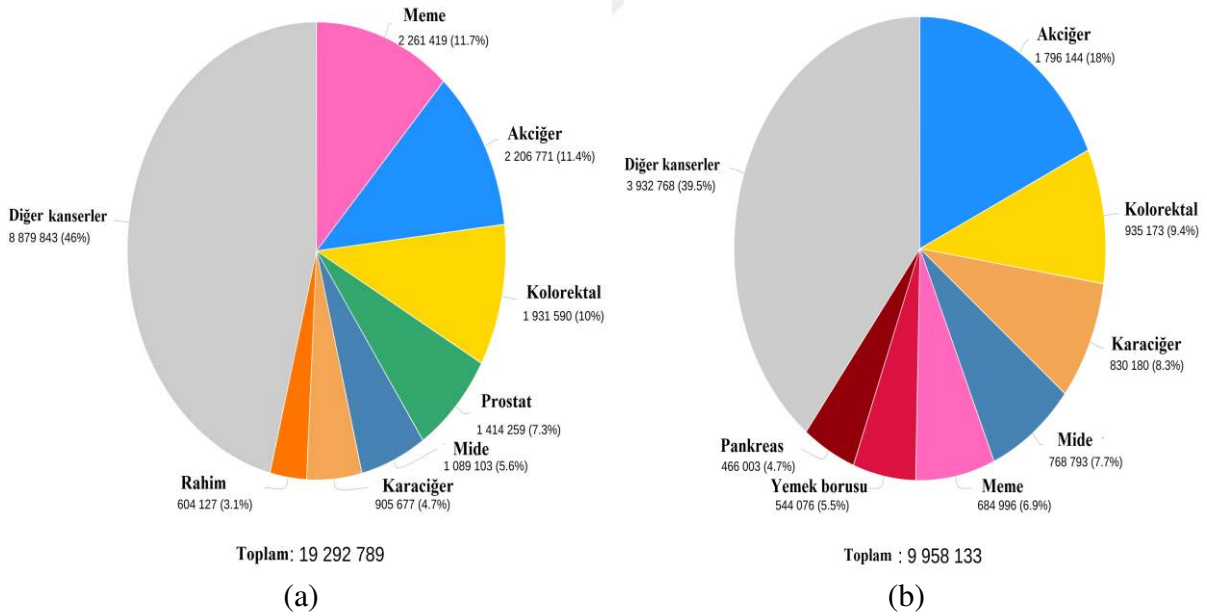
FN	: Yanlış negatif (False Negative)
FP	: Yanlış pozitif (False Positive)
FPR	: Yanlış pozitif oran (False Positive Rate)
G	: Guanin
H&E	: Hematoksilen Eozin
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (The International Agency for Research on Cancer)
ILSVRC	: ImageNet Büyük Ölçekli Görsel Tanıma Zorluğu (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge)
LS	: Lynch sendromu
MMR	: Uyumsuzluk Onarımı Eksikliği (Mismatch-Repair Deficiency)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	: Mikrosatellit Instabilite
MSS	: Mikrosatellit Stabilite
PDA	: Kötü diferansiyel adenokarsinom (Poorly Differentiated Adenocarcinoma)
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (CT-BT)
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
RGB	: Red-Green-Blue (Kırmızı-Yeşil-Mavi)
ROC	: Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristics)
T	: Timin
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TN	: Gerçek negatif (True Negative)
TP	: Gerçek pozitif (True Positive)
TPR	: Gerçek pozitif oran (True Positive Rate)
VGG	: Visual Geometry Group
WDA	: İyi diferansiye adenokarsinom (Well Differentiated Adenocarcinoma)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
WSI	: Tam slayt görüntüleme (Whole Slide Imaging)
YCR-BCIP	: Yorkshire Kanser Araştırma Bağırsak Kanseri İyileştirme Programı (The Yorkshire Cancer Research Bowel Cancer Improvement Programme)
YSA	: Yapay Sinir Ağları

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanser (CRC), dünya genelinde en çok görülen bir kanser türü olup kanser ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır [1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na (IARC) göre, dünyada 2020 yılında yaklaşık 19,3 milyon kişiye kanser vakası testi konurken yaklaşık 10 milyon kanser ölümünün meydana geldiği gösterilmekte olup bu değerler ile kolorektal kanser hastalığının %10'u kanser vakasını (Şekil 1.1a) ve %9.4' ü ise ölüm oranını (Şekil 1.1b) oluşturmaktadır [2, 3]. Böylece dünya çapında teşhis edilen üçüncü malignite ve kanser ölümlerinde ise ikinci önde gelen nedenler arasında olduğu belirtilmektedir [4].



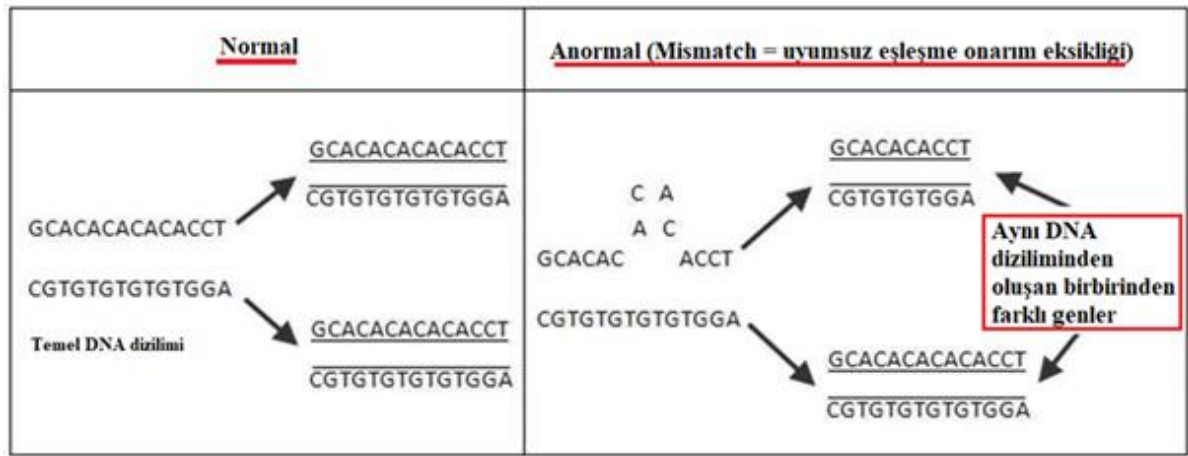
Şekil 1.1 WHO tarafından paylaşılan, 2020 yılı kanser istatistikleri a) vaka oranı ve (b) ölüm oranı [5]

Kolorektal kanser hastalığının teşhisi için genellikle endoskopik olarak, formalinle sabitlenmiş ve parafine gömülmüş (FFPE) bir tümör dokusu örneği alınır [6]. FFPE, biyopsi örnekleri için

koruma ve hazırlama işlevi görerek deneysel araştırma, hastalık teşhisi ve ilaç geliştirmeye yardımcı olan standart bir yöntem olmakla birlikte kusursuz bir şekilde hazırlanmış FFPE doku slaytları oldukça fazla dayanıklıdır ve oda sıcaklığında uzun yıllar boyunca saklanabilmektedir [7]. Daha sonra alınan doku örneği hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyanır ve tanı koymak üzere mikroskopik olarak incelenir [6]. CRC hastalarına ileri moleküler testler ile uygun bir tedavi yöntemi seçilmesi için bu hastaların yaklaşık %10-15'ini etkileyen ve genetik değişikliklerin neden olduğu mikrosatellite instabilite (MSI) için test edilmesi önerilmektedir [8, 9].

1.2 MİKROSATELLİTE İNSTABİLİTE

MSI, DNA uyumsuzluk onarım (MMR) sisteminin yetersizliğinden kaynaklanan kısa DNA motiflerinin anormal tekrarı ile karakterize edilerek sık görülen bir tümör fenotipi ve Lynch sendromu (LS) olan kalıtsal kanser sendromu taşıyıcılarıdır [10]. Şekil 1.2'de mikrosatellite kararsızlığının oluşumu gösterilmektedir.



Şekil 1.2 Mikrosatellite İnstabilitenin oluşumu [11]

DNA, her bir nükleotidin karşısına o nükleotide eş nükleotit (örn: Adenin (A) karşısına Timin (T), Sitozin (C) karşısına Guanin (G)) getirilerek kopyalanmaktadır. Ancak bir DNA kopyalanmasında çok fazla nükleotidin eşleştirildiğini varsayarsak bazı yanlış eşleşme hataları olabilmektedir. Bu hatalar bazı görevli onarım genleri tarafından tespit edilerek onarılmaktadır. Yanlış eşleşme hatalarını onarmada görevli olan bu genlerde mutasyon olduğunda tespit edilen hata onarılmamakta ve hatalı DNA dizileri oluşarak genomik bir kararsızlık olan mikrosatellite instabilite ile sonuçlanmaktadır [12].

Sistematik MSI taraması, genellikle kolorektal kanserde görülme sıklığı yüksek olan LS hastalarını tespit etmek, yeterli takip sağlamak [13], immünoterapi yanıtı [9] ve tartışmalıda olsa kemoterapi yanıtı [14] için önerilmektedir. MSI teşhisi geleneksel olarak H&E lekeli CRC dokusunu inceleyerek ve mikroskopik görüntülerdeki anormallikleri manuel olarak kontrol ederek polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi veya yeni nesil dizileme kullanılarak yapılmaktadır [15]. Bu yöntemler zaman alıcı, pahalı olabilmekle beraber her merkezde bulunamayacak özel uzmanlığa dayanabilmekte ve bazen hataya yol açabilmektedir [16]. Böylelikle geniş çapta erişilebilir, daha düşük maliyetli ve daha az zaman zarfında, yüksek doğruluk sonuçları verecek araçlara önemli derecede ihtiyaç bulunmaktadır.

1.3 YAPAY ZEKA

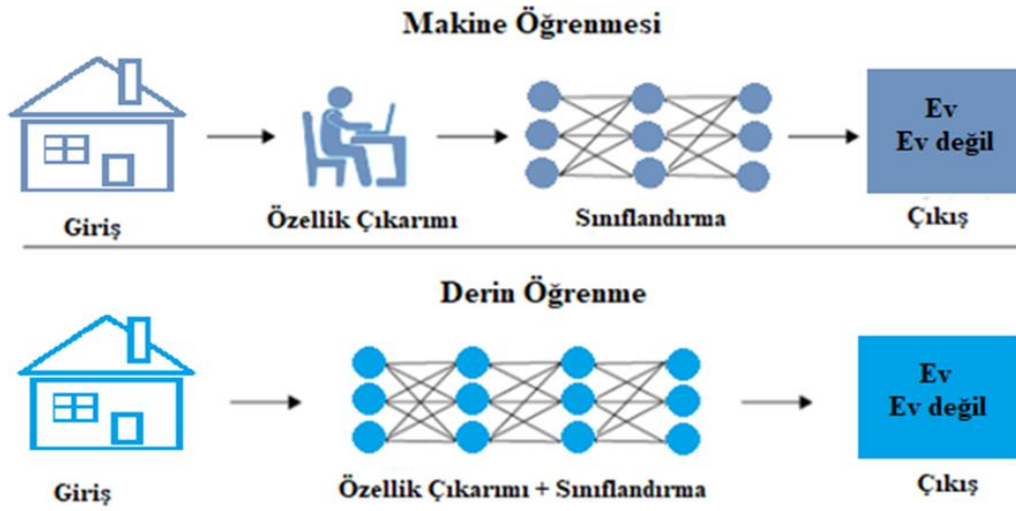
Yapay zeka (AI), bir bilgisayar veya makinenin insanlara özgü öğrenme, karşılaştırma ve seçim yapma gibi zihinsel faaliyetleri taklit ederek elde ettiği verilerle kendi kendini iyileştirebilen sistemlerdir [17]. Bu sistemler kişisel asistan, sürücüsüz otonom araçlar, hastalık teşhisi, harcama yöntemi (örn: Siri, Tesla, Fyle) gibi daha bir çok alanlarda uygulanmaktadır. Yapay zeka, makine öğrenmesi (ML) ve derin öğrenmeyi (DL) içine kapsayarak geniş bir alan oluşturmaktadır. Şekil 1.3'te Yapay zeka, makine öğrenimi ve derin öğrenme arasındaki ilişki gösterilmektedir.



Şekil 1.3 Yapay zeka, makine öğrenimi ve derin öğrenme arasındaki ilişki

AI alt kümesi olan makine öğrenmesi, makinelerin verileri kullanarak insanlar gibi öğrenmesi veya performansları iyileştirmek için geliştirilen sistemlerdir [18]. Derin öğrenme yöntemi ise ML'nin bir alt kümesini oluşturmaktadır [19]. Derin öğrenme ile makine öğrenimi arasındaki

temel fark ise verinin sisteme nasıl sunulduğundan oluşmaktadır [20]. Makine öğrenme algoritması genellikle yapılandırılmış veriye yani verinin öz nitelik çıkarımında uzman faktörüne ihtiyaç duyarken, derin öğrenme algoritması ise veri öz nitelik çıkarımını içerisindeki yapay sinir ağları ile gerçekleştirmektedir. Makine öğrenimi ile derin öğrenme arasındaki bu ayrım Şekil 1.4'te ev sınıflandırma örneği verilmektedir. Makine öğreniminde eve ait özellik çıkarımı bir uzman tarafından çıkarılmakta olup derin öğrenmede ise bu işlem kendi içinde ağ tarafından gerçekleştirilmektedir.



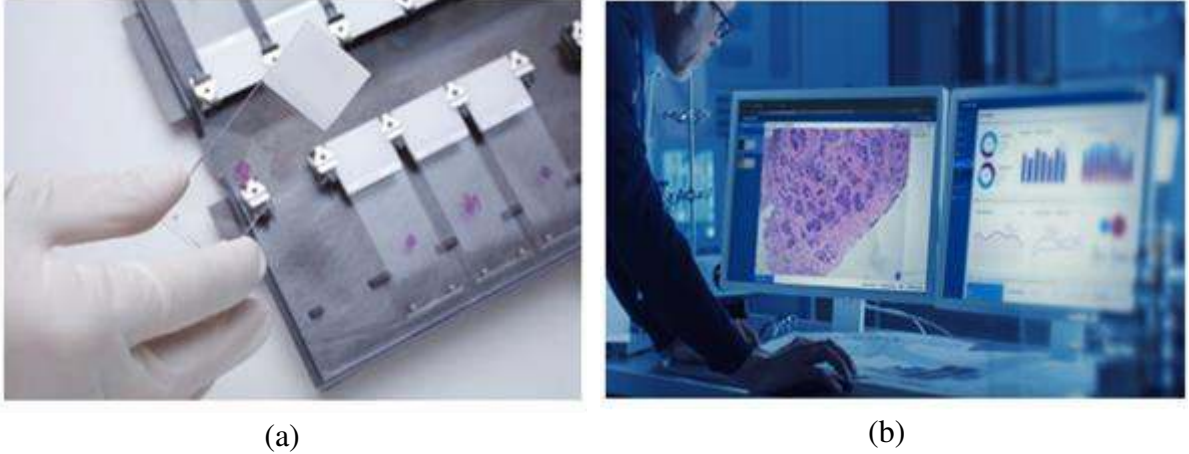
Şekil 1.4 Makine öğrenimi ile Derin öğrenme arasındaki fark

Son zamanlarda derin öğrenme teknolojileri sağlık alanında oldukça yaygınlaşmaya başlamıştır [21]. Evrişimsel sinir ağı olarak adlandırılan derin öğrenme yaklaşımı [22] ile dermoskopik görüntüler ile cilt kanseri [23], akciğer [24], karaciğer [25], meme [26] kanser histopatolojik görüntüleri kullanarak tümörlerdeki mutasyonları, moleküler değişiklikleri teşhis ve tespit edebilen segmentasyon ve sınıflandırma çalışmaları gerçekleştirilerek tıpta önemli katkılar sunulmuştur. Gerçekleştirilen bu çalışmalardan yola çıkılarak çalışmamızda kolorektal kanserde MSI durumunu doğrudan H&E lekeli histopatoloji slaytlarından, derin öğrenmede önceden eğitilmiş modellerin karşılaştırmalı analizi yapılarak tahmin edilmesi gerçekleştirilmiştir.

1.4 DİJİTAL PATOLOJİ

Geleneksel olarak, patoloğlar biyopsi örneklerini mikroskop altında inceleyerek değerlendirirler. Bu süreç zaman alıcı, oldukça işçilik gerektirmekte ve aynı anda slaytları yalnızca bir patoloğ görüntüleyebilmektedir. Ayrıca bu süreç, her biyopsi raporu ve fiziksel slaytların postalanması ve gönderilmesi maliyet açısından da oldukça masraflı olmaktadır. Dijital patoloji sayesinde dijital görüntüleri aynı anda birden çok kullanıcı tarafından uzaktan erişilebilmekte ve güvenli sunucularda depolanarak bu masrafları ortadan kaldırmaktadır [27].

Dijital patoloji, patoloji örneklerinin bilgisayar ortamına aktarılması, yönetilmesi ve yorumlanmasıdır. Dijital patoloji teknolojik gelişmelerden faydalanan mikroskop altında incelenen lamalar dijital ortamda tüm slaytların görüntüleri veya slaytların temsili alanları yüksek çözünürlükte taranarak tam bir slayt görüntüsü (WSI) oluşturulur. Aslında bu teknolojinin oluşturulmasındaki amaç mikroskopun simülasyonunu sağlayarak görüntüyü bilgisayar ekranında göstermektir. Daha sonra patoloğlar tarafından bazı yazılım araçları kullanılarak, oluşturulan WSI görüntüleri yakınlaştırma, kaydırma ve ölçüm işlevlerini gerçekleştirmektedir [28]. Şekil 1.5'te dijital ortamda gerçekleşen patolojik inceleme ve tam slayt görünümü örneği gösterilmektedir.



