



T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE
SÜPERPİKSEL VE KÜMELEME
YÖNTEMLERİ KULLANILARAK
OTOMATİK HÜCRE ÇEKİRDEĞİ
SEGMENTASYONU**

Gamze MENDİ

YÜKSEK LİSANS

Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Şubat-2021
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Gamze MENDİ tarafından hazırlanan “Histopatolojik Görüntülerde Süperpiksel ve Kümeleme Yöntemleri Kullanılarak Otomatik Hücre Çekirdeği Segmentasyonu” adlı tez çalışması 16/02/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Abdulnasır YILDIZ

.....

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Cafer BUDAK

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Emrullah ACAR

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Şahnaz TİĞREK
FBE Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Gamze MENDİ

Tarih:16.02.2021

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE SÜPERPİKSELLER VE KÜMELEME YÖNTEMLERİ KULLANILARAK OTOMATİK HÜCRE ÇEKİRDEĞİ SEGMENTASYONU

Gamze MENDİ

**Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Cafer BUDAK

2021, 63 Sayfa

Jüri

**Dr. Öğr. Üyesi Cafer BUDAK
Dr. Öğr. Üyesi Emrullah ACAR
Dr. Öğr. Üyesi Abdulnasır YILDIZ**

Gün geçtikçe kanser ve kansere bağlı ölümlerde artış olduğu görülmektedir. Kanserli bölgenin erken tedavisi için erken teşhis edilmesi hayati önem taşımaktadır. Uzman patoloğların uğraşlar sonucu teşhis ettiği sağlıklı hücreler için, bilgisayar destekli programlar erken teşhis edilmelerine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmada bilgisayar destekli programlarla yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde otomatik hücre çekirdeği tespiti için global bölütleme yöntemlerinden kMeans ve Fuzzy C Means yöntemleri, süperpiksel bölütleme yöntemlerinden SLIC, Quickshift, Felzenszwalb, Watershed ve ERS algoritmaları kullanılmıştır. Çalışma sonucu kullanılan yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde kmeans ve FCM algoritmalarında daha iyi başarı elde edildiği görülmektedir. Kesinlik açısından Quickshift ve SLIC yöntemleri daha iyi sonuç vermiştir. F ölçütünde (F-M) en iyi başarıyı sağlayan kMeans ve FCM algoritmaları olduğu ve gerçek negatif oranının (TNR) Quickshift ve SLIC yönteminde daha başarılı olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Histopatolojik Görüntü , Görüntü İşleme, Segmentasyon, Süperpiksel

ABSTRACT

MS THESIS

AUTOMATIC CELL NUCLEUS SEGMENTATION USING SUPERPIXELS AND CLUSTERING METHODS IN HISTOPATHOLOGICAL IMAGES

Gamze MENDİ

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
ELECTRICAL AND ELECTRONICS ENGINEERING**

Advisor: Dr. Öğr. Üyesi Cafer BUDAK

2021, 63 Pages

Jury

Asst. Prof.Dr. Cafer BUDAK

Asst. Prof.Dr. Emrullah ACAR

Asst. Prof.Dr. Abdulnasır YILDIZ

It is observed that cancer and cancer-related deaths increase day by day. Early diagnosis is vital for the early treatment of the cancerous area. Unhealthy cells, which are diagnosed by expert pathologists as a result of efforts, provide early detection with the help of computer-aided programs. In this study, kMeans and Fuzzy C Means methods, which are among the global segmentation methods, and SLIC, Quickshift, Felzenszwalb, Watershed and ERS algorithms, which are among the superpixel segmentation methods, were used for automatic cell nucleus detection in high resolution histopathological images with computer aided programs. It is seen that better success is obtained in kMeans and FCM algorithms in high resolution histopathological images used as a result of the study. Quickshift and SLIC methods gave better results in terms of precision. In the F-Measure (F-M), it is seen that the best success is the k Means and FCM algorithms and the true negative ratio (TNR) is more successful in Quickshift and SLIC methods.

Keywords: Histopathological Image, Image Processing, Segmentation, Superpixel

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca desteğini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Cafer BUDAK’a, tez süresi boyunca her türlü desteğini gördüğüm sayın Arş. Gör. Dr. Abdulkadir ALBAYRAK’a, her zaman ve her konuda desteğini gördüğüm Dr. Kadri AK’a ve mühendis arkadaşım Emrah OZAN’a ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gamze MENDİ
BATMAN-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
3. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLER.....	12
3.1. Patoloji Bilimi.....	12
3.2. Histopatolojik İşlemler	12
3.2.1 Tespit (fiksasyon)	12
3.2.2 Takip (doku işleme)	13
3.2.3 Bloklama	14
3.2.4 Kesme	15
3.2.5 Boyama	15
4. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERİN BÖLÜTLENMESİ.....	17
4.1. Renk Uzaylarının Hücre Bölütlenmesine Etkileri	17
4.1.1. KYM (Kırmızı, Yeşil, Mavi) renk uzayı	17
4.1.2. HSV (Hue, Saturation, Value) renk uzayı.....	17
4.1.3 XYZ renk uzayı	17
4.1.4 LAB renk uzayı.....	17
4.2. Görüntü İşleme	18
4.2.1. Görüntü (imge) kavramı	18
4.2.2. Sayısal görüntü	19
4.2.3. İmgenin sayısallaştırılması	19
4.4. Kullanılan Bölütleme Yöntemleri.....	20
4.4.1. K-Ortalamlar (K-Means) Yöntemi.....	20
4.4.2.Bulanık C-Ortalamlar (Fuzzy C- Means) Yöntemi.....	23
4.4.3.Histopatolojik Görüntülerin Bölütlenmesinde Süperpiksel Yöntemi	25
4.4.4.Basit Doğrusal Yinelemeli Kümeleme (SLIC) Yöntemi.....	25
4.4.5.Quick Shift Bölütleme Yöntemi	26
4.4.6.Felzenszwalb Bölütleme Yöntemi	27
4.4.7.Watershed Bölütleme Yöntemi.....	27
4.4.8.ERS Bölütleme Yöntemi	28
4.4.9.Bölütleme Performansının Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçümler	29

