

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE MİTOZ BELİRLEME

ABDÜLKADİR ALBAYRAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. GÖKHAN BİLGİN

İSTANBUL, 2013

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE MİTOZ BELİRLEME

Abdülkadir ALBAYRAK tarafından hazırlanan tez çalışması 21.08.2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Gökhan BİLGİN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Gökhan BİLGİN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Fethullah KARABİBER

Yıldız Teknik Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Fatih KELEŞ

İstanbul Üniversitesi

ÖNSÖZ

Histopatolojik görüntülerde dokusal tanımlayıcılar kullanılarak mitoz belirlemeyi amaçlayan bu tez çalışması Yıldız Teknik Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü Yüksek Lisans programında yürütülmüştür.

Bu tezin hazırlanması süresi boyunca, bilgisi, deneyimi ve önerileriyle araştırma ve geliştirmeyi yönlendiren tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Gökhan BİLGİN'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Yıldız Teknik Üniversitesi Bilgisayar Bilimleri Anabilim Dalı öğretim üyeleri başta olmak üzere Bilgisayar Mühendisliği Bölümündeki bütün değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma katkılarından ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu tezi, maddi ve manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayıp desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme ithaf ediyorum.

Ağustos, 2013

Abdülkadir ALBAYRAK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	vi
KISALTMA LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	2
1.2 Tezin Amacı	4
1.3 Hipotez	5
BÖLÜM 2.....	6
HİSTOPATOLOJİ BİLİMİ ve MİTOZ BELİRLEME	6
2.1 Patolojinin Biliminin Tarihi	6
2.2 Rutin Olarak Gerçekleştirilen Patolojik İşlemler	7
2.2.1 Tespit (Fiksasyon)	7
2.2.2 Takip (Doku İşleme)	7
2.2.3 Bloklama	8
2.2.4 Kesme	8
2.2.5 Boyama	8
2.3 Histopatolojik Görüntülerin Mikroskopik İncelenmesi.....	8
2.4 Mitoz Bölünme.....	9
BÖLÜM 3.....	11
MİTOZLU HÜCRELERİN DOKUSAL ÖZNİTELİKLER KULLANILARAK SINIFLANDIRILMASI..	11

3.1	Bulanık Kümeleme Algoritmalarıyla Ön-bölütleme	11
3.1.1	Bulanık C-Ortalamaları.....	12
3.2	Matematiksel Biçimbilim (Morphological) İşlemleri.....	14
3.2.1	Aşınma (Erosion).....	14
3.2.2	Genişletme (Dilation).....	15
3.2.3	Açma İşlemi (Opening)	15
3.2.4	Kapama İşlemi (Closing).....	16
3.2.5	Yapısal Elemanlar (Structural Elements)	17
3.3	Damla Analizi (Blob Analysis).....	17
3.4	Öznitelik Çıkarımı	18
3.4.1	Yönlü Gradyanlar Histogramı(Histogram of Oriented Gradients).....	18
3.4.2	Gri Düzey Eş Oluşum Matrisleri (GDOM-Gray Level Co-Occurrence Matrices (GLCM))	20
3.4.3	Haralick Doku Tanımlayıcısı (Texture Descriptor)	21
3.5	Histopatolojik Görüntüdeki Mitozlu Hücrelerin Sınıflandırılması.....	22
3.5.1	Destek Vektör Makineleri (DVM, Support Vector Machines-SVM) ..	23
3.5.2	Rastgele Orman Sınıflandırma Algoritması	28
3.5.3	Rotasyon Ormanları.....	29
3.6	Sınıflandırma için Başarı Kistasları	30
3.6.1	Karışıklık Matrisi (Confusion Matrix) ile Doğruluk Hesabı.....	30
3.6.2	Kesin İsalet (Kİ-Precision)	31
3.6.3	Hassasiyet (Recall)	31
3.6.4	F-Ölçümü (F-Measure).....	32
BÖLÜM 4		33
DENEYSEL SONUÇLAR		33
4.1	YGH ile Öznitelik Çıkarma	34
4.1.1	Deneysel Sonuçlar	35
4.2	Haralick Doku Tanımlayıcısıyla Piksel-Bazlı Sınıflandırma	38
4.2.1	Deneysel Sonuçlar	39
BÖLÜM 5		51
SONUÇ VE ÖNERİLER		51
KAYNAKLAR		53
ÖZGEÇMİŞ		56

SİMGE LİSTESİ

ε	Eşik değeri
N	Sahnedeki bulunan piksel sayısı
μ	Vektörler ortalaması
d	Öznitelik vektör uzunluğu
$\mathbf{X}$	Görüntü matrisi
Φ	Yüksek boyutlu uzay eşleme fonksiyonu
$\mathbf{R}^d$	Gerçek koordinatlı d boyutlu uzay
$K(\cdot)$	Çekirdek fonksiyonu
c	Küme sayısı
m	Bulanık ağırlık üsteli
$\mathbf{U}$	Bulanık üyelik matrisi
$J(\cdot)$	Bulanık bölütleme fonksiyonu
$\mathbf{V}$	c adet küme merkezi değerlerini içeren d uzunluklu vektörler
$\mathbf{G}$	Norm çıkarma matrisi
D	Mesafe matrisi
$\mathbf{P}(\cdot)$	Olasılık fonksiyonu
r	Etiket bilgisi
w	Ağırlık vektörü
b	Yanlılık (bias) terimi
H	Ayırma düzlemi
$L(\cdot)$	Lagrange fonksiyonu
α_i	Lagrange çarpanı
ξ_i	Yapay değişken (slack variable)
$I(\cdot)$	Belirteç fonksiyonu

KISALTMA LİSTESİ

BDT	Bilgisayar Destekli Teşhis
GDOM	Gri Düzey Eş-Oluşum Matrisleri
BCO	Bulanık C-Ortalamlar
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrices
BM	Beklenti Maksimizasyonu
RasOr	Rastgele Ormanlar
RotOr	Rotasyon Ormanları
XICA	Exclusive Independent Component Analysis
SIFT	Scale Invariant Feature Transform
DVM	Destek Vektör Makinesi
GKK	Gustafson Kessel Kümeleme
ÖBÖD	Ölçek bağımsız öznelite dönüşümü
YGH	Yönlü Gradyanlar Histogramı
KOK	k-ortalamlar kümeleme algoritması
H&E	Hematoxylin ve Eosin
PCA	Principal Component Analysis
Ki	Kesin İsalet
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NIR	Near Infrared
TD	Tam Doğruluk
H	Hassasiyet
TBA	Temel Bileşen Analizi
CAD	Computer Aided Diagnosis
FCM	Fuzzy C Means

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1	Mitoz Bölünmenin Evreleri 10
Şekil 3. 1	(a) Aşınma işleminin gerçekleştirileceği görüntü örneği (b) Görüntüye aşınma işleminin gerçekleştirilmesi (c) Aşınma işleminden sonra elde edilen görüntü..... 15
Şekil 3. 2	(a) Aşınma işleminin gerçekleştirileceği görüntü örneği (b) Görüntüye aşınma işleminin gerçekleştirilmesi (c) Aşınma işleminden sonra elde edilen görüntü 15
Şekil 3. 3	(a) Kümeleme sonucu oluşan görüntü (b) Gürültülü görüntüye uygulanan aşınmadan sonra elde edilen çıktı (c) Nesnenin bütünlüğünü korumak için görüntüye genişleme işleminin gerçekleştirilmesi sonucu elde edilen çıktı. 16
Şekil 3. 4	(a) Kümeleme sonucu oluşan görüntü (b) Gürültülü görüntüye uygulanan genişlemeden sonra elde edilen çıktı (c) Nesnenin bütünlüğünü korumak için görüntüye aşınma işleminin gerçekleştirilmesi sonucu elde edilen çıktı. 16
Şekil 3. 5	Yapısal Elemanlar (Structural Elements)..... 17
Şekil 3. 6	Öznitelik çıkarımı işleminden önce damla analizi yöntemiyle hücrelerin kapladığı alan ve koordinat bilgisinin elde edilmesi. 18
Şekil 3. 7	YGH yönteminin işlem adımları. 18
Şekil 3. 8	YGH 3x3 bölgesel alanların histogramlarının normalizasyonu. 19
Şekil 3. 9	(a) Gri düzey eş oluşum matrisi elde edilirken merkez piksel için kullanılan yönelimler. 20
Şekil 3.10	(a) 5x5 boyutundaki örnek bir matris için eş oluşum matrisinin oluşturulması. 21
Şekil 3. 11	H , H_1 ve H_2 ayırma düzlemleri..... 24
Şekil 3. 12	Doğrusal ayırlamayan yumuşak marjınlı veri kümesi durumu. 26
Şekil 3. 13	Doğrusal ayırlamayan durumlarda çekirdek fonksiyonunun kullanılması. .. 26
Şekil 4. 1	Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün $L^a \cdot b^*$ renk uzayına dönüştürülmüş hali (d) bölütleme ve şekilbilimsel işlemler sonrasında görüntünün son hali..... 34
Şekil 4. 2	Önbölütlemeli YGH için işlem adımları 35
Şekil 4. 3	Çalışmanın işlem adımları 39
Şekil 4. 4	Rastgele seçilen 3x3 boyutundaki hücrelerin özniteliklerinin çıkarılması. ... 40

- Şekil 4. 5 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali. 46
- Şekil 4. 6 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali..... 47
- Şekil 4. 7 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali..... 48
- Şekil 4. 8 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali..... 49
- Şekil 4. 9 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali. 50

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 3. 1	İki sınıf için oluşturulmuş örnek bir karışıklık matrisi	31
Çizelge 4. 1	DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen doğru sınıflandırma yüzdeleri	35
Çizelge 4. 2	DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen Karışıklık Matrisleri.	36
Çizelge 4. 3	DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen Kesin İsalet (Kİ- Precision) Oranları.	37
Çizelge 4. 4	DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen Hassasiyet (Recall) Oranları.	37
Çizelge 4. 5	DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen F- Ölçümü (F-measure) Oranları	38
Çizelge 4. 6	RGB Uzayında Seçilen Tekil Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	41
Çizelge 4. 7	La*b* uzayında Seçilen Tekil Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi. ..	41
Çizelge 4. 8	RGB Uzayında Seçilen 3x3 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	42
Çizelge 4. 9	La*b* Uzayında Seçilen 3x3 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	42
Çizelge 4. 10	RGB Uzayında Seçilen 5x5 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	43
Çizelge 4. 11	La*b* Uzayında Seçilen 5x5 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	43
Çizelge 4. 12	RGB Uzayında Seçilen 7x7 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	44
Çizelge 4. 13	La*b* Uzayında Seçilen 7x7 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	44
Çizelge 4. 14	RGB Uzayında Seçilen 9x9 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	45
Çizelge 4. 15	La*b* Uzayında Seçilen 9x9 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi.	45

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE MİTOZ BELİRLEME

Abdülkadir ALBAYRAK

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gökhan BİLGİN

Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle sayısal histopatolojide oldukça önemli gelişmeler yaşandı. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknolojisinin gelişmesiyle birlikte histopatolojik görüntülerde Bilgisayar Destekli Teşhis (BDT) yapmak olağan hale geldi. Elde edilen görüntülere birçok sinyal ve görüntü işleme, örüntü tanıma ve makine öğrenmesi yöntemleri uygulanmaktadır.

Histopatolojide son zamanlarda teknolojinin de gelişmesiyle son derece önemli adımlar atılmıştır. Bu yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknolojisinde yaşanan gelişmelerle birlikte histopatolojik görüntüler üzerinde bilgisayar destekli analizler yapma imkanı da artmıştır. Bilgisayar desteğinin artması da bu yüksek çözünürlüklü veriler üzerinde işaret ve görüntü işleme, örüntü tanıma ve makine öğrenmesi yöntemleri uygulanagelmıştır.

Histopatolojik görüntülerde mitoz belirleme, hastalığın teşhisi açısından büyük rol oynadığından özellikle bu konuda birçok çalışma yapılmaktadır. Gerek üniversiteler gerekse özel sektör Bilgisayar Destekli Teşhis (BDT) konusunda ar-ge çalışmaları yapmaktadır. Bu çalışmaların temel amacı hem patologların iş yükünü azaltmak hem de bu konuda insan faktöründen kaynaklanan hataların hastaya etkisini azaltmaktır.

Histopatolojide ilk safha görüntüdeki hücresel yapıların diğer hücresel olmayan yapılardan ayrılmasıdır. Elimizdeki farklı tarayıcılardan çekilen histopatolojik görüntülere örüntü tanıma veya makine öğrenmesi yöntemlerini uygulayıp görüntüdeki ilgili hücreleri bulmayı sağlarız. Hücrelerin tespiti için hücre

büyükliklerinin, şeklinin, sınırların ve dağılımının doğru olarak belirlenmesi gerekmektedir. Hücreler ayrıldıktan sonra mitozlu ve mitozsuz hücre ayırımının yapılması işlemi gerçekleştirilmektedir.

Öznitelik çıkarma işlemi, histopatolojik görüntülerde mitotik ve mitotik olmayan bölgelerin ayrılmasında oldukça önem arz etmektedir. Bu bağlamda, ilk yaklaşımda hücrelerin farklı şekilsel bilgileri referans alınarak insan tanımada sıkça kullanılan ve farklı alanlarda da etkinliği öne çıkan yönlü gradyanlar histogramının (YGH- Histogram of Oriented Gradients)'dan faydalanılarak öznitelik çıkarma işlemi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ikinci yaklaşımında ise ilk yaklaşımdan farklı olarak öznitelik çıkarımı, seçilen her bir pikselin farklı pencere boyutlarına ait gri-düzey eş oluşum matrisleri (GDOM- Gray-level Co-occurrence Matrices) elde edilerek Haralick dokusal tanımlayıcısına aktarılmış buradan her bir pencere boyutuna ait o pikseli temsil eden öznitelik vektörleri elde edilmiştir.

Öznitelik çıkarma işleminden sonra, elde edilen öznitelik vektörleri eğitici sınıflandırma yöntemleri olan DVM, Rastgele ormanlar (RasOr) ve Rotasyon ormanları (RotOr) yöntemleriyle sınıflandırılmıştır. Piksel tabanlı sınıflandırmada farklı renk uzaylarının sınıflandırmaya etkisinin incelenebilmesi için görüntüler $La*b*$ renk uzayına dönüştürülmüştür. Bu çalışmada renk uzaylarının sınıflandırma başarısına etkisinin çok fazla bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Elde edilen eğitici sınıflama sonuçları nesnel karşılaştırma kıstasları kullanılarak değerlendirilip yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Histopatolojik görüntüler, sınıflandırma, Yönlü Gradyanlar Histogramı, Haralick, gri-düzey eş oluşum matrisleri, uzamsal bağımlılıklar, kolektif Öğrenme

MITOSIS DETECTION IN HISTOPATHOLOGICAL IMAGES

Abdülkadir ALBAYRAK

Department of Computer Engineering
MSc. Thesis

Advisor: Assist. Prof. Dr. Gökhan BİLGİN

In the last decades extremely important developments have been realized with the advance of technology in digital histopathology. Now, it is possible to make Computer-Aided Diagnosis (CAD) on histopathological images with advances in high-resolution imaging technology. Various algorithms from signal and image processing, pattern recognition and machine learning methods have been applied to histopathological images.

Several studies have been done especially on mitosis detection stage in histopathological images, which plays major role in diagnosis of cancer. With the research and development (R&D) studies on Computer-Aided Diagnosis (CAD) in universities and the private sector have reached promising results on cancer diagnosis and prognosis. The main purposes of these studies are to reduce the workload of pathologists and the impact of errors caused by human factor.

The first stage in digital histopathology is to separate cellular structures from non-cellular structures. Those cellular structures are extracted by applying pattern recognition and machine learning methods to the images taken from high resolutional scanners. The cell sizes, boundaries, distributions and shapes are very important for a good detection of cellular structures. After the separation of cellular structures, mitotic and non-mitotic cells must be determined as much as possible.

Feature extraction stage is a very important step to distinguish the mitotic cells from non-mitotic ones. In this context; in the first approach of this thesis study, the feature extraction stage has been realized by using Histogram of Oriented Gradients (HOG)

which is commonly used for human detection. In the second approach, Haralick texture descriptor method is used with making use of spatial relevance. In this method, feature vectors of each specific pixel are extracted by gray level co-occurrence matrices (GLCM) of a predefined pixel region.

After feature extraction stage, the classification process is performed with supervised learning algorithms; Support Vector Machines (SVM), Random Forest (RaF), and Rotation Forest (RotF) algorithms. Histopathological images have been also transformed to La*b* color space besides RGB color space. The classification result has presented comparatively in tables. In the second approach, the classification is performed with random forest (RaF) algorithm. Both the effects of RGB and La*b* color spaces to the classification result have compared pairwise. But it is proved that color spaces have little effects on classification results in the favor of La*b* colorspace.

Key words: Histopathological images, classification, segmentation, Histogram of Oriented Gradients, Haralick, Gray Level Co-occurrence Matrices, ensemble learning, spatial dependencies

GİRİŞ

Günümüzde, oldukça yaygın olan kanser hastalıklarının teşhisini mümkün kılmak amacıyla hastalığa sebep olan olgunun, doku ve organlardaki etkisini incelemek için yapılan işlemler histopatoloji başlığı altında toplanmaktadır. Buna göre insan dokusundan alınan kesitlerin laboratuvar ortamında tespit (fiksasyon), takip (doku işleme), bloklama, kesme ve boyama işlemlerinden geçirilerek hastalığa sebep olan olgunun hasta dokusunda yaptığı morfolojik veya fizyolojik değişikliklerin tespit edilmesini sağlamak histopatolojinin ilgi alanıdır. Bu işlemlerin adım adım gerçekleştirildiği düşünüldüğünde patologlar açısından oldukça yorucu olduğu görülmektedir. Patologlar temel olarak dokulardaki yapısal ve işlevsel değişiklikleri inceleyerek hastalıklarla ilgili bilgi edinmeye ve teşhis koymaya çalışır. Dokulardaki bu yapısal ve işlevsel bozuklukların en önemli nedenlerinden biri de hücrelerdeki kontrolsüz gerçekleşen mitoz bölünmelerdir. Mitoz bölünme, ökaryot (eucaryote) hücrelerde ana hücrenin kendisiyle aynı genetik yapıya sahip iki yavru hücreye bölünmesidir. Normal şartlar altında, hücrenin sağlıklı bölünebilmesi için sahip olması gereken kıstaslar çeşitli derecelendirme sistemlerinde ayrıntılı olarak belirtilmiştir [1]. Hücrelerin karar mekanizmasını kaybederek sürekli olarak kontrolsüz bölünmesi tümör gibi hastalıkların temel nedenini oluşturmaktadır.