Şekil 1.5 Doku görüntüsünün (a) patolojik incelenmesi ve (b) dijital sistemde tam slayt görünümü [29]

Dijital patoloji uygulaması bilgi işlem, depolama ve güvenlik gibi alanlarda artan teknolojik gelişmelerle birlikte daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca dijital patoloji teknolojik gelişmelere birlikte yapay zeka uygulamalarına entegre edilmektedir. Bu sayede dijital patoloji

teşhis ve tedavi kararları için doku görüntülerinden bir çok bilginin çıkarılmasını sağlayarak sağlık hizmetlerinde giderek daha önemli bir rol oynayabilir.

Dijital patoloji araştırma, öğrenciler için ders eğitimi, başka bir merkezdeki patoloğlara vaka danışmada ve ameliyat sırasında hızlı tanı koyma gibi alanlarda kullanılmakta olup özellikle hastalıkların tanısında kullanılan özelliklerin tespit edilmesinde; hastalık ölçümü, tümör büyüklüğünün ve derinliğinin belirlenmesi, tümörün cerrahi sınırlara olan uzaklıklarının tespiti, immünohistokimyasal belirteçlerin saptanması ve sayısal olarak raporlanması gibi alanlarda geliştirilmiş yazılım ve karar destek sistemlerinde kullanılmaktadır [27]. Dijital patoloji, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıt hakkında daha fazla bilgi sağlayarak hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir.

1.5 YAPILAN ÇALIŞMALAR

Kanser çalışmalarında H&E lekeli histopatolojik görüntüler kullanarak MSI tespiti konan çalışmaların derin öğrenme tabanlı ikili veya çoklu sınıflandırmaları bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ham veri kullanılırken bazı çalışmalarda özellik çıkarma işlemi yapılarak segmentasyon gibi işlemler yapılmıştır. Ayrıca çalışmalarda kullanılan veri sayısı da değişmektedir. En çok tercih edilen yöntem evrişimli sinir ağı ve makine, transfer öğrenme tekniklerinin değerlendirildiği çalışmalar arasında gösterilmektedir. Ancak ideal bir sinir ağı mimarisi konusunda tam bir netlik yoktur. Bununla birlikte farklı modellerin farklı parametreler ile başarımlarında değişiklikler görülmektedir.

Bizim çalışmada kullandığımız veri setine katkı yaparak analizini gerçekleştiren Kather ve ark. gastrointestinal kanserde ImageNet üzerinden ResNet18 model mimarisini kullanarak H&E ile boyanmış FFPE ve donmuş görüntülerin The Cancer Genome Atlas (TCGA) ‘nın mide ve kolorektal kanser gibi farklı bağımsız kohortlarında eğitilmiş ve doğrulanmıştır. Alman kolorektal kanser kohortu harici doğrulama seti olarak kullanılmıştır. Hasta düzeyinde kolorektal kanserin mide kanserinden daha iyi performans sonuçları verdiği gözlemlenmiştir. Kolorektal kanser setinde eğri altında alan (AUC) 0.84 değeriyle MSI’nin tahmin edebileceğini göstermişlerdir [30].

Cao ve ark. histopatoloji görüntülerine dayanarak MSI’nin tahmini için çoklu örnek öğrenme tabanlı bir derin öğrenme modeli önermişlerdir. Ensembled Patch Likelihood Aggregation

(EPLA) adını verdikleri modeli, iki farklı TCGA-COAD ve Asya kolorektal kanser kohortlarını ve ResNet18 model mimarisini kullanarak oluşturmuşlar. İlk olarak TCGA-COAD ile eğitilmiş ve doğrulanmıştır. TCGA-COAD test setinde 0.8848 AUC değeri elde edilmiştir. Sonrasında EPLA modeli, Asya-CRC harici doğrulama veri setinde AUC 0.6497 olarak oldukça düşük bir değer elde edilmiştir. Modele önceden öğrenilmiş ağırları kullanarak modelin AUC değeri 0.8504'e yükseltilerek MSI tahmini gerçekleştirilmiştir. Patolojik imzaların modelden türetilmesiyle modelin performansını değerlendirerek analizini gerçekleştirmişlerdir [31].

Echle ve ark. uluslararası çapta büyük ölçekli Almanya, Hollanda, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri kohortlarından oluşan MSIDTECT konsorsiyumunu kullanarak kolorektal kanser hastaların H&E lekeli slayt görüntülerinden MSI veya dMMR için tahminine dayalı bir derin öğrenme sistemi geliştirdiler. Bu sistem ESA tabanlı ShuffleNet [32] model mimarisi kullanılarak eğitildi ve harici olarak Yorkshire Kanser Araştırma Bağırsak Kanseri İyileştirme Programı (YCR-BCIP) kohortu üzerinde doğrulandı. Model MSI/dMMR'li dokularının tahmini yüksek bir performans ile gerçekleştirilerek değerlendirildi [33].

Lee ve ark. CRC'de MSI'yi tahmin etmek için iki aşamalı bir sınıflandırma yöntemi sunmaktadır. İlk olarak, özellik piramit ağı kullanılarak tümör alanı segmentlere (MSI-L veya MSI-H) ayırdılar. Daha sonra ise Inception-ResNetV2 modeli kullanarak segmentli tümörün sınıflandırma işlemi gerçekleştirildi. Çalışma patoloji görüntüleri 10x ve 20x büyütülerek geleneksel çok sınıflı sınıflandırma yöntemiyle karşılaştırılmıştır. Önerilen yöntemin geleneksel yöntemden daha performanslı olduğu belirtildi [34].

Krause ve ark. ise CRC'de MSI durumunun tahmini için koşullu üretici hasım ağırları (CGAN) kullanılarak sentetik görüntüler üretmişlerdir. Bu üretilen görüntülerle eğitim ve doğrulama işlemini gerçekleştirerek gerçek görüntü verilerinde 0.742 alıcı işletim eğrisi (AUROC) altında bir alan edildi. Tamamen sentetik görüntüler ile 0.743 AUROC değeri elde edilirken hem gerçek hem de sentetik görüntüler ile gerçekleştirilen eğitimle AUROC 0.777 olarak elde edildi. Bu çalışmayla sentetik veriler üreterek küçük veri kümelerini artırmada kullanılan bir yaklaşım sunmaktadırlar [35].

Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma farklı bir görüntüleme yöntemiyle oluşmaktadır. Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerine (MRG) dayanarak rektum kanserinde MSI'nin tahmini için bir derin öğrenme modeli önermişlerdir. Model, MobileNetV2

sinir ağı mimarisi kullanılarak geliştirildi. Çalışma, 491 rektum kanseri hastasını içermektedir. Test Kohortunda MSI durumunu klinik model, saf görüntüleme tabanlı model ve birleşik model olarak eğitim, doğrulama ve sınıflandırma işlemi yapılarak sırasıyla 0.573, 0.82 ve 0.868 AUC değerleri elde edilmiştir. Klinik modelin diğer iki modelden daha düşük performans gösterdiği gözlemlendi [36].

Yamashita ve ark. bir derin öğrenme modeli olan MSINet'i 100 H&E lekeli tam slayt görüntüleri 40x büyütmede tarayarak geliştirmişlerdir. Modeli harici olarak TCGA'dan elde edilen görüntüler ile 20x büyütme uygulayarak doğrulamışlardır. Ayrıca MSINet modelin performansı beş gastrointestinal patoloğun performansı ile karşılaştırdılar. MSI'yi tahmin etmede geliştirilen model, deneyimli gastrointestinal patoloğların performansından daha iyi sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir [37].

Bustos ve ark., kolorektal kanserde MSI'yi tahmin etmek için doku mikrodizilerinden çekişmeli ağları kullanarak çoklu önyargıyı reddeden bir derin öğrenme sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistem EPICOLON ve HGUA'dan 1788 hastada eğitilerek doğrulanmıştır. Doku ve hasta düzeyinde doku türlerinin ve model performansının etkisi farklı büyütme kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca sistemin MSI tahmini için çoklu önyargı ablasyon tekniği ve doku mikrodizileri kullanılarak gerçekleştirilen ilk çalışma olduğunu bildirmişlerdir [38].

Lee ve ark., TCGA CRC'lerin patoloji tam slayt görüntülerini kullanarak MSI durumunun tahmini için tam otomatik DL tabanlı bir sınıflandırıcı geliştirmişlerdir. MSI'nın tahmini için veri seti WSI'larını 360x360 piksel görüntü yamalarına ayırarak doku-doku dışı, normal-tümör ve MSS-MSI-H şeklinde etiketleme işlemi uygulamışlardır. Ayrıca harici bir veri seti ile test işlemini gerçekleştirmişlerdir. TCGA veri setinde AUC 0,892 değerini elde etmişlerdir. Geliştirdikleri bu sınıflandırıcıyla CRC slaytlarının yaklaşık olarak %40'ının MSI durumunun moleküler test yapılmadan taranabileceğini belirtmişlerdir [39].

Qiu ve ark., yaptıkları çalışmada kanser genom atlası kolorektal kanser verilerini kullanarak MSI durumunun çeşitli moleküller (mRNA, miRNA ve DNA metilasyonu gibi) arasındaki ilişkisini incelemişlerdir. Sonrasında yeni bir derin öğrenme çerçevesi olduğunu belirterek H&E lekeli görüntüleri ve yukardaki çeşitli molekülleri birleştirerek MSI'nın tahminini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma ile MSI ve MSS hasta grupları arasında moleküllerde önemli farkların olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada 5 katlı çapraz doğrulamayı kullanarak H&E

lekeli görüntüler ile 0,809 AUC değerini elde etmişlerdir. Ayrıca, yalnız bir molekül türüyle birleştirdikleri H&E görüntüler ile oluşturdukları modelin, sadece H&E lekeli görüntüler ile oluşturdukları modelden daha yüksek başarı elde etmişlerdir [40].

Su ve ark., mide kanserinde H&E lekeli görüntüleri kullanarak hem tümör farklılaşma derecesini hem de MSI tahmini için derin öğrenme tabanlı çalışma gerçekleştirmişlerdir. İlk olarak, 467 hastadan alınan görüntüler ile oluşturdukları veri setini kullanarak derin öğrenme modeliyle tümör farklılaşma derecesini tanımlamışlardır. Kötü diferansiyel adenokarsinom (PDA) sınıfı için 0.8615 F1 değerini elde ederken iyi diferansiye adenokarsinom (WDA) sınıfı için 0.8977 F1 değerini elde etmişlerdir. Bu sayede PDA ve WDA için glandüler yapı oluşumuyla ayırt etmeyi gerçekleştirerek patolojik özellikleri çıkarabilmesini sağlamışlardır. İkinci olarak H&E veri setini ve tümör farklılaşma derecelerini entegre ederek derin öğrenme tabanlı model ile MSI tahminini %86.36 doğruluk değeri ile gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca yine H&E veri setiyle tümör farklılaşma derecesi olmadan gerçekleştirilen DL tabanlı model ile MSI tahmini %83.87 doğruluk değeri elde edilmiş. Böylelikle geliştirdikleri DL tabanlı modelin tümör farklılaşma derecesi entegre edilerek daha yüksek doğruluk değeri elde etmişlerdir [41].

Muti ve arkadaşlarının amacı derin öğrenmeyi kullanarak mide kanserinde histopatolojik slaytlardan MSI ve EBV durumunu tahmini sağlamaktır. Bu çalışmadaki veri seti yedi ülkeden (Güney Kore, İsviçre, Japonya, İtalya, Almanya, Birleşik Krallık ve ABD) elde edilen mide kanseri doku örneklerinden oluşmaktadır. On kohorttan oluşan bu veri setinin beş kohortunu eğitim için beş kohortunda test için ayırmışlardır. Bu veri seti genelinde 2823 MSI durumu bilinen hasta ve 2685 EBV durumu bilinen hastaya denk gelmekte ve kohortun tamamıyla hem çapraz doğrulama hem de harici doğrulama gerçekleştirerek çalışmayı değerlendirmişlerdir. Çapraz doğrulamada MSI durumunu en yüksek 0.836 AUROC değeri, EBV durumunun en yüksek 0.897 AUROC değeri elde ederken harici doğrulamada MSI durumunu en yüksek 0.863 AUROC değeri, EBV durumunun en yüksek 0.859 AUROC değerine ulaşmışlardır. Gerçekleştirdikleri bu çalışmada geliştirilen model ile harici doğrulama üzerinde çalışmaya devam ettiklerinde daha iyi sonuçlar aldıklarını ve mide kanserinde immünoterapi için moleküler test yerine kullanılabileceğini ve bu testten daha ucuz olduğunu belirttiler [42].

Saillard ve ark., kolorektal ve mide kanserlerinde MSI tahmini için TCGA veri kümesi histopatolojik görüntülerini kullanarak diğer çalışmalardan farklı olarak MoCo V2 sinir ağılarını eğitmişler ve derin öğrenme tabanlı sınıflandırma çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir.

Geliştirilen sınıflandırıcının görüntü bölgelerinin anlamlı histolojik modeller sunduğunu ve MoCo özelliklerinin kullanılmasının uzman bir patoloğa göre daha alakalı modelleri belirttiğini göstermişlerdir [43].

Tez çalışması; Bölüm 2’de makine öğrenimi, derin öğrenme ve yapay sinir ağ kavramları ve yapıları hakkında detaylı bilgiler verilmiştir. Bölüm 3’te derin öğrenme sınıflandırma yöntemi ve hiperparametrelerini içeren evrişimli sinir ağ modellerinden ve derin öğrenmede kullanılan yazılım ve kütüphanelerden bahsedilmiştir. Bölüm 4’te çalışmada kullanılan veri kümesi, çalışma ortamı, histopatolojik görüntüler üzerinden MSI tahmini için kullanılan yöntemler, çalışma değerlendirme metrikleri, modellerin performans sonuçları anlatılmıştır. Bölüm 5’te ise çalışmanın sonucu, değerlendirilmesi ve öneriler sunulmuştur.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 MAKİNE ÖĞRENMESİ

Makine öğrenimi, bilgisayar sistemlerinin verileri analiz ederek verilerden öğrenmesini ve tahminler yapabilmesini sağlayan bir yapay zekâ alanıdır [44]. ML'nin temel amacı, verileri baz alarak otomatik öğrenmeyi gerçekleştirmek ve bilgisayar sisteminin doğru kararlar vermesini sağlamaktır [45]. Bunu gerçekleştirirken de herhangi bir insan yardımına ihtiyaç duymadan sadece verilerden öğrenerek ve öğrenilen bilgiler doğrultusunda benzer sorunların çözümleri için tahminler yapacak şekilde oluşturulmuştur.

Makine öğrenimi konuşma tanıma, doğal dil işleme, bilgisayar görüşü ve robot bilimi gibi alanlardaki problemlere çözümler sunmakta ve makine öğrenmesi yöntemleri denetimli, denetimsiz ve takviyeli (pekiştirmeli) öğrenme olarak 3'e ayrılmaktadır [46].

2.1.1 Denetimli Öğrenme

Denetimli öğrenme, eğitimde kullanılacak etiketli veri kümesi üzerinden bir girdi veri seti oluşturarak bunlara denk gelen çıktıları alıp modelin daha önce hiç görmediği yani eğitimde kullanılmayan yeni bir veri seti üzerinden en uygun çıktıları elde etmek için kullanılan bir makine öğrenmesi yöntemi olup tahmin modelleri geliştirmek için sınıflandırma ve regresyon yöntemleri kullanılmaktadır [47].

2.1.2 Denetimsiz Öğrenme

Denetimsiz öğrenme etiketsiz veri kümesi üzerinden modelin kendi kendine öğrenmesi yani verilerin benzerliklerinden veya ilişkilerinden yararlanarak gerçekleştirilir. Bu öğrenme sonucunda verilerdeki bilinmeyen örüntüler ve sınıflandırma için yeni özellikler bulunabilir. Denetimsiz öğrenmede genellikle kümeleme, birliktelik kuralları ve temel bileşen analizi teknikleri kullanılmaktadır [48].

2.1.3 Takviyeli (Pekiştirmeli) Öğrenme

Takviyeli öğrenme belirli bir veri seti üzerinden model çevreyle etkileşime girerek ve sürekli öğrenme yoluyla keşfeder daha sonra bu etkileşim ve keşif sonuçlarını gözlemleyerek öğrenme gerçekleştirilir. Bu yöntem robot ve otomasyon uygulamaları, oyun programlama ve hastalık teşhisi gibi alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır [49].

2.2 DERİN ÖĞRENME

Derin öğrenme, insan beyninin çalışma şeklini taklit ederek çalışan ve birden fazla katmandan oluşan bir makine öğrenimi alt dalıdır. Ayrıca derin öğrenme yapısı yapay sinir ağlarını kullanarak geliştirilmekte ve “derin” kavramı yapay sinir ağlarındaki “ağ” kavramına karşılık gelerek katmanları ifade etmektedir. Derin öğrenme modeli, veri setindeki giriş veri örneklerinin genelleştirilmesini gizli tutmayı sağlar. Bu sayede gizli tuttuğu örnekleri genelleyerek farklı işe yarar anlamlar çıkarabilmektedir. Eğer ki model giriş örnekleriyle sınırlandırılırsa model yalnızca daha önce gördüğü verileri anlamlandırır. Modelin girişteki değişikliklere oldukça duyarlı olmasından dolayı modele yeni veriler eklendikçe modellerin eğitimi ve parametre ayarları yenilendiği takdirde daha tutarlı sonuçlar verebilmektedir. Ayrıca grafik işleme birimindeki son gelişmelerle birlikte derin öğrenmenin daha kolay kavranması ve daha hızlı işlemlerin yapılmasına büyük katkı sağlamıştır [50].