5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	31
5.1. Bölütleme Sonuçları	32
5.1.1. K Means yöntemiyle bölütleme	33
5.1.2. Fuzzy C Means yöntemiyle bölütleme	34
5.1.3. SLIC yöntemiyle bölütleme	35
5.1.4. Quick Shift yöntemiyle bölütleme	37
5.1.5. Felzenszwalb yöntemiyle bölütleme	39
5.1.6. Watershed yöntemiyle bölütleme	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
6.1 Sonuçlar	43
6.2 Öneriler	44
KAYNAKLAR	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Türkiye’de en sık görülen ilk 10 kanser,100.000 kişide.....	1
Şekil 3.1 Takip (doku işleme) işlemi	13
Şekil 3.2 Dikdörtgen prizma şeklindeki bloklar	14
Şekil 3.3 Parafin ile bloklanmış doku	14
Şekil 3.4 Parafin blokların mikrotom cihazı ile kesimi	15
Şekil 3.5 Hematoksilen ve Eosin ile boyanarak elde edilmiş histopatolojik görüntü.....	16
Şekil 4.1 Dijital Görüntü ve Bir Kesitin Piksellerinin Büyütülmüş Hali.....	19
Şekil 4.2 K-Means Akış Diyagramı.....	22
Şekil 4.3 Fuzzy C- Means Akış Diyagramı	24
Şekil 5.1 (a),(b) ve (c) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü. (d),(e) ve (f) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü	32
Şekil 5.2 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) k-Means bölütleme sonucu	34
Şekil 5.3 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Fuzzy C Means bölütleme sonucu	35
Şekil 5.4 SLIC bölütleme yönteminin başarımlarını	36
Şekil 5.5 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) SLIC bölütleme sonucu	37
Şekil 5.6 Quickshift yönteminin başarımlarını	38
Şekil 5.7 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Quickshift bölütleme sonucu	38
Şekil 5.8 Felzenszwalb yönteminin başarımlarını	39
Şekil 5.9 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Felzenszwalb bölütleme sonucu	40
Şekil 5.10 Watershed yönteminin başarımlarını (m=markers, c=compactness)	41
Şekil 5.11 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Watershed bölütleme sonucu	42
Şekil 6.1 Bölütleme sonuçlarının başarımlarını	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Metrikler ve Denklemleri	29
Çizelge 5.1 K-Means Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri	33
Çizelge 5.2 Fuzzy C Means Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri	34
Çizelge 5.3 SLIC Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri ...	37
Çizelge 5.4 Quick Shift Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri	39
Çizelge 5.5 Felzenszwalb Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri	40
Çizelge 5.6 Watershed Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri	42
Çizelge 6.1 Kullanılan Bölütleme Algoritmalarının Başarım Performansları.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

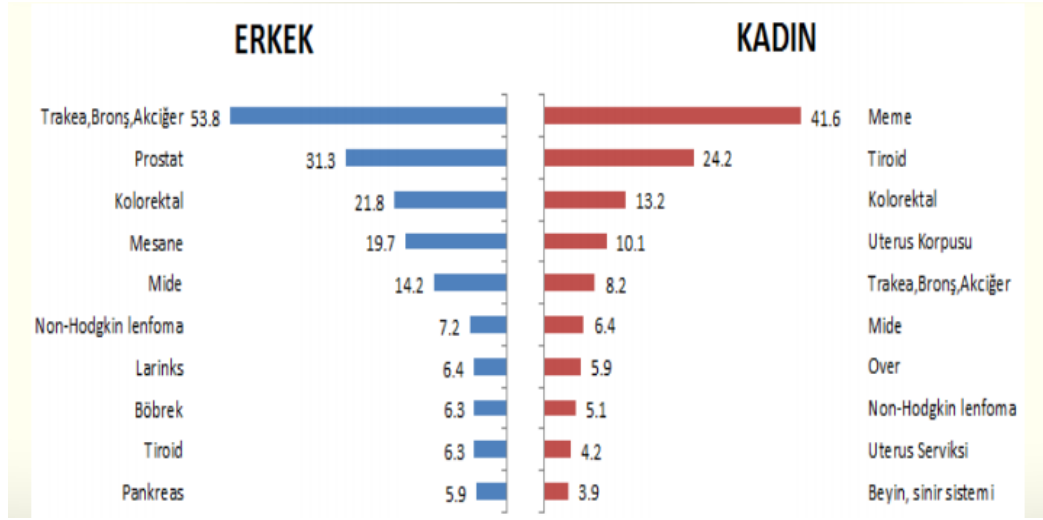
ϵ	: Epsilon
μ	: Ortalama
U	: Üyelik Matrisi

