

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOPATOLOJİK DOKU İMGESİNİN DAİRESEL KOMŞULUK
HÜCRE-GRAF MODELİNİN OLUŞTURULMASI VE ANALİZİ

Faruk SERİN

DOKTORA TEZİ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

MALATYA

ARALIK 2017

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOPATOLOJİK DOKU İMGESİNİN DAİRESEL KOMŞULUK
HÜCRE-GRAF MODELİNİN OLUŞTURULMASI VE ANALİZİ

Faruk SERİN

DOKTORA TEZİ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

MALATYA

ARALIK 2017

Tezin Başlığı: Histopatolojik Doku İmgesinin Dairesel Komşuluk Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması ve Analizi

Tezi Hazırlayan: Faruk SERİN

Sınav Tarihi: 14.12.2017

Yukarıda adı geçen tez, jürimizce değerlendirilerek bilgisayar mühendisliği anabilim dalında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı:	Yrd. Doç. Dr. Metin ERTÜRKLER
	İnönü Üniversitesi
	Doç. Dr. Burhan ERGEN
	Fırat Üniversitesi
	Doç. Dr. Celaleddin YEROĞLU
	İnönü Üniversitesi
	Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇINAR
	Fırat Üniversitesi
	Yrd. Doç. Dr. Barış Baykant ALAGÖZ
	İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL
Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “Histopatolojik Doku İmgesinin Dairesel Komşuluk Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması ve Analizi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynaklarda gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Faruk SERİN



ÖZET

Doktora Tezi

HİSTOPATOLOJİK DOKU İMGESİNİN DAİRESEL KOMŞULUK HÜCRE- GRAF MODELİNİN OLUŞTURULMASI VE ANALİZİ

Faruk SERİN

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

125 + xii sayfa

2017

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Metin ERTÜRKLER

Canlı varlıkların yapısal ve işlevsel özellikleri olan en küçük birimi hücredir. Hücre yapısı ve davranışlarının araştırılması ve anlaşılması tüm biyolojik bilimlerin temelini oluşturmaktadır. Hücre davranışlarının neredeyse tümü hücre içi reaksiyonlar ile düzenlenir. Bu reaksiyonlar hücreler arasındaki iletişim sonucu başlatılır. Hücreler arasındaki mesafe ve hücrelerin konumları hücreler arasındaki iletişimi etkiler. Aynı şekilde, hücreler arasındaki iletişim de hücrelerin birbirine olan mesafe ve konumlarını etkilemektedir. Bu yüzden, histopatolojik doku imgelerinin hücre konumu tabanlı modellenmesi ve analizi tanı ve tedavi sürecinde uzmana oldukça önemli bilgiler sunabilmektedir. Literatürde t-eşik mesafeli, k-en yakın komşu, Voronoi, Delaunay ve renkli graf gibi çeşitli hücre-graf modelleri bulunmaktadır. Ancak, bildiğimiz kadarıyla, hücre iletişimi açısından oldukça önemli olmasına rağmen, hücreler arasındaki komşuluk ilişkisini dairesel olarak inceleyen bir model henüz bulunmamaktadır. Bu yüzden, bu çalışmada, yeni bir yakınlık grafi olan “Dairesel Komşuluk Hücre-Graf” modeli geliştirilmiş ve bu modelden çıkarılabilecek özellikler sunulmuştur. Hücre-graf modelinin oluşturulması için ilk önce hücre çekirdekleri bölütlenir ve örtüşen çekirdekler ayrılır. Daha sonra, hücre çekirdekleri düğüm olarak kabul edilir ve belli kriterlere göre hücreler arasında bağlantılar kurularak hücre-graf modeli oluşturulur. Bu çalışmada, çekirdekleri bölütlemek için ön işlem, son işlem veya manuel parametre değeri gerektirmeyen “Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması” önerilmiştir. Örtüşen çekirdekleri ayırmak için de, bağlı bileşenlerin dairesellik merkezini belirleyerek örtüşen çekirdekleri birbirinden ayıran, yeni bir algoritma geliştirilmiştir. Önerilen algoritmalar sağlıklı ve hasarlı böbrek ile karaciğer doku imgeleri üzerinde test edilmiş ve elde edilen sonuçlar literatürdeki ilgili çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma ve değerlendirme sonuçları, önerilen bölütleme algoritmasının yaygın olarak kullanılan K-Ortalama’dan daha hızlı ve etkili olduğunu; örtüşme ayırma algoritmasının örtüşen hücreleri %83 oranında başarıyla ayırabildiğini; “Dairesel Komşuluk Hücre-Graf” modeli kullanılarak histopatolojik doku imgelerinin %95.7 başarı oranıyla sınıflandırılabilirdiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bilgisayar destekli tanılama, çekirdek bölütleme, çekirdek sayımı, K-Ortalama, hücre-graf modeli, hücre iletişimi, yakınlık grafi, doku analizi

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

CONSTRUCTING AND ANALYZING CIRCULAR NEIGHBORHOOD CELL- GRAPH MODEL OF THE HISTOPATHOLOGICAL TISSUE IMAGE

Faruk SERİN

Inonu University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Computer Engineering

125 + xii pages

2017

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Metin ERTÜRKLER

The smallest unit of living beings, which has structural and functional properties, is the cell. The investigating and understanding of cell and its behaviors is the basis of all biological sciences. Almost all cell behaviors are regulated by intracellular reactions. These reactions are initiated as a result of communication between cells. The distance between the cells and the locations of the cells influence this communication. In the same way, communication between cells affects the distance between cells and the locations of the cells. Thus, cell location based modeling and analyzing of histopathological tissue images can provide crucial information to the expert during the diagnosis and treatment process. In the literature, there are various cell-graph models such as t-threshold distance, k-nearest neighbors, Voronoi, Delaunay and colored graphs. However, to the best of our knowledge, there is not yet a model investigating the circular neighborhood relation between cells, although it is very important in terms of cell communication. Thus, in this study, a new proximity graph “Circular Neighborhood Cell-Graph” model has been developed, and the features that can be extracted from this model are presented. The cell nuclei are first segmented, and the overlapped nuclei are split to construct the cell-graph models. Then, cell nuclei are considered as vertex and cell-graph models are constructed by establishing connections between cells according to certain criteria. In this study, the “Probabilistic Nuclei Segmentation Algorithm”, which does not require pre-processing, post-processing or manual parameter value, has been proposed to segment the nuclei. A novel algorithm, which split the overlapped nuclei from each other by determining the circularity center of the connected components, has also been developed to split overlapped nuclei. The proposed algorithms were tested on healthy and damaged kidney and liver tissue images, and the results were compared with related studies in the literature. The comparison and evaluation results show that the proposed segmentation algorithm is faster and more efficient than the commonly used K-Means; the overlapped nuclei splitting algorithm can successfully split overlapped nuclei with accuracy of 83%; histopathological tissue images can be classified with the accuracy of 95.7% by using “Circular Neighborhood Cell-Graph” model.

Keywords: Computer-aided diagnosis, nuclei segmentation, nuclei counting, K-Means, cell-graph model, cell communication, proximity graph, tissue analysis

Bu Çalışmayı Oğluma Armağan Ediyorum

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında her türlü yardım, öneri ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Metin ERTÜRKLER'e;

Tıbbi bilgilerin edinilmesi, histopatoloji imgelerinin elde edilmesi ve uygulamalar sonucu elde edilen sonuçların değerlendirilmesi konularındaki katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Mehmet GÜL'e;

Tez yazımındaki önerileri için Munzur Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Erkan ÇELİK ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman METE'ye;

Çalışmalarım boyunca, bana destek olan İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalındaki tüm değerli hocalarıma ve enstitü çalışanlarına;

Görev yaptığım Munzur Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Teknoloji Transfer Ofisi Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki, bana destek olan, tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma;

Her türlü desteklerinden dolayı sevgili eşim Emine KAPLAN SERİN'e;

Aileme ve tüm arkadaşlarıma

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Sayısal Görüntü	1
1.2. Histopatolojik Doku İmgelerinin Elde Edilmesi	3
1.3. Hücreler Arası İletişim	7
1.4. Bilgisayar Destekli Histopatolojik Doku İmgesi Analizi.....	10
1.5. Tez Çalışması	12
1.5.1. Motivasyon ve amaç.....	12
1.5.2. Tezin literatüre katkıları	13
1.5.3. Tezin organizasyonu.....	15
2. HÜCRE ÇEKİRDEKLERİNİN BÖLÜTLENMESİ.....	16
2.1. K-Ortalama Bölütleme	18
2.1.1. Çekirdek kümesini belirleme.....	20
2.1.2. Yanlış pozitif kaldırma	21
2.2. Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması.....	23
2.2.1. Olasılıksal çekirdek bölütleme algoritmasının zaman karmaşıklığı.....	27
3. ÖRTÜŞEN HÜCRE ÇEKİRDEKLERİNİ BİRBİRİNDEN AYIRMA. 29	
3.1. Bağlı Bileşenleri Etiketleme İçin Morfolojik İşlemler	31
3.1.1. Yansıma.....	32
3.1.2. Taşıma	33
3.1.3. Kesişim	33
3.1.4. Genişletme	34
3.1.5. Bağlı bileşen etiketleme	35
3.2. Örtüşme Tespiti	36
3.3. Örtüşen Örüntülerin Dairesellik Merkezinin Belirlenmesi	37
3.3.1. Daire üzerinde gezinme	38
3.3.2. Örtüşen dairesele örüntülerin ayrılması	43
3.4. Parametrelerin Ayarlanması	45
3.5. Kısıtlamalar	46
4. HÜCRE-GRAF MODELİ	47
4.1. Graf Teorisine Giriş.....	47
4.2. Mesafeye Göre Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması.....	50
4.3. Komşuya Göre Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması	50
4.4. Voronoi ve Delaunay Hücre-Graf Modeli.....	51
5. DAİRESEL KOMŞULUK HÜCRE-GRAF MODELİ	53
5.1. Dairesel Komşuluk Hücre-Graf Modeli Oluşturma	53
6. HÜCRE-GRAF MODELİNDEN ÖZELLİK ÇIKARMA	63
6.1. Merkezi Düğüm Komşularının Lokal Özellikleri	64
6.2. Merkezi Düğümün Lokal Özellikleri	65
6.3. İmgenin Global Özellikleri.....	65

7.	SINIFLANDIRMA.....	68
7.1.	Destek Vektör Makineleri	68
7.1.1.	Lineer destek vektör makineleri	71
7.2.	Sınıflandırma Modelinin Performansını Ölçme	77
8.	DENEYSEL SONUÇLAR.....	82
8.1.	Hücre Çekirdeklerinin Bölütlenmesi.....	82
8.1.1.	Veri seti	82
8.1.2.	Değerlendirme	83
8.1.3.	Tartışma.....	88
8.1.4.	Sonuç	89
8.2.	Örtüşen Hücre Çekirdeklerinin Ayrılması	90
8.2.1.	Veri seti	90
8.2.2.	Parametreler.....	91
8.2.3.	Değerlendirme	91
8.2.4.	Karşılaştırmalar	97
8.2.5.	Tartışma.....	99
8.2.6.	Sonuç	100
8.3.	Doku İmgelerinin Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması ve Analizi ...	100
8.3.1.	Veri seti	100
8.3.2.	Parametreler.....	101
8.3.3.	Değerlendirme	102
8.3.4.	Sonuç	115
9.	SONUÇLAR.....	116
10.	KAYNAKLAR.....	119
11.	ÖZGEÇMİŞ.....	125

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sayısal bir RGB görüntü ve belirli bir bölgeyi tanımlayan sayısal değerler	2
Şekil 1.2. Şekil 1.1'deki görüntünün gri görüntüsü ve belirli bir bölgeyi tanımlayan sayısal değerler	2
Şekil 1.3. Şekil 1.1'deki görüntünün ikili görüntüsü ve belirli bir bölgeyi tanımlayan sayısal değerler	2
Şekil 1.4. Bloklama makinesi	5
Şekil 1.5. Mikrotom	5
Şekil 1.6. Doku boyama makinesi	6
Şekil 1.7. Parafin bloklar ve H&E ile boyanmış doku kesitlerinin lam üzerindeki görüntüleri	6
Şekil 1.8. Lam üzerindeki boyanmış kesitin mikroskopik görüntüsü	7
Şekil 1.9. Histopatolojik karaciğer dokusuna ait dijital bir imge	7
Şekil 1.10. Temsili endokrin sinyal iletimi	9
Şekil 1.11. Temsili parankrin sinyal iletimi	9
Şekil 1.12. Temsili otokrin sinyal iletimi	10
Şekil 2.1. Histopatolojik bir karaciğer doku görüntüsü ve 5 kümeli K-Ortalama bölütleme sonuçları	20
Şekil 2.2. Şekil 2.1(a)'nın K-Ortalama bölütleme algoritması ile bölütlenmiş ve işlenmiş sonucu	23
Şekil 2.3. Önerilen çekirdek bölütleme algoritmasının genel şeması	24
Şekil 2.4. Önerilen çekirdek bölütleme algoritmasının bir imge üzerindeki örnek girdi ve çıktı bölgeleri	24
Şekil 3.1. Örtüşen çekirdekler içeren histopatolojik bir böbrek doku imgesi	30
Şekil 3.2. Örtüşen çekirdekleri birbirinden ayırmak için önerilen algoritmanın genel şeması	30
Şekil 3.3. Şekil 3.1'in K-Ortalama ile bölütlemesi sonucu elde edilen hücre çekirdekleri kümesi	31
Şekil 3.4. Bir sayısal ikili görüntünün bir parçasının uzaysal koordinat sistemi üzerindeki görüntüsü	32
Şekil 3.5. Örtüntü yansıtma örneği	33
Şekil 3.6. Örtüntü taşıma örneği	33
Şekil 3.7. Örtüntü kesişim örneği	34
Şekil 3.8. Görüntü genişletme örneği	35
Şekil 3.9. 8-komşuk matrisi	35
Şekil 3.10. Farklı geometrik şekiller içeren dijital bir görüntü	37
Şekil 3.11. Uzaysal koordinat sistemi üzerinde bir daire	38
Şekil 3.12. Bir bağlı bileşen	40
Şekil 3.13. Şekil 3.12'deki bağlı bileşen ve üzerine çizilen c_{10} dairesinin kesişen pikselleri ile ortak piksellerin alanları	43
Şekil 3.14. Şekil 3.12'deki bağlı bileşen ve üzerine çizilen c_{15} dairesi	43
Şekil 3.15. Örtüşen sentetik dairesel şekiller ve adım adım ayrılmış sonuçları	44
Şekil 3.16. Şekil 3.3'ün örtüşen çekirdeklerinin ayrılmış sonucu	45
Şekil 4.1. Doku hücre dağılımını gösteren temsili bir görüntü	47
Şekil 4.2. Yönsüz ve ağırlıksız bir graf	48
Şekil 4.3. Yönsüz ve ağırlıklı bir graf	48

Şekil 4.4. Yönlü ve ağırlıksız bir graf.....	49
Şekil 4.5. Yönlü ve ağırlıklı bir graf.....	49
Şekil 4.6. Sonlanma ve izole düğümleri olan bir graf.....	49
Şekil 4.7. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun hücreler arasındaki mesafeye göre oluşturulmuş bir hücre-graf modeli	50
Şekil 4.8. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun hücrenin kendisine en yakın 2-hücre ile bağ kurmasına göre oluşturulmuş ayrıntılı hücre-graf modeli.....	51
Şekil 4.9. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun hücrenin kendisine en yakın 2-hücre ile bağ kurmasına göre oluşturulmuş hücre-graf modeli	51
Şekil 4.10. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun Voronoi hücre-graf modeli	52
Şekil 4.11. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun Delaunay hücre-graf modeli	52
Şekil 5.1. d_i düğümü için temsili bir DKHG.....	54
Şekil 5.2. DKHG’yi oluşturmak için d_i merkezi düğümünün ikinci komşusunun seçimi için temsili üçgen.....	55
Şekil 5.3. DKHG’yi oluştururken d_i ’nin ilk komşudan sonraki komşularını belirlemek için köşegenleri kesişen temsili bir dörtgen.....	56
Şekil 5.4. DKHG’yi oluştururken d_i ’nin ilk komşudan sonraki komşularını belirlemek için köşegenleri kesişmeyen temsili bir dörtgen.....	56
Şekil 5.5. Dairesel bir dörtgen	57
Şekil 5.6. Katlanmış veya 3B bir dörtgen.....	57
Şekil 5.7. Kenarları kesişen bir dörtgen.....	57
Şekil 5.8. Bir köşegeni dışarda olan bir dörtgen.....	58
Şekil 5.9. Saat yönünün tersi yönde ilerleyen bir dairesele komşuluk grafi ve ilerleme yönünü ihlal eden bir kenar	58
Şekil 5.10. DKHG ilerleme yönü kontrol açısını gösteren temsili bir üçgen	59
Şekil 5.11. İkinci tura geçmiş bir dairesele ilerleme	59
Şekil 5.12. İkinci tura geçişi tespit etmek için kullanılan açılar gösteren bir dörtgen	59
Şekil 5.13. Sentetik bir görüntünün DKHG modeli.....	61
Şekil 5.14. Histopatolojik bir doku imgesinin DKHG modeli.....	62
Şekil 6.1. Bir graftaki yolun mesafe ve kenar türünden değerleri için örnek bir graf.....	63
Şekil 6.2. Merkezi ve komşu açılar.....	64
Şekil 7.1. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile tam olarak sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı	69
Şekil 7.2. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile kısmi olarak sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı	69
Şekil 7.3. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile sınıflandırılmayan örnek bir veri kümesinin veri dağılımı	70
Şekil 7.4. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile sınıflandırılmayan bir veri kümesindeki verilerin dağılımı	70
Şekil 7.5. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile tam sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı ve lineer DVM için kullanılan bilgiler.....	71

Şekil 7.6. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı ve sınıflandırmayı sağlayabilen a_1 ve a_1 aralıklarına sahip hiperdüzlemler.....	73
Şekil 7.7. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile kısmi sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı ve hiperdüzlem örneği	76
Şekil 7.8. Bir ROC eğrisi	78
Şekil 7.9. Ayrıntılı bir karışıklık matrisi	81
Şekil 8.1. Histopatolojik karaciğer ve böbrek dokusu imgeleri ve bölütleme sonuçları	85
Şekil 8.2. Önerilen algoritma ve K-Ortalama tarafından bölütlenen çekirdek sayısı ve aralarındaki fark	86
Şekil 8.3. Çekirdeklerin mavinin farklı renk tonları ile boyanmış görünüşleri	88
Şekil 8.4. K-Ortalama için aşırı ve yetersiz bölütleme örnekleri	89
Şekil 8.5. Örnek bir böbrek dokusu imgesi ve işlenmiş sonuçları	93
Şekil 8.6. Uzman ve önerilen algoritmanın 9 hasarlı imge (2-10 numaralı imgeler) için işaretli sonuçları	94
Şekil 8.7. Uzman ve önerilen algoritmanın 10 sağlıklı imge (11-20 numaralı imgeler) için işaretli sonuçları	95
Şekil 8.8. Önerilen algoritmanın, örtüşen çekirdekleri ayırma ile ilgilenen, yaygın üç çalışma ile karşılaştırma sonuçları	99
Şekil 8.9. Sağlıklı ve nekrozlu histopatolojik karaciğer doku imgeleri	101
Şekil 8.10. Ön işlemsiz Delanuay hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	103
Şekil 8.11. Ön işlemsiz Voronoi hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	104
Şekil 8.12. Ön işlemsiz K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	104
Şekil 8.13. Ön işlemsiz T-Mesafe hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	105
Şekil 8.14. Ön işlemsiz DKHG modeli için karışıklık matrisi	105
Şekil 8.15. Ön işlemsiz Delanuay hücre-graf modeli için ROC eğrisi	106
Şekil 8.16. Ön işlemsiz Voronoi hücre-graf modeli için ROC eğrisi	106
Şekil 8.17. Ön işlemsiz K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için ROC eğrisi ...	107
Şekil 8.18. Ön işlemsiz T-Mesafe hücre-graf modeli için ROC eğrisi	107
Şekil 8.19. Ön işlemsiz DKHG modeli için ROC eğrisi	108
Şekil 8.20. Delaunay hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	110
Şekil 8.21. Voronoi hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	110
Şekil 8.22. K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	111
Şekil 8.23. T-Mesafe hücre-graf modeli için karışıklık matrisi	111
Şekil 8.24. DKHG modeli için karışıklık matrisi	112
Şekil 8.25. Delaunay hücre-graf modeli için ROC eğrisi	112
Şekil 8.26. Voronoi hücre-graf modeli için ROC eğrisi	113
Şekil 8.27. K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için ROC eğrisi	113
Şekil 8.28. T-Mesafe hücre-graf modeli için ROC eğrisi	114
Şekil 8.29. DKHG modeli için ROC eğrisi	114

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Önerilen çekirdek bölütleme algoritmasının zaman karmaşıklığı	27
Tablo 6.1. Veri setindeki imgelerin sınıflandırılması için kullanılan özellikler	67
Tablo 7.1. İki sınıflı bir sınıflandırma modeli için karışıklık matrisi	78
Tablo 8.1. Şekil 8.1'deki görüntüler için çekirdek sayıları.....	84
Tablo 8.2. Algoritmaların işlem süreleri.....	87
Tablo 8.3. Algoritmalar için işlem sürelerinin oranları	87
Tablo 8.4. Önerilen algoritmanın, görsel sonuçları verilen, 20 görüntü için değerlendirme sonuçları.....	96
Tablo 8.5. Veri setindeki tüm işlenmiş görüntüler için önerilen algoritmanın değerlendirme sonuçları.....	96
Tablo 8.6. Önerilen algoritmanın, Şekil 8.8'deki görüntüler için [44,89,67] ile karşılaştırılan değerlendirme sonuçları	98
Tablo 8.7. Her bir hücre-graf modeli için tespit edilen etkin özellikler	109

SİMGELER VE KISALTMALAR

BB	Bağlı Bileşen
BDT	Bilgisayar Destekli Tanılama
DKHG	Dairesel Komşuluk Hücre-Grafı
DVM	Destek Vektör Makineleri
H&E	Hematoksilen ve Eosin
OBT	Otomatik Bilgisayarlı Tanılama
PON	Örtüşen Çekirdekleri Ayırma Algoritması
RGB	Red, Green, Blue (Kırmızı, Yeşil, Mavi)
ROC	Receiver Operating Characteristic
SÇ	Saat Çevrimi (Clock Cycle)
SVM	Support Vector Machines
YPN	Yanlış Pozitif Nokta(lar)
2B	İki Boyutlu
3B	Üç Boyutlu
c_i	i . daire
O_i	Hem i . daireye hem de bağlı bileşene ait piksellerin koordinatları
θ	Bağlı bileşene ait maksimum sayıda piksel içeren dairenin orijini
δ_i	O_i 'deki piksel sayısı
φ	Dairedeki piksel sayısı
SR	K-Ortalama tarafından bölünen çekirdek sayısı
AS	Örtüşen çekirdekleri ayırma sonucunda işaretlenen çekirdek sayısı
E	Uzman tarafından işaretlenmiş çekirdek sayısı
nTP	Hem uzman hem de önerilen algoritma tarafından işaretlenmiş çekirdek sayısı
nFP	Önerilen algoritma tarafından işaretlenmiş ancak uzman tarafından işaretlenmemiş çekirdek sayısı
nFN	Uzman tarafından işaretlenmiş ancak önerilen algoritma tarafından işaretlenmemiş çekirdek sayısı
T	Toplam çekirdeklerin sayısı, $nTP + nFP + nFN$
A	Doğruluk
P	Kesinlik (Precision)
R	Hassasiyet (Recall)
F_i	F_i ölçümü (F_i measure)

1. GİRİŞ

Günümüzde medikal cihazlarda, görüntü işleme tekniklerinde ve bilgisayar işlem kapasitelerindeki muazzam artış miktarı yeni teknoloji ve iş modellerinin oluşmasına, mevcut teknolojilerde ise değişime neden olmaktadır. Önemli değişimlerden birisi ise histopatoloji alanında görülmektedir.

Genel tanım olarak, histopatoloji dokuların mikroskopik yapısını inceleyerek tanı koymaya çalışan bilim dalıdır. Histopatolojide dokulardan alınan kesitlerin incelenmesi sonucunda elde edilen bilgilere göre hastalıkların teşhisi yapılır. Histopatolojik doku kesitleri genellikle uzman tarafından mikroskop veya diğer inceleme araçları altında analiz edilip yorumlanmaktadır. Ancak dokunun mikroskop altındaki görüntüsünün anlaşılması, analizi ve yorumlanması uzmanın kişisel bilgi ve tecrübesine bağlı olduğundan subjektif ve hata eğilimlidir. Bu subjektifliği ve hata eğilimini elimine etmek için dijital görüntüleri işleyebilen Bilgisayar Destekli Tanılama (BDT) sistemlerinin kullanılması büyük faydalar sağlamaktadır. Günümüzde BDT sistemleri, uzmana doku ile ilgili nicel veriler sağlayarak uzmanın dokuyu değerlendirmesinde yardımcı olmaktadır.

1.1. Sayısal Görüntü

Basit olarak iki boyutlu (2B) dijital bir görüntü (imge) bir ışık yoğunluk fonksiyonu $f(x,y)$ ile ifade edilir. Burada x ve y uzaysal koordinatları; f ışığın yoğunluk değerini tanımlar [1]. Her bir koordinat noktasına da piksel denir. Işığın yoğunluk değerinin ifade edilmesine bağlı olarak bir imge, ikili (siyah-beyaz), gri ve RGB (Red-Kırmızı, Green-Yeşil, Blue-Mavi) renk uzayında tanımlanabilir. Yoğunluk fonksiyonunun her bir pikseli, ikili ve gri seviye görüntülerde bir yoğunluk değerine sahipken, RGB renk uzayındaki görüntülerde kırmızı (R), yeşil (G) ve mavi (B) renk yoğunluğu olmak üzere üç yoğunluk değerine sahiptir. Şekil 1.1’de dijital bir RGB görüntü, Şekil 1.2 ve Şekil 1.3’te aynı görüntünün gri ve ikili renk uzayındaki temsili ile her bir görüntünün belirli bir bölgesine denk gelen sayısal değerler gösterilmektedir.



B: 47	B: 46	B: 47	B: 47	B: 51	B: 51
R: 96	R: 96	R: 97	R: 98	R: 102	R: 106
G: 99	G: 99	G: 100	G: 101	G: 105	G: 111
B: 46	B: 46	B: 47	B: 48	B: 52	B: 57
R: 96	R: 96	R: 97	R: 97	R: 98	R: 106
G: 99	G: 99	G: 100	G: 99	G: 102	G: 110
B: 46	B: 46	B: 47	B: 49	B: 51	B: 59
R: 96	R: 97	R: 97	R: 97	R: 94	R: 103
G: 98	G: 99	G: 99	G: 99	G: 96	G: 105
B: 48	B: 49	B: 49	B: 50	B: 47	B: 56
R: 98	R: 98	R: 97	R: 96	R: 91	R: 98
G: 100	G: 100	G: 99	G: 98	G: 93	G: 100

Şekil 1.1. Sayısal bir RGB görüntü ve belirli bir bölgeyi tanımlayan sayısal değerler



118	118	118	118	119	114	118	117	114	114	113
118	115	113	118	125	125	126	124	123	123	123
123	122	119	124	132	128	126	124	126	129	126
125	130	129	129	131	129	127	128	132	135	130
121	127	129	129	128	127	129	131	133	133	128
118	119	124	127	127	127	132	134	133	129	126
116	114	115	114	122	129	135	137	129	125	126

Şekil 1.2. Şekil 1.1'deki görüntünün gri görüntüsü ve belirli bir bölgeyi tanımlayan sayısal değerler



1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0
0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Şekil 1.3. Şekil 1.1'deki görüntünün ikili görüntüsü ve belirli bir bölgeyi tanımlayan sayısal değerler

Sayısal görüntü işlemede, temel olarak bir görüntü üzerinde renk değiştirme, boyut değiştirme, dönüştürme, filtreleme, onarma, sıkıştırma, bölütme, yeniden şekillendirme, modelleme, özellik çıkarma, vb. işlemler yapılmaktadır.

1.2. Histopatolojik Doku İmgelerinin Elde Edilmesi

Canlı organizmalar birbirine benzeyen hücre ve hücreler-arası maddelere sahiptirler. Hücreler belirli fonksiyonları gerçekleştirmek üzere bir araya geldikleri zaman ortak yapı olma özelliği kazanmış olurlar. Bu özellikteki hücreler ara maddelerle bir araya gelerek dokuları oluştururlar. Hücrelerin ve dokuların mikro yapısını inceleme bilimi ise doku bilimi olarak dilimize çevirebileceğimiz histolojidir.

Canlıların yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahip olan en küçük birimi hücreler, gözle görülemeyecek kadar küçüktür. Hücrelerin içerdiği yapıların detaylı olarak incelenebilmesi için yüksek ölçülerde büyütme sağlayabilecek mikroskoplara ihtiyaç duyulur. Canlılardan elde edilen doku veya organ kesitlerinin mikroskopla incelenebilmesi için takip edilen süreçlerin hepsine histolojik teknik (prosedür) denir.

Doku kesitleri rutin histolojik prosedürler olan fiksasyon, dehidratasyon, şeffaflaştırma, bloklama, kesit alma ve boyama işlemlerinden geçirilir [2,3]. Daha sonra bu kesitlerden, kullanım amacına bağlı olarak çeşitli yöntemler ile görüntüler alınır ve bu görüntüler bir uzman veya BDT sistemi tarafından değerlendirilir [3,4].

Sağlıklı bir histolojik incelemenin yapılabilmesi için dokunun tüm yapısal özellikleri ve kimyasal içeriklerin korunması gereklidir. Canlı hücrelerin içinde lizozom adı verilen, etrafı membranla kaplı ve eritici enzimler bulunduran, organeller mevcuttur. Bu yapılar hücre tarafından, sindirimi gerçekleştirmek için kullanılır. Ölümün ardından eritici olan enzimler sitoplazmaya geçerek hücreyi eritirler. Bu olaya da **otoliz** denir. Otolize uğrayan hücre incelenemez duruma gelir. Otolizi önlemek için **fiksator** adı verilen maddeler kullanılır. Otolizi önleme işlemine de **tespit** veya **fiksasyon** denir. En çok bilinen fiksator genellikle %10'luk sulu çözelti şeklinde kullanılan Formaldehit'tir.

Tespit işleminden sonra parçalar **dehidratasyon** adı verilen, parçayı suyundan arındırma işlemine tabi tutulur. Bu işlem için, izopropil alkol ve etil alkol gibi suyu rahatlıkla kendi bünyesine alabilen maddeler kullanılır. Dehidratasyon

uygulamasından geçen doku parçaları, ışığı geçirebilmeleri için **şeffaflaştırma (clearing)** işlemine tabi tutulur. Bunun için, yaygın olarak ksilol kullanılır.

Doku örneklerinden, düzgün yüzeylere sahip kesitler elde edebilmek için **bloklama** işlemine başvurulur. Bu işlemde en çok kullanılan madde 56-60 °C’de eriyerek sıvılaştıran parafindir. Parçalar prizmatik kalıplara yerleştirilir ve üzerine etüvde hazır bulundurulmuş sıvı parafin dökülür. Böylece doku daha sabit ve kesilebilir duruma gelmiş olur. Şekil 1.4’te bu çalışmada kullanılan bloklama makinesi gösterilmektedir.

Bloklanmış parçalardan, mikron düzeyinde kesitler alabilmeyi sağlayan, **mikrotom** ile ince kesitler elde edilir. Işık mikroskobu çalışmalarında genellikle 6-10 µm kalınlığında kesitler kullanılır. Şekil 1.5’te bu çalışmada kullanılan mikrotom gösterilmektedir.

Histolojide, dokuların detaylı olarak incelenebilmesi için, genellikle renksiz olan doku kesitleri boyanır. Rutin olarak kullanılan boya **Hematoksilen** ve **Eosindir**. Hematoksilen (mavi) ve Eosin (kırmızı) kısaca "HE" veya "H&E" olarak ifade edilir. H&E ile boyanmış doku kesitlerinde, hücre çekirdekleri mavi renk tonlarına boyanırken, sitoplazma ve hücrenin diğer kısımları beyaz ve pembenin renk tonlarına boyanır. Bir çok hastalığın kesin teşhisi için bu şekilde boyanmış preparatların incelenmesi ve değerlendirilmesi yeterli olmaktadır [3,5]. Şekil 1.6’da bu çalışmada kullanılan boyama makinesi, Şekil 1.7’de de parafin bloklar ve H&E ile boyanmış doku kesitlerinin lam üzerindeki görüntüleri gösterilmektedir. Lamin mikroskop altına konulmasıyla elde edilen örnek doku görüntüsü ise Şekil 1.8’de gösterilmektedir.

Karaciğer dokusundan alınmış örnek bir görüntü Şekil 1.9’da gösterilmektedir. Bu görüntüde mavi (koyu) alanlar hücre çekirdeklerini, beyaz alanlar yağ vakuollerini veya damar lümenlerini, diğer alanlar ise geriye kalan doku bileşenlerini göstermektedir.



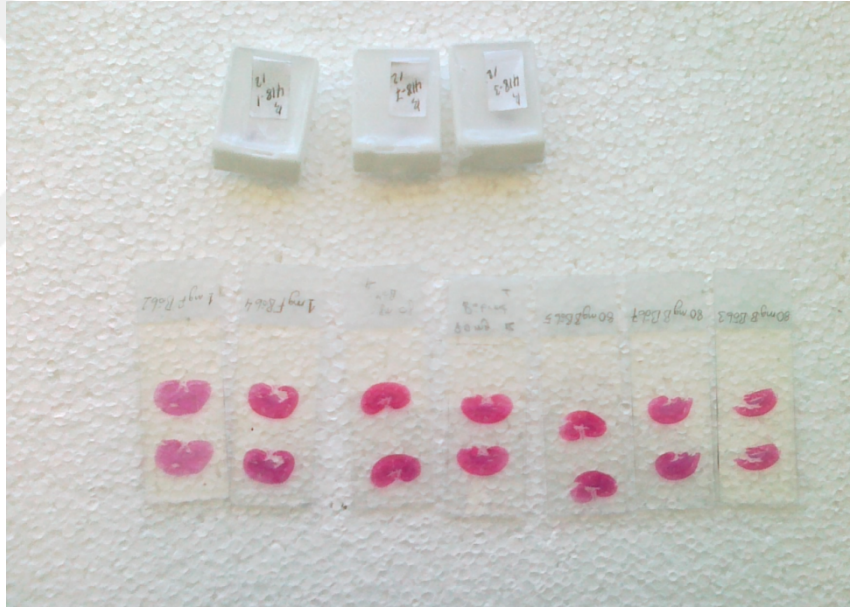
Şekil 1.4. Bloklama makinesi



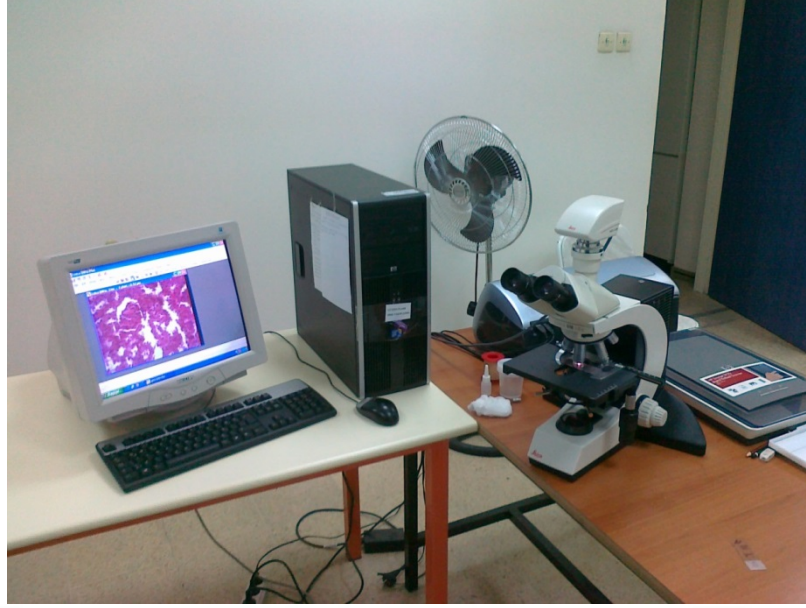
Şekil 1.5. Mikrotom



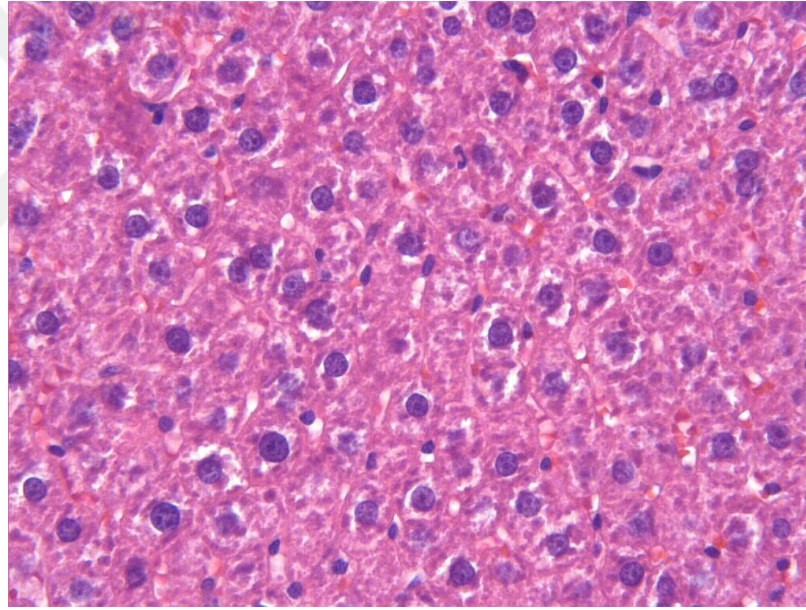
Şekil 1.6. Doku boyama makinesi



Şekil 1.7. Parafin bloklar ve H&E ile boyanmış doku kesitlerinin lam üzerindeki görüntüleri



Şekil 1.8. Lam üzerindeki boyanmış kesitin mikroskopik görüntüsü



Şekil 1.9. Histopatolojik karaciğer dokusuna ait dijital bir imge

1.3. Hücreler Arası İletişim

Canlı varlıkların yapısal ve işlevsel özellikler gösterebilen en küçük yapı birimi hücredir. Bundan dolayı, hücrenin araştırılması ve anlaşılması tüm biyolojik bilimlerin temelini oluşturmaktadır. Hücrenin anlaşılması temel bilimlerin yanı sıra tıbbi, tarımsal, biyoteknolojik ve biyomedikal uygulamaların gelişmesine de önemli katkılar sağlamaktadır [6].

Histopatolojik açıdan hücreyi ele aldığımızda, doku imgesi içerisindeki hücre çekirdekleri tespit edilerek hücrelerin dağılımları, sayıları, büyüklükleri ve konumları gibi bilgiler elde edilebilir. Bu bilgiler doku hakkında oldukça önemli veriler sunmaktadır. Hücrelerin hareket veya göç etmesi, doku içerisindeki hücrelerin dağılımları ve konumlarının değişmesine neden olmaktadır.

Hücreler çeşitli sebeplerden dolayı hareket veya göç edebilirler. Bunlardan bazılarını söyle sıralayabiliriz: amiplerin hareketi, embriyo hücrelerinin göçü, enfeksiyonlarla mücadele sırasında beyaz kan hücrelerinin dokulara akın etmesi, yara iyileştirme durumunda hücre göçü, kanser hücrelerinin yayılması [7]. Hücrelerin hareket veya göç etmesi için hücreler arası iletişim gibi tetikleyici unsurların bulunması gerekir.

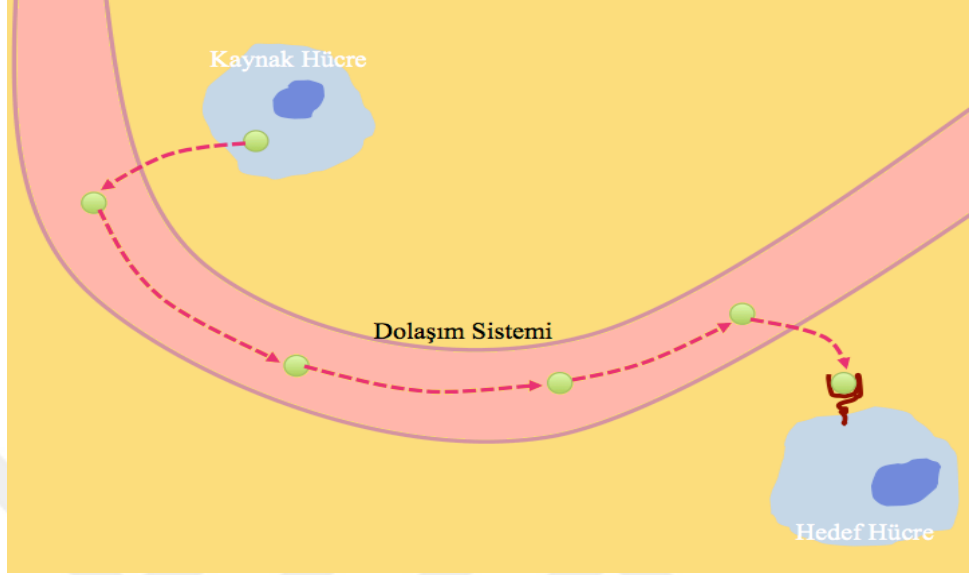
Hücreler sahip oldukları algılama mekanizmaları ile çevrelerinden gelen sinyalleri alır ve bu sinyallere uygun cevap verir. Hücre tarafından algılanan sinyaller hücre metabolizması, hareketi, çoğalması, sağ kalımı ve farklılaşmasını içeren, neredeyse hücre davranışlarının tamamını düzenleyen bir takım hücre-içi tepkimeleri başlatır. Başta kanser araştırmaları olmak üzere, hücre sinyal iletimi ve iletişimi modern hücre biyolojisinde önemli bir yere sahiptir [8]. Hücreler arasında sinyal iletimi, komşu hücrelerin doğrudan etkileşimi veya salgılanan sinyal iletimi vasıtasıyla gerçekleşir. Hücre-hücre etkileşimi yoluyla iletilen sinyal, doku hücrelerinin davranışlarını düzenlemesinde kritik bir role sahiptir. Hücre sinyal iletimi, çoğunlukla sinyalin iletim mesafesine bağlı olarak endokrin, parankrin ve otokrin sinyal iletimi şeklinde üç genel kategoride ele alınır.

Endokrin sinyal iletiminde, hormon olarak bilinen sinyal iletim molekülleri özel endokrin hücrelerde sentezlenir. Bu hormonlar dolaşım sistemine bırakılır ve uzaktaki hedef hücre tarafından eksprese edilir [9]. Endokrin sinyal iletimi Şekil 1.10'da temsili olarak gösterilmektedir.

Uzak mesafeli sinyal iletiminin yanı sıra komşu hücrelerin davranışlarını lokal olarak etkileyen sinyal iletimleri de bulunmaktadır. Bu sinyal iletimleri parankrin sinyal iletimleri olarak adlandırılır. Burada kaynak hücrede üretilen sinyal molekülü hedef komşu hücreyi etkilemektedir [8]. Parankrin sinyal iletimi Şekil 1.11'de temsili olarak gösterilmektedir.