Günümüzde verilerin çeşitlenmesi ve veri miktarlarının artmasıyla birlikte derin öğrenme teknolojisi otonom araçlar, bilgisayarla görme, konuşma tanıma gibi alanlarda kullanıldığı gibi tıbbi değer verileri ve medikal görüntü işleme araştırmalarında da önemli bir gelişme göstermektedir [51].

Derin öğrenme yöntemleri medikal görüntüleme alanında pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT), manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) ve röntgen gibi cihazlardan elde edilen görüntü verileri doğrultusunda sınıflandırma, segmentasyon ve lezyon tespiti gibi çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların analizleri sonucunda bazı hastalıkların tespiti veya sınıflandırılması gibi işlemlere daha çabuk ve az maliyetle ulaşılmaktadır [52-54].

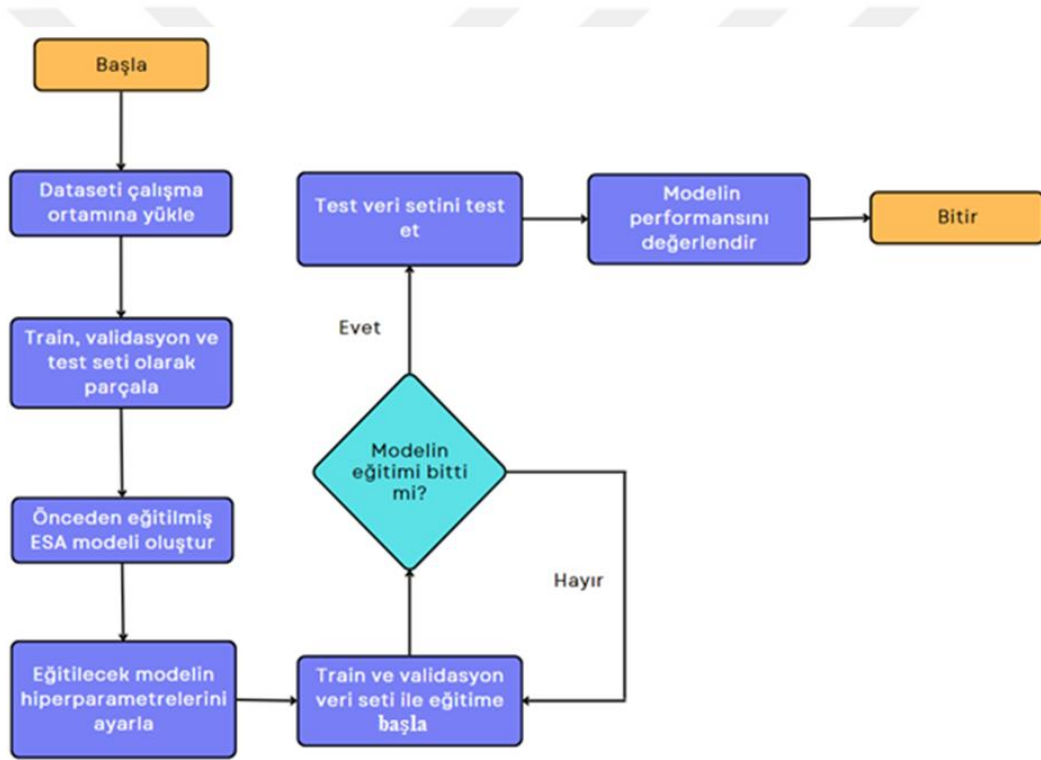
Son zamanlarda derin öğrenmenin popüler bir alt alanı olan evrişim sinir ağları (ESA) görüntü sınıflandırmada oldukça sık tercih edilmektedir. ESA, Yann LeCun tarafından 1989 yılında ilk kez önerilmiş [55] ve sonrasında LeCun ve ark., yaptıkları çalışmada el yazı rakamlarından oluşan MNIST görüntü veri setini kullanarak el yazı rakamlarının sınıflandırmasını [56] LeNet olarak isimlendirdikleri mimariyi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Derin öğrenme 2010 yılına kadar veri seti ve hesaplama araçlarının gelişmemesinden dolayı çok fazla kullanılmamıştır. Ancak bu yıldan sonra grafik işlemlerinin gelişmesi, veri setlerinin artması ve hesaplama maliyetinin düşürülmesiyle çok büyük bir gelişme göstermekte ve birçok alanda kullanılmaktadır. Ayrıca 2010 yılında bu yana gerçekleştirilen ImageNet Büyük ölçekli Görsel Tanıma Yarışması [57] sayesinde nesne kategorisi sınıflandırmada, görüntü tespitinde çok büyük bir gelişim göstermektedir. Bu yarışma sayesinde geliştirilen birçok model mimarisi; 2012 yılında Alex ve ark., tarafından geliştirilen 8 katmanlı AlexNet [58], ardından 2013 yılında Zeiller ve Fergus tarafından geliştirilen ZFNet [59], 2014 yılında Simonyan ve Zisserman'ın sunmuş olduğu 16 katmanlı VGGNet [60], yine bu yılda Szegedy ve arkadaşlarının sunduğu 22 katmanlı GoogleNet [61] ve 2015 yılında He ve ark., 152 katmandan oluşan ResNet [62] modelini geliştirerek literatüre kazandırmışlar ve derin öğrenmeyle yapılan sınıflandırma, segmentasyon, modelleme, nesne tanıma gibi bir çok alanda gerçekleştirilen çalışmalara ışık tutmuşlardır.



BÖLÜM 3

DERİN ÖĞRENME İLE SINIFLANDIRMA

Önerilen evrişimli sinir ağı (ESA) modelinin eğitilmesi ve test edilmesi için histopatolojik görüntüler içeren veri seti kullanılarak tez çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan ESA yapısı ve mimarileri aşağıda açıklanmıştır. Önerilen modelin akış diyagramı Şekil 3.1’de gösterilmektedir.

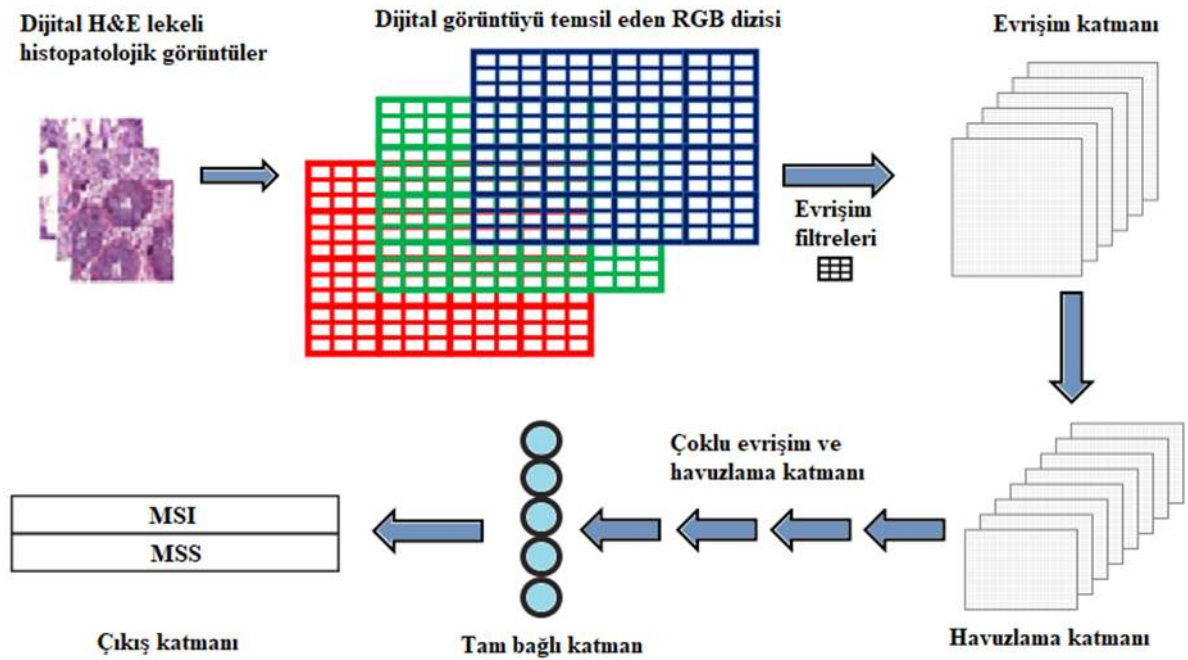


Şekil 3.1 Önerilen modelin akış diyagramı

3.1 EVRİŞİMLİ SİNİR AĞLARI

Derin öğrenme ile gerçekleştirilecek uygulamanın oluşturulması için modeller bazı algoritmalardan yararlanır. Görüntü sınıflandırma alanında evrişimli sinir ağları yaygın olarak kullanılan bir algoritmadır. ESA, denetimli öğrenme ve verileri analiz etmek için algılayıcıları kullanan çok katmanlı, ileri beslemeli bir sinir ağıdır [63]. Çalışmada kullanılan görsel verilerin

özelliklerini yakalayan ve onları sınıflandıran bu algoritma farklı katmanlardan oluşmaktadır. Şekil 3.2’de evrişimli sinir ağının basitleştirilmiş mimarisi gösterilmektedir. Veri setindeki dijital görüntüler piksellerden oluşmaktadır. Her piksel kırmızı, yeşil ve mavi (red,green,blue- RGB) olmak üzere renklerden oluşmaktadır. RGB dizileriyle filtreler uygulayarak evrişimli bir katman oluştururlar. Bu katmanda özellik çıkartma işlemi gerçekleştirilir. Özellik çıkartmada bir filtre belirlenir ve bu filtre görüntü üzerinde gezdirilerek görüntünün etiketi ile oluşturulan yeni görüntü arasında belirli olasılıkla benzerlik (örn. çizgiler, kenarlar) kurulmaya çalışılır. Havuzlama katmanında ağ içindeki parametreler ve hesaplama sayısını azaltmak için kullanılarak ağdaki uyumsuzluk kontrol edilmiş olur. Tam bağlı katmanda ise kısaca sınıflandırma işlemi gerçekleştirilir [64]. Dropout katmanı temel bir katman olmamakla birlikte genellikle aşırı öğrenmeyi önlemek için kullanılmaktadır. Böylelikle ESA uygulayabilmek için verilerin üç temel farklı katmandan oluşan evrişim, havuzlama ve tam bağlı katmandan geçmektedir. İsteğe bağlı olarak dropout katmanı eklenebilir. Bu katmanlar aşağıda incelenmektedir.

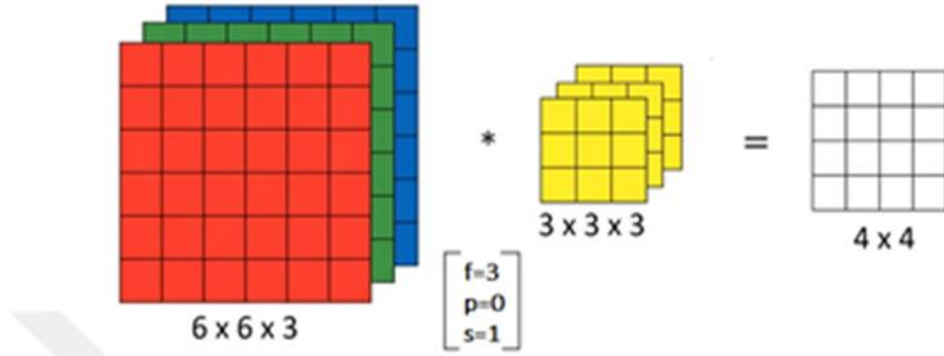


Şekil 3.2 Bir evrişimli sinir ağının basitleştirilmiş mimarisi [65]

3.1.1 Evrişim Katmanı

Bu katman ESA’nın ilk katmanıdır. Görüntü verisinin özelliklerini tespit etmekten sorumludur. Görüntüye filtreleme işlemi uygulayarak görüntüdeki düşük ve yüksek seviyeli özellikleri

çıkarmaktadır. Bu uygulanan filtreler ile görüntünün kenar bilgilerini çıkartmaya yardımcı olmaktadır. Şekil 3.3'te görüldüğü gibi uygulanan filtreler 3x3x3 gibi çok boyutlu ve piksel değerleri içermektedirler. Filtredeki ilk değer matrisin yüksekliğini, ikinci değer matrisin genişliğini ve son değer ise matrisin derinliğini göstermektedir [66].



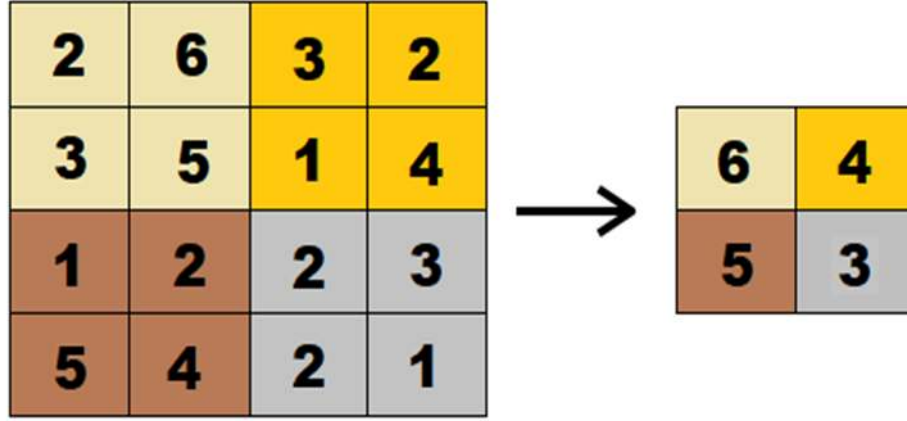
Şekil 3.3 Evrişim işlemi

$$(N + 2 * p - f) + 1 \quad (3.1)$$

Denklem (3.1)'deki formül ile katmanların hesaplama işlemleri gerçekleştirilmektedir. N: giriş görüntüsünün boyutu, p: padding (piksel ekleme), f: filtre boyutu, s: stride (kaydırma adımı)

3.1.2 Havuzlama Katmanı

Havuzlama katmanı, ağ içindeki parametreleri ve hesaplama sayısını azaltmak için uygulanan bir katmandır. Çalışmamızda maksimum havuzlama ve küresel ortalama havuzlama çeşitleri kullanılmıştır. Maksimum havuzlama, oluşturulan 2x2 filtrenin özellik haritasında kapsanan alandaki en büyük değeri almasına denmekte olup Şekil 3.4'te gösterilmektedir. Böylelikle görüntü verisinin özelliklerini kaybetmeden daha küçük boyutta görsel elde edilerek hesaplama işlemi azaltılmış olunur. Küresel ortalama havuzlama ise özellik haritasındaki tüm nöronların tek bir boyuta indirilmesini sağlayarak tam bağlı katmana bağlanır [67].



Şekil 3.4 Havuzlama işlemi

3.1.3 Tam Bağlı Katman

Bu katman her bir nöronu başka katmandaki nöronların her birine bağlar ve ESA'nın son katmanını oluşturmaktadır. Yapay sinir ağları sayesinde öğrenmeyi gerçekleştirir. Çalışmamızda bu katmanda ReLU aktivasyon fonksiyonu kullanılırken, çıktı nöronlardaki veri görüntüleri tahmin etmek için ise sigmoid aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştı. Bu fonksiyonların matematiksel formülleri Denklem (3.2) - (3.3)'te belirtilmiştir.

$$ReLU(x) = \begin{cases} 0, & \text{eğer } x < 0 \\ x, & \text{eğer } x \geq 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

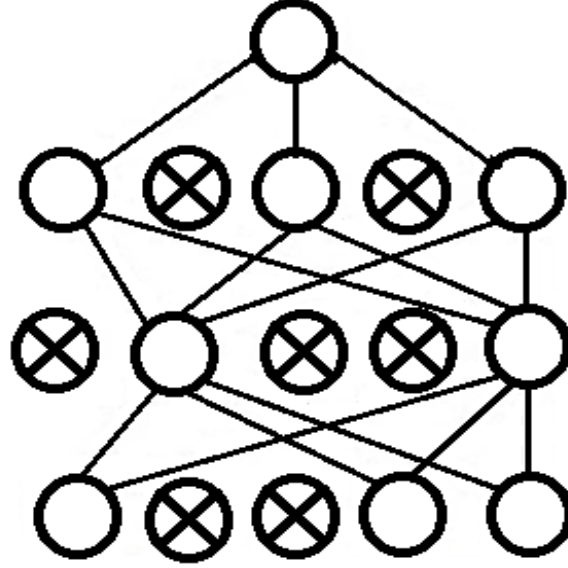
$$Sigmoid(x) = \sigma(x) = \frac{1}{1 + \exp(-x)} \quad (3.3)$$

Denklemlerdeki x değeri girdi verilerini temsil etmektedir.

3.1.4 Dropout (Seyreltme) Katmanı

Modelin eğitim sürecinde sinir ağlarından nöronları ve diğer nöronlar ile yapılan bağlantıların rastgele olarak devre dışı bırakılması işlemi olarak adlandırılmaktadır. Modelin aşırı eğitilmesinden dolayı test veri setinde aşırı öğrenme (overfitting) olarak adlandırılan durum meydana gelmektedir. Bu da başarı oranını azaltmakta ve ağın ezberlemesini sağlamaktadır. Bu

durumun üstesinden gelmek için geliştirilmiş bir yöntemdir [68]. Şekil 3.5'te dropout işleminin katman yapısı gösterilmektedir.