Kısaltmalar

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
BDT	: Bilgisayar Destekli Teşhis
KMÖ	: Klasik Makine Öğrenmesi
GPS	: Global Positioning System
FCM	: Fuzzy C Means
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
SLIC	: Simple Linear Iterative Clustering
ERS	: Entropy Rate Superpixel
SP	: Süperpiksel
OR	: Overlap Ratio
Kİ	: Kesin İsabet
GN	: Gerçek Negatif
GNO	: Gerçek Negatif Oranı
GPO	: Gerçek Pozitif Oranı
GP	: Gerçek Pozitif
F-O	: F Ölçütü
KO	: K-Ortalamalar
K,Y,M	: Kırmızı, Yeşil, Mavi
YN	: Yanlış Negatif
YP	: Yanlış Pozitif
KO	: K- Ortalamalar
TPRS	: Topology Preserved Regular Superpixel
DBSCAN	: Density- Based Spatial Clustering of Application with Noice

1. GİRİŞ

Son yıllarda ciddi sağlık problemleri arasında yer alan kanser dünyada ölüm sebepleri arasında üst sıralarda yerini korumaktadır. Farklı yaş gruplarında ve farklı özelliklerde insanlar kanser hastalığına yakalanmakta ve birçoğu bu hastalığa yenik düşüp hayatını kaybetmektedir. Türkiye istatistiklerine göre durum değerlendirildiğinde, yılda yaklaşık 96 bin erkek ve 67 bin kadın olmak üzere 163 bin kişi kansere yakalanmaktadır. Ülkemizde görülen kansere yakalanma sıklığı gelişmiş ülkelere göre daha düşüktür. Erkeklerde yaygın olarak görülen akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda ise kanser türlerine kıyasla her 4 kadından biri meme kanseri teşhisi konulmuştur (Anonim,2017).



Şekil 1.1 Türkiye’de en sık görülen ilk 10 kanser,100.000 kişide (Erzurum Alim, 2018)

Kanserin erken teşhis edilmesi erken tedavi açısından hayati öneme sahiptir. Bu sayede hastalığın yenilmesine olanak sağlamaktadır. Ülkelerin gelişmesiyle birlikte insanların bilinçlenmesi kanserin teşhis oranını arttırmaktadır. Son yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve ultrason cihazlarının geliştirilmesiyle birlikte şüpheli olan hücrelerin görüntülenebilmesine olanak sağlamaktadır. Gelişen görüntüleme cihazları ile birlikte son yıllarda yüksek çözünürlüğe sahip histopatolojik görüntüleri laboratuvar incelemeleri sonucu kanserin erken teşhis edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu incelemelerin yapılması konusunda patoloji biliminin katkısı önem arz etmektedir (Albayrak ve Bilgin,2017).

Patoloji, eski yunanca da hastalık anlamına gelen “pathos” teriminden türetilmiştir. Patoloji, hastalıklara yol açan nedenleri, bunların organları etkileme biçimi ve morfolojik özelliklerini inceler. Başka bir deyişle hastalığa yakalanma sonucu organlarda hücre düzeyinde meydana gelen değişimleri incelemektedir. Uzman patologlar mikroskop desteğiyle birlikte hücrelerin görünümüne göre hastalıklara tanı koymaktadır. Uzman patoloğ, hastalık şüphesi taşıyan dokudan biyopsi örneği alır. Bu

örnekte tespit, takip, bloklama, kesme ve boyama gibi işlemlerden geçtikten sonra mikroskopla incelemektedir. Hastalığın olup olmadığına dair belirtileri tecrübe ve konsültasyonla belirlemeye çalışmaktadır. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme cihazlarının geliştirilmesiyle birlikte uzman patoloğların dokuları daha az çaba sarf ederek incelemesini sağlamıştır. Mikroskop ile sayısal görüntü işleme karşılaştırıldığında sayısal görüntü işlemenin avantajlı olduğu görülmektedir. Mikroskopla aynı anda belirli sayıda kişinin gözlem yapabilmesi ve uzakta olan uzman patoloğun bu dokuyu inceleyebilme şansı olmaması dezavantaj olarak sayılabilmektedir. Sayısal görüntüleme cihazlarıyla aynı anda yüzlerce uzman patoloğun dokuyu inceleyebilmesi sağlanabilir (Albayrak ve Bilgin,2017).