Son yıllarda hızlı gelişim gösteren ve yaygın kullanıma giren görüntüleme cihazlarının yüksek kalitede görüntü alma özelliği ve görüntü işleme tekniklerinin de gelişmesiyle beraber patologlar açısından zor ve zaman alıcı olan mitoz belirleme işleminin bilgisayar destekli teşhis (BDT) yöntemlerinden faydalanarak hızlı ve doğru bir şekilde tespit edilmesi mümkün hale gelmiştir. Bilgisayar desteğinin artması da bu yüksek

özünürlüklü veriler üzerinde işaret ve görüntü işleme, örüntü tanıma ve makine öğrenmesi yöntemlerini uygulanabilir hale getirmiştir.

Histopatolojide temel olarak gerçekleştirilen işlemler ve ayırt ediciliğı görmek açısından mitoz bölünmenin safhaları Bölüm 2’de incelenmiş, Bölüm 3’te dokusal öznelikler yardımıyla bu ayırt edici özelliklerden faydalanarak sınıflandırma gerçekleştirilmiştir. Bölüm 4’te hem spektral hem de uzamsal bilgiler kullanılarak geleneksel yöntem olan piksel-tabanlı sınıflandırma ile mitozlu bölgelerdeki sınıflandırma başarımının artırılması sağlanmıştır. Son olarak Bölüm 6’da sonuçlar ve gelecek çalışmalardan bahsedilmiştir.

1.1 Literatür Özeti

Mitoz belirleme işlemiyle ilgili literatürde daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların tamamında temel olarak gerçekleştirilen işlem, hücrel yapıların diğer hücre dışı yapılardan ayrılmasıdır. Bu kısımda histopatolojik görüntülerde gerçekleştirilen bölütleme, çeşitli öznelik çıkarımı yöntemleri ve sınıflama başlığı altında incelenen yöntemler taranmıştır.

Hücre çekirdeğıyle arka planın ayrılması ve gereksiz bütün bölgelerin giderilmesi için en fazla kullanılan yöntemlerin başında eşikleme ve bölütleme işlemleri gelmektedir [2-4]. Yapılan bir çalışmada açınım (opening), kapanım (closing), aşınma (erosion) ve genişletme (dilation) gibi şekilbilimsel (morphological) işlemler kullanılarak arka plan ayırımından sonra oluşacak gürültülerin giderilmesi sağlanmıştır [5]. Bir diğer çalışmada düşük çözünürlüklü görüntüdeki çekirdekleri sitoplâzma, yağ ve bağ tabakasından ayırmak için bölütlenmiş görüntüye açınım ve kapanım uygulanmıştır [6]. Bamford v.d. [7] bölütleme amacıyla görüntüye aktif çevrit modeli (active contour model) yöntemini uygulamıştır. Fakat bölütleme işlemlerinde sıkça karşılaşılan durumlardan biri olan hücrelerin üst üste binmesi (overlapping) problemiyle karşılaşılmıştır. Bu problemin giderilmesi için önerilen havza seti (watershed) algoritması [8]’de tanıtılmıştır.

Hücrelerin arka plandan ayrılmasından sonra elde edilen hücrelere ait özneliklerin çıkarımı ve sınıflandırma işlemleri gerçekleştirilmektedir. Histopatoloji alanında hücrel doku ve uzamsal özneliklerin çıkarılmasına ait birçok çalışma bulunmaktadır.

Bu alanda kullanılan öznitelik çıkarma işlemlerine özet bir literatür taraması [9] ve [10]'da verilmiştir. Singh v.d. [11] meme kanseri histopatolojik görüntülerinde hücreleri ileri beslemeli yapay sinir ağı yöntemiyle iyi huylu ve kötü huylu hücreler olarak sınıflandırmakta aynı zamanda kötü hücreleri de kendi içerisinde derecelendirilmektedir. Huang v.d. [12] ICPR2012 meme kanseri histopatolojik görüntülerinde mitozlu ve mitozsuz hücrelerin sınıflandırılmasını ayrıcalıklı bağımsız bileşen analizi (XICA; exclusive independent component analysis) yöntemiyle gerçekleştirmektedir. Bu çalışmada, eşikleme ve bölütleme işlemleri yardımıyla bulunan hücrelerin dokusal tanımlayıcılar yardımıyla öznitelikleri çıkarılıp sınıflandırılması gerçekleştirilmiştir. Yine Gabor yöntemiyle spektral ve uzamsal olarak öznitelikleri çıkarılmış histopatolojik bir görüntünün sınıflandırılması Destek Vektör Makineleriyle [13]'de gerçekleştirilmiştir. Ölçek bağımsız öznitelik dönüşümü (ÖBÖD-Scale Invariant Feature Transform (SIFT)) kullanılarak öznitelikleri çıkarılan hücrelerin mitozlu ve mitozsuz olarak otomatik ayıran bir yöntem [14]'de anlatılmıştır.

Mitozlu hücrelerin tespitinde uygulanan bir başka yaklaşım ise piksel temelli sınıflandırma yaklaşımıdır. Piksel temelli sınıflandırmada kesin referans bilgisinden yararlanılarak çeşitli oranlarda mitozlu ve mitozsuz piksel örneklerinden eğitim ve test kümeleri oluşturulmaktadır. Elde edilen bu kümelere sınıflandırma algoritmaları uygulanmaktadır. Tek bir pikselin taşıdığı parlaklık değerlerine bakılarak gerçekleştirilen sınıflandırma işlemi başarılı sonuç vermeyebilir. Çünkü veri kümesinden alınan bir görüntünün her bir pikseline ait kırmızı (R), yeşil (G) ve mavi (B) parlaklık değerleri yeterli ayırt edici özellikleri taşımayabilir. Bu yüzden pikselleri tek başına almak yerine uzamsal bilgileri de hesaba katmak sınıflandırma başarısını arttırılabilmektedir. Literatürde uzamsal bilgilerin dahil edildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. [15]'de meme kanseri histopatolojik görüntülerinde mitoz belirleme işlemi için istatistiksel bir yaklaşım önerilmiştir. Yapılan çalışmada mitozlu ve mitozsuz hücrelerinden alınan piksellere Gama Gaussian Karışım Modeli (GGMM) uygulanarak bölütleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Piksellerin uzamsal bilgileri kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada sınıflandırma başarısının arttırılması amaçlanmıştır. Bir başka çalışmada histopatolojik görüntülerdeki mitozlu ve mitozsuz hücrelere ait pikseller evrimsel sinir ağları (CDNN, convolutional Deep Neural Network) kullanılarak eğitim seti oluşturulmuş, çeşitli

görüntü kesitleri de test verisi olarak kullanılmıştır [16]. Piksel temelli sınıflandırma yöntemlerinde test verisi olarak kullanılan görüntü kesitlerindeki piksellere kesin referans bilgisinden farklı bir sınıf bilgisi atanabilmektedir. Bu problemin önüne geçebilmenin yolu görüntüye çeşitli morfolojik işlemler uygulamaktır [17].

1.2 Tezin Amacı

Histopatolojik görüntülerin elde edilmesi ve ayrıca patologlar yardımıyla işaretlenmesi (veya etiketlenmesi) oldukça pahalı ve zaman alıcı bir süreçtir. Bu alanda araştırmacılar daha çok kendi verilerini kullanmakla beraber telif hakları ve çeşitli yasal zorunluluklardan dolayı veri kümelerini çok paylaşmamaktadır. 2012 Uluslararası örüntü tanıma (ICPR2012) kurultayında bu alanda çalışmak isteyen araştırmacılara destek olması amacıyla alanındaki önemli bilim adamlarının uluslararası katkısıyla ‘Histopatolojik görüntülerde göğüs kanseri’ [18] verikümesi oluşturulmuştur. Çeşitli tarayıcı çıktıları ile beraber kesin referans (ground truth) de sağlanan bu veri kümesi karşılaştırmalı değerlendirme açısından önemli bir kaynaktır.

Histopatolojik görüntülerdeki en temel işlem hücresel yapıların kan dokusu, yağ dokusu ve hücresel yapılarla benzerlik gösteren çeşitli dokulardan ayrılmasını sağlamaktır. Bundan sonraki adım ise hücresel yapıların ayırt edici özelliklerinden faydalanarak mitozlu bölgelerin varlığını araştırmaktır. Mikroskopla gerçekleştirilen bu işlem patologlar açısından zor ve zaman alıcı bir işlem olduğundan hataya sebebiyet vermektedir. Bu işlemin örüntü tanıma ve makine öğrenme metotlarıyla işlenmesi görüntüdeki yapının mitozlu olup olmadığı konusuna açıklık getirmekte ve insan faktöründen kaynaklanan hataları en aza indirmektedir.

Bu tez çalışmasının temel amacı histopatolojik görüntülerdeki mitozlu bölgelerin dokusal tanımlayıcılar yardımıyla özneliklerinin çıkarılması ve eğitici sınıflama yöntemleriyle yüksek doğrulukta sınıflandırılmasıdır. Sınıflandırma yapılırken spektral ve uzamsal bilgilerin kullanılması oldukça önemlidir. Bu sebeple öznelik çıkarım aşamasında sınıflama başarımlarını arttıracak hem spektral hem de uzamsal bilginin beraberce kullanıldığı bir öznelik çıkarım yöntemi sunulmuştur.

1.3 Hipotez

Histopatolojik görüntüler elde edilirken kullanılan mikroskoplar 40 kata kadar büyütülmekte dolayısıyla elde edilen görüntülerdeki detay artmaktadır. Detayın artması hücrel yapıların derinliğinin, yöneliminin ve morfolojik özelliklerinin görüntülenebilmesi bu hücrel yapılarda mitozun tespiti için büyük bir avantaj sağlamaktadır. Mitozlu hücrelerin sınıflandırma başarısının arttırılabilmesi için bu hücrel yapıların derinlik, yönelim vb. bilgilerini de kapsayacak şekilde özniteliklerinin çıkarılması faydalı olacaktır. Bu bağlamda iki aşamadan oluşan bu tez çalışmasının ilk aşamasında gerçekleştirilmesi planlanan ön bölütlemeli YGH dokusal tanımlayıcı yöntemin kullanılmasıyla hücrel yapılara ait açı, yönelim, derinlik vb. özniteliklerin kullanılması sınıflandırma başarısının artmasını sağlayacaktır.

İkinci olarak gerçekleştirilmesi planlanan çalışma, klasik piksel temelli sınıflandırmada dokusal tanımlayıcılar yardımıyla piksellerin spektral ve uzamsal bilgilerinin de beraber kullanılmasıyla elde edilecek sınıflandırma başarısı, tekil piksellerin seçilmesiyle elde edilecek sınıflandırma başarısından yüksek çıkacaktır. Bu durumun temel nedeni komşuluk ilişkisi içeren piksellerin birbiriyle ilintisi olması olarak düşünülmektedir.

HİSTOPATOLOJİ BİLİMİ ve MİTOZ BELİRLEME

Histopatoloji, doku ve organların gözlemlenmesi veya laboratuvar ortamında mikroskoplar yardımıyla incelenmesi, tümör ve kanser gibi hastalıkların teşhis edilebilmesi için uzmanlar tarafından sıkça başvurulan bilim dalıdır. Dilimize eski Yunancadan gelen histopatoloji kelimesi üç ana bölüme ayrılmaktadır. Doku veya zar anlamlarına gelen “Histos”, hastalık anlamına gelen “pathos”, ve bilim anlamına gelen “logos” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Histopatolojide temel olarak uygulanan işlem, hasta dokudan alınan bir kesitin yapısal veya işlevsel olarak bozulmaya uğrayıp uğramadığı kontrol edilerek kesin teşhisin konmasıdır. Bu işlemler ilerleyen sayfalarda derinlemesine incelenecektir.

2.1 Patolojinin Biliminin Tarihi

Patoloji biliminin tarihi çok eskilere dayanmamaktadır. 16.yüzyılda anatomi bilimiyle ilgilenen batı, 17.yüzyılda bugün çok basit diyebileceğimiz mikroskopların geliştirilmesiyle otopsi çalışmalarına başlamış, 18.yüzyılda da patolojiyle ilgilenmeye başlamıştır. Patoloji, ancak 19.yüzyılda ayrı bir bilim dalı olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Mikroskopların icadından önce hastalıklar patolojik incelemelerde daha çok makroskopik görünümüne göre sınıflandırmalara dayanıyordu. Mikroskopların icadından sonra ise hastalıklı doku ve organlar “hücrel patoloji” adı altında incelenmiş, doku ve organlardaki bozuklukların hücrel bozukluklardan kaynaklandığı yapılan mikroskopik incelemelerde anlaşılmıştır. Günümüzde görüntüleme cihazlarının baş döndürücü bir şekilde gelişmesi ve bu cihazlardaki çözünürlüğün de artmasıyla histopatolojik görüntülerin bilgisayar ortamında da incelenebilmesini olağan hale

getirmiştir. Bu görüntülerin bilgisayar ortamında incelenebilmesi için hastadan ilk alınan doku ve organ kesitlerinin çeşitli ön işlemlerden geçirilmesi gerekmektedir. Bu işlemler hücresel yapıda bulunan elemanların birbirinden ayrılmasını sağlamak açısından çok önemlidir. Bilgisayar ortamında işlenecek bu görüntülerde yer alan gereksiz kısımların ayrıştırılması, çekirdek, sitoplazma, yağ dokusu ve kan dokusunun bölütlenmesinin başarısı bu işlemlerin başarısıyla doğru orantılıdır.

2.2 Rutin Olarak Gerçekleştirilen Patolojik İşlemler

İncelenmesi amaçlanan doku ve organlara uygulanan patolojik işlemler sırasıyla tespit, takip, bloklama, kesme ve boyama başlıklarıyla özetlenebilir:

2.2.1 Tespit (Fiksasyon)

Hasta vücudundan alınan dokular canlılıklarını hemen yitirmezler. Bu sebeple hastalıklı dokular hastalığın morfolojik özelliklerini gösterirler. Tespit, dokuların çevresel faktörlere karşı o andaki görünümünün bozulmasını önleyen işlemidir. Tespit işlemi gerçekleştirilmeyen dokuların içerdiği hücreler belirli bir süre sonra bakterilerin ve içerdikleri sindirici enzimlerin etkisiyle otolize uğrar. Yapısı bozulan hücreler, morfolojik özelliklerini yitirdiğinden tanısal amaçlı incelemelerde kullanılamaz hale gelir. Tespit işlemi için genellikle özel sıvılar kullanılır. Doku ve organlar kendi hacimlerinin 10-20 katı kadar tespit sıvısı içine bırakılırlar. Patolojide rutin amaçlar için en yaygın olarak kullanılan tespit sıvısı formalindir. Sitolojik örneklerin havada kurutulmaları veya ısıtılmaları da tespit yöntemleri arasındadır. Bu tür tespit yöntemlerine daha çok hematolojik ve mikrobiyolojik boyalar kullanılacaksa başvurulur. Uygun formalin solüsyonunda bekletilen dokular aylar-yıllar sonra bile histopatolojik olarak rahatlıkla değerlendirilebilir.

2.2.2 Takip (Doku İşleme)

Tespitten sonraki aşamaların hemen hepsi otomatik makinelerde yapılabilir. İlk aşama, çoğunluğu sudan oluşan tespit sıvısının ve dokunun kendisinin başlangıçta içerdikleri suyun uzaklaştırılmasıdır (dehidratasyon). Bu, dokunun sertleşmesine yardım eder. Sert dokuların sonraki aşamalarda çok ince kesilebilmesi mümkün olur. Alkol, dokunun

kırılganlığını artıran bir maddedir. Onun da ksilol yardımıyla ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Daha sonra da, dokuda başlangıçta su içeren, sonra sırasıyla alkolle ve ksilolle infiltre olan aralıklara ısıtılarak sıvılaştırılmış parafinin girmesi sağlanır. Kullanılan parafin oda sıcaklığında katılaşır. Takibe alınan bütün örnekler numaralanır. Bu numaralar sonraki bütün aşamalarda dokuların konduğu kasetlerin üzerinde, bloklarda, preparatlarda ve raporlarda yer alır. Takip işlemleri, 25° C ile 60° C arasındaki sıcaklıklarda yapılır. Vakum uygulanarak dokuların daha iyi ve daha kısa sürede işlenmeleri sağlanabilir. Ayrıca, özel mikrodalga fırınlar kullanılarak, normal olarak 8-16 saat süren bu işlemlerin süresini belirgin olarak kısaltmak ve 2 saatin altına indirmek mümkündür.

2.2.3 Bloklama

İncelenecek dokular, dikdörtgen prizma biçimindeki kalıplara konulur ve üzerlerine ısıtılmış parafinin dökülüp soğutulmasıyla bloklar elde edilir. Bu işlem dokuların çok daha ince kesilmelerini sağlar.

2.2.4 Kesme

Parafin bloklar; mikrotom adlı aygıt ile istenilen kalınlıkta (genellikle 4-5 mikron) kesilir, kesitler ılık su banyosuna, oradan da lamalar üzerine alınırlar. Bu kesitler önce ısıtılıp sonra bir solvent olan ksilole konularak deparafinize edilir, daha sonra da giderek daha sulu hale gelen alkollerden geçirilerek istenilen boyanın uygulanmasına geçilir.

2.2.5 Boyama

Rutin olarak kullanılan boyalar hematoksin (mavi) ve eosindir (kırmızı). Kısaca "H&E" denilir. Bu yöntem ile, hücrelerin çekirdekleri mavi, sitoplazma olarak adlandırılan ve çekirdeği saran kısımları kırmızı-pembe boyanır. Çoğu hastalığın kesin teşhisi için bu yöntem ile boyanmış preparatların değerlendirilmesi yeterli olur.