Şekil 3.5 Dropout katman yapısı

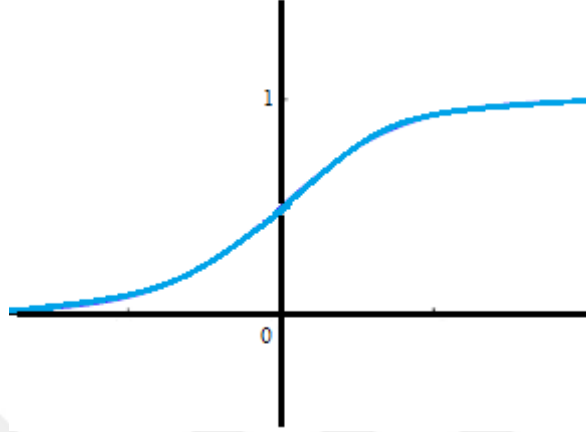
3.2 HİPERPARAMETRELER

Derin öğrenme ile model geliştirirken ve modelin performansını etkileyen bazı parametreler bulunmaktadır. Bunlar grup boyutu (mini-batch size), eğitim devir sayısı (epoch), optimizasyon algoritması, öğrenme hızı, aktivasyon fonksiyonu gibi hiperparametrelere göre değişiklik göstermektedir.

3.2.1 Aktivasyon Fonksiyonu

Aktivasyon fonksiyonu, yapay sinir ağlarına doğrusal olan özellikleri doğrusal olmayan özelliklere tanıtmakla görevlidirler. Temel amacı nöronun çıkış sinyal değerini sınırlandırarak belli bir aralıkta işlem yapmalarını sağlamaktır. Böylece çıkış sinyalinin doğrusal olmayan bir çıktı üretmesini sağlayacaktır. Aksi taktirde çıkış sinyali doğrusal olan bir çıktı üreterek öğrenimin gerçekleşmesi sınırlı bir öğrenim sağlamaktadır [69]. En çok kullanılan aktivasyon fonksiyonları sigmoid, tanh, relu ve softmax olarak aşağıda açıklamaları verilmiştir.

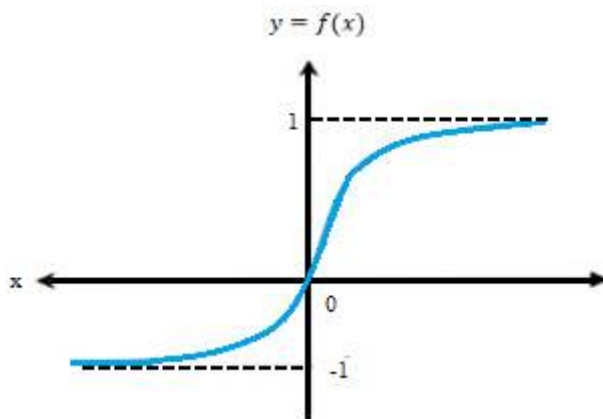
Sigmoid, 0 ile 1 arasında çıkış değerleri üreten ve genellikle ikili sınıflandırmada kullanılan fonksiyondur. Fonksiyonun matematiksel ifadesi Denklem (3.3)'te ve fonksiyonun grafiği Şekil 3.6'da verilmektedir. Çalışmamızda sigmoid fonksiyonu kullanılmıştır.



Şekil 3.6 Sigmoid Aktivasyon fonksiyon grafiği

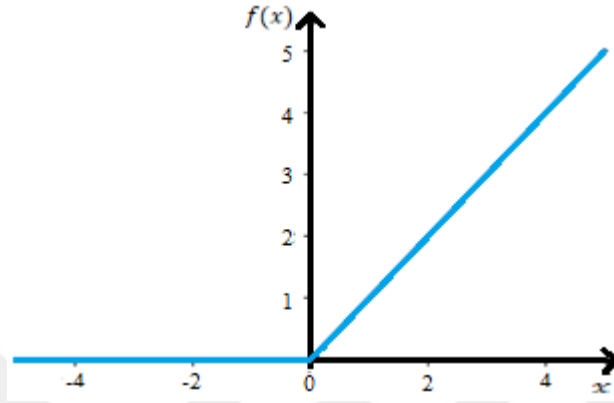
Hiperbolik tanjant (Tanh), fonksiyonu -1 ile 1 arası çıkış değerleri üretmektedir. Sigmoid fonksiyonunun grafiğine benzemektedir. Şekil 3.7'de fonksiyonun grafiği ve Denklem (3.4)'te matematiksel formülü verilmiştir.

$$\text{Tanh}(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (3.4)$$



Şekil 3.7 Tanh Aktivasyon fonksiyon grafiği

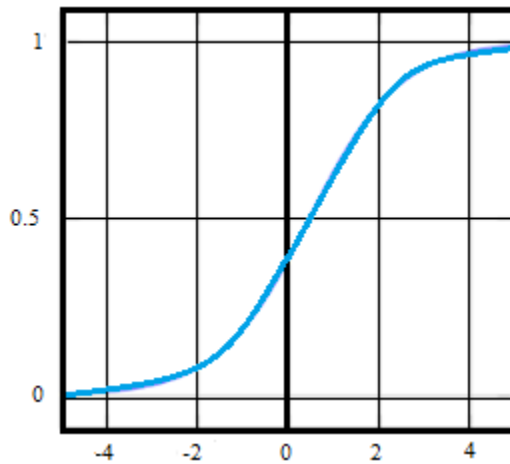
ReLU (Rectified Linear Unit), fonksiyonunda girdi değeri 0'dan küçükse çıkış değerini 0'a diğer durumlarda çıktıyı girdi değerine eşitler. Bu sayede hesaplama maliyeti düşer ve diğer sigmoid ve tanh fonksiyonlarından daha hızlı ve performanslı çalışmasını sağlar [69]. Matematiksel formülü Denklem (3.2)'de ve fonksiyonun grafiği Şekil 3.8'de verilmektedir.



Şekil 3.8 ReLU Aktivasyon fonksiyon grafiği

Softmax, herhangi bir giriş değerinden 0 ile 1 arasında çıkış değeri üreten fonksiyondur. Genellikle çoklu sınıflandırmada kullanılmaktadır. Fonksiyonun matematiksel formülü Denklem (3.5)'te ve grafiği ise Şekil 3.9'da verilmektedir.

$$Softmax(x_i) = \frac{e^{x_i}}{\sum_j e^{x_j}} \quad (3.5)$$



Şekil 3.9 Softmax Aktivasyon fonksiyon grafiği

3.2.2 Optimizasyon Fonksiyonu

Optimizasyon fonksiyonu, yapay sinir ağlarından elde edilen değer ile beklenen değer arasındaki farkı minimuma indirerek eğitimde modelin başarısını arttırmayı amaçlar. Derin öğrenme uygulamalarında genellikle stokastik gradyan iniş, adam, RMSprop, Adagrad ve Adadelat optimizasyon teknikleri kullanılmaktadır.

Stokastik gradyan iniş (Stochastic Gradient Descent, SGD) fonksiyonu, güçlü ve genel bir optimizasyon metodu olmakla beraber maliyet fonksiyonunu en aza indirerek minimum hatayı bulmak için kullanılan yöntemdir. Yapay sinir ağ modellerinde her adımda rastgele olarak bir veri üzerinden işlem gerçekleştirir. Optimum noktaya ulaşmak için noktalar sürekli olarak değişmektedir [70].

Adaptif gradyan (AdaGrad), adından da anlaşılacağı üzere gradyan tabanlı optimizasyon fonksiyonudur. Öğrenme oranını parametrelere bileşen olarak uyarlayabilir. Bunu gerçekleştirirken de manuel olarak ayarlama gereksinimini ortadan kaldırmaktadır [71].

AdaDelta, Adagrad fonksiyonunun bir uzantısı olarak oluşturulmuştur. Adagrad'ın öğrenme oranındaki sonsuz derecede küçültme problemine çözüm getirmesi için geliştirilmiş bir fonksiyon olup öğrenme katsayısı parametresine gereklilik duymamaktadır [72].

Karelerin ortalamasının karekökü yayılımı (Root Mean Square Propagation - RMSprop), fonksiyonunda AdaGrad fonksiyonundaki öğrenme oranındaki hızlı düşüşünü önlemek için geliştirilmiştir. Ancak AdaDelta fonksiyonundan farkı öğrenme katsayısı parametresi kullanılmaktadır. RMSprop optimizasyon dikey yönde salınımları kısıtlayarak öğrenme oranını artırır ve yatay ekseninde daha hızlı hareket etmesine olanak sağlamaktadır [72].

Adaptif Momentum Tahmini (Adaptive Moment Estimation - Adam), birinci derece gradyan tabanlı bir yöntem olup az bellek ihtiyacı duyan, AdaGrad ve RMSprop optimizasyon fonksiyonlarından esinlenerek geliştirilmiş hızlı bir optimizasyon fonksiyonudur [73].

3.2.3 Kayıp (Loss) Fonksiyon

Yapay sinir ağları kullanarak geliştirdiğimiz modelin eğitim sürecinde gerçek ve tahmin edilen değer arasındaki başarıyı ölçen bir fonksiyondur. Kayıp fonksiyonun çıktısı modelin başarısı ile ters orantılıdır. Yani kayıp fonksiyonu ne kadar düşük ise model o kadar başarılı sonuçlar üretmektedir. Çapraz entropi ve Ortalama kare hata en yaygın kullanılan iki ana kayıp fonksiyonlardır.

Çapraz entropi (Cross Entropy), Tahmin edilen olasılık değerleri ile gerçek değerler karşılaştırılır ve çıktısı 0 ve 1 arasında bir olasılık değeri üretir. Tahmin edilen olasılık değeri gerçek değere yaklaştıkça çapraz entropi kaybı azalmaktadır. Matematiksel formülü Denklem (3.6)'da verilmektedir. Genellikle sınıflandırma uygulamalarında kullanılmaktadır [74, 75].

$$CrossEntropy = - \sum_j^c y_j \log(p_j) \quad (3.6)$$

Gerçek olasılık dağılımı y iken p , bulduğumuz olasılık dağılımı için beklenen entropi değeridir.

Ortalama Kare Hata (Mean Square Error – MSE), Tahmin ve gerçek hata değerlerinin kare farklarının ortalaması alınarak ölçülen bir kayıp fonksiyondur ve genellikle regresyon uygulamalarında kullanılmaktadır [76]. Matematiksel formülü Denklem (3.7)'de verilmektedir.

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \tilde{y}_i)^2 \quad (3.7)$$

y_i , tahmin hata değeri iken $\tilde{y}_i$, gerçek hata değerine karşılık gelmektedir.

3.2.4 Grup boyutu

Grup boyutu (Mini-Batch size), modeli tek seferde eğitmek için veri seti oldukça büyük olduğundan dolayı birkaç parçaya bölerek birkaç seferde eğitmek daha verimli bir performans sunmaktadır. Bu işlemde grup boyutu belirlenir. Daha sonra veri seti ile modelin eğitimi her seferinde belirlenen grup boyutuna göre gerçekleştirilir [77].

3.2.5 Eğitim devir sayısı

Eğitim devir sayısı (Epoch), tüm veri setini belirlediğimiz grup boyutu sayısı doğrultusunda verileri ayırarak eğitime başlanır. İlk grup eğitimi gerçekleştirilir, modelin başarı değerleri çıkarılır ve geri yayılım ile ağırlıklar güncellenir. Sonra diğer grubun eğitimi gerçekleştirilerek ağırlıkları güncellenir. Bu işlem veri seti boyunca devam eder ve en uygun ağırlık değeri hesaplanır. Grup olarak gerçekleştirilen eğitim adımlarının her birine epoch adı verilir. İlk epochlarda başarı oranı düşük olmakla beraber epochlar arttıkça model öğrenmekte ve başarı oranıda artmaktadır [77].

3.2.6 Öğrenme Hızı ve Momentum Katsayısı

Öğrenme Hızı (Learning rate) ve momentum katsayısı: Öğrenmede kullanılan parametrelerin, ağırlıkların güncellenmesi işlemi geriye yayılım ile gerçekleşmektedir. Bu işlemde geriye doğru türev alınarak fark bulunur ve farkın öğrenme oranı ile çarpılır ve çıkan değer ağırlık değerlerinden çıkarılarak güncel ağırlık değerleri elde edilir. Yapılan işlem sırasındaki öğrenme oranı kullanıcı tarafından sabit bir değer veya momentum katsayısı oranında artan bir değer olarak belirleyerek hesaplanmış olunur [77].

3.3 DERİN ÖĞRENMEDE KULLANILAN YAZILIM VE KÜTÜPHANELER

Derin öğrenme çalışmaları için geliştirilmiş farklı özelliklere sahip birçok kütüphane ve uygulama programlama arayüzü bulunmaktadır. Günümüzdeki bu kütüphane ve arayüzler sürekli olarak güncellenmekte ve geliştirilmektedir. Kullanıcı deneyimlerine ve çalışma konusuna bağlı olarak gerekli kütüphane ve arayüzü seçip çalışmasını yürütmektedir. Derin öğrenme çalışma ortamı ve uygulaması için kullanılan bazı kütüphane, kullanıldığı dil, geliştiricileri ve özelliklerinden bahsedilmiştir.

3.3.1 Google Colab (Google Colaboratory)

Google tarafından 2017 yılında geliştirilen Colab platformu, ücretsiz bir şekilde bulut hizmeti ve Grafik İşleme Birimi (Graphics Processing Unit-GPU) desteği sağlayarak kurulum gerektirmeden kullanıcıların Python programlama dilinde Keras, PyTorch, Sklearn ve Tensorflow gibi kütüphaneler ile yapay zekâ ve derin öğrenme projeleri geliştirmeleri için

tasarlanmış bir programlama ortamıdır. Geliştirilen projeler Google Driver’de depolanmakta ve genelde Tesla K 80 veya T4 GPU, Intel Xeon Merkezi İşlem Birimi (Central Processing Unit – CPU) 2.00 GHz, 12 GB RAM ve 78 veya 107 GB disk kapasitesi olanağı vermektedir. Ancak bu imkanları kullanmak sınırlı olduğundan geliştiriciler her 12 saatte bir yapılan işlemleri tekrarlamak zorundadırlar [78].

3.3.2 Python

Python, Guido van Rossum tarafından 1990’lı yılların başlarında geliştirilen bir programlama dilidir. Açık kaynak kodlu, nesne yönelimli, kolay okunabilir ve anlaşılabilir olması nedeniyle dünya çapında web tasarımı, yapay zeka, oyun programlama, robotik uygulama ve veri analizi gibi daha pek çok alanlarda kullanılmaktadır [79].

Veri setinde iki sınıfa ayrılarak etiketlenilmiş kolorektal kanser H&E lekeli histopatolojik görüntülerinin bilgisayarda işlenebilmesi için Python dilinde çeşitli kütüphaneler kullanılmaktadır. MSI tahmini için derin öğrenmesi uygulamalarında temel olarak TensorFlow, Keras, Pytorch, NumPy, Skict-Learn ve Matplotlib kütüphaneleri kullanılmıştır.

3.3.3 Tensorflow

Tensorflow, Google tarafından geliştirilen açık kaynak kodlu, ücretsiz ve YSA uygulamalarında kullanılan bir kütüphanedir. Birçok işlemde kullanılmakta ancak derin öğrenmede özellikle model eğitimi ve çıkarımına odaklanmaktadır. Bulunduğu platformdan bağımsız olarak çalışmaktadır ve Python, C++, Java gibi dilleri desteklemektedir [80].

3.3.4 Keras

Keras, Python programlama dili ile yazılmış açık kaynak kodlu bir derin öğrenme kütüphanesi olup Tensorflow, Theano ve CNTK (Microsoft Cognitive Toolkit) birlikte çalışabilen bir sinir ağıları uygulama programlama arabirimidir. Keras Uygulamaları, önceden eğitilmiş ağırlıklarla birlikte sunulan derin öğrenme modelleridir. Bu modeller tahmin, özellik çıkarma ve ince ayar için kullanılabilir [81].

3.3.5 PyTorch

PyTorch, derin öğrenme modelleri oluştururken kullanılan açık kaynak bir Python kütüphanesidir. Ayrıca grafik işlem birimlerinin gücünü kullanarak sağladığı esneklik ve hız ile oldukça kullanışlı bir ortam sunmaktadır. PyTorch'un yaygın kullanılmasının en önemli nedenlerinden biri, tamamen Pythonic olması ve sinir ağ modellerini kolaylıkla oluşturabilmesidir [82].

3.3.6 Numpy

Numpy (Numerical Python), çok boyutlu dizi ve matrislerle çalışmayı kolaylaştıran, mantıksal işlemler ve matematiksel işlemlerin gerçekleştirildiği bir Python kütüphanesidir [83].

3.3.7 Skict-Learn

Skict-Learn, Python programlama dilinde kullanılan açık kaynak bir makine öğrenmesi kütüphanesi olup veri ön işleme, model seçimi ve model değerlendirme için kullanılmaktadır [84].

3.3.8 Matplotlib

Matplotlib, Python dilinin iki boyutlu çizim kütüphanesi olup verinin görselleştirmesini sağlamaktadır. Grafik arayüzü oluşturma, etkileşimli figürler, çizelge sonucunun grafiğe aktarılmasına yardımcı olmaktadır [85].

3.3.9 ImageNet

Görsel nesne tanıma çalışmaları için kullanılan büyük bir görsel veri tabanı olarak bilinmektedir. Bu veri tabanı kullanılarak 2010 yılından itibaren ImageNet Büyük Ölçekli Görsel Tanıma (ILSVRC) adlı her yıl gerçekleşen bir yarışma düzenlemişler. ImageNet projesinde 14 milyondan fazla görüntü bulunmakta ve veriler ücretsiz olarak insanlara sunulmaktadır. Ayrıca nesne sınıflandırılması, görüntü tespiti gibi konularda ölçüt olarak kullanılmakta ve derin öğrenme araştırmalarının gelişmesinde çok büyük etkisi olmaktadır [57].

Bu çalışmada ImageNet veri tabanı kullanarak geliştirildi. Şekil 3.10'da ImageNet veri tabanı nesne gruplarından oluşturulmuş örnek görüntüler verilmiştir.