Kişilerden alınan doku patolojik önışlemlere tabi tutulduktan sonra büyütülerek sayısal ortama aktarılmış görüntülere histopatolojik görüntü denmektedir. Histopatolojik görüntüler organizmadaki farklı biyolojik koşullara bağlı karışık yapıları ve farklı bilgileri içeren tıbbi görüntüler olarak ifade edilebilir. Uzman patoloğlar tarafından yapılan incelemeler hücredeki organ ve dokuların yapısal ve işlevsel bakımdan inceleyip hastalığa ait tanı konmasını içermektedir. İncelenen doku yada organın büyüklüğü, hastanın sahip olduğu risk durumu ve uzmanın tecrübesine göre tanı koyma başarısı etkilenmektedir. Görüntüleme teknolojilerinin gelişmesiyle görüntü işleme teknikleri kullanılarak patoloğlar tarafından zor ve zaman alıcı olan işlemler makineler desteğıyle otomatikleştirilmesi amaçlanmaktadır. Hücrelerin birer birer incelenmesi uzman patoloğlar için zor ve yorucu olabilmektedir. Bilgisayar destekli teşhis (BDT) sistemleri kullanılarak uzman patoloğlar tarafından zor ve yorucu olan bu süreç teknolojik cihazlarla yazılımsal olarak gerçekleştirilmesi mümkündür. Bilgisayar destekli teşhis sistemindeki amaç sayısallaştırılmış olan görüntüyü bilgisayar ortamında analiz yaparak tanı koyabilmede karar desteğini oluşturabilmektir (Albayrak ve Bilgin,2017).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Ozer ve ark.,(2019), “*Histopatoloji Görüntülerinde Hücre Tiplerinin Yerel İkili Örüntüler Kullanılarak Sınıflandırılması*” başlıklı çalışma yapmıştır. Çalışmasında, CRC kolon kanseri veri kümesi üzerinde çeşitli makine öğrenmesi (K- en yakın komşuluk, rastgele ormanlar ve destek vektör makineleri) ve derin öğrenme (evrişimler sinir ağı) karşılaştırmalı olarak kullanmışlardır. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları evrişimsel sinir ağı gibi iki boyutlu bir girdi almadığı için yerel ikili görüntülerden yararlanmışlardır. Sonuç kısmında K – en yakın komşuluk ve RF algoritmaları çok başarılı sonuç verdiği, öznetelik çıkarımı yapılmadan CNN algoritması daha iyi sonuç verdiği belirtilmiştir.

Bedük ve ark.,(2019), “*Derin Öğrenme ile Histopatolojik Olarak Tanı Konmuş 65 Yaş Üstü Metastatik Meme Hastalarında Kemoterapi Yan Etkisi Öngörme* ” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında 65 yaş üstü meme kanseri tanısı konulmuş hastalarda tedavi aşamasında derin öğrenme yöntemlerinden faydalanarak kemoterapi verilen hastalarda yan etkileri tahminlemeye yönelik analiz çalışması yapmışlardır. Çalışma sonucunda 65 yaş üstü meme kanseri hastalarına kemoterapi uygulanıp uygulanmaması konusunda doktorlara fikir vermesi amaçlamışlardır. Sonuç olarak %74 oranında doğruluk elde etmişlerdir.

Aksebzece ve Kayaaltı (2017),“*Meme Kanseri Histopatolojik Görüntülerinin Bilgisayar Destekli Sınıflandırılması*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında meme kanserinin iyi ve kötü huylu tümör görüntülerini içeren bir görüntü seti üzerinde çalışmışlardır. Tümör görüntülerine doku analizi yapmak için; birinci derece istatistikler, Gabor ve gri seviye eş oluşum matrisi öznetelik çıkarım yöntemleri uygulamışlardır. Gabor ve GLCM yöntemlerinin özneteliklerini birleştirmişlerdir. Rastgele Orman sınıflandırıcısı ile %82.06 olarak başarı elde etmişlerdir.

Hatipoğlu ve Bilgin (2016), “*Histopatolojik Görüntüler İçin Evrişim Yapay Sinir Ağı Kullanılarak Öznetelik Çıkarımı* ” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında sayısal histopatolojik görüntülerin sınıflandırılmasında uzamsal ilişkilerin değerlendirilerek sonuç sınıflandırma başarımının artırılması amaçlamaktadırlar. Sonuç olarak sınıflandırma başarımlarına bakılarak tüm sınıflandırıcılarda pencere boyutları yükseldikçe başarımlarının arttığını gözlemlemişlerdir.

Atalay ve Çelik (2017), “*Büyük Veri Analizinde Yapay Zeka ve Makine Öğrenmesi Uygulamaları*” başlıklı çalışmaları mevcuttur. Çalışmalarında, bilgi teknolojilerinde yüksek hızda yaşanan gelişmeler ve internet kullanımının çok yaygın hale gelmesi ile birlikte, çeşitli platformlarda biriken verinin çeşitliliği ve hacmi de arttığı belirtilmiştir. Büyük veri analizinde yapay zekâ ve makine öğrenmesi tekniklerinin kullanımı tartışılmıştır.

Kaynar ve ark.,(2018), “*Makine Öğrenmesi ve Öznitelik Seçim Yöntemleriyle Saldırı Tespiti*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında internet siteleri ve uygulamalarda bilgi güvenliğinden bahsedilmiştir. Elde ettikleri veri setleriyle orijinal boyutlardaki veri setleri k en yakın komşuluk, destek vektör makineleri ve aşırı vektör makineleri kullanılarak test verileri için en yüksek başarıma sahip modeller başarı oranı, hassasiyet yanlış alarm oranı gibi çeşitli metrikler yardımıyla karşılaştırmışlardır. Aşırı öğrenme makinelerinin çevrimiçi saldırı tespit sistemlerine rahatlıkla entegre edilebileceğini ve alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir.

Sağbaş ve Ballı (2016), “*Akıllı Telefon Algılayıcıları ve Makine Öğrenmesi Kullanılarak Ulaşım Türü Tespiti*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmada akıllı telefon algılayıcıları kullanılarak kullanıcıların ulaşım türü tespitinin yapılmasını amaçlamışlardır. Kullanıcıdan yürürken, koşarken, bisiklet sürerken, araba veya otobüs ile seyahat ederken GPS (Global Positioning System), ivmeölçer ve jiroskop algılayıcılarından elde edilen verileri toplamışlardır. 14 öznitelik elde etmişlerdir. Oluşturulan veri seti ile makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak testler gerçekleştirmişlerdir. En iyi sonuç GPS, ivmeölçer ve jiroskop algılayıcılarının kombinasyonundan, %99.4 doğruluk oranı ile Random Forest yönteminden elde etmişlerdir.