Hücre sinyal iletim yöntemlerinden bir diğeri otokrin sinyal iletimidir. Bu sinyal iletim yönteminde hücre kendi ürettiği sinyale cevap vermektedir. Otokrin sinyal iletimi ile hücrenin kendini uyarması ve bölünerek çoğalması durumu söz

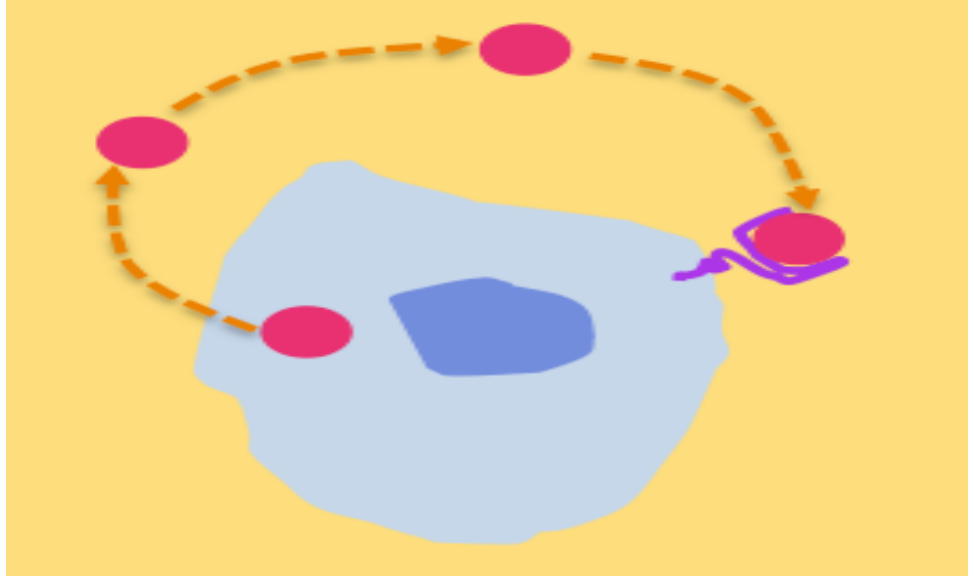
konusudur. Bu sinyaller kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına sebebiyet verebilmektedirler [10]. Otokrin sinyal iletimi Şekil 1.12’de temsili olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.10. Temsili endokrin sinyal iletimi



Şekil 1.11. Temsili parankrin sinyal iletimi



Şekil 1.12. Temsili otokrin sinyal iletimi

Yukarıda bahsedildiği üzere hücreler ürettikleri sinyaller aracılığıyla birbirleri ile iletişime geçebilmektedir. Bu sinyallerin etkisiyle hücreler harekete geçip konumlarını değiştirebilmekte ve bir yerde yoğunlaşabilmektedir. Sağlıklı bir dokuda hücrelerin birbirleri ile iyi iletişim halinde olması gerekmektedir. Bu yüzden, özellikle parankrin sinyal iletiminde hücrelerin komşuları ile olan ilişkileri kritik bir öneme sahiptir. Hücrelerin çevresindeki hücreler ile olan etkileşimini modellemek ve analiz etmek doku hakkında oldukça önemli bilgiler sunabilir.

1.4. Bilgisayar Destekli Histopatolojik Doku İmgesi Analizi

Histopatolojik değerlendirme hastalıkların tanı, derecelendirme ve tedavisinde başvurulmuş yaygın bir işlemdir. Bu işlem biyopsi, cerrahi numune veya histopatolojik doku imgelerinin incelenmesiyle gerçekleştirilir. Genellikle, uzman doku kesitlerini mikroskop aracılığıyla görsel olarak inceler. Ancak bu yaklaşım uzmanın bilgi ve becerisine bağlı olduğu için hata meyilli olmasının yanı sıra, yavaş ve tekrarlanabilir olmayan bir işlemdir [11]. Bunların yanında, tanı ve tedavi sürecinde uzmanlar arasındaki fikir birliği %61 ile %73 arasında değişmektedir [12–14].

Tıbbi alanlardaki ilerlemeye katkı sağlayan en önemli faktörlerden biri bilgisayarlı sistemlerin kullanılmasıdır [15]. Bilgisayarlı sistemlerinin tıbbi görüntü işleme alanındaki etkin uygulamaları 1960'lı yıllarda başlamıştır. 1980-90'lı yıllarda, dijital görüntü elde etmenin kolaylaşması, bilgisayar sistemlerinin gelişmesi ve dijital

görüntü işleme tekniklerinin etkin olmaya başlaması bilgisayarlı sistemlerin etkinliğini artırmıştır. Son zamanlarda, bu sistemler giderek güçlenmekte ve yaygınlaşmaktadır.

Bilgisayarlı sistemlerinin kullanılmasıyla ilgili, temel olarak iki yaklaşım mevcuttur. Biri Bilgisayar Destekli Tanılama (BDT), diğeri ise Otomatik Bilgisayarlı Tanılama (OBT) yaklaşımıdır. BDT’de elde edilen nicel değerler uzman tarafından yardımcı bilgi olarak kullanılır ve nihai kararı uzman verir. OBT’de ise sistem kendisi tanıyı yaparak nihai kararı verir. BDT’nin performans seviyesi uzmanın performans seviyesine bağlıken, OBT’nin performans seviyesi sistemin performans seviyesine bağlıdır. OBT’nin kullanılabilmesi için OBT sisteminin çok başarılı ve güvenilir sonuçlar üretmesi gerekmektedir. Bunun yanında, bu sonuçların en az uzmanın değerlendirmesiyle elde edilen sonuçlar kadar doğru olması gerekmektedir. Dolayısıyla OBT’nin kullanılması çok yüksek güvenilirlik ve hassasiyet gerektirir. OBT’de, özellikle, eğer yanlış pozitif değerler fazla çıkıyorsa bu sistemin güvenilirliğini azaltır. BDT’de ise veriler hatalı veya eksik olduğunda uzman tarafından kabul edilmeyebilir. BDT’de hem uzmanın bilgi ve tecrübesinden hem de bilgisayarın gücü ve performansından yararlanıldığı için, günümüzde BDT daha yaygın olarak kullanılan ve sürekli gelişen bir yöntemdir [16–21].

Son yıllarda, histopatoloji ve diğer tıbbi alanlarda BDT sistemlerinin kullanımı sayesinde, uzmana önemli nicel veriler sağlanmaktadır. Bu da, değerlendirme ve tanı sürecini daha başarılı hale getirmektedir [17,22–35]. Ayrıca, bir BDT sistemi tarafından elde edilen veriler, teşhis sırasında karar verme sürecine daha fazla güven sağlar. Bununla birlikte, BDT sistemleri iş yükünü hafifletir, teşhis ve tedavi sürecini de hızlandırır. Literatürde BDT sistemleri ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan bazılarının kullanım amacını şöyle sıralayabiliriz: hasarlı kalp dokusu alanlarını ve hacmini hesaplama [29]; yumurtalık foliküllerinin sayımı [36]; melanositik ve melanositik olmayan cilt lezyonlarının teşhisi [37]; karaciğer dokularının yağ ve nekroz alanları ve niteliğinin belirlenmesi [31–33]; prostat [21], meme [38], akciğer [39] kanseri gibi kanser tespiti ve analizi.

Histopatolojik imgelerin BDT ile analizi sürecinde, genellikle imgeler bölütleme, özellik çıkarma, sınıflandırma gibi çeşitli işlemlerden geçirilir.

Bölütleme işleminde, ilgilenilen bileşen (imge içerisindeki nesne) veya bileşenlerin imgenin diğer bileşenlerinden ayırt edilmesi için imge alt parçalara bölütlenir. Literatürde imgelerin bölütlenmesinde, Bulanık C-Ortalama Kümeleme

(Fuzzy C-Means Clustering) [40,41], K-Ortalama Kümeleme (K-Means Clustering) [23,32,33,42], Eşik Bölütleme (Thresholding Segmentation) [43], Dönüm Noktası (Havza) Bölütleme (Watershed Segmentation) [44], Bölge Büyütme [45], Böl ve Birleştir [46] gibi birçok imge bölütleme tekniği kullanılmaktadır.

Özellik çıkarma işleminde, imgenin yorumlanabilmesi için imgeden çeşitli özellikler çıkarılır. Bu özellikler bileşen tabanlı veya modelleme tabanlı olabilir. Bileşen tabanlı özellik çıkarmada; doku içerisindeki yağlanma alanları [32,33], hücreler [33], bağ dokuları gibi yapılar tespit edilir ve ilgili yapıların sayısı [36], genişliği, uzunluğu, yığılma alanları [30,31] gibi çeşitli özellikleri çıkarılarak nicel veriler elde edilir. Modelleme tabanlı özellik çıkarmada, imgeyi temsil edebilecek yeni bir model oluşturulur. Bir imge modelleme yöntemi olan hücre-graf modelinde, imge içerisindeki hücre veya hücre çekirdekleri grafın düğümleri olarak kabul edilir ve bu düğümler arasında bağ kurulur. Böylece imgenin hücre-graf modeli oluşturularak bu modelden çeşitli özellikler çıkarılır [22,27,34,47–50].

Sınıflandırma işleminde, imgelerden çıkarılan özellikler doğrultusunda imgeler sınıflandırılır. Sınıflandırma için Yapay Sinir Ağları [51], Destek Vektör Makineleri (DVM) [52–54] gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır [55–57]. Yapılan sınıflandırmanın performansını ölçmek için de karışıklık matrisi [58,59] ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrilerinden yararlanılır [60].

1.5. Tez Çalışması

1.5.1. Motivasyon ve amaç

Canlı varlıkların yapısal ve işlevsel özellikler gösterebilen en küçük yapı birimi olan hücrenin araştırılması ve anlaşılması temel biyolojik bilimlerin yanı sıra tıbbi, tarımsal, biyoteknolojik ve biyomedikal uygulamaların gelişmesinde de önemli bir role sahiptir. Neredeyse tüm hücre davranışları, hücreler arasındaki haberleşme ve sinyalleşme sonucu oluşan hücre içi reaksiyonlar ile düzenlenir. Hücreler arasındaki mesafe ve hücrelerin konumları sinyalleşme ve haberleşmeyi etkiler. Aynı zamanda, sinyalleşme ve haberleşme de hücreler arasındaki mesafe ve hücrelerin konumlarını etkiler. Tanı ve tedavi sürecinde, hücre konumu tabanlı histopatolojik doku imgesi modelleme ve analizi uzmanlara oldukça önemli bilgiler sağlamaktadır. Literatürde, hücre konumu tabanlı birçok model sunulmuştur [27,48,61,62]. Ancak bildiğimiz

kadarıyla, hücreler arasındaki komşuluk ilişkisini, oldukça önemli olmasına rağmen, dairesel olarak inceleyen bir BDT sistemi henüz bulunmamaktadır.

Bu tez çalışmasında,

1. Histopatolojik doku imgelerindeki hücrelerin dairesel komşuluk ilişkilerini inceleme imkanı sunabilecek bir hücre-graf modelinin geliştirilmesi;
2. Geliştirilen hücre-graf modelinden elde edilebilecek özelliklerin araştırılması;
3. Elde edilen özellikler sayesinde doku imgelerinin sınıflandırılmasında ve analizinde uzmana önemli nicel verilerin sunulması

amaçlanmaktadır.

1.5.2. Tezin literatüre katkıları

Histopatolojik doku imgelerinin hücre-graf modellerinin oluşturulabilmesi ve analiz edilebilmesi için izlenen süreç temel olarak beş aşamadan oluşur. İlk aşama hücre çekirdekleri bölütlenme; ikinci aşama örtüşen hücre çekirdeklerinin birbirinden ayırma; üçüncü aşama imgenin hücre-graf modelini oluşturma; dördüncü aşama hücre-graf modelinden özellik çıkarma; beşinci aşama ise modelden çıkarılan özelliklerle imgelerin sınıflandırılması ve analizidir.

Bu tez çalışmasında histopatolojik doku imgelerinin analizinde yararlanılabilecek,

1. Hücre çekirdeklerini bölütlenmek;
 2. Örtüşen hücre çekirdeklerini birbirinden ayırmak;
 3. Doku imgesinin hücre-graf modelini oluşturmak
- için üç yeni algoritma geliştirmiştir.

Hücre çekirdeğinin bölütlenmesi histopatolojik görüntülerin otomatik analizinde oldukça önemli bir adımdır. Çekirdeklerin bölütlenmesi için yaygın olarak bilinen veya spesifik olarak histopatolojik görüntü bölütlenme için önerilmiş bölütleme yöntemleri kullanılabilir. Bu algoritmalar genellikle ön işlem, son işlem, algoritmaya özgü parametre veya manuel belirlenen eşik değeri gerektirir. Bu çalışmada, ön işlem, son işlem ve manuel olarak belirlenen herhangi bir parametre veya eşik değeri gerektirmeyen, yeni ve hızlı olan “Olasılıksal Çekirdek Bölütleme

Algoritması” sunulmaktadır. Çalışma, çekirdek bölütleme aşaması için yanlış pozitif kaldırma algoritması ve K-Ortalama için çekirdekleri içeren kümeyi otomatik olarak ayırt etme algoritmasını da katkı olarak sunmaktadır. Önerilen algoritmanın zaman ve maliyet etkinliği açısından performansını değerlendirmek için, algoritmanın sonuçları K-Ortalama bölütleme algoritması ile karşılaştırılarak uzman tarafından değerlendirilmiştir.

İmgenin doğası, numunelerin hazırlanması ve boyanması veya görüntünün elde edilmesi sürecinin yanı sıra dokunun üç boyutlu özelliklerinin iki boyutlu bir görüntüde tüm yönleri ile karakterize edilememesi gibi faktörlerden dolayı genellikle iki boyutlu doku imgelerinde hücre örtüşmeleri meydana gelmektedir. Bu örtüşmeler çoğu zaman sadece çekirdek bölütleme ile giderilememektedir. Bu çalışmada, bu örtüşen hücre çekirdeklerini birbirinden ayıran yeni bir algoritma sunulmuştur. Önerilen örtüşme giderme algoritması sağlıklı ve hasarlı histopatolojik böbrek doku imgeleri üzerinde test edilmiş ve elde edilen sonuçlar literatürdeki ilgili ve yaygın olarak kullanılan üç çalışma ile karşılaştırılarak uzman tarafından değerlendirilmiştir.

Histopatolojik doku imgesi içerisindeki hücre çekirdekleri bölütlenip örtüşmeler giderildikten sonra, üçüncü aşamada, hücrelerin lokasyonlarını kullanan hücre-graf modelleri oluşturulur. Bu modellerde, genellikle hücre çekirdekleri düğüm olarak kabul edilir ve belli kriterlere göre bu hücreler arasında bağlantılar (kenarlar) oluşturulur. Bu kriterler arasında mesafe tabanlı eşik değer uygulama, en yakın k-komşu alma, Voronoi diyagramı, Delaunay üçgenleştirmesi ve renklendirilmiş graflar sayılabilir. Ancak, literatürde, hücreler arasındaki komşuluk ilişkisini dairesel olarak inceleyen bir çalışmaya rastlanmadığı için, bu tez çalışmasında, yeni bir yakınlık grafi olan Dairesel Komşuluk Hücre-Graf modeli geliştirilmiştir. Ayrıca, imge analizi için bu graftan çıkarılabilecek en az 187 özellik sunulmuştur. Sınıflandırma için hangi modelin daha iyi veriler sunabildiğini görmek ve önerilen modeli değerlendirmek için, histopatolojik karaciğer doku imgelerinin Delaunay, Voronoi, K-En Yakın Komşu, T-Mesafe ve Dairesel Komşuluk Hücre-Graf modelleri oluşturulmuş ve bu modellerden çıkarılan özellikler ile imgeler sınıflandırılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

1.5.3. Tezin organizasyonu

Bu tez dökümanı dokuz ana bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde, genel bilgiler verilerek giriş yapılmakta ve tez ile ilgili öz bilgiler verilmektedir. İkinci bölümde, hücre çekirdeklerinin bölütlenmesi ile ilgili yöntemler ve önerilen çekirdek bölütleme algoritması anlatılmaktadır. Üçüncü bölümde, örtüşen hücre çekirdeklerinin birbirinden ayrılması için gerekli işlemler ve önerilen örtüşme giderme algoritması açıklanmaktadır. Dördüncü bölümde, graf teorisine kısa bir giriş yapılarak literatürde kullanılan hücre-graf modellerinden bahsedilmektedir. Beşinci bölümde, önerilen Dairesel Komşuluk Hücre-Graf modeli anlatılmaktadır. Altıncı bölümde, hücre-graf modelinden elde edilebilecek özellikler sunulmaktadır. Yedinci bölümde, bir tür sınıflandırıcı olan destek vektör makinelerinden ve sınıflandırıcı performansının nasıl ölçülebileceğinden bahsedilmektedir. Sekizinci bölümde, tez çalışmasında önerilen üç algoritmanın deneysel sonuçları sunulmaktadır. Dokuzuncu bölümde ise genel sonuçlar verilmektedir.

2. HÜCRE ÇEKİRDEKLERİNİN BÖLÜTLENMESİ

Bölütleme birçok BDT sisteminin ilk önemli adımıdır ve BDT sistemlerinin başarısı büyük ölçüde bölütleme algoritmasının başarısına bağlıdır. Bir bölütleme algoritması, ilgili doku yapısını diğerlerinden ayırmayı amaçlar. Bununla birlikte, histopatolojik görüntülerin karmaşık doğası ve numune hazırlama, boyama ve görüntü alma sürecindeki değişkenlik nedeniyle kolay bir işlem değildir. Birçok histopatolojik görüntü analiz sisteminde, bölütleme esas olarak tanımlayıcı ve belirgin özelliklerinden dolayı çekirdeğin ayırt edilmesine odaklanmaktadır. Çekirdekler, genel veya özel görüntü bölütleme algoritmaları kullanılarak belirlenebilir.

Yaygın olarak kullanılan görüntü bölütleme algoritmaları eşik, kenar, bölge ve küme temelinde kategorize edilebilir [46]. Eşik tabanlı bölütlemelerde, bazı yapıların arka plandan veya diğer yapılardan çok daha farklı yoğunluklara sahip olduğunu varsayarak görüntünün tümüne veya lokal bölgelerine sabit bir eşik değeri uygulanır. Eşik değeri, görüntünün renk yoğunlukları, histogram veya niteliklerin istatistiksel verileri gibi global veya lokal özelliklerine göre manuel olarak belirlenebilir veya Otsu [43] tarafından önerilen yöntemle hesaplanabilir. Kenar tabanlı bölütlemelerde, özellikle gri tonlamalı görüntülerdeki nesnelerin sınırlarını belirleyebilmek için, keskin yoğunluk değişimleri gösteren pikseller tespit edilir. Değişimin olduğu pikselleri tanımlamak için Prewitt, Sobel, Canny, Test, Sıfır Geçişler ve Laplace gibi birinci veya ikinci dereceden türev operatörleri kullanılabilir. Bu değişim pikselleri bileşenlerin sınırlarını oluşturmaktadır. Bölge tabanlı bölütleme algoritmaları, piksellerin renk, histogram vb. özellikleri arasındaki benzerlik ilişkisi gibi kriterleri dikkate alarak görüntüyü homojen alt bölgelere bölmeyi amaçlamaktadır. Bölge Büyütme [45], Böl ve Birleştir [46] bu kategorinin yaygın bilinen yöntemleridir. K-Ortalama, Bulanık C-Ortalama ve Gözetimsiz Bulanık C-Ortalama gibi küme tabanlı bölütleme algoritmaları, görüntüleri küme diye farklı homojen alt-bölgelere ayırırlar. K-Ortalama [23,32,33,42] ve Bulanık C-Ortalama [40,41] görüntüyü n adet alt görüntüye böler. Kümelerin sayısı ve başlangıç piksellerinin belirlenmesi, bölütlemenin başarısında önemli rol oynamaktadır.

Yaygın olarak bilinen histopatolojik görüntü bölütleme algoritmaları, genellikle ön işlem, son işlem, algoritmaya özgü parametreler veya eşik değerleri gerektirirler. Havza Bölütleme de, görüntü renk uzayını RGB'den gri seviyeye

dönüştürmek için bir ön işlem adımı gereklidir. Benzer şekilde eşik bölütlemeye, renk uzayını ön işlem aşamasında RGB'den ikili veya gri seviyeye dönüştürmek gerekir. K-Ortalama, Havza, Bölge Genişletme ve Bulanık C-Ortalama algoritmaları, görüntüyü farklı kümelerle ayırır, ancak algoritmalar çekirdekleri içeren kümeyi tanımlamaz. Bu yüzden, algoritmalar bir son işleme ihtiyaç duyarlar. Bunların yanında, K-Ortalama gibi küme tabanlı bölütlemeye, küme sayısını ve her bir kümenin başlangıç konumunu belirlemek için parametrelere ihtiyaç duyulur. Benzer şekilde, Bölge Genişletme'de tohum sayısı ve her bir tohumun başlangıç pozisyonunu belirlemek gerekir. Eşik tabanlı bölütleme algoritmalarında ise eşik değeri parametresinin belirlenmesi gerekir.

Literatürde özellikle çekirdeklerin bölütlenmesi için bazı özel yöntemler önerilmiştir. Kong vd. [63] histopatolojik görüntülerin piksellerini, renk yoğunluğu yerine renk doku özelliklerini kullanarak hücre ve hücre dışı kümelerle sınıflandırmayı önermiştir. Her bir pikseldeki renk dokusu, yerel Fourier dönüşümü kullanılarak orijinal RGB renk uzayının doğrusal bir kombinasyonu olacak şekilde optimize edilen en ayırıcı renk uzayından çıkarılmıştır. Zhang vd. [64] Gauss tabanlı hiyerarşik oylama ve itici balon modelini kullanarak hücreyi tanımlamak için bir bölütleme yöntemi geliştirmiştir. Xu vd. [65] medikal görüntüleri sınıflandırmak, bölütlemek ve kümelemek için çoklu kümelenebilir durum öğrenmeyi önermiştir. Wienert vd. [66] minimal ön bilgi kullanarak ve şekil özellikleriyle ilgili bölütleme sapmalarından kaçınarak çerçeve temelli hücre tespit ve bölütleme yöntemini geliştirmiştir. Al-Kofahi vd. [67] yeni bir bölütleme metodu önermiştir. Önerilen metotta ilk önce, graf-kesme tabanlı ikili hale getirme yöntemi kullanılarak ön plan, histopatolojik görüntüden bölütlenmiştir. Daha sonra, ön plandaki çekirdeklerin merkez noktaları belirlenmiştir. Bunun için, mesafe-haritalamaya dayalı uyarlanabilir ölçek seçimi tarafından ölçeklendirilmiş çok ölçekli Gauss filtrelemesinin Laplası tekniği kullanılmıştır. Son olarak, alfa genişletmelerini ve grafik renklendirme yöntemlerini içeren ikinci graf-kesme tabanlı bölütleme algoritması ile bu noktalar kullanarak çekirdekler bölütlenmiştir.

Genel görüntü bölütleme ve spesifik histopatolojik görüntü bölütleme algoritmaları, ön işlem, son işlem, algoritmaya özgü parametre(ler) veya manuel belirlenen eşik değeri(ler) gerektirir. Bu durum matematiksel hesaplamaları doğal olarak artırmaktadır. Ancak, amaç sadece H&E ile boyanmış histopatolojik görüntülerde belirgin bir yapıya sahip olan hücre çekirdeklerini bölütlemek ise, bu

gereksinimler olmaksızın nispeten daha düşük maliyetle bölütleme gerçekleştirilebilir.

Bu çalışmada, çekirdek bölütleme aşamasında iki ana katkı sunulmuştur. Birincisi, H&E ile boyanmış histopatolojik görüntülerde çekirdekleri bölütlemek için yeni ve hızlı olan “Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması” önerilmiştir. Önerilen algoritma ön işlem, son işlem veya manuel olarak belirlenen herhangi bir parametre ya da eşik değerine ihtiyaç duymamaktadır. Algoritma RGB uzayındaki piksellerin renk değerlerinin olasılıksal ve istatistiksel özelliklerini kullanarak bir eşik değeri hesaplar. Hesaplanan eşik değeri algoritma tarafından kullanılarak piksellerin herhangi bir çekirdeğin parçası olup olmadığına karar verilir. H&E ile boyanmış histopatolojik görüntülerde hücre çekirdeklerinin mavi renk tonlarına boyanması [17] nedeniyle, olasılıksal ve istatistiksel işlemlerde RGB renk uzayındaki mavi (B) kanal ön plana çıkar. Bu yaklaşım, çekirdek bölütleme sürecinde zaman etkinliği sağlar ve genel maliyeti düşürür. İkinci katkı olarak, yanlış pozitif kaldırma algoritması ve K-Ortalama için çekirdek kümesini otomatik olarak belirleyebilen bir algoritma sunulmaktadır.

Bu çalışmada önerilen algoritma, histopatolojik görüntü bölütlenmesinde yaygın olarak kullanılan [23,25,32,33,42,68] K-Ortalama bölütleme algoritması ile karşılaştırılmıştır.

2.1. K-Ortalama Bölütleme

K-Ortalama bölütleme algoritması, görüntüyü kümeler halinde homojen alt görüntülere böler. Bu nedenle, başarılı bir bölütleme için küme sayısının uygun bir şekilde belirlenmesi esastır. Küme sayısı manuel veya hesaplanarak belirlenebilir [69]. Ancak, küme sayısı öngörülebiliyorsa, hesaplama maliyetini artırmaktan kaçınmak için manuel olarak belirlenir. K-Ortalama bölütleme algoritması aşamaları aşağıda verilmiştir.

K-Ortalama Bölütleme Algoritması Aşamaları:

1. Küme sayısı belirlenir.
2. Kümelerin ilk ağırlık merkezleri atanır.
3. Piksel ve merkezler arasındaki mesafe Eşitlik (2.1)’deki gibi Öklid uzaklığı kullanılarak hesaplanır.

$$d_{i,j} = ||p_i - \mu_j|| \quad (2.1)$$

burada p_i i . pikselin konumu, $i = [1, 2, 3, \dots, \text{toplam piksel sayısı}]$, μ_j j . kümenin merkezi, $j = [1, 2, 3, \dots, k \text{ küme sayısı}]$, $d_{i,j}$ p_i ile μ_j arasındaki Öklid uzaklığıdır.

4. Her piksel, merkezine en yakın olduğu kümeye atanır.
5. Kümelerin merkezi, Eşitlik (2.2)'de olduğu gibi yeniden hesaplanır.

$$\mu_j = \frac{1}{n_j} \sum_{l=1}^{n_j} p_l^j \quad (2.2)$$

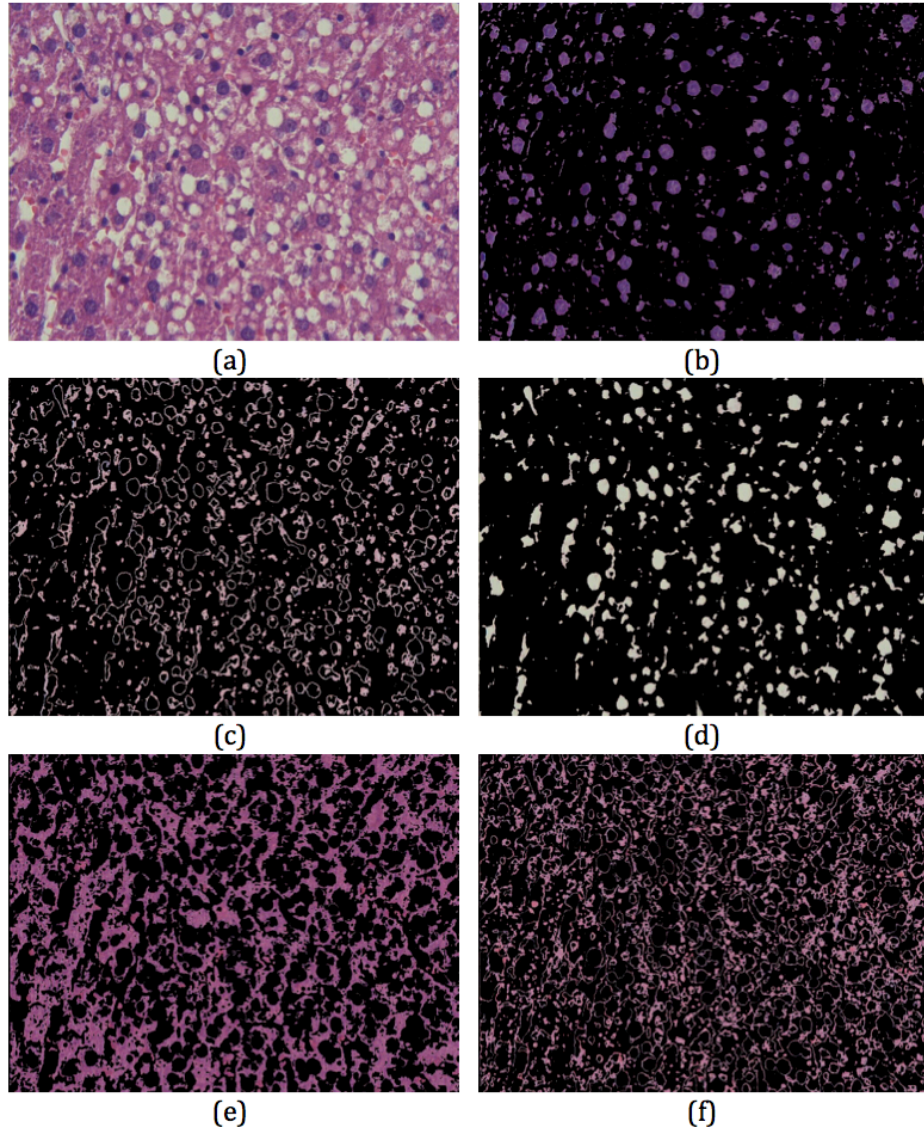
burada n_j j . kümedeki piksel sayısı, p_l^j j . kümedeki l . pikselin konumudur.

6. Kümelerin merkezi değiştikçe 3., 4. ve 5. adımlar tekrarlanır. Değişim miktarı önceden tanımlanmış bir eşik değerinden küçük olduğunda bu tekrarlama sonlandırılır.

K-Ortalama'nın J maliyet fonksiyonu, Eşitlik (2.3)'te gösterildiği gibi her bir piksel ile pikselin atandığı kümenin merkezi arasındaki Öklid uzaklığının karelerinin toplamı olarak hesaplanır.

$$J = \sum_{j=1}^k \sum_{l=1}^{n_j} ||p_l^j - \mu_j||^2 \quad (2.3)$$

K-Ortalama bölütleme algoritması'nın 5 kümeli sonuçlarını göstermek için Şekil 2.1(a)'da gösterilen histopatolojik karaciğer dokusuna ait bir görüntü kullanılmıştır. Bölütleme sonuç kümeleri de Şekil 2.1(b-f)'de gösterilmektedir. Histopatolojik görüntüdeki yapılar Şekil 2.1'de görüldüğü gibi farklı kümelere ayrılmıştır. K-Ortalama bölütleme algoritması, çekirdekleri içeren kümenin hangisi olduğunu bir son işlem olmaksızın belirleyememektedir. Bu çalışmada çekirdek kümesini farklı kümeler içerisinde otomatik olarak belirleyebilen bir algoritma önerilmiştir.



Şekil 2.1. Histopatolojik bir karaciğer doku görüntüsü ve 5 kümeli K-Ortalama bölütleme sonuçları
 (a) Karaciğer doku görüntüsü. (b) Çekirdekler. (d) Yağ vakuelleri, damar lümenleri ve bağ dokusu.
 (c), (e) ve (f) Sitoplazma.

2.1.1. Çekirdek kümesini belirleme

K-Ortalama ve diğer küme tabanlı bölütleme algoritmaları bölütlenen kümeleri tanımlayamamaktadır. Çekirdekleri içeren kümeyi diğer kümelerden ayırt etmek için imgenin renk yoğunluk değerlerinin ortalamasından faydalanılabilir. İlk önce, kümeler gri seviye görüntüye dönüştürülür ve kümedeki bileşenlerin gri seviye yoğunluklarının ortalaması hesaplanır. Hesaplama siyah arka plan pikselleri olmaksızın ön plan pikselleri dikkate alınır. H&E ile boyanmış histopatolojik doku imgelerinin gri seviye görüntülerinde, mavi renklerle boyanmış bileşenler diğer bileşenlere göre daha düşük yoğunluk değerine sahiptir. Bu bilgi kullanılarak,

minimum ortalamaya sahip olan küme, çekirdek kümesi olarak belirlenebilir. Çekirdek kümesinin belirlenmesi, Eşitlik (2.4)-(2.6)'da formüle edilmiştir. Burada n_j j . kümedeki piksel sayısını, p_l^j j . kümedeki l . pikselin konumunu, I_j j . kümenin gri seviye görüntüsünü, S_j I_j görüntüsünün toplam gri seviye yoğunluğunu, C_j I_j görüntüsünün ortalama gri seviye yoğunluğunu, N çekirdek kümesini tanımlamaktadır.

$$S_j = \sum_{l=1}^{n_j} I_j(p_l^j) \quad (2.4)$$

$$C_j = \frac{S_j}{n_j} \quad (2.5)$$

$$N = \text{minimum}(C)' \text{ye sahip olan } I \quad (2.6)$$

Önerilen çekirdek kümesini belirleme algoritması Şekil 2.1(b-f)'deki kümelere uygulandıktan sonra elde edilen çekirdek kümesi Şekil 2.2(a)'da gösterilmektedir. Şekil 2.1(b) ve Şekil 2.2(a)'da görüldüğü üzere, çekirdek kümesi içerisinde çekirdek olmayan küçük noktalar da bulunmaktadır. Bu noktalar yanlış pozitif olarak ifade edilir. Çekirdeklerin doğru bir şekilde bölütlenmiş olabilmesi için yanlış pozitif noktaların kümeden kaldırılması gerekir.

2.1.2. Yanlış pozitif kaldırma

H&E ile boyanmış histopatolojik görüntülerde mavi renk tonlarında küçük noktalar görülebilmektedir. Bu yanıltıcı noktalar, histopatolojik dokunun karmaşık yapısı ve numune hazırlama, boyama ve görüntü alma sürecindeki değişkenlikler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, bu noktalar çekirdek kümesinde yanlış pozitif noktalara (YPN) neden olmaktadır. YPN aslında herhangi bir çekirdeğin parçası değildir. Yanıltıcı noktaların hücre çekirdeği olarak tanımlanmasını önlemek

için YPN'nin çekirdek kümelerinden çıkarılması gereklidir. Burada, YPN'yi kaldırmak için yanlış pozitif kaldırma algoritması önerilmektedir.

YPN alanı bir çekirdeğin alanından oldukça küçüktür. Bu yüzden, ikili çekirdek kümesinden YPN'yi çıkarmak için çekirdek kümesine alan eşiklemesi uygulanır. Eşik değeri, görüntünün doğasına ve çözünürlüğüne bağlı olarak veya otomatik olarak belirlenebilir. Otomatik eşikleme için çekirdek kümesi ikili görüntüye dönüştürülür ve bu görüntünün ön planındaki piksel sayısı ile görüntünün çözünürlüğü arasındaki oran, r , Eşitlik (2.7)'de olduğu gibi hesaplanır. Daha sonra, r yarıçaplı dairenin alanı, Eşitlik (2.8)'de gösterildiği gibi hesaplanır ve bu alan eşik değeri, $\mathcal{T}$, olarak kullanılır. Son olarak, alanı $\mathcal{T}$ 'den küçük olan bileşen, Eşitlik (2.9)'daki gibi ikili çekirdek görüntüsünden çıkarılır.

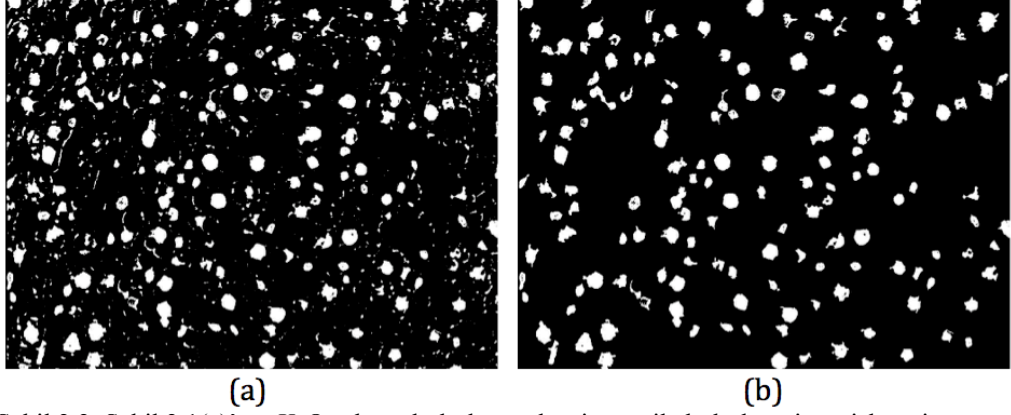
$$r = \frac{\psi}{\varphi} \quad (2.7)$$

$$\mathcal{T} = \pi r^2 \quad (2.8)$$

$$F_i = \begin{cases} 1, & A_i \geq \mathcal{T} \\ 0, & A_i < \mathcal{T} \end{cases} \quad (2.9)$$

burada ψ görüntüdeki piksel sayısı olan görüntü çözünürlüğünü; φ ikili çekirdek görüntüsünün ön plandaki piksel sayısını; r ikili çekirdek görüntüsünün ön plandaki piksel sayısı ile görüntünün çözünürlüğü arasındaki oranı; $\mathcal{T}$ r yarıçaplı dairenin alanını; A_i i . bileşendeki piksel sayısı olan ön plan alanını; F yanlış pozitif kaldırma fonksiyonunu ifade etmektedir. Eğer F_i değeri 0'a eşitse, i . bileşen görüntüden kaldırılır.

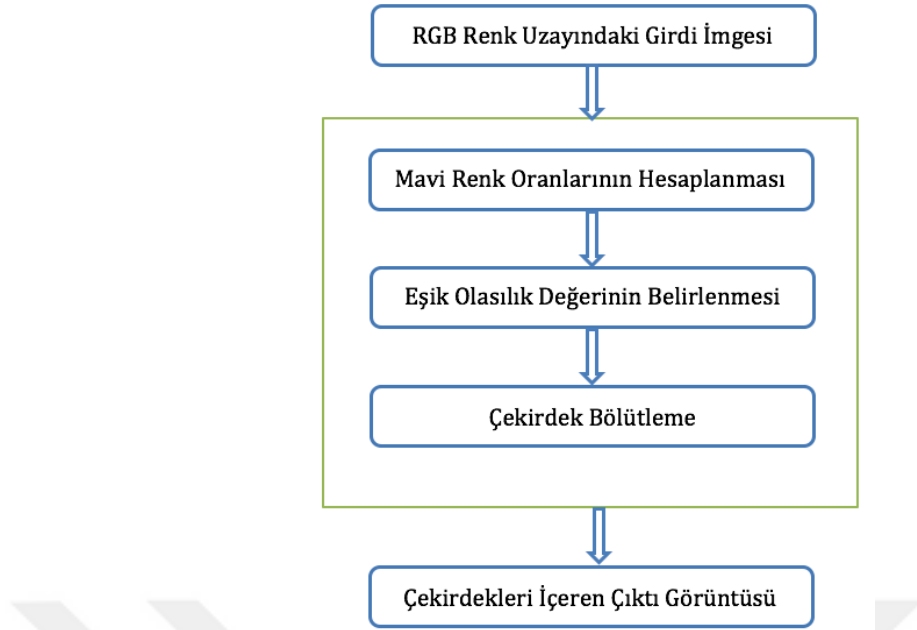
Şekil 2.2(a)'daki çekirdek kümesine önerilen yanlış pozitif kaldırma algoritması uygulanarak elde edilen yeni çekirdek kümesi Şekil 2.2(b)'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Şekil 2.1(a)'nın K-Ortalama bölütleme algoritması ile bölütlenmiş ve işlenmiş sonucu
(a) İkili çekirdek kümesi. (b) Yanlış pozitifleri kaldırma algoritmasının sonucunda elde edilen çekirdekler.

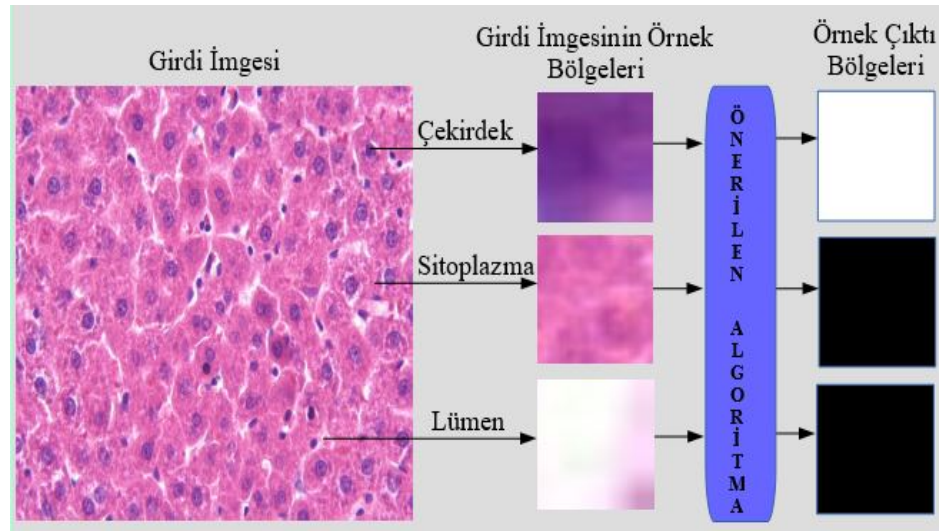
2.2. Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması

Doku renklendirme tekniği, bölütleme algoritmalarının seçiminde ve başarısında önemli rol oynamaktadır. Birçok patolog, H&E boyasının gelecek 50 yıl boyunca pratikte egemenliğini sürdüreceğine inanmaktadır [28,70]. Histopatolojik doku kesitleri H&E ile boyandığında, imgeler RGB renk uzayında ve hücre çekirdekleri genellikle mavi renk tonlarına sahip olur [17]. Bu nedenle, çekirdeklerin mavi renk değeri genellikle kırmızı ve yeşil renk değerlerinden daha büyüktür. Önerilen algoritma, bu gerçeğe dayanarak, H&E ile boyanmış histopatolojik doku görüntülerindeki çekirdekleri diğer yapılardan ayırmayı amaçlamaktadır. Önerilen algoritmanın genel şeması Şekil 2.3'te gösterilmektedir.



Şekil 2.3. Önerilen çekirdek bölütleme algoritmasının genel şeması

Önerilen algoritma, görüntünün içerdiği renk tonlarına bağlı olarak RGB renk uzayına sahip görüntü üzerinde çalışır. Görüntünün her bir pikseli önerilen algoritma tarafından işlendikten sonra, mavi tonlar ön plan (çekirdek); diğer bölgeler arka plan olarak belirlenir. Şekil 2.4'te gösterildiği gibi ön planın çıktısı beyaz, arka planın çıktısı siyahtır.



Şekil 2.4. Önerilen çekirdek bölütleme algoritmasının bir imge üzerindeki örnek girdi ve çıktı bölgeleri

Önerilen algoritma öncelikle her piksel için mavi (B) renk değeri oranını Eşitlik (2.10)'daki gibi hesaplar. Bu oran, pikselin herhangi bir çekirdeğin parçası olma olasılığını temsil eder. Pikselin herhangi bir çekirdeğe mi yoksa arka plana mı ait olduğuna karar vermek için Eşitlik (2.11)-(2.13) kullanılarak t eşik değeri ayarlanır. Eşitlik (2.14)'te gösterilen karar fonksiyonu kullanılarak da sonuç elde edilir.

$$p_i = \frac{b_i}{(r_i + g_i + b_i)} \quad (2.10)$$

burada r_i , g_i , ve b_i RGB renk uzayındaki görüntünün i . pikseli için sırasıyla kırmızı, yeşil ve mavi renk değerlerini; p_i i . pikselin herhangi bir çekirdeğin parçası olma olasılığını ifade eden mavi renk oranını göstermektedir.

$$\mu = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n p_i \quad (2.11)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (p_i - \mu)^2} \quad (2.12)$$

$$t = \mu + \sigma \quad (2.13)$$

burada n piksel sayısı, μ ortalama olasılık değeri, σ olasılıkların standart sapmasıdır.

$$f_i = \begin{cases} 1, & p_i \geq t \\ 0, & \text{diğer} \end{cases} \quad (2.14)$$

Karar fonksiyonu f_i i . piksel için 1'e eşitse, piksel herhangi bir çekirdeğin bir parçasıdır; aksi takdirde piksel arka plana aittir. Görüntü seti homojen (görüntü veri setindeki benzer yapılar benzer renkte) ise ve eşik değeri öngörülebilirse, t bir kez hesaplanabilir veya manuel olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte, histopatolojik süreçlerdeki ve görüntüleme hataları gibi çeşitli işlemler ve faktörler, genellikle

veri setini heterojen yapar. Bu durumda t , Eşitlik (2.11)-(2.13)'te olduğu gibi hesaplanır. Önerilen algoritmanın kaba-kodu Algoritma 1'de verilmiştir.

Algoritma 1. Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması

Giriş: RGB görüntü
 $I(x, y, z) = \{u \mid 255 \geq u \geq 0 \wedge u, x, y \in \mathbb{N} \wedge z = \{0,1,2\}\}$

Çıkış: İkili görüntü $B(x, y) = \{0,1\}$ ve $x, y \in \mathbb{N}$

Değişkenler: v : I görüntüsünün dikey boyutu,
 h : I görüntüsünün yatay boyutu,
 $I(i,j,0)$: I görüntüsünün kırmızı (R) renk yoğunluğu,
 $I(i,j,1)$: I görüntüsünün yeşil (G) renk yoğunluğu,
 $I(i,j,2)$: I görüntüsünün mavi (B) renk yoğunluğu,
 p : olasılık,
 μ : ortalama,
 σ : standart sapma,
 t : eşik olasılığı,
 $prob$: geçici değişken,
 n : geçici piksel sayaç değişkeni,
 δ : geçici değişkendir.