Şekil 3.10 ImageNet veri tabanı örnek görüntüler [86]

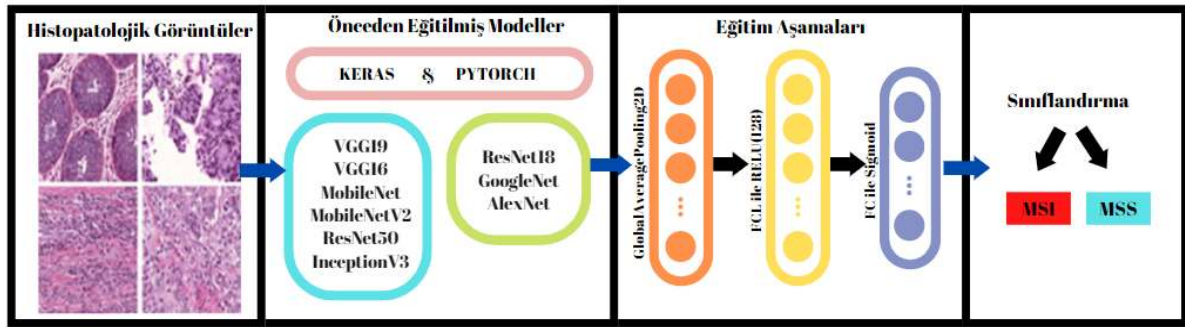
Genel olarak yarışmanın işleyişinden bahsedecek olursak, manuel olarak hazırlanmış bir eğitim görüntüsü içeren veri seti yayınlanır. Ardından bu manuel olarak hazırlanan açıklamalar gizli tutularak bir de test görüntüsü seti yayımlanır. Daha sonra bu yayımlanan veri setleriyle yarışmacılar öncelikle eğitim görüntüsü içeren veri setini kullanarak geliştirdikleri algoritmalarını eğitirler ve bu eğittikleri algoritmayı kullanarak test görüntülerinden oluşan veri setini kullanarak test işlemini gerçekleştirirler. Bu gerçekleştirilen testler daha sonra değerlendirme sunucularına gönderilir ve değerlendirme sunucuları yapılan testlerin, tahminlerin sonuçlarını yarışma döneminin sonunda açıklarlar. Yarışmayı kazanan ve iyi sonuçlar elde eden algoritmaları geliştiren yarışmacılar geliştirdikleri projeleri baz alarak fikirlerini paylaşmak üzere bazı konferans ve çalıştaylara davet edilirler [57].

3.4 ÖNCEDEN EĞİTİLMİŞ (TRANSFER ÖĞRENME) MODELLER

Transfer öğrenimi, bir çalışma için geliştirilen bir modelin, ikinci bir çalışmadaki bir model için başlangıç noktası olarak tekrar kullanıldığı makine öğrenmesi tekniğidir. Yani evrişimli sinir ağı modellerini sıfırdan eğitmek yerine önceden eğitilmiş bir ağdan öğrenilen bilgileri kullanarak öğrenmenin hızlanmasını ve işlemlerin daha hızlı yapılmasını sağlar ve eğitim değerlerinin başarımı açısından önemli rol almaktadır. Önceden eğitilmiş ağlar benzer veya

farklı bir problem üzerinde önceden kullanılarak bu modele bağlı ağırlıkları alan modellerdir. Oluşan problemler için en uygun bir çözüm olmasalar bile yapılan işlem tekrarının önüne geçmekte ve daha az hesaplama analizi ile daha hızlı sonuç alınmasını sağlamaktadır. Bu ağların kullanımı genellikle ImageNet görsel nesne tanıma veri tabanı üzerinden gerçekleştirilmektedir [87].

Bu çalışmada kolorektal kanser histopatolojik doku görüntülerinin ikili sınıfa (MSI ve MSS) sınıflandırılması için derin ESA tabanlı önceden eğitilmiş ağlar olan VGG19, VGG16, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, InceptionV3, ResNet18, GoogleNet ve AlexNet modelleri kullanılarak performans karşılaştırmaları yapılmıştır. Şekil 3.11’de gerçekleştirilen işlemlerin şeması gösterilmektedir.

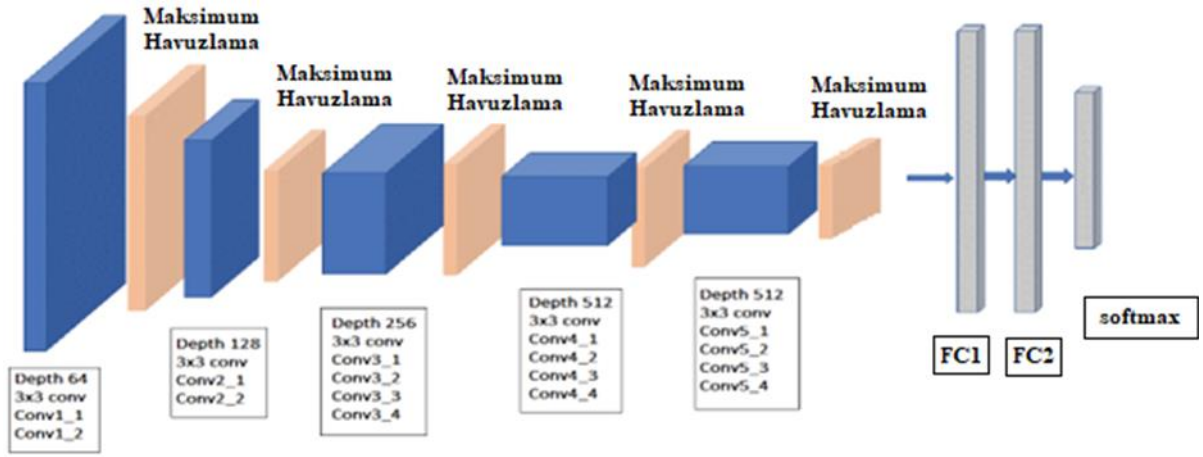


Şekil 3.11 Önceden eğitilmiş modellerin şematik gösterimi

3.4.1 VGG19

VGG19 modeli, Oxford Üniversitesi’nde Görsel Geometri Grubu (VGG-Visual Geometry Group) tarafından oluşturulan 19 katmandan oluşan, 16’sı evrişim katmanı ve 3’ü tam bağlı katman olan ayrıca 5 havuzlama katmanlı bir konvolüsyonel sinir ağı mimarisidir. ImageNet veri tabanından bir milyondan fazla görüntüyle ağı eğitilmesi sağlanmıştır. Ağ, çok çeşitli görüntülerle sınıflandırma görevini gerçekleştirmiş ve 224x224 'lük bir görüntü giriş boyutuna sahiptir [60].

Çalışmada modeller arasında hesaplama maliyeti, kullanabilirlik, yüksek doğruluk ve düşük kayıp dikkate alınarak Şekil 3.12’de gösterilen VGG-19 model mimarisi en iyi sonucu vermektedir. VGG19 sinir ağının blok evrişim katmanlarından sonra 128 nöronlu tam bağlı katman eklenerek aktivasyon fonksiyonu olarak sigmoid kullanılmıştır.



Şekil 3.12 VGG19 Model Mimarisi

3.4.2 VGG16

VGG16 sinir ağı 13 evrişim katmanı ve 3 tam bağlantı katmanı dahil 16 katmandan oluşan bir konvolüsyonel sinir ağı mimarisidir. VGG16 ve VGG19 birbirine benzer olup farkları sadece katman sayılarının farklı olmasıdır. Bu ağı diğer modellerden ayıran en önemli fark, 2x2 veya 3x3 evrişim katmanlarından sonra ortalama katmanlarının gelmesi olarak öngörülmüştür [60].

3.4.3 MobileNet

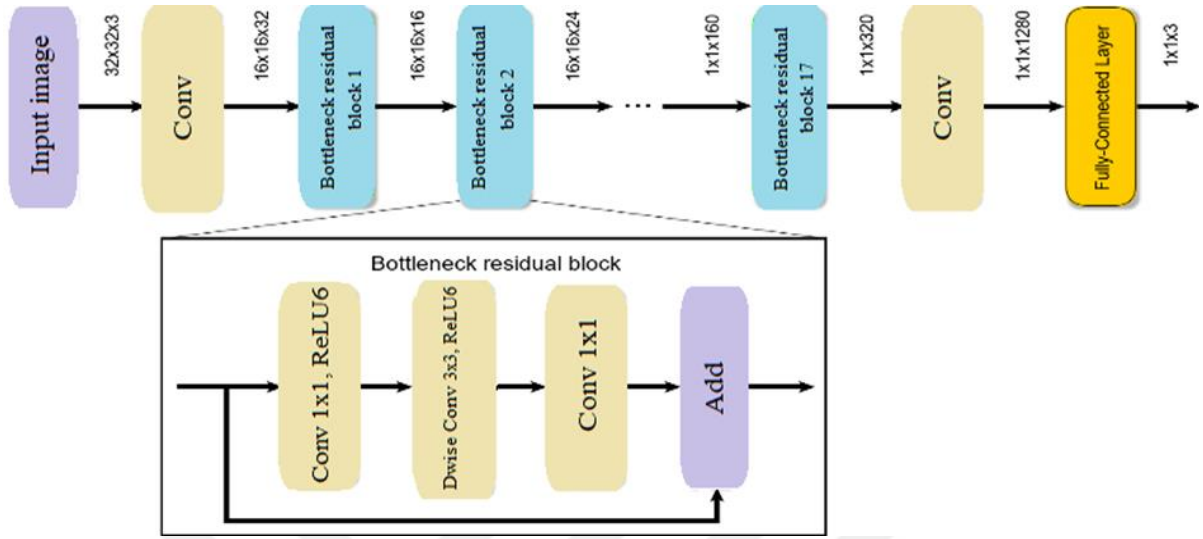
MobileNet, bir cihaz üstü veya gömülü uygulamalar için sınırlı kaynaklar doğrultusunda doğruluk başarımlarını artırmak için tasarlanmış önceliği mobil odaklı bir evrişim sinir ağı modelidir. Kullanılan cihazlar doğrultusunda, kaynaklarını gidermek için parametreleştirilmiş küçük boyutlu ve düşük güçlü modellerdir [88].

MobileNet modeli, Google araştırmacıları tarafından geliştirilen bir konvolüsyonel sinir ağı mimarisidir. Ayrıca MobileNet, derinlenmesine ayrılabilir evrişim katmanlarından oluşan parametreleri ve hesaplama maliyetini azaltarak kullanılan düşük boyutlu bir sinir ağı modelidir [89].

3.4.4 MobileNetV2

MobileNet modeline benzer olup MobileNetV2 modelinde 32 filtrelili evrişim katmanı ardından 19 artık darboğaz (bottleneck) katmanı ve ters çevrilmiş bloklar kullanılmıştır. MobileNet'ten

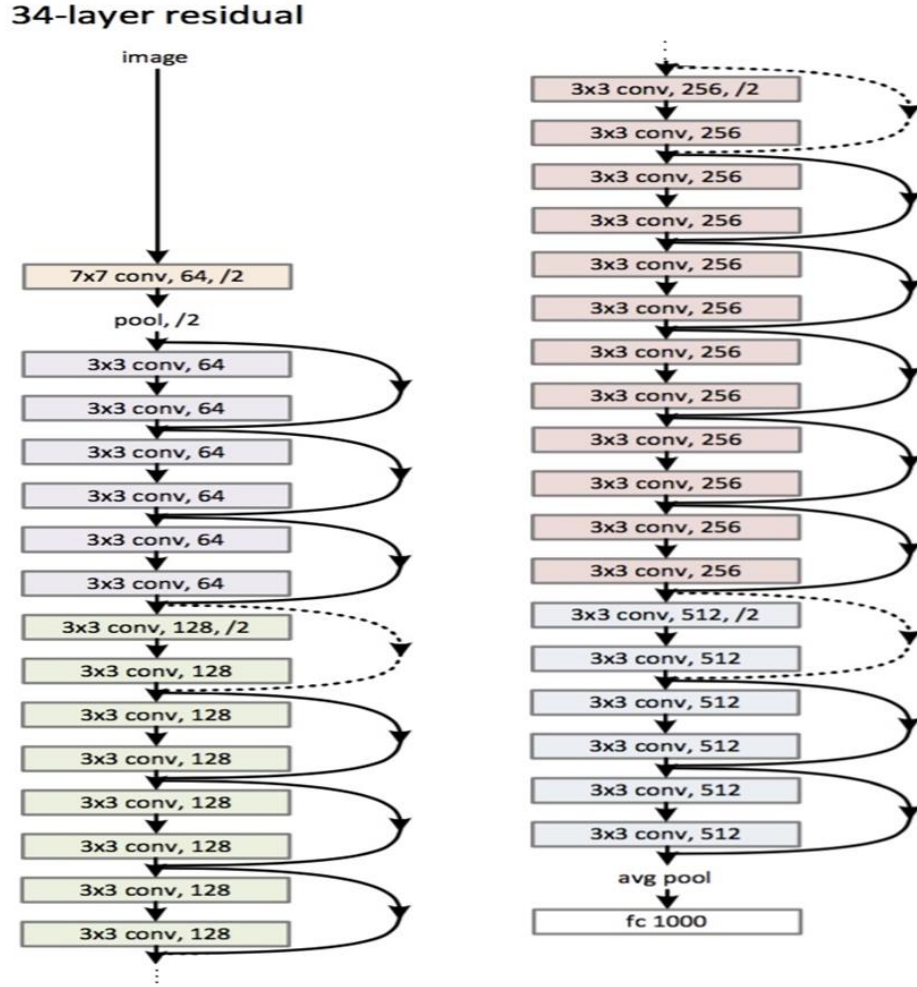
daha az boyutlu ve daha düşük parametre sayısına sahip olup derinliği daha fazladır [90]. Şekil 3.13'te model mimarisi gösterilmektedir.



Şekil 3.13 MobileNetV2 mimarisi

3.4.5 ResNet50

ResNet (Residual Network), kalıntı ağı anlamına gelmektedir. Kalıntı sinir ağları artık blokları üst üste ekleyerek ağırlar oluşturan bir çeşit yapay sinir ağıdır. ResNet50 modeli, 48 evrişim katmanı ile 1 maxpool ve 1 ortalama havuz katmanı olmak üzere toplam 50 katman derinliğinden oluşan bir konvolüsyonel sinir ağı mimarisidir. Yaygın olarak kullanılan bir ResNet modelidir [62]. Şekil 3.14'te 34 parametre katmana sahip örnek bir artık ağı modeli gösterilmektedir.



Şekil 3.14 ResNet ağ mimarisi [62]

3.4.6 InceptionV3

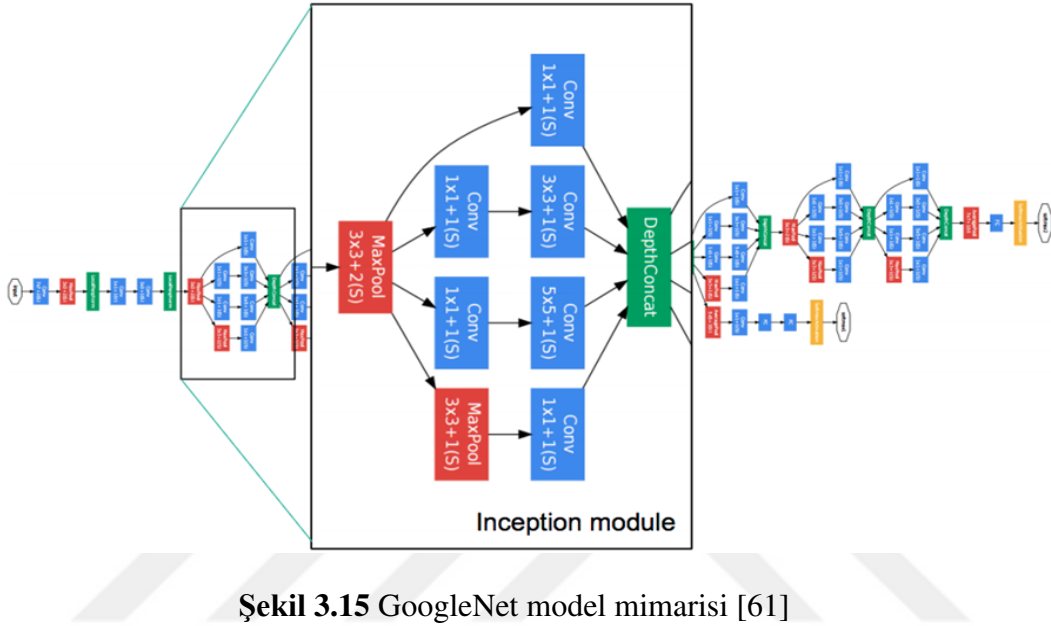
InceptionV3 modeli, Google tarafından geliştirilmiş ve ImageNet veri kümesi kullanılarak eğitilmiş bir konvolüsyonel sinir ağı mimarisidir. Model çok sayıda evrişim ve maksimum havuzlama katmanından oluşan ve son adımında tam bağlı katmandan oluşmaktadır [91].

3.4.7 ResNet18

Resnet18 modeli, 18 katmandan oluşan ve ImageNet veri kümesi kullanılarak eğitilmiş bir evrişimsel sinir ağı mimarisidir. Bu model ResNet50 gibi kalıntı sinir ağı modelidir ve bir PyTorch uygulamasıdır [62, 92].