Bilgin (2017), “*Gerçek Veri Setlerinde Klasik Makine Öğrenmesi Yöntemlerinin Performans Analizi*” başlıklı çalışması mevcuttur. Çalışmasında, biyomedikal veri setleri üzerinde Klasik Makine Öğrenmesi (KMÖ) yöntemlerinin sınıflandırma performanslarını analiz etmiştir. Yapılan UCI biyomedikal veri seti üzerinden 6 farklı veri seti edinilmiş ve WEKA programı içerisinde bulunan 6 farklı makine öğrenmesi ile sistem çalıştırmıştır. Klasik Makine Öğrenmesi yöntemleri içerisinde Sequential Minimal Optimization sınıflandırma doğruluğu için diğer beş yönteme göre daha yüksek performans göstermiştir.

Gök (2017), “*Makine Öğrenmesi Yöntemleri ve Akademik Başarının Tahmin Edilmesi*” başlıklı çalışması mevcuttur. Çalışmasında, belirlenen ölçütlere göre

hazırlanan 24 soruluk bir anket ortaöğretim 6, 7 ve 8. sınıf öğrencilerine uygulamıştır. Anket sonuçlarından elde edilen veri üzerinde Türkçe, Matematik dersleri ve dönem sonu genel başarı ortalamalarının regresyon / çok sınıflı makine öğrenmesi modelleri oluşturularak puan ve notları tahmin etmiştir. Elde edilen deneysel sonuçlara göre, makine öğrenmesi yöntemleri ile öğrenci not tahmini başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir.

Akay (2018), “*Ekonometride Yeni Bir Ufuk: Büyük Veri ve Makine Öğrenmesi*” başlıklı çalışma yapmıştır. Çalışmasında, büyük veri kavramı, büyük verinin özellikleri, avantajları, zorlukları ve büyük verinin makine öğrenmesi ile ilişkisini araştırmıştır. Büyük veri ile makine öğrenmesinin ekonometri alanındaki yeri, önemi ve bu konu ile ilgili literatürdeki gelişmeleri incelemiştir. Bunun yanında makine öğrenmesi ile ekonometrinin farklılığı üzerinde de durmuştur.

Hatipoğlu ve Bilgin (2015), “*Histopatolojik Görüntülerde Fourier Özellikleri Kullanılarak Evrişim Yapay Sinir Ağı ile Bölütleme*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında sayısal histopatolojik görüntülerin bölütlenmesinde uzamsal ilişkilerin sonuç bölütleme başarımının arttırmasını amaçlamışlardır. Amaçlanan evrişim yapay sinir ağı yönteminin geleneksel eğitici öğrenme yöntemleri ile karşılaştırma yapmışlardır. Ortama çıkan bölütleme başarımlarına bakılarak EYS’nin pencere boyutları yükseldikçe çekirdek tabanlı bir yöntem olan k – En Yakın Komşuluk yönteminden daha başarılı olduğu ve DVM’in pencere boyutu arttıkça başarımının azaldığını gözlemlemişlerdir.

Albayrak ve Bilgin (2018), “*Histopatolojik Görüntülerde Kodlayıcı-Çözücü Tabanlı Derin Öğrenme Algoritması ile Hücresel Yapıların Bölütlenmesi*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde hücresel yapıların bölütlenmesi amacıyla derin öğrenme tabanlı SegNet yöntemi kullanmışlardır. SegNet algoritmasının hücresel yapıların bölütlenmesindeki başarısı elde etmeye çalışmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre SegNet’in hücresel yapıların bölütlenmesinde sıkça kullanılan diğer yöntemlere göre oldukça başarılı olduğu gözlemlemişlerdir.

Albayrak ve ark.,(2017), “*Rahim Ağzı (Serviks) Kanseri Öncü Lezyonların Evrişimsel Sinir Ağlarıyla Bölütlenmesi*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında evrişimsel sinir ağları (ESA) yöntemi kullanılarak kanser öncüsü lezyonların otomatik tespitini gerçekleştiren bir sistem tasarlamışlardır. Eğitim aşamasında sistemin görüntülerden lezyonları tanıma başarımı %92 olarak elde etmişlerdir. Eğitim

aşamasından sonra bütün görüntüler 60×60 boyutlarında bir pencere ile evriştirilerek bölütlendiği belirtilmiştir. İlgili lezyonların Dice katsayısına göre %81,71 başarı ile bölütlendiği bir model oluşturmuşlardır.

Turan ve Bilgin (2019), “*Meme Patolojisi Görüntüleri Üzerinde Derin Öğrenme ile Semantik Çekirdek Bölütleme*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında meme kanseri teşhisi için alınmış biyopsi örneklerinden hemotoksilin ve eozin boyama sonucu elde edilen histopatolojik görüntüler kullanılmış olup, Matlab ortamında SegNet (Li ve ark.,2019) ve U-Net (Ronneberger ve ark., 2015) algoritmaları ile semantik bölütleme işlemi karşılaştırmalı olarak gerçekleştirmişlerdir. SegNet’in ortalama F-ölçüm değeri 0.73 eğitim hassasiyeti %85.64, U-Net ortalama F-ölçüm değeri 0,73 eğitim hassasiyeti %72.87 olarak bulmuşlardır.