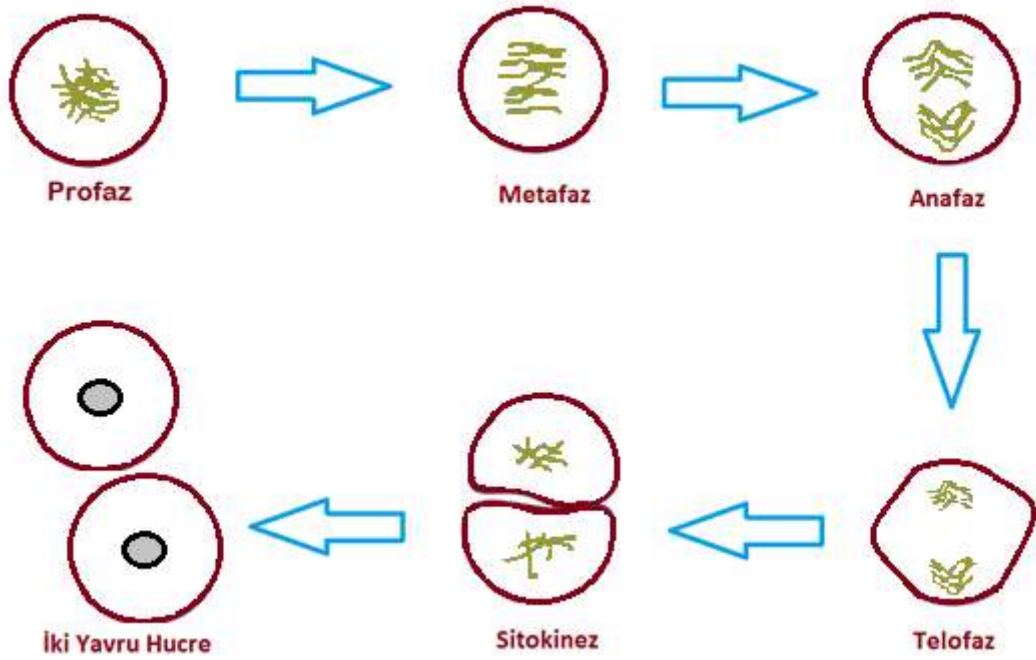
2.3 Histopatolojik Görüntülerin Mikroskopik İncelenmesi

Histopatolojik görüntülerde gerçek manada mikroskopik inceleme yaklaşık olarak 150 yıllık bir geçmişe sahiptir. İnsanlık tarihi ile karşılaştırıldığında hastalıkların erken

teşhisinde çok önemli bir yere sahip olan histopatoloji için bu zaman zarfı çok kısadır. Bunda hızlı gelişen görüntüleme teknolojisinin çok büyük etkisi vardır. Patoloji biliminde mikroskopla ilk inceleme Virchow tarafından gerçekleştirilmiştir. Virchow otopsi materyallerini makroskopik ve mikroskopik olarak incelemiş, hastalıkların hücre temelli yayıldığını ortaya atmıştır. Virchow o dönemde hastalıklı hücrelerin sağlıklı hücrelerden geliştiğini ileri sürmüştür.

2.4 Mitoz Bölünme

Mitoz bölünme, ökaryot (eucaryote) hücrelerde ana hücrenin kendisiyle aynı genetik yapıya sahip iki yavru hücreye bölünmesi durumudur. İnterfaz sıklıkla mitozla dahil edilmekle birlikte, aslında mitozun bir parçası değildir ve daha ziyade hücre döngüsünün G1, S ve G2 safhalarını kapsar. Mitozun aşamaları, şöyle sıralanabilir: İnterfaz, profaz, prometafaz, metafaz, anafaz, telofaz ve sitokinez. İnterfaz aşamasında, hücrede oldukça yoğun bir metabolik faaliyet gözlenir ve mitozla hazırlık yapılır. Bu aşamada, kromozomlar tam olarak seçilemezler. Profazda, çekirdekteki kromatinler yoğunlaşmaya başlar ve ışık mikroskobu altında kromozomlar olarak görülürler. Çekirdekçik kaybolur. Sentriyoller, hücrenin zıt kutuplarına doğru hareket etmeye başlar ve sentromerlerden lifler uzanır. Bu liflerden bazıları, hücreyi boydan boya kateder ve mitotik iğcik meydana gelir. Prometafaz aşamasında, çekirdek zarı ortadan kalkar. Mitoz bölünmenin tüm evrelerini gösteren süreç Şekil 2. 1’de gösterilmektedir.



Şekil 2. 1 Mitoz Bölünmenin Evreleri

Metafazda, sentriyollerden çıkan lifler kromozomları hücre çekirdeğinin ortasında sıralı bir şekilde sıraya sokar. Bu kromozom sırasına, “metafaz plağı” da denir. Bu sıralama, kromozomlar birbirlerinden ayrılmaya başladıklarında, her bir yeni çekirdeğe eşit sayıda kromozomun gitmesini sağlar. Anafazda, kromozom çiftleri kinetokorlardan ayrılır ve zıt kutuplara doğru hareket etmeye başlar. Kromozomların bu hareketini sağlayan oluşumlar ise mikrotübüllerdir. Telofaz aşamasında ise, kromatidler zıt kutuplara ulaşırlar ve yeni çekirdek zarları oluşmaya başlar. Kromozomlar tekrardan dağılır ve ışık mikroskobu altında görülemez. Ayrıca, iğsi lifler de yine bu safhada kaybolur.

MITOZLU HÜCRELERİN DOKUSAL ÖZNİTELİKLER KULLANILARAK SINIFLANDIRILMASI

Histopatolojik görüntülerde mitoz bölünme geçiren hücrelerin Bölüm 2’de geçen evrelerde çeşitli değişimlere uğradığı görülmektedir. Bu değişimler hücrenin ayırt edici olmasını sağlayan morfolojik değişimlerdir. Mitoz geçiren hücrenin çekirdek zarı erir, bunun yanında mitozlu hücre konveks (dış bükey) veya konkav(iç bükey) bir görünüme sahip olurken mitoz bölünme geçirmeyen normal hücreler de düzgün ovalimsi bir görünüme sahiptir. Bölünme safhasında kromozom ve kromatidlerin hücrenin merkezinde toplanması o bölgenin parlaklık değerini düşürerek mitozlu hücrelerin mitozsuz hücrelere nispeten daha koyu görünmesini sağlar. Bu ve buna benzer özellikler kullanılarak histopatolojik görüntülerdeki mitozlu ve mitozsuz hücreler birbirinden ayrıştırılabilmektedir. Hücresel yapılardan anlamlı sonuçların çıkarılabilmesi için doğru sınıflandırma olmazsa olmaz bir işlemdir. Sınıflandırma, eğitici ve eğitici olmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Eğitici sınıflandırma, etiketli veriler kullanılarak elde edilen modellerle etiketleri bilinmeyen yeni verilerin sınıflandırılmasıdır. Eğitici olmayan sınıflandırma ise etiketsiz verilerin karşılaştırma yoluyla gruplandırılması işlemine dayanır. İki farklı yaklaşım içeren bu çalışmada mitozlu ve mitozsuz hücre ayırımı gerçekleştirilirken eğitici sınıflandırmadan yararlanılmıştır.

3.1 Bulanık Kümeleme Algoritmalarıyla Ön-bölütleme

Histopatolojik görüntülerde mitozlu hücrelerin ayırt edilebilmesi için hücresel yapılar ve hücre olmayan yapıların birbirinden ayrılması gerekmektedir. Genel olarak yağ dokusu beyaz renkte iken kan dokusunu kırmızı renkte, hücresel yapılar da siyaha daha

yakın renk temsiliyetine sahiptir. Hücresel olmayan bölümlerin (aynı zamanda arkaplan da denmektedir), hücresel yapılardan (ön bilgi) ayrılması için kümeleme algoritmaları kullanılmaktadır. En sık kullanılan kümeleme algoritmaları k-means, Fuzzy C-Means, Gustafson Kessel, ve beklenti maksimizasyonudur [19-23].

3.1.1 Bulanık C-Ortalamları

Bulanık C-Ortalamlar (FCM) algoritması ilk defa 1973 yılında önerilmiştir[24]. Bu algoritmada öncelikli olarak kümelenecek veri seti için c adet küme sayısı belirlenir. Bu sayı 1'den büyük ve sahnede bulunan N adet piksel sayısından küçük olmalıdır. Kümelemenin bulanıklığını belirleyen bulanıklık ağırlık üsteli m 'ye 1'den büyük bir değer atanır.

Bulanık bölütleme (3.1)'deki fonksiyonun çözümü ile gerçekleşir.

$$J(\mathbf{X}, \mathbf{U}, \mathbf{V}) = \sum_{j=1}^c J_j = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^c (\mu_{ij})^m \|\mathbf{x}_i - \mathbf{v}_j\|_G^2 \quad (3.1)$$

Bu ifadede yer alan $\mathbf{X}$ histopatolojik görüntüde yer alan N adet pikselden oluşan matrisi göstermektedir. $\mathbf{U} = [\mu_{ij}] \in \mathbf{R}^{N \times c}$, $i = 1, \dots, N$ ve $j = 1, \dots, c$ $\mathbf{X}$ 'in bulanık üyelik matrisini göstermektedir. $\mathbf{U}$ 'nun her bir elemanı kesin olarak 0 veya 1 yerine bu sayılar arasında değerler alarak hangi kümeye ne oranla dâhil olduklarını göstermektedir. Bir piksele ait bulanık aitlik oranlarının toplamı 1'e eşittir.

$$\sum_{j=1}^c \mu_{ij} = 1, \quad \forall i = 1, \dots, N \quad (3.2)$$

Hedef fonksiyonunda yer alan $\mathbf{V}$ ifadesi c adet küme merkezi değerlerinin bulunduğu d uzunluklu vektörleri göstermektedir. Kümelenmesi amaçlanan her bir pikselin küme merkezlerine olan uzaklıkları (3.3)'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$D_{ijG}^2 = \|\mathbf{x}_i - \mathbf{v}_j\|_G^2 = (\mathbf{x}_i - \mathbf{v}_j) \mathbf{G} (\mathbf{x}_i - \mathbf{v}_j)^T \quad (3.3)$$

Burada $\mathbf{G}$, (3.4)'da gösterilen dxd' 'lik $\mathbf{F}$ ortak-değişinti matrisinin tersidir ($\mathbf{G} = \mathbf{F}^{-1}$). Aynı zamanda $\mathbf{G}$ norm çıkarma matrisi olarak da ifade edilmektedir.

$$\mathbf{F} = \frac{1}{N} \sum_1^N (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^T (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}}) \quad (3.4)$$

$\bar{\mathbf{x}}$ ifadesi histopatolojik görüntüdeki bütün piksellerin ortalaması alınarak elde edilen ortalama vektörünü göstermektedir.

Hedef fonksiyonun çözümü $D_{ijG}^2 > 0, \forall i, j, m > 1$ şartları sağlanarak elde edilmeye çalışılır. Küme üyelik derecelerinin elde edilmesi (3.5)'deki gibi olur.

$$\mu_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^c (D_{ijG} / D_{ikG})^{2/(m-1)}}, \quad 1 \leq i \leq N, \quad 1 \leq j \leq c \quad (3.5)$$

BCO algoritmasının her döngüsünde küme merkezleri (3.6)'deki gibi kümeye ait piksel değerlerinin ağırlıklı ortalamaları ile hesaba katılarak güncellenir.

$$\mathbf{v}_j = \frac{\sum_{i=1}^N \mu_{ij}^m \mathbf{x}_i}{\sum_{i=1}^N \mu_{ij}^m}, \quad 1 \leq j \leq c \quad (3.6)$$

Bulanık C-ortalamalar algoritmasının işlem adımları şu şekildedir:

Adım 1. Başlangıçta $\mathbf{U}^{(0)}$ üyelik matrisi rastgele değerlerle oluşturulur, bulanık ağırlık üstelik (m), durma şartı için eşik değeri (ε) ve küme sayısı (c) belirlenir.

Adım 2. (3.6)'deki eşitlik kullanılarak $\mathbf{v}_j$ küme merkezleri belirlenir.

Adım 3. (3.3)'deki eşitlik kullanılarak küme merkezleri ile her bir piksel arasındaki mesafe hesaplanır.

Adım 4. (3.5)'deki eşitlik kullanılarak üyelik matrisi $\mathbf{U}^{(t+1)}$ güncellenir.

Adım 5. Bir önceki adımdaki üyelik matrisi ile güncellenmiş üyelik matrisi arasındaki fark belirlenen eşik değerinin üzerindeyse Adım 2'den aynı işlemler tekrarlanır ($\| \mathbf{U}^{(t+1)} - \mathbf{U}^{(t)} \| < \varepsilon$).

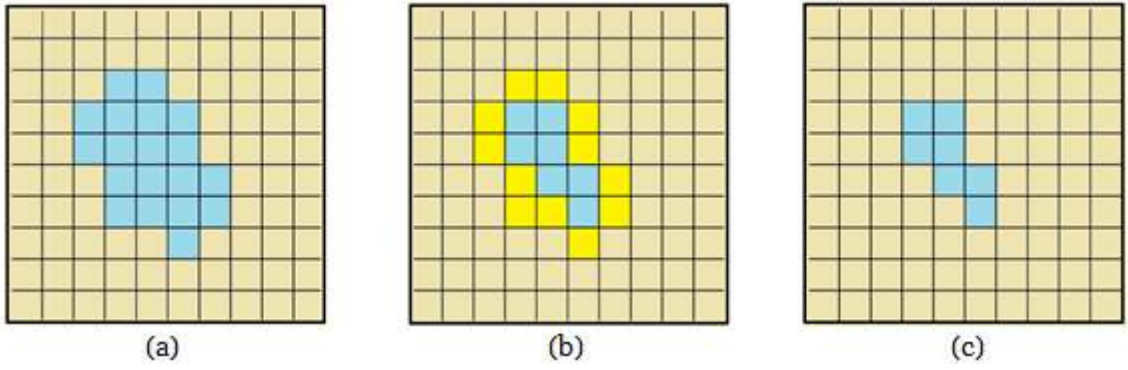
3.2 Matematiksel Biçimbilim (Morphological) İşlemleri

Matematiksel biçimbilimin temeli küme teorisine dayanmaktadır [25]. Görüntü bölütleme, görüntüdeki örüntünün sınırları ve iskelet gibi yapıların tanımlanması, gürültü giderimi, görüntü iyileştirme, kenar yakalama, dokusal analiz, gibi uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır. Matematiksel biçimbilim işlemlerinin temelinde iki morfolojik operatör olan aşınma ve genişleme yatmaktadır. Bu işlemler görüntülerde gerçekleştirilecek analizde teorik ve pratik olarak önemli rol oynamaktadır.

Ön bilginin elde edilmesi amacıyla kümelenen histopatolojik görüntüde hücrel yapıların dışında gürültü olarak sayılabilecek belirli hücrel olmayan yapılar da oluşmaktadır. Bundan sonra yapılacak işlem, normal hücrel büyüklüğe sahip olmayan bu yapıların temizlenmesi olacaktır. Öncelikle ön bilgi olarak kabul edilen kısımlara 1, arkaplan (background) olarak kabul edilen kısımlara ise 0 değeri verilerek resmin ikili (binary) formata getirilmesi sağlanmaktadır.

3.2.1 Aşınma (Erosion)

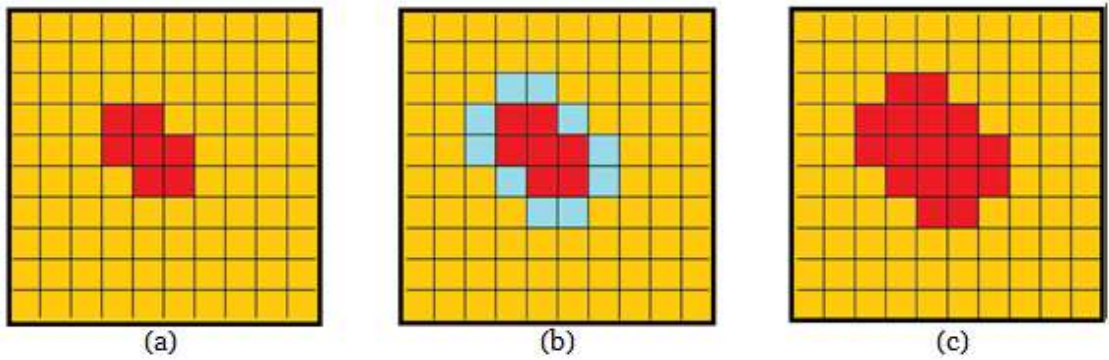
Aşınma işlemi ikili bir görüntü üzerinde resmin küçülmesine, daralmasına yol açan bir işlemdir. Bu işlem sonrasında resim üzerindeki bazı gürültüler yok olur, açıklıklar büyür, zayıf bağlantılar kopar. Aşınma işlemi genel olarak birbirine ince bir çizgiyle bağlanmış birden fazla nesneyi birbirinden ayırmak için kullanılmaktadır.



Şekil 3. 1 (a) Aşınma işleminin gerçekleştirileceği görüntü örneği (b) Görüntüye aşınma işleminin gerçekleştirilmesi (c) Aşınma işleminden sonra elde edilen görüntü

3.2.2 Genişletme (Dilation)

Genişleme işlemi, ikili görüntüdeki nesneleri büyütmeye, kalınlaştırmaya yarayan morfolojik işlemidir. İkili görüntüdeki bir nesnenin birbirinden ayrı iki nesne gibi görünmesine engel olmak için genişleme işlemi kullanılmaktadır. Nesne boyutunun genişleme miktarı yapısal elemana bağlıdır.



Şekil 3. 2 (a) Genişletme işleminin gerçekleştirileceği görüntü örneği (b) Görüntüye aşınma işleminin gerçekleştirilmesi (c) Aşınma işleminden sonra elde edilen görüntü

3.2.3 Açma İşlemi (Opening)

Görüntü işlemede aşınma işleminin hemen ardından gerçekleştirilen genişleme işlemi sonucunda açma işlemi elde edilir. Açma işleminde temel olarak nesnelerin fazla bir değişikliğe uğramadan birbirinden ayrılması amaçlanmaktadır.

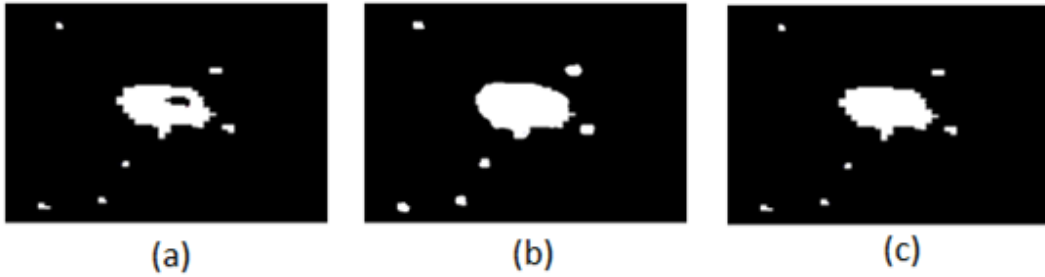


Şekil 3. 3 (a) Kümeleme sonucu oluşan görüntü (b) Gürültülü görüntüye uygulanan aşınmadan sonra elde edilen çıktı (c) Nesnenin bütünlüğünü korumak için görüntüye genişleme işleminin gerçekleştirilmesi sonucu elde edilen çıktı

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B \quad (3.7)$$

3.2.4 Kapama İşlemi (Closing)

Görüntü üzerinde genişleme işleminden hemen sonra aşınma işlemi uygulanarak kapanma işlemi elde edilir. Kapanma işleminde amaçlanan şey birbirine yakın iki nesnenin görüntüde fazla değişikliğe gidilmeden bağlanmış olmasıdır.