3.4.8 GoogleNet

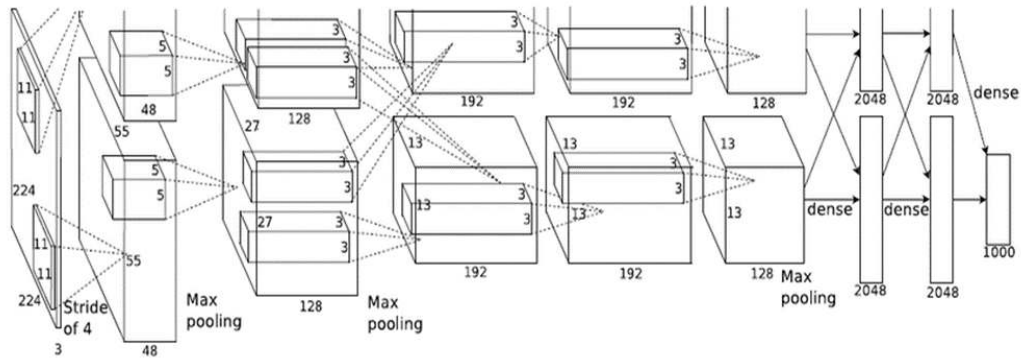
GoogleNet, Christian Szegedy ve arkadaşları tarafından 2014 yılında geliştirilmiş ve 22 katmandan oluşan bir evrimsel sinir ağı mimarisidir. Şekil 3.15'te mimari yapısı gösterilmektedir. Model, Inception model katman birleşiminden oluşan iki yardımcı sınıflandırıcı katman içeren bir PyTorch uygulamasıdır [61].



Şekil 3.15 GoogleNet model mimarisi [61]

3.4.9 AlexNet

AlexNet, 2012 yılında Alex Krizhevsky ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Model, 8 katmanlı bir derinliğe sahip olup beş evrimsel ve üç tam bağlı katman olmak üzere bir sinir ağı mimarisidir. Imagenet veri kümesi kullanılarak eğitilmiş bir PyTorch uygulaması [58] olup Şekil 3.16'da mimarisi gösterilmektedir.



Şekil 3.16 AlexNet model mimarisi[58]

BÖLÜM 4

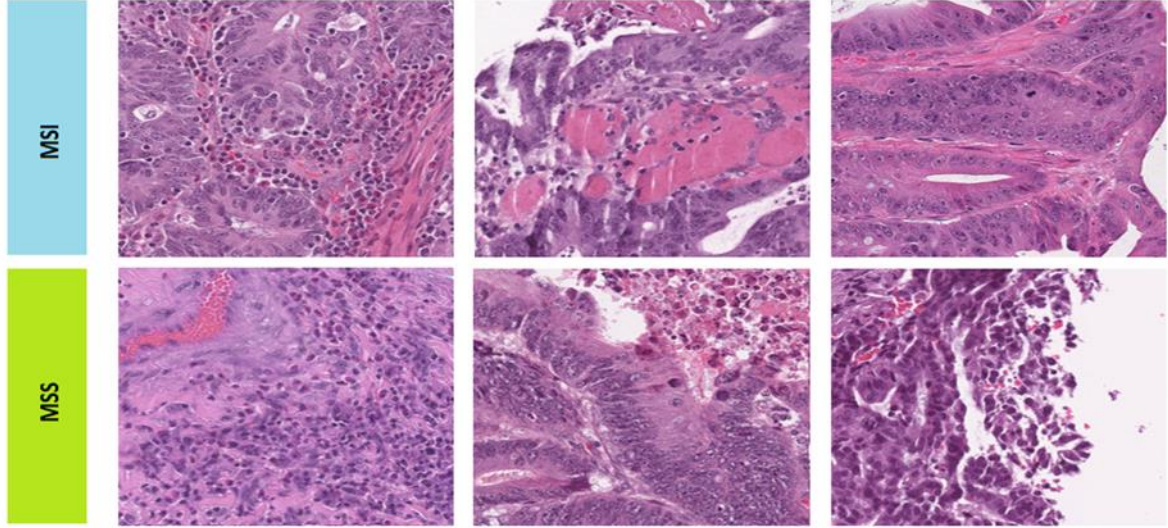
BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 DATASET

Bu çalışmada, Joan Gibert tarafından paylaşılan TCGA kolorektal kanser (COAD) MSI ve MSS histopatolojik doku görüntüleri açık kaynak erişimli Kaggle internet sitesi üzerinden elde edilmiştir. Bu veri kümesi, kanser hastalarının histopatolojik görüntülerinden 192312 eşsiz görüntü yaması içermekte ve bu görüntüler formalinle sabitlenmiş parafine gömülü (FFPE) tanı slaytlarından türetilmiştir [93]. FFPE tanı slaytları tıpta teşhis için önemli noktadadır ve bir örneğin formaldehit içinde sabitlenip ardından kesim için parafin mumu bloğuna gömülmesiyle üretilmektedir. Bu da net, anlaşılır bir görünüm haline getirerek hesaplamalı analize uygun bir görüntü oluşturmaktadır [94].

Veri seti MSS ve MSI olarak iki kategoriye ayrılmıştır. MSS içinde 117.276 görüntü MSI içinde ise 75.039 adet görüntü bulunmaktadır. Kather, veri setini oluşturulurken görüntülere bazı ön işlemler uygulamıştır. Bunlar tümörün otomatik tespiti yapılmış, görüntüler 0,5 $\mu\text{m}/\text{px}$ çözünürlükte 224x224 piksel olarak boyutlandırılmış sonrasında Macenko [95] yöntemiyle renk normalizasyonu gerçekleştirilmiş ve hastaların "MSS" (mikro uydu stabil) veya "MSIMUT" (mikro uydu kararsız veya yüksek oranda mutasyona uğramış) sınıflandırarak görüntüler oluşturulmuş [96]. Bu işlemler sonucunda görüntüler yüksek kalitede olduğundan dolayı görüntüler çalışmada .JPG formatında en son haliyle kullanıldı. Şekil 4.1'de örnek görüntüler gösterilmektedir.

Çalışmada kullanılan veri seti 192.312 görüntü içerisinden rastgele olarak 150.000 görüntü kullanıldı. Bu veri seti, %80 train/doğrulama seti olarak ve %20 'de test seti şeklinde ayrılarak çalışma yürütüldü. Veri seti bilgileri Çizelge 4.1'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1 Histopatolojik MSI ve MSS görüntü örnekleri

Çizelge 4.1 Her veri kümesi için sınıf başına görüntü sayısı

DATASET	TRAIN	DOĞRULAMA(VAL)	TEST
MSS	48000	12000	15000
MSI	48000	12000	15000
TOTAL	96000	24000	30000

4.2 DENEYSEL KURULUM

Önerilen derin transfer öğrenme modellerini eğitmek için Python programlama dili kullanıldı. Kolorektal kanser histopatolojik görüntülerine yönelik tüm deneyler, Intel Core i3-5005U işlemci, 2 GB RAM NVIDIA GeForce 920M ekran kartı ve 8 GB RAM'e sahip kişisel bilgisayarla Tesla T4 Grafik işlem birimi (GPU) donanımı ile online bulut hizmeti kullanılarak Google Colaboraty (Colab) sunucusunda ücretsiz olarak gerçekleştirilmiştir. ESA modelleri (VGG19, VGG16, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, InceptionV3, ResNet18, GoogleNet, AlexNet) kayıp fonksiyon için çapraz entropi ve RMSprop optimizasyon tekniği kullanılarak eğitimler gerçekleştirildi.

Önerilen modelde batch size, learning rate ve eğitim tur sayısı (epoch) gibi hiperparametreler Çizelge 4.2'de gösterilmektedir. Kullanılan tüm veri kümeleri, eğitim ve test için sırasıyla %80

ve %20 olmak üzere iki bağımsız veri kümesine rastgele bölünmüştür. Modelin eğitiminde veri setinin %80'i kullanılmaktadır. Ayrıca eğitim veri seti içinden %20'lik doğrulama veri seti rastgele oluşturulup doğrulama işlemi yapılmıştır. Veri setinin geri kalan %20'lik test veri seti ile modelin geçerliliği test edilmektedir.

Çizelge 4.2 Önerilen modellerin eğitiminde kullanılan optimize edilmiş hiperparametreler

HİPERPARAMETRELER	OPTİMİZE EDİLMİŞ DEĞER
Giriş veri boyutu	224x224
Optimizasyon algoritması	RMSprop
Eğitim tur (Epoch) sayısı	10
Batch size	64
Öğrenme hızı	0.00001
Momentum katsayısı	0.9

4.3 PERFORMANS METRİKLERİ

Derin transfer öğrenme modellerinin performansları için bazı performans değerleri kullanılmıştır. Bunlar:

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (4.1)$$

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (4.2)$$

$$Recall = TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.3)$$

$$F1 - score = \frac{2 * Precision * Recall}{Precision + Recall} \quad (4.4)$$

Denklemlerde (4.1)-(4.4) verilen TP, FP, TN ve FN sırasıyla gerçek pozitif, yanlış pozitif, gerçek negatif ve yanlış negatif sayısını temsil eder. Test veri seti ve modeli için TP, model tarafından doğru bir şekilde MSI olarak etiketlenen pozitif (MSI) oranıyken FP, pozitif (MSI) olarak yanlış etiketlenen negatif (MSS) oranıdır. TN, MSS olarak doğru şekilde etiketlenen negatif (MSS) oranıyken FN, model tarafından negatif (MSS) olarak yanlış etiketlenen pozitif (MSI) oranını belirtmektedir. Bu olası durumlar, Çizelge 4.3'te gösterildiği gibi bir karışıklık matrisinde yer almaktadır.

Çizelge 4.3 Doğru sınıflandırılmış örnekler TN ve TP tarafından temsil edilirken yanlış sınıflandırılmış örnekler FP ve FN ile temsil edilir

	Tahmin edilen değer	
	TP	FN
Gerçek değer	FP	TN

Kolorektal kanser hastalığının MSI teşhisi için önerilen modelin ve çalışmada kullanılan diğer modellerin performansları doğruluk, kesinlik, geri çağırma, F1-skoru gibi sınıflandırma performans metrikleri ile ölçülmektedir. Doğruluk, modelde doğru tahmin edilen alanın toplam veri setine oranı olarak ifade edilebilir. Kesinlik, modelde pozitif olarak belirlenen ve pozitif olarak atanan değerlerin oranıyken Geri çağırma ise modelde pozitif olarak atanması gereken değerlerin ne kadarının pozitif olarak tahmin edilmesi oranıdır. F1-skor, kesinlik ve geri çağırma değerlerinin bir nevi ortalamasını vermektedir.

ROC eğrisi, ikili sınıflandırma uygulamalarında ayırım eşik değerinin farklılık göstermesi durumlarında gerçek pozitif değerlerin, yanlış pozitif değerlere olan kesri olarak ifade edilmekte olup grafiksel görünümde ROC eğrisi x ekseninde 1-Specificity(Özgüllük) yani yanlış pozitif oran (FPR), Denklem (4.5)-(4.6) karşı y ekseninde kesinlik yani gerçek pozitif oran (TPR) çizilerek üretilir [97].

$$Specificity = TNR = \frac{TN}{TN + FP} \quad (4.5)$$

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} \quad (4.6)$$

4.3 DENEYSEL SONUÇLAR

Bu çalışmada iki farklı sınıf olan MSI ve MSS ile ikili sınıflandırma gerçekleştirdik. Keras kütüphanesi modelleri olan VGG19, VGG16, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, InceptionV3 ile PyTorch kütüphanesi modelleri ResNet18, GoogleNet ve AlexNet olmak üzere 9 farklı önceden eğitilmiş modeller ile gerçekleştirilerek karşılaştırılması yapılmıştır. Veri setinin rastgele olarak %80'i eğitim/val seti için ayrılırken kalan %20'si test seti için ayrılmıştır. Bu işlemler her modelin test seti kısmı test edilene kadar gerçekleşmesi sürdürüldü. Tüm modellerin eğitim süreleri dikkate alındığında VGG19, VGG16, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, InceptionV3, ResNet18, GoogleNet ve AlexNet ön eğitilmiş modellerin toplam eğitim süreleri sırasıyla 17666s, 13989s, 6040s, 6653s, 11355s, 7736s, 7166s, 4887s, 3595s olarak belirlenmiştir. Tüm bu işlemlerin sonuçları Çizelge 4.4'te detaylı olarak gösterilmektedir.

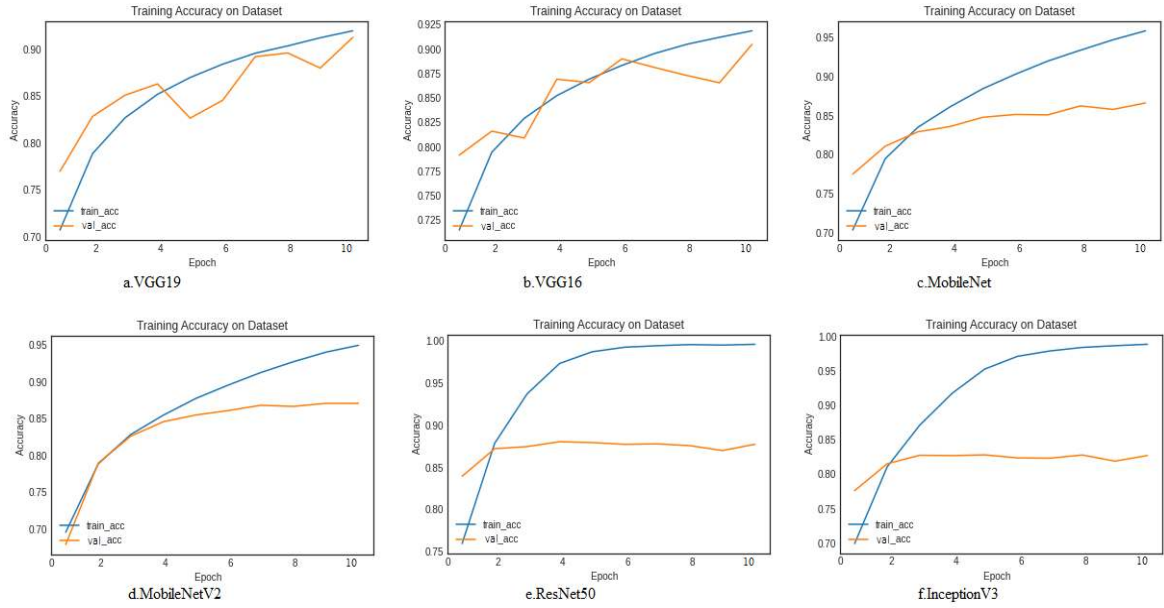
Çizelge 4.4 Çalışmada gerçekleştirilen önceden eğitilmiş modellerin eğitim süreleri ve doğruluk, kayıp değerleri

MODEL	DEĞERLER						SÜRE
KERAS	TRAIN		DOĞRULAMA (VAL)		TEST		
	ACC	LOSS	ACC	LOSS	ACC	LOSS	
VGG19	91	0.19	91	0.21	90	0.22	4:54:26
VGG16	91	0.19	90	0.22	89	0.25	3:53:09
MobileNet	93	0.17	86	0.31	85	0.33	1:40:40
MobileNetV2	91	0.21	86	0.31	85	0.34	1:50:53
Resnet50	87	0.27	87	0.29	86	0.30	3:09:15
InceptionV3	81	0.40	81	0.39	80	0.41	2:08:56
PYTORCH							
Resnet18	86	0.30	85	0.33	86	~	1:59:26
GoogleNet	82	0.38	83	0.37	83	~	1:21:27
Alexnet	75	0.53	77	0.52	76	~	0:59:55

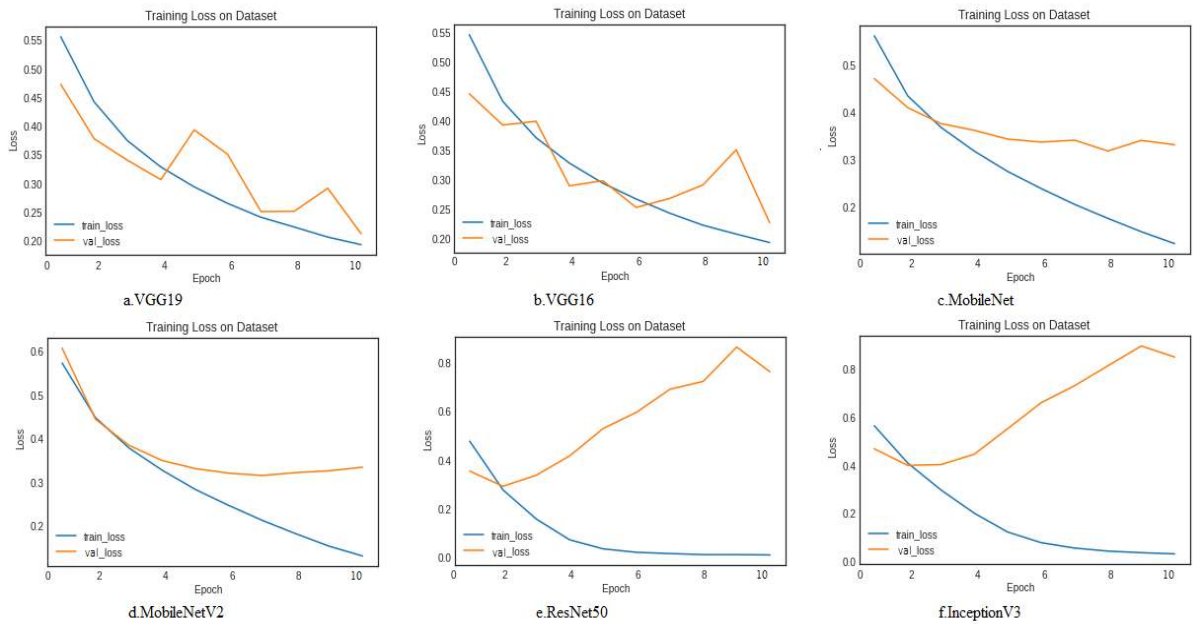
Veri setine uygulanan modeller için eğitim sürecinde en düşük kayıp değeri temel alınarak doğruluk ve kayıp değerleri Çizelge 4.4'te verilmiştir. Modelin doğruluğu değerlendirilirken eğitim sırasındaki doğruluk ve kayıp oranları da dikkate alınır. Keras kütüphanesi modellerinin doğruluk ve kayıp değer grafikleri Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te gösterilmektedir.