Algoritma:

```

1  prob=0;
2  n=0;
3  δ=0;
4  for i = 0; i < v; i=i+1 do
5      for j = 0; j < h; j=j+1 do
6           $p_{i,j} = I(i, j, 2) / (I(i, j, 0) + I(i, j, 1) + I(i, j, 2))$ ;
7           $prob = prob + p_{i,j}$ ;
8      end
9  end
10  $n = h \times v$ ;
11  $\mu = prob / n$ ;
12 for i = 0; i < v; i = i + 1 do
13     for j = 0; j < h; j = j + 1 do
14          $\delta = \delta + (p_{i,j} - \mu)^2$ ;
15     end
16 end
17  $\sigma = \sqrt{\delta / (n - 1)}$ ;
18  $t = \mu + \sigma$ ;
19 for i = 0; i < v; i=i+1 do
20     for j = 0; j < h; j = j + 1 do
21         if  $p_{i,j} \geq t$  then
22              $B(i, j) = 1$ ;
23         end
24     else
25          $B(i, j) = 0$ ;
26     end
27 end
28 end

```

2.2.1. Olasılıksal çekirdek bölütleme algoritmasının zaman karmaşıklığı

Zaman karmaşıklığı, algoritma verimliliğini değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Bu yüzden, Algoritma 1’de önerilen Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması’nın zaman karmaşıklığı Tablo 2.1’de adım adım hesaplanmıştır. Burada, toplama (A), çıkarma (S), çarpma (M), bölme (D), karşılaştırma (C), karekök (R) ve atama (T) gibi matematiksel işlemlerin hesaplanma süreleri arasındaki olası farklar göz ardı edilerek hesaplama yapılmıştır. Matematiksel işlemlerin hesaplanma zamanı sırasıyla A, S, M, D, C, R ve T olarak gösterilmektedir ve her işlemin hesaplanma süresi 1 saat çevrimi ($SÇ$) olarak kabul edilmektedir. Örneğin, $a = b/f + d + e$ işleminin zamanı $T + D + 2A$ olarak gösterilir; bu da 1 atama, 1 bölme ve 2 ekleme anlamına gelir. İfadenin toplam hesaplama zamanı $4 SÇ$ ’ye eşittir.

Tablo 2.1. Önerilen çekirdek bölütleme algoritmasının zaman karmaşıklığı

Adım	Hesap	Zaman ($SÇ$)
1	T	1
2	T	1
3	T	1
4	$vA + (v+1)C + (v+1)T$	$3v+2$
5	$v(hA + (h+1)C + (h+1)T)$	$3vh+2v$
6	$vh(T+D+2A)$	$4vh$
7	$vh(T+A)$	$2vh$
8	-	-
9	-	-
10	$T+M$	2
11	$T+D$	2
12	$vA + (v+1)C + (v+1)T$	$3v+2$
13	$v(hA + (h+1)C + (h+1)T)$	$3vh+2v$
14	$vh(T+A+2S+M)$	$5vh$
15	-	-
16	-	-
17	$T+R+D+S$	4
18	$T+A$	2
19	$vA + (v+1)C + (v+1)T$	$3v+2$
20	$v(hA + (h+1)C + (h+1)T)$	$3vh+2v$
21	vhC	vh
22	vhT	vh
23	-	-
24	-	-
25	vhT	vh
26	-	-
27	-	-
28	-	-
Toplam		$22vh+15v+19$

Adım 22 ve 25 birlikte çalıştırılmayacağı için bunlardan yalnızca biri çalıştırılır ve bu iki adımın toplam hesaplama süresi vh 'dir. Önerilen algoritmanın en kötü, en iyi ve ortalama durum hesaplama süresi Eşitlik (2.15)'teki gibi hesaplanır.

$$T = 22vh + 15v + 19 = O(vh) = O(n) \quad (2.15)$$

Eşitlik (2.15)'te görüldüğü gibi önerilen algoritmanın zaman karmaşıklığı $O(n)$ 'dir, burada n görüntünün dikey ve yatay boyutunun çarpımı (vh) olan görüntüdeki piksel sayısıdır.

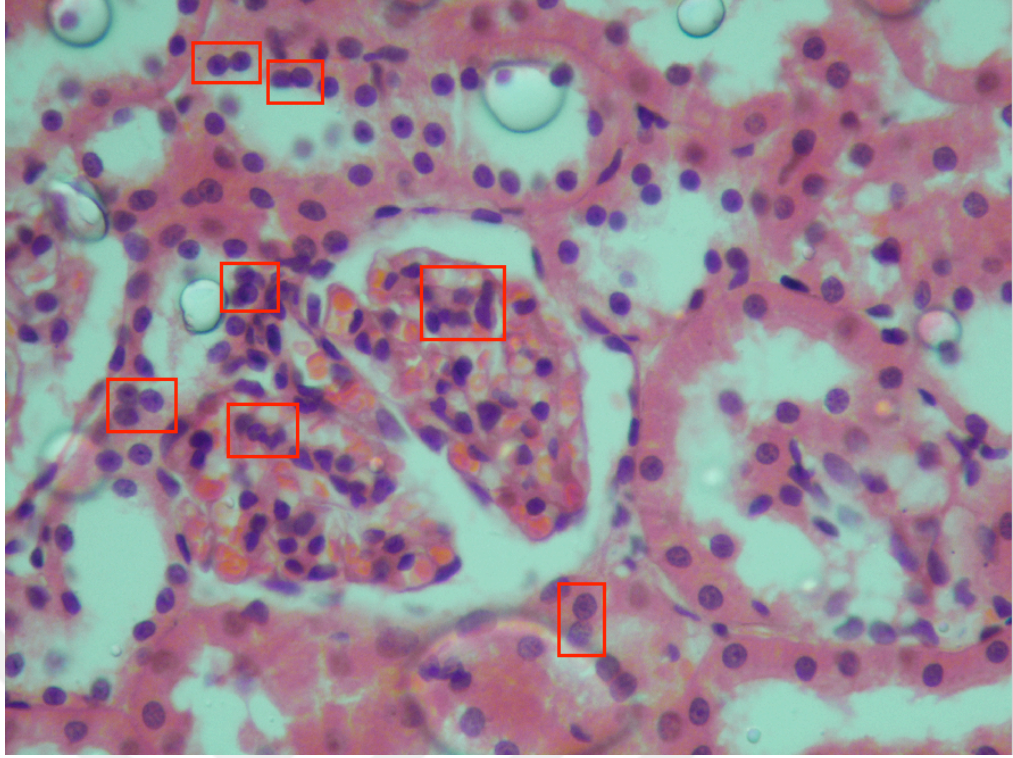


3. ÖRTÜŞEN HÜCRE ÇEKİRDEKLERİNİ BİRBİRİNDEN AYIRMA

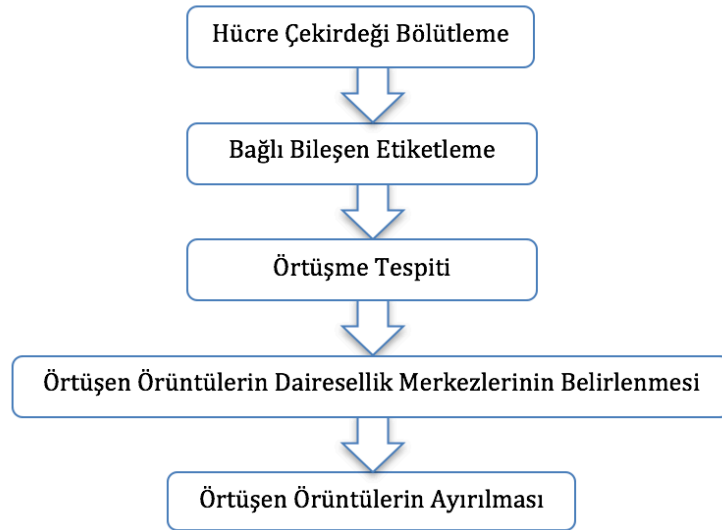
Hücre çekirdeklerinin bölütlenmesindeki temel problemlerden biri çekirdeklerin örtüşme sonucu üst üste görünmesidir. 2B histopatolojik görüntüler üç boyutlu (3B) dokuların ortografik projeksiyonlarıdır. Doku ve hücre çekirdeklerinin 3B özelliklerinin iki boyutlu imgeler ile temsiliyetlerinin yetersizliğinden dolayı iki boyutlu imgelerde çekirdek örtüşmeleri meydana gelebilmektedir. Son zamanlarda, işaretleyici kontrollü havza algoritması [44], Gauss-tabanlı hiyerarşik oylama ve itici balon modeli [64], çoklu kümelenmiş durum öğrenme [65], çevriti bazlı hücre algılama ve bölütleme [66], geliştirilmiş bitişik-hücre ayırma [67], paralel tohum tespiti ve itme seviyesi seti [71], ve birbirine temas eden hücreleri ayırma için entegre çerçeve [72] gibi örtüşen hücreleri ayırmak için bölütleme ve ayırma algoritmaları geliştirilmiştir.

Bu çalışmada, örtüşen hücre çekirdeklerini birbirinden ayırmak için yeni bir algoritma önerilmektedir. Burada, ilk önce histopatolojik imgeler K-Ortalama bölütleme algoritması veya Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması ile bölütlenir. Daha sonra, imgenin arka planı göz ardı edilerek, hücre çekirdekleri kümesinin ikili görüntüsü içerisindeki her bir bileşene eşik alan değeri uygulanır ve örtüşmeler tespit edilir. Önerilen algoritma örtüşme alanlarına uygulanarak çekirdekler birbirinden ayrılır. Ayırma işleminde, örtüşen bileşenin her bir pikseli bir dairenin merkezi kabul edilerek, örtüşme alanlarının üzerine daireler çizilir. Her bir piksel için çizilen dairenin içerisindeki, örtüşen bileşene ait pikseller sayılır. En fazla pikseli içeren dairenin pikselleri örtüşen bileşenden silinir ve bu daire yeni bir çekirdek olarak etiketlenir. Örtüşen bileşenin kalan kısımları tekrar işlenir. İmge içerisinde örtüşen bileşen kalmayınca ayırma işlemi sonlandırılır.

Histopatolojik dokular 3B nesnelerdir. Ancak, histopatolojik dokuların görüntüleri 2B görüntülerdir. Bu yüzden, birbirlerinin kısmi görüntüsünü bloke eden çekirdekler, görüntülerde örtüşmeye neden olur. Örtüşen çekirdekler içeren hasar görmüş böbrek dokusunun H&E ile boyanmış histopatolojik görüntüsü, Şekil 3.1’de örnek olarak gösterilmektedir. Şekil 3.1’deki imgenin mavi renk tonunda bulunan bileşenleri hücre çekirdeklerini temsil etmektedir. Şekil 3.1’de örtüşen bazı çekirdekler renkli dikdörtgen içerisinde gösterilmektedir. Önerilen algoritma, doğru çekirdek bölütlemesi ve sayımı için örtüşen çekirdekleri ayırmayı amaçlamaktadır. Önerilen algoritmanın genel şeması Şekil 3.2’de gösterilmektedir.

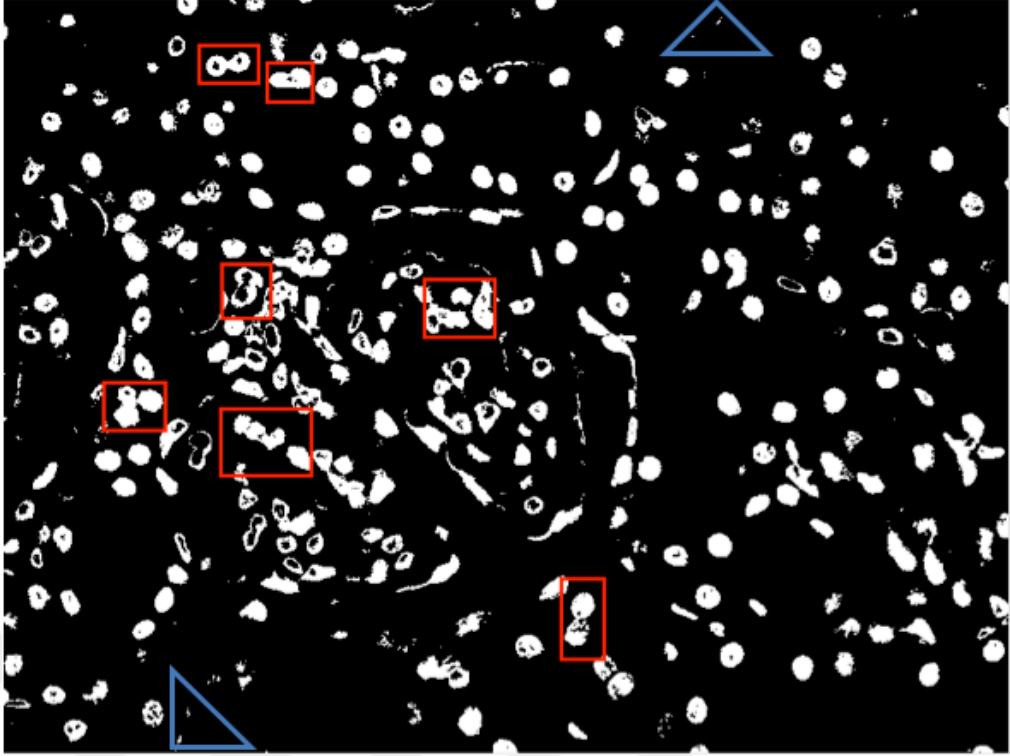


Şekil 3.1. Örtüşen çekirdekler içeren histopatolojik bir böbrek doku imgesi



Şekil 3.2. Örtüşen çekirdekleri birbirinden ayırmak için önerilen algoritmanın genel şeması

Şekil 3.1'deki imgenin K-Ortalama ile bölütlenmesi sonucu elde edilen çekirdekler kümesi Şekil 3.3'de gösterilmektedir. Burada çekirdek olmayan bazı noktalar üçgen; bazı örtüşen çekirdekler de dikdörtgen içerisinde gösterilmektedir.



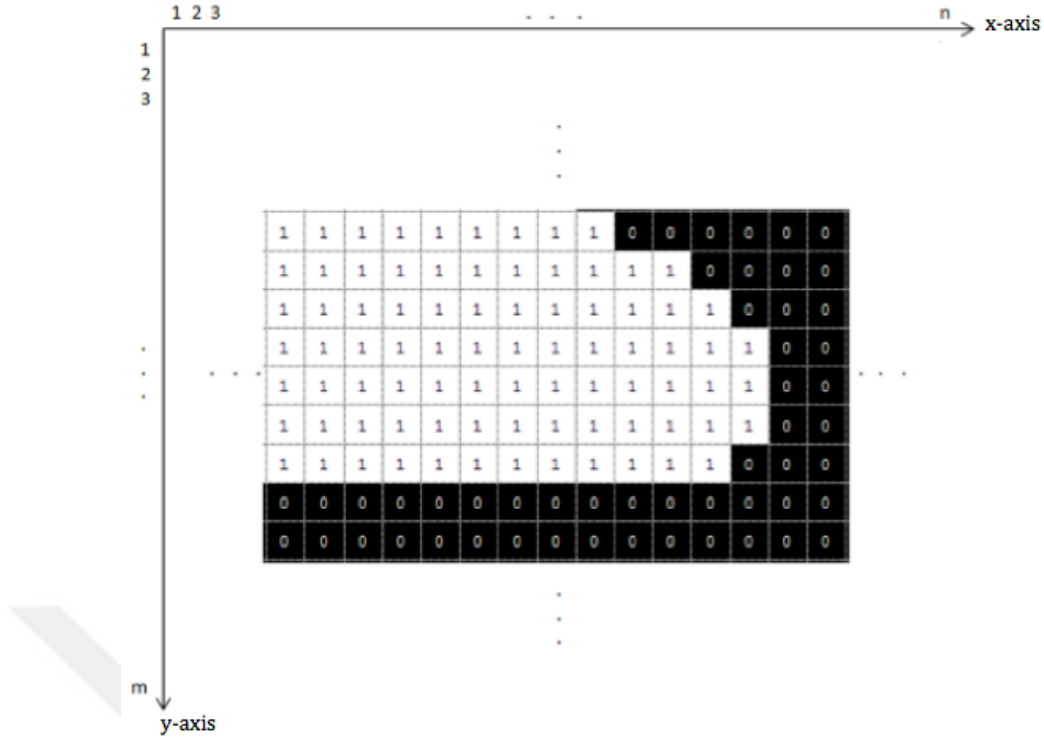
Şekil 3.3. Şekil 3.1'in K-Ortalama ile bölütlemesi sonucu elde edilen hücre çekirdekleri kümesi

3.1. Bağlı Bileşenleri Etiketleme İçin Morfolojik İşlemler

Sayısal ikili görüntü, siyah-beyaz bir görüntüdür ve Eşitlik (3.1)'deki gibi bir $f(x, y)$ fonksiyonu olarak tanımlanabilir; burada x görüntünün yatay, y ise dikey uzaysal koordinatıdır.

$$f(x, y) = \{u | u \in \{0, 1\}\} \quad (3.1)$$

Sayısal ikili görüntü, 0 ve 1'i içeren bir $B_{n \times m}$ matrisidir. Örnek bir B matrisinin bir kısmı Şekil 3.4'teki uzaysal koordinat üzerinde gösterilmektedir. Sayısal ikili görüntünün bağlı bir bileşeni doğrudan veya dolaylı olarak birbirine dokunan 1'leri içeren bir kümedir ve bağlı bileşendeki her 1 değerinin diğer sekiz komşusundan en az birinin değeri 1'dir.



Şekil 3.4. Bir sayısal ikili görüntünün bir parçasının uzaysal koordinat sistemi üzerindeki görüntüsü

Bağlı bileşen etiketleme birçok görüntü analizi uygulamalarının temel işlemidir. Bir bağlı bileşen yansıma, taşıma, kesişme ve genişleme gibi görüntü işleme yöntemleri yardımıyla etiketlenebilir [1].

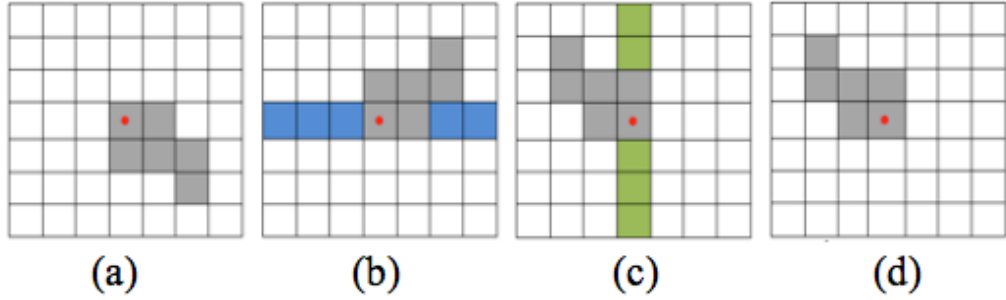
3.1.1. Yansıma

Yansıma, morfolojik görüntü işlemenin yaygın bir işlemidir. B bir küme olmak üzere B 'nin yansıması $\hat{B}$ olarak gösterilir ve Eşitlik (3.2)'deki gibi hesaplanır.

$$\hat{B} = \{w | w = -b, b \in B\} \quad (3.2)$$

Eğer B , 2B görüntüde nesnenin pikselleri ise, temel olarak $\hat{B}$, B 'deki (x, y) pikselini $\hat{B}$ 'de $(-x, -y)$ pikseline dönüştürerek hesaplanır. Daha iyi anlaşılabilmesi için, 2B'deki yansıma, önce X eksenini üzerinde, ardından Y eksenini üzerinde veya tersi yönde gerçekleştirilebilir. Şekil 3.5'te, yansıma örneği için bir görüntü, yansıma noktası, x ve y eksenleri sırasıyla gri, kırmızı, mavi ve yeşil ile renklendirilmiştir. Buradaki görüntü, Şekil 3.5(b)'de olduğu gibi önce X eksenini üzerinde, daha sonra

Şekil 3.5(c)'de olduğu gibi Y ekseninde yansıtılarak sonuçlar Şekil 3.5(d)'de gösterilmektedir.

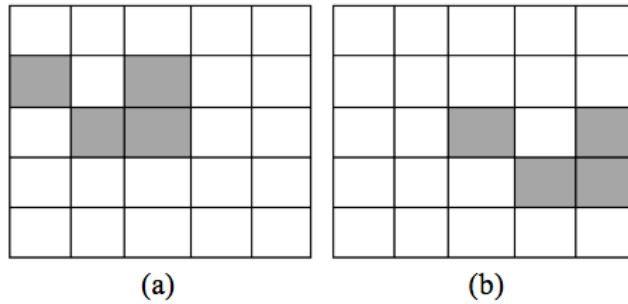


Şekil 3.5. Örüntü yansıtma örneği
(a) Orijinal B örüntüsü. (b) B 'nin X ekseninde yansıtılması. (c) X ekseninden sonra Y ekseninde yansıtılması. (d) $\hat{B}$

3.1.2. Taşıma

Bir A örüntüsünü $z = (z_1, z_2)$ noktası ile taşımak $(A)_z$ şeklinde gösterilir ve Eşitlik (3.3)'deki gibi hesaplanır. A örüntüsü z ile taşındığında A örüntüsündeki piksellerin koordinatları $(A)_z$ 'deki $(x + z_1, y + z_2)$ koordinatlarına dönüştürülür. $z = (2,1)$ olmak üzere A ve $(A)_z$ örnekleri Şekil 3.6'da gösterilmektedir.

$$(A)_z = \{c | c = a + z, a \in A\} \quad (3.3)$$



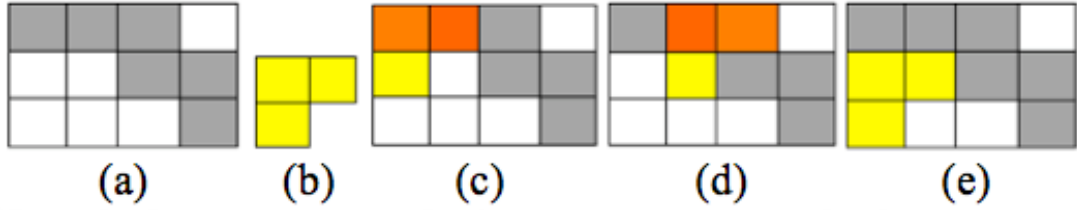
Şekil 3.6. Örüntü taşıma örneği
(a) Orijinal A örüntüsü (b) $z = (2,1)$ olmak üzere $(A)_z$

3.1.3. Kesişim

İmgedeki örüntünün kesişimi kümelerin kesişmesine benzerdir. Burada, imge ve yapısal eleman kesişimi ele alınmaktadır. Yapısal eleman, görüntünün işlenmesi

için ilgilenilen özellikleri içeren setler veya alt-görüntülerdir. A ve B 'nin kesişimi $A \cap B$ olarak gösterilir ve Eşitlik (3.4)'teki gibi hesaplanır. Şekil 3.7'de B yapısal elemanının A örüntüsü üzerinde gezdirilmesiyle elde edilen kesişim pikselleri turuncu renkle gösterilmektedir.

$$A \cap B = \{x | x \in A \wedge x \in B\} \quad (3.4)$$



Şekil 3.7. Örüntü kesişim örneği
(a) Orijinal gri renkli A örüntüsü. (b) Sarı ile renklendirilmiş B yapısal elemanı. (c) $z(0, 0)$ ile turuncu renkli $A \cap B$. (d) $z(1, 0)$ ile turuncu renkli $A \cap B$. (e) $z(0, 1)$ ile $A \cap B = \emptyset$

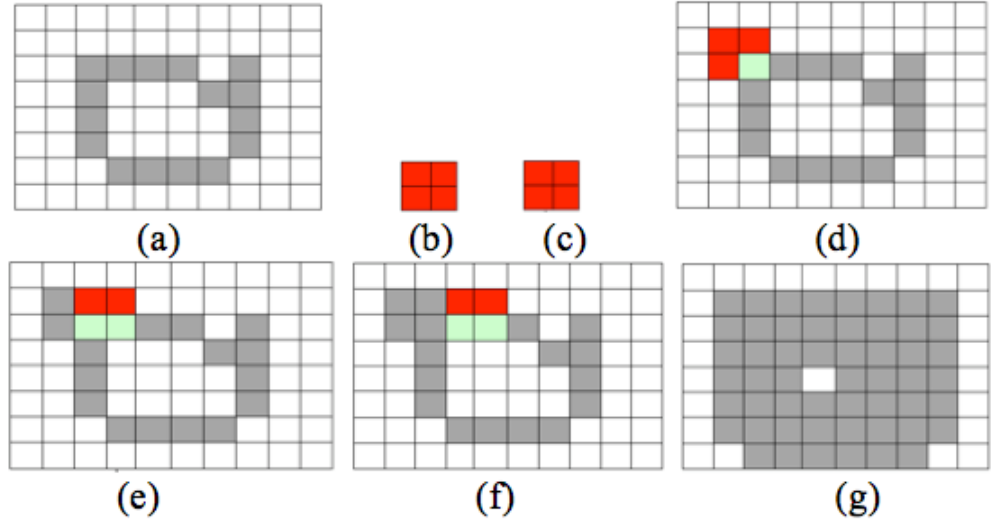
3.1.4. Genişletme

Genişletme, görüntüye yansıma ve taşıma uygulanarak hesaplanabilir. A 'nın B ile genişletilmesi $A \oplus B$ olarak gösterilir ve Eşitlik (3.5)'de olduğu gibi hesaplanır. Burada A ve B iki boyutlu Z^2 'nin kümeleridir.

$$A \oplus B = \{z | (\hat{B})_z \cap A \neq \emptyset\} \quad (3.5)$$

Genişletme işleminde, $\hat{B}$ 'nin tüm pikselleri, A ve $\hat{B}$ tüm z taşımaları için kesiştiğinde, genişleme kümesinin setine eklenir. Bu tanıma göre Eşitlik (3.5)'deki denklem, Eşitlik (3.6)'da olduğu gibi yeniden düzenlenebilir. Genişletme örneği Şekil 3.8'de gösterilmekte olup, burada A örüntü ve B yapısal elemandır.

$$A \oplus B = \{z | [(\hat{B})_z \cap A] \subseteq A\} \quad (3.6)$$



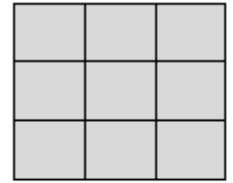
Şekil 3.8. Görüntü genişletme örneği
(a) A . (b) B . (c) $\hat{B}$. (d) $z(0, 0)$ ile $A \oplus B$. (e) $z(1, 0)$ ile $A \oplus B$. (f) $z(2, 0)$ ile $A \oplus B$. (g) $A \oplus B$

3.1.5. Bağlı bileşen etiketleme

Bir ikili görüntü arka ve ön plana sahiptir. Ön plan görüntüdeki örüntülerdir. Ön planın her bir parçası için, parçadaki herhangi bir pikselden en az bir komşusu da yine parça içerisinde ise bu parça bağlı bileşen olarak tanımlanır. Burada bağlı bileşen etiketleme için, Şekil 3.9’da gösterildiği gibi komşuluk, üst, alt, sağ, sol ve 4 köşegen piksel olan 8-komşuluğa dayanmakta ve 8-komşuluk matrisi ya da 8-komşu yapısal elemanı olarak adlandırılır. B yapısal eleman, X_0 başlangıç noktası ve A imge olmak üzere, bağlı bileşen Eşitlik (3.7)’de olduğu gibi hesaplanır. Herhangi bir bağlı bileşen için, $X_k = X_{k+1}$ olduğunda işlem sonlandırılır.

Sol Üst Komşu	Üst Komşu	Sağ Üst Komşu
Sol Komşu	Piksel	Sağ Komşu
Sol Alt Komşu	Alt Komşu	Sağ Alt Komşu

(a)



(b)

Şekil 3.9. 8-komşuk matrisi

$$X_k = (X_{k-1} \oplus B) \cap A \quad k = 1, 2, 3, \dots \quad (3.7)$$

Literatürde, bağlı bileşen etiketlemek için farklı algoritmalar kullanılmaktadır [73]. Bağlı bileşen etiketleme yöntemlerinden biri olan piksel tarama işlemi aşağıda sunulmaktadır:

Adım 1. nBB , bağlı bileşen sayısı, 0 olarak ayarlanır.

Adım 2. Ön plandaki işlenmemiş piksel bulunur. İşlenmemiş bir piksel yoksa işlem sonlandırılır.

Adım 3. nBB bir arttırılır.

Adım 4. Piksel nBB olarak etiketlenir.

Adım 5. Piksel ve 8 komşusu işlendi olarak işaretlenir.

Adım 6. Piksel ve 8 komşusu nBB olarak etiketlenir.

Adım 7. Raster tarama olarak adlandırılan yatay veya dikey tarama ile sonraki işlenmemiş piksel ele alınır ve pikselin 8 komşusu kontrol edilir.

Adım 8. Eğer 8 komşudan en az biri etiketlendiyse, piksel ve onun ön plandaki 8 komşusu etiketlenmiş komşunun etiketi ile etiketlenir ve işlenmiş olarak işaretlenir, sonra da Adım 7'ye gidilir. Komşular etiketlenmemişse Adım 2'ye gidilir.

3.2. Örtüşme Tespiti

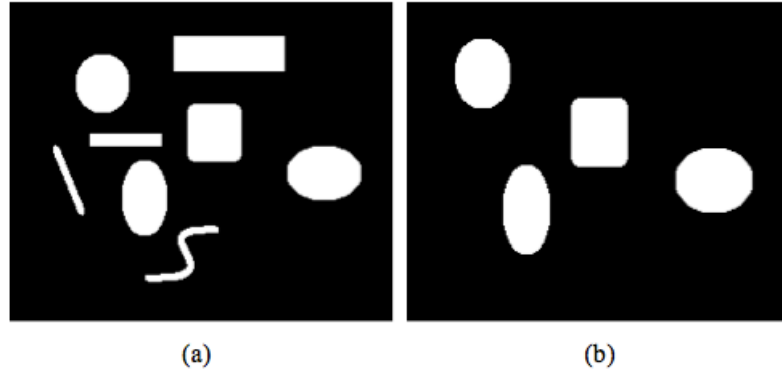
Hücre çekirdeklerinin örtüştüğünü saptamak için dışbükeylik ve/veya içbükey gibi çeşitli matematiksel modeller uygulanabilir. Ancak, birçok histopatolojik görüntüde çekirdekler yaklaşık olarak aynı alan büyüklüğüne sahip olduğundan eşik alan değerleri uygulanarak nispeten zaman alıcı ve karmaşık matematiksel işlemler azaltılabilir. Bu eşik değerleri bağlı bileşeni sınıflandırmak için kullanılır. Bağlı bileşen alanı minimum eşikten küçükse, çekirdek olmayan bağlı bileşen olarak etiketlenir ve ön plandan çıkarılır. Bağlı bileşen alanı maksimum eşik değerinden büyükse, bu bağlı bileşen örtüşen çekirdekler olarak etiketlenir ve bunların ayrılması gerekir. Diğer durumlarda bağlı bileşen (BB), çekirdek olarak etiketlenir. Örtüşme tespit fonksiyonu Eşitlik (3.8)'de verilmiştir, burada A_i BB_i 'nin alanı, t_{min} ve t_{max} ise sırasıyla çekirdeğin minimum ve maksimum alanlarıdır.

$$f(CC_i) = \begin{cases} \text{çekirdek değil,} & t_{min} > A_i \\ \text{çekirdek,} & t_{min} \leq A_i \leq t_{max} \\ \text{örtüşen çekirdekler,} & t_{max} < A_i \end{cases} \quad (3.8)$$

Eşitlik (3.8)'deki parametre değerlerinin nasıl ayarlanacağı “3.4. Parametrelerin Ayarlanması” bölümünde anlatılmaktadır.

3.3. Örtüşen Örüntülerin Dairesellik Merkezinin Belirlenmesi

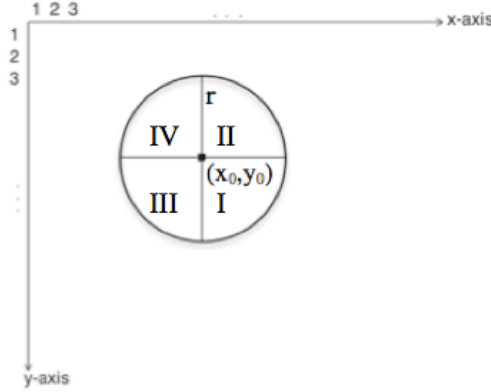
Nesneler birbirlerinin kısmi görünümünü bloke ettiğinde, nesnelerin rengi veya şekli nesneyi ayırt etmek için tanımlayıcı bir nitelik taşır. Ancak, bileşenler sayısal ikili görüntüdeki gibi aynı renk değerine sahipse, sadece şekil tabanlı bilgiler ayırt edici nitelik taşımaktadır. Şekil 3.10(a)'da sekiz farklı geometrik bağlı bileşen içeren sayısal ikili görüntüde görüldüğü gibi, bir ikili görüntü bir veya daha fazla farklı şekillerde geometrik bağlı bileşen içerebilmektedir.



Şekil 3.10. Farklı geometrik şekiller içeren dijital bir görüntü
(a) Farklı geometrik şekillerde sekiz bağlı bileşen içeren bir sayısal ikili görüntü. (b) Daireye benzeyen geometrik şekiller içeren bir sayısal ikili görüntü

Şekil 3.10(a)'daki dairesel örüntü diye ifade edilen ve daireye benzeyen geometrik şekiller Şekil 3.10(b)'de gösterilmektedir. Histopatolojik bir görüntüdeki çekirdekler de birer dairesel örüntüdür. Örüntünün dairesellik merkezi belirlenerek bu dairesel örüntülerden örtüşen çekirdekler ayrılabilir. Örüntünün dairesellik merkezi, yarıçapı r olan ve bağlı bileşenin maksimum piksel sayısını içeren dairenin merkezidir. Örüntünün dairesellik merkezinin belirlenmesi için Eşitlik (3.9)'daki dairenin matematiksel formülünden yararlanılır. Burada r dairenin yarıçapı, x_0 dairenin X eksenindeki merkez koordinat noktası, y_0 dairenin Y eksenindeki merkez koordinat noktası, x ve y daireyi çevreleyen koordinatlardır. Şekil 3.11'de uzaysal koordinat sistemi üzerinde bir daire gösterilmektedir. Burada I, II, III ve IV ile gösterilen alanlar sırasıyla dairenin 1., 2., 3. ve 4. bölümleridir (alanlarıdır).

$$r^2 = (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 \quad (3.9)$$



Şekil 3.11. Uzaysal koordinat sistemi üzerinde bir daire

Örüntünün dairesellik merkezini belirlemek için bağlı bileşenin üzerine r yarıçaplı daireler çizilir. Hem bağlı bileşen hem de i . daire içerisinde bulunan piksellerin koordinat setini gösteren O_i Eşitlik (3.10)'daki gibi hesaplanır. Burada $i = \{1, 2, 3 \dots \eta\}$, η bağlı bileşendeki piksel sayısı, c_i i . daire, ve L de bağlı bileşendeki piksellerin koordinatlarının listesidir.

$$O_i = \{(x_i, y_i) \mid (x_i, y_i) \in L \wedge (x_i, y_i) \in c_i\} \quad (3.10)$$

O_i 'deki piksel sayısını gösteren δ_i , daire üzerinde piksel piksel gezinerek hesaplanır. Bağlı bileşenin dairesellik merkezi θ da Eşitlik (3.11)'de belirtildiği gibi hesaplanır. Bir bağlı bileşenin üzerine η tane daire çizilir. θ da bağlı bileşene ait maksimum piksel sayısına sahip dairenin orijini.

$$\theta = \text{maksimum } \delta' \text{ye sahip dairenin } (x_0, y_0) \text{ koordinatları} \quad (3.11)$$

3.3.1. Daire üzerinde gezinme

Daire üzerinde gezinmek için dairenin çevresindeki piksellerin belirlenmesi gerekmektedir. Bunun için, Midpoint veya Bresenham'ın daire algoritmaları [74,75] kullanılabilir. Aşağıda, Şekil 3.11'de gösterilen dairenin her bir bölgesine ait piksellerin nasıl hesaplanacağı matematiksel olarak açıklanmaktadır. Bunun için,

öncelikle Eşitlik (3.9)'da verilen denklem Eşitlik (3.12)'deki gibi yeniden düzenlenir. Burada, n r 'nin, m_i de Δy_i değerinin matematiksel olarak yuvarlanmış değeridir ve $j = \{0, 1, 2 \dots n\}$.

$$\Delta y_i = \sqrt{r^2 - (\Delta x_i)^2} \quad i = \{0, 1, 2 \dots n\} \quad (3.12)$$

$$\Delta X = \{\Delta x_0, \Delta x_1, \Delta x_2 \dots \Delta x_n\} = \{0, 1, 2 \dots n\} \quad (3.13)$$

$$X^+ = \{x_0 + \Delta x_0, x_0 + \Delta x_1, x_0 + \Delta x_2 \dots x_0 + \Delta x_n\} = \{x_0^+, x_1^+, x_2^+ \dots x_n^+\} \quad (3.14)$$

$$X^- = \{x_0 - \Delta x_1, x_0 - \Delta x_2 \dots x_0 - \Delta x_n\} = \{x_1^-, x_2^- \dots x_n^-\} \quad (3.15)$$

$$Y^+ = \{Y_0^+, Y_1^+, Y_2^+ \dots Y_n^+\} \quad (3.16)$$

$$Y_j^+ = \{y_{j,0}, y_{j,0} + 1, y_{j,0} + 2 \dots y_{j,0} + \Delta y_i\} = \{y_{j,0}^+, y_{j,1}^+, y_{j,2}^+ \dots y_{j,m_i}^+\} \quad (3.17)$$

$$Y^- = \{Y_0^-, Y_1^-, Y_2^- \dots Y_n^-\} \quad (3.18)$$

$$Y_j^- = \{y_{j,0} - 1, y_{j,0} - 2 \dots y_{j,0} - \Delta y_i\} = \{y_{j,1}^-, y_{j,2}^- \dots y_{j,m_i}^-\} \quad (3.19)$$

Şekil 3.11'de alan-I olan $(x_0 + \Delta X, y_0 + \Delta Y)$ daire bölgesinde bulunan pikseller:

$$\begin{aligned} \{(X^+, Y^+)\} &= \{(x_0^+, y_{0,0}^+), (x_0^+, y_{0,1}^+), (x_0^+, y_{0,2}^+) \dots (x_0^+, y_{0,m_0}^+)\}, \\ &\quad \{(x_1^+, y_{1,0}^+), (x_1^+, y_{1,1}^+), (x_1^+, y_{1,2}^+) \dots (x_1^+, y_{1,m_1}^+)\}, \\ &\quad \{(x_2^+, y_{2,0}^+), (x_2^+, y_{2,1}^+), (x_2^+, y_{2,2}^+) \dots (x_2^+, y_{2,m_2}^+)\}, \\ &\quad \vdots \\ &\quad \{(x_n^+, y_{n,0}^+), (x_n^+, y_{n,1}^+), (x_n^+, y_{n,2}^+) \dots (x_n^+, y_{n,m_n}^+)\} \end{aligned} \quad (3.20)$$

Şekil 3.11'de alan-II olan $(x_0 + \Delta X, y_0 - \Delta Y)$ daire bölgesinde bulunan pikseller:

$$\begin{aligned} \{(X^+, Y^-)\} &= \{(x_0^+, y_{0,1}^-), (x_0^+, y_{0,2}^-), (x_0^+, y_{0,3}^-) \dots (x_0^+, y_{0,m_0}^-)\}, \\ &\quad \{(x_1^+, y_{1,1}^-), (x_1^+, y_{1,2}^-), (x_1^+, y_{1,3}^-) \dots (x_1^+, y_{1,m_1}^-)\}, \\ &\quad \{(x_2^+, y_{2,1}^-), (x_2^+, y_{2,2}^-), (x_2^+, y_{2,3}^-) \dots (x_2^+, y_{2,m_2}^-)\}, \\ &\quad \vdots \\ &\quad \{(x_n^+, y_{n,1}^-), (x_n^+, y_{n,2}^-), (x_n^+, y_{n,3}^-) \dots (x_n^+, y_{n,m_n}^-)\} \end{aligned} \quad (3.21)$$

Şekil 3.11’de alan-III olan $(x_0 - \Delta X, y_0 + \Delta Y)$ daire bölgesinde bulunan pikseller:

$$\begin{aligned}
 \{(X^-, Y^+)\} &= \{(x_1^-, y_1^+), (x_2^-, y_2^+), (x_3^-, y_3^+) \dots (x_n^-, y_n^+)\} \\
 &= \{(x_1^-, y_{1,0}^+), (x_1^-, y_{1,1}^+), (x_1^-, y_{1,2}^+) \dots (x_1^-, y_{1,m_1}^+)\}, \\
 &\quad \{(x_2^-, y_{2,0}^+), (x_2^-, y_{2,1}^+), (x_2^-, y_{2,2}^+) \dots (x_2^-, y_{2,m_2}^+)\}, \\
 &\quad \{(x_3^-, y_{3,0}^+), (x_3^-, y_{3,1}^+), (x_3^-, y_{3,2}^+) \dots (x_3^-, y_{3,m_3}^+)\}, \\
 &\quad \vdots \\
 &\quad \{(x_n^-, y_{n,0}^+), (x_n^-, y_{n,1}^+), (x_n^-, y_{n,2}^+) \dots (x_n^-, y_{n,m_n}^+)\}
 \end{aligned} \tag{3.22}$$

Şekil 3.11’de alan-IV olan $(x_0 - \Delta X, y_0 - \Delta Y)$ daire bölgesinde bulunan pikseller:

$$\begin{aligned}
 \{(X^-, Y^-)\} &= \{(x_1^-, y_1^-), (x_2^-, y_2^-), (x_3^-, y_3^-) \dots (x_n^-, y_n^-)\} \\
 &= \{(x_1^-, y_{1,0}^-), (x_1^-, y_{1,1}^-), (x_1^-, y_{1,2}^-) \dots (x_1^-, y_{1,m_1}^-)\}, \\
 &\quad \{(x_2^-, y_{2,0}^-), (x_2^-, y_{2,1}^-), (x_2^-, y_{2,2}^-) \dots (x_2^-, y_{2,m_2}^-)\}, \\
 &\quad \{(x_3^-, y_{3,0}^-), (x_3^-, y_{3,1}^-), (x_3^-, y_{3,2}^-) \dots (x_3^-, y_{3,m_3}^-)\}, \\
 &\quad \vdots \\
 &\quad \{(x_n^-, y_{n,0}^-), (x_n^-, y_{n,1}^-), (x_n^-, y_{n,2}^-) \dots (x_n^-, y_{n,m_n}^-)\}
 \end{aligned} \tag{3.23}$$

Orijini (x_0, y_0) olan r yarıçaplı dairenin piksel kümesi φ olarak belirtilir ve Eşitlik (3.24)’teki gibi hesaplanır.

$$\varphi = \{(X^+, Y^+)\}, \{(X^+, Y^-)\}, \{(X^-, Y^+)\}, \{(X^-, Y^-)\} \tag{3.24}$$

	1	2	3	4	5	6	7
1							
2			3	8	13		
3		1	4	9	14	18	
4		2	5	10	15		
5			6	11	16		
6			7	12	17	19	
7							

Şekil 3.12. Bir bağlı bileşen

Şekil 3.12'deki örüntü incelendiğinde örüntünün bağlı bileşeni 19 piksel içermektedir. Bu durumda, bağlı bileşen üzerine 19 daire çizilir ve örüntünün dairesellik merkezini belirlemek için her daire içindeki bağlı bileşene ait pikseller sayılır. Aşağıda yarıçapı iki olan ve 10. pikselin üzerine çizilen daire içindeki piksellerin daire üzerinde gezinme ile nasıl sayılacağı gösterilmektedir. Burada, c_{10} dairesinin (x_0, y_0) orijini $(4, 4)$ 'tür.