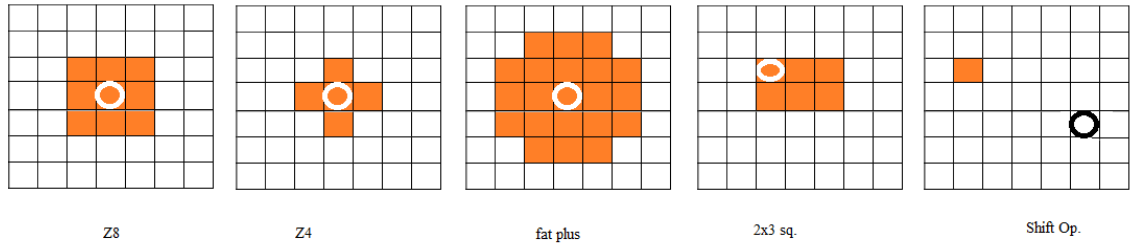


Şekil 3. 4 (a) Kümeleme sonucu oluşan görüntü (b) Gürültülü görüntüye uygulanan genişlemeden sonra elde edilen çıktı (c) Nesnenin bütünlüğünü korumak için görüntüye aşınma işleminin gerçekleştirilmesi sonucu elde edilen çıktı

$$A \bullet B = (A \oplus B) \ominus B \quad (3.8)$$

3.2.5 Yapısal Elemanlar (Structural Elements)

Aşınma, genişletme, açma, kapama gibi birçok morfolojik işlemlerde en önemli unsur yapısal elemanlardır. Yapısal elemanlar, ikili formatta, çeşitli geometrik şekle sahip olan görüntülerden oluşmaktadır. İşlenmek istenen görüntünün ilgili bölgesi ile yapısal elemanın kesişmesinden oluşan nesneyi yapısal eleman belirlemektedir. Bu nesne yapısal elemanın şekline göre değişiklik göstermektedir.



Şekil 3. 5 Yapısal Elemanlar (Structural Elements)

3.3 Damla Analizi (Blob Analysis)

Damla analizi, sayısal görüntü işlemede nesnelerle ilgili istatistiksel bilgilerin elde edilebilmesi için ikili görüntüdeki nesnelere uygulanan işlemdir [26]. Nesnelerin alanı, merkez pikselinin koordinat bilgisi, en kısa ve en uzun köşegen bilgisi, yönelimi ve nesnenin çapı gibi bilgiler damla analizi yöntemiyle bulunabilmektedir. Bu çalışmada da histopatolojik görüntülerdeki mitozlu ve mitozsuz hücre arasında çeşitli ayırt edici noktaların kullanılmasında damla analizinden yararlanılmıştır. Gerek hücresel yapıların bilgisinin elde edilebilmesi gerekse hücresel olmayan yapıların eliminasyonu için gerekli alan ve koordinat bilgisi damla analizi yöntemi kullanılarak çıkarılmıştır. Böylece kümelenen ve gürültüsü giderilen görüntüdeki nesneler, özneliliklerinin çıkarılabilmesi için hazır hale getirilmiştir. Şekil 3. 6'de damla analizi uygulanmış hücresel bir yapı gösterilmektedir.



Şekil 3. 6 Öznitelik çıkarımı işleminden önce damla analizi yöntemiyle hücrelerin kapladığı alan ve koordinat bilgisinin elde edilmesi.

3.4 Öznitelik Çıkarımı

Başarılı bir sınıflandırma işlemi için öznitelik çıkarımı çok önemlidir. Veriyi temsil ettiği düşünülen bütün özniteliklerin kullanılmasındansa verinin ayırt ediciliğini sağlayan özniteliklerin çıkarılması hem işlem yükünü hafifletmekte hem de sınıflandırma başarımını arttırmaktadır.

3.4.1 Yönlü Gradyanlar Histogramı (YGH-Histogram of Oriented Gradients)

YGH ilk olarak Dalal ve Triggs tarafından insan tanıma amacıyla kullanılmıştır [27]. Daha sonra birçok farklı uygulamada öznitelik çıkarım yöntemi olarak görüntü işleme ve bilgisayarla görü alanında kullanım alanı bulmuştur [28]. YGH’de görüntüdeki nesnelerin kenar bilgisi ve gradyan değerine bakarak nesne ile ilgili öznitelik çıkarılmaktadır. Şekil 3.7’ de YGH’ in işlem adımları gösterilmektedir.



Şekil 3. 7 YGH yönteminin işlem adımları.

Temel olarak öznitelikler görüntünün yerel kısımlarındaki gradyan yönelimlerinin birlikteliklerinin sayılması ile oluşturulur. Bunun için görüntüdeki her piksele yatay ve dikey olarak çeşitli kenar çıkarım maskeleri uygulanarak I_x ve I_y olmak üzere dikey ve yatay uzamsal bilgileri çıkarılır. Uygulanan dikey ve yatay maskelerin boyutları değişiklik gösterebilmektedir. Buna göre yatay ve dikey gradyanlar evrişimli (convolutional) olarak şu şekilde hesaplanır:

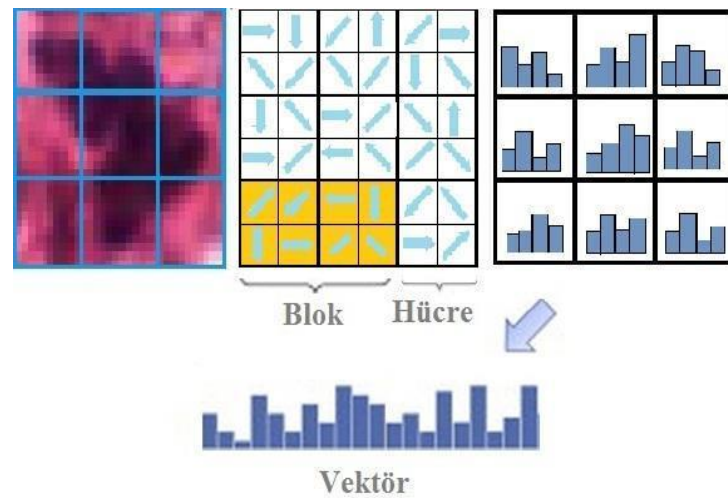
$$I_x = I * S_x I_y = I * S_y \quad (3.9)$$

Burada S_x ve S_y görüntüye yatayda ve dikeyde uygulanan maskeleri göstermektedir. Elde edilen gradyanlar kullanılarak görüntünün gradyan büyüklüğü ve yönelimleri ise şu şekilde hesaplanır:

$$|G| = \sqrt{I_x^2 + I_y^2} \quad (3.10)$$

$$\theta = \arctan \frac{I_x}{I_y} \quad (3.11)$$

Burada G değeri gradyanı; θ değeri de yönelim açısını belirtmektedir. Bir sonraki adımda ise görüntü 3x3, 4x4 veya 5x5 boyutlarında olacak şekilde alt bölgelere bölünür ve her bir bölge için gradyan değerleri ve yönelim açıları hesaplanarak o bölgeye ait öznitelikler çıkarılır. Şekil 3. 8’de kullanılan öznitelik çıkarımına ilişkin yapılan işlemler temsili olarak özetlenmektedir. Amaçlanan çalışmada değişik boyutlarda denemeler yapılmış ve 3x3’lük bölgelerin hücre çekirdeğinin ayrıtlarını daha iyi temsil eden öznitelikler çıkardığı görülmüştür. 4x4 veya daha büyük boyutlardaki bölgelerin boşluklara da denk gelmesinden dolayı yeteri kadar ayırt edici öznitelik çıkarılamadığı sonucuna varılmıştır. Son adımda elde edilen yerel histogram değerleri birleştirilerek öznitelik vektörleri oluşturulmuş olur.

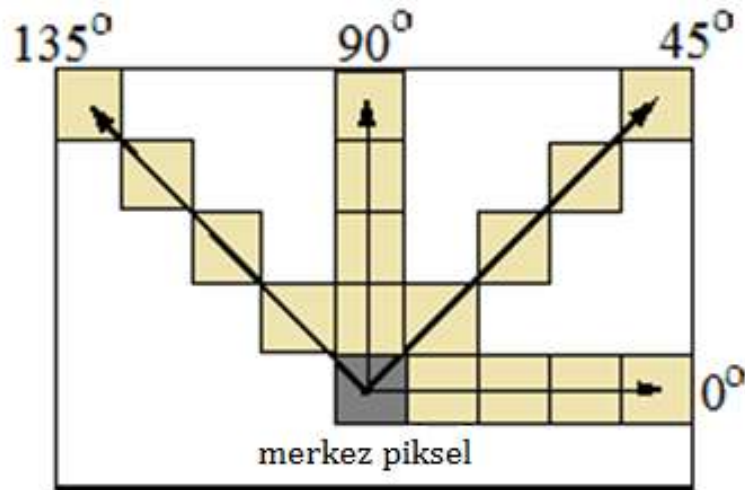


Şekil 3. 8 YGH 3x3 bölgesel alanların histogramlarının normalizasyonu

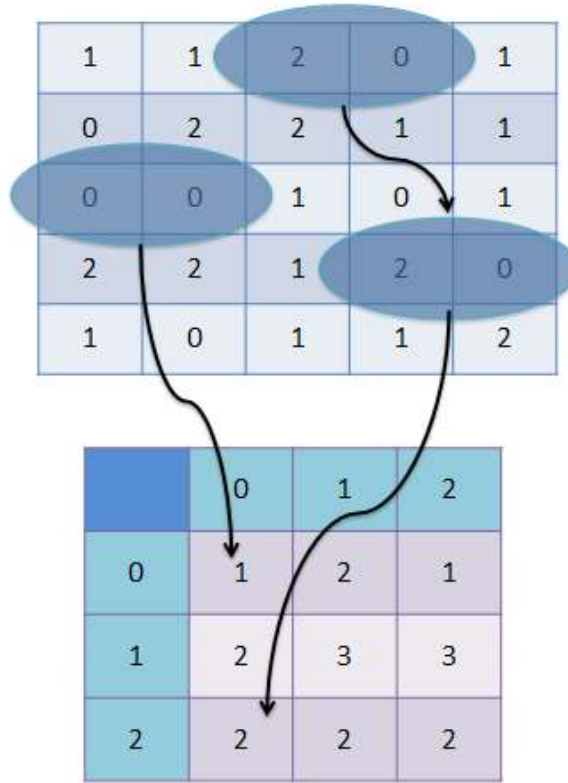
Şekil 3. 8' de orijinal görüntünün her 3x3'lük temsili penceresi bir hücreyi, hücreler de birleşerek blokları oluşturmaktadır. Pencere içindeki her bir piksel; gradyan büyüklüğü ve kenar yönelimi oranında ait olduğu histogram bölgesine katkıda bulunur. Bu piksellerdeki parlaklık değerinin değişimini azaltmak için her bir bloğa normalizasyon yapılarak bu etki giderilmeye çalışılmıştır.

3.4.2 Gri Düzey Eş Oluşum Matrisleri (GDOM-Gray Level Co-Occurrence Matrices (GLCM))

Piksellerden birinin referans bir diğerinin komşu piksel olduğu kabul edilerek iki piksel arasındaki geçişlerin hesaplanmasıyla elde edilir. Böylece bütün piksellerin birbirine komşulukları bulunarak görüntüdeki farklı bölgeler arasındaki benzerlikler çıkarılmaktadır. Oluşum matrisleri çıkarılırken pikseller arasındaki her bir d mesafesi ve yönelim açıları θ ayrı öznitelik çıkarılması bakımından önemlidir. Şekil 3. 9'de seçilen merkez piksel için gösterilen farklı yönelim açıları gösterilmektedir.



Şekil 3. 9 (a) Gri düzey eş oluşum matrisi elde edilirken merkez piksel için kullanılan yönelimler



Şekil 3.10 (a) 5x5 boyutundaki örnek bir matris için eş oluşum matrisinin oluşturulması

Şekil 3.10'de seçilen 5x5 boyutunda bir görüntü ve bu görüntüdeki değerlere karşılık gelen 3x3'lük bir oluşum matrisi gösterilmektedir. Görüntüdeki değerler 0, 1, ve 2 değerlerinden oluştuğu için buradan elde edilecek oluşum matrisi de 0, 1, ve 2 rakamlarından oluşan 3x3 boyutlarında bir matris olmaktadır. Gri düzey değerlerde işlem yapılırken 0-255 değer aralıklarından elde edilen oluşum matrisi 8x8 lik değerlere normalize edilir.

3.4.3 Haralick Doku Tanımlayıcısı (Texture Descriptor)

İlk defa Robert Haralick tarafından kullanılan yöntem, elde edilen eş oluşum matrislerinden yararlanılarak doku ile ilgili istatistiksel bilgiler elde etmek amacıyla kullanılmaktadır[29]. Haralick doku tanımlayıcısı görüntü hakkında homojenlik, karşıtlık, entropy ve enerji gibi 13 tane öznelik çıkarımı gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada [30]'de belirtilen hızlı hesaplanan Haralick yöntemi kullanılmıştır.

$$energy = \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{N-1} \{P^2[i, j]\} \quad (4.1)$$

$P[i, j]$ eş oluşum matrisi, N görüntünün ikili ya da gri olmasına bağlı olarak değişen düzeydir. i değeri merkez pikseli simgelerken, j değeri de komşu pikseli nitelemektedir.

$$karşıtlık = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \{(i - j)^2 P[i, j]\} \quad (4.2)$$

$$homojenlik = \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{P[i, j]}{1 + |i - j|} \quad (4.3)$$

$$entropi = \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{N-1} P[i, j] \log(P[i, j]) \quad (4.4)$$

$$korelasyon = \sum_{j=0}^{N-1} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{\{i \times j\} \times P[i, j] - \{\mu_x \times \mu_y\}}{\sigma_i \times \sigma_j} \quad (4.5)$$

μ ortalamayı gösterirken σ standart sapmayı göstermektedir.

$$değişinti = \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{N-1} (i - \mu)^2 P[i, j] \quad (4.6)$$

3.5 Histopatolojik Görüntüdeki Mitozlu Hücrelerin Sınıflandırılması

Sınıflandırma algoritmaları, kesin referans bilgisi bulunan eğitim ve test kümelerinden oluşan verilerde her bir görüntü elemanının hangi sınıfa ait olduğu bilgisinin bulunmasını hedefleyen algoritmalarlardır. Sınıflandırma işleminin ilk basamağında eğitim verilerinin kullanılmasıyla bir model oluşturulur. Sonraki adımında ise elde edilen

model kullanılarak daha önce hiç görülmemiş veriler sınıflara atanır. Bu işlemler eğitim ve test adımları olarak da adlandırılmaktadır.

Bu tez çalışmasında histopatolojik görüntülerde bulunan piksellerin sınıflandırılması işleminin gerçekleştirilmesi için Destek Vektör Makineleri (DVM, Support Vector Machines – SVM), Rastgele Orman (RasOr, Random Forest – RaF) ve Rotasyon Ormanları (RotOr, Rotation Forest – RotF) yöntemleri kullanılmıştır.

3.5.1 Destek Vektör Makineleri (DVM, Support Vector Machines-SVM)

Destek vektör makineleri, ilk olarak Vapnik tarafından kullanılmış iki sınıfı birbirinden ayırmak için kullanılan bir sınıflandırma algoritmasıdır [31]. İlerleyen yıllarda çok sınıflı verilerin sınıflandırılması için çok sınıflı DVM (multi-class SVM) algoritması geliştirilmiştir [32]. Histopatolojik görüntülerde daha çok mitozlu ve mitozsuz hücrelerin ayrıştırılmasını amaçlayan ikili sınıflandırma kullanılmaktadır. Veri kümesi içerisinde bulunan etiketli eğitim verisi kümesi $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_i, r_i\}$, $i \in 1, 2, \dots, m$ kullanılarak bir model oluşturulur. Etiket bilgileri ise $r_i \in \{-1, +1\}$ olarak kullanılabilir. DVM oluşturulduğu modelle veri kümesindeki elemanları birbirinden ayıracak (3.12)'deki gibi bir düzlem oluşturur.

$$f(x) = \mathbf{w}^T \mathbf{x} + b \quad (3.12)$$

Bu ifadede yer alan w ağırlık vektörü ayırma düzlemine hiperdüzlem (hyperplane) olan normali gösterirken b ise yanlılık (bias) terimini göstermektedir.

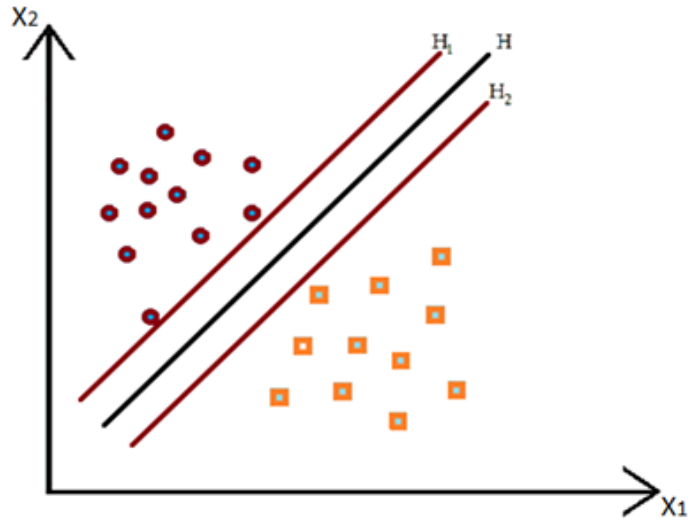
Sınıflar doğrusal olarak ayrılabiliriyorsa bu sınıfları ayıran sonsuz düzlem oluşturulabilmesi beklenmektedir. Destek vektör makinelerinde ise ayırma düzlemi, her iki sınıfa eşit olan düzlem baz alınarak gerçekleştirilir. Test aşamasında ise hiperdüzleme en yakın noktalar (destek vektörler) kullanılarak yeni gelen örneğe sınıf ataması yapılır. Destek vektörlerin hiperdüzleme uzaklığı $1/\|\mathbf{w}\|$ 'dir. En uygun ayırma düzlemi destek vektörlerden en uzak olandır. Bu yüzden $2/\|\mathbf{w}\|$ ifadesini maksimize etmek ya da aynı anlama gelen $\frac{1}{\|\mathbf{w}\|^2} = \mathbf{w}^T \mathbf{w}$ ifadesini (3.13)'deki kısıt da gözetilerek minimize etmek gerekmektedir.

en küçükle : $\mathbf{w}^T \mathbf{w}$, kısıtlar: $y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) \geq 1, \quad \forall i = 1, \dots, N$ (3.13)

Ayırma düzlemi H 'ye paralel birinci sınıfa ait H_1 ve diğer sınıfa ait H_2 olmak üzere iki adet ayırma düzlemi vardır. (3.14).

$$H_1 = f(x) = \langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b = 1$$

$$H_2 = f(x) = \langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b = -1$$



Şekil 3. 11 H , H_1 ve H_2 ayırma düzlemleri.