Bagdigen ve Bilgin (2019), “*Histopatolojik Görüntülerde Uzamsal Öznitelikler Vastasıyla Meme Kanseri Tespiti ve Derecelendirilmesi*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Bu çalışmalarında yaygın kanser türü olan meme kanserinin tespit edilmesi ve derecelendirilmesi üzerine çalışmışlardır. K-en yakın komşuluk, karar ağacı ve topluluk öğrenmesi yöntemleri olan bagging, adaboost, rastgele ormanlar gibi öğreticili sınıflandırma yöntemleri kullanarak işlemleri gerçekleştirmişlerdir. Başarılı ve birbirine yakın sonuçlar elde etmişlerdir.

Gündüz ve ark.,(2018), “*Histopatolojik Görüntülerde Tümörlü Bölgelerin Evrışimsel Sinir Ağlarıyla Sınıflandırılması*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında lenf düğümlerindeki metastaz bölgelerinin tespitinin yapılması amacıyla hazırlanan veri kümesine derin öğrenme yöntemlerinin biri olan evrışimsel sinir ağları (ESA) uygulamışlardır. ESA modelinin 5-kat çapraz geçerlilikle tümörlü bölgeleri tespit etmedeki ortalama başarısı %99.15 olduğunu gözlemlemişlerdir. Tüm görüntüde ise başarı %95 mertebede olduğu belirtilmiştir.

Çukur ve Bilgin (2017), “*Multispektral Histopatolojik Görüntülerde Mitozlu Hücre Tespiti*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında meme kanserinin tespiti için multispektral görüntüleme ile elde edilmiş veriler kullanılarak yüksek başarımda mitozlu hücre tespiti hedeflemişler. Elde ettikleri sonuçlarda multispektral görüntüleme ile elde edilen verilerin kanserli hücre tespitinde daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Ogunwobi ve ark.,(2019) hastalıklı yaprak alanlarının otomatik olarak belirlenmesi için yöntem önermişlerdir. Yöntem, benzer renkte olan süperpiksel adı verilen bölgelerde gruplandırmak için SLIC algoritması kullanılmış olup süperpiksellerin

sağlıklı ya da sağlıksız olduğunu sınıflandırması için yapay sinir ağları eğitmek için kullanmışlardır. Ortalama F- skoru 0,67 olarak bulmuşlardır.

Qin ve ark.,(2018), süperpiksel tabanlı otomatik karaciğer hastalıklı bölge segmentasyonu için süperpiksel tabanlı ve sınıra duyarlı evrışimsel sinir ağı geliştirmişlerdir. İç karaciğer, karaciğer sınırı ve arka karaciğer kısmı olarak üç sınıfa ayırmışlardır. SBBS-CNN 97.31 ± 0.36 ortalama zar benzerlik katsayıları ve 1.77 ± 0.49 mm ortalama simetrik yüzey elde etmişlerdir.

Oda ve ark.,(2018) çalışmalarında giriş görüntülerini U-net'e benzer haritalar oluşturmak için kodlayan, ancak orijinal görüntü çözünürlüğünü geri yükleyen iki kod çözme yolunu kullanan yeni bir ağ yapısı önermişlerdir. Bir kod çözme yolu, diğer kod çözme yolunda elde edilen tüm hücre bölümlemesinin kalitesini iyileştirmek için kullanılabilen hücrelerin sınırlarını geliştirdiğini belirtmişlerdir. Ganglion hücrelerinin tespit oranı, histopatoloji dilimi başına 1.0 yanlış pozitif ile % 80.0 idi. Segmentasyon doğruluğunu temsil eden ortalama Dice endeksi % 74.0 idi. BESNet, modifikasyonları olmadan benzer U-net mimarilerine kıyasla benzer bir algılama performansı ve daha yüksek segmentasyon doğruluğu üretmişlerdir.

Naylor ve ark.,(2018) çalışmalarında hematoksilin ve Eosin (H&E) ile boyanmış histopatoloji verilerinden çekirdekleri tamamen evrışimli ağlarla otomatik olarak bölümlere ayırmak için yeni bir yöntem açıklamışlar. Özellikle, bölümlene problemini mesafe haritasının bir gerileme görevi olarak formüle ederek dokunma çekirdeklerini bölümlere ayırma sorununu ele almışlar. Evrışimli Sinir Ağlarını kullanan diğer yaklaşımlara kıyasla bu yaklaşımın üstün performansını sergilemişlerdir.

Abdolhoseini ve ark., (2019), çalışmalarında meme kanseri ve beyin tümörü gibi hastalıkların erken teşhisinde bilgisayar destekli patolojiyi destekleyen algoritma üzerinde çalışmışlardır. Yöntemlerinde üç görüntü veri kümesine uygulamışlar. Hematoksilin ve eozin (H&E) için boyanmış meme kanseri, çekirdekleri etiketlemek için DNA için boyanan Drosophila Kc167 hücreleri ve NeuN için nöronları boyamışlardır. Değerlendirilen sonuçlar, yöntemimizin doğruluk, kesinlik, F1 ölçümü ve hesaplama süresi açısından son teknoloji yöntemlerden daha iyi performans gösterdiğini belirtmişlerdir.

Kang ve ark.,(2019) çalışmalarında iki aşamalı bir öğrenme çerçevesine ve Derin Katman Birleştirme'ye (DLA) dayalı yeni bir çekirdek bölümlene yaklaşımı önermişlerdir. Önerilen yaklaşımlarında birçok standart bölümlene mimarisinden ve son zamanlarda önerilen çekirdek bölümlene yöntemlerinden daha iyi performans

gösterdiğini ve çeşitli organlarda farklı hücre türleri arasında kolayca genelleştirilebileceğini belirtmişlerdir.