Eşitlik (3.13) kullanımı ile $\Delta X = \{0,1,2\}$

Eşitlik (3.14) kullanımı ile $X^+ = \{4,5,6\}$

Eşitlik (3.15) kullanımı ile $X^- = \{3,2\}$

Eşitlik (3.16) kullanımı ile $Y^+ = \{Y_0^+, Y_1^+, Y_2^+\}$

Eşitlik (3.18) kullanımı ile $Y^- = \{Y_0^-, Y_1^-, Y_2^-\}$

Eşitlik (3.12), (3.17) ve (3.19) kullanımı ile

$$\Delta y_0 = \sqrt{2^2 - (\Delta x_0)^2} = \sqrt{4 - 0} = 2$$

$$Y_0^+ = \{y_0^+, y_0^+ + 1, y_0^+ + 2\} = \{4,5,6\}$$

$$Y_0^- = \{y_0^- - 1, y_0^- - 2\} = \{3,2\}$$

$$\Delta y_1 = \sqrt{2^2 - (\Delta x_1)^2} = \sqrt{4 - 1} \cong 2$$

$$Y_1^+ = \{y_0^+, y_0^+ + 1, y_0^+ + 2\} = \{4,5,6\}$$

$$Y_1^- = \{y_0^- - 1, y_0^- - 2\} = \{3,2\}$$

$$\Delta y_2 = \sqrt{2^2 - (\Delta x_2)^2} = \sqrt{4 - 4} = 0$$

$$Y_2^+ = \{y_0^+\} = \{4\}$$

$$Y_2^- = \emptyset$$

Eşitlik (3.20) kullanımı ile Şekil 3.11'de alan-I içerisinde bulunan piksellerin koordinatları:

$$\begin{aligned} \{(X^+, Y^+)\} &= \{\{4, Y_0^+\}, \{5, Y_1^+\}, \{6, Y_2^+\}\} \\ &= \{(4,4), (4,5), (4,6)\}, \{(5,4), (5,5), (5,6)\}, \{(6,4)\} \end{aligned}$$

Eşitlik (3.21) kullanımı ile Şekil 3.11’de alan-II içerisinde bulunan piksellerin koordinatları:

$$\begin{aligned}\{(X^+, Y^-)\} &= \{\{4, Y_0^-\}, \{5, Y_1^-\}, \{6, Y_2^-\}\} \\ &= \{\{(4,3), (4,2)\}, \{(5,3), (5,2)\}\}\end{aligned}$$

Eşitlik (3.22) kullanımı ile Şekil 3.11’de alan-III içerisinde bulunan piksellerin koordinatları:

$$\begin{aligned}\{(X^-, Y^+)\} &= \{\{3, Y_1^+\}, \{2, Y_2^+\}\} \\ &= \{\{(3,4), (3,5), (3,6)\}, \{(2,4)\}\}\end{aligned}$$

Eşitlik (3.23) kullanımı ile Şekil 3.11’de alan-IV içerisinde bulunan piksellerin koordinatları:

$$\begin{aligned}\{(X^-, Y^-)\} &= \{\{3, Y_1^-\}, \{2, Y_2^-\}\} \\ &= \{(3,3), (3,2)\}\end{aligned}$$

Eşitlik (3.24) kullanımı ile daire içerisindeki piksellerin koordinatları φ :

$$\begin{aligned}\varphi &= \{\{(X^+, Y^+)\}, \{(X^+, Y^-)\}, \{(X^-, Y^+)\}, \{(X^-, Y^-)\}\} \\ &= \{(4,4), (4,5), (4,6), (5,4), (5,5), (5,6), (6,4), (4,3), (4,2), \\ &\quad (5,3), (5,2), (3,4), (3,5), (3,6), (2,4), (3,3), (3,2)\}\end{aligned}$$

Bağlı bileşen içerisindeki piksellerin koordinatları L :

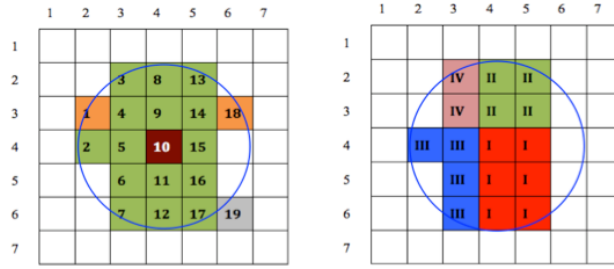
$$\begin{aligned}L &= \{(2,3), (2,4), (3,2), (3,3), (3,4), (3,5), (3,6), (4,2), (4,3), \\ &\quad (4,4), (4,5), (4,6), (5,2), (5,3), (5,4), (5,5), (5,6), (6,3), (6,6)\}\end{aligned}$$

Eşitlik (3.10) kullanımı ile hem bağlı bileşen içerisinde hem de daire içerisinde bulunan piksellerin koordinatları O_{10} :

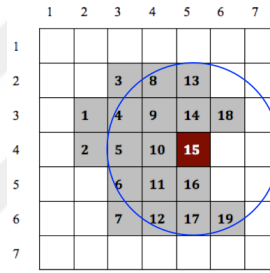
$$\begin{aligned}O_{10} &= \varphi \cap L \\ &= \{(4,4), (4,5), (4,6), (5,4), (5,5), (5,6), (4,3), (4,2), \\ &\quad (5,3), (5,2), (3,4), (3,5), (3,6), (2,4), (3,3), (3,2)\}\end{aligned}$$

Şekil 3.12’deki bağlı bileşen ve üzerine çizilen c_{10} dairesi kesişen piksellerle birlikte Şekil 3.13 birinci kolonda, ortak piksellerin alanları da ikinci kolonda gösterilmektedir. Matematiksel yuvarlama nedeniyle 1., 18. ve 19. pikseller listeye

alınmamaktadır. Şekil 3.13'te görüldüğü gibi c_{10} dairesindeki bağlı bileşene ait piksel sayısı $\delta_{10} = 16$ 'dır. Şekil 3.14'teki c_{15} gibi tüm daireler çizildiğinde ve çizilen daireler tarafından kaplanan bağlı bileşen pikselleri sayıldığında c_{10} 'un maksimum sayıda pikselleri kapladığı görülür. Bundan dolayı, örüntünün dairesellik merkezi olan $\theta_{c_{10}}$ 'un (x_0, y_0) noktası olan $(4, 4)$ 'e eşittir.



Şekil 3.13. Şekil 3.12'deki bağlı bileşen ve üzerine çizilen c_{10} dairesinin kesişen pikselleri ile ortak piksellerin alanları

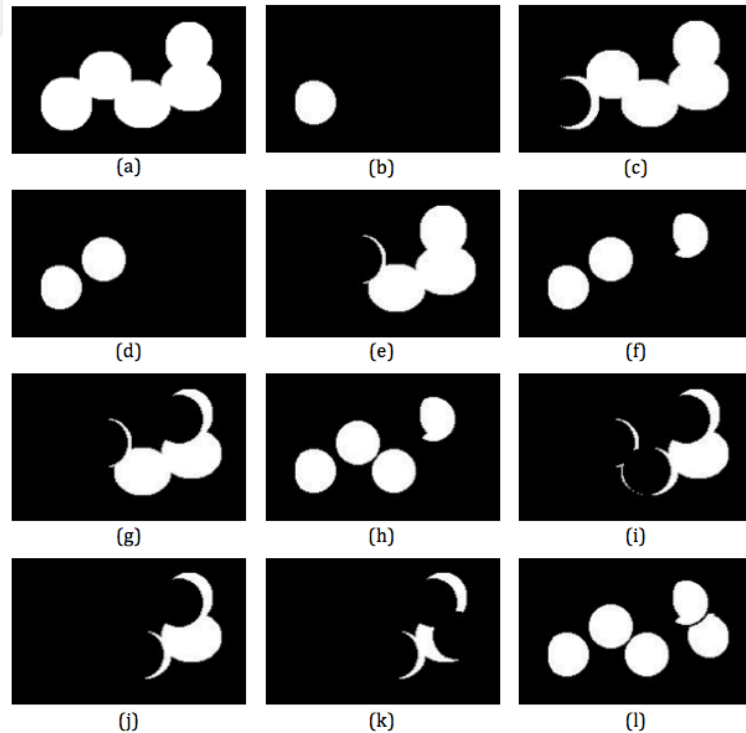


Şekil 3.14. Şekil 3.12'deki bağlı bileşen ve üzerine çizilen c_{15} dairesi

3.3.2. Örtüşen dairesel örüntülerin ayrılması

Örüntünün dairesellik merkezi kullanılarak örtüşen dairesel örüntüler birbirinden ayrılabilir. Öncelikle merkezi θ olan dairenin çevre çizgisindeki pikseller ve onların 8-komşu pikseli bağlı bileşenden kaldırılır veya yok sayılır ve dairenin, örtüşen bağlı bileşene ait pikselleri yeni bir dairesel örüntü olarak etiketlenir. Bundan sonra, örtüşmeyi saptamak için örtüşen bağlı bileşenin kalanı Eşitlik (3.8) ile analiz edilir. Bağlı bileşenin kalan kısımları üç grup halinde sınıflandırılır. Birinci grup yeniden işlenmesine gerek duyulmayan kısımlardır ve bunlar silinir veya yok sayılır. İkinci grup, yeni bir çekirdek olarak etiketlenecek kısımdır. Üçüncü grup ise bağlı bileşenin tamamlanmamış bir parçasıdır ve yeni bir bağlı bileşen olarak yeniden işlenir. Üçüncü grup yoksa işlem tamamlanır.

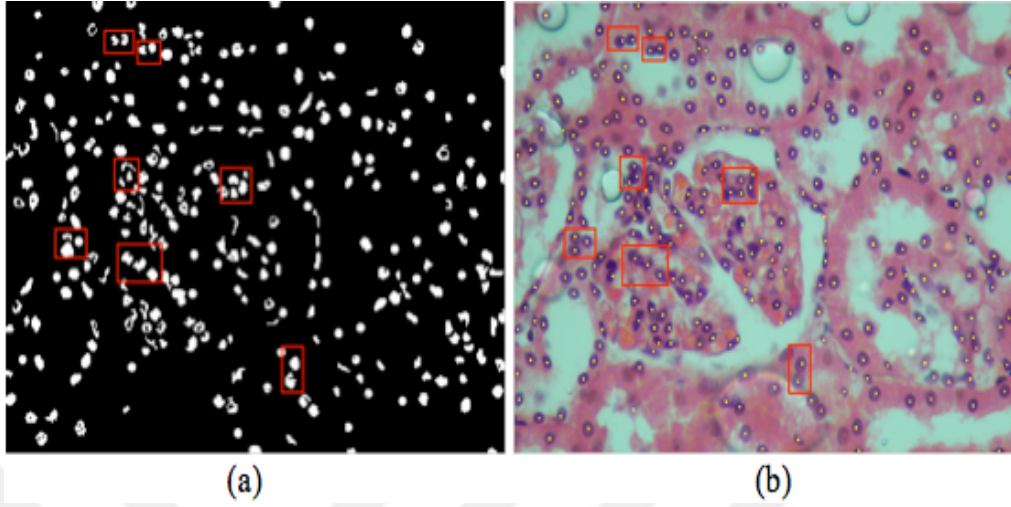
Şekil 3.15'te örtüşen beş sentetik dairesel şeklin önerilen örtüşme giderme algoritması tarafından ayrılmış sonuçları adım adım gösterilmektedir. Başlangıçta, ayırma sonuç görüntüsü boş (siyah) bir görüntüdür. Her bir adım sonunda, örtüşen bağlı bileşenden ayrılan ve yeni bir bağlı bileşen olarak etiketlenen parçalar sonuç görüntüsüne eklenmektedir. Şekil 3.15'te, (a) örtüşen şekilleri; (b) birinci adım sonunda güncellenmiş sonuç görüntüsünü; (c) birinci adımda tamamen ayıramamış parçayı (yeniden işlenmesi gereken parçayı); (d) ikinci adım sonunda güncellenmiş sonuç görüntüsünü; (e) ikinci adımda tamamen ayıramamış parçayı; (f) üçüncü adım sonunda güncellenmiş sonuç görüntüsünü; (g) üçüncü adımda tamamen ayıramamış parçayı; (h) dördüncü adım sonunda güncellenmiş sonuç görüntüsünü; (i) dördüncü adımda tamamen ayıramamış parçaları (j) dördüncü adımda tamamen ayıramamış parçalardan yeniden işlenmesine ihtiyaç duyulmayan parçanın silinmiş görüntüsünü; (k) beşinci adım sonrası oluşan, yeniden işlenmesine ihtiyaç duyulmayan parçaları; (l) beşinci adım sonunda güncellenmiş sonuç görüntüsünü göstermektedir.



Şekil 3.15. Örtüşen sentetik dairesel şekiller ve adım adım ayrılmış sonuçları

Önerilen algoritmanın Şekil 3.3'teki böbrek doku imgesine uygulanması ile elde edilen bölütlenmiş ve örtüşen çekirdeklerin ayrılmış sonuçları Şekil 3.16'da gösterilmektedir. Burada bazı örtüşme ve ayrılmış sonuçlar dikdörtgenler içerisinde

işaretlenmiştir. Şekil 3.16(b)'de görüldüğü üzere, örtüşen çekirdekler başarıyla ayrılmıştır.



Şekil 3.16. Şekil 3.3'ün örtüşen çekirdeklerinin ayrılmış sonucu
(a) İkili sonuç görüntüsü (b) İşaretli sonuç imgesi

3.4. Parametrelerin Ayarlanması

Önerilen algoritmanın parametrelerini belirlemek için, bir bağlı bileşendeki pikseller Bölüm 3.1.5'te belirtilen bağlı bileşen etiketleme algoritması kullanılarak sayılır. Eşitlik (3.8)'deki A_i alanı n . bağlı bileşendeki piksellerin toplamı, yani nBB olarak etiketlenmiş piksel sayısına eşittir.

Örtüşen çekirdekler ve çekirdek olmayan noktalar, bölütleme sonuçlarının örnek ikili görüntülerinden manuel olarak çıkarılıp minimum ve maksimum alana sahip çekirdeklerin bağlı bileşeni seçilir. Bu çekirdeklerdeki pikseller sayılır ve sırasıyla Eşitlik (3.8)'de bulunan t_{min} ve t_{max} değerlerine atanır.

Değeri t_{min} değerinden küçük veya t_{max} değerinden büyük olan bağlı bileşenler örnek imgelerden manuel olarak çıkarılır. Kalan bağlı bileşenler sayılır ve bağlı bileşenlere ait toplam piksel sayısı hesaplanır. Toplam piksel sayısı bağlı bileşen sayısına bölünerek ortalama hücre alanı olan A_a belirlenir. Daire alan formülü $A_a = \pi r^2$; $r = \sqrt{A_a/\pi}$ kullanılarak, örtüşmeleri gidermek için çizilecek olan dairenin ortalama yarıçapı, r hesaplanır. Bunun yanında, eğer görüntü içerisinde az sayıda örtüşme varsa çekirdek alanları veri setinin medyanı kullanılarak da r hesaplanabilir. Ancak, görüntüdeki bileşenlerin yarısından fazlası örtüşüyorsa medyan doğru sonuç veremeyebilir.

Aynı piksel çözünürlüğündeki görüntünün yakından veya uzaktan elde edilmiş olması, parametre ayarlamasını etkilemektedir. Görüntü uzaklaştırılırsa çekirdek alanı ve yarıçap azalır, dolayısıyla t_{min} ve t_{max} değerlerinin de azaltılması gerekir. Görüntünün yakınlaştırılması durumunda çekirdek alanı ve yarıçap artar, bu nedenle t_{min} ve t_{max} değerlerinin de arttırılması gerekir. Büyütme, parametreler iyi ayarlandığında önerilen ayırma algoritmasının başarısını olumsuz etkilememektedir.

3.5. Kısıtlamalar

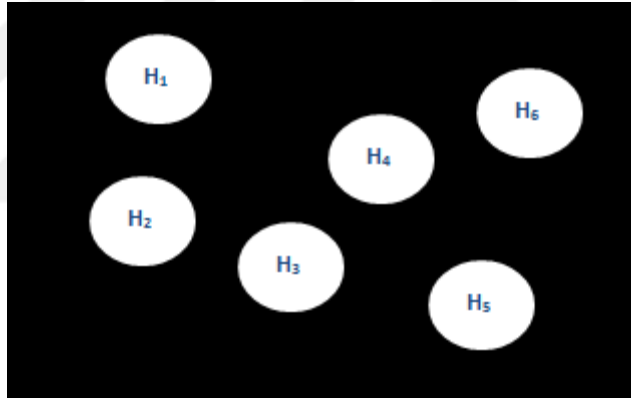
Histopatolojik dokular farklı doku yapılarından oluşur. Bu yapıları ortaya çıkarmak için doku örnekleri boyanır. Numunelere, kullanım amacına bağlı olarak farklı boyama teknikleri uygulanabilir. Histopatolojik imgeler, görüntüleme teknikleri kullanılarak boyanmış doku numunelerinden elde edilir. Görüntüdeki ilgili yapılar da görüntü bölütleme yöntemleriyle diğer yapılardan ayrılır. Bölütleme yöntemleri, boyama tekniğine ve ilgilenilen yapılara göre seçilir. Bu çalışmada kullanılan veri setindeki imgeler H&E ile boyanmış doku kesitlerinden elde edilmiş RGB görüntüleri olduğu için çekirdekleri diğer yapılardan ayırmak için renk tabanlı bölütleme yeterli olacaktır. Burada ilgili yapı, mavi renk tonlarında boyanmış hücre çekirdeğidir. Bu nedenle, iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan renk bazlı bölütleme algoritması olan K-Ortalama kullanılmıştır. Ancak, bölütleme bu yöntemle sınırlandırılmamıştır.

Yapıların örtüşmesi veya üst üste bindirilmesi durumunda ilgili yapıların analizi için sadece bölütleme yeterli değildir. Daha doğru bir analiz için örtüşen yapıların birbirinden ayrılmasına ihtiyaç duyulur. Bu çalışmada, örtüşen çekirdekler, önerilen ayırma algoritması uygulanarak birbirinden ayrılmıştır. Önerilen ayırma algoritması, ikili görüntüler üzerinde çalışmaktadır. Burada, çekirdekler genel olarak dairesel şekilde olduğundan dairenin geometrik formülleri kullanılmıştır. Eğer yapılar dairesel şekilde değilse, işlemler başarılı olamayabilir. Bu durumda, dairenin geometrik formülleri yerine ilgili yapıların geometrik formülleri kullanılmalıdır.

4. HÜCRE-GRAF MODELİ

Doku veya hücrenin hasar görmesi durumunda, hücreler arasındaki sinyalleşme ve ilişkiler de bozulabilir. Bununla beraber hücrelerin birbirine göre lokasyonları da değişebilir. Bu değişimler analiz edilerek doku hakkında oldukça önemli bilgiler elde edilebilir. Bu yüzden, hücrelerin lokasyon ve ilişkilerini inceleyen bir çok BDT sunulmuştur [27,48,61,62]. Bu lokasyon bilgileri kullanılarak oluşturulan hücre-graf modellerinden çeşitli metrikler çıkarılır. Literatürde farklı metrikler kullanarak dokuları sınıflandıran bir çok çalışma bulunmaktadır [22,27,48,49,76–78].

Bir dokunun hücre-graf modeli, hücreler arasındaki mesafeye; hücrenin kendisine en yakın k-hücre ile bağ kurmasına; Voronoi diyagramına; Delaunay üçgenleştirmesine; graf renklendirmeye göre oluşturulabilir. Şekil 4.1’de doku hücre dağılımını gösteren temsili bir görüntü gösterilmektedir.

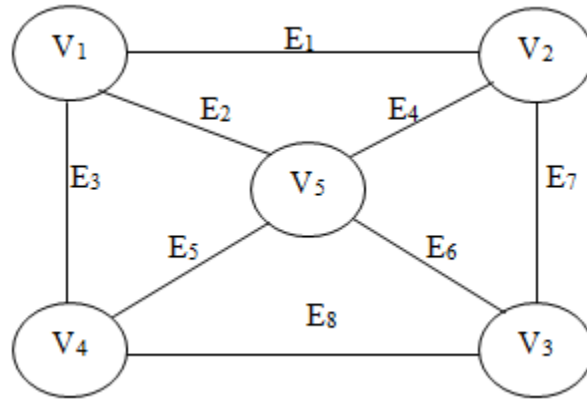


Şekil 4.1. Doku hücre dağılımını gösteren temsili bir görüntü

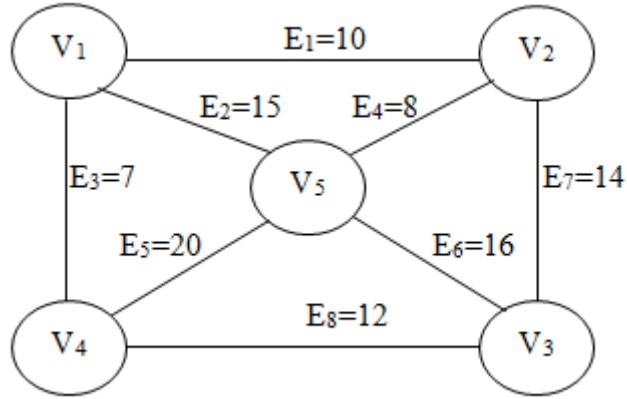
4.1. Graf Teorisine Giriş

Bir graf temel olarak düğüm ve kenarlardan oluşur. G graf, V düğüm ve E de kenarlar olmak üzere $G=(V,E)$ şeklinde gösterilir. Bir graf yönlü veya yönsüz olabilir. Yönsüz bir grafta V_1 den V_2 'ye E_1 olarak adlandırılan bir kenar varsa bu aynı zamanda V_2 den de V_1 'e E_1 olarak adlandırılan bir kenar (aynı kenar) olduğunu gösterir. Yönlü bir grafta ise her bir kenar ayrı belirtilmelidir. V_1 den V_2 'ye E_{1-2} olarak adlandırılan bir kenar mevcutken, V_2 'den de V_1 'e de bir kenar var ise bu E_{2-1} diye ayrı bir kenar olarak tanımlanır. Kenarlar da ağırlıklı veya ağırlıksız olabilirler. Ağırlıksız kenar sadece düğümler arasında bir bağlantı olduğunu gösterir. Ağırlıklı

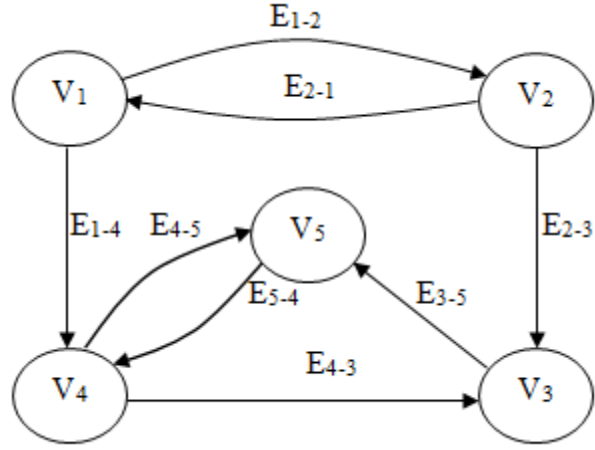
kenar ise iki düğüm arasında bağlantı olduğunu ve bu bağlantının ağırlığının (maliyetinin) ne olduğunu gösterir. Kenarların ağırlıkları, grafın kullanım amacına göre mesafe, direnç ya da başka bir anlam ifade edebilir. Her bir düğümün bir derecesi vardır. Düğümün derecesi düğümün sahip olduğu kenar sayısını gösterir. Graf içinde düğüm derecesi 1 (bir) olan sonlanma düğümler ve düğüm dereceleri 0 (sıfır) olan izole düğümler olabilir [79–81]. Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6’da farklı graf örnekleri gösterilmektedir.



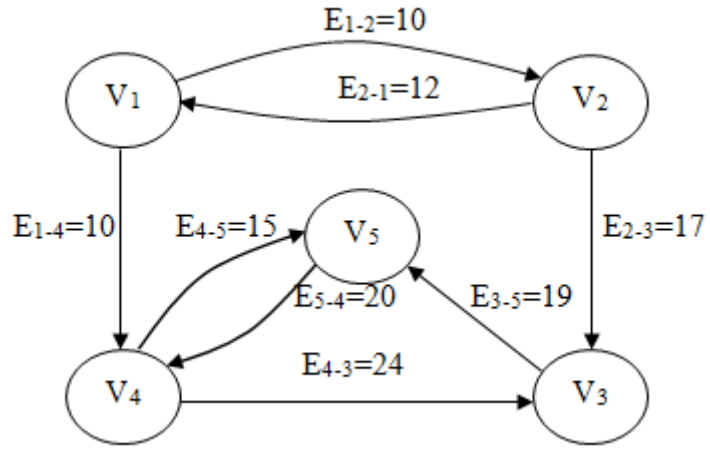
Şekil 4.2. Yönsüz ve ağırlıksız bir graf



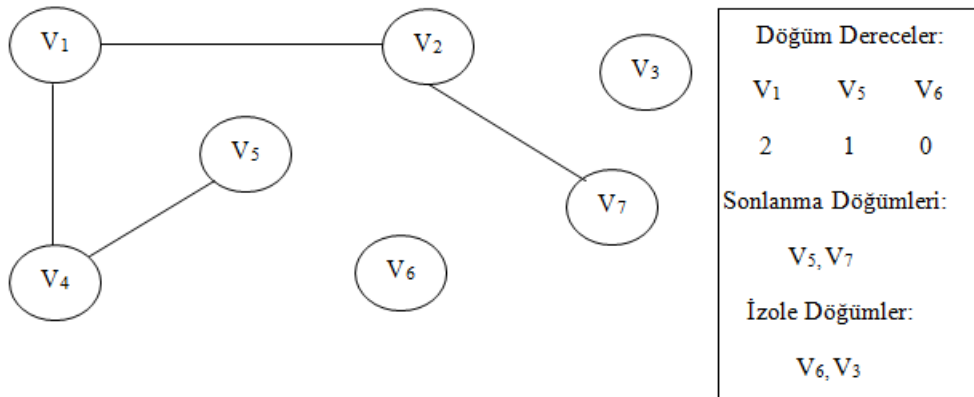
Şekil 4.3. Yönsüz ve ağırlıklı bir graf



Şekil 4.4. Yönlü ve ağırlıksız bir graf



Şekil 4.5. Yönlü ve ağırlıklı bir graf

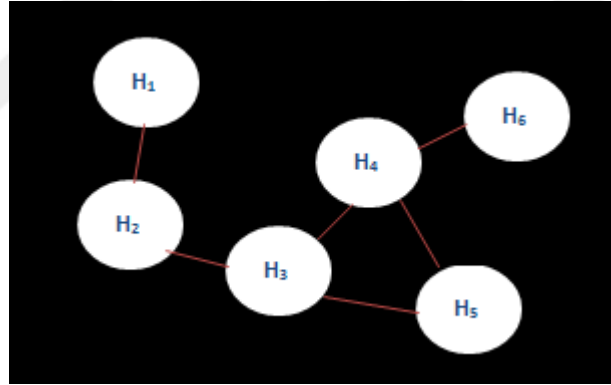


Şekil 4.6. Sonlanma ve izole düğümleri olan bir graf

Doku imgesi içerisindeki hücre çekirdekleri düğüm kabul edilerek oluşturulan graf modellerine hücre-graf modeli denir.

4.2. Mesafeye Göre Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması

Bu modelleme yönteminde, dokunun hücre-graf modelini oluşturmak için bir eşik değeri belirlenir. Eğer iki hücre arasındaki mesafe bu eşik değerinden az ise bu iki hücre arasında bir bağ kurulur. Buradaki eşik değeri imgenin elde ediliş şekline ve imgenin yapısına göre değişebilir. Çözünürlüğü yüksek olan bir imgenin eşik değeri, çözünürlüğü az olana göre daha yüksek olabilir. Aynı zamanda bu eşik değeri dokunun yapısına göre de değişebilir. Yoğun hücre yapısına sahip olan bir dokuda bu değer daha az olabilir. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun, H_1 ile H_2 , H_2 ile H_3 , H_3 ile H_4 , H_3 ile H_5 , H_4 ile H_5 , ve H_4 ile H_6 hücreleri arasındaki mesafenin seçilen eşik değerinden az olduğu varsayılarak, oluşturulmuş örnek bir hücre-graf modeli Şekil 4.7’te gösterilmektedir.

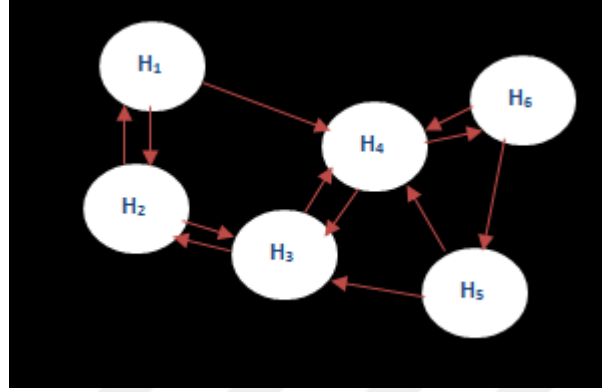


Şekil 4.7. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun hücreler arasındaki mesafeye göre oluşturulmuş bir hücre-graf modeli

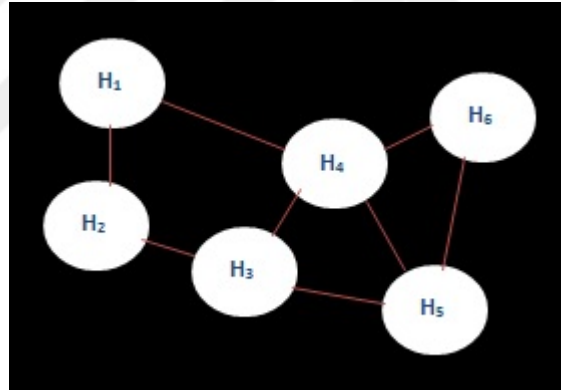
4.3. Komşuya Göre Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması

Bu modelleme yönteminde, her hücre kendisine en yakın k hücre ile bağ kurar. Burada i . hücreden j . hücreye bir bağ kurulmuşsa, bu bağ şartlar sağlanırsa, yani j . hücre i . hücreye en yakın k hücreden biri iken i . hücre de j . hücreye en yakın k hücreden biri ise, bu bağ tekrar kullanılabilir. Dolayısıyla iki hücre arasında iki yönlü bağ kurulabilir. Şekil 4.8’de, Şekil 4.1’deki hücre dağılımı gösterilen dokunun hücrenin kendisine en yakın 2-hücre ile bağ kurmasına göre oluşturulmuş hücre-graf

modeli ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir. Şekil 4.9’da ise tekrarlı bağlantıların sadeleştirilip tek bağlantı haline getirilmesiyle elde edilen hücre-graf modeli gösterilmektedir. Şekil 4.8 ve Şekil 4.9’da görüldüğü gibi H_1 ’den H_2 ’ye bir bağ kurulmuş ve bu bağ aynı zamanda H_2 ’den H_1 ’e bir bağ olarak da kullanılmıştır.



Şekil 4.8. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun hücrenin kendisine en yakın 2-hücre ile bağ kurmasına göre oluşturulmuş ayrıntılı hücre-graf modeli

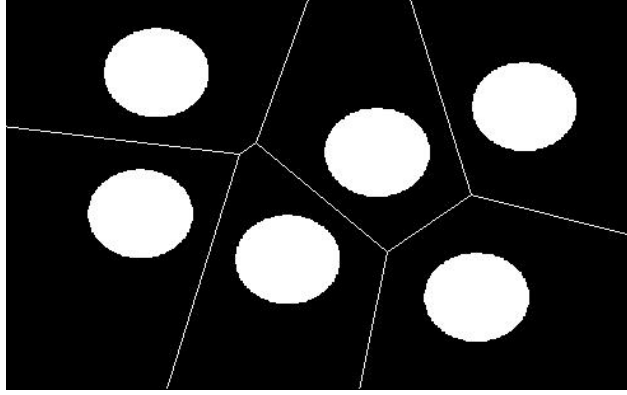


Şekil 4.9. Şekil 4.1’de hücre dağılımı gösterilen dokunun hücrenin kendisine en yakın 2-hücre ile bağ kurmasına göre oluşturulmuş hücre-graf modeli

4.4. Voronoi ve Delaunay Hücre-Graf Modeli

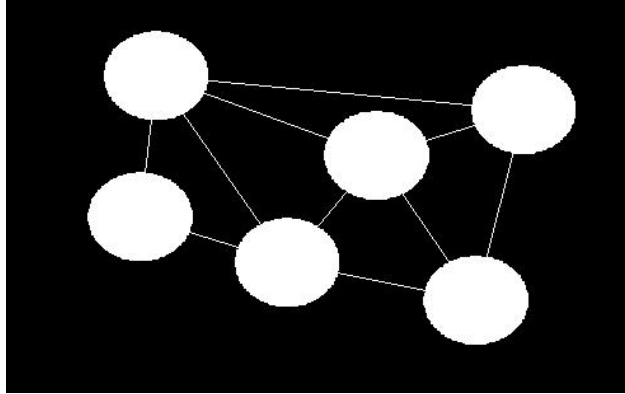
Voronoi diyagramı N noktalı bir düzlemin, çokgenlere bölünmesiyle oluşturulur. Düzlemdeki noktalara üretim noktaları denir ve her çokgenin bir üretim noktası vardır. Bir çokgendeki her lokasyon, diğer üretim noktalarına oranla içerisinde bulunduğu çokgenin üretim noktasına daha yakındır. Bir Voronoi diyagramı bazen bir Dirichlet mozaik olarak da bilinir. Diyagramdaki alanlara Dirichlet bölgeleri, Thiessen politopları veya Voronoi poligonları denir [82]. Doku imgesindeki hücre çekirdeklerinin üretim noktası olarak kabul edilmesiyle oluşturulan hücre-graf modeline Voronoi hücre-graf modeli denir. Şekil 4.1’de hücre

dağılımı gösterilen temsili dokunun Voronoi hücre-graf modeli Şekil 4.10'da gösterilmektedir.



Şekil 4.10. Şekil 4.1'de hücre dağılımı gösterilen dokunun Voronoi hücre-graf modeli

Delaunay üçgenlemesinde düzlemdeki her nokta bir üçgene ait olacak şekilde üçlü noktalar alınarak üçgenler oluşturulur. Üçgen oluşturulurken, üçgen noktalarından geçen çemberin içerisinde başka bir noktanın olmaması gerekir. R^2 'deki Delaunay üçgenlemesi ve Voronoi diyagramı birbirleri ile dualdır [83,84]. Şekil 4.1'de hücre dağılımı gösterilen dokunun Delaunay hücre-graf modeli Şekil 4.11'de gösterilmektedir.



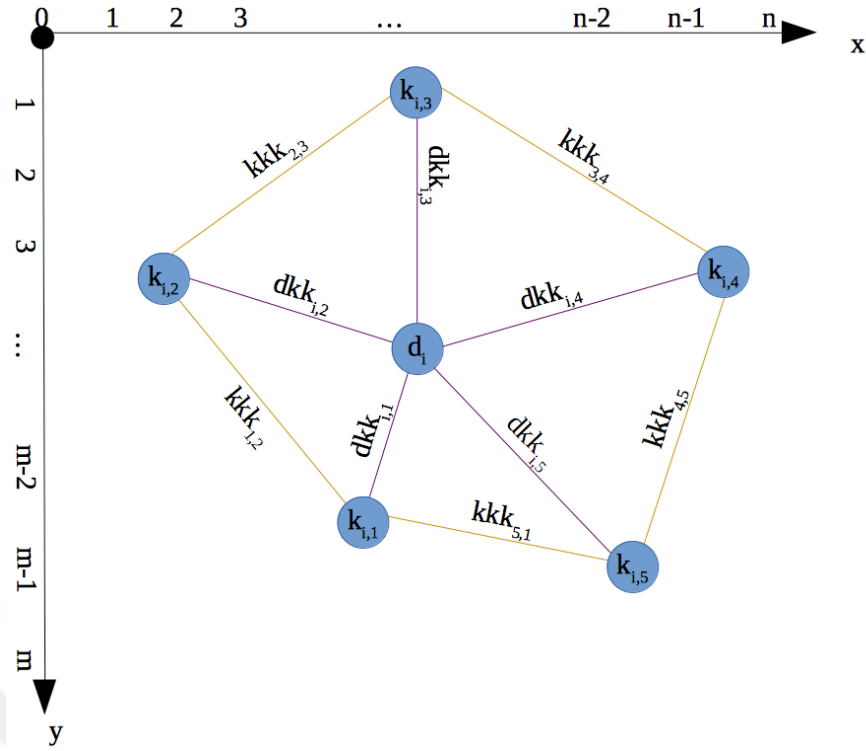
Şekil 4.11. Şekil 4.1'de hücre dağılımı gösterilen dokunun Delaunay hücre-graf modeli

5. DAİRESEL KOMŞULUK HÜCRE-GRAF MODELİ

Hücre ve komşuları arasındaki ilişki özellikle parankrin ve otokrin sinyalleşmede kritik öneme sahiptir. Bu durumda hücreler arasındaki dairesel komşuluk diğer kriterlere oranla daha çok önem arz etmektedir, çünkü Şekil 1.11’de de görüldüğü üzere salgılanan sinyal gezinirken çevredeki ilgili herhangi bir hücre tarafından ekspres edilebilir. Buna rağmen, bildiğimiz kadarıyla, hücreler arasındaki komşuluk ilişkisini dairesel olarak inceleyen bir BDT sistemi henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada, hücreler arasındaki komşuluk ilişkisini dairesel olarak inceleyen yeni bir yakınlık grafi olan dairesel komşuluk grafi geliştirilmiştir. Ayrıca, imge analizi için bu graftan çıkarılabilecek en az 187 özellik sunulmaktadır.

5.1. Dairesel Komşuluk Hücre-Graf Modeli Oluşturma

Histopatolojik doku imgelerinin analizi için geliştirilen Dairesel Komşuluk Hücre-Grafı (DKHG), hücre çekirdekleri düğüm kabul edilerek oluşturulur. Her bir hücre çekirdeğinin dairesel komşuları bulunarak hücre-komşu grafi oluşturulur. Bunun yanında, her bir hücrenin komşuları da birbirine bağlanarak komşu-komşu grafi oluşturulur. Bir DKHG’nin 2 boyutlu piksel koordinat sistemi üzerindeki temsili görüntüsü Şekil 5.1’te gösterilmektedir. Burada, d düğüm, i düğüm numarası, d_i i . düğüm, $k_{i,j}$ i . düğümün j . komşusu, $dkk_{i,j}$ i . düğümü $k_{i,j}$ komşusuna bağlayan kenar, $kkk_{m,n}$ $k_{i,m}$ komşu düğümünü $k_{i,n}$ komşu düğümüne bağlayan kenarı temsil etmektedir.



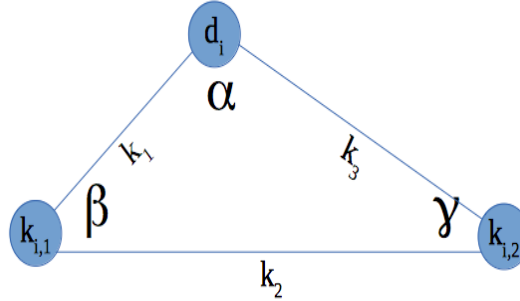
Şekil 5.1. d_i düğümü için temsili bir DKHG

DKHG modelini oluşturabilmek için düğümlerin komşuları belirlenirken bazı koşulların sağlanması gerekmektedir. Aşağıda bu koşullar adım adım açıklanmaktadır.

Adım-1: DKHG modeli oluşturulmamış bir d_i düğümü, merkezi düğüm olarak seçilir ve bu düğümün DKHG modeli oluşturulmaya başlanır.

Adım-2: d_i düğümünün en yakın komşusu belirlenir, ve $k_{i,1}$ olarak etiketlenir. Kalan aday komşu düğümler içerisinde $k_{i,1}$ düğümüne en yakın olan düğüm bulunur ve $k_{i,2}$ olarak etiketlenir. Bu düğümü seçerken dairesel ilerlemeyi garantileyebilmek için Şekil 5.2’de gösterilen β açısı $\beta \leq 90^\circ$ koşulunu sağlaması gerekmektedir, aksi durumda kontrolsüz ilerlemeden dolayı DKHG oluşturulamayabilir. β ’nin hesaplanması için Eşitlik (5.1)’de gösterildiği üzere kosinüs teoremi kullanılır. Burada k_1 d_i merkezi düğümünden $k_{i,1}$ komşu düğümüne; k_2 $k_{i,1}$ komşu düğümünden $k_{i,2}$ komşu düğümüne; k_3 $k_{i,2}$ komşu düğümünden d_i merkezi düğümüne olan kenarlardır. Bu koşulları sağlayan ve $k_{i,1}$ komşu düğümüne en yakın olan düğüm ikinci komşu $k_{i,2}$ olarak etiketlenir. Aynı mesafede birden fazla en yakın komşu varsa koşulları bozmayan herhangi biri alınabilir. Bu durumda, seçilen düğüm d_i merkezi düğümüne yaklaştıkça komşuluk çemberi daraltılmış; merkezi düğümünden

uzaklaştıkça genişletilmiş olur. Daha anlamlı bir grafın oluşturulabilmesi açısından, hücre yoğunluğunun fazla olduğu imge setinde d_i merkezi düğümüne yakın komşunun; hücre yoğunluğunun az olduğu imge setinde d_i merkezi düğümüne uzak komşunun alınması uygun olacaktır.



Şekil 5.2. DKHG'yi oluşturmak için d_i merkezi düğümünün ikinci komşusunun seçimi için temsili üçgen

$$\beta = \cos^{-1} \left(\frac{k_1^2 + k_2^2 - k_3^2}{2 * k_1 * k_2} \right) \quad (5.1)$$

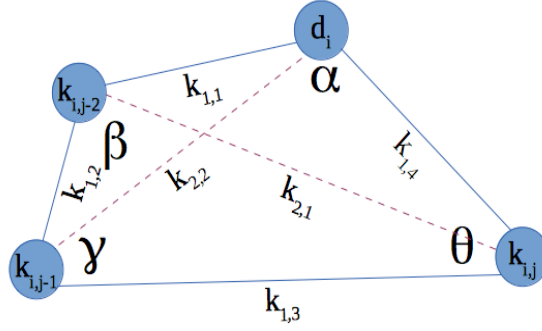
Adım-3: Kalan düğümler içerisinde d_i merkezi düğümünün sonraki komşusu tespit edilir.

Adım-3.1: d_i merkezi düğümünün sonraki komşusunun tespiti için dörtgen koşulunun sağlanması gerekmektedir. d_i merkezi düğümü, $k_{i,j-2}$ ve $k_{i,j-1}$ son iki komşu ile aday komşu $k_{i,j}$ dörtgenin köşeleri olmak üzere, mevcut ilerleme yönü olan saat yönü veya saat yönünün tersi yönde dörtgen oluşturulur.

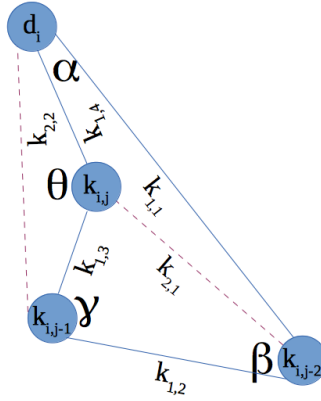
Şekil 5.3'te gösterildiği gibi dörtgenin köşegenleri kesişirse, dörtgenin açılarının Eşitlik (5.2)'deki koşulu sağlamaları gerekmektedir. Ancak, Şekil 5.4'te gösterildiği gibi dörtgenin köşegenleri kesişmezse, dörtgenin açılarının Eşitlik (5.3)'deki koşulu sağlamaları gerekmektedir. Dörtgenin açıları, köşegenler göz önünde tutularak ve Eşitlik (5.1)'deki denklemden yararlanılarak Eşitlik (5.4)-(5.7)'deki gibi hesaplanır. Şekil 5.3 ve Şekil 5.4'te, $k_{1,1}$ d_i merkezi düğümünden $k_{i,j-2}$ sondan ikinci komşuya; $k_{1,2}$, $k_{i,j-2}$ sondan ikinci komşudan $k_{i,j-1}$ sonuncu komşuya; $k_{1,3}$, $k_{i,j-1}$ sonuncu komşudan $k_{i,j}$ aday komşuya; $k_{1,4}$ de $k_{i,j}$ aday komşudan d_i merkezi düğümüne olan kenarlar ve $k_{2,1}$, $k_{i,j-2}$ sondan ikinci komşudan $k_{i,j}$ aday komşuya; $k_{2,2}$ ise $k_{i,j-1}$ son komşudan d_i merkezi düğümüne olan köşegenler olmak üzere, $\alpha = \angle k_{i,j} d_i k_{i,j-2}$; $\beta = \angle d_i k_{i,j-2} k_{i,j-1}$; $\gamma = \angle k_{i,j-2} k_{i,j-1} k_{i,j}$; $\theta = \angle k_{i,j-1} k_{i,j} d_i$.

$$\alpha + \beta + \gamma + \theta = 360^\circ \quad (5.2)$$

$$\theta = \alpha + \beta + \gamma \quad (5.3)$$



Şekil 5.3. DKHG'yi oluştururken d_i 'nin ilk komşudan sonraki komşularını belirlemek için köşegenleri kesişen temsili bir dörtgen



Şekil 5.4. DKHG'yi oluştururken d_i 'nin ilk komşudan sonraki komşularını belirlemek için köşegenleri kesişmeyen temsili bir dörtgen

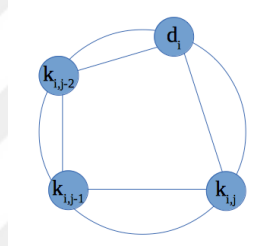
$$\alpha = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,1}^2 + k_{1,4}^2 - k_{2,1}^2}{2 * k_{1,1} * k_{1,4}} \right) \quad (5.4)$$

$$\beta = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,1}^2 + k_{1,2}^2 - k_{2,2}^2}{2 * k_{1,1} * k_{1,2}} \right) \quad (5.5)$$

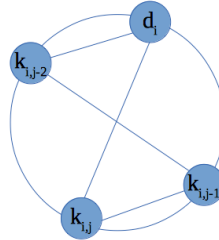
$$\gamma = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,2}^2 + k_{1,3}^2 - k_{2,1}^2}{2 * k_{1,2} * k_{1,3}} \right) \quad (5.6)$$

$$\theta = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,3}^2 + k_{1,4}^2 - k_{2,2}^2}{2 * k_{1,3} * k_{1,4}} \right) \quad (5.7)$$

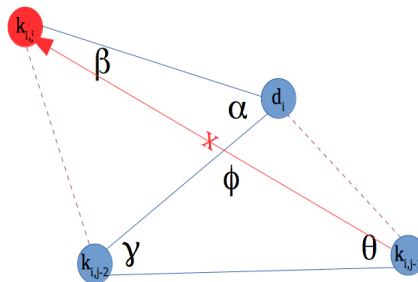
Dörtgenin tanjant dörtgeni veya Şekil 5.5'teki gibi dairesel dörtgen olması zorunluluğunun olmamasıyla beraber, bu durumlar birer özellik olarak kullanılabilir. Ancak Şekil 5.6 ve Şekil 5.7'deki gibi dörtgenin kenarlarının kesişmesi Eşitlik (5.2)'deki kuralı ihlal ettiğinden DKHG modelinin oluşması engellenmiş olur. Şekil 5.6'daki gibi kenar katlama ve Şekil 5.7'deki gibi kenar kesişimi durumlarında, α d_i merkezi düğümünün açısı olmak üzere $\alpha + \beta + \gamma + \theta + 2 * \phi = 360^\circ$ ve $\alpha + \beta + \gamma + \theta < 360^\circ$. d_i 'nin DKHG dairesi içerisinde kalmasını sağlayabilmek için Şekil 5.7'de de kırmızı çizgi ile gösterildiği gibi bu açı değerlerine sahip kenar kesişimlerinin engellenmesi gerekir. Ancak, Adım-3.1'i ihlal eden Şekil 5.8'de görüldüğü üzere α açısı d_i merkezi düğümünün açısıyken $\alpha + \beta + \gamma + \theta < 360^\circ$ ve $\alpha = \beta + \gamma + \theta$ ise $\alpha = 360^\circ - \alpha$ olarak güncellenir.