H_1 ve H_2 arasındaki mesafe eğitim aşamasında maksimize edilmeye çalışılır. Bunun için $\mathbf{w}$ ve b için en uygun değerleri bulmak gerekir. Bu amaçla (3.15)'de gösterilen Lagrange denklemi kurulur.

$$L(\mathbf{w}, b, \alpha_i) = \frac{1}{\mathbf{w}^T \mathbf{w}} - \sum_i \alpha_i [y_i \langle \mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b \rangle - 1] \quad (3.15)$$

Bu ifadede yer alan α_i Lagrange çarpanıdır ve sıfıra eşit veya sıfırdan büyük değerler alır. Eğer $\mathbf{w}$ ve b en uygun değerleri almışlarsa (3.16)'de gösterildiği gibi kısmi türevleri sıfır olur.

$$\frac{\partial L}{\partial \mathbf{w}} = 0, \mathbf{w} = \sum_i \alpha_i y_i \mathbf{x}_i \quad (3.16)$$

$$\frac{\partial L}{\partial b} = 0, \sum_i \alpha_i y_i = 0$$

(3.16)'deki eşitlikler (3.15)'deki ifadede yerlerine koyulur ve düzenlenirse (3.17)'deki eşitlik elde edilir

$$L(\mathbf{w}, b, \alpha_i) = -\frac{1}{2} \sum_i \sum_j \alpha_i \alpha_j y_i y_j \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j + \sum_i \alpha_i \quad (3.17)$$

$$\sum_i \alpha_i y_i = 0, \quad \alpha_i \geq 0, \quad \forall i = 1, \dots, N \quad (3.18)$$

Elde edilen (3.17)'deki denklemin (3.18)'deki kısıtlar gözetilerek minimize edilmesi karesel (quadratic) programlama problemidir.

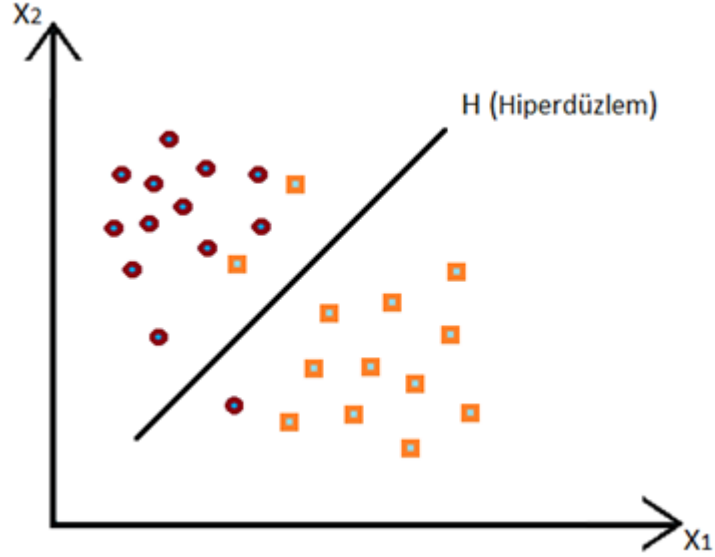
H_1 veya H_2 ayırma düzlemi üzerinde bulunan $\mathbf{x}'$ 'in α değerleri sıfırdan farklıdır ve bu vektörlere destek vektör (DV, support vectors-SV) denilmektedir.

Veri kümelerinin geneli pratikte doğrusal ayrılamayan verilerden oluşur. Böyle durumlarda yumuşak marjin algoritması kullanılır. Bu algoritma en az yanlış sınıflandırma olacak şekilde çalışmaktadır. Doğrusal ayrılan DVM' den farklı olarak C düzenleştirme parametresi ve yapay değişken ξ (slack variable) tanımlanır.

$$\text{minimize : } \mathbf{w}^T \mathbf{w} + C \sum_i \xi_i \quad (3.19)$$

$$\text{kısıtlar: } y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) \geq 1 - \xi_i, \quad \forall i = 1, \dots, N \quad (3.20)$$

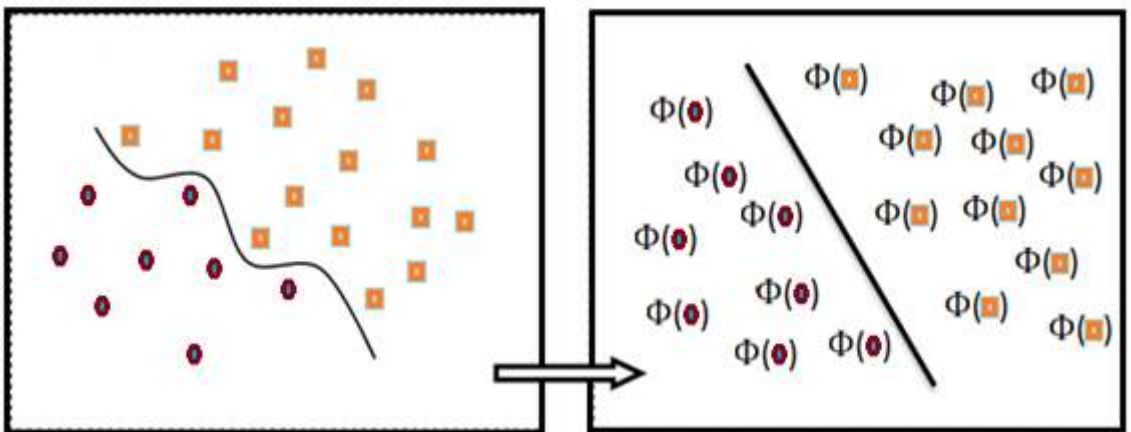
Bu ifadelerde yer alan yapay değişken ξ_i yanlış sınıflandırmaya karşı toleransı göstermektedir. Bunu anlamı da Şekil 3.12'deki gibi belli bir hata oranına kadar yanlış sınıftan olan örneklerin diğer sınıfta bulunabilmesine izin verilmesidir.



Şekil 3. 12 Doğrusal ayrılamayan yumuşak marjınlı veri kümesi durumu.

(4.25)'in ikinci terimi yanlış sınıflandırmaya karşı kullanılan ceza terimidir ve C ifadesi ikinci terimin eşitliğe katkısını göstermektedir.

Yumuşak marjin yöntemi doğrusal çatı altında kullanılan destek vektör makinesinin bir uzantısıdır. Doğrusal olmayan durumlarda ise çekirdek yöntemler (kernel methods) kullanılmaktadır. Çekirdek yöntemlerin ana düşüncesi vektör uzayını daha yüksek boyutlu uzaya dönüştürmektir. Doğrusal olarak ayrılamayan veri örneğinin çekirdek fonksiyonları ile doğrusal ayrılabilir hale getirilmesinin şeması Şekil 3.13'te görülmektedir.



Şekil 3. 13 Doğrusal ayrılamayan durumlarda çekirdek fonksiyonunun kullanılması.

Yüksek boyutlu Hilbert uzayına geçiş için kullanılan çekirdek fonksiyonu (3.21)'te görülmektedir.

$$\mathbf{K}(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = \boldsymbol{\Phi}(\mathbf{x})^T \cdot \boldsymbol{\Phi}(\mathbf{x}') \quad (3.21)$$

Bu denklem çekirdek fonksiyonunun $\boldsymbol{\Phi}$ fonksiyonu ile yüksek boyutlu uzaya izdüşürülen $\mathbf{x}$ ve $\mathbf{x}'$ arasındaki mesafenin eşit olduğunu göstermektedir. Çekirdek fonksiyonu kullanılarak minimizasyon işlemi gerçekleştirilirse, doğrusal olmayan sınır elde edilir. İz düşüm uzayındaki ayırma düzlemi şu şekilde ifade edilebilir:

$$\mathbf{w}^T \boldsymbol{\Phi}(\mathbf{x}) + b = 0 \quad (3.22)$$

Çekirdek fonksiyonları ile (3.17)'deki ifade yeniden yazılacak olursa (3.24)'daki kısıtlarla birlikte (3.23)'deki eşitlik elde edilir.

$$\mathbf{L}(\mathbf{w}, b, \alpha_i) = -\frac{1}{2} \sum_i \sum_j \alpha_i \alpha_j y_i y_j \mathbf{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) + \sum_i \alpha_i \quad (3.23)$$

$$\sum_i \alpha_i y_i = 0, \quad \alpha_i \geq 0, \quad \forall i = 1, \dots, N \quad (3.24)$$

Kullanılmakta olan birçok çekirdek fonksiyonu vardır bunlardan bazıları şu şekildedir:

$$\mathbf{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j \text{ (Doğrusal Çekirdek fonksiyonu)}$$

$$\mathbf{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = (\mathbf{x}^T \mathbf{x}' + 1)^P \text{ (Polinom Çekirdek Fonksiyonu)} \quad (3.25)$$

$$\mathbf{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \exp(-\gamma \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2) \text{ (Gauss Çekirdek Fonksiyonu)}$$

Destek vektör makineleri ikili sınıflayıcılar oldukları için çoklu sınıflama için ikili sınıfları birleştiren yöntemler sunulmuştur. Çoklu sınıflandırma için en yaygın kullanılan yöntem bire-bir ve bire-hepsi destek vektör makineleridir. Bire-hepsi DVM'lerde sınıf sayısı kadar DVM modeli üretilir. Bire-bir DVM'lerde ise n sınıf sayısı olmak üzere $n/(n-1)/2$ adet DVM modeli üretilerek sınıflama işlemi gerçekleştirilir.

3.5.2 Rastgele Orman Sınıflandırma Algoritması

Rastgele Orman (Random Forest) sınıflandırma algoritması birden fazla ağaç öngörücülerinden (tree predictors) oluşan bir sınıflama algoritmasıdır [33]. Bu yöntemin altında yatan düşünce sınıflayıcıların bağımsız olarak üretilmesidir.

Rastgele ormanı oluşturan ağaç topluluklarının büyümesini ve her bir topluluğun en popüler sınıfa oy vermesini sağlamak, sınıflama başarımında önemli artışlar sağlamaktadır. Ağaç topluluklarının büyümesi için torbalama (bagging) mekanizması ile her bir ağaç için rastgele vektör seçilir.

Ormanın büyümesini sağlamak için k 'inci ağaç için önceki vektörlerden $(\Theta_1, \dots, \Theta_{k-1})$ bağımsız fakat aynı dağılıma sahip rastgele Θ_k vektörü torbalama mekanizması ile seçilir. Bu ağaç, seçilen rastgele vektör Θ_k ve ağaç sınıflayıcı $h(\mathbf{x}, \Theta_k)$ ile büyütülür.

Torbalama (bagging) aynı zamanda önyükleme (bootstrap) olarak da bilinen istatistiksel sınıflama modeli alanında kullanılan bir makine öğrenmesi topluluğu algoritmasıdır. Genellikle ağaç modellerinde değişintiyi azaltmak ve aşırı öğrenmeyi (over fitting) önlemek için kullanılır. Torbalama yöntemi, verilen n boyutundaki bir D veri setinden m adet yeni D_i veri setleri oluşturur. Torbalama, rastgele giriş seçimi (random input selection) ile kullanıldığında rastgele ormanın başarımını arttırmaktadır.

Bir sınıflayıcı topluluğu $h_1(x), h_2(x), \dots, h_k(x)$ ile torbalama yöntemi kullanılarak marjin fonksiyonu (3.26)'deki gibi oluşturulur.

$$mg(x, y) = av_k I(h_k(x) = y) - \max_{j \neq y} av_k I(h_k(x) = j) \quad (3.26)$$

Bu ifadede yer alan $I(.)$ belirteç fonksiyonudur. Marjinin büyük olması sınıflandırmanın daha iyi olmasını sağlar. Marjin için genelleştirilmiş hata fonksiyonu (3.27)'deki gibidir.

$$PE^* = P_{x,y}(mg(x, y) < 0) \quad (3.27)$$

Bu ifadede yer alan x, y indisleri x, y uzayı üzerindeki olasılıkları göstermektedir. Ağaç sayısı arttıkça genelleme hatası belli bir limite ulaşır. Rastgele ormanın ağaç sayısı arttıkça aşırı öğrenme durumu meydana gelmez fakat genelleme hatasının limit

değerine ulaşmasına sebep olur. Rastgele ormanda meydana gelen hata oranı orman içerisinde yer alan iki ağaç arasındaki ilintiye ve ağaçların bireysel olarak dayanıklılığına bağlıdır.

Torbalandırmaz hata tahmini (out of bag error estimation) genelleştirilmiş hata tahmini yapmak için kullanılan bir yöntemdir [34]. Ağaçların büyütülmesi için kullanılan mevcut önyüklemeli örneklerin yaklaşık yüzde otuzu kullanılmamaktadır. Bu durum mevcut ağaç için torbalandırmaz durum olarak adlandırılır. Torbalandırmaz hata tahminin temelini ağaçların eklendiği ana birleşim devam ederken ağaç sınıflayıcıların da yüzde otuzunu birleştirmek oluşturur. Hata oranı birleşen ağaç sayısı ile birlikte azalır ve test veri setinin yakınsadığı noktaya erişir.

N eğitim veri sayısı ve M test veri sayısı olmak üzere rastgele orman işlem adımları şu şekilde sıralanabilir:

Adım 1. N boyutlu torbalama örnekleri eğitim verisinden seçilir.

Adım 2. Budama yapılmaksızın ağaç maksimum boyuta çıkarılır.

Adım 3. Ağacın her yaprağında en iyi bölünmeyi sağlayacak değişkenler seçilir.

Adım 4. Sınıflandırma yapılırken torbalandırmaz durum indirilir.

Adım 5. Ağaçlar ormana eklenmeden önce torbalandırmaz durum hata tahmini hesaplanır.

3.5.3 Rotasyon Ormanları

Rotasyon ormanları, ilk olarak Rodriguez tarafından ortaya atılmış başarılı bir kolektif öğrenme algoritmasıdır [35]. Rotasyon Ormanlarında, sınıflandırılması istenen bir veri kümesinden X adet alt küme oluşturulur. Orijinal veri kümesine yakın oluşturulan bu veri kümeleriyle eğitilen temel sınıflandırıcıların bireysel sınıflandırma başarıları yüksek olmakla birlikte kararların farklılıkları çeşitlilik göstermemektedir. Temel sınıflandırıcıların sınıflama sonuçlarının farklı olmasını sağlamak amacıyla verinin belirli bir yönde döndürülmesi sağlanır. Bu döndürme işlemi veriye Temel Bileşenler Analizi (TBA- Principal Component Analysis-PCA) uygulanarak sağlanmaktadır. Farklı dönüşüm

matrislerini elde edebilmek için örneklerin bir kısmına, özelliklerin bir kısmına veya sınıfların bir kısmına TBA uygulanmaktadır.

X eğitim kümesi, $D_1, D_2, D_3, \dots, D_L$ olmak üzere L adet de temel sınıflandırıcı olsun. Rotasyon ormanlarında uygulanan temel işlem adımları aşağıda belirtilen şekildedir:

Adım 1: Veri kümesi alt kümelere rastgele olarak bölünür. Veri kümesinde n adet öznitelik olduğu varsayılırsa, F öznitelik kümesinin K adet alt kümeye bölüldüğü varsayılırsa her bir öznitelik altkümesi $M = n / K$ özniteliğe sahip olur.

Adım 2: t iterasyon sayısı, k her bir alt kümeyi simgeleyen harf olsun. X veri kümesinden $X_{t,k}$ alt kümesi oluşacak şekilde $F_{t,k}$ adet öznitelik seçilir. Bu $X_{t,k}$ alt veri kümesine bootstrap uygulanır. Daha sonra oluşan matrise TBA uygulanarak i sütunu i. temel bileşenin katsayısı olan bir $D_{t,k}$ matrisi elde edilir.

Adım 3: Dönüşüm matrisi oluşturulur.

Adım 4: R_t matrisine blok diagonal olarak $D_{t,k}(k=1,2, \dots, K)$ düzenlenir.

Adım 5: a temel sınıflayıcı olmak üzere, R_t 'nin düzenlenmesiyle R_{ta} matrisi oluşturulur.

3.6 Sınıflandırma için Başarı Kıstasları

Histopatolojik görüntülerde sınıflandırma algoritmaları kullanılarak elde edilen sonuçların kıyaslanabilmesi için nesnel değerlendirme kıstaslarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kıstaslar modelin ne derece başarılı olduğunu değerlendirmek açısından önem arz etmektedir. Sınıflandırma başarıları değerlendirilirken kullanılan temel kavramlar hata oranı, precision (kesin erişim), recall (hassasiyet), ve F-ölçümüdür.

Sınıflandırma sonucu elde edilen sonuçlara karışıklık matrisi (Confusion matrix) ile ifade edilmektedir. Karışıklık matrisinin satır kısmı örneklerin gerçek değerlerine sütunlar ise sınıflandırma sonucu elde edilen sonuçlara karşılık gelmektedir.

3.6.1 Karışıklık Matrisi (Confusion Matrix) ile Doğruluk Hesabı

Karışıklık matrisi, etiketli verilerin sınıflandırılması sonucunda verilerin öngörülen sınıflarını ve gerçek sınıflarını içerir. Tam Doğruluk (TD; Overall Accuracy-OA) bu matris

içinde yer alan bilgiler kullanılarak hesaplanır. İki sınıf için oluşturulan örnek bir doğruluk matrisi Çizelge 3. 1'deki gibidir.

Çizelge 3. 1 İki sınıf için oluşturulmuş örnek bir karışıklık matrisi

Karışıklık Matrisi		Öngörülen Sınıf	
		Pozitif	Negatif
Gerçek Sınıf	Pozitif	TP	FN
	Negatif	FP	TN

Bu tabloda yer alan TP gerçekte pozitif olup sınıflandırma sonucunda pozitif olarak etiketlenen eleman sayısını gösterirken FN gerçekte pozitif olup negatif olarak etiketlenmiş örnek sayısını göstermektedir. TN , gerçekte negatif olup sınıflandırma sonucunda negatif etiketlenen örnek sayısını gösterirken FP gerçekte negatif olup pozitif olarak etiketlenen örnek sayısını göstermektedir.