Li ve ark.,(2018) çalışmalarında sınırlı bir tam açıklamalı veri kümesi üzerinde eğitilmiş bir modelin performansını iyileştirmek için kullanılmışlardır. 135 tam açıklamalı ve 1800 zayıf açıklamalı karo ile eğitilen yarı denetimli yaklaşımları, yalnızca tam açıklamalı veri kümesinde eğitilen ilk modelden% 14 daha yüksek olan bağımsız bir test setinde ortalama% 49,5'lik bir Jaccard Endeksi elde etmişlerdir.

Wahab ve ark., (2019) çalışmalarında mitotik çekirdeklerin segmentasyonu ve tespiti zor olduğunu belirtmişlerdir. Bu sorunu çözmek için, Transfer Öğrenim tabanlı hızlı ve doğru bir sistem önermişlerdir.Çalışmalarında, önce segmentasyon için önceden eğitilmiş bir evrişimsel sinir ağı (CNN) ve daha sonra mitozların sınıflandırılması için başka bir Hibrit-CNN (Ağırlık Transferi ve özel katmanlarla) kullanarak Transfer Öğrenme konseptini kullanmışlardır. İnce ayar tabanlı Transfer Öğrenme, eğitim süresini azalttığını belirtmişlerdir.

Xu ve ark.,(2019) çalışmalarında histopatolojik görüntü segmentasyonu için yalnızca görüntü düzeyinde etiketler kullanarak zayıf denetimli bir öğrenme çerçevesi olan CAMEL'i önermişlerdir. Çoklu örnek öğrenme (MIL) tabanlı etiket zenginleştirmeyi kullanan CAMEL, görüntüyü kafesli örneklerle böler ve otomatik olarak örnek düzeyinde etiketler oluşturur. Etiket zenginleştirmesinden sonra, örnek düzeyindeki etiketler karşılık gelen piksellere atanır, yaklaşık piksel düzeyi etiketleri oluşturur ve bölümlendirme modellerinin tam denetimli eğitimini mümkün kıldığını belirtmişlerdir. CAMEL, CAMELYON16 ve bir kolorektal adenoma veri kümesinde hem örnek düzeyinde sınıflandırma hem de piksel düzeyinde segmentasyonda tam denetimli yaklaşımlarla karşılaştırılabilir performans elde ettiğini belirtmişlerdir.

Kurmi ve ark., (2020) çalışmalarında hücre çekirdeği bölgesini tanımlamak ve analiz etmek için histopatoloji görüntü segmentasyonu için nesne şekilli çekirdeğe dayalı bir yöntem sunmuşlardır. Önerilen segmentasyon tekniği, görüntünün kontrastını arttırmayı, çekirdek bölgesi çıkarımını, çekirdek centroid işaretlemesini, çekirdek alanı iyileştirmesini ve karmaşık çekirdek ayrılmasını içeren çok aşamalı bir prosedür olduğunu belirtmişlerdir. Önerilen sistem aynı zamanda kümülatif faktör olarak yeni bir performans ölçütü getirmiştir.

Öztürk ve Akdemir (2019), “*Derin Evrişimli Sinir Ağları Kullanarak Histopatolojik Görüntülerin Hücre Tipi Tabanlı Anlamsal Bölünmesi*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında, yeni derin evrişimli ağ yapısı (DCNN) kullanılarak

literatürde ilk kez hücre tipine dayalı otomatik anlamsal bölümlendirme önerilmişlerdir. Ağlarında, hücre yapılarının daha ayırt edici olması için histopatolojik görüntü yamaları ile uçtan uca eğitilmişlerdir.. Önerilen yöntem, test için% 9,2 eğitim hatası ve% 88,89 F skoru ile yalnızca diğer son teknoloji semantik segmentasyon algoritmalarından daha başarılı sonuçlar üretmişlerdir.

Qu ve ark.,(2019), “*Histopatoloji Görüntülerinde Çekirdek / Bezi Örneği Segmentasyonunu Tam Çözünürlüklü Sinir Ağı ve Uzamsal Kısıtlı Kayıpla İyileştirme*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında, yerleştirme doğruluğunu geliştirmek için tam çözünürlüklü özellik haritalarını koruyan tam çözünürlüklü bir evrişimli sinir ağı (FullNet) önermişlerdir. Ayrıca, ağı aynı örnekteki pikseller arasındaki uzamsal ilişkiyi öğrenmeye teşvik eden varyans kısıtlı çapraz entropi (varCE) kaybı önermişleridir. Çekirdek segmentasyonu veri seti ve 2015 MICCAI Gland Segmentation Challenge veri seti üzerindeki deneyler, varCE kaybına sahip önerilen FullNet'in son teknoloji performansa ulaştığını belirtmişlerdir.

Raczowski ve ark., (2019), çalışmalarında eğitimin verimliliğini en üst düzeye çıkararak istenen doğruluğa ulaşmak için ihtiyaç duyulan veri miktarını en aza indirmek çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Doğru, güvenilir ve aktif (ARA) bir görüntü sınıflandırma çerçevesi önermişlerdir ve kolorektal kanserin histopatolojik görüntülerini sınıflandırmak için yeni bir Bayesian Convolutional Neural Network (ARA-CNN) sunmuşlardır.Öğrenme sürecini kabaca% 45 oranında hızlandırmışlardır.