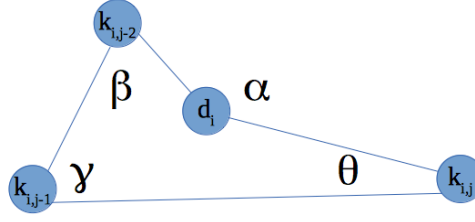
Şekil 5.5. Dairesel bir dörtgen



Şekil 5.6. Katlanmış veya 3B bir dörtgen

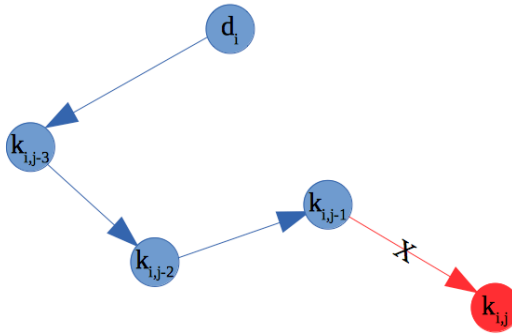


Şekil 5.7. Kenarları kesişen bir dörtgen

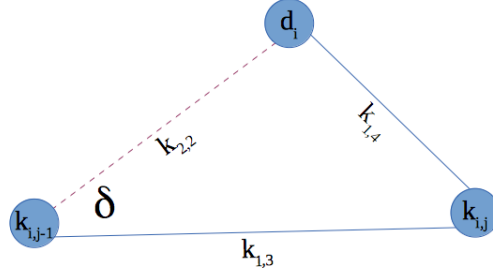


Şekil 5.8. Bir köşegeni dışarda olan bir dörtgen

Adım-3.2: İkinci adımdan itibaren komşuları bulma ve oluşturma yönü tüm komşu-komşu kenarlar için aynı yönde olmalıdır. Eğer birinci komşudan ikinci komşuya giden kenar saat yönünde ise bundan sonraki tüm, önceki komşudan sonraki komşuya olan kenarlar saat yönünde; birinci komşudan ikinci komşuya giden kenar saat yönünün tersi yönde ise bundan sonraki tüm, önceki komşudan sonraki komşuya olan kenarlar saat yönünün tersi yönde olmalıdır. Eğer Şekil 5.9’da kırmızı çizgi ile gösterildiği gibi $k_{i,j-1}$ ’den $k_{i,j}$ ’ye giden bir kenar ilerleme yönünün tersi yönde olursa komşu bulma ve kenar oluşturma kontrolden çıkabilir ve bu durum DKHG modelinin oluşturulmasına engel olabilir. Şekil 5.9’da komşu-komşu kenarlar saat yönünün tersi yönde ilerlerken son aday kenar saat yönünde ilerlemektedir. Bu durumun önüne geçmek için, Şekil 5.10’daki δ açısı Eşitlik (5.1)’den yararlanılarak Eşitlik (5.8)’deki gibi hesaplanır ve $\delta \leq 90^\circ$ olmalıdır. $\delta \leq 90^\circ$ olması durumunda da ilerleme yönü ihlal edilebilir, böyle bir durumda kenarlar kesişmiş olur. Ancak, bu durum önceki adımlarda kontrol edildiğinden engellenmiş olacaktır.



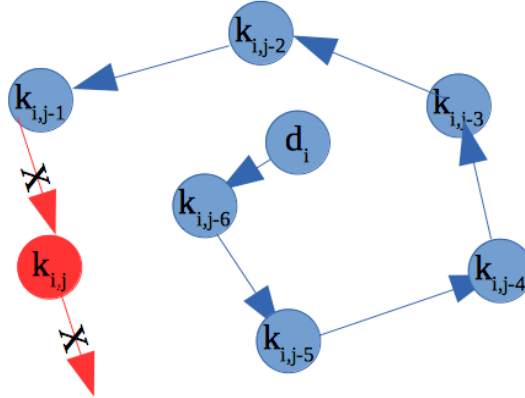
Şekil 5.9. Saat yönünün tersi yönde ilerleyen bir dairesel komşuluk grafi ve ilerleme yönünü ihlal eden bir kenar



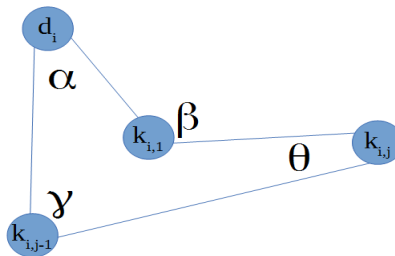
Şekil 5.10. DKHG ilerleme yönü kontrol açısını gösteren temsili bir üçgen

$$\delta = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,3}^2 + k_{2,2}^2 - k_{1,4}^2}{2 * k_{1,3} * k_{2,2}} \right) \quad (5.8)$$

Adım-4: DKHG modelinin Şekil 5.11'deki gibi ikinci veya daha fazla çevrime geçmesini engellemek için Şekil 5.12'de gösterilen açılar $\beta \neq \alpha + \gamma + \theta$ olması gerekir. Burada β merkezi düğümün ilk komşusunun açısıdır.



Şekil 5.11. İkinci tura geçmiş bir dairesel ilerleme



Şekil 5.12. İkinci tura geçişi tespit etmek için kullanılan açılar gösteren bir dörtgen

Adım-5: Eğer tüm koşulları sağlayan bir düğüm varsa Adım-3'ten devam edilir, yoksa işlem gören merkezi düğüm için komşu arama işlemi tamamlanmış olur. Son olarak, eğer tüm koşullar sağlanıyorsa komşu-komşu DKHG'si için ilk ve son komşular birbirine bağlanır. Bu durumda, eğer son ve ilk düğüm aynı ise zaten bağlantı kurulmuş olup bu düğüm kapalı bir dairesel komşuluğa sahip olur. İlk ve son düğüm aynı olmasına rağmen iki defa sayıldığından bu düğümün derecesi komşu sayısından bir fazla olacaktır. Bu bir özellik olarak fazla tutulabilir yada derecesi bir azaltılabilir.

Adım-6: Eğer DKHG'si oluşturulmamış bir düğüm varsa Adım-1'e gidilir, yoksa tüm düğümlerin DKHG'si oluşturulmuş olduğundan işlem sonlandırılır.

Dikkat: Dörtgen açı hesaplamaları için Eşitlik (5.4)-(5.7)'deki kosinüs teorisi denklemleri yerine Eşitlik (5.9)-(5.12)'deki dörtgen açı hesaplama formülleri kullanılırsa, kenar kesişimleri katlanmış kenarlar veya 3B dörtgen olarak algılanabilir. Bu durumda, Şekil 5.6 ve Şekil 5.7'deki durumlar engellenemeyebilir ve DKHG oluşturma koşulları da sağlanamayabilir.

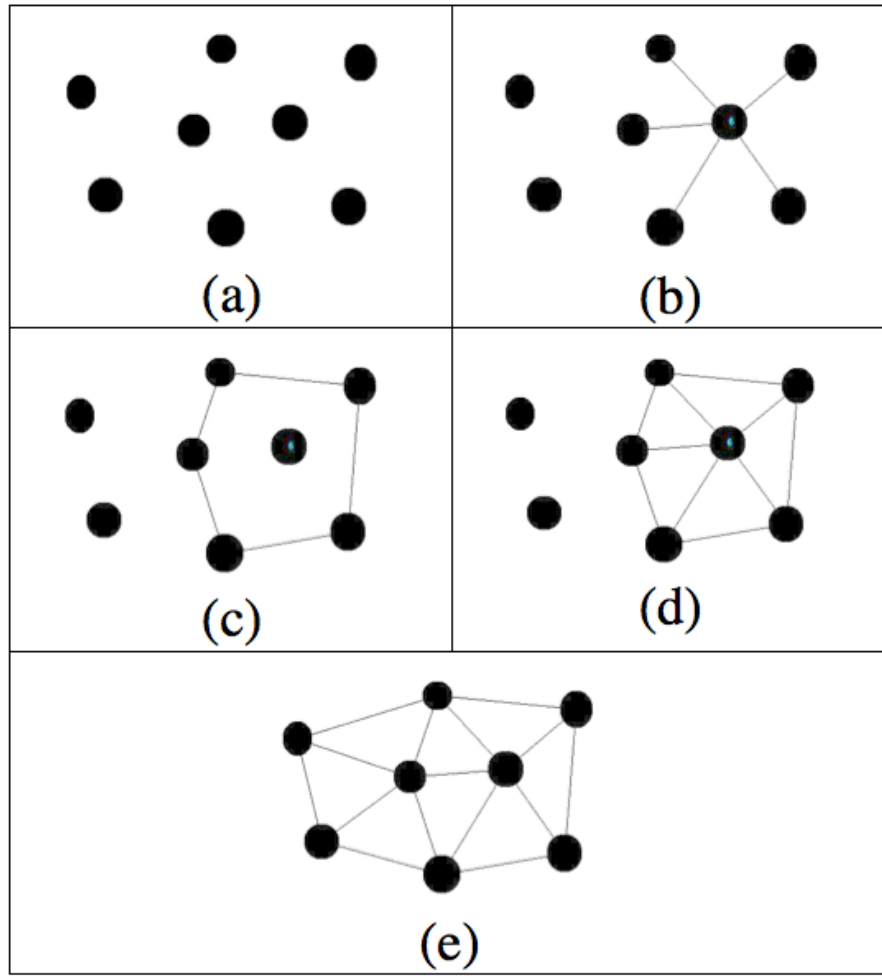
$$\alpha = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,1}^2 + k_{1,4}^2 - k_{1,2}^2 - k_{1,3}^2}{2*(k_{1,1}*k_{1,4} + k_{1,2}*k_{1,3})} \right) \quad (5.9)$$

$$\beta = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,1}^2 + k_{1,2}^2 - k_{1,3}^2 - k_{1,4}^2}{2*(k_{1,1}*k_{1,2} + k_{1,3}*k_{1,4})} \right) \quad (5.10)$$

$$\gamma = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,2}^2 + k_{1,3}^2 - k_{1,1}^2 - k_{1,4}^2}{2*(k_{1,2}*k_{1,3} + k_{1,1}*k_{1,4})} \right) \quad (5.11)$$

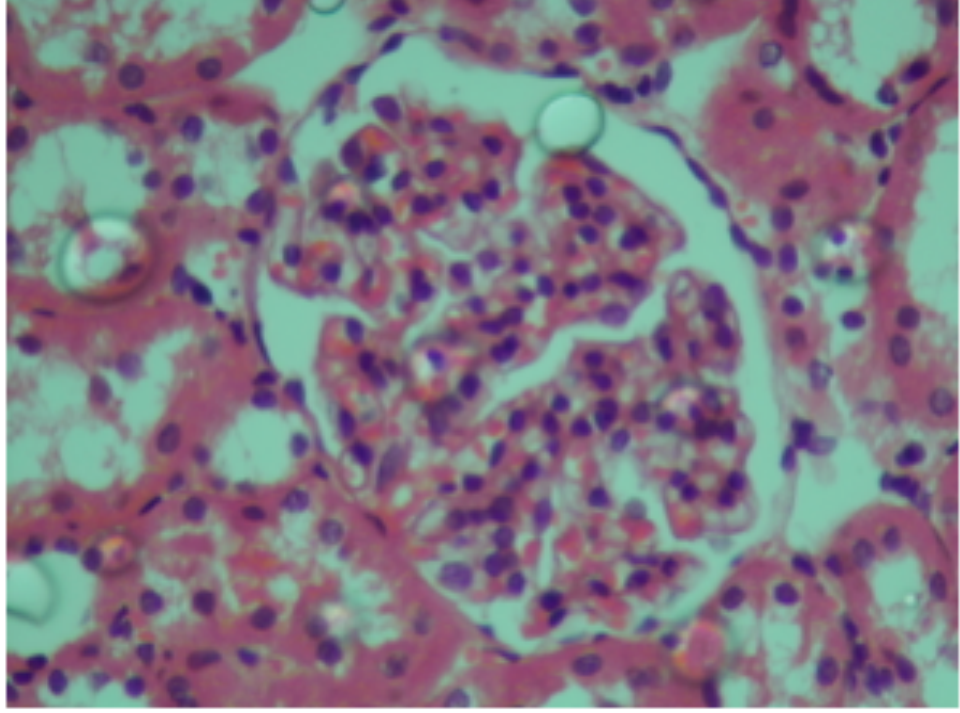
$$\theta = \cos^{-1} \left(\frac{k_{1,3}^2 + k_{1,4}^2 - k_{1,1}^2 - k_{1,2}^2}{2*(k_{1,3}*k_{1,4} + k_{1,1}*k_{1,2})} \right) \quad (5.12)$$

Sentetik bir görüntü ve histopatolojik bir doku imgesinin Dairesel Komşuluk Hücre-Graf modelleri sırasıyla Şekil 5.13 ve Şekil 5.14'te gösterilmektedir.



Şekil 5.13. Sentetik bir görüntünün DKHG modeli

(a) Görüntüdeki düğümler. (b) Altıncı düğümün merkezi düğüm-komşu DKHG modeli. (c) Altıncı düğümün komşu-komşu DKHG modeli. (d) Altıncı düğümün tüm DKHG modeli. (e) Tüm görüntünün DKHG modeli.



(a)



(b)

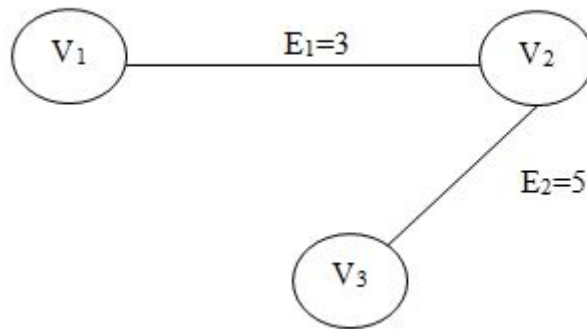
Şekil 5.14. Histopatolojik bir doku imgesinin DKHG modeli
(a) Histopatolojik doku imgesi. (b) İmgenin DKHG modeli.

6. HÜCRE-GRAF MODELİNDEN ÖZELLİK ÇIKARMA

Histopatolojik doku imgesinden bileşen tabanlı ya da modelleme tabanlı özellik çıkarılabilir. Bileşen tabanlı özellik çıkarmada doku içerisindeki yağlanma alanları [32,33], hücreler [33], bağ dokuları gibi yapılar tespit edilir ve ilgili yapıların sayısı [36], genişliği, uzunluğu, yığılma alanları [30,31] gibi özellikleri çıkarılarak nicel veriler elde edilir. Modelleme tabanlı özellik çıkarmada, imgeyi temsil edebilecek yeni bir model oluşturulur. Bir imge modelleme yöntemi olan hücre-graf modelinde, imge içerisindeki hücre veya hücre çekirdekleri grafın düğümleri kabul edilip bu düğümler arasında bağ kurulur ve imgenin hücre-graf modeli oluşturularak bu modelden çeşitli özellikler çıkarılır.

Histopatolojik bir imgenin hücre-graf modelinden çıkarılabilecek özellikler, her bir hücrenin hücre-graf modelinden çıkarılan lokal özellikler ve tüm imgenin hücre-graf modelinden çıkarılan global özellikler olmak üzere iki şekilde kategorize edilebilir. Ayrıca, lokal özellikler de merkezi düğümün lokal özellikleri ve merkezi düğümün komşularının lokal özellikleri şeklinde iki gruba ayrılabilir. Komşu-komşu arasındaki ilişkilerden çıkarılan bazı özellikler gibi, buradaki özelliklerin bir kısmı sadece önerdiğimiz dairesel komşuluk graf modelinden elde edilebilmektedir.

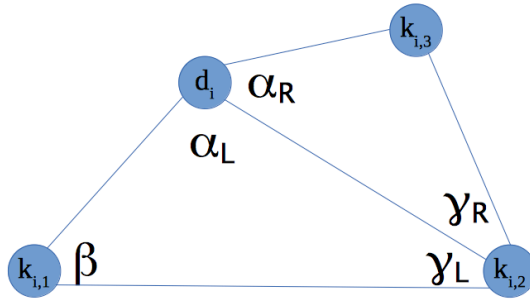
Hücre-graf modelinden özellikler çıkarılırken düğümler arasındaki yol bilgisi mesafe veya kenar türünden ifade edilebilir. Şekil 6.1'deki gibi bir grafta V_1 'den V_3 'e giden yolun mesafe türünden değeri E_1 ve E_2 'nin ağırlıklarının toplamı ($3+5$) olan 8'e eşittir. Yolun kenar türünden değeri ise V_1 'den V_3 'e giderken üzerinden geçilen kenar (E_1 ve E_2) sayısı olan 2'dir.



Şekil 6.1. Bir graftaki yolun mesafe ve kenar türünden değerleri için örnek bir graf

6.1. Merkezi Düğüm Komşularının Lokal Özellikleri

Merkezi düğüm komşularının lokal özellikleri merkezi düğüm ile düğümün komşuları arasındaki ilişkiyi inceler. Bu özellikler mesafe ve açı tabanlı olarak düğümün tüm komşuları için hesaplanır. Bu özelliklerin hesaplanmasında dört tane açı kullanılmaktadır. Bu açılar Şekil 6.2’de görüldüğü üzere α_R merkezi-sağ, α_L merkezi sol, γ_R komşu-sağ, γ_L komşu-sol açılardır. Komşuların lokal özellikleri aşağıda açıklanmaktadır.



Şekil 6.2. Merkezi ve komşu açılar

Ortalama merkezi açı, sağ ve sol merkezi açıların ortalamasıdır.

Büyük merkezi açı, sağ ve sol merkezi açılardan büyük olanıdır.

Küçük merkezi açı, sağ ve sol merkezi açılardan küçük olanıdır.

Ortalama komşu açı, sağ ve sol komşu açıların ortalamasıdır.

Büyük komşu açı, sağ ve sol komşu açılardan büyük olanıdır.

Küçük komşu açı, sağ ve sol komşu açılardan küçük olanıdır.

Ortalama komşu uzaklığı, mevcut komşunun kendisinden önceki ve sonraki komşulara olan uzaklıklarının ortalamasıdır.

Uzaktaki komşu uzaklığı, mevcut komşunun kendisinden önceki ve sonraki komşulardan kendisine daha uzak olan komşuya olan uzaklığıdır.

Yakındaki komşu uzaklığı, mevcut komşunun kendisinden önceki ve sonraki komşulardan kendisine daha yakın olan komşuya olan uzaklığıdır.

Merkeze uzaklık, mevcut komşunun merkezi düğüme olan uzaklığıdır.

6.2. Merkezi Düğümün Lokal Özellikleri

Merkezi düğümün lokal özellikleri imge içerisindeki her bir düğüme (hücreye) ait olan aşağıdaki özelliklerdir.

Düğüm tabanlı dış merkezlilik, tüm graf içerisinde düğümün kendisinden en uzaktaki düğüme en az düğüm atlayarak gidebildiği yolda bulunan düğüm sayısıdır.

Mesafe tabanlı dış merkezlilik, tüm graf içerisinde düğümün kendisinden en uzaktaki düğüme en kısa mesafeden gidebildiği yolun toplam mesafesidir.

Çevre, komşular arasındaki mesafelerin toplamıdır.

Derece, merkez düğümün komşu sayısıdır.

Komşuların lokal özelliklerinin ortalama, standart sapma, basıklık ve çarpıklık gibi istatistiksel özellikleri hesaplanıp merkezi düğümün özelliklerine eklenerek merkezi düğüm lokal özellikleri artırılabilir. Böylece bir merkezi düğüm için minimum 44 lokal özellik elde edilebilir.

6.3. İmgenin Global Özellikleri

İmgenin global özellikleri, histopatolojik bir doku imgesinin hücre-graf modelinden çıkarılan ve dokuyu bir bütün olarak değerlendirme imkanı sunan bilgilerdir.

Düğüm sayısı, imgenin hücre-graf modelindeki toplam düğüm sayısıdır.

Kenar sayısı, hücre-graf modelindeki toplam kenar sayısıdır.

En büyük alt graf oranı, hücre-graf modeli içerisinde bulunan en büyük alt graftaki düğüm sayısının toplam düğüm sayısına oranıdır.

Düğüm tabanlı çap, düğüm tabanlı dış merkezliliği en yüksek olan düğümün dış merkezliliğidir.

Düğüm tabanlı yarıçap, düğüm tabanlı dış merkezliliği en düşük olan düğümün dış merkezliliğidir.

Düğüm tabanlı merkezi nokta sayısı, düğüm tabanlı dış merkezliliği düğüm tabanlı yarıçapa eşit olan düğüm sayısıdır.

Mesafe tabanlı çap, mesafe tabanlı dış merkezliliği en yüksek olan düğümün dış merkezliliğidir.

Mesafe tabanlı yarıçap, mesafe tabanlı dış merkezliliği en düşük olan düğümün dış merkezliliğidir.

Mesafe tabanlı merkezi nokta sayısı, mesafe tabanlı dış merkezliliği mesafe tabanlı yarıçapa eşit olan düğüm sayısıdır.

İzole noktaların yüzde oranı, düğüm derecesi sıfır olan (hiç bir kenara sahip olmayan) düğümlerin sayısının toplam düğüm sayısına yüzde oranıdır.

Sonlanma noktalarının yüzde oranı, düğüm derecesi bir olan (sadece bir kenara sahip olan) düğümlerin sayısının toplam düğüm sayısına yüzde oranıdır.

Düğümlerin lokal özelliklerinin ortalama, standart sapma, basıklık ve çarpıklık gibi istatistiksel özellikleri hesaplanıp imgenin global özelliklerine eklenmesiyle global özellikler artırılabilir. Böylece bir imgenin DKHG modelinden minimum 187 global özellik elde edilebilir. Bu çalışmada kullanılan veri setindeki imgelerin sınıflandırılması için 36 özellik kullanılmıştır. Bu özellikler Tablo 6.1’de, numaralandırılarak, açıklamalarıyla birlikte verilmiştir.

Tablo 6.1. Veri setindeki imgelerin sınıflandırılması için kullanılan özellikler

Özellik No	Açıklama	Özellik No	Açıklama
F1	Ortalama derece	F19	Komşuların merkezi düğüme olan uzaklıklarının çarpıklığı
F2	Düğüm sayısı	F20	Derecelerin çarpıklığı
F3	Kenar sayısı	F21	Komşuların merkezi düğüme olan uzaklıklarının basıklığı
F4	Komşuların merkezi düğüme olan ortalama uzaklığı	F22	Derecelerin basıklığı
F5	Düğüm derecelerin standart sapması	F23	Düğüm yarıçaplarının ortalaması
F6	İzole noktalarının yüzdesi	F24	Düğüm yarıçaplarının standart sapması
F7	Sonlanma noktalarının yüzdesi	F25	Lokal merkez düğümden komşularına olan mesafelerin standart sapmalarının global ortalaması
F8	En büyük alt graf oranı	F26	Lokal merkez düğümden komşularına olan mesafelerin standart sapmalarının global standart sapması
F9	Mesafe tabanlı dış merkezliliklerin standart sapması	F27	Lokal ortalama düğüm-komşu-sonraki komşu açılarının global ortalaması
F10	Düğüm tabanlı dış merkezliliklerin standart sapması	F28	Lokal ortalama düğüm-komşu-sonraki komşu açılarının global standart sapması
F11	Mesafe tabanlı dış merkezliliklerin ortalaması	F29	Lokal düğüm-komşu-sonraki komşu açılarının standart sapmalarının global ortalaması
F12	Mesafe tabanlı çap	F30	Lokal düğüm-komşu-sonraki komşu açılarının standart sapmalarının global standart sapması
F13	Mesafe tabanlı yarıçap	F31	Lokal düğüm çevrelerinin ortalaması
F14	Mesafe tabanlı merkezi nokta sayısı	F32	Lokal düğüm çevrelerinin standart sapması
F15	Düğüm tabanlı dış merkezliliklerin ortalaması	F33	Lokal merkez düğümün komşuları arasındaki kenar uzunluklarının ortalamalarının global ortalaması
F16	Düğüm tabanlı çap	F34	Lokal merkez düğümün komşuları arasındaki kenar uzunluklarının ortalamalarının global standart sapması
F17	Düğüm tabanlı yarıçap	F35	Lokal merkez düğümün komşuları arasındaki kenar uzunluklarının standart sapmalarının global ortalaması
F18	Düğüm tabanlı merkezi nokta sayısı	F36	Lokal merkez düğümün komşuları arasındaki kenar uzunluklarının standart sapmalarının global standart sapması

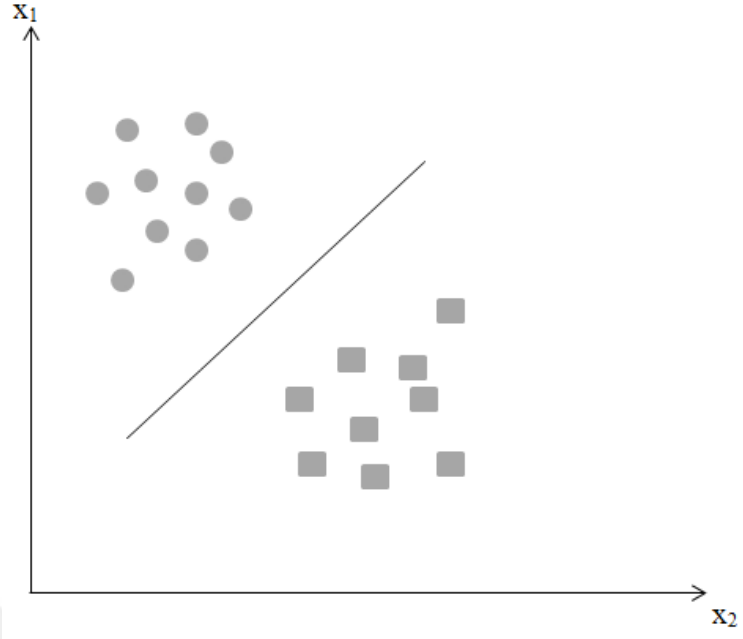
7. SINIFLANDIRMA

Veri setindeki örneklerin belirli sınıflara atanması işlemine sınıflandırma denir. Sınıflandırma işleminde iki veya daha fazla sınıf bulunabilir. Histopatolojik doku imgeleri temel olarak sağlıklı ve hastalıklı (hasarlı) diye iki sınıfa ayrılır. İmgelerden çıkarılan özellikler kullanılarak imgelerin sağlıklı dokuya mı yoksa hasarlı dokuya mı ait olduğu belirlenebilir. Bunu için, sınıflandırıcı diye adlandırılan Yapay Sinir Ağları [51], Destek Vektör Makineleri (DVM) [52–54] gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır [55–57].

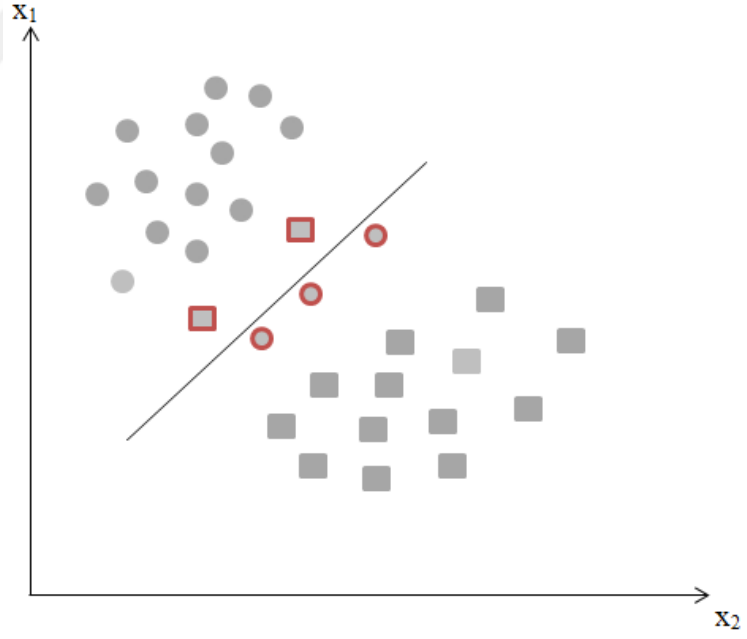
7.1. Destek Vektör Makineleri

DVM, geniş bir kullanım alanına sahip olmakla beraber, verileri sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [52–54,85–88]. Bu yöntemde temel olarak iki işlem yapılır: bunlardan birincisi eğitim işlemi, ikincisi test işlemidir. Eğitim sürecinde verileri birbirinden ayırt edecek en uygun hiperdüzlem bulunmaya çalışılır. Test sürecinde ise bulunan bu hiperdüzlem kullanılarak veriler sınıflandırılır. Test verileri ile yapılan sınıflandırma sonuçları ile gerçek sonuçlar karşılaştırılarak DVM'nin doğruluk performansı ölçülebilir.

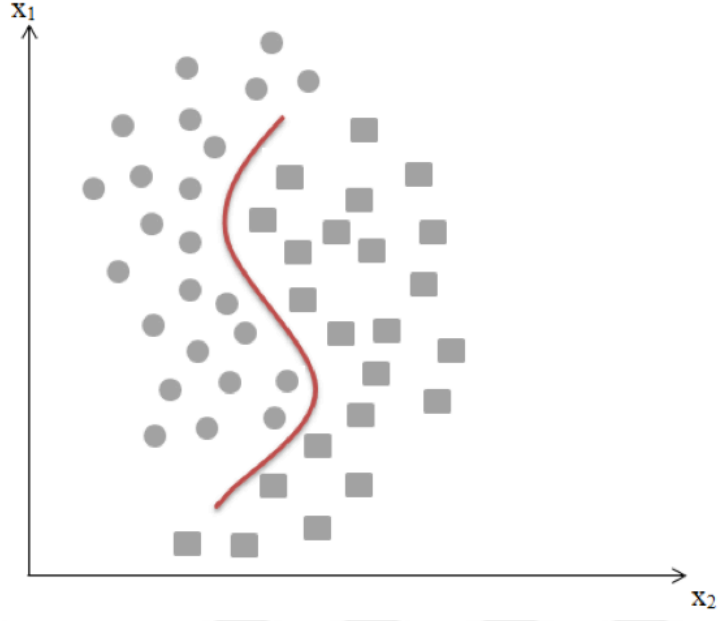
Verilerin lineer bir hiperdüzlem ile tam veya kısmi olarak sınıflandırılabilmesi veya sınıflandırılabilir durumda olmamasıyla ilgili örnekler Şekil 7.1, Şekil 7.2, Şekil 7.3 ve Şekil 7.4'te gösterilmektedir.



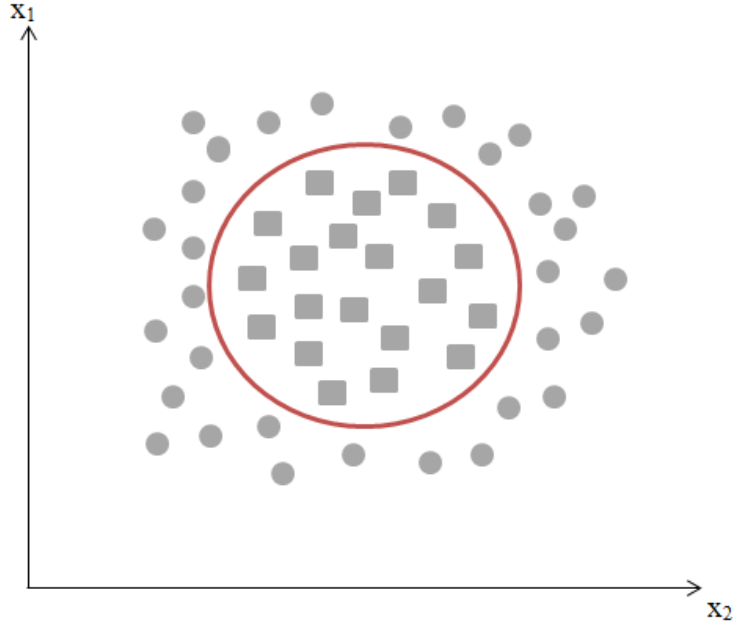
Şekil 7.1. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile tam olarak sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı



Şekil 7.2. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile kısmi olarak sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı



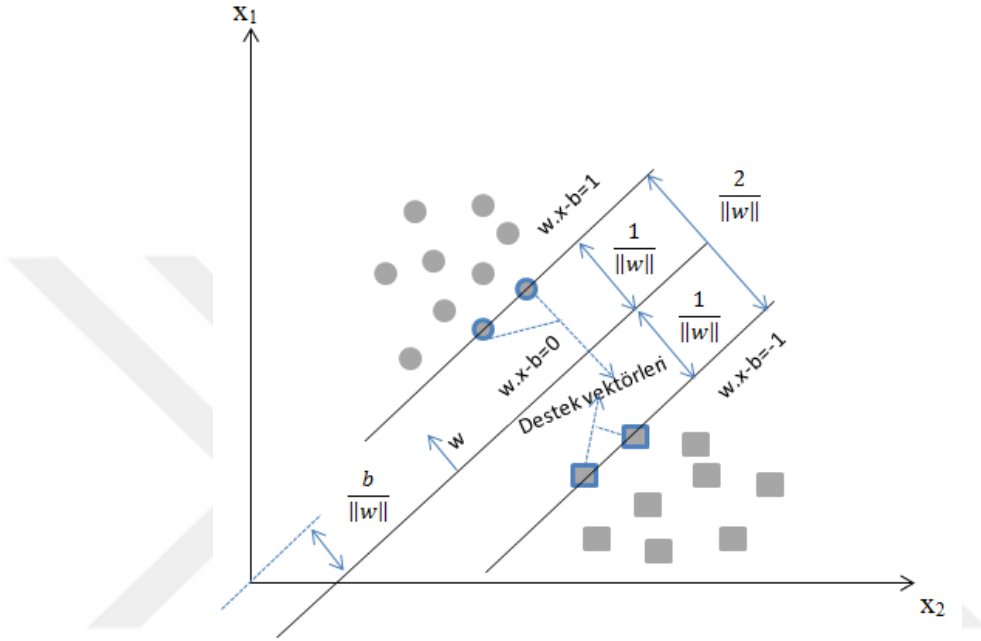
Şekil 7.3. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile sınıflandırılmayan örnek bir veri kümesinin veri dağılımı



Şekil 7.4. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile sınıflandırılmayan bir veri kümesindeki verilerin dağılımı

7.1.1. Lineer destek vektör makineleri

Lineer DVM’de veriler lineer bir hiperdüzlem ile birbirinden tam veya kısmi olarak ayrıştırılabilir. Şekil 7.5’te lineer olarak tam sınıflandırılabilen örnek bir veri kümesinin veri dağılımı ve lineer DVM için kullanılan bilgiler gösterilmektedir [88].



Şekil 7.5. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile tam sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı ve lineer DVM için kullanılan bilgiler

Eğitim veri seti, D olmak üzere Eşitlik (7.1)’deki gibi gösterilebilir.

$$D = \{(x_i, y_i) \mid x_i \in \mathbb{R}^p, y_i \in \{1, -1\}\}_{i=1}^n \quad (7.1)$$

Burada,

n : veri sayısı;

x : p boyutlu reel sayılardan oluşan özellik vektörü;

y : belirtilen verilerin hangi sınıfa ait olduğunu ifade eden sonuç vektörüdür.

Eğitim verilerini ayıran hiperdüzlem Eşitlik (7.2)’deki gibi bulunur.

$$w \cdot x - b = 0 \quad (7.2)$$

Burada,
.: noktasal çarpım;
 w : normal vektör;
 b : başlangıç vektörüdür.

$\frac{b}{\|w\|}$ parametresi, orijin ile normal vektör w arasındaki mesafeyi göstermektedir.

Lineer olarak birbirinden tam ayrıştırılabilen veriler için Şekil 7.5 ve Şekil 7.6'da görüldüğü gibi aralarında hiç bir nokta bulunmayan iki lineer hiperdüzlem çizilebilir. Bu hiperdüzlemler Eşitlik (7.3) ve (7.4)'teki gibi gösterilir. Bu hiperdüzlemler üzerindeki noktalara da destek vektörleri denir.

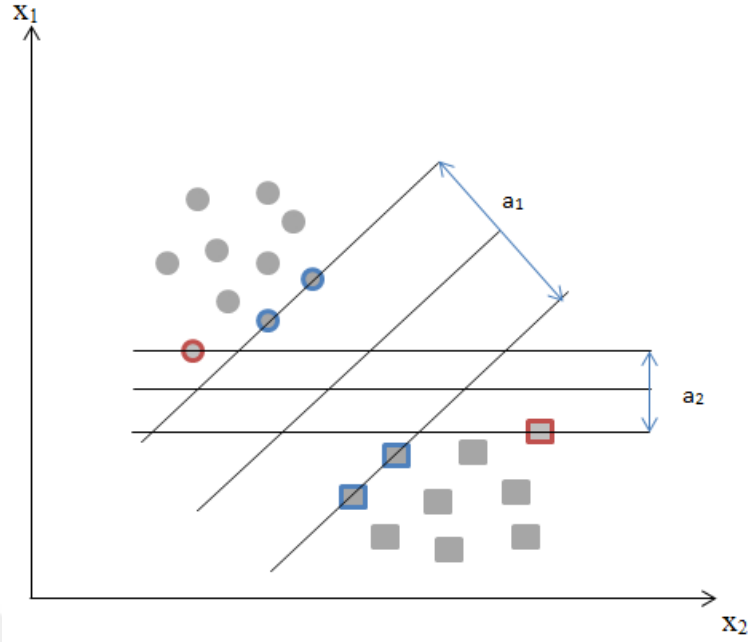
$$w \cdot x - b = 1 \quad (7.3)$$

$$w \cdot x - b = -1 \quad (7.4)$$

Bu iki hiperdüzlem farklı şekillerde çizilir ve aralarında en fazla mesafe (aralık - margin) bulunan hiperdüzlemler seçilir. Mesafe, Eşitlik (7.5)'deki gibi hesaplanır.

$$\text{mesafe} = \frac{2}{\|w\|} \quad (7.5)$$

Eşitlik (7.5)'de görüldüğü gibi maksimum aralık için minimum $\|w\|$ değeri seçilmelidir.



Şekil 7.6. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı ve sınıflandırmayı sağlayabilen a_1 ve a_2 aralıklarına sahip hiperdüzlemler

Şekil 7.6'da $a_1 > a_2$ olduğundan, böyle bir veri dağılımına sahip bir veri kümesini sınıflandırmak için a_1 aralığına sahip hiperdüzlem kullanılır.

Yukarıda verilen bilgiler kullanılarak y değeri Eşitlik (7.6)'daki gibi hesaplanır.

$$y_i = \begin{cases} w \cdot x_i - b \geq 1 & 1 \\ w \cdot x_i - b \leq -1 & -1 \end{cases} \quad (7.6)$$

Eşitlik (7.6) kullanılarak Eşitlik (7.7) yazılabilir.

$$y_i \cdot (w \cdot x_i - b) \geq 1, i = 1, 2, 3, \dots, n \quad (7.7)$$

Eşitlik (7.7)'ye bağlı olarak minimum $\frac{1}{2} \|w\|^2$ için Lagrange Çarpanı α kullanılarak Eşitlik (7.8) elde edilir.

$$\min_{w,b} \max_{\alpha \geq 0} \left\{ \frac{1}{2} \|w\|^2 - \sum_{i=1}^n \alpha_i [y_i \cdot (w \cdot x_i - b) - 1] \right\} \quad (7.8)$$

Uygun α_i yi 0 (sıfır) yaparak bütün noktalar $y_i \cdot (w \cdot x_i - b) - 1 > 0$ olarak ayrıştırılabilir.

Karush–Kuhn–Tucker (KKT) koşulu uygulanılarak w Eşitlik (7.9)'daki gibi hesaplanabilir.

$$w = \sum_{i=1}^n \alpha_i y_i x_i \quad (7.9)$$

Bu durumda α_i 'nın bir kaç değeri sıfırdan farklı olacaktır. Burada, $y_i \cdot (w \cdot x_i - b) = 1$ eşitliğini sağlayan x değerleri de destek vektörleridir. Bu durumda, Eşitlik (7.10)'daki eşitlikler üretilebilir.

$$w \cdot x_i - b = \frac{1}{y_i} = y_i \Leftrightarrow b = w \cdot x_i - y_i \quad (7.10)$$

b 'nin hesaplanması için kullanılan diğer bir yöntem Eşitlik (7.11) ile gösterilmektedir.

$$b = \frac{1}{N_{dv}} \sum_{i=1}^{N_{dv}} (w \cdot x_i - y_i) \quad N_{dv}: \text{destek vektör sayısı} \quad (7.11)$$

Optimizasyon için ikinci bir yöntem (dual form) olarak Eşitlik (7.12)'den de yararlanılabilir.

$$||w||^2 = w \cdot w \quad (7.12)$$

Burada,

$$w = \sum_{i=1}^n \alpha_i y_i x_i ;$$

$$i = 1, 2, 3, \dots, n ;$$

$$\alpha_i \geq 0$$

olmak üzere b 'nin minimizasyonu kısıtlamasında Eşitlik (7.13) tanımlanabilir.

$$\sum_{i=1}^n \alpha_i y_i = 0 \quad (7.13)$$

Yukarıdaki bilgiler kullanılarak Eşitlik (7.14)'teki eşitlik (α 'ya bağlı olarak) maksimize edilir.

$$\tilde{L}(\alpha) = \sum_{i=1}^n \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_i \alpha_j y_i y_j x_i^T x_j = \sum_{i=1}^n \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_i \alpha_j y_i y_j k(x_i, x_j) \quad (7.14)$$

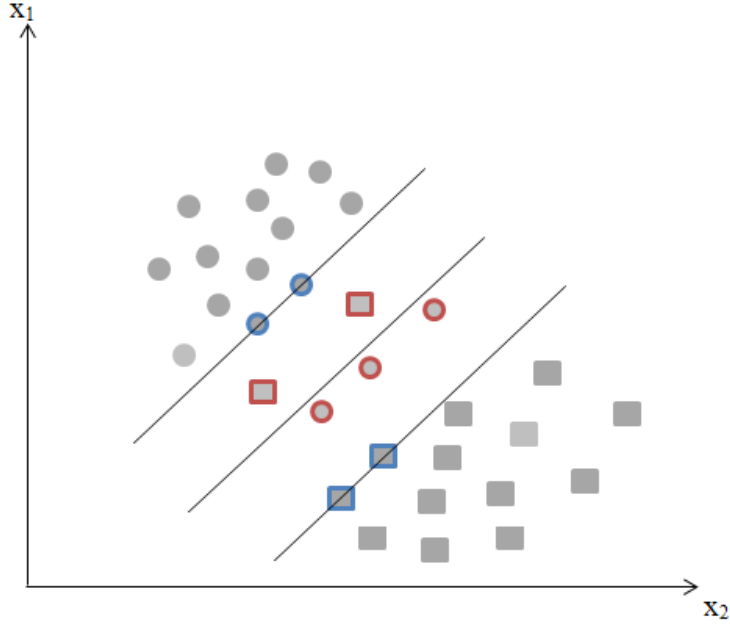
Burada çekirdek (kernel) fonksiyonu Eşitlik (7.15)'deki gibi tanımlanır ve α kullanılarak w de Eşitlik (7.16)'daki gibi hesaplanır.

$$k(x_i, x_j) = x_i \cdot x_j \quad (7.15)$$

$$w = \sum_i \alpha_i y_i x_i \quad (7.16)$$

Basitliği sağlamak amacıyla hiperdüzlemin koordinat sisteminin orijininden geçtiği kabul edilirse $b = 0$ olur. Bu hiperdüzleme orijinden geçen (unbiased) hiperdüzlem denir. Çoğu zaman hiperdüzlem orijinden geçmemektedir. Böyle bir hiperdüzleme orijinden sapan (biased) hiperdüzlem denir. Bir hiperdüzlemin orijinden geçmesi durumunda $b = 0$ olacağından Eşitlik (7.13) kısıtlaması olmaksızın kullanılabilir.