Kayıp fonksiyonu, tahmin edilen değer ile gerçek değer arasındaki kararsızlığı ölçmek için kullanıldığından dolayı önemli bir parametredir. Kayıp fonksiyonunun değeri azaldıkça modelin sağlamlığının arttığı belirtilmektedir [98]. Modellerin test aşamasında VGG19 modelinin performansı diğer modellere göre daha iyi olduğu görülmektedir. VGG19 modeli diğer modellerin kayıp değerleri arasında daha düşük değerlere ulaştığı ve MSI-MSS sınıf tespit edilmesi oranı diğer modellere göre daha yüksektir. Eğitim aşamasında her ne kadar MobileNet

modelinin doğruluk ve kayıp değerleri daha iyi gözükse de doğrulama ve test aşamasında VGG19 ve VGG16 modellerinden daha düşük performans göstermektedir. Ayrıca ResNet50 ve InceptionV3 modellerinin eğitimi oldukça iyi sonuç vermesine rağmen doğrulama ve test değerleri oldukça kötü değerler vermektedir. Böylece VGG19 %90.6 AUC değeriyle en yüksek performansa sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2 Modellerin eğitim/doğrulama doğruluk (accuracy) grafiği



Şekil 4.3 Modellerin eğitim/doğrulama kayıp (loss) grafiği

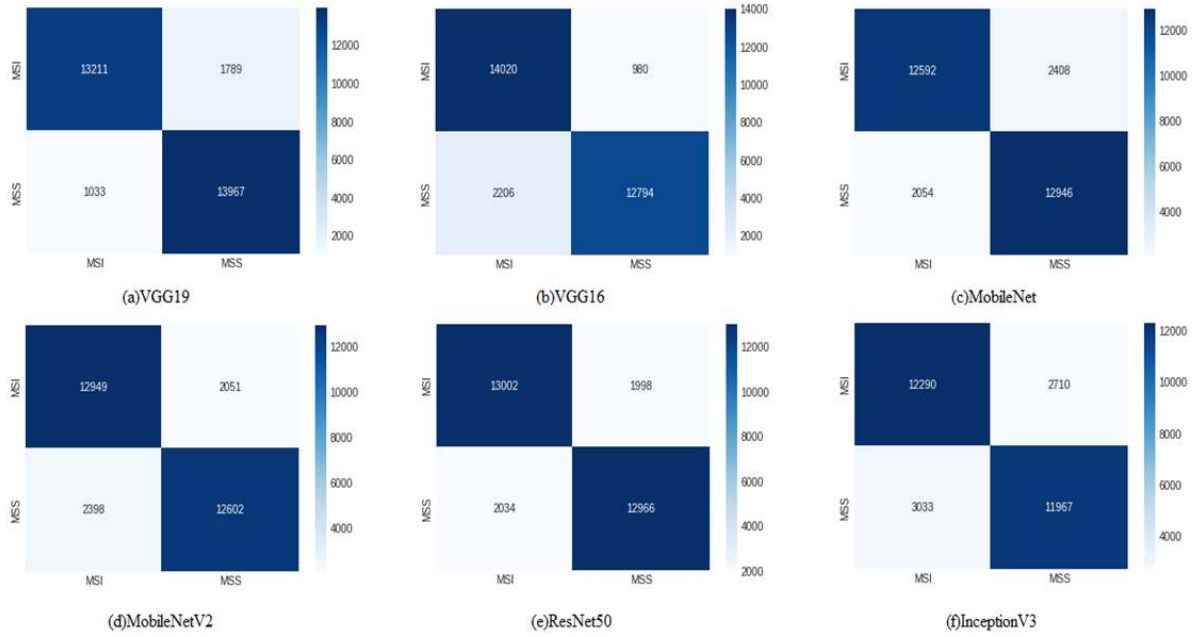
Çizelge 4.5’te sunulan sonuçlar, bu çalışmada kullanılan tüm önceden eğitilmiş modellerin histopatolojik görüntüler üzerindeki eğitimlerinin sonuçlarını özetler niteliktedir. Doğruluk değerleri, performans metrikleri ve modellerin genel olarak başarımlarını göstermektedir.

Çizelge 4.5 Modellerin genel başarımların performans değerleri

Model	TP	TN	FP	FN	FPR	SPE (%)	ACC (%)	PRE (%)	REC (%)	AUC (%)	F1-Score (%)
VGG19	13967	13211	1789	1033	0,12	88,1	90,6	88,6	93,1	90,6	90,8
VGG16	12794	14020	980	2206	0,07	93,5	89,4	92,9	85,3	89,4	88,9
Resnet50	12966	13002	1998	2034	0,13	86,7	86,6	86,6	86,4	86,6	86,5
MobileNet	12946	12592	2408	2054	0,16	83,9	85,1	84,3	86,3	85,1	85,3
MobileNet-V2	12602	12949	2051	2398	0,14	86,3	85,2	86	84	85,2	85
Inception-V3	11967	12290	2710	3033	0,18	81,9	80,9	81,5	79,8	80,9	80,6

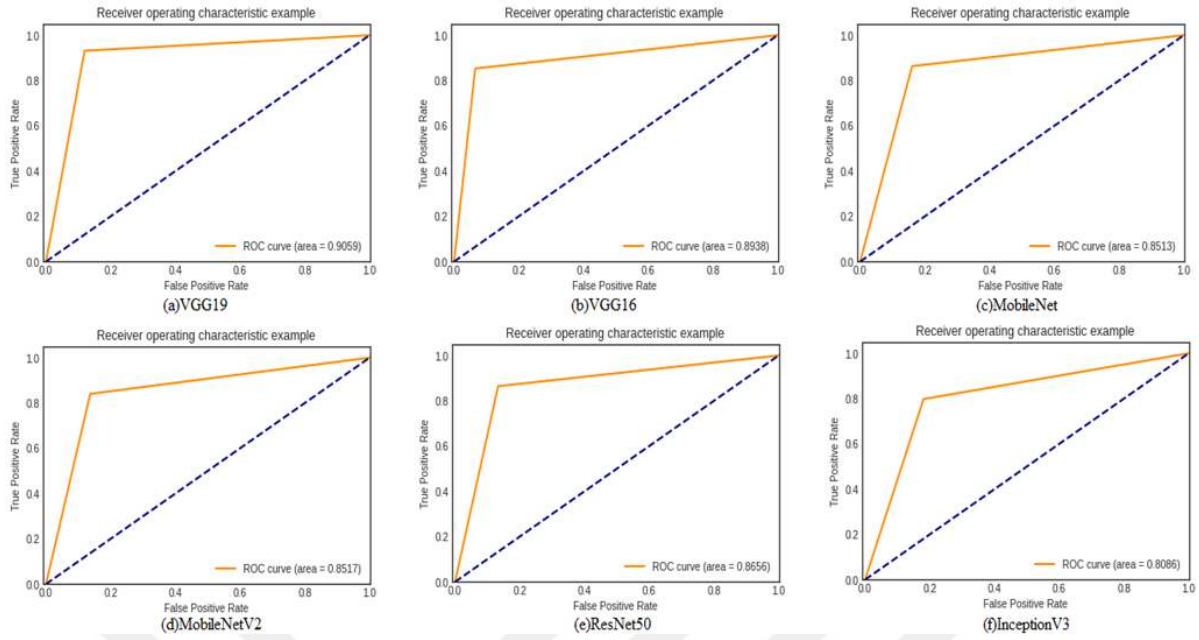
Çizelge 4.5’te gösterilen veri setindeki var olan durum ile sınıflandırma modelimizin doğru ve yanlış tahminlerinin sayılarını oluşturan değerler karışıklık matrisine karşılık gelmektedir. Yani önceden eğitilmiş modellerimiz ile yaptığımız tahmin edilen ve gerçek sınıf etiketlerini göstermek için kullandığımız bir tabloya denk gelmektedir. Her bir model ile ayrı ayrı oluşturulan karmaşıklık matrisi detaylı olarak Şekil 4.4’te gösterilmektedir. Karmaşıklık matrislerinde modellerin veri setinde yapılan ayırım sonucu görüntülere verdikleri tahminler ve görüntülerin gerçek değerleri gösterilmektedir. Modeller arasında en iyi sonucu veren önceden eğitilmiş VGG19 modelini baz alırsak test veri setinde 30000 görüntü bulunmaktadır. Test veri seti içindeki 15000 MSI görüntüsünde 13211 tanesini doğru (MSI) tahmin ederken geri kalan 1789 görüntü hatalı (MSS) tespit edilmiş ve yine 15000 MSS görüntüsünde 13967 tanesini

doğru (MSS) tahmin ederken 1033 tanesini hatalı (MSI) tahmin edilerek değerlendirilmiştir. Diğer önceden eğitilmiş modellerin karmaşıklık matrisleri de bu şekilde yorumlanabilir.



Şekil 4.4 Modellerin Karmaşıklık Matrisi

Yine Çizelge 4.5'teki tahmin oranları her bir modelin performans metrik değerleri için ayrı ayrı hesaplanır. Denklem (4.1)'den Denklem (4.6)'ya kadar hesaplama formülleri gösterilmiştir. Çizelgede bulunan AUC (Area Under Curve) değeri ise "ROC eğrisi altındaki alan" anlamına gelmekte ve kapsanan alanın büyüklüğü doğrultusunda modelin başarı oranının büyüklüğünü vermektedir. Eğri altında kalan alanın ideal değeri 1 olarak belirtilir [99]. Şekil 4.5'te önceden eğitilmiş modellerin ROC grafiğini ve eğri altındaki alanı göstermektedir. AUC, doğruluk değeri, f1 skor değeri ve Çizelge 4.5'teki değerler modellerin başarımlarının değerlendirilmesi için kullanılan ölçütlerdir. Ling ve ark. yaptığı çalışmalar ile AUC değeri doğruluk değerine göre daha güvenilir ve modelin başarısını ölçmede daha doğru sonuçlar verdiğini belirtmektedirler [100].



Şekil 4.5 Önceden eğitilmiş modellerin ROC grafikleri

Araştırmacıların yaptığı çalışmalar ile literatürde sınırlı sayıda histopatolojik görüntü verisi üzerinde çalışmışlardır. Çizelge 4.6'da MSI'nın tahmini ile ilgili yapılan bazı çalışmaların karşılaştırılması verilmiştir. Bu çalışmada 150000 görüntü verisi ile 9 farklı önceden eğitilmiş model karşılaştırılması yapılmıştır. Yöntemimizde manuel bir işlem olmayıp baştan sona elde edilen görüntü verileriyle otomatik olarak ve görüntü olduğu gibi 224x224 boyutu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca literatürdeki birçok çalışmaya göre daha fazla veri ve daha fazla önceden eğitilmiş model ile çalışılmış ve karşılaştırılmıştır. Ancak veri sayısı arttığı için eğitim dönem sayısı düşük olarak gerçekleşmiştir. Bunun temel sebebi ise ücretsiz bulut ortamı, Colab sınırlı bir süre çalışma izni ve sınırlı bir kapasite kullanma sağladığından dolayı çalışma bu şekilde gerçekleştirilmiştir. Kolorektal kanser hastaların histopatolojik görüntüleri üzerinden MSI olup olmadığı teşhisi ve tespiti için patoloğlara, doktorlara önemli ölçüde yardımcı olma, işlerini kolaylaştırma, hızlı sonuç alma ve maliyet açısından çok daha uygun bir karar destek sistemi önerilmiştir.

Çizelge 4.6 MSI tahmini için yapılan bazı çalışmaların karşılaştırılması

Çalışma	Kanser Tipi	Dataset	ESA Model	Performans
Kather ve ark. [30]	Kolorektal Kanser	TCGA Kohortu (738 hasta)	ResNet18	AUC = 0.84
Cao ve ark. [31]	Kolorektal Kanser	TCGA Kohortu (429 WSI) Asya Kohortu (785 WSI)	ResNet18	TCGA Kohortu AUC = 0.885 Asya Kohortu AUC = 0.850
Krause ve ark. [35]	Kolorektal Kanser	TCGA Kohortu (256 WSI) NLCS Kohortu (1457 WSI) 10000 Sentetik Veri	ShuffleNet	TCGA Kohortu AUROC = 0.742 NLCS Kohortu AUROC = 0.757 Sadece sentetik görüntüler AUROC = 0.743 Hem sentetik hem gerçek verilerin birleşimi AUROC = 0.777
Zhang ve ark. [36]	Rektum Kanser	Batı Çin Hastanesi (Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı MRI görüntüleri- 491 hasta)	MobileNetV2	AUC = 0.868
Bustos ve ark.[38]	Kolorektal Kanser	İspanya Hastaneleri EPICOLON (1705 hasta) HGUA(283 hasta)	ResNet34	AUC = 0.87
Qiu ve ark. [40]	Kolorektal Kanser	TCGA Kohortu (100000 H&E benzersiz görüntü)	ResNet34	AUC = 0.809
Su ve ark. [41]	Mide kanseri	Pekin Kanser Hastanesi (467 hasta)	ResNet18	AUC = 0.785
Muti ve ark. [42]	Mide Kanseri	Çok merkezli hasta kohortu (Güney Kore, İsviçre, Japonya, İtalya, Almanya, Birleşik Krallık ve ABD – 4128 hasta)	ShuffleNet	Çapraz doğrulama MSI AUROC = 0.836, EBV AUROC=0.897; Harici doğrulama MSI AUROC =0.863, EBV AUROC =0.859
Bizim Çalışma	Kolorektal Kanser	TCGA Kohortu (150000 H&E benzersiz görüntü)	VGG19	AUC = 0.906



BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal kanser hastalarında MSI'nın erken tahmin edilmesi; uygun tedavinin belirlenmesi, istenmeyen yan etkilerin azaltılabilmesi, hastalık için zaman ve maliyetin önlenmesi gibi hasta için en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Kolorektal kanser histopatolojik görüntüleri, hastadan alınan şüpheli doku örneklerinin özel boyama teknikleri ve tarama cihazları kullanılarak elde edilmekte ve dijital ortama aktarılmaktadır. MSI'yı otomatik olarak tahmin etmek için bu görüntüleri kullanarak derin transfer öğrenme tabanlı bir yaklaşım önerildi. Derin öğrenmedeki en iyi sınıflandırma modelini bulmak için farklı aktivasyon ve optimizasyon yöntemi, farklı nöron ve epoch sayıları kullanılmıştır. Belirlenen bu parametrelere göre de modellerin sonuçları farklılık göstermektedir. Mevcut çalışmanın değerlendirilmesinde modellerin eğitiminde en az loss değeri veren epoch belirlenir. Daha sonra belirlenen eğitim epochtaki değerler baz alınarak test veri kümesi ile test işlemi gerçekleştirilir. Bu işlemler temel alınarak sınıflandırmada doğruluk oranı kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kolorektal kanser hastalarından elde edilen MSI ve MSS histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması için evrişimli sinir ağlarından faydalanarak her model için aynı aktivasyon ve optimizasyon yöntemleri belirlenerek keras ve pytorch kütüphanelerinin modelleri olan dokuz farklı önceden öğrenilmiş modellerin (VGG19, VGG16, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, InceptionV3, ResNet18, GoogleNet ve AlexNet) karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmada kullanılan veri kümesinde performans sonuçları için dokuz farklı önceden eğitilmiş modeller arasından en iyi sonucu doğruluk, kesinlik, geri çağırma ve F1-skor değerleri sırasıyla %90.6, %88.6, %93.1, %90.8 ile VGG19 modelinin verdiği görülmektedir. PyTorch kütüphanesi modelleri istenilen beklentiye karşılayamamaktadır. Analizler doğrultusunda, yüksek performans göstermesi nedeniyle patologların klinik ortamında karar vermelerine yardımcı olacağına inanılmaktadır. Gelecekteki çalışmalarda daha yüksek doğruluk sonuçları elde etmek için yüksek donanımlı bir bilgisayar kullanılması, veri setindeki

histopatolojik görüntü sayısının artırılması ve farklı aktivasyon fonksiyonu, optimizasyon yöntemleri gibi parametreler ve ESA modelleri kullanılarak sınıflandırma performansı test edilebilir. Ayrıca bu gerçekleştirilen çalışmayı hem web sitesi üzerinden hem de mobil uygulamalar ile entegre edilerek tahmin işleminin bu araçlar, platformlar üzerinden gerçekleştirilmesi sağlanabilir.