Sınıflandırma işlemi sonucunda veri için elde edilen Tam doğruluk (TD) oranı (3.28)'de gösterildiği gibidir.

$$TD = \frac{TP + TN}{TP + FN + FP + TN} \quad (3.28)$$

3.6.2 Kesin İsabet (Ki-Precision)

Kesin İsabet (Ki), sınıf bilgisi 1 olarak öngörülmüş gerçek pozitif (GF, True Positive-TP) örneklerin sınıfı 1 olarak öngörülmüş tüm örneklerle oranıyla elde edilmektedir.

$$Kesin\ İsabet = \frac{TP}{TP + FP} \quad (3.29)$$

3.6.3 Hassasiyet (Recall)

Hassasiyet, doğru sınıflandırılan pozitif örnek sayısının toplam pozitif örnek sayısına bölünmesiyle elde edilir.

$$Hassasiyet = \frac{TP}{TP + FN} \quad (3.30)$$

3.6.4 F-Ölçümü (F-Measure)

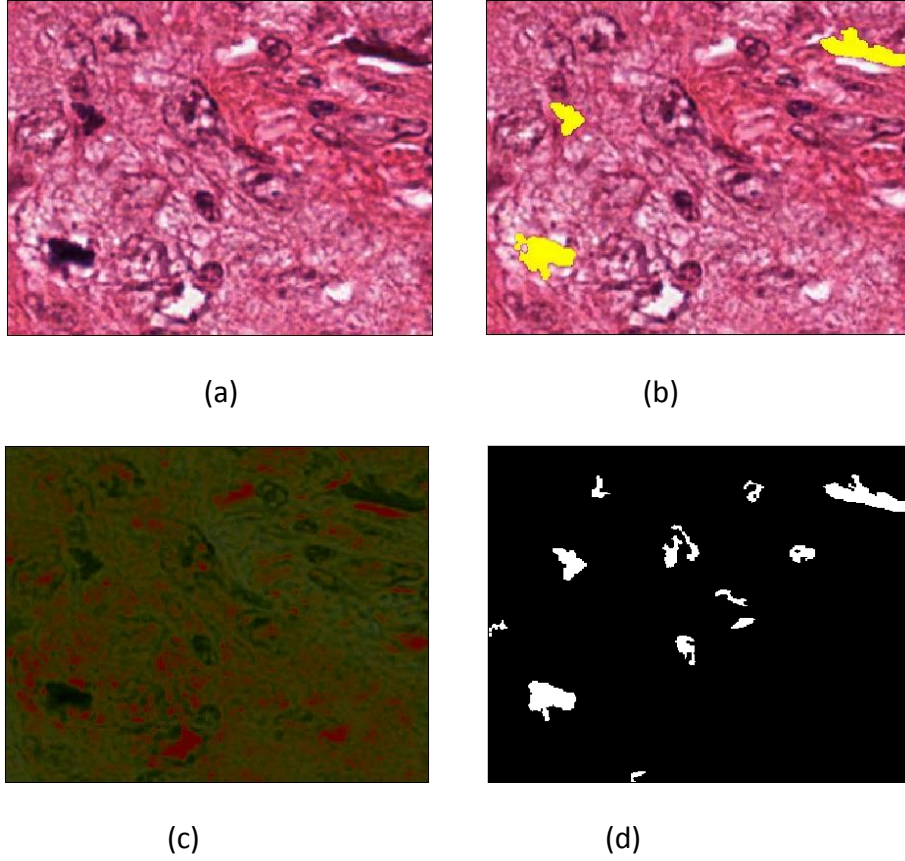
Başarım kıstasları hesaplanırken tek başına kesin isabet veya hassasiyetin hesaplanması sistemin başarısını değerlendirmede eksik kalabilmektedir. Bu nedenle kesin isabet (Precision) ve hassasiyet (Recall)'in harmonik ortalamasıdır. F-Ölçümü şu şekilde elde edilmektedir:

$$F = 2 * \frac{\text{Kesin İsalet} * \text{Hassasiyet}}{(\text{Kesin İsalet} + \text{Hassasiyet})} \quad (3.31)$$

BÖLÜM 4

DENEYSEL SONUÇLAR

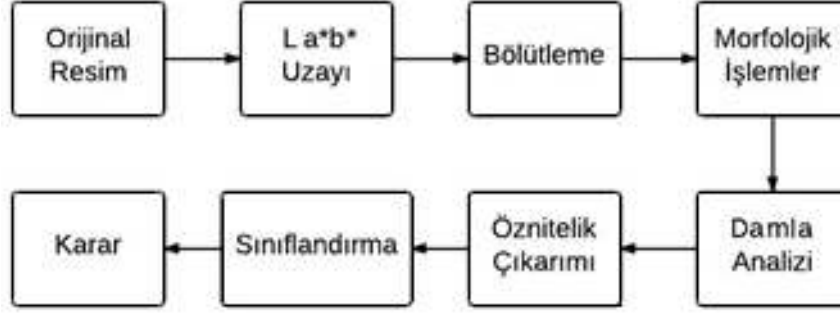
Uygulamalarda 2012 ‘Uluslararası Örüntü Tanıma (ICPR2012) Kurultayında’ kullanıma açılan etiketli “Histopatolojik görüntülerde göğüs kanseri” veri kümesi kullanılmıştır [18]. Bu veri kümesi 5 hastaya ait toplam 35 yüksek çözünürlüklü doku örneğine sahip olup, toplamda 226 mitozlu hücre içermektedir. Görüntüler farklı çözünürlüklü Aperio ScanScope XT slide tarayıcı (A), Hamamatsu NanoZoomer 2.0-HT slide tarayıcı (H) ve 10 bantlı M multispektral tarayıcılarıyla taranmıştır. Doku örnekleri hematoxylin ve eosin (H&E) kimyasal doku ayrıştırıcısı ile boyanmıştır. Şekil 4. 1’de veri kümesindeki örnek bir görüntü, bu resme ait kesin referans, dönüşüm uzayı görüntüsü ve bölütleme haritası yer almaktadır.



Şekil 4. 1 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün La^*b^* renk uzayına dönüştürülmüş hali (d) bölütleme ve şekilbilimsel işlemler sonrasında görüntünün son hali

4.1 YGH ile Öznitelik Çıkarma

Bu yaklaşımda Aperio ile taranmış görüntülerdeki 2084x2084 piksel çözünürlüklü veri kümesi kullanılmıştır. Mitozlu ve mitozsuz hücre örneklerinin gerçekten ayrıştırılabilir olup olmadığını test etmek amacıyla çeşitli oranlarda mitozlu ve mitozsuz hücrelerin ön bölütlemeli olarak özniteliklerinin çıkarılması ve elde edilen bu özniteliklerin etiket bilgisiyle beraber karıştırılması ile eğitim kümeleri oluşturulmuştur. Şekil 4. 2' de ön bölütlemeli YGH yönteminin işlem adımları gösterilmektedir.



Şekil 4. 2 Önbölütlemeli YGH için işlem adımları

4.1.1 Deneysel Sonuçlar

Her bir farklı eğitim kümesi için 5-kat çapraz geçerlilik (cross-validation) uygulanmıştır. Veri kümeleri DVM, RasOr ve RotOr sınıflandırıcıları ile değerlendirilmiş ve yüzdelik sınıflama başarımları Çizelge 4. 1' de sunulmuştur.

Çizelge 4. 1 incelendiğinde bütün yöntemlerde sınıflandırma başarımlarının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Buradan mitozlu ve mitozsuz hücrelerin çıkarılan YGH öznitelikleri ile gerçekten iyi ayrıştırılabildiği söylenebilir. Ön bölütleme bazlı sınıflandırmada mitozlu hücrelerin farklı morfolojik özellik göstermelerinin sınıflandırma başarısının yüksek çıkmasında etkili olduğu doğruluk değerlerinden çıkarılabilir. Eğitim kümesinde mitozsuz hücre sayısı arttıkça da beklendiği gibi sınıflandırma başarımında azalma görülmektedir. Bunda mitozsuz hücre sayısının artması dolayısıyla sınıf temsilinin biraz olsun düşmesine sebep olmaktadır.

Çizelge 4. 1 DVM, Rasal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen doğru sınıflandırma yüzdeleri

Mitozlu/Mitozsuz	Sınıflandırma Yöntemleri		
	RasOr	RotOr	DVM
195/195	93.58	95.38	99.7
195/390	93.67	94.70	99.31
195/585	94.48	93.84	99.23
195/780	93.33	93.02	99.07
195/975	93.07	92.73	99.05

DVM yöntemi, LIBSVM [37] kütüphanesi kullanılarak; RasOr ve RotOr yöntemleri ise Matlab® ortamında gerçekleştirilmiştir. DVM'nin ceza parametresi (c) 1-1000 arasında 10 büyüklüğündeki adım aralıkları ile, radyal taban fonksiyonunun γ parametresi ise 0-5 arasında 0.1'lik adım aralıkları ile en iyi modelleme parametreleri seçilmiştir. Rastgele ormanlarda ağaç sayısı 10 ile 200 arasında 25 adım aralıklarında uygulanmıştır. En iyi sonucu 125 ağaç kullanımının verdiği görülmüştür. Rastgele ormanlarda zayıf sınıflayıcı (weak classifier) olarak C4.5 algoritması kullanılmıştır. Rotasyon ormanlarında, iterasyon sayısı 5 ile 30 arasında denenmiş olup en iyi sonucu 10 iterasyonun verdiği gözlemlenmiştir. Temel sınıflayıcıda dönüşüm yöntemi olarak olarak temel bileşenler analizi uygulanmış C4.5 algoritması kullanılmıştır.

Çizelge 4. 2 DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen Karışıklık Matrisi

Karışıklık Matrisi	Öngörülen Sınıf						
		RasOr		RotOr		DVM	
		Sınıf=1	Sınıf=0	Sınıf=1	Sınıf=0	Sınıf=1	Sınıf=0
195/195	Sınıf=1	181	14	172	23	193	2
	Sınıf=0	10	185	10	185	1	194
195/390	Sınıf=1	168	27	162	33	191	4
	Sınıf=0	8	382	12	378	3	387
195/585	Sınıf=1	150	45	148	47	188	7
	Sınıf=0	6	579	7	578	1	584
195/780	Sınıf=1	130	65	137	58	184	11
	Sınıf=0	7	773	10	770	0	780
195/975	Sınıf=1	117	78	119	76	180	15
	Sınıf=0	3	972	9	966	0	975

Çizelge 4. 2'de ön bölütlemeli YGH yaklaşımının karışıklık matrisi gösterilmektedir. Mitozsuz hücre sayısı arttırıldığında RasOr ve RotOr yöntemlerinin mitozlu hücreleri tespit etme başarısı düşerken mitozsuz hücreleri yüksek oranda tespit edebilmektedir. Buna karşın DVM yöntemi mitozsuz hücre sayısı arttırıldığında dahi mitozlu ve mitozsuz hücrelerin tamamına yakınına doğru sınıflandırabilmektedir.

Çizelge 4. 3 DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen Kesin İsbet (Ki- Precision) Oranları

Mitozlu/Mitozsuz	Sınıflandırma Yöntemleri		
	RasOr	RotOr	DVM
195/195	0.944	0.917	0,99
195/390	0.941	0.923	0.988
195/585	0.944	0.932	0.987
195/780	0.936	0.93	0.986
195/975	0.935	0.928	0.984

Çizelge 4. 3 sınıflandırma yöntemlerinin kesin isabet oranlarını göstermektedir. Buradan mitozlu hücrelerin mitozlu olarak etiketlendiği, mitozsuz hücrelerin de geri çevrildiği yani mitozsuz olarak etiketlendiği sonucu çıkarılabilir. Böylelikle kesin isabet değerleri hemen hemen tüm sınıflandırıcılarda yüksek oranda sonuç vermiştir. Burada dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta DVM sınıflandırıcısının başarı oranının diğer sınıflandırıcılardan daha yüksek olmasıdır. DVM yüksek boyuttaki verileri çekirdek tabanlı (kernel-based) sınıflandırdığı için RasOr ve RotOr'dan daha başarılı sonuç vermiştir.

Çizelge 4. 4 DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen Hassasiyet (Recall) Oranları

Mitozlu/Mitozsuz	Sınıflandırma Yöntemleri		
	RasOr	RotOr	DVM
195/195	0.915	0.915	0,99
195/390	0.923	0.923	0.988
195/585	0.931	0.931	0.987
195/780	0.93	0.93	0.985
195/975	0.927	0.927	0.984

Çizelge 4. 4'de DVM, RasOr ve RotOr sınıflandırıcılarının hassasiyet oranlarını gösterilmektedir.

Çizelge 4. 5 DVM, Rassal Ormanlar ve Rotasyon Ormanları kullanılarak elde edilen F-Ölçümü (F-measure) Oranları

Mitozlu/Mitozsuz	Sınıflandırma Yöntemleri		
	RasOr	RotOr	DVM
195/195	0,929	0,915	0,99
195/390	0,933	0,923	0,98
195/585	0,937	0,961	0,987
195/780	0,93	0,93	0,985
195/975	0,930	0,927	0,984

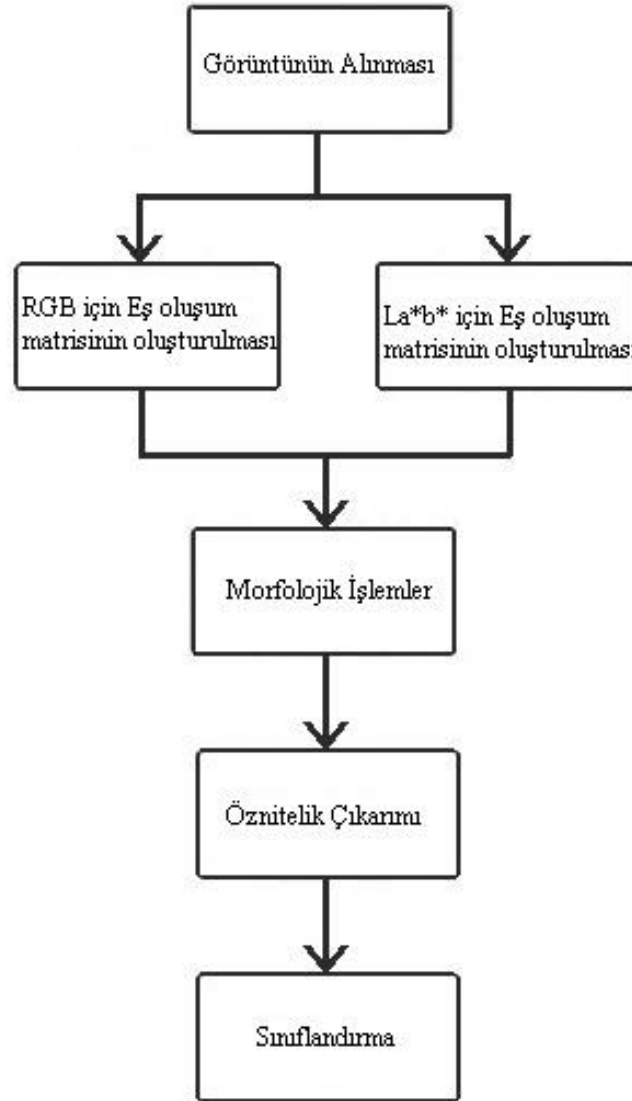
Çizelge 4. 5 DVM, RasOr ve RotOr sınıflandırıcılarının F-ölçümünü göstermektedir. F-ölçümü kesin isabet ve hassasiyetin (aynı zamanda erişim isabeti de denmektedir) ağırlıklandırılmış ortalamasını göstermektedir. Başlı başına kesin isabet ve hassasiyete bakmak yerine F-ölçümüne bakmak daha doğru sonuç vermektedir.

4.2 Haralick Doku Tanımlayıcısıyla Piksel-Bazlı Sınıflandırma

Histopatolojik görüntülerin sınıflandırılmasında kullanılan bir yöntem de geleneksel bir yöntem olan piksel tabanlı sınıflandırmadır. Bu işlem her bir pikselin sahip olduğu parlaklık değerlerinin sınıflandırılması olarak da bilinmektedir. Piksel tabanlı sınıflandırmada her bir piksel bilgisinin sınıflandırılmasında görüntülerin kırmızı (R), yeşil (G), ve mavi (B) bantlarındaki aynı piksele denk gelen parlaklık değerleri birer öznitelik olarak alınmakta ve yapılan sınıflandırma sonucunda pikselin hangi sınıfa ait olduğu saptanmaya çalışılmaktadır. Tekil piksel yerine uzamsal bilginin kullanılması sınıflandırma başarımını arttıran bir yöntem olarak [38-39]'deki çalışmalarda vurgulanmıştır. Bu yaklaşımda Haralick yöntemiyle öznitelikleri çıkarılmış belirli sayıdaki mitozlu ve bu mitozlu hücrelerin çeşitli oranlardaki katsayısı olarak seçilen mitozsuz piksellerin sınıflandırma başarımı, aynı piksellerin farklı pencere boyutlarındaki uzamsal bilgileri alınarak yapılan sınıflandırmayla karşılaştırılmış, uzamsal bilgilerin dahil edildiği durumların daha başarılı sonuç verdiği görülmüştür.

4.2.1 Deneysel Sonuçlar

Önerilen bu çalışmada ICPR2012 (International Conference on Pattern Recognition) 'Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathological Images' verisetindeki Hamamatsu tarayıcısıyla çekilmiş histopatolojik görüntülerdeki mitozlu bölgelerin uzamsal bilgileri kullanılarak elde edilen sınıflandırma başarımının arttırılması sağlanmıştır. Şekil 4. 3'de çalışmanın işlem adımları gösterilmektedir.



Şekil 4. 3 Çalışmanın işlem adımları

İlk adımda alınan histopatolojik görüntüden seçilen belirli oranlarda mitozlu ve bu mitozlu piksellerin çeşitli oranlarda katlarından oluşan piksellere Haralick öznitelik

çıkarma yöntemi uygulanmıştır. Bu işlem farklı renk uzaylarındaki renk dağılımlarının sınıflandırma başarısına etkisinin incelenmesi açısından RGB ve La*b* renk uzaylarından alınan aynı piksel gruplarına uygulanmıştır. Her bir piksel için çıkarılan özniteliklerinin sınıflandırma başarısıyla aynı pikselin farklı pencere boyutlarındaki özniteliklerinin sınıflandırma başarımı karşılaştırılmıştır. Şekilde belirli sayıda seçilen mitozlu ve mitozsuz hücrelerin özniteliklerinin çıkarılmasına kadar ki takip edilen işlemler gösterilmektedir.



Şekil 4. 4 Rastgele seçilen 3x3 boyutundaki hücrelerin özniteliklerinin çıkarılması

Eş oluşum matrisleri yatay, dikey ve çapraz (diagonal) yönelimler dikkate alınarak oluşturulmuştur. Eş oluşum matrisleri elde edildikten sonra Haralick öznitelik çıkarma yöntemi uygulanmıştır. Haralick yönteminde her bir piksel için 13 farklı öznitelik çıkarılmaktadır. Bu öznitelikler: enerji, ilişinti, değişimlerin toplamı (sum of variance), homojenlik (homogeneity), ortalama toplamı (sum of average), entropi, değişimlerin toplamı (sum of variance), değişim farkı (difference of variance), karışıklık (contrast), entropi farkı (difference of entropy), ve iki ilişinti ölçüm bilgisi şeklindedir. Örnek olarak; 9x9 pencere boyutuna sahip bir piksel için toplamda 624 öznitelik çıkarılmış olur.