Şekil 7.7'deki gibi bir dağılıma sahip olan ve lineer olarak tam ayıramayan veri kümelerini sınıflandırmak için esnek bir aralık (soft margin) bırakılarak sınıflandırma yapılır [88].



Şekil 7.7. x_1 ve x_2 özelliklerine sahip ve lineer bir hiperdüzlem ile kısmi sınıflandırılabilen bir veri kümesinin veri dağılımı ve hiperdüzlem örneği

Eğer tam sınıflandırmayı sağlayacak bir hiperdüzlem bulunamıyorsa, verileri en iyi şekilde sınıflandıracak bir hiperdüzlem bulunmaya çalışılır. Bunun için de negatif olmayan esnek değişken ξ kullanılır. Bu değişken verilerin hatalı sınıflandırılma derecesini ölçer. Bu değişken kullanılarak Eşitlik (7.7)'deki ifade Eşitlik (7.17)'deki gibi yeniden düzenlenir.

$$y_i \cdot (w \cdot x_i - b) \geq 1 - \xi_i \quad 1 \leq i \leq n \quad (7.17)$$

Maliyet fonksiyonu, sıfırdan farklı olan ξ_i ile cezalandırılan bir fonksiyon tarafından artırılır. Bu durumda iyi bir sınıflandırma için büyük aralık(margin) ve az hata olmalıdır. Eğer cezalandırma fonksiyonu lineer ise optimizasyon fonksiyonu, $y_i \cdot (w \cdot x_i - b) \geq 1 - \xi_i$, $\xi_i \geq 0$ değerlerine bağlı olarak, Eşitlik (7.18)'deki gibi ifade edilir.

$$\min_{w, \xi, b} \left\{ \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^n \xi_i \right\} \quad (7.18)$$

Verilen kısıtlamalar doğrultusunda Lagrange Çarpanı kullanılarak üretilmiş Eşitlik (7.19)'daki problem çözülerek sonuç elde edilebilir.

$$\min_{w, \xi, b} \max_{\alpha, \beta} \left\{ \frac{1}{2} ||w||^2 + C \sum_{i=1}^n \xi_i - \sum_{i=1}^n \alpha_i [y_i \cdot (w \cdot x_i - b) - 1 + \xi_i] - \sum_{i=1}^n \beta_i \xi_i \right\}, \quad \beta_i, \alpha_i \geq 0 \quad (7.19)$$

Optimizasyon için aşağıdaki kısıtlamalarla Eşitlik (7.20) maksimize edilir.

$$i = 1, 2, 3 \dots n;$$

$$0 \leq \alpha_i \leq C ;$$

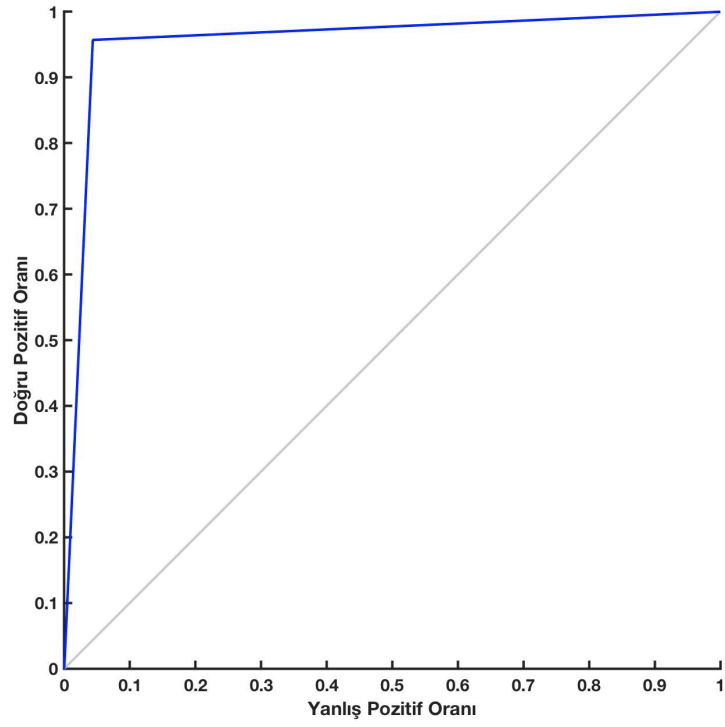
$$\sum_{i=1}^n \alpha_i y_i = 0$$

olmak üzere,

$$\tilde{L}(\alpha) = \sum_{i=1}^n \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_i \alpha_j y_i y_j k(x_i, x_j) \quad (7.20)$$

7.2. Sınıflandırma Modelinin Performansını Ölçme

Sınıflandırma modelinin performansını ölçmek için karışıklık matrisi (confusion matrix) [58,59] ve ROC eğrilerinden yararlanılır [60]. Karışıklık matrisi ve ROC eğrileri sınıflandırma modeli tarafından oluşturulan tahmini sınıf değerleri ve gerçek sınıf değerleri ile ilgili bilgi içerir. Şekil 7.8’de görüldüğü üzere, ROC eğrileri iki boyutlu grafiklerdir; burada doğru pozitif oranı Y eksenini, yanlış pozitif oranı da X eksenini üzerinde çizilir. Bir ROC eğrisi, fayda (doğru pozitif) ve maliyet (yanlış pozitif) arasındaki ilişkiyi tasvir eder. Sınıflandırma modellerinin doğruluk değerleri karışıklık matrisindeki bilgilere göre de ölçülebilir. Tablo 7.1’de iki sınıflı bir sınıflandırma modeli için karışıklık matrisi tablosu verilmiştir.



Şekil 7.8. Bir ROC eğrisi

Tablo 7.1. İki sınıflı bir sınıflandırma modeli için karışıklık matrisi

		Tahmin	
		Negatif	Pozitif
Gerçek	Negatif	a	b
	Pozitif	c	d

Karışıklık matrisi tablosunda bulunan değerlerin tanımı aşağıda verilmiştir.

- a: Doğru negatif tahmin sayısı
- b: Yanlış pozitif tahmin sayısı
- c: Yanlış negatif tahmin sayısı
- d: Doğru pozitif tahmin sayısı

Bir sınıflandırmanın doğruluk performansını karışıklık matrisi ile ölçmek için kullanılan çeşitli parametreler bulunmaktadır. Bunlardan bazılarının nasıl hesaplanacağı Eşitlik (7.21)-(7.26)'da verilmiştir.

Doğruluk (D): Doğru tahmin oranını gösterir.

$$D = \frac{a + d}{a + b + c + d} \quad (7.21)$$

Doğru Pozitif Oranı (DP): Pozitiflerin doğru tahmin oranını gösterir.

$$DP = \frac{d}{c + d} \quad (7.22)$$

Yanlış Pozitif Oranı (YP): Negatif olup yanlışlıkla pozitif olarak hesaplananların oranını gösterir.

$$YP = \frac{b}{a + b} \quad (7.23)$$

Doğru Negatif Oranı (DN): Negatiflerin doğru tahmin oranını gösterir.

$$DN = \frac{a}{a + b} \quad (7.24)$$

Yanlış Negatif Oranı (YN): Pozitif olup yanlışlıkla negatif olarak hesaplananların oranını gösterir

$$YN = \frac{c}{c + d} \quad (7.25)$$

Hassasiyet (H): Tahmin edilen pozitiflerin doğruluk oranını gösterir.

$$H = \frac{d}{b + d} \quad (7.26)$$

Yukarıdaki veriler çeşitli şekillerde kullanılabilir. Örneğin bir hastalık teşhisinde kullanılacaksa doğruluk ve doğru pozitif oranının yüksek olması istenir. Normal şartlarda yanlış negatif düşük olması beklenir. Hastalık teşhisinde pozitif (sağlıklı), yanlışlıkla negatif (hasta) hesaplamışsa, hastalığın detaylı belirtilerine bakılır. Ancak negatif, hatalı olarak, pozitif gösterilmişse tedavi olması gereken bir hasta için, tedavi olmasına gerek yoktur gibi olumsuz bir sonuç doğurabilir. Dolayısıyla yanlış pozitif sayısının artması doğruluk performansını düşürür.

Şekil 7.9’da gösterildiği üzere karışıklık matrisi ayrıntılı olarak da gösterilebilir [59]. Burada iki farklı sınıfa ait verileri sınıflandıran bir sınıflandırma modelinin performansını değerlendiren parametreler sunulmaktadır. Veri setindeki vakaların 458’i birinci sınıfa (S1) aitken, 241’i ikinci sınıfa (S2) aittir. Şekil 7.9’da, ilk iki diyagonal hücre, doğru sınıflandırmaların sayısını ve yüzdesini göstermektedir. Örneğin, 445 vaka S1 olarak doğru sınıflandırılmıştır. Bu da, tüm 699 vakanın %63.7’ine karşılık gelmektedir. Benzer şekilde, 233 vaka S2 olarak doğru sınıflandırılmıştır. Bu da, tüm vakaların %33.3’üne denk gelmektedir.

S2 vakalarının 8’i yanlış olarak S1 diye sınıflandırılmıştır ve bu da verilerdeki 699 vakanın %1.1’ine tekabül etmektedir. Benzer şekilde, S1 vakalarının 13’ü hatalı olarak S2 diye sınıflandırılmıştır ve bu değer, tüm verilerin %1.9’una tekabül etmektedir.

453 S1 tahmininin %98.2’si doğru, %1.8’i yanlış. 246 S2 tahmininden %94.7’si doğru, %5.3’ü yanlış. 458 S1 vakanın %97.2’si S1, %2.8’i S2 olarak yanlış tahmin edilmiştir. 241 S2 vakanın %96.7’si S2 olarak doğru sınıflandırılmış ve %3.3’ü S1 olarak sınıflandırılmıştır.

Genel olarak, tahminlerin %97’si doğru, %3’ü yanlış sınıflandırmadır.

Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	1	445 63.7%	8 1.1%	98.2% 1.8%
	2	13 1.9%	233 33.3%	94.7% 5.3%
		97.2% 2.8%	96.7% 3.3%	97.0% 3.0%
		1	2	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

Şekil 7.9. Ayrıntılı bir karışıklık matrisi

8. DENEYSEL SONUÇLAR

8.1. Hücre Çekirdeklerinin Bölütlenmesi

Çekirdek bölütlenmesi için bir algoritmanın doğruluğu, histopatolojik görüntüdeki tüm hücre çekirdeklerinin doğru bir şekilde tanımlanabilmesidir. Önerilen Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması'nın doğruluğunu belirlemek için, uzman değerlendirmesi geçerli doğruluk kriteri olarak kabul edilmiştir. Burada, önerilen algoritma ile literatürde yaygın olarak kullanılan K-Ortalama bölütleme algoritması, böbrek ve karaciğer doku imgelerine uygulanarak elde edilen sonuçlar karşılaştırılıp uzman tarafından değerlendirilmiştir.

8.1.1. Veri seti

Bu deneyde, bölütleme için karaciğer ve böbrek dokularının histopatolojik görüntüleri kullanılmıştır. Karaciğer dokusu örnekleri 150-180g erkek Wistar Albino Sıçan'lardan alınarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol grubudur (sağlıklı gruptur). İkinci grup, CCl₄ (1 ml/kg/gün) ve Zeytinyağı ile enjekte edilen hasarlı gruptur. Çalışmada kullanılan, böbrek doku örnekleri ise 250-280g erkek Sprague Dawley Sıçan'larının sol böbreklerinden alınarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup sağlıklı gruptur. İkinci grup ise 100 mg/kg/gün intraperitoneal Alüminyum Klorid (AlCl₃) enjekte edilen hasarlı gruptur.

Sıçanlar mevsimsel gün ışığı döneminde 22-24 °C odalarda tutulup musluk suyu ve standart fare sığır peletleri ile beslenmiştir. Doku örnekleri, Ketamine¹ ve Xylazine HCl² anestezi kullanılarak sıçanlar uyku haline getirildikten sonra alınmıştır. Doku örnekleri %10 formaldehit ile belirlenmiş ve daha sonra rutin histolojik takip prosedürleri ile parafin bloklara gömülmüştür. Kalın doku örnekleri, parafin bloklarından bir mikrotom ile kesilmiş ve kesitler H&E ile boyanmıştır. Doku görüntüleri, Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win³ görüntü analiz sistemi kullanılarak bu kesitlerin incelenmesi ile elde edilmiştir. Böbrek doku imgeleri (görüntüleri) 1920x2560, karaciğer doku imgeleri ise 768x1024

¹ Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, Türkiye.

² Alfazyne %2; Alfasan, Woerden, Hollanda

³ Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK.

Çözünürlüğe sahiptirler. Elde edilen 240 histopatolojik doku imgesinden sekizi Şekil 8.1’de gösterilmektedir. Şekildeki imgelerde bulunan mavi renk tonlarındaki bileşenler hücre çekirdeklerini gösterirken, beyaz ve pembe renk tonlarındaki bileşenler diğer doku yapılarını göstermektedir. Veri seti 60 sağlıklı ve 60 hasarlı böbrek ile 60 sağlıklı ve 60 hasarlı karaciğer dokusu imgesinden oluşmaktadır.

8.1.2. Değerlendirme

Hücre çekirdeğinin bölütlenmesi histopatolojik görüntülerin otomatik analizinde çok önemli bir adımdır. Bölütleme için K-Ortalama ve önerilen algoritma kullanılmıştır. K-Ortalama için ön işlem adımında, RGB renk uzayındaki görüntüler $L^*a^*b^*$ renk uzayındaki görüntülere dönüştürülmüştür. $L^*a^*b^*$ alanının ‘ L^* ’ katmanı parlaklığı, ‘ a^* ’ katmanı kırmızı-yeşil kromatikliğini ve ‘ b^* ’ katmanı da mavi-sarı kromatikliği belirtmektedir. K-Ortalama için küme sayısı 5 olarak seçilmiş ve renk bilgisinin tümünün bulunduğu ‘ a^* ’ ve ‘ b^* ’ katmanlarına uygulanmıştır. Çekirdek kümesini diğer kümelerden ayırmak için önceki bölümlerde belirtilen çekirdek kümesi belirleme algoritması kullanılmıştır. Çekirdek kümesindeki çekirdek olmayan bileşenleri kaldırmak için de yanlış pozitif kaldırma algoritması kullanılmıştır.

Önerilen algoritma ve K-Ortalama için sekiz karaciğer ve böbrek görüntüsü bölütleme sonuçları Şekil 8.1’de gösterilmektedir. K-Ortalama ve önerilen algoritma ile bölütlenen çekirdekler ise manuel yada [73]’deki gibi bir bağlı bileşen etiketleme yöntemi ile sayılabilir. Nicel bir karşılaştırma için K-Ortalama ve önerilen algoritma tarafından bölütlenen ve uzman tarafından manuel olarak sayılan çekirdeklerin sayısı Tablo 8.1’de gösterilmektedir. Tablo 8.1’de gösterildiği gibi önerilen algoritma tarafından sayılan hücre sayısı, K-Ortalama’ya oranla, uzman değerlendirmesine daha yakındır.

Önerilen algoritma ve K-Ortalama tarafından bölütlenen çekirdeklerin sayıları, veri kümesindeki 200 görüntü için, Şekil 8.2’de çizilmiştir. Farkı görselleştirmek için, önerilen algoritma ve K-Ortalama tarafından bölünen çekirdek sayısı arasındaki fark Şekil 8.2’de çizilmiştir. Ancak, K-Ortalama, veri kümesindeki 40 görüntü için aşırı veya yetersiz bölütleme yaptığı için bu görüntülerin sonuçları Şekil 8.2’de, görselin anlaşılabilirliğinin bozmaması için, çizilmemiştir. K-Ortalama’nın neden böyle sonuçlar ürettiği ve önerilen algoritmanın bu hataları nasıl ortadan kaldırdığı tartışma

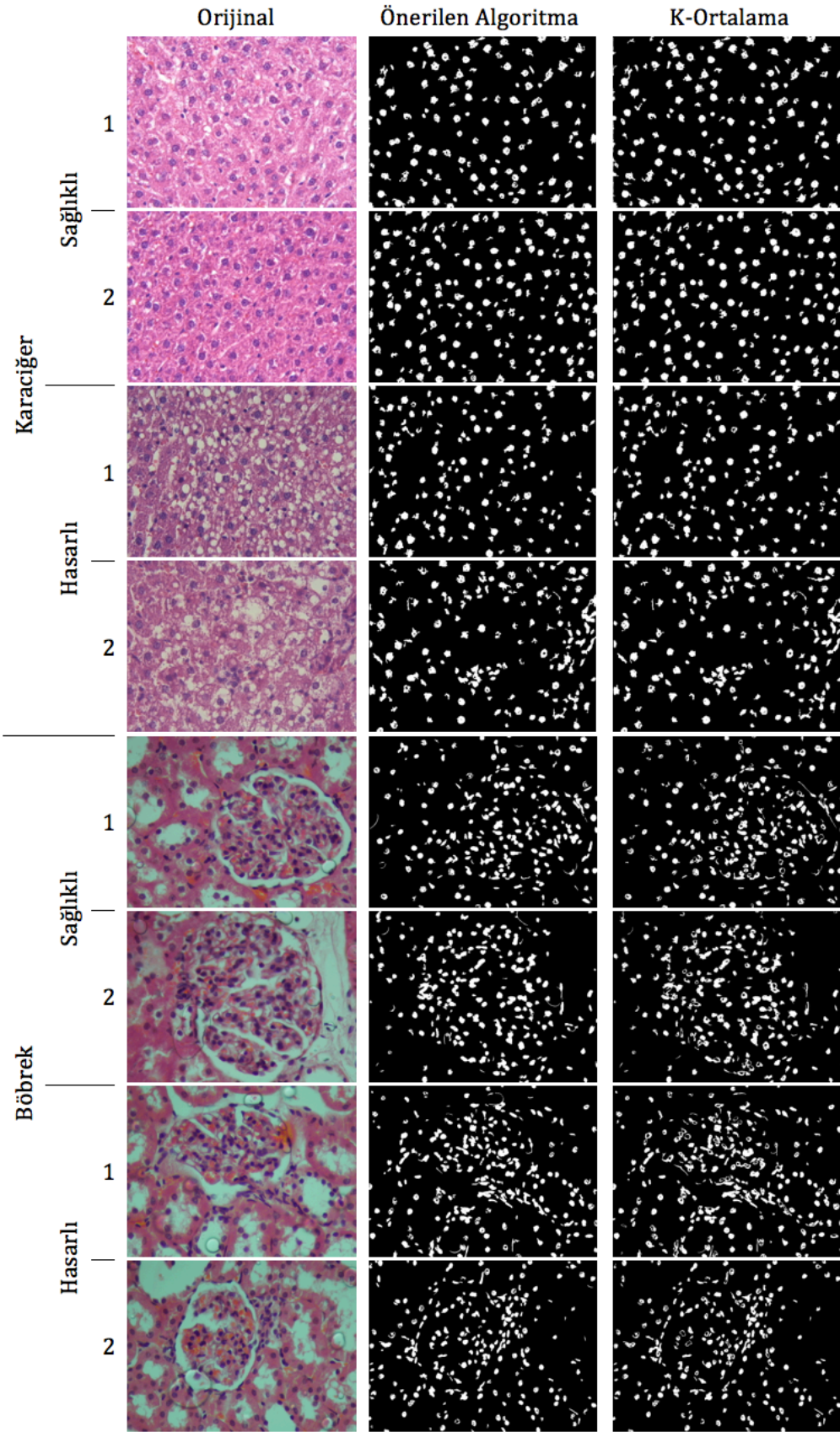
bölümünde anlatılmaktadır. Karşılaştırma sonuçları, önerilen algoritma ile uzman arasındaki sapmanın %2, K-Ortalama ve uzman arasındaki sapmanın ise %5.6 olduğunu göstermektedir. Yüzde sapma değerinin hesaplaması için Eşitlik (8.1) kullanılmıştır. Burada, a algoritma tarafından bölütlenen hücre sayısını; u ise uzman tarafından belirlenen hücre sayısını ifade etmektedir.

$$sapma = \left| \frac{a - u}{u} \right| * 100 \quad (8.1)$$

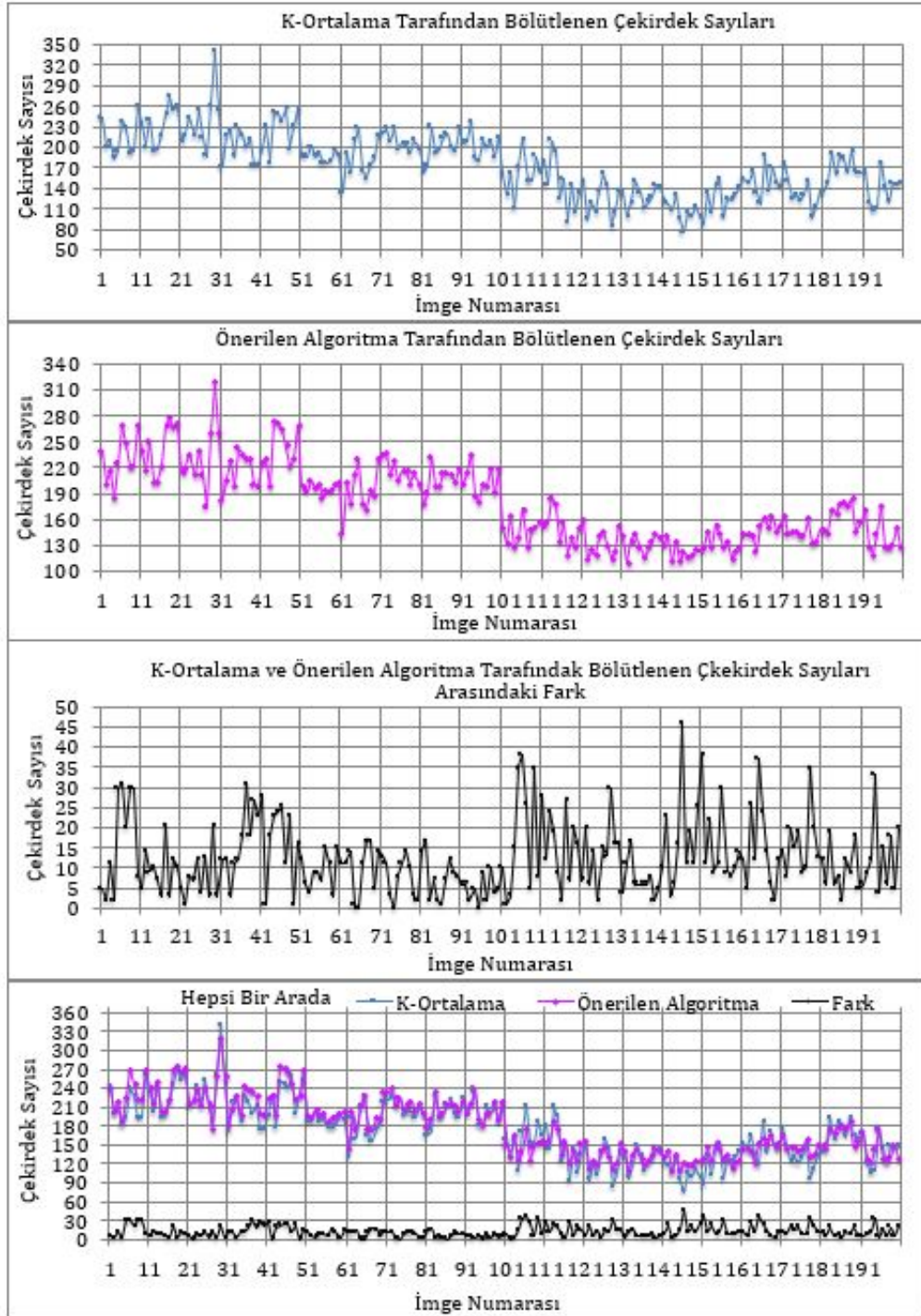
İki algoritmanın bölütleme sonuçları genellikle, K-Ortalamanın bölütleyemediği görüntüler haricinde, birbirine yakındır. Bununla birlikte, özellikle karaciğer görüntülerinde, Şekil 8.2’de görüldüğü gibi bazı sonuçlar arasında nispeten daha fazla fark vardır, çünkü karaciğer görüntülerindeki farklı renklerle boyanmış bileşenlerin dağılım oranları arasındaki fark böbrek görüntülerindekinden daha fazladır. Bu durum ile ilgili ayrıntılı bilgi tartışma bölümünde verilmiştir.

Tablo 8.1. Şekil 8.1’deki görüntüler için çekirdek sayıları

	Tür	No	K-Ortalama	Önerilen	Uzman
Karaciğer	Sağlıklı	1	148	128	119
		2	161	167	164
	Hasarlı	1	145	143	143
		2	135	139	139
Böbrek	Sağlıklı	1	201	199	196
		2	181	181	176
	Hasarlı	1	215	211	206
		2	206	217	217



Şekil 8.1. Histopatolojik karaciğer ve böbrek dokusu imgeleri ve bölütleme sonuçları



Şekil 8.2. Önerilen algoritma ve K-Ortalama tarafından bölütlenen çekirdek sayısı ve aralarındaki fark
1-50: sağlıklı böbrek, 51-100: hasarlı böbrek, 101-150 sağlıklı karaciğer ve 151-200 hasarlı karaciğer dokusu görüntüleridir.

Önerilen algoritmanın işlem süresi K-Ortalama'dan daha azdır. Veri setindeki tüm görüntüler için K-Ortalama ve önerilen algoritmanın işlem süreleri Tablo 8.2 ve Tablo 8.3'te gösterilmektedir.

Tablo 8.2. Algoritmaların işlem süreleri				
Algoritma	Doku	Tür	Süre (saniye)	
K-Ortalama	Bölütleme	Karaciğer	Sağlıklı	8.121
			Hasarlı	9.038
		Böbrek	Sağlıklı	26.888
			Hasarlı	39.315
	Ayırt Etme	Karaciğer	Sağlıklı	0.126
			Hasarlı	0.116
		Böbrek	Sağlıklı	0.335
			Hasarlı	0.568
Önerilen	Karaciğer	Sağlıklı	1.350	
		Hasarlı	1.335	
	Böbrek	Sağlıklı	5.104	
		Hasarlı	8.462	

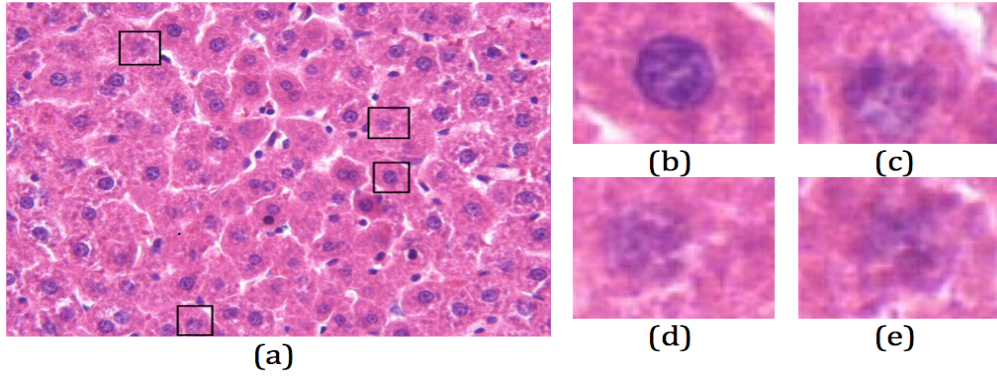
Tablo 8.2’de görüldüğü gibi önerilen çekirdek kümesini belirleme algoritması K-Ortalama’daki bölütlemeye kıyasla çok daha az zaman almaktadır. İşlem sürelerinin daha kolay karşılaştırılması için iki algoritmanın toplam işlem süresi oranları, Tablo 8.3’te sunulmaktadır.

Tablo 8.3. Algoritmalar için işlem sürelerinin oranları				
Doku	Tür	Süre (saniye)		
		K-Ortalama (K)	Önerilen (P)	Oran (K/P)
Karaciğer	Sağlıklı	8.247	1.350	6.109
	Hasarlı	9.153	1.335	6.857
Böbrek	Sağlıklı	27.223	5.104	5.334
	Hasarlı	39.883	8.462	4.713
Ortalama		22.443	3.930	5.575

K-Ortalamanın işlem süresi, kümeler için başlangıç noktalarının seçimine bağlı olarak çok az bir değişkenlik gösterirken, önerilen algoritmanın işlem süresi bir görüntü için sabittir. Tablo 8.3’te görüldüğü gibi önerilen algoritma K-Ortalama’dan yaklaşık 6 kat daha hızlıdır.

8.1.3. Tartışma

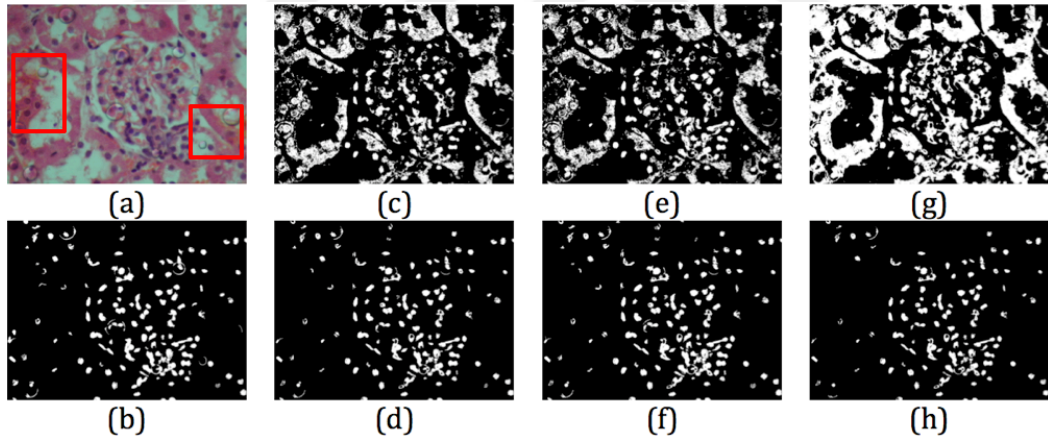
Histopatolojik görüntü analizinde, uzmanlar ve BDT sistemleri histolojik doku örneklerine güvenirlir. Hücre çekirdeği veya sitoplazma gibi yapılardan oluşan karmaşık 3B numuneler bir mikrotom ile ince kesitlere bölünür ve bu kesitlerden iki 2B imgeler elde edilir. Kesitlerdeki çekirdeklerin boyutu, şekli, renk tonu ve frekansı, kesit düzleminin konumu ve yönü de dahil olmak üzere çeşitli parametrelere bağlıdır. Kesitlerdeki çekirdekler, imgelerde mavi noktalar halinde gösterilir. Çekirdeğin mavi renk tonu, kesit alma işleminde mikrotom ve çekirdekler arasındaki mesafeye bağlıdır. Eğer mikrotom çekirdeğin içerisinden geçerse, çekirdek Şekil 8.3(b)'de olduğu gibi koyu mavi renk tonlarında görünür. Eğer mikrotom çekirdeğin üzerinden geçerse, çekirdek Şekil 8.3(c-e)'de olduğu gibi açık mavi renk tonlarında görünür. Şekil 8.3(d-e)'de gösterilen çekirdeklerin belirlenmesi zorlaşırken, koyu çekirdekler hem uzman, hem K-Ortalama hem de önerilen algoritma tarafından kolaylıkla görülebilir ve bölütlenebilir. Açık mavi renk tonlu çekirdeklerin çoğunda uzman ve önerilen algoritmanın sonucu Şekil 8.1 ve Tablo 8.1'de görüldüğü gibi K-ortalama'nınkine oranla birbirine daha yakındırlar.



Şekil 8.3. Çekirdeklerin mavinin farklı renk tonları ile boyanmış görünüşleri
(a) Histopatolojik bir doku imgesi. (b) (a)'daki çekirdeklerden koyu mavi renk tonlarında gösterilen örnek bir çekirdek. (c-e) (a)'daki çekirdeklerden açık mavi renk tonlarında gösterilen örnek çekirdekler.

Doku numunelerinin hazırlanması işlemindeki rutin teknik prosedürlerdeki kusurlardan dolayı H&E ile boyanmış doku görüntülerinde üç ana renk tonundan daha farklı renk tonları da bulunabilir. Buna bir örnek olarak, beklenmeyen renk tonlarında bulunan iki alan dikdörtgen içerisinde Şekil 8.4(a)'da görülebilir. Bu kusurlar, bölütleme algoritmalarının performansını düşürebilirken, uzman değerlendirmesi üzerinde herhangi bir etkisi olmayabilir. Şekil 8.4(a)'da gösterilen

kusurları olan bir test görüntüsü, önerilen algoritma ve K-Ortalama ile bölütlendi ve sonuçlar uzman tarafından değerlendirilmiştir. Şekil 8.4(a) için uzman tarafından sayılan çekirdek sayısı 130 iken, Şekil 8.4(b)'de görüldüğü üzere, önerilen algoritma ile bölütlenen çekirdeklerin sayısı 125'tir. Ancak, K-Ortalama rastgele seçilen küme başlangıç noktasına bağlı olarak farklı sonuçlar üretmektedir. Küme sayısı 5 olarak belirlendiğinde, Şekil 8.4(c-d)'de görüldüğü gibi K-Ortalama iki farklı sonucu üretebilmektedir. Şekil 8.4(d)'de bölütlenmiş çekirdeklerin sayısı uzman ve önerilen algoritmaya yakın ve 122 iken, Şekil 8.4(c)'de yetersiz bölütleme yapılmıştır. Küme sayısı 4 olarak seçildiğinde de Şekil 8.4(e-f)'de görülen benzer sonuçlar elde edilmektedir. Küme sayısı 3 olarak belirlendiğinde ise, K-Ortalama Şekil 8.4(g)'de görüldüğü gibi yetersiz bölütleme yapmaktadır. Bunlara ek olarak, küme sayısı artırılıp 6 olarak seçildiğinde K-Ortalama, Şekil 8.4(h)'de gösterildiği gibi aşırı bölütleme yapmaktadır. Önerilen algoritma, küme sayısı veya başlangıç noktaları gibi parametrelere gereksinim duymadığı için kusurlu görüntüleri bile daha doğru bir şekilde bölütleyebilmektedir.



Şekil 8.4. K-Ortalama için aşırı ve yetersiz bölütleme örnekleri

8.1.4. Sonuç

Deneyisel sonuçlar, önerilen algoritmanın histopatolojik görüntüleri K-Ortalama'dan daha doğru ve yaklaşık olarak 6 kat daha hızlı bir şekilde bölütleyebildiğini göstermektedir. Buna ek olarak, önerilen algoritma, K-Ortalama'nın başarılı olamadığı kusurlu görüntülerde de başarılı sonuçlar üretmektedir. Çekirdek sayısını karşılaştırma sonuçları, önerilen algoritma ile uzman arasındaki sapmanın %2, K-Ortalama ve uzman arasındaki sapmanın %5.6 olduğunu

göstermektedir. K-Ortalama ile yapılan bölütleme sonucunda çekirdek kümesini diğer kümelerden ayırmak için önerilen çekirdek kümesini belirleme algoritması doğru bir şekilde çekirdek kümesini belirleyebilmektedir. Hatalı çekirdek değerlendirmesine neden olabilecek çekirdek kümesinin küçük noktalarının da yanlış pozitif kaldırma algoritması ile başarılı bir şekilde elimine edilebilmektedir.

8.2. Örtüşen Hücre Çekirdeklerinin Ayırılması

Örtüşen hücre çekirdeklerini ayırmak için önerilen algoritma sağlıklı ve hasarlı histopatolojik böbrek doku imgelerine uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar literatürde yaygın olarak yararlanılan üç ilgili çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılarak sonuçlar uzman tarafından değerlendirilmiştir.

8.2.1. Veri seti

Önerilen algoritma, böbrek dokusunun H&E ile boyanmış numunelerinin histopatolojik imgelerine uygulanmıştır. Doku örnekleri 250-280g erkek Sprague Dawley Sıçan'larının sol böbreklerinden alınıp iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup sağlıklı grup, ikinci grup 100 mg/kg/gün intraperitoneal Alüminyum Klorid ($AlCl_3$) ile enjekte edilmiş hasarlı gruptur. Sıçanlar, mevsimsel gün ışığı döneminde 22-24 °C odalarda tutulup musluk suyu ve standart fare sığır peletleri ile beslenmiştir. Doku numuneleri, Ketamine⁴ ve Xylazine HCl⁵ anestezi kullanılarak sıçanlar uyutulup çıkarılmıştır. Doku örnekleri %10 formaldehit ile belirlenmiş ve daha sonra rutin histolojik takip prosedürleri ile parafin bloklara gömülmüştür. Kalın bölümler, parafin bloklarından mikrotom ile kesilerek H&E ile boyanmıştır. Doku görüntüleri Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win⁶ görüntü analiz sistemi kullanılarak kesitlerin incelenmesi ile elde edilmiştir. Şekil 8.5(a)'da gösterildiği üzere, elde edilen histopatolojik doku imgeleri içinde mavi, beyaz ve pembe renk tonlarında bileşenler bulunmaktadır. Mavi bileşenler hücre çekirdeğini gösterirken, beyaz ve pembe bileşenler diğer doku yapılarını göstermektedir. Buradaki, renkli dikdörtgen, üçgen ve daireler değerlendirme ve tartışma amacıyla çizilmiştir.

⁴ Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, Türkiye

⁵ %2 Alfazin; Alfasan, Woerden, Hollanda

⁶ Leica Microsystems Görüntüleme Çözümleri, Cambridge, UK

Veri seti 500 hasarlı ve 500 sağlıklı görüntü içermektedir. Önerilen algoritmayı değerlendirmek için her grubun %10'u rasgele seçilmiştir.

8.2.2. Parametreler

Yapılan deneylerde, beşten az küme sayısı yetersiz bölütlemeye ve beşten fazla küme sayısı da aşırı bölütlemeye neden olduğundan, K-Ortalama için küme sayısı 5 olarak seçilmiştir. Minimum ve maksimum çekirdek alanı, çekirdek olmayan noktaları kaldırmak ve örtüşmeleri saptamak için sırasıyla 600 ve 2500 piksel olarak belirlenmiştir. Ortalama çekirdek alanı ve dairenin yarıçapı sırasıyla 1810 ve 24 piksel olarak hesaplanmıştır.

Veri kümesindeki görüntülerin çözünürlüğü 1920x2560'tır. Boyutu düşürmek ayırma sürecini hızlandırdığı için görüntüler 8 kez dikey ve yatay olarak küçültülmüştür. Dolayısıyla, alanlar 64 (8x8) kat; yarıçap 8 kat azaltılmıştır. Parametrelerin yeniden ayarlanması sonucu minimum alan 9, maksimum alan 39 ve yarıçap 3 piksel olmuştur.

8.2.3. Değerlendirme

Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi için, ilk önce 10 sağlıklı ve 10 hasarlı böbrek doku imgesindeki çekirdekler uzman tarafından tespit edilerek sayılmıştır. Daha sonra, bu imgeler K-Ortalama ile bölütlenip önerilen çekirdek ayırma algoritması ile örtüşen çekirdekler birbirinden ayrılmıştır. İmgelerden birinin görsel sonuçları Şekil 8.5'te gösterilmektedir. Şekil 8.5'te, görüntüler üzerinde çizilen kırmızı dikdörtgenler örtüşen çekirdek örneklerini ve ayrılmış sonuçlarını; kırmızı noktalar uzman tarafından işaretlenmiş çekirdekleri; sarı noktalar da önerilen algoritma sonucu işaretlenmiş çekirdekleri göstermektedir. Şekil 8.5(b)'de, Şekil 8.5(a)'daki görüntünün K-Ortalama ile bölütleme sonucu gösterilmektedir. Şekil 8.5(b)'deki imgenin önerilen ayırma algoritmasının uygulanması sonucu elde edilen görüntü Şekil 8.5(c)'de; ayırma işlemi sonucu tespit edilen çekirdeklerin orijinal imge üzerine sarı noktalı işaretlenmiş sonucu Şekil 8.5(d)'de sunulmaktadır. Ayırma sonuçları ve kırmızı noktalı uzmanın değerlendirme sonuçları da Şekil 8.5(e)'de gösterilmektedir. Şekil 8.5'te görüldüğü gibi, çekirdekler bölütlenmiş ve örtüşen

çekirdekler başarıyla ayrılmıştır. Şekil 8.5(a)'daki görüntünün sayısal sonuçları ise Tablo 8.4'te ilk imge (No=1) olarak verilmiştir.

Önerilen algoritmanın görsel sonuçları, 9 hasarlı doku imgesi için (ilk hasarlı görüntünün görsel sonuçları Şekil 8.5'de gösterilmektedir) Şekil 8.6; 10 sağlıklı doku imgesi için Şekil 8.7'de gösterilmektedir. Şekillerdeki, kırmızı noktalar uzman tarafından işaretlenmiş çekirdekleri; sarı noktalar ise önerilen algoritma sonucu işaretlenmiş çekirdekleri göstermektedir.

Veri setindeki 20 görüntü için sayısal sonuçlar Tablo 8.4 ve Tablo 8.5'te verilmiştir. Bölütleme sonucu (SR), örtüşen çekirdekleri ayırma sonucu (AS) ve uzman (E) tarafından sayılan çekirdeklerin sayıları Tablo 8.4'de gösterilmektedir. Tablo 8.4'ün analiz sütunlarında doğru pozitif, yanlış pozitif ve yanlış negatif sayıları da gösterilmektedir. Doğru pozitif (TP) hem uzman hem de önerilen algoritma tarafından işaretlenmiş çekirdekleri gösterir. Yanlış pozitif (FP), önerilen algoritma ile işaretlenmiş, ancak uzman tarafından işaretlenmemiş, aslında çekirdek olmayıp çekirdek olarak işaretlenmiş çekirdek sayısını göstermektedir. Yanlış negatif (FN), uzman tarafından işaretlenmiş ve çekirdek olmasına rağmen, önerilen algoritma tarafından işaretlenmeyen çekirdeklerdir. Önerilen algoritma için değerlendirme parametreleri Eşitlik (8.2)-(8.5)'te verilen formüller kullanılarak hesaplanır, burada A doğruluk; P hassasiyet; R hatırlama (gerçek pozitif oran veya duyarlılık); F_1 istatistiksel F_1 ölçüsü; T toplam çekirdek sayısıdır. T sırasıyla TP , FP ve FN çekirdek sayıları olan nTP , nFP ve nFN değerlerinin toplamıdır. 20 görüntü için değerlendirme sonuçları Tablo 8.4'de sunulmakta ve veri setindeki tüm işlenmiş görüntülerin değerlendirme sonuçları sağlıklı, hasarlı ve tüm doku imgeleri için ayrı olmak üzere üç kategori şeklinde Tablo 8.5'te sunulmaktadır.