KAYNAKLAR

- [1] **Bardhan K and Liu K** (2013) Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers (Basel)*, 5, 2, 676-713.
- [2] **Siegel R L, Miller K D, Goding Sauer A, Fedewa S A, Butterly L F, Anderson J C, Cercek A, Smith R A and Jemal A** (2020) Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70, 3, 145-164.
- [3] **Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A and Bray F** (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 3, 209-249.
- [4] **DeFavero; R A J A C B D B L B M, O'Brien; C D T G E J M K M M M and Zauber A P S S R S L T D W a A** (2020) *Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022*. in *American Cancer Society*.
- [5] **URL-1** <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>>, Ziyaret Tarihi: 10.05.2022.
- [6] **Tosta T A A, de Faria P R, Neves L A and do Nascimento M Z** (2019) Computational normalization of H&E-stained histological images: Progress, challenges and future potential. *Artificial intelligence in medicine*, 95, 118-132.
- [7] **Wiśniewski J R** (2013) Proteomic sample preparation from formalin fixed and paraffin embedded tissue. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 79, e50589.
- [8] **Bonneville R, Krook M A, Kautto E A, Miya J, Wing M R, Chen H-Z, Reeser J W, Yu L and Roychowdhury S** (2017) Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO precision oncology*, 1, 1-15.
- [9] **Kather J N, Halama N and Jaeger D** (2018) Genomics and emerging biomarkers for immunotherapy of colorectal cancer. *Seminars in cancer biology*. Elsevier, 189-197.
- [10] **Nojadeh J N, Sharif S B and Sakhinia E** (2018) Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI journal*, 17, 159.
- [11] **Iemier Z, Freed M, Paik K, Shelton D and Constantin T** (2019) Analytical Performance of a Novel Microsatellite Instability Digital Droplet PCR Assay. *ELSEVIER SCIENCE INC STE 800, 230 PARK AVE, NEW YORK, NY 10169 USA*, 1202-1202.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [12] **Boland C R and Goel A** (2010) Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138, 6, 2073-2087.e3.
- [13] **Kawakami H, Zaanani A and Sinicrope F A** (2015) Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Current treatment options in oncology*, 16, 7, 1-15.
- [14] **Sargent D J, Marsoni S, Monges G, Thibodeau S N, Labianca R, Hamilton S R, French A J, Kabat B, Foster N R and Torri V** (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of clinical oncology*, 28, 20, 3219.
- [15] **Kacew A J, Strohbehn G W, Saulsberry L, Laiteerapong N, Cipriani N A, Kather J N and Pearson A T** (2021) Artificial intelligence can cut costs while maintaining accuracy in colorectal cancer genotyping. *Frontiers in oncology*, 2066.
- [16] **Li K, Luo H, Huang L, Luo H and Zhu X** (2020) Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer cell international*, 20, 1, 1-13.
- [17] **Ongsulee P** (2017) Artificial intelligence, machine learning and deep learning. *2017 15th International Conference on ICT and Knowledge Engineering (ICT&KE)*. IEEE, 1-6.
- [18] **Rashidi H H, Tran N K, Betts E V, Howell L P and Green R** (2019) Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad Pathol*, 6, 2374289519873088.
- [19] **Kayaalp K and Süzen A A** (2018) Derin öğrenme ve Türkiye’deki uygulamaları. *Yayın Yeri: IKSAD International Publishing House, Basım sayısı*, 1.
- [20] **Rende F Ş, Bütün G and Karahan Ş** (2016) *Derin Öğrenme Algoritmalarında Model Testleri: Derin Testler*. Bilişim Teknolojileri Enstitüsü, TÜBİTAK BİLGEM.
- [21] **Xu J, Xue K and Zhang K** (2019) Current status and future trends of clinical diagnoses via image-based deep learning. *Theranostics*, 9, 25, 7556.
- [22] **Gu J, Wang Z, Kuen J, Ma L, Shahroudy A, Shuai B, Liu T, Wang X, Wang G and Cai J** (2018) Recent advances in convolutional neural networks. *Pattern recognition*, 77, 354-377.
- [23] **Hosseinzadeh Kassani S and Hosseinzadeh Kassani P** (2019) A comparative study of deep learning architectures on melanoma detection. *Tissue and Cell*, 58, 76-83.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [24] Coudray N, Ocampo P S, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyo D, Moreira A L, Razavian N and Tsirigos A (2018) Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nature Medicine*, 24, 10, 1559-1567.
- [25] Chen M, Zhang B, Topatana W, Cao J, Zhu H, Juengpanich S, Mao Q, Yu H and Cai X (2020) Classification and mutation prediction based on histopathology H&E images in liver cancer using deep learning. *npj Precision Oncology*, 4, 1, 14.
- [26] Öztürk Ş and Akdemir B (2019) HIC-net: A deep convolutional neural network model for classification of histopathological breast images. *Computers & Electrical Engineering*, 76, 299-310.
- [27] Senu S, Erdogan N and Gurbuz Y S (2020) Patolojide dijital çağ ve yapay Zekâ: temel bilgiler.
- [28] Al-Janabi S, Huisman A and Van Diest P J (2012) Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology*, 61, 1, 1-9.
- [29] URL-2 <<https://proscia.com/company/what-is-digital-pathology/>>, Ziyaret Tarihi:13.05.2022.
- [30] Kather J N, Pearson A T, Halama N, Jäger D, Krause J, Loosen S H, Marx A, Boor P, Tacke F, Neumann U P, et al. (2019) Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nature Medicine*, 25, 7, 1054-1056.
- [31] Cao R, Yang F, Ma S C, Liu L, Zhao Y, Li Y, Wu D H, Wang T, Lu W J, Cai W J, et al. (2020) Development and interpretation of a pathomics-based model for the prediction of microsatellite instability in Colorectal Cancer. *Theranostics*, 10, 24, 11080-11091.
- [32] Zhang X, Zhou X, Lin M and Sun J (2018) Shufflenet: An extremely efficient convolutional neural network for mobile devices. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 6848-6856.
- [33] Echle A, Grabsch H I, Quirke P, van den Brandt P A, West N P, Hutchins G G A, Heij L R, Tan X, Richman S D, Krause J, et al. (2020) Clinical-Grade Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Tumors by Deep Learning. *Gastroenterology*, 159, 4, 1406-1416.e11.
- [34] Lee H, Seo J, Lee G, Park J, Yeo D and Hong A (2021) Two-Stage Classification Method for MSI Status Prediction Based on Deep Learning Approach. in *Applied Sciences*.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [35] Krause J, Grabsch H I, Kloor M, Jendrusch M, Echle A, Buelow R D, Boor P, Luedde T, Brinker T J, Trautwein C, et al. (2021) Deep learning detects genetic alterations in cancer histology generated by adversarial networks. *J Pathol*, 254, 1, 70-79.
- [36] Zhang W, Yin H, Huang Z, Zhao J, Zheng H, He D, Li M, Tan W, Tian S and Song B (2021) Development and validation of MRI-based deep learning models for prediction of microsatellite instability in rectal cancer. *Cancer medicine*, 10, 12, 4164-4173.
- [37] Yamashita R, Long J, Longacre T, Peng L, Berry G, Martin B, Higgins J, Rubin D L and Shen J (2021) Deep learning model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer: a diagnostic study. *The Lancet Oncology*, 22, 1, 132-141.
- [38] Bustos A, Payá A, Torrubia A, Jover R, Llor X, Bessa X, Castells A, Carracedo Á and Alenda C (2021) xDEEP-MSI: Explainable Bias-Rejecting Microsatellite Instability Deep Learning System in Colorectal Cancer. *Biomolecules*, 11, 12.
- [39] Lee S H, Song I H and Jang H J (2021) Feasibility of deep learning-based fully automated classification of microsatellite instability in tissue slides of colorectal cancer. *Int J Cancer*, 149, 3, 728-740.
- [40] Qiu W, Yang J, Wang B, Yang M, Tian G, Wang P and Yang J (2022) Evaluating the Microsatellite Instability of Colorectal Cancer Based on Multimodal Deep Learning Integrating Histopathological and Molecular Data. *Front Oncol*, 12, 925079.
- [41] Su F, Li J, Zhao X, Wang B, Hu Y, Sun Y and Ji J (2022) Interpretable tumor differentiation grade and microsatellite instability recognition in gastric cancer using deep learning. *Laboratory Investigation*, 102, 6, 641-649.
- [42] Muti H S, Heij L R, Keller G, Kohlruss M, Langer R, Dislich B, Cheong J-H, Kim Y-W, Kim H, Kook M-C, et al. (2021) Development and validation of deep learning classifiers to detect Epstein-Barr virus and microsatellite instability status in gastric cancer: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet Digital Health*, 3, 10, e654-e664.
- [43] Saillard C, Dehaene O, Marchand T, Moindrot O, Kamoun A, Schmauch B and Jegou S (2021) Self supervised learning improves dMMR/MSI detection from histology slides across multiple cancers. *arXiv preprint arXiv:2109.05819*.
- [44] Choudhary R and Gianey H K (2017) Comprehensive review on supervised machine learning algorithms. International Conference on Machine Learning and Data Science (MLDS), 37-43.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [45] **Shalev-Shwartz S and Ben-David S** (2014) *Understanding machine learning: From theory to algorithms*. Cilt, 1139952749, Cambridge university press.
- [46] **Alpaydin E** (2020) *Introduction to machine learning*. Cilt, 0262043793, MIT press.
- [47] **Saravanan R and Sujatha P** (2018) A State of Art Techniques on Machine Learning Algorithms: A Perspective of Supervised Learning Approaches in Data Classification. Second International Conference on Intelligent Computing and Control Systems (ICICCS), 945-949.
- [48] **Çürükoğlu N** (2019) Automated Demand / Suggestion Systems. *4th International Conference on Computer Science and Engineering (UBMK)*. 762-766.
- [49] **Auger S D, Jacobs B M, Dobson R, Marshall C R and Noyce A J** (2020) Big data, machine learning and artificial intelligence: a neurologist's guide. *Pract Neurol*, 21, 1, 4-11.
- [50] **LeCun Y, Bengio Y and Hinton G** (2015) Deep learning. *Nature*, 521, 7553, 436-444.
- [51] **Ravi D, Wong C, Deligianni F, Berthelot M, Andreu-Perez J, Lo B and Yang G-Z** (2016) Deep learning for health informatics. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 21, 1, 4-21.
- [52] **Choi S J, Kim E S and Choi K** (2021) Prediction of the histology of colorectal neoplasm in white light colonoscopic images using deep learning algorithms. *Scientific Reports*, 11, 1, 5311.
- [53] **Narin A, Kaya C and Pamuk Z** (2021) Automatic detection of coronavirus disease (COVID-19) using X-ray images and deep convolutional neural networks. *Pattern Analysis and Applications*, 24, 3, 1207-1220.
- [54] **Pereira S, Pinto A, Alves V and Silva C A** (2016) Brain Tumor Segmentation Using Convolutional Neural Networks in MRI Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35, 5, 1240-1251.
- [55] **LeCun Y, Boser B, Denker J S, Henderson D, Howard R E, Hubbard W and Jackel L D** (1989) Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. *Neural computation*, 1, 4, 541-551.
- [56] **LeCun Y, Boser B, Denker J, Henderson D, Howard R, Hubbard W and Jackel L** (1989) Handwritten digit recognition with a back-propagation network. *Advances in neural information processing systems*, 2.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [57] **Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, Huang Z, Karpathy A, Khosla A and Bernstein M** (2015) Imagenet large scale visual recognition challenge. *International journal of computer vision*, 115, 3, 211-252.
- [58] **Krizhevsky A, Sutskever I and Hinton G E** (2017) Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM*, 60, 6, 84-90.
- [59] **Zeiler M D and Fergus R**) Visualizing and understanding convolutional networks. Springer, 818-833.
- [60] **Simonyan K and Zisserman A** (2014) Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv preprint arXiv:1409.1556*.
- [61] **Szegedy C, Liu W, Jia Y, Sermanet P, Reed S, Anguelov D, Erhan D, Vanhoucke V and Rabinovich A** (2015) Going deeper with convolutions. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 1-9.
- [62] **He K, Zhang X, Ren S and Sun J** (2016) Deep residual learning for image recognition. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 770-778.
- [63] **O'Shea K and Nash R** (2015) An introduction to convolutional neural networks. *arXiv preprint arXiv:1511.08458*.
- [64] **Albawi S, Mohammed T A and Al-Zawi S** (2017) Understanding of a convolutional neural network. *2017 International Conference on Engineering and Technology (ICET)*. 1-6.
- [65] **Hildebrand L A, Pierce C J, Dennis M, Paracha M and Maoz A** (2021) Artificial intelligence for histology-based detection of microsatellite instability and prediction of response to immunotherapy in colorectal cancer. *Cancers*, 13, 3, 391.
- [66] **Özkan İ and Ülker E** (2017) Derin öğrenme ve görüntü analizinde kullanılan derin öğrenme modelleri. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 6, 3, 85-104.
- [67] **Indolia S, Goswami A K, Mishra S P and Asopa P** (2018) Conceptual Understanding of Convolutional Neural Network- A Deep Learning Approach. *Procedia Computer Science*, 132, 679-688.
- [68] **Srivastava N, Hinton G, Krizhevsky A, Sutskever I and Salakhutdinov R** (2014) Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. *The journal of machine learning research*, 15, 1, 1929-1958.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [69] **Nwankpa C, Ijomah W, Gachagan A and Marshall S** (2018) Activation functions: Comparison of trends in practice and research for deep learning. *arXiv preprint arXiv:1811.03378*.
- [70] **Yazan E and Talu M F** (2017) Comparison of the stochastic gradient descent based optimization techniques. *2017 International Artificial Intelligence and Data Processing Symposium (IDAP)*. 1-5.
- [71] **Duchi J, Hazan E and Singer Y** (2011) Adaptive subgradient methods for online learning and stochastic optimization. *Journal of machine learning research*, 12, 7.
- [72] **Ruder S** (2016) An overview of gradient descent optimization algorithms. *arXiv preprint arXiv:1609.04747*.
- [73] **Kingma D P and Ba J** (2014) Adam: A method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv:1412.6980*.
- [74] **Brownlee J** (2019) A gentle introduction to cross-entropy for machine learning. *Machine Learning Mastery*.
- [75] **Nielsen F and Nock R** (2010) Entropies and cross-entropies of exponential families. *2010 IEEE International Conference on Image Processing*. 3621-3624.
- [76] **Wang Z and Bovik A C** (2009) Mean squared error: Love it or leave it? A new look at Signal Fidelity Measures. *IEEE Signal Processing Magazine*, 26, 1, 98-117.
- [77] **Carkacı N** (2018) Derin Öğrenme Uygulamalarında En Sık kullanılan Hiperparametreler. *Deep Learning Türkiye*.
- [78] **URL-3** <<https://globalaihub.com/google-colab-nedir-ve-nasil-kullanilir/>>, Ziyaret Tarihi : 16.08.2022.
- [79] **URL-4** <<https://tr.wikipedia.org/wiki/Python>>, Ziyaret Tarihi: 10.07.2022.
- [80] **URL-5** <<https://tr.wikipedia.org/wiki/TensorFlow>>, Ziyaret Tarihi: 10.07.2022.
- [81] **URL-6** <<https://tr.wikipedia.org/wiki/Keras>>, Ziyaret Tarihi: 10.07.2022.
- [82] **Ketkar N and Moolayil J** (2021) *Introduction to PyTorch. Deep Learning with Python: Learn Best Practices of Deep Learning Models with PyTorch*, Editörler: Ketkar, N.andMoolayil, J., Apress, Berkeley, CA, 27-91.
- [83] **URL-7** <<https://numpy.org/doc/stable/user/whatisnumpy.html>>, Ziyaret Tarihi: 11.07.2022.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [84] URL-8 <https://scikit-learn.org/stable/getting_started.html>, Ziyaret Tarihi: 11.07.2022.
- [85] URL-9 <<https://matplotlib.org/>>, Ziyaret Tarihi: 11.07.2022.
- [86] URL-10 <<https://cs.stanford.edu/people/karpathy/cnnembed/>>, Ziyaret Tarihi: 20.06.2022.
- [87] Lu J, Behbood V, Hao P, Zuo H, Xue S and Zhang G (2015) Transfer learning using computational intelligence: A survey. *Knowledge-Based Systems*, 80, 14-23.
- [88] Rabano S L, Cabatuan M K, Sybingco E, Dadios E P and Calilung E J (2018) Common garbage classification using mobilenet. *2018 IEEE 10th International Conference on Humanoid, Nanotechnology, Information Technology, Communication and Control, Environment and Management (HNICEM)*. IEEE, 1-4.
- [89] Wang W, Li Y, Zou T, Wang X, You J and Luo Y (2020) A novel image classification approach via dense-MobileNet models. *Mobile Information Systems*, 2020.
- [90] Sandler M, Howard A, Zhu M, Zhmoginov A and Chen L-C (2018) Mobilenetv2: Inverted residuals and linear bottlenecks. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 4510-4520.
- [91] Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, Shlens J and Wojna Z (2016) Rethinking the inception architecture for computer vision. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2818-2826.
- [92] URL-11 <https://docs.openvino.ai/2021.1/omz_models_resnet_18_pytorch_resnet_18_pytorch.html>, Ziyaret Tarihi: 25.08.2022.
- [93] URL-12 <https://www.kaggle.com/datasets/joangibert/tcga_coad_msi_mss_jpg>, Ziyaret Tarihi: 24.12.2021.
- [94] URL-13 <<http://www.andrewjanowczyk.com/download-tcga-digital-pathology-images-ffpe>>, Ziyaret Tarihi: 24.12.2021.
- [95] Macenko M, Niethammer M, Marron J S, Borland D, Woosley J T, Xiaojun G, Schmitt C and Thomas N E (2009) A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. 1107-1110.
- [96] URL-14 <<https://doi.org/10.5281/zenodo.2530835>>, Ziyaret Tarihi: 25.12.2021.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [97] **Hoo Z H, Candlish J and Teare D** (2017) What is an ROC curve? *Emerg Med J*, 34, 6, 357-359.
- [98] **Zhao H, Gallo O, Frosio I and Kautz J** (2015) Loss Functions for Image Restoration with Neural Networks. *arXiv preprint arXiv:1511.08861*.
- [99] **Hajian-Tilaki K** (2013) Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*, 4, 2, 627-35.
- [100] **Ling C X, Huang J and Zhang H** (2003) AUC: a better measure than accuracy in comparing learning algorithms. *Conference of the canadian society for computational studies of intelligence*. Springer, 329-341.



ÖZGEÇMİŞ

Hüseyin ERİKCİ, 2014 yılında Niğde Şehit Fazıl Doğruöz Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi Bilişim Teknolojileri bölümü Veritabanı Programcılığı dalından mezun oldu. 2019 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünden mezun oldu. 2019-2022 yılları arasında özel bir firmada Biyomedikal Mühendisi olarak çalıştı. 2020 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı'nda Tezli Yüksek Lisans programına başladı ve halen eğitimine devam etmektedir.