Öznitelikleri çıkarılmış piksel grupları karıştırılarak elde edilen veri kümesi Matlab 2012a ortamında RasOr yöntemiyle sınıflandırılmış her bir veri kümesi için 5 katlı çapraz geçerlilik uygulanmıştır. RasOr yöntemi için ağaç sayısı 10 ila 200 arasında

denenmiş olup en iyi sonucun 125 ağaçta alındığı gözlemlenmiştir. 125 ve sonrasında başarı oranı aşırı değişmemekle birlikte işlem maliyeti açısından 125 ağaçta karar kılınmıştır.

Orijinal RGB ve La*b* renk uzaylarından alınan belirli oranlarda mitozlu ve bu mitozlu hücrelerin çeşitli oranlarda katları olan mitozsuz hücrelerle elde edilen sınıflandırma başarıları, Çizelge 4. 6 ve Çizelge 4. 7’de gösterilmektedir.

Çizelge 4. 6 RGB uzayında Seçilen Tekil Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
RGB	500	89.00	90.60	90.35	92.80	95.22	96.78
	1000	88.95	90.46	91.15	93.15	95.31	96.87
	2500	89.82	90.37	91.29	92.99	95.27	97.05
	5000	89.34	89.82	90.92	92.98	95.14	96.99

Çizelge 4. 7 La*b* Uzayında Seçilen Tekil Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
La*b*	500	89.60	90.40	90.40	92.93	95.18	96.77
	1000	89.20	90.73	91.03	93.32	95.36	96.89
	2500	89.68	90.53	91.38	93.05	95.31	97.07
	5000	89.39	89.77	90.98	93.00	95.16	97.02

Çizelge 4. 6 ve Çizelge 4. 7 RGB ve La*b* renk uzaylarından seçilen, herhangi bir komşuluk ilişkisi içermeyen tekil piksellerin çeşitli oranlarda karşılaştırılması ile elde

edilen sınıflandırma başarısını göstermektedir. Burada x1, x2, x3, x5, x10 ve x20 mitozlu hücrelere karşılık kaç kat mitozsuz hücre alındığını göstermektedir. Seçilen tekil piksellerde sınıflandırma başarısı farklı renk uzaylarında benzer sonuçlar vermektedir. RGB ya da La*b* uzaylarındaki başarımlar çok küçük oranlarda mitozsuz hücrelerin sayısına bağlı olarak değişmektedir. Örneklerin rastgele seçilmesine bağlı olarak bazen RGB uzayında bazen de La*b* uzayında çok küçük farklarla başarı yüksek çıkmaktadır.

Çizelge 4. 8 RGB Uzayında Seçilen 3x3 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
RGB	500	93.10	91.60	93.10	94.70	96.30	97.76
	1000	91.35	92.70	93.15	94.91	96.65	97.84
	2500	93.44	93.01	93.98	96.11	96.66	97.87
	5000	92.69	93.48	94.08	94.99	96.67	97.89

Çizelge 4. 9 La*b* Uzayında Seçilen 3x3 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
La*b*	500	93.30	90.93	93.00	94.63	96.38	97.77
	1000	92.40	92.57	93.23	94.73	96.58	97.82
	2500	93.40	92.95	94.06	94.87	96.66	97.90
	5000	92.88	92.90	94.38	94.98	96.98	97.89

Çizelge 4. 8 ve Çizelge 4. 9; Çizelge 4. 6 ve Çizelge 4. 7’de seçilen her bir piksel için 3x3 pencere boyutlu komşuluk ilişkileri hesaba katılarak elde edilen sonuçları

göstermektedir. RGB ve La*b* renk uzaylarında elde edilen sonuçlar benzerlik göstermektedir. Burada da alınan mitozlu sayısı ve bunların katları olan mitozsuz hücre sayısına bağlı olarak bazen RGB uzayında bazen de La*b* uzayında küçük oranda üstünlükler sağlanmaktadır. Buna karşın hem RGB hem de La*b* uzaylarının 3x3 pencere boyutlu sonuçları, tekil piksellerden daha yüksek çıktığı Çizelge 4. 8, Çizelge 4. 9'in Çizelge 4. 6 ve Çizelge 4. 7 ile karşılaştırılması durumunda görülecektir.

Çizelge 4. 10 RGB Uzayında Seçilen 5x5 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
RGB	500	93.3	93.26	94.90	95.83	97.4	98.45
	1000	93.96	93.97	95.33	95.97	97.22	98.41
	2500	95.12	94.96	95.46	96.25	97.52	99.05
	5000	95.17	95.61	96.08	96.55	97.65	98.58

Çizelge 4. 11 La*b* Uzayında Seçilen 5x5 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
La*b*	500	93.60	93.33	94.55	95.70	97.42	98.37
	1000	93.35	94.40	95.10	96.03	97.30	98.39
	2500	94.98	94.99	95.50	96.33	97.54	98.52
	5000	95.08	95.03	95.63	96.66	97.60	98.58

Çizelge 4. 10 ve Çizelge 4. 11; Çizelge 4. 6 ve Çizelge 4. 7’da seçilen her bir piksel için RGB ve La^*b^* uzaylarında 5x5 pencere boyutlu komşuluk ilişkileri hesaba katılarak elde edilen sonuçları göstermektedir. 5x5 pencere boyutlu sonuçlara bakıldığında orijinal tekil piksellerden çok daha başarılı olduğu görülmektedir. Buna karşın 3x3’lük pencere boyutlarıyla karşılaştırıldığında az da olsa sınıflandırma başarısı artmaktadır. Bu durum hem RGB hem de La^*b^* renk uzaylarında aynı şekildedir.

Çizelge 4. 12 RGB Uzayında Seçilen 7x7 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
RGB	500	94.5	95.6	95.55	97	98.25	98.76
	1000	95.85	95.73	97.11	97.41	98.30	98.85
	2500	96.68	96.47	97.01	97.62	98.35	99.07
	5000	96.96	97.10	97.64	98.10	98.38	99.17

Çizelge 4. 13 La^*b^* Uzayında Seçilen 7x7 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
La^*b^*	500	94.90	95.60	96.30	96.93	98.22	98.90
	1000	92.40	92.57	93.23	94.73	97.20	98.94
	2500	93.40	92.95	94.06	94.87	96.66	98.97
	5000	92.88	93.01	94.11	94.98	96.70	99.01

Çizelge 4. 12 ve Çizelge 4.13; Çizelge 4. 6 ve Çizelge 4. 7’da seçilen her bir piksel için RGB ve La*b* uzaylarında 7x7 pencere boyutlu komşuluk ilişkileri hesaba katılarak elde edilen sonuçları göstermektedir. Pencere boyutlarının artmasına bağlı olarak sınıflandırma başarısının artması RGB uzayında belirgin olup La*b* uzayında seçilen mitozlu ve mitozsuz hücre piksellerinin dağılımına bağlı olarak aynı oranda kalmakta veya çok az miktarda artmaktadır.

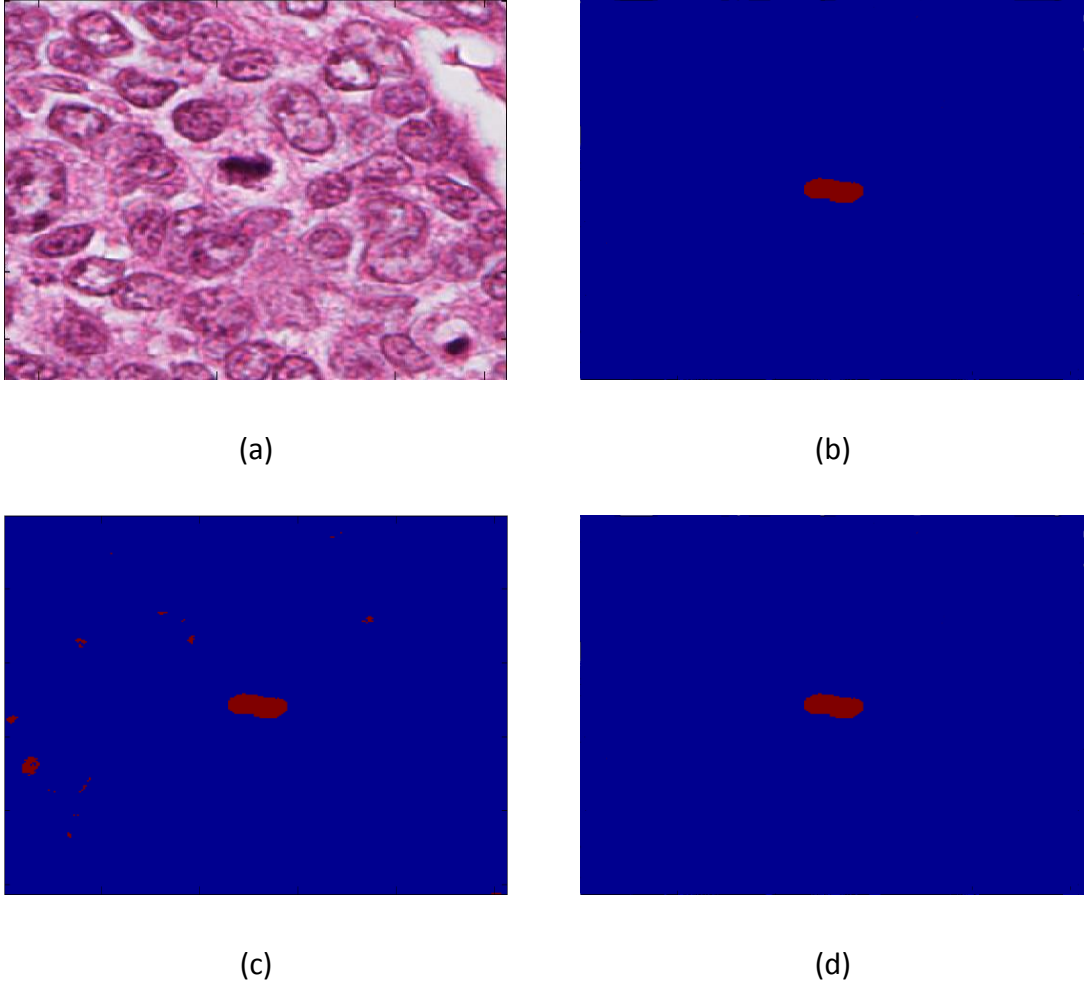
Çizelge 4. 14 RGB Uzayında Seçilen 9x9 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
RGB	500	94.6	95.73	95.8	96.6	98.14	98.91
	1000	95.8	95.93	97.12	97.16	98.30	98.88
	2500	96.32	96.51	97.06	97.72	98.44	99.09
	5000	97.06	98.41	97.58	98.04	98.56	99.15

Çizelge 4. 15 La*b* Uzayında Seçilen 9x9 Boyutlu Pikseller için Sınıflandırma Başarı Yüzdesi

Orijinal	Örnek Sayısı	x1	x2	x3	x5	x10	x20
La*b*	500	95.50	97.07	97.15	97.47	98.71	99.22
	1000	97.15	97.17	97.70	98.18	98.93	99.28
	2500	97.84	97.80	98.51	98.57	98.75	99.32
	5000	98.25	97.94	98.87	99.03	99.07	99.30

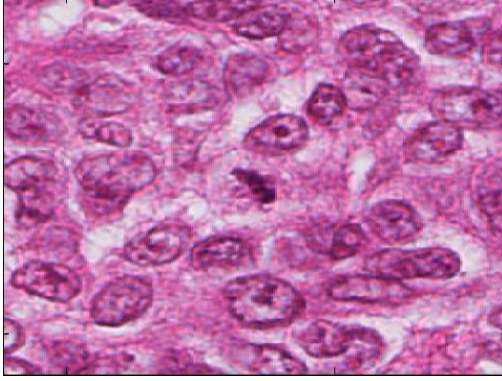
Çizelge 4. 14 ve Çizelge 4. 15; Çizelge 4. 6 ve Çizelge 4. 7’da seçilen her bir piksel için RGB ve La*b* uzaylarında 9x9 pencere boyutlu komşuluk ilişkileri hesaba katılarak elde edilen sonuçları göstermektedir. Bu sonuçlara göre en iyi sonucu hem RGB hem de La*b* uzaylarında 9x9 pencere boyutundaki komşuluk pikselleriyle elde edilmiştir.



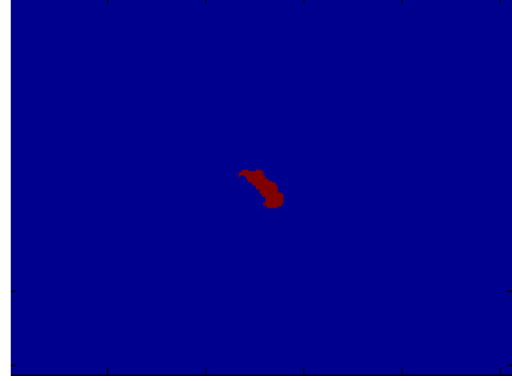
Şekil 4. 5 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali

Şekil 4. 5’de veri kümesinden alınan iyi sınıflandırılmış bir kesit gösterilmektedir. (a)’da dikkatli bakıldığında mitozlu olarak işaretlenen hücrenin mitozlu hücrelerin bütün

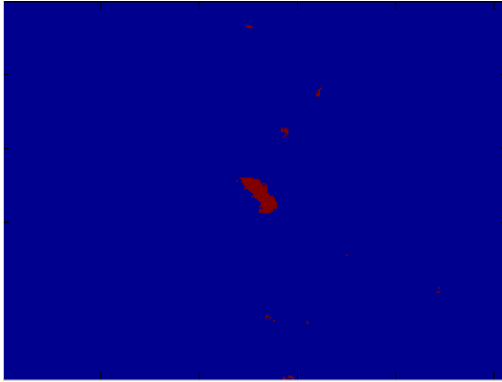
özellikleri yansıttığı görülmektedir. Buna paralel olarak mitoz geçirmeyen hücreler de yine belirtildiği üzere düzgün, ovalimsi bir yapıya sahiptir.



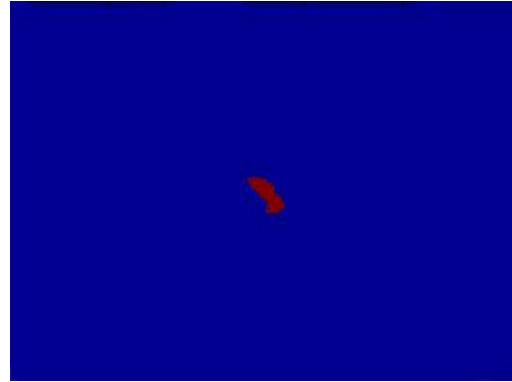
(a)



(b)

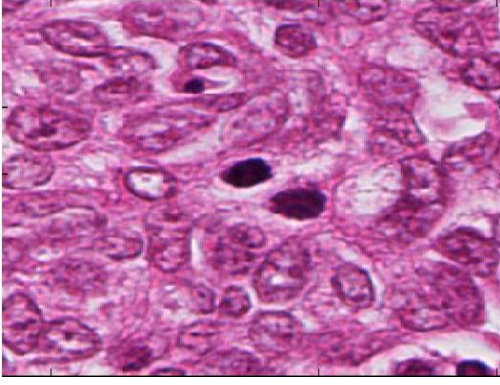


(c)

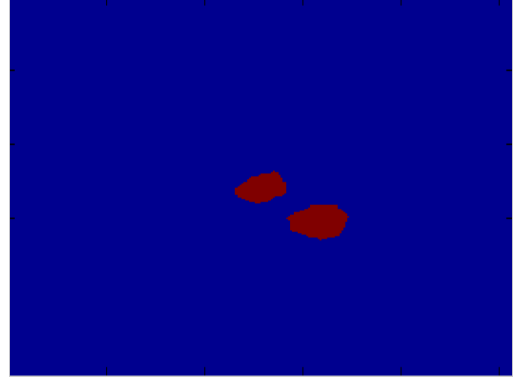


(d)

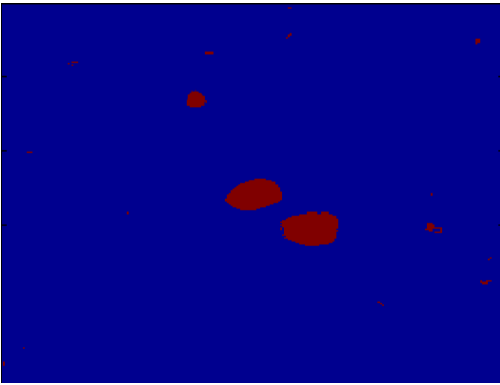
Şekil 4. 6 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali



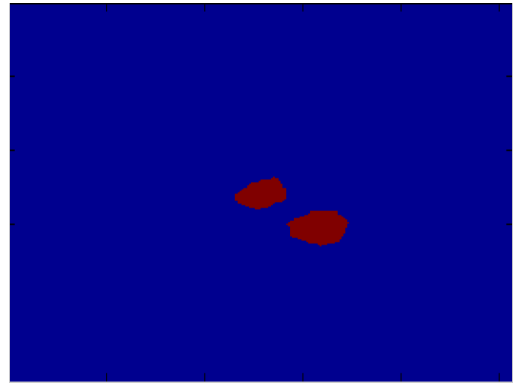
(a)



(b)



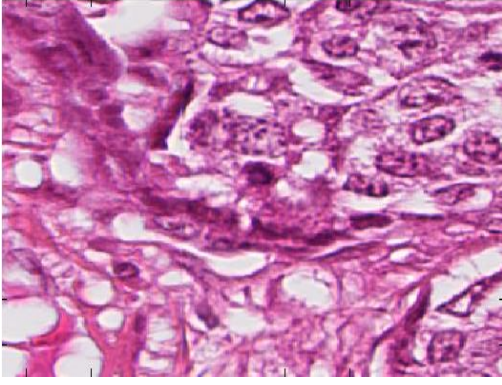
(c)



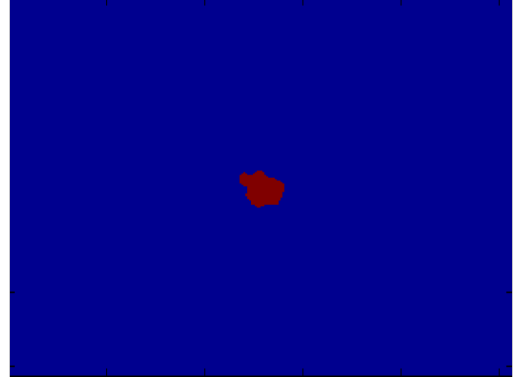
(d)

Şekil 4. 7 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali

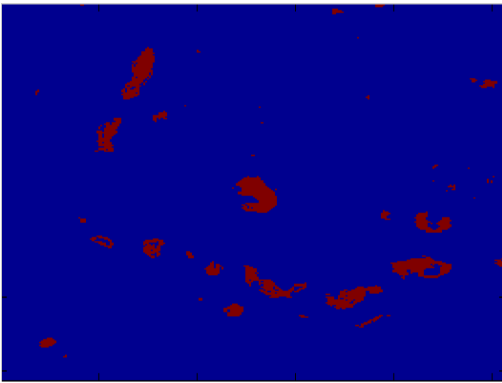
Şekil 4. 5, Şekil 4. 6 ve Şekil 4. 7’da veri kümesinden alınan ve çeşitli işlemlerden geçirildikten sonra kesin referansla aynı sonucun elde edildiği 3 ayrı kesit yer almaktadır.