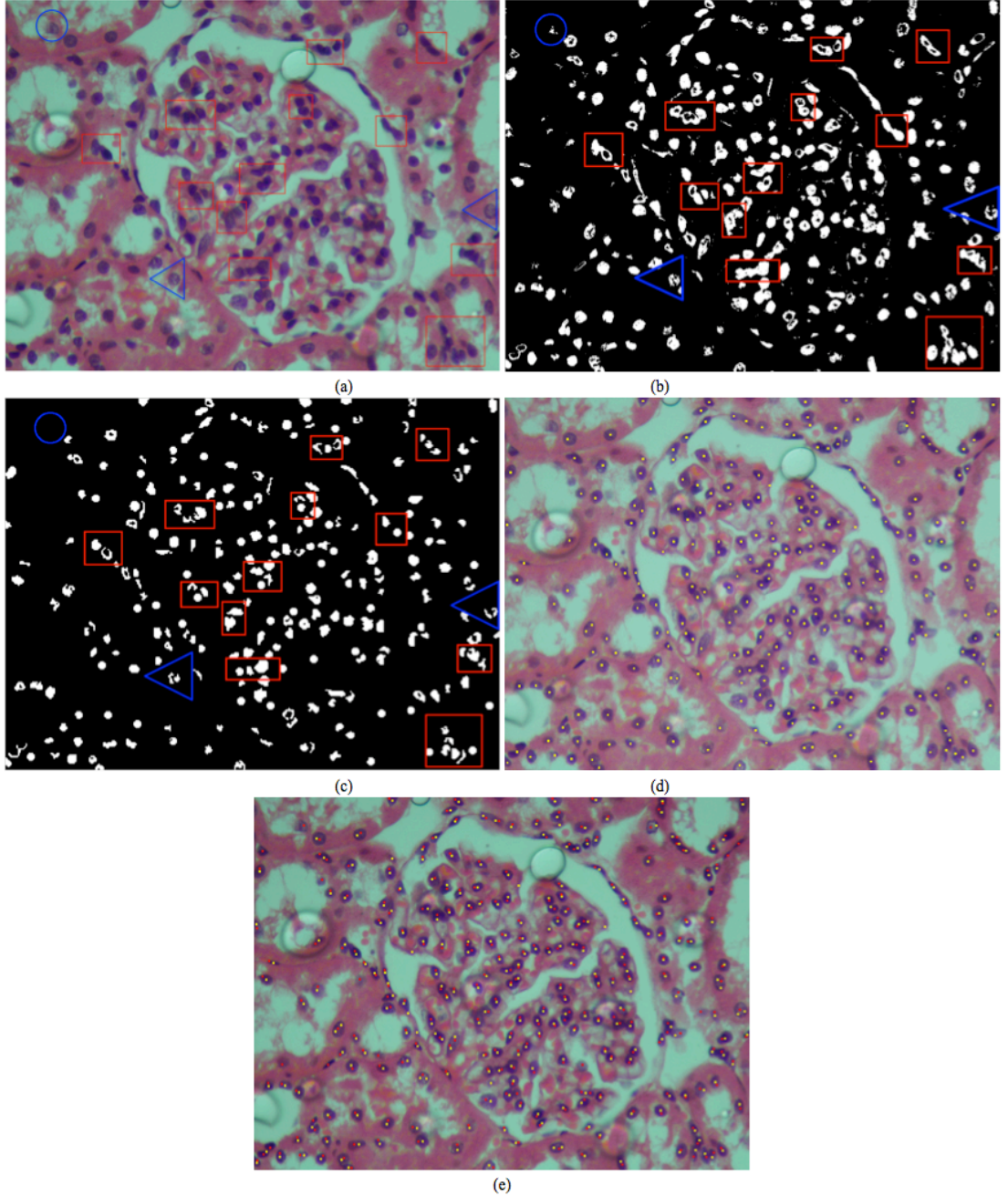
$$A = nTP/T \quad (8.2)$$

$$P = nTP/(nTP + nFP) \quad (8.3)$$

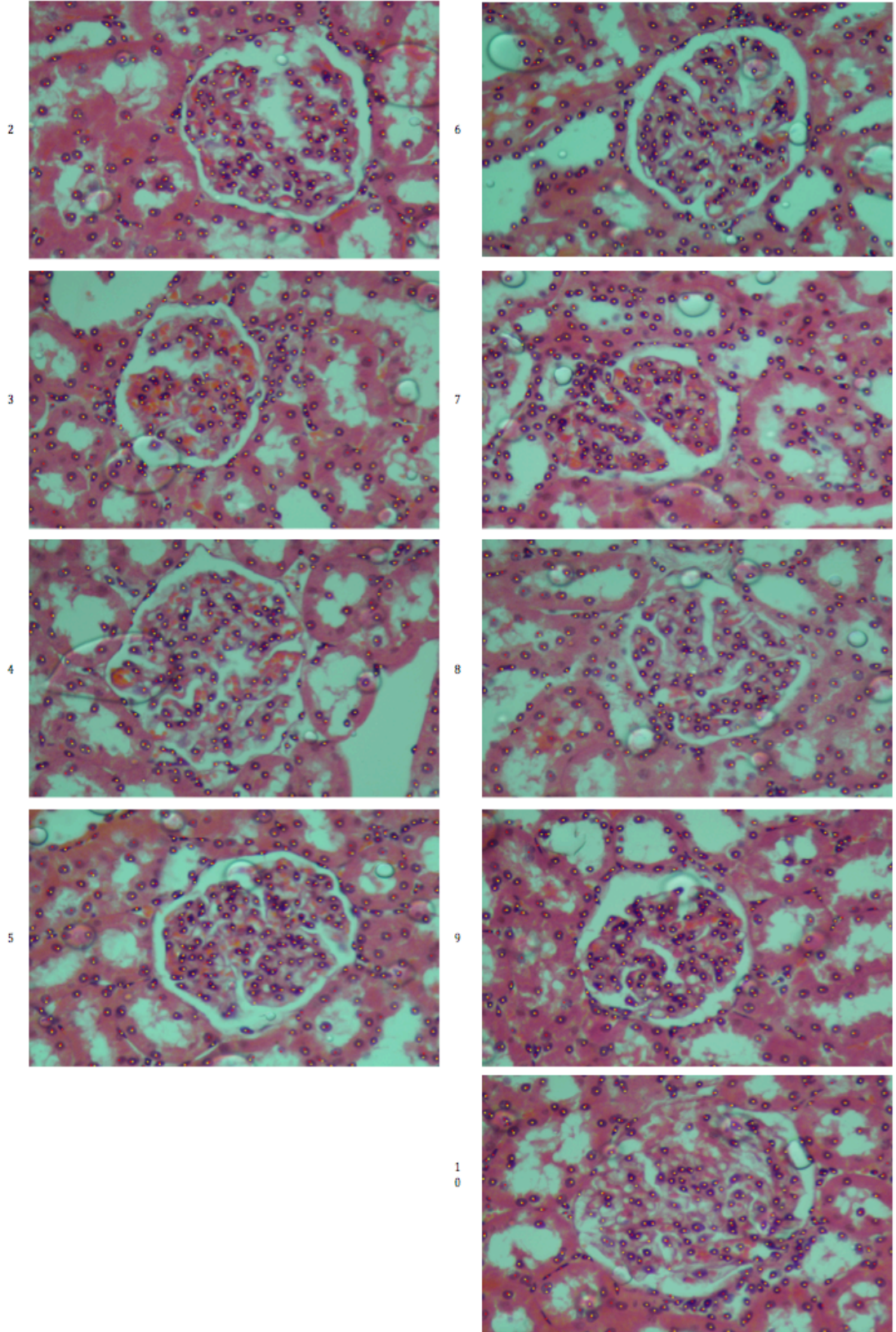
$$R = nTP/(nTP + nFN) \quad (8.4)$$

$$F_1 = 2 * P * R/(P + R) \quad (8.5)$$

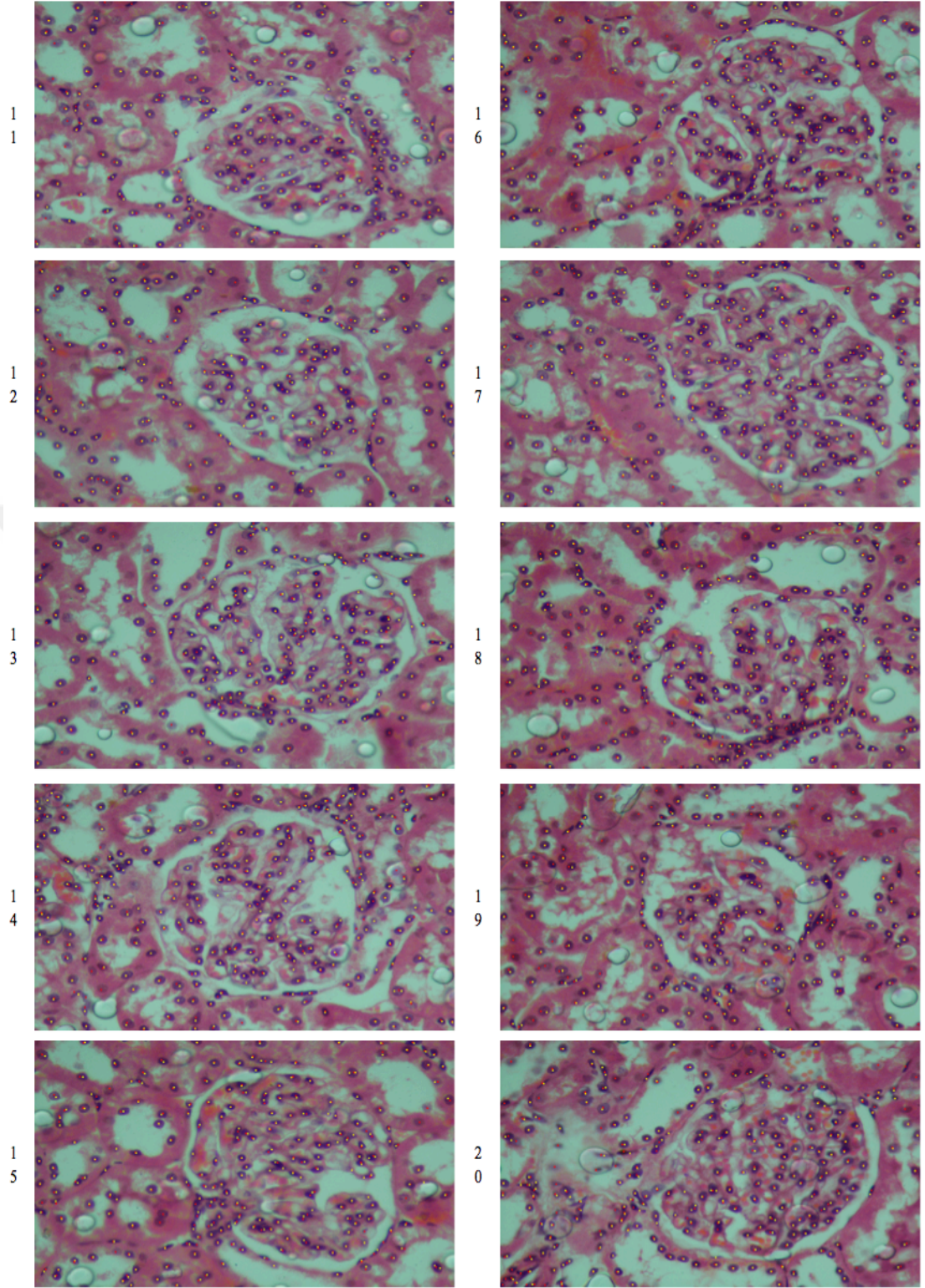
Önerilen algoritmanın doğruluğu, sağlıklı ve hasar görmüş doku imgeleri için genellikle birbirine yakın olmakla birlikte, hasar görmüş dokulardaki başarı Tablo 8.4 ve Tablo 8.5'te görüldüğü üzere kısmen daha iyidir. Değerlendirme sonuçlarında da görüldüğü üzere önerilen algoritma %83 doğrulukla çekirdekleri bölütleyip örtüşen çekirdekleri ayırabilmektedir.



Şekil 8.5. Örnek bir böbrek dokusu imgesi ve işlenmiş sonuçları
(a) Orijinal görüntü (b) K-Ortalama ile bölütlenen çekirdekler (c) Önerilen ayırma algoritması sonucu
(d) İşaretlenmiş sonuçlar (e) Uzman değerlendirmesi ve önerilen algoritmanın işaretli sonuçları.



Şekil 8.6. Uzman ve önerilen algoritmanın 9 hasarlı imge (2-10 numaralı imgeler) için işaretli sonuçları



Şekil 8.7. Uzman ve önerilen algoritmanın 10 sağlıklı imge (11-20 numaralı imgeler) için işaretli sonuçları

Tablo 8.4. Önerilen algoritmanın, görsel sonuçları verilen, 20 görüntü için değerlendirme sonuçları

İmge		Çekirdek sayısı						Değerlendirme*			
		Süreç			Analiz						
Tür	No	SR	AS	E	<i>nTP</i>	<i>nFP</i>	<i>nFN</i>	<i>A</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>F_I</i>
Hasarlı	1	210	259	263	241	18	22	0.86	0.93	0.92	0.92
	2	177	213	215	199	14	16	0.86	0.93	0.93	0.93
	3	189	211	264	211	0	53	0.8	1	0.8	0.89
	4	172	204	209	194	10	15	0.88	0.95	0.93	0.94
	5	212	251	285	242	9	43	0.82	0.96	0.85	0.9
	6	211	258	296	250	8	46	0.82	0.97	0.84	0.9
	7	240	283	298	276	7	22	0.9	0.98	0.93	0.95
	8	205	229	244	219	10	25	0.86	0.96	0.9	0.93
	9	193	232	247	218	14	29	0.83	0.94	0.88	0.91
	10	209	249	264	234	15	30	0.83	0.94	0.89	0.91
Sağlıklı	11	176	209	215	192	17	23	0.81	0.92	0.89	0.9
	12	154	186	187	170	16	17	0.82	0.91	0.91	0.91
	13	164	202	215	188	14	27	0.81	0.93	0.87	0.9
	14	208	247	243	223	24	20	0.82	0.9	0.92	0.91
	15	175	214	218	201	13	17	0.86	0.94	0.92	0.93
	16	179	231	246	217	14	29	0.83	0.94	0.88	0.91
	17	190	229	223	199	30	24	0.76	0.87	0.89	0.88
	18	185	235	265	224	11	41	0.8	0.95	0.85	0.9
	19	146	173	205	163	10	42	0.75	0.94	0.8	0.86
	20	183	216	239	204	12	35	0.8	0.94	0.85	0.89
Ortalama*		189	227	242	213	13	29	0.83	0.94	0.88	0.91

* Değerler matematiksel olarak yuvarlatılmıştır.

Tablo 8.5. Veri setindeki tüm işlenmiş görüntüler için önerilen algoritmanın değerlendirme sonuçları

Tür	Ortalama çekirdek sayısı*						Değerlendirme*			
	SR	AS	E	<i>nTP</i>	<i>nFP</i>	<i>nFN</i>	<i>A</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>F_I</i>
Hasarlı	202	239	259	228	11	31	0.84	0.95	0.88	0.91
Sağlıklı	176	214	226	198	16	28	0.82	0.93	0.88	0.9
Tümü	189	228	243	214	14	29	0.83	0.94	0.88	0.91

* Değerler matematiksel olarak yuvarlatılmıştır.

8.2.4. Karşılaştırmalar

Önerilen algoritmanın sonuçları, son zamanlarda çok sayıda atıf almış Veta vd. [44,67,89] tarafından yapılmış çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Önerilen algoritma ilgili çalışmalarda kullanılan Şekil 8.8'deki görüntülere uygulanmıştır. Burada (a), (b) ve (c) sırasıyla [44,89,67] çalışmalarında kullanılan görüntülerdir. Görüntüler için önerilen algoritmanın işlem parametreleri, Bölüm 3.4'te açıklandığı gibi ayarlanmıştır.

Şekil 8.8(a) ve (b)'deki görüntülerin renk yoğunlukları ve çözünürlükleri biraz farklılık göstermesiyle beraber yapıları bu deneyde kullanılan veri setindeki imgelere benzerdir. Bu yüzden, veri setindeki imgelerdekilerle aynı süreç izlenmiştir. Görüntü Şekil 8.8(a)'daki çekirdekler, 5 kümeli K-Ortalama ile bölütlendi ve yarıçap, minimum çekirdek alanı ile maksimum çekirdek alanı manuel olarak sırasıyla 10, 150 ve 300 piksel olarak hesaplanmıştır. Görüntü Şekil 8.8(b)'deki çekirdekler ise 4 kümeli K-Ortalama ile bölütlendi ve yarıçap, minimum çekirdek alanı ile maksimum çekirdek alanı sırasıyla 4, 10 ve 50 piksel olarak hesaplanmıştır.

Şekil 8.8(a) ve (b)'de uzman ve önerilen algoritma tarafından belirlenen çekirdekler sırasıyla kırmızı ve sarı renktedir. Atıfta bulunulan çalışmalar tarafından tespit edilen çekirdekler yeşil çerçevelerde gösterilmektedir. Mavi dikdörtgenler, uzman ve önerilen algoritma tarafından işaretlenen ancak atıfta bulunulan çalışmada doğru olarak işaretlenmemiş örnek çekirdekleri göstermektedir. Pembe dikdörtgenler içerisinde ise uzman ve atıfta bulunulan çalışma tarafından işaretlenmiş ancak önerilen algoritma tarafından doğru olarak işaretlenmemiş örnek çekirdekler gösterilmektedir. Uzman tarafından işaretlenmiş fakat atıfta bulunulan çalışma ve önerilen algoritma tarafından doğru olarak işaretlenmemiş çekirdek örnekleri ise sarı dikdörtgenler içerisinde gösterilmektedir.

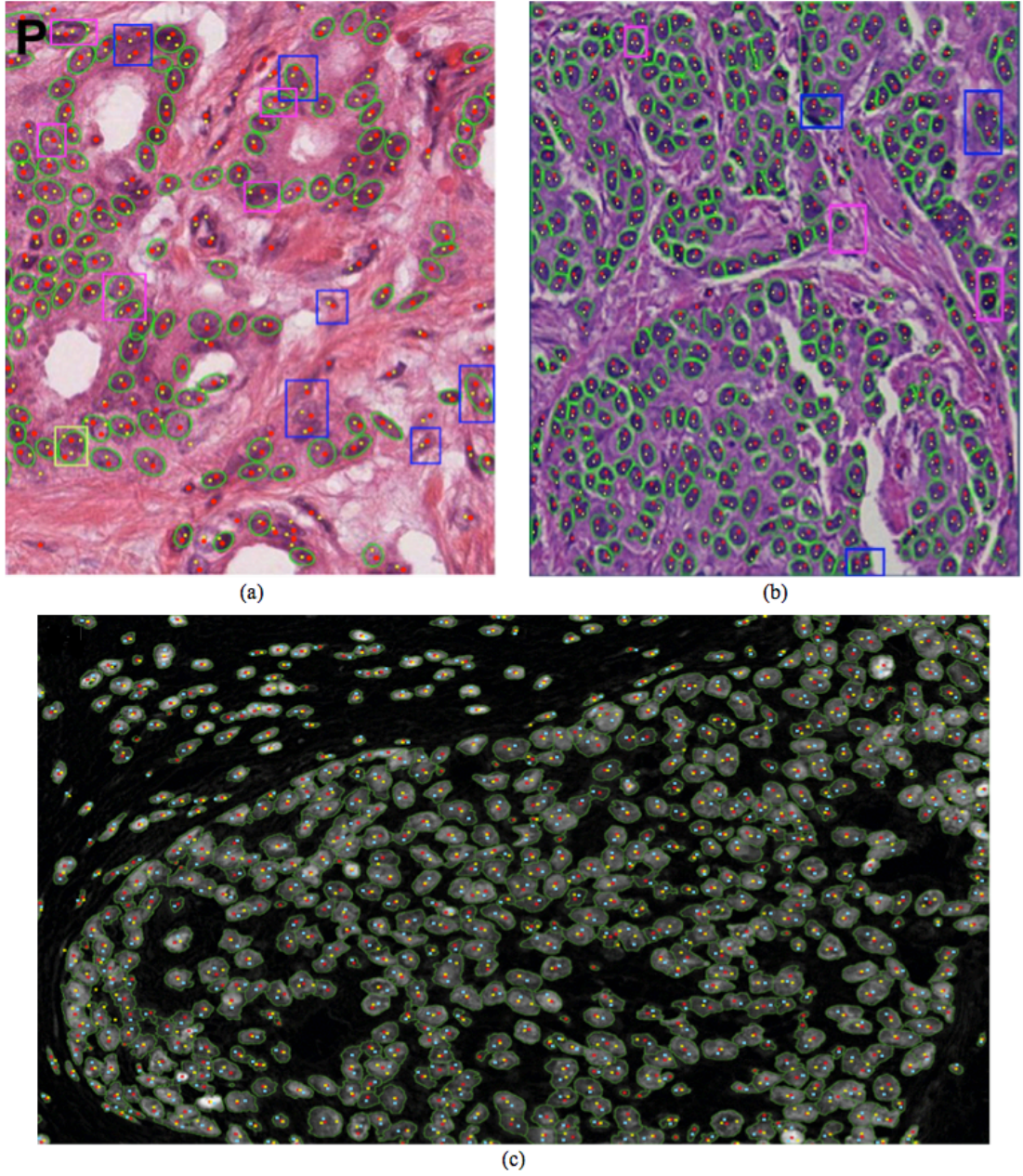
Şekil 8.8(c)'deki görüntünün yapısı, renk yoğunluğu ve çözünürlüğü veri setindeki imgelerden farklıdır. Bu yüzden, Şekil 8.8(c)'deki görüntü, öncelikle ikili çekirdek kümesi elde etmek için, gri seviyeden ikili seviyeye dönüştürülmüştür. Yarıçap ve maksimum çekirdek alanı ise sırasıyla 11 ve 450 piksel olarak hesaplanmıştır. Çok küçük ve çekirdek olmayan parçacıkları kaldırmak için, minimum çekirdek alanı 20 piksel olarak hesaplanmıştır. Örtüşme ayırma sürecinde ise işlem sonucu oluşan gereksiz kısımları ortadan kaldırmak için minimum çekirdek alanı 300 piksel olarak hesaplanmıştır. Sarı noktalarla işaretlenmiş çekirdekler,

önerilen algoritmanın sonuçlarını sunarken, ilgili çalışmada tespit edilen çekirdekler yeşil çerçeveler ve kırmızı noktalarla gösterilmektedir. Gökyüzü mavisi noktalarla işaretlenmiş çekirdekler ise, uzmanın belirttiği çekirdekleri göstermektedir.

Uzman Şekil 8.8(a), (b) ve (c) görüntülerindeki çekirdekleri sırasıyla 180, 413 ve 650 olarak işaretlemiş ve saymıştır. Şekil 8.8 ve Tablo 8.6’da görüldüğü gibi, önerilen algoritma [44]’e kıyasla daha iyi ve [89]’a benzer sonuçlar verirken, [67] kendi görüntülerinde daha iyi sonuçlar vermiştir.

Tablo 8.6. Önerilen algoritmanın, Şekil 8.8’deki görüntüler için [44,89,67] ile karşılaştırılan değerlendirme sonuçları

	(a) İmgesi		(b) İmgesi		(c) İmgesi	
	Önerilen	Atıf	Önerilen	Atıf	Önerilen	Atıf
nTP	161	111	369	357	564	621
nFP	16	2	15	4	43	38
nFN	19	69	44	56	86	29
A	0.82	0.61	0.86	0.86	0.81	0.9
P	0.91	0.98	0.96	0.99	0.93	0.94
R	0.89	0.62	0.89	0.86	0.87	0.96
F_1	0.9	0.76	0.92	0.92	0.9	0.95



Şekil 8.8. Önerilen algoritmanın, örtüşen çekirdekleri ayırma ile ilgilenen, yaygın üç çalışma ile karşılaştırma sonuçları

(a) [44]'teki imge (b) [89]'daki imge, (c) [67]'deki imge

8.2.5. Tartışma

Çok karmaşık bir 3B doku örneği, mikrotom ile ince histolojik kesitlere bölünür. Sayısal histopatolojik görüntüler, görüntüleme teknikleri kullanılarak bu kesitlerden elde edilir. Kesit düzleminin konumu ve yönü, H&E ile boyanmış histopatolojik doku görüntülerindeki bir çekirdeğin renk tonunu etkiler. Çekirdeğin mavi renk tonu, kesit alma işleminde mikrotom ve çekirdekler arasındaki mesafeye

de bağıdır. Mikrotom çekirdeğin içerisinde geçerse, çekirdek koyu mavi renk tonlarında görünür. Mikrotom çekirdeklerin üzerinden geçerse, çekirdekler açık mavi renk tonlarında görünür. Açık mavi renk tonlarıyla çekirdeklerin belirlenmesi zahmetli hale gelirken, koyu renkli çekirdekler uzman tarafından daha kolay görülebilir ve K-Ortalama tarafından da daha iyi bölütlenebilirler. Açık mavi renk tonlaması durumunda çekirdek, bölütleme aşamasında yanlışlıkla birden çok çekirdek olarak bölütlenebilir. Şekil 8.5(a-c)'nin mavi dairesinde görüldüğü gibi, bir çekirdeğin ayrılmış parçaları çok (asgari eşik alanından) küçükse önerilen algoritmanın ayırma aşamasında kaldırılır. Parçalar minimum çekirdek alanından daha küçük değilse, Şekil 8.5(a-c)'nin mavi üçgenlerinde görüldüğü gibi parçalar çoklu çekirdek olarak etiketlenir. Ancak, bu kusurlar nadirdir ve sonucu çok olumsuz etkilemez. Bunlarla birlikte, bu kusurlar çalışmanın ana katkısı olan örtüşmeleri ayırma aşamasından değil bölütleme aşamasından kaynaklanmaktadır.

8.2.6. Sonuç

Deney ve değerlendirme sonuçları, önerilen algoritma kullanılarak, örtüşmüş çekirdekler içeren bir görüntüdeki çekirdeklerin %83 doğrulukla bölütlenebildiğini ve birbirinden ayrılabilirdiğini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, literatür çalışmaları ile yapılan karşılaştırmalar da önerilen algoritmanın başarılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, önerilen ayırma algoritması ikili görüntülerde örtüşen dairesel şekilleri ayırmak için histopatolojinin yanı sıra farklı alanlara da uygulanabilme potansiyeline sahiptir.

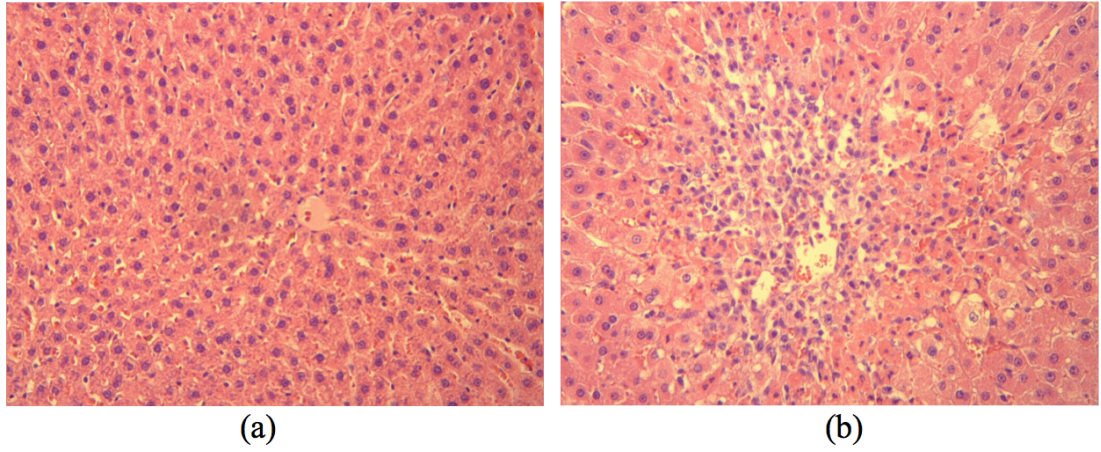
8.3. Doku İmgelerinin Hücre-Graf Modelinin Oluşturulması ve Analizi

Bu deneyde, histopatolojik karaciğer doku imgelerinin hücre-graf modelleri oluşturulmuş ve bu modellerden özellikler çıkarılmıştır. Çıkarılan özellikler analiz edilerek doku imgeleri sağlıklı ve hasarlı (nekrozlu) diye sınıflandırılmıştır.

8.3.1. Veri seti

Bu deney kapsamında, sağlıklı ve nekrozlu olmak üzere iki tür karaciğer doku imgesi kullanılmıştır. Karaciğer nekrozu oluşturabilmek üzere Wistar albino

sıçanlara üç gün süreyle 350mg/kg/gün-i.p. Tiyoasetamid⁷ verilmiştir. Tiyoasetamid uygulaması sonrası, dördüncü gün sıçanlar 50mg/kg Ketamine⁸ ve 10mg/kg Xylazine HCl⁹ anestezi uygulaması ile uyutulup karaciğerlerinden doku örnekleri alınmıştır. Bu doku örnekleri %10 Formaldehit ile tespit edildikten sonra rutin histolojik doku takip prosedürlerinden geçirilerek parafin bloklara gömülmüştür. Bu bloklardan mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler alınarak H&E ile boyanmıştır. Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win¹⁰ görüntüsü analiz sistemi kullanılarak bu kesitlerden histolojik imgeler elde edilmiştir. Elde edilen imgeler 768x1024 boyutunda olup 24 bit derinliğinde ve RGB renk uzayındaki görüntülerdir. Veri setindeki sağlıklı ve nekrozlu iki imge örneği Şekil 8.9'da gösterilmektedir.



Şekil 8.9. Sağlıklı ve nekrozlu histopatolojik karaciğer doku imgeleri
(a) Sağlıklı (b) Nekrozlu

8.3.2. Parametreler

Yapılan deneylerde, beşten az küme sayısı yetersiz bölütlemeye ve beşten fazla küme sayısı da aşırı bölütlemeye neden olduğundan, K-Ortalama için küme sayısı 5 olarak seçilmiştir. Minimum ve maksimum çekirdek alanı sırasıyla yaklaşık 25 ve 120 piksel olarak belirlenmiştir. Ortalama çekirdek alanı ve dairenin yarıçapı sırasıyla 50 ve 4 piksel olarak hesaplanmıştır. Hücre çekirdeklerinin konum bilgileri kullanılarak imgelerin Delaunay, Voronoi, 5 en yakın komşu, en fazla 500 piksel uzaktaki komşu (500 mesafe) ve Dairesel Komşuluk Hücre-Graf modelleri

⁷ Merck - Almanya

⁸ Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, Türkiye

⁹ %2 Alfazin; Alfasan, Woerden, Hollanda

¹⁰ Leica Microsystems Görüntüleme Çözümleri, Cambridge, UK

oluşturulmuştur. Bu modellerden 36 özellik çıkarılmıştır. Bu özellikler kullanılarak veri setindeki sağlıklı ve hasarlı imgeler 10 çapraz geçerlemeye tabi tutulup lineer çekirdek fonksiyonlu DVM ile sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma işleminde özellik seti iki şekilde ele alınmıştır. Birincisinde özellik setindeki anlamlı tüm veriler olduğu gibi kullanılmıştır. İkincisinde veriler ön işleme tabi tutulmuştur. Ön işlemede şu adımlar izlenmiştir: veriler normalleştirildi; tüm özellikler için, özelliğin ortalaması ile verinin kendisi arasındaki fark standart sapmanın üç katından daha fazla olan satırlar veri setinden çıkarılmış; varyansı sıfır olan özellikler varsa silinmiş; ardışık özellik seçimi kullanılarak sınıflandırma için yeterli olabilecek alt özellik seti seçilmiştir.

8.3.3. Değerlendirme

İmgeleri sınıflandırmak için ilk önce, veriler herhangi bir ön işleme tabi tutulmadan, Tablo 6.1’de verilen özelliklerin hepsi kullanılmıştır. Sınıflandırma sonucunda her bir hücre-graf modeli için elde edilen sınıflandırma değerlendirme sonuçları aşağıda karışıklık matrisi ve ROC eğrisi olarak gösterilmektedir.

Tüm özelliklerin ön işlemsiz kullanılması sonucu elde edilen sınıflandırma değerlendirme sonuçları Delanuay, Voronoi, K-En Yakın Komşu, T-Mesafe ve DKHG için karışıklık matrisleri olarak sırasıyla Şekil 8.10, Şekil 8.11, Şekil 8.12, Şekil 8.13 ve Şekil 8.14’te gösterilmektedir. Her bir modelin sınıflandırma sonuçlarını değerlendiren ROC eğrileri de sırasıyla Şekil 8.15, Şekil 8.16, Şekil 8.17, Şekil 8.18, Şekil 8.19’da sunulmaktadır. Şekillerde de görüldüğü üzere Delanuay, Voronoi, K-En Yakın Komşu, T-Mesafe ve DKHG modelleri için sınıflandırma doğruluk oranları sırasıyla %94.2, %87.1, %97.8, %98.6, %95’tir (Buradaki değerler karışıklık matrisinin sağ-alt köşesinde bulunan doğruluk değerleridir. Karışıklık matrisinin nasıl yorumlanacağı Bölüm 7.2’de anlatılmaktadır). Şekillerde de görüldüğü üzere, ilgili özellikler kullanıldığında, Voronoi hücre-graf modelinin sağladığı başarı oranı diğer modellere göre daha düşük çıkmıştır, çünkü Voronoi hücre-graf modelinde hücreler arasında değil, hücreleri çevreleyen poligonların köşeleri arasında bağlantılar kurulmaktadır. Burada, en iyi sınıflandırmayı T-Mesafe hücre-graf modeli sağlamıştır. Önerilen DKHG modeli genel doğrulukta, Delaunay ve Voronoi’den daha iyi sınıflandırma olanağı sunmakla birlikte, K-En Yakın Komşu ve T-Mesafe önerilen modele göre daha iyi sınıflandırma imkanı sağlamıştır.

Ancak, başarı oranları arasında çok büyük bir fark bulunmamaktadır. Bunun yanında, K-En Yakın Komşu ve T-Mesafe iyi sonuç üretmelerine rağmen, k (komşu sayısı) ve t (düğümler arasındaki uzaklık) parametre ayarlaması gerektirdiği için kısmen bir dezavantaja da sahiptir. Bu parametrelerin iyi ayarlanmamış olması sınıflandırma başarısını düşürmektedir.

Ön İşlemsiz Delaunay Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	0	65 46.8%	4 2.9%	94.2% 5.8%
	1	4 2.9%	66 47.5%	94.3% 5.7%
		94.2% 5.8%	94.3% 5.7%	94.2% 5.8%
		0	1	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

Şekil 8.10. Ön işlemsiz Delanuay hücre-graf modeli için karışıklık matrisi

Ön İşlemsiz Voronoi Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	0	58 41.7%	7 5.0%	89.2% 10.8%
	1	11 7.9%	63 45.3%	85.1% 14.9%
		84.1% 15.9%	90.0% 10.0%	87.1% 12.9%
		0	1	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

Şekil 8.11. Ön işlemsiz Voronoi hücre-graf modeli için karışıklık matrisi

Ön İşlemsiz K-En Yakın Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	0	67 48.2%	1 0.7%	98.5% 1.5%
	1	2 1.4%	69 49.6%	97.2% 2.8%
		97.1% 2.9%	98.6% 1.4%	97.8% 2.2%
		0	1	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

Şekil 8.12. Ön işlemsiz K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için karışıklık matrisi

Ön İşlemsiz T-Mesafe Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

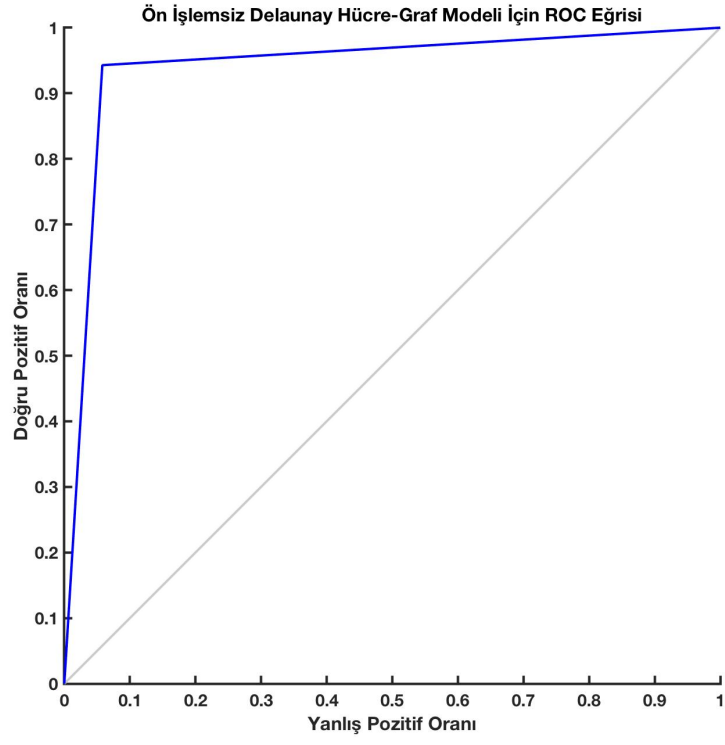
Tahmin Edilen Sınıf	0	68 48.9%	1 0.7%	98.6% 1.4%
	1	1 0.7%	69 49.6%	98.6% 1.4%
		98.6% 1.4%	98.6% 1.4%	98.6% 1.4%
		0	1	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

Şekil 8.13. Ön işlemsiz T-Mesafe hücre-graf modeli için karışıklık matrisi

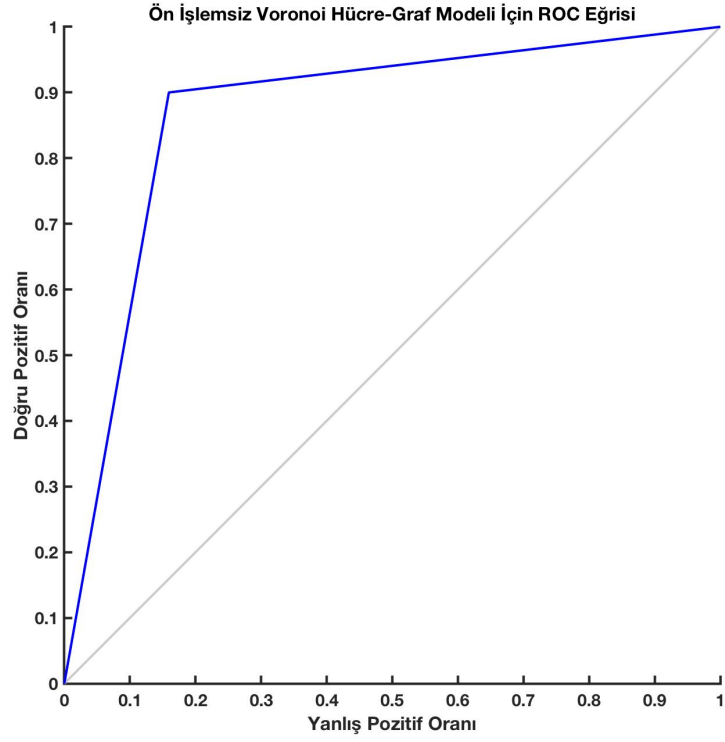
Ön İşlemsiz DKHG Modeli İçin Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	0	65 46.8%	3 2.2%	95.6% 4.4%
	1	4 2.9%	67 48.2%	94.4% 5.6%
		94.2% 5.8%	95.7% 4.3%	95.0% 5.0%
		0	1	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

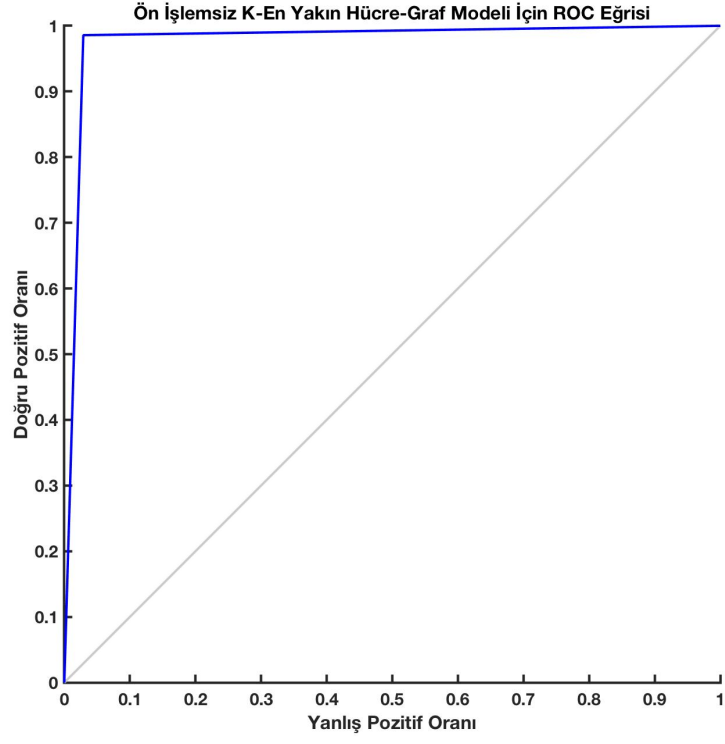
Şekil 8.14. Ön işlemsiz DKHG modeli için karışıklık matrisi



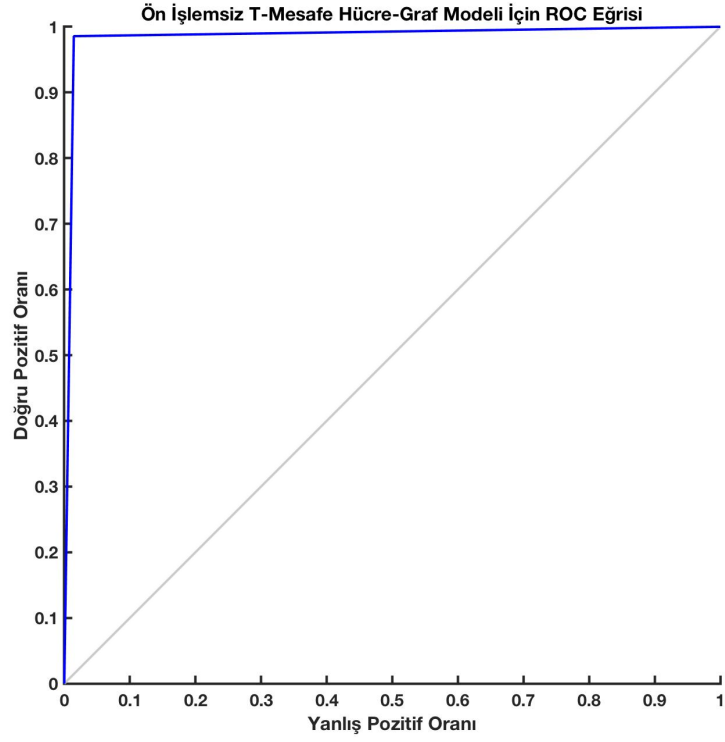
Şekil 8.15. Ön işlemsiz Delanuay hücre-graf modeli için ROC eğrisi



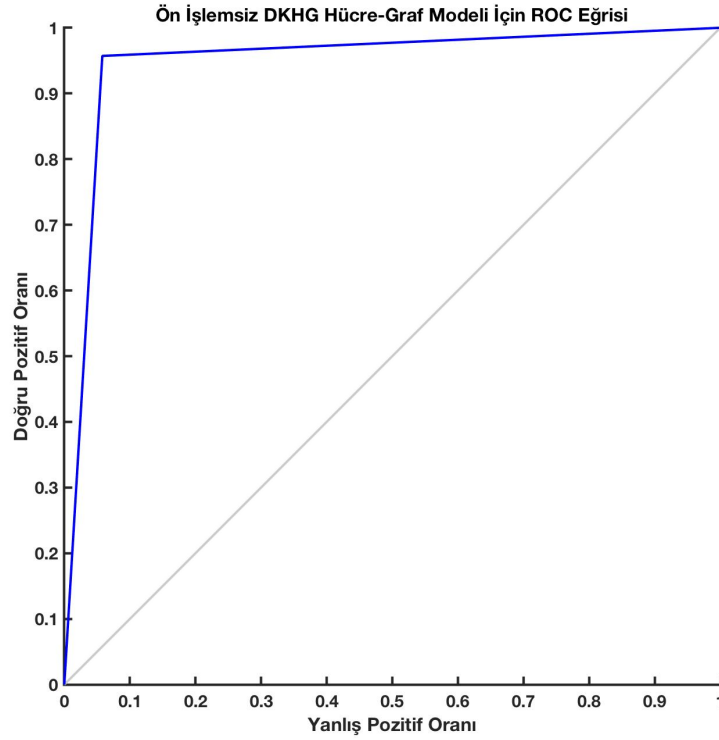
Şekil 8.16. Ön işlemsiz Voronoi hücre-graf modeli için ROC eğrisi



Şekil 8.17. Ön işlemsiz K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için ROC eğrisi



Şekil 8.18. Ön işlemsiz T-Mesafe hücre-graf modeli için ROC eğrisi



Şekil 8.19. Ön işlemsiz DKHG modeli için ROC eğrisi

Daha az özellikle sınıflandırma yapıp yapılamayacağını görmek ve hangi özelliklerin daha etkin olduğunu öğrenmek için veriler önışleme tabi tutulmuş ve imgeler yeniden sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma sonucunda her bir hücre-graf modeli için elde edilen sınıflandırma değerlendirme sonuçları aşağıda karışıklık matrisi ve ROC eğrisi olarak gösterilmektedir. Her bir hücre-graf modeli için tespit edilen etkin özellikler de Tablo 8.7’de sunulmaktadır.

Özelliklerin önışleme tabi tutulması sonucu elde edilen sınıflandırma değerlendirme sonuçları Delanuay, Voronoi, K-En Yakın Komşu, T-Mesafe ve DKHG için karışıklık matrisi olarak sırasıyla Şekil 8.20, Şekil 8.21, Şekil 8.22, Şekil 8.23 ve Şekil 8.24’te gösterilmektedir. Her bir modelin sınıflandırma sonuçlarını değerlendiren ROC eğrisi de sırasıyla Şekil 8.25, Şekil 8.26, Şekil 8.27, Şekil 8.28 ve Şekil 8.29’da sunulmaktadır. Şekillerde de görüldüğü üzere, Delanuay, Voronoi, K-En Yakın Komşu, T-Mesafe ve DKHG modelleri için sınıflandırma doğruluk oranları sırasıyla %96.4, %83.5, %98.6, %96.4 ve %95.7’dir. Burada, Voronoi hücre-graf modelinin sağladığı başarı oranı diğer modellere göre daha düşük çıkmıştır. En iyi sınıflandırma imkanı ise K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli

tarafından sağlanmıştır. Önerilen DKHG modeli genel doğrulukta Voronoi'den daha iyi sınıflandırma imkanı sağlarken, Delaunay, K-En Yakın Komşu ve T-Mesafe önerilen modelden, başarı oranları arasında çok büyük bir fark olmamakla birlikte, daha iyi sınıflandırma olanağı sunmuştur.

Özellikler ön işleme tabi tutulduğunda ve azaltıldıklarında, her bir hücre-graf modeli için tespit edilen etkin özellikler Tablo 8.7'de sunulmaktadır. Tabloda görüldüğü üzere, Delaunay ve Voronoi hücre-graf modellerinde 14 özellik ile sınıflandırma için en fazla özellik kullanılırken, T-Mesafe hücre-graf modeli 9 özellik ile en az özellik kullanarak sınıflandırma imkanı sunmuştur. K-En Yakın Komşu 10, önerilen DKHG da 13 özellik kullanarak sınıflandırma olanağı sunmaktadır. Burada, F2, F3, F4, F5, F9, F10, F11 ve F12 özellikleri bütün modellerde kullanılmaktadır. Bu durumda, en etkin özelliklerin bunlar olduğu söylenebilir.

Tablo 8.7. Her bir hücre-graf modeli için tespit edilen etkin özellikler

Model	Özellik Numaraları
Delaunay	F1, F2, F3, F4, F5, F9, F10, F11, F12, F13, F15, F18, F19, F20
Voronoi	F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F9, F10, F11, F12, F13, F15, F18
K-En Yakın Komşu	F2, F3, F4, F5, F9, F10, F11, F12, F13, F15
T-Mesafe	F1, F2, F3, F4, F5, F9, F10, F11, F12
DKHG	F1, F2, F3, F4, F5, F7, F9, F10, F11, F12, F13, F14, F15

Delaunay Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	0	66 47.5%	2 1.4%	97.1% 2.9%
	1	3 2.2%	68 48.9%	95.8% 4.2%
		95.7% 4.3%	97.1% 2.9%	96.4% 3.6%
		0	1	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

Şekil 8.20. Delaunay hücre-graf modeli için karışıklık matrisi

Voronoi Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	0	53 38.1%	7 5.0%	88.3% 11.7%
	1	16 11.5%	63 45.3%	79.7% 20.3%
		76.8% 23.2%	90.0% 10.0%	83.5% 16.5%
		0	1	
		Hedef (Gerçek) Sınıf		

Şekil 8.21. Voronoi hücre-graf modeli için karışıklık matrisi

K-En Yakın Komşu Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

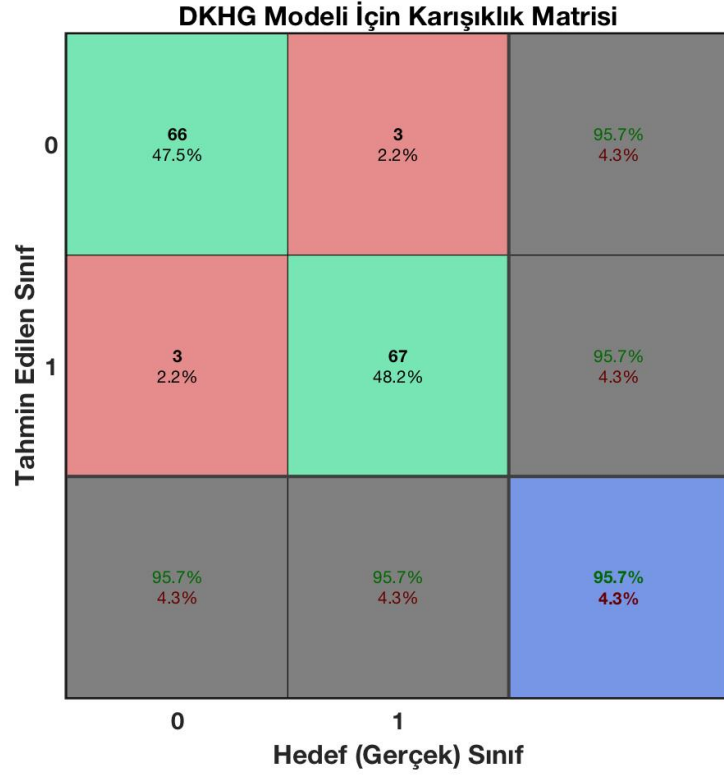
Tahmin Edilen Sınıf	Hedef (Gerçek) Sınıf		
	0	1	
0	68 48.9%	1 0.7%	98.6% 1.4%
1	1 0.7%	69 49.6%	98.6% 1.4%
	98.6% 1.4%	98.6% 1.4%	98.6% 1.4%

Şekil 8.22. K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için karışıklık matrisi

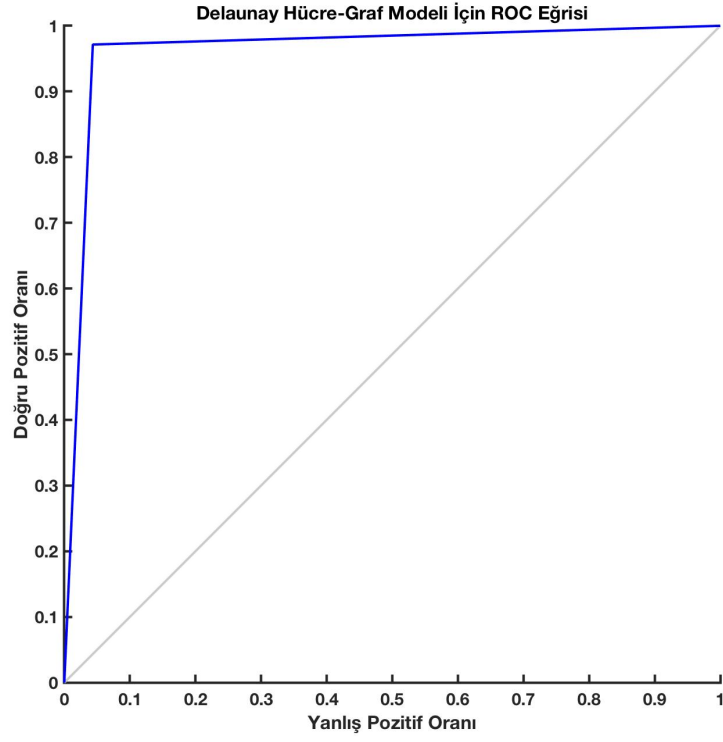
T-Mesafe Hücre-Graf Modeli İçin Karışıklık Matrisi

Tahmin Edilen Sınıf	Hedef (Gerçek) Sınıf		
	0	1	
0	65 46.8%	1 0.7%	98.5% 1.5%
1	4 2.9%	69 49.6%	94.5% 5.5%
	94.2% 5.8%	98.6% 1.4%	96.4% 3.6%

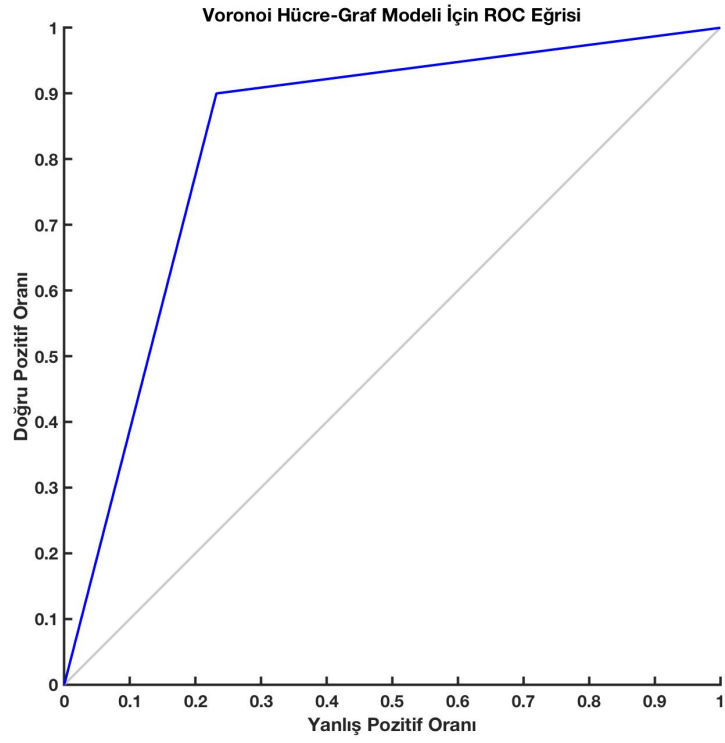
Şekil 8.23. T-Mesafe hücre-graf modeli için karışıklık matrisi



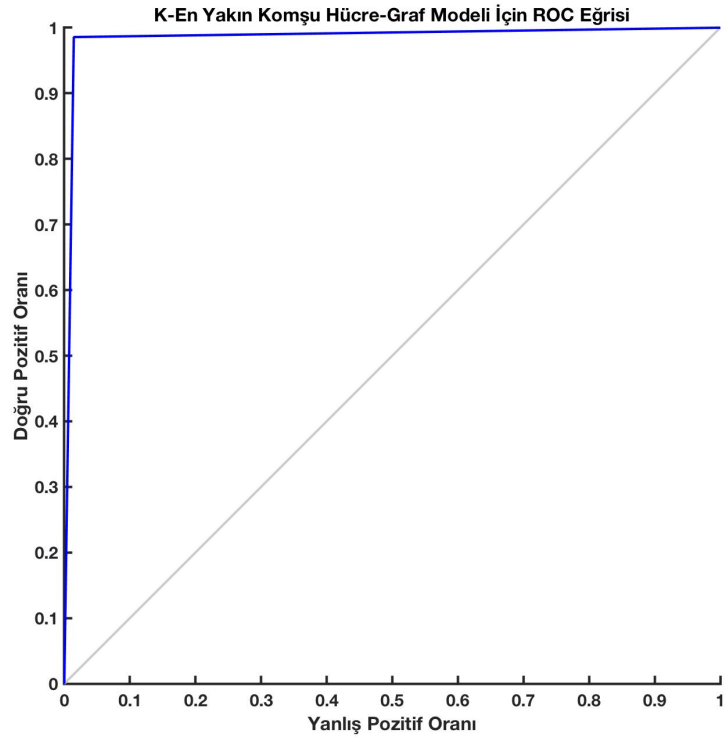
Şekil 8.24. DKHG modeli için karışıklık matrisi



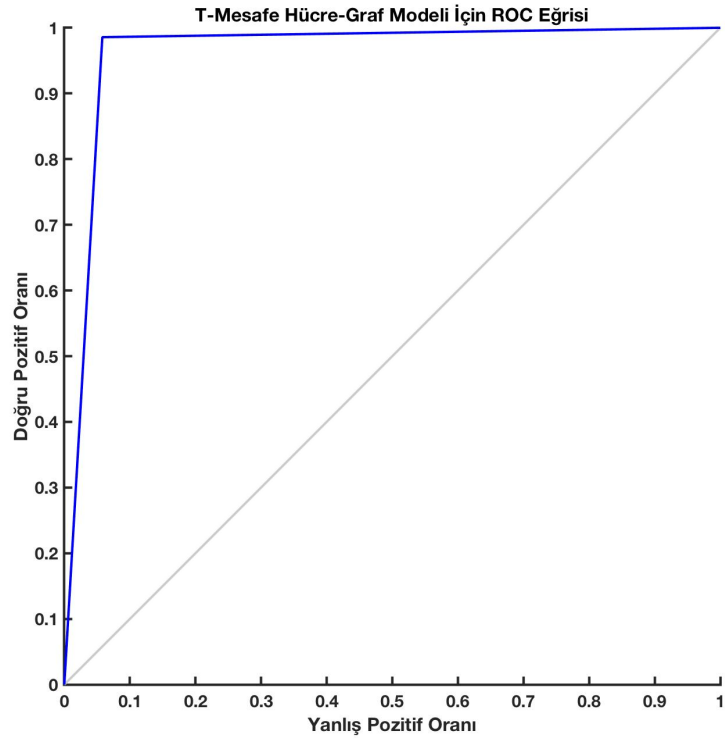
Şekil 8.25. Delaunay hücre-graf modeli için ROC eğrisi



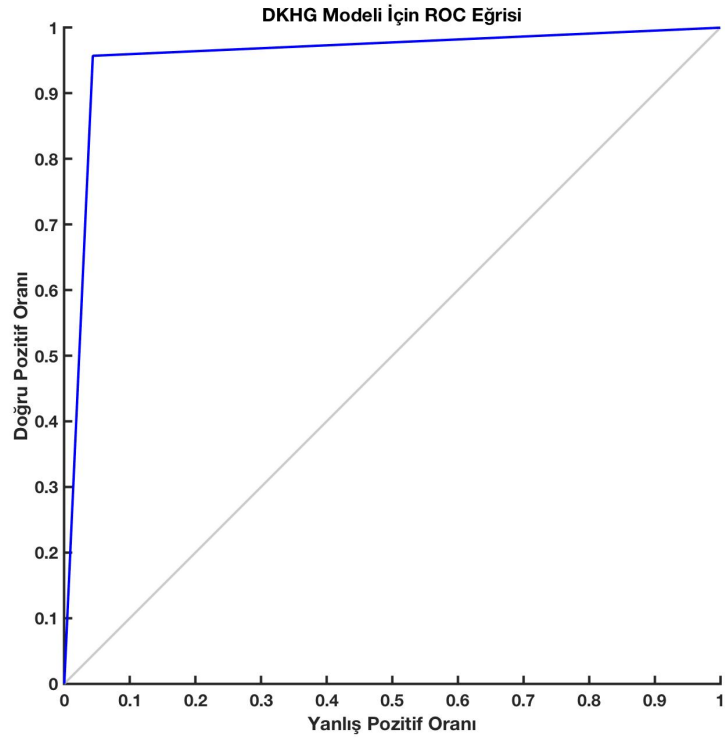
şekil 8.26. Voronoi hücre-graf modeli için ROC eğrisi



şekil 8.27. K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli için ROC eğrisi



Şekil 8.28. T-Mesafe hücre-graf modeli için ROC eğrisi



Şekil 8.29. DKHG modeli için ROC eğrisi

8.3.4. Sonuç

Histopatolojik karaciğer doku imgeleri, Delanuay, Voronoi, K-En Yakın Komşu, T-Mesafe ve DKHG modellerinden çıkarılan özellikler kullanılarak, doğrusal DVM ile sınıflandırılmıştır. Deneysel sonuçlar ve karşılaştırmalar göz önünde bulundurulduğunda, Voronoi hücre-graf modelinin sağladığı başarı oranı diğer modellerden kısmen daha düşük olurken, en iyi sonuç veren model duruma göre değişmektedir. Burada, K-En Yakın Komşu ve T-Mesafe iyi sonuç üretmelerine rağmen, k ve t parametre ayarlaması gerektirdiği için kısmen bir dezavantaja da sahiptirler. Bu parametrelerin iyi ayarlanmamış olması sınıflandırma başarısını düşürmektedir. Önerilen DKHG modeli, veriler ön işlemsiz kullanıldığında %95; veriler ön işleme tabi tutulduğunda ise 13 özellik kullanılarak %95.7 doğruluk oranıyla sınıflandırma imkanı sağlamıştır.

9. SONUÇLAR

Bu çalışmada, H&E ile boyanmış histopatolojik doku imgeleri içerisindeki hücre çekirdeklerinin bölütlenmesi için ön işlem, son işlem veya herhangi bir manuel parametreye ihtiyaç duymayan Olasılıksal Çekirdek Bölütleme Algoritması geliştirilmiştir. Deneysel sonuçlar, geliştirilen algoritmanın, histopatolojik görüntüleri bölütlemeye yaygın olarak kullanılan K-Ortalama'dan daha doğru ve yaklaşık olarak 6 kat daha hızlı bölütleyebildiğini göstermektedir. Buna ek olarak, geliştirilen algoritma, K-Ortalama'nın başarılı olamadığı kusurlu görüntülerde de başarılı sonuçlar üretmektedir. Yapılan karşılaştırma sonuçları, önerilen algoritma ile uzman arasındaki sapmanın %2, K-Ortalama ve uzman arasındaki sapmanın %5.6 olduğunu da göstermektedir. Çalışmada imge bölütleme aşaması için, literatüre iki katkı daha sağlanmıştır. Bunlardan ilki, K-Ortalama için çekirdek kümesini diğer kümelerden ayırmayı sağlayan çekirdek kümesini belirleme algoritması; ikincisi ise hatalı çekirdek değerlendirmesine neden olabilecek çekirdek kümesinin küçük noktalarını ortadan kaldırmak için yanlış pozitif kaldırma algoritmasıdır. Ayrıca imge bölütleme aşaması için önerilen algoritmalar, görüntülerde hücre çekirdeği gibi mavi renk tonlarında bulunan nesnelerin bölütlenmesine ihtiyaç duyulabilecek diğer alanlarda da kullanılabilme potansiyeline sahiptirler.

Hücre çekirdeklerinin bölütlenmesinde görüntülerin niteliği, numunenin hazırlanması ve boyanması, görüntü elde etme süreci ve dokuların 3B özelliklerini temsil etmek için 2B histopatolojik görüntülerin yetersizliği nedeniyle genellikle çekirdeklerin örtüşmesi durumu ile karşılaşilmektedir. Bu çalışmada, örtüşen çekirdekleri ayırmak için yeni bir algoritma geliştirilmiştir. Önerilen algoritma, sağlıklı ve hasarlı böbrek dokularının histopatolojik görüntüleri üzerinde test edilmiş ve elde edilen sonuçlar uzman tarafından değerlendirilmiştir. Deney ve değerlendirme sonuçları, önerilen algoritma ile örtüşmeler giderilerek çekirdeklerin %83 doğrulukla bölütlenebildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, önerilen örtüşen çekirdekleri ayırma algoritması ikili görüntülerde örtüşen dairesel şekilleri ayırmak için histopatolojinin yanı sıra farklı alanlara da uygulanabilme özelliğine sahiptir.

Histopatolojik dokuların hücre konumuna dayalı modellenmesi ve analizi, tanı ve tedavi sürecinde uzmana önemli bilgiler sağlar. Bu tez çalışmasında, hücre konumuna dayalı olarak histopatolojik dokuları modellemek ve analiz etmek için, DKHG modeli geliştirilmiş ve bu modelden çıkarılabilecek en az 187 özellik

çalışmada sunulmuştur. Histopatolojik karaciğer doku imgeleri, Delanuay, Voronoi, K-En Yakın Komşu, T-Mesafe ve DKHG modellerinden çıkarılan özellikler kullanılarak doğrusal DVM ile sınıflandırılmıştır. Tüm özellikler kullanılarak sınıflandırma yapıldığında, Voronoi hücre-graf modelinde diğer modellere oranla daha düşük bir sınıflandırma başarısı elde edilirken, T-Mesafe hücre-graf modeli en iyi sınıflandırma olanağı sunmuştur. Önerilen DKHG modeli genel doğrulukta, Delaunay ve Voronoi'den daha iyiyken, K-En Yakın Komşu ve T-Mesafe, başarı oranları arasında çok büyük bir fark olmamakla beraber, önerilen modelden daha iyi sınıflandırma yapmayı sağlayan özellikler sunmuştur. Özellikler ön işleme tabi tutularak sınıflandırma yapıldığında, Voronoi hücre-graf modeli daha düşük bir sınıflandırma başarısı sağlarken, en iyi sınıflandırma imkanını, bu kez, K-En Yakın Komşu hücre-graf modeli sunmuştur. Önerilen DKHG modeli, burada da sunduğu verilerle, genel doğrulukta Voronoi'den daha iyi sınıflandırma sağlarken, Delaunay, K-En Yakın Komşu ve T-Mesafe, az bir başarı oranı farkıyla, daha iyi sınıflandırma yapılmasını sağlamıştır. Tüm durumlar göz önünde bulundurulduğunda, en iyi sonuç veren model duruma göre değişmektedir. Burada, K-En Yakın Komşu ve T-Mesafe iyi sonuç üretmelerine rağmen, k ve t parametre ayarlaması gerektirdiği için kısmen bir dezavantaja da sahiptirler. Bu parametrelerin iyi ayarlanmamış olması sınıflandırma başarısını düşürmektedir. Önerilen DKHG modeli, veriler ön işlemsiz kullanıldığında %95; veriler ön işleme tabi tutulduğunda da 13 özellik ile %95.7 doğruluk başarı oranında sınıflandırma imkanı sağlamıştır.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında,

1. Hücre çekirdeklerini bölütlenmek için yeni bir çekirdek bölütleme algoritması önerilmiştir.
2. Örtüşen hücre çekirdeklerini birbirinden ayırmak için yeni bir örtüşen çekirdek ayırma algoritması geliştirilmiştir.
3. Histopatolojik doku imgelerindeki hücrelerin dairesel komşuluk ilişkilerini inceleme imkanı sunabilecek bir hücre-graf modeli geliştirilmiştir.
4. Geliştirilen hücre-graf modelinden elde edilebilecek özellikler sunulmuştur.
5. Elde edilen özellikler kullanılarak karaciğer doku imgeleri başarıyla sınıflandırılmıştır.

Gelecek çalışmalarda, hastalıkların DKHG modelinin oluşumuna etkileri incelenebilir. Bu sayede, hangi hastalık durumunda, modelin hangi özelliğinin nasıl etkilendiğı araştırılarak hastalık-özellik eşleştirmesi yapılabilir. Aynı şekilde, modelden çıkarılan özelliklerin hangi dokuda nasıl bir dağılım yaptığı da incelenerek doku-özellik ilişkilendirmesi yapılabilir. Böylece, tanı ve tedavi sürecinde oldukça önemli olan nicel veriler elde edilmiş olacaktır.



10. KAYNAKLAR

- [1] Gonzalez, R.C. and Woods, R.E. *Digital Image Processing*, 3rd edition. Pearson, Upper Saddle River, N.J.
- [2] Mills, S.E. *Histology for Pathologists*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [3] Suvarna, K.S., Layton, C. and Bancroft, J.D. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. Elsevier Health Sciences UK.
- [4] Murphy, D.B. and Davidson, M.W. *Fundamentals of Light Microscopy and Electronic Imaging*. Wiley-Blackwell, Hoboken, N.J.
- [5] Açıkalın, E., Bayçu, Ç., Güner, F., Aral, E. and Bayram (Editör), N. *Histoloji, Açıköğretim Fakültesi Yayınları* No: 480. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları No: 894.
- [6] Cooper, G.M. and Hausman, R.E. *The Cell: A Molecular Approach, Fifth Edition*, 5th Edition, Sinauer Associates, Inc., Washington, D.C. : Sunderland, Mass, 2009, 1.
- [7] Cooper, G.M. and Hausman, R.E. *The Cell: A Molecular Approach, Fifth Edition*, 5th Edition, Sinauer Associates, Inc., Washington, D.C. : Sunderland, Mass, 2009, 494–5.
- [8] Cooper, G.M. and Hausman, R.E. *The Cell: A Molecular Approach, Fifth Edition*, 5th Edition, Sinauer Associates, Inc., Washington, D.C. : Sunderland, Mass, 2009, 603.
- [9] Cooper, G.M. and Hausman, R.E. *The Cell: A Molecular Approach, Fifth Edition*, 5th Edition, Sinauer Associates, Inc., Washington, D.C. : Sunderland, Mass, 2009, 604.
- [10] Cooper, G.M. and Hausman, R.E. *The Cell: A Molecular Approach, Fifth Edition*, 5th Edition, Sinauer Associates, Inc., Washington, D.C. : Sunderland, Mass, 2009, 604–5.
- [11] Thomas, G.D., Dixon, M.F., Smeeton, N.C. and Williams, N.S. *Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma*. **J. Clin. Pathol.** 36 (1983) 385–91.
- [12] Metter, G.E., Nathwani, B.N., Burke, J.S., Winberg, C.D., Mann, R.B., Barcos, M., Kjeldsberg, C.R., Whitcomb, C.C., Dixon, D.O. and Miller, T.P. *Morphological subclassification of follicular lymphoma: variability of diagnoses among hematopathologists, a collaborative study between the Repository Center and Pathology Panel for Lymphoma Clinical Studies*. **J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.** 3 (1985) 25–38.
- [13] Dick, F., VanLier, S., Banks, P., Frizzera, G., Wittrak, G., Gibson, R., Everett, G., Schuman, L., Isacson, P. and O'Connor, G. *Use of the working formulation for non-Hodgkin's lymphoma in epidemiologic studies: agreement between reported diagnoses and a panel of experienced pathologists*. **J. Natl. Cancer Inst.** 78 (1987) 1137–44.
- [14] Armitage, J.O. *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma*. **Blood.** 89 (1997) 3909–18.
- [15] Narayan, K.L., Roa, K.M. and Sarcar, M.M.M. *Computer Aided Design and Manufacturing*. New Delhi: Prentice Hall of India.
- [16] Doi, K. *Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential*. **Comput. Med. Imaging Graph.** 31 (2007) 198–211.

- [17] Gurcan, M.N., Boucheron, L.E., Can, A., Madabhushi, A., Rajpoot, N.M. and Yener, B. *Histopathological image analysis: A review*. **Biomed. Eng. IEEE Rev. In.** 2 (2009) 147–71.
- [18] Jalalian, A., Mashohor, S.B.T., Mahmud, H.R., Saripan, M.I.B., Ramli, A.R.B. and Karasfi, B. *Computer-aided detection/diagnosis of breast cancer in mammography and ultrasound: a review*. **Clin. Imaging.** 37 (2013) 420–6.
- [19] Ganesan, K., Acharya, U.R., Chua, C.K., Min, L.C., Abraham, K.T. and Ng, K.H. *Computer-Aided Breast Cancer Detection Using Mammograms: A Review*. **IEEE Rev. Biomed. Eng.** 6 (2013) 77–98.
- [20] Mookiah, M.R.K., Acharya, U.R., Chua, C.K., Lim, C.M., Ng, E.Y.K. and Laude, A. *Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: A review*. **Comput. Biol. Med.** 43 (2013) 2136–55.
- [21] Wang, S., Burt, K., Turkbey, B., Choyke, P. and Summers, R.M. *Computer Aided-Diagnosis of Prostate Cancer on Multiparametric MRI: A Technical Review of Current Research*. **BioMed Res. Int.** (2014)
<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/789561/abs/>
- [22] Gunduz, C., Yener, B. and Gultekin, S.H. *The cell graphs of cancer*. **Bioinformatics.** 20 (2004) i145–51.
- [23] Ng, H.P., Ong, S.H., Foong, K.W.C., Goh, P.S. and Nowinski, W.L. *Medical image segmentation using K-means clustering and improved watershed algorithm*, IEEE, (2006), pp. 61–5.
http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=1633722
- [24] Petushi, S., Garcia, F.U., Haber, M.M., Katsinis, C. and Tozeren, A. *Large-scale computations on histology images reveal grade-differentiating parameters for breast cancer*. **BMC Med. Imaging.** 6 (2006) 14.
- [25] Bilgin, C., Demir, C., Naci, C. and Yener, B. *Cell-Graph Mining for Breast Tissue Modeling and Classification*. 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, (2007), pp. 5311–4.
- [26] Kothari, S., Chaudry, Q. and Wang, M.D. *Automated cell counting and cluster segmentation using concavity detection and ellipse fitting techniques*, (2009), pp. 795–8.
- [27] Bilgin, C.C., Bullough, P., Plopper, G.E. and Yener, B. *ECM-aware cell-graph mining for bone tissue modeling and classification*. **Data Min. Knowl. Discov.** 20 (2010) 416–38.
- [28] He, L., Long, L.R., Antani, S. and Thoma, G. *Computer assisted diagnosis in histopathology*. **Seq. Genome Anal. Methods Appl.** (2010) 271–87.
- [29] Malu, G., Balakrishnan, K. and Bodhey, N.K. *Area and volume calculation of necrotic tissue regions of heart using interpolation*. 2011 International Conference on Emerging Trends in Electrical and Computer Technology (ICETECT), (2011), pp. 728–30.
- [30] Baykara, M., Erturkler, M., Gul, M. and Harputluoglu, M. *Karaciğer Dokusundaki Nekroz Alanın Doku Tabanlı Bölütleme Kullanılarak Belirlenmesi ve Nicemlenmesi*, Trabzon/Turkey, (2012).
- [31] Ozseven, T., Erturkler, M., Nurmhammed, M., Gul, M. and Harputluoglu, M. *Quantifying the necrotic areas on liver tissues using support vector machine (SVM) algorithm and Gabor filters*, IEEE, (2012), pp. 1–5.
http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=6247032
- [32] Serin, F., Erturkler, M., Gul, M. and Yigitcan, B. *Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Karaciğerdeki Yağ Vakuelleri Oranının Hesaplanması*. Akıllı

- Sistemlerde Yenilikler ve Uygulamaları Sempozyumu, (2012), pp. 306–10.
[http://www.researchgate.net/profile/Emre_Ozkop/publication/262001829_Akll_Sistemlerde_Yenilikler_ve_Uygulamalar_Sempozyumu_Bildiriler_Kitab_\(ASYU_2012\)/links/0f3175363573fadf8d000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Emre_Ozkop/publication/262001829_Akll_Sistemlerde_Yenilikler_ve_Uygulamalar_Sempozyumu_Bildiriler_Kitab_(ASYU_2012)/links/0f3175363573fadf8d000000.pdf)
- [33] Serin, F., Erturkler, M., Gul, M. and Yigitcan, B. *Investigating the effects of melatonin and resveratrol agents on non-alcoholic fatty liver disease*. **Glob. J. Technol.** 3 (2013).
<http://www.world-education-center.org/index.php/P-ITCS/article/view/1964>
 - [34] Serin, F., Ertürkler, M. and Gül, M. *K-nearest unrepeatable cell graph model of histopathological tissue image*. 2015 23rd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), (2015), pp. 2585–8.
 - [35] Serin, F., Erturkler, M. and Gul, M. *A novel overlapped nuclei splitting algorithm for histopathological images*. **Comput. Methods Programs Biomed.** 151 (2017) 57–70.
 - [36] Skodras, A., Giannarou, S., Fenwick, M., Franks, S., Stark, J. and Hardy, K. *Object recognition in the ovary: Quantification of oocytes from microscopic images*. 2009 16th International Conference on Digital Signal Processing, (2009), pp. 1–6.
 - [37] Chang, W.-Y., Huang, A., Yang, C.-Y., Lee, C.-H., Chen, Y.-C., Wu, T.-Y. and Chen, G.-S. *Computer-Aided Diagnosis of Skin Lesions Using Conventional Digital Photography: A Reliability and Feasibility Study*. **PLOS ONE**. 8 (2013) e76212.
 - [38] Veta, M., Pluim, J.P.W., van Diest, P.J. and Viergever, M.A. *Breast Cancer Histopathology Image Analysis: A Review*. **IEEE Trans. Biomed. Eng.** 61 (2014) 1400–11.
 - [39] Firmino, M., Morais, A.H., Mendonça, R.M., Dantas, M., Hekis, H. and Valentim, R. *Computer-aided detection system for lung cancer in computed tomography scans: Review and future prospects*. **Biomed Eng Online**. 13 (2014) 1–16.
 - [40] Zhang, D.-Q. and Chen, S.-C. *A novel kernelized fuzzy c-means algorithm with application in medical image segmentation*. **Artif. Intell. Med.** 32 (2004) 37–50.
 - [41] Chuang, K.-S., Tzeng, H.-L., Chen, S., Wu, J. and Chen, T.-J. *Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation*. **Comput. Med. Imaging Graph.** 30 (2006) 9–15.
 - [42] Zhang, C., Xiao, X., Li, X., Chen, Y.-J., Zhen, W., Chang, J., Zheng, C. and Liu, Z. *White Blood Cell Segmentation by Color-Space-Based K-Means Clustering*. **Sensors**. 14 (2014) 16128–47.
 - [43] Otsu, N. *A threshold selection method from gray-level histograms*. **Automatica**. 11 (1975) 23–7.
 - [44] Veta, M., van Diest, P.J., Kornegoor, R., Huisman, A., Viergever, M.A. and Pluim, J.P.W. *Automatic Nuclei Segmentation in H&E Stained Breast Cancer Histopathology Images*. **PLoS ONE**. 8 (2013) e70221.
 - [45] Adams, R. and Bischof, L. *Seeded region growing*. **Pattern Anal. Mach. Intell. IEEE Trans. On**. 16 (1994) 641–7.
 - [46] Kang, W.X., Yang, Q.Q. and Liang, R.P. *The Comparative Research on Image Segmentation Algorithms*. 2009 First International Workshop on Education Technology and Computer Science, (2009), pp. 703–7.

- [47] Gündüz, C., Yener, B. and Gultekin, S.H. (2003). *Learning the Cell-Graphs: Macroscopic Modeling of Brain Tumors*. Technical report, Rensselaer Polytechnic Institute, Department of Computer Science, TR-03-12, Oct 2003.
- [48] Demir, C., Gultekin, S.H. and Yener, B. *Learning the topological properties of brain tumors*. **IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.** 2 (2005) 262–70.
- [49] Altunbay, D., Cigir, C., Sokmensuer, C. and Gunduz-Demir, C. *Color Graphs for Automated Cancer Diagnosis and Grading*. **IEEE Trans. Biomed. Eng.** 57 (2010) 665–74.
- [50] Tosun, A.B. and Gunduz-Demir, C. *Graph Run-Length Matrices for Histopathological Image Segmentation*. **IEEE Trans. Med. Imaging.** 30 (2011) 721–32.
- [51] Kuruvilla, J. and Gunavathi, K. *Lung cancer classification using neural networks for CT images*. **Comput. Methods Programs Biomed.** 113 (2014) 202–9.
- [52] Burges, C.J.C. *A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition*. **Data Min. Knowl. Discov.** 2 (1998) 121–67.
- [53] Qi, Z., Tian, Y. and Shi, Y. *Robust twin support vector machine for pattern classification*. **Pattern Recognit.** 46 (2013) 305–16.
- [54] Azar, A.T. and El-Said, S.A. *Performance analysis of support vector machines classifiers in breast cancer mammography recognition*. **Neural Comput. Appl.** 24 (2014) 1163–77.
- [55] Antonie, M.-L., Zaïane, O.R. and Coman, A. *Application of Data Mining Techniques for Medical Image Classification*. Proceedings of the Second International Conference on Multimedia Data Mining, Springer-Verlag, London, UK, UK, (2001), pp. 94–101.
<http://dl.acm.org/citation.cfm?id=3012377.3012388>
- [56] Semmlow, J.L. and Griffel, B. *Biosignal and Medical Image Processing, Third Edition*, 3 edition. CRC Press, Boca Raton.
- [57] Miranda, E., Aryuni, M. and Irwansyah, E. *A survey of medical image classification techniques*. 2016 International Conference on Information Management and Technology (ICIMTech), (2016), pp. 56–61.
- [58] Anonymous. (2017). *Confusion Matrix*.
http://www2.cs.uregina.ca/~dbd/cs831/notes/confusion_matrix/confusion_matrix.html (on-line access on 5 Oct, 2017).
- [59] Anonymous. (2017). *Plot classification confusion matrix - MATLAB plotconfusion*. <https://www.mathworks.com/help/nnet/ref/plotconfusion.html> (on-line access on 5 Oct, 2017).
- [60] Fawcett, T. *An introduction to ROC analysis*. **Pattern Recognit. Lett.** 27 (2006) 861–74.
- [61] Keenan, S.J., Diamond, J., Glenn McCluggage, W., Bharucha, H., Thompson, D., Bartels, P.H. and Hamilton, P.W. *An automated machine vision system for the histological grading of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)*. **J. Pathol.** 192 (2000) 351–62.
- [62] Gunduz-Demir, C. *Mathematical modeling of the malignancy of cancer using graph evolution*. **Math. Biosci.** 209 (2007) 514–27.
- [63] Kong, H., Belkacem-Boussaid, K. and Gurcan, M. *Cell nuclei segmentation for histopathological image analysis*. SPIE Medical Imaging, International Society for Optics and Photonics, (2011), p. 79622R – 79622R.
<http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=724734>

- [64] Zhang, X., Xing, F., Su, H., Yang, L. and Zhang, S. *High-throughput histopathological image analysis via robust cell segmentation and hashing*. **Med. Image Anal.** 26 (2015) 306–15.
- [65] Xu, Y., Zhu, J.-Y., Chang, E.I.-C., Lai, M. and Tu, Z. *Weakly supervised histopathology cancer image segmentation and classification*. **Med. Image Anal.** 18 (2014) 591–604.
- [66] Wienert, S., Heim, D., Saeger, K., Stenzinger, A., Beil, M., Hufnagl, P., Dietel, M., Denkert, C. and Klauschen, F. *Detection and segmentation of cell nuclei in virtual microscopy images: a minimum-model approach*. **Sci. Rep.** 2 (2012) 503.
- [67] Al-Kofahi, Y., Lassoued, W., Lee, W. and Roysam, B. *Improved Automatic Detection and Segmentation of Cell Nuclei in Histopathology Images*. **IEEE Trans. Biomed. Eng.** 57 (2010) 841–52.
- [68] Chitade, A. and S.K. KATIYAR, D. *Color based image segmentation using K-means clustering*. **Int. J. Eng. Sci. Technol.** 2 (2010).
- [69] Ray, S. and Turi, R.H. *Determination of number of clusters in k-means clustering and application in colour image segmentation*. Proceedings of the 4th international conference on advances in pattern recognition and digital techniques, Calcutta, India, (1999), pp. 137–43.
<http://www.csse.monash.edu.au/~roset/papers/cal99.pdf>
- [70] Fox, H. *Is H&E morphology coming to an end?* **J. Clin. Pathol.** 53 (2000) 38–40.
- [71] Qi, X., Xing, F., Foran, D.J. and Yang, L. *Robust Segmentation of Overlapping Cells in Histopathology Specimens Using Parallel Seed Detection and Repulsive Level Set*. **IEEE Trans. Biomed. Eng.** 59 (2012) 754–65.
- [72] Kong, H., Gurcan, M. and Belkacem-Boussaid, K. *Partitioning histopathological images: an integrated framework for supervised color-texture segmentation and cell splitting*. **Med. Imaging IEEE Trans. On.** 30 (2011) 1661–77.
- [73] He, L., Chao, Y. and Suzuki, K. *A Run-Based Two-Scan Labeling Algorithm*. **IEEE Trans. Image Process.** 17 (2008) 749–56.
- [74] Bresenham, J. *A Linear Algorithm for Incremental Digital Display of Circular Arcs*. **Commun ACM.** 20 (1977) 100–6.
- [75] Aken, J.V. *An Efficient Ellipse-Drawing Algorithm*. **IEEE Comput. Graph. Appl.** 4 (1984) 24–35.
- [76] Bilgin, C.C., Ray, S., Daley, W.P., Baydil, B., Sequeira, S.J., Yener, B. and Larsen, M. *Cell-graph modeling of salivary gland morphology*. 2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, (2010), pp. 1427–30.
- [77] Li, G., Semerci, M., Yener, B. and Zaki, M.J. *Graph classification via topological and label attributes*. Proceedings of the 9th international workshop on mining and learning with graphs (MLG), San Diego, USA, (2011).
http://users.cis.fiu.edu/~lzhen001/activities/KDD2011Program/workshops/MLG/doc/paper_1.pdf
- [78] Li, G., Semerci, M., Yener, B. and Zaki, M.J. *Effective graph classification based on topological and label attributes*. **Stat. Anal. Data Min.** 5 (2012) 265–83.
- [79] Hartmann, A.K. and Weigt, M. *Introduction to graphs. Phase Transitions in Combinatorial Optimization Problems*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005, 25–66.

- <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527606734.ch3/summary>
- [80] Diestel, R. *Graph Theory*, 5th ed. 2010. Corr. 3rd printing 2012 edition. Springer, Heidelberg ; New York.
 - [81] Anonymous. (2017). Weisstein, E.W. *Graph Theory -- from Wolfram MathWorld*. <http://mathworld.wolfram.com/topics/GraphTheory.html> (on-line access on 18 Oct, 2017).
 - [82] Anonymous. (2017). Weisstein, E.W. *Voronoi Diagram*. <http://mathworld.wolfram.com/VoronoiDiagram.html> (on-line access on 19 Oct, 2017).
 - [83] Okabe, A., Boots, B. and Sighuara, K. *Spatial Tessellations: Concepts and Applications of Voronoi Diagrams*. Wiley, New York, 1992.
 - [84] Anonymous. (2017). Weisstein, E.W. *Delaunay Triangulation*. <http://mathworld.wolfram.com/DelaunayTriangulation.html> (on-line access on 19 Oct, 2017).
 - [85] Cortes, C. and Vapnik, V. *Support-vector networks*. **Mach. Learn.** 20 (1995) 273–97.
 - [86] Cristianini, N. and Shawe-Taylor, J. *An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-Based Learning Methods*, 1 edition. Cambridge University Press, Cambridge ; New York.
 - [87] Anonymous. (2017). *SVM - Support Vector Machines*. <http://www.support-vector-machines.org/> (on-line access on 20 Oct, 2017).
 - [88] Anonymous. (2017). *Support vector machine*. https://en.wikipedia.org/wiki/Support_vector_machine (on-line access on 20 Oct, 2017).
 - [89] Xu, J., Xiang, L., Wang, G., Ganesan, S., Feldman, M., Shih, N.N., Gilmore, H. and Madabhushi, A. *Sparse Non-negative Matrix Factorization (SNMF) based color unmixing for breast histopathological image analysis*. **Comput. Med. Imaging Graph.** 46, Part 1 (2015) 20–9.

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER		
Adı	Faruk	
Soyadı	SERİN	
E-mail	bmfarukserin@gmail.com	
EĞİTİM VE ÖĞRETİM		
ADI	KURUM	DÖNEM
Doktora	İnönü Ünv. Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Müh. A.B.D, Malatya	2013- 2017
Yüksek Lisans	İnönü Ünv. Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Müh. A.B.D, Malatya	2011 – 2013
Lisans	Fırat Ünv. Mühendislik Fak. Bilgisayar Müh. Elazığ	2005 – 2009
AKADEMİK ÇALIŞMALAR		
Yüksek Lisans Tezi		
Histopatoloji İmgelerinin Bölütlenmesi ve Sınıflandırılması, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Malatya, 2013		
Yayınlar		
F. Serin, M. Erturkler, M. Gul “A novel overlapped nuclei splitting algorithm for histopathological images”, Computer Methods and Programs in Biomedicine, 151, 57-70, (2017).		
F. Serin, M. Ertürkler, M. Gül “Histopatolojik Doku İmgesinin K-En Yakın Tekrarsız Hücre Graf Modeli”, IEEE 23. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı, Malatya/Türkiye, 2015.		
F. Serin, M. Erturkler, M. Gul, B. Yigitcan, “Investigating the effects of melatonin and resveratrol agents on non-alcoholic fatty liver disease,” <i>Global Journal on Technology</i> , vol. 3, 2013: 3rd World Conference on Information Technology (WCIT-2012)		
F. Serin, M. Ertürkler, M. Gül, B. Yiğitcan, “Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Karaciğerdeki Yağ Vakuolleri Oranının Hesaplanması” , Akıllı Sistemlerde Yenilikler ve Uygulamaları Sempozyumu (ASYU), Trabzon/Türkiye, 3-4 Temmuz 2012.		