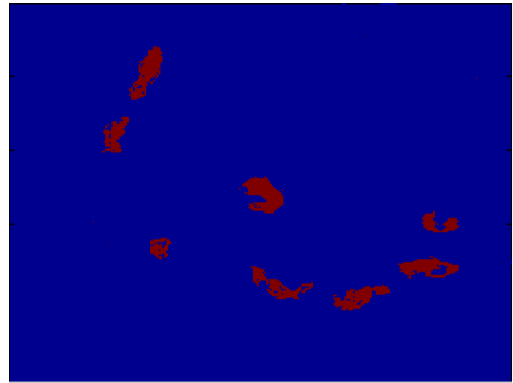
(a)



(b)



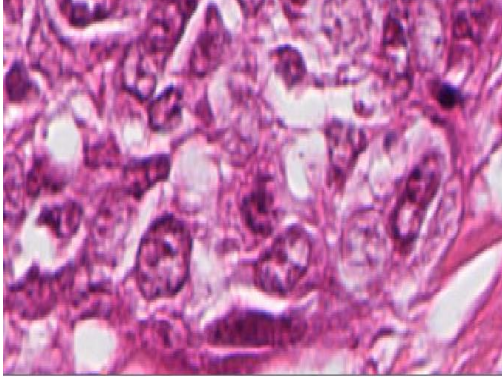
(c)



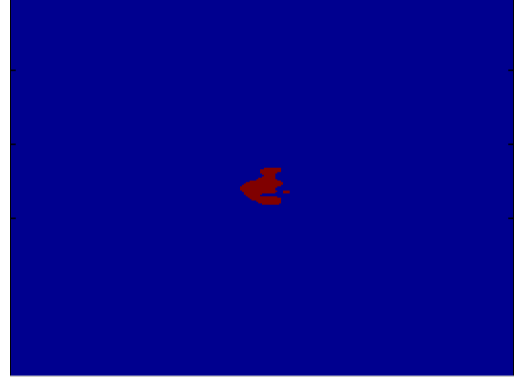
(d)

Şekil 4. 8 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali

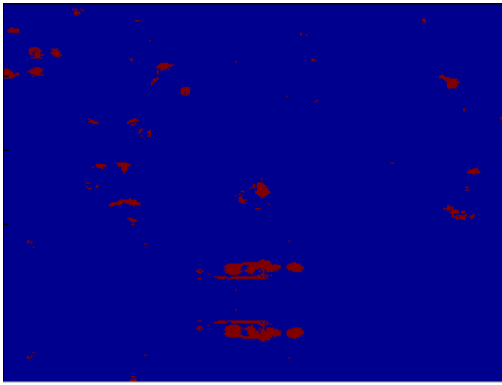
Şekil 4. 8’de veri kümesinden alınan iyi sınıflandırılmamış bir kesit gösterilmektedir. (a)’da dikkatli bakıldığında mitozlu olarak işaretlenen hücrenin normal şartlar altında mitozlu olan hücrelerin bütün özellikleri yansıtmadığı görülmektedir. (a)’daki durum belirsiz bir durum olduğundan bazı patoloğlar tarafından mitozlu olarak işaretlenirken bazı patoloğlar tarafından da mitozsuz olarak işaretlenebilir. Bu durumun bir başka sebebi de tam olarak bölünme safhasında olmaması (evrenin başlangıç durumu vs.) olarak da gösterilebilir.



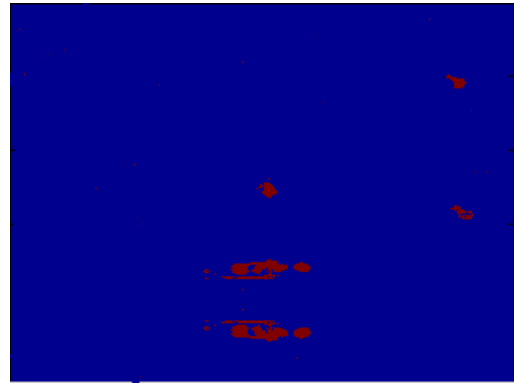
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 4. 9 Uygulamada kullanılan (a) veri kümesine ait orijinal bir görüntü, (b) bu görüntüye ait kesin referans, (c) görüntünün piksel temelli sınıflandırma sonucu elde edilen ikili formatı (d) Görüntüye uygulanan şekilbilimsel (Morphological Operations) işlemler sonrasında görüntünün son hali

Şekil 4. 9'deki görüntü Şekil 4. 8 gibi mitotik bir hücrenin özelliğini taşımayan ama kesin referansta mitozlu olarak işaretlenen bir kesiti göstermektedir. Burada mitozlu olarak işaretlenen hücrenin önceki bölümlerde belirlenen mitozlu hücrelerin taşıdığı özellikleri taşınamaması sınıflandırma başarısını düşürmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, International Conference on Pattern Recognition(ICPR) tarafından 2012 yılında paylaşılan ‘Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathological Images’ veri setinden Aperio ve Hamamatsu tarayıcılarıyla elde edilen yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerdeki mitozlu hücrelerin diğer hücresel yapılardan ayrıştırılıp ayrıştırılamayacağı araştırılmıştır. Mitoz geçiren bir hücrede gerçekleşen morfolojik değişiklikler hücrenin ayırt ediciliğini arttırdığından dokusal tanımlayıcı kullanılması sınıflandırma başarısını arttırabilmektedir. Bu yüzden bu çalışmada mitozlu hücrelerin belirlenmesi için mevcut çalışmalardan farklı olarak dokusal (uzamsal) öznitelikler kullanılmıştır. Çalışma iki yaklaşımdan oluşmaktadır.

İlk yaklaşımda La*b* renk uzayına dönüştürülen Aperio ile taranan görüntülerin ön bölütlemeli YGH yöntemiyle öznitelikleri çıkarılmıştır. Hücresel ve hücresel olmayan yapılar La*b* renk uzayında RGB’den daha düzgün bölütlendiği için görüntüler La*b* uzayına dönüştürülmüştür. Çıkarılan öznitelikler RasOr, RotOr ve DVM algoritmalarıyla sınıflandırılıp gerçekten bu ayrıştırmanın yapılabileceği sonucuna varılmıştır. Sınıflandırma aşamasında RasOr ve RotOr algoritmaları birbirine çok yakın sınıflandırma başarısı gösterirken DVM yönteminin sınıflandırma başarısının bu iki algoritmadan çok daha yüksek olduğu görülmüştür.

İkinci yaklaşımda ise Hamamatsu (H) tarayıcısıyla elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntülerdeki hücresel yapıların sınıflandırılması uzamsal bilgiler kullanılarak gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Bunun için bütün görüntülerden 500, 1000, 2500 ve 5000 mitozlu piksel rastgele olarak seçilmiştir. Bütün görüntülerden mitozlu piksellerin 1, 2, 3, 5, 10 ve 20 katına kadar mitozsuz pikseller rastgele olarak seçilmiştir. Seçilen

tüm mitozlu ve mitozsuz piksellere Haralick dokusal tanımlayıcı algoritması uygulanıp çeşitli oranlarda eğitim ve test kümeleri için öznitelik vektörleri elde edilmiştir. Mitozlu ve belirli oranlardaki katlarından oluşan mitozsuz piksellerin sınıflandırılması RasOr yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda uzamsal bilgilerin dahil edildiği farklı pencere boyutlarına sahip piksellerin sınıflandırma başarısının tekil piksellerden daha yüksek çıktığı görülmüştür. Pencere boyutu arttıkça elde edilen sınıflandırma başarısı artmaktadır. Bu durum komşu piksellerin birbiriyle ilintili olduğunu göstermektedir. Bundan farklı olarak ikinci yaklaşımda, bütün mitozlu hücrelerin bulunduğu 256 x 256 pencere boyutuna sahip görüntü kesitleri test verisi olarak uygulanmış birçok görüntüde sınıflandırmanın iyi yapıldığı gözlemlenmiştir. Bazı kesitlerde ise görüntülerin yeterince iyi sınıflandırılmadığı görülmüştür. Bunun temel sebebi mitozlu olarak işaretlenen hücrenin önceki bölümlerde değinilen mitozlu hücrelerin taşıdığı özelliklere tam olarak sahip olmadığı gösterilebilir. Mitozlu hücrenin çok silik olması test aşamasında sahip olduğu piksellerin yanlış etiketlenmesine yol açmaktadır. Test olarak kullanılan bazı görüntü kesitleri bir önceki bölümde çıktı olarak sunulmuştur. Piksel tabanlı sınıflandırma olan ikinci yaklaşımda RGB ve $La*b*$ gibi farklı renk uzayları kullanılarak renk uzaylarındaki dağılımların sınıflandırma başarısına etkisi değerlendirilmiştir. Görüntülerin $La*b*$ renk uzayına dönüştürülmesinin sınıflandırma başarısına doğrudan katkı sağladığı söylenemez.

- [1] Tavassoli, F. A. and Devilee, P., (2003). World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumours). IARCPress-WHO.
- [2] Vikas, A. K., Doolittle, W., Parulkar, G., and McNally, J. G., (1994). "Cell tracking using a distributed algorithm for 3D image segmentation," *Bioimaging*, 1:98-112.
- [3] Gurcan, M. N., Boucheron, L. E., Can A., Madabhushi, A., Rajpoot, N. M., and Yener, B., (2009). "Histopathological image analysis: A review," *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2:147-171.
- [4] Berns, G. S. and Berns, M.W., (1982). "Computer-based tracking of living cells," *Experimental Cell Research*, 142:103-109.
- [5] Anoraganingrum, D., (1999). "Cell segmentation with median filter and mathematical morphology operation," in *Proceedings of International Conference on Image Analysis and Processing*, 1043–1046.
- [6] Dalle, J. R., Leow, W. K., Racocceanu, D., Tutac, A. E. and Putti, T. C., (2008). "Automatic breast cancer grading of histopathological images," *Proceedings of the 30th IEEE international conference of engineering in medicine and biology society, Vancouver, BC, Canada*, 3052–3055.
- [7] Bamford, P. and Lovell, B., (1998). "Unsupervised cell nucleus segmentation with active contours," *Signal Processing*, 71:203–213.
- [8] Chen, X., Zhou, X. and Wong, S. T. C., (2006). "Automated segmentation, classification, and tracking cancer cell nuclei in time-lapse microscopy," *IEEE Trans Biomed Eng*, 53: 762–766.
- [9] Cruz-Roa, A., Caicedo, J. C., González, F. A., (2011). "Visual pattern mining in histology image collections using bag of features," *Journal Artificial Intelligence in Medicine*, 52:91-106.
- [10] Doyle, S., Hwang, M., Shah, K. and Madabhushi, A., (2007). "Automated grading of prostate cancer using architectural and textural image features," *IEEE ISBI*, 1284-1287.

- [11] Singh, S., Gupta, P. R., and Sharma, M. K., (2010). "Breast cancer detection and classification of histopathological images," *International Journal of Engineering Science and Technology*, 3: 4228-4232.
- [12] Huang, A C. and Lee, H. K., (2012). "Automated mitosis detection based on exclusive independent component analysis," *21st International Conference on Pattern Recognition*, Tsukuba Science City.
- [13] Sertel, O., Kong, J., Lozanski, G., Shanaah, A., Catalyurek, U., and Saltz, J., (2008). "Texture classification using non-linear color quantization: Application to histopathological image analysis," In *Proc. of the IEEE int. conf. on acoustics, speech, and signal processing (ICASSP)*, 597–600, Las Vegas.
- [14] Roullier, V., Lezoray, O., Ta, V-T. and Elmoataz, A., (2011). "Multi-resolution graph-based analysis of histopathological whole slide images: Application to mitotic cell extraction and visualization," *Computer medical imaging and graph*.
- [15] Khan, A. M., El-Daly, H., and Rajpoot, N. M. (2012). "A gamma-gaussian mixture model for detection of mitotic cells in breast cancer histopathology images", In *International Conference on Pattern Recognition (ICPR)*, 149-152.
- [16] Cirean, D.,C., Giusti, A., Gambardella, L., M., , and Schmidhuber, J., (2013). "Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks", In *Proc. of MICCAI'13*.
- [17] Irshad, H., Gouaillard, A., Roux, L., and Racocceanu, D., (2013). "Multispectral Spatial Characterization: Application to Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathology", 1304-4041.
- [18] Online source, Available at: <http://ipal.cnrs.fr/ICPR2012/>, 11.11.12
- [19] Hafiane, A., Bunyak, F., and Palaniappan, K., (2008). "Fuzzy clustering and active contours for histopathology image segmentation and nuclei detection," *Proc. ACIVS*, 903 -914,
- [20] Gustafson, D. ve Kessel, W., (1979). "Fuzzy Clustering with a Fuzzy Covariance Matrix", *Proc. of IEEE Conference on Decision and Control*, 10-12 January 1979, San Diego.
- [21] Clocksin, W. F. , (2003). "Automatic segmentation of overlapping nuclei with high background variation using robust estimation and flexible contour models", *Proc. 12th Int. Conf. Image Anal. Process.*, 682 -687.
- [22] Fatakdawala, H., Xu, J. , Basavanhally, A. , Bhanot, G., Ganesan, S., Feldman, M., Tomaszewski, J. , and Madabhushi, A., (2010) "Expectation maximization driven geodesic active contour with overlap resolution (emagacor): Application to lymphocyte segmentation on breast cancer histopathology", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 57(7): 1676 -1689 2010.
- [23] Demir, C. and Yener, B. , (2006). "Automated cancer diagnosis based on histopathological images: A systematic survey," *Rensselaer Polytechnic Institute*.

- [24] Dunn, J.C., (1973). "A Fuzzy Relative of the Isodata Process and Its Use in Detecting Compact Well-Separated Clusters," *Journal of Cybernetics*, 3(3):32-57.
- [25] Matheron, G. and Serra, J., Talbot H., and Beare, R., (2002). "The birth of mathematical morphology," *Proc. 6th Intl. Symp. Mathematical Morphology*, 1 -16.
- [26] Dundar, M.M., Badve, S., Bilgin, G., Raykar, V., Jain, R., Sertel, O., Gurcan, M.N., (2011). "Computerized classification of intraductal breast lesions using histopathological images," *IEEE Trans Biomed Eng*, 58: 1977–1984.
- [27] Dalal, N. and Triggs, B., (2005). "Histograms of oriented gradients for human detection," *Computer Vision and Pattern Recognition*, San Diego, CA, June 20–25.
- [28] Yin, Z., Porikli, F., and Collins, R., (2008). "Likelihood map fusion for visual object tracking," *In IEEE Workshop Appl. Comput. Vis.*, 1-7.
- [29] Haralick, R. M., Shanmugam, K., and Dinstein, I., (1979). "Textural features for image classification," *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*.
- [30] Miyamoto, E. and Merryman, T., (2011). "Fast calculation of Haralick texture features," *Human Computer Interaction Institute, Department of Electrical and Computer Engineering, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA*, 15213.
- [31] Cortes, C. and Vapnik, V., (1995). "Support vector networks", *Machine Learning*, 20:273-297
- [32] Weston, J. and Watkins, C. (1999). "Support vector machines for multi-class pattern recognition," *In Proceedings of the Seventh European Symposium on Artificial Neural Networks*.
- [33] Breiman, L., (2001). "Random Forests", *Machine Learning*, 45(1):5-32.
- [34] Wolpert, D.H. ve Macready, W.G., (1997). "An Efficient Method To Estimate Bagging's Generalization Error", *Kluwer Academic Publishers, Boston*.
- [35] Rodriguez, J. J., Kuncheva, L. I., and Alonso, C. J., (2006). "Rotation Forest: A new classifier ensemble method," *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 28(10):1619-1630.
- [36] Genctav, A, Aksoy, S, Onder, S (2012). "Unsupervised segmentation and classification of cervical cell images," *Pattern Recognition*, 45(12):4151–4168.
- [37] Chang, C.-C. and Lin, C.-J., (2011). "LIBSVM: A library for support vector machines," *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 2(3):27.
- [38] Ta, V.-T., Lézoray, O., Elmoataz, A., and Schüpp, S., (2009). "Graph-based tools for microscopic cellular image segmentation," *Pattern Recognition*, 42(6), 1113–1125.
- [39] Della Mea, V., Viel, F., and Beltrami, C. A., (2005). "A pixel-based autofocus technique for digital histologic and cytologic slides," *Comput. Med. Imag. Grap.* 29: 333-341.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Abdülkadir ALBAYRAK
Doğum Tarihi ve Yeri : 01.03.1987, Midyat
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : abdulkadir@ce.yildiz.edu.tr

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Bilgisayar Müh.	Fatih Ü.	2010
Lise	Fen Bilimleri	Kızıltepe Anadolu Lisesi	2000-2003
Lise	Fen Bilimleri	Kızıltepe Atatürk Lisesi	2004

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2012	Y.T.Ü.	Araştırma Görevlisi
2011	Base Bilgi Teknolojileri	Software Developer

YAYINLARI

Uluslararası Bildiri

- 1.(2013) **Albayrak A.**, Bilgin G. , “Breast Cancer Mitosis Detection in Histopathological Images with Spatial Feature Extraction”, International Conference on Machine Vision, 2013.

Ulusal Bildiri

- 1.(2013) **Albayrak A.**, Bilgin G., Histopatolojik Görüntülerde Mitozlu Hücrelerin Dokusal Öznitelikler Kullanılarak Belirlenmesi, Sinyal ve İletişim Uygulamaları Konferansı, 2013
- 2.(2013) Albayrak A., Cingiz M.Ö., Amasyalı M.F., Sınıflandırıcı Topluluklarının Gürültülü Verilere Karşı Gürbüzlüğü'nün Değerlendirilmesi, Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı, 2013