Gandomkar ve ark.,(2018), “MuDeRN: “*Derin Rezidüel Ağlar Kullanılarak Meme Histopatolojik Görüntüsünün Çok Kategorili Sınıflandırılması*” çalışmalarında Hematoksilen-eozin boyanmış meme dijital slaytlarını iyi huylu veya kanser olarak sınıflandırmak ve ardından kanser ve iyi huylu vakaları her biri dört farklı alt tipte sınıflandırmak için bir çerçeve önermişlerdir. Hasta düzeyinde tanı koymak için MuDeRN, sekiz sınıflı kategorizasyon için% 96,25'lik bir CCR elde etmişleridir.

de Bel ve ark.,(2018), “*Derin Öğrenme Kullanarak Böbrek Dokusunun Histopatolojik Slaytlarının Otomatik Segmentasyonu*” başlıklı çalışmaları mevcuttur. Çalışmalarında, üç farklı ağ mimarisiyle gerçekleştirildi: tamamen evrişimli bir ağ, çok ölçekli bir tam evrişimli ağ ve bir U-ağ. Ağları bir topluluk halinde birleştirmenin ek faydasını değerlendirmişlerdir. Sonuçlarında, evrişimli sinir ağlarının böbrek dokusunda segmentasyon görevlerini çoğu sınıf için% 90'lık doğrulukla doğru bir şekilde gerçekleştirebildiğini göstermişlerdir.

Alheejawi ve ark.,(2020),” *Melanomun Otomatik Tespiti ve Evrelemesi İçin Derin Öğrenme Tabanlı Histopatolojik Görüntü Analizi*” başlıklı çalışmaları mevcuttur. cilt kanseri/melanomun histopatolojiye dayalı olarak bilgisayar destekli teşhisi ve derecelendirilmesi konusundaki en son teknolojiyi sunmuşlardır. SegNet ve U-Net gibi derin öğrenme teknikleri başarıyla kullanılmaktadır. Derin öğrenme ağlarını kullanarak melanom tespiti ve proliferasyon indeksi hesaplama çalışmalarında ayrıntılı uygulaması sunulmakta ve geleneksel özellik tabanlı tekniklerle karşılaştırılmaktadır. Deneysel sonuçlar, derin öğrenme ağlarının üstün performansını göstermiştir.

Krithiga ve Geetha (2020), “*Histopatolojik Görüntü Analizinde Meme Kanseri Algılama, Segmentasyon ve Sınıflandırma: Sistemik Bir İnceleme*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında, meme kanseri nüks oranlarını tahmin etmek için uygulanan makine öğrenimi ve derin öğrenme tekniklerinin performansını değerlendirmişlerdir.

Xie ve ark.,(2018), “Maske R-CNN ile Histopatoloji Görüntülerinde Çekirdeğin Sağlam Segmentasyonu” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında, otomatik çekirdek segmentasyonu için yeni bir derin öğrenme çerçevesi önermişlerdir. Çerçeve, Maske R-CNN'yi omurga olarak benimser ve ön ve son işlemler için yapıyı koruyan renk normalizasyonu (SPCN) ve havza kullanır. Önerilen çerçeve, rakip segmentasyon performansını gösteren doğrulama setinde% 90,46'lık bir Dice puanı elde etmişlerdir.

Sun ve ark.,(2020), “*Hiyerarşik Bir Koşullu Rastgele Alan Kullanarak Mide Histopatolojisi Görüntü Segmentasyonu*” başlıklı çalışma yapmışlardır.Çalışmalarında, histopatologlara tıbbi çalışmalarda yardımcı olmak için optik mikroskopla elde edilen mide histopatoloji görüntülerinde anormal (kanseri) bölgeleri otomatik olarak lokalize edebilen yeni bir hiyerarşik koşullu rastgele alan (HCRF) tabanlı gastrik histopatoloji görüntü segmentasyonu (GHIS) yöntemi önermişlerdir. Deneylerimde, 560 anormal görüntü ile hematoxilen ve eozin (H&E) boyanmış mide histopatolojik veri seti, 1 oranlı eğitim, doğrulama ve test setlerine bölünmüştür. Test setinde% 78.91,% 65.59 ve% 81.33 segmentasyon doğruluğu, hatırlama ve özgüllük elde etmişlerdir.

Das ve ark., (2020), “Göğüs Kanseri Otomatik Nükleer Atipi Skorlaması için Bilgisayar Destekli Histopatolojik Görüntü Analizi Teknikleri: Bir Gözden Geçirme” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında, nükleer atipi skorlaması için histopatolojik meme kanseri görüntülerine uygulanan dijital görüntü hesaplama algoritmalarını incelemekte ve özetlemekte ve gelecekteki olasılıkları araştırmışlardır. Sonuçlar, klinik uygulamalara uygun otomatik bir kanser derecelendirme sistemine sahip olmak için hala iyileştirmelerin gerekli olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bándi ve ark.,(2019), “*Evrişimli Sinir Ağları ile Tüm Slayt Histopatoloji Görüntülerinde Çözünürlük Agnostik Doku Segmentasyonu*” başlıklı çalışmaları mevcuttur. Çalışmalarında, dokuyu arka plandan ayırmak için evrişimli sinir ağları geliştirmişlerdir. Geliştirme ve test için beş tıp merkezinden boyama kategorileri olan 10 doku örneğinin 100 tam slayt görüntüsünü toplayıp ek olarak, yalnızca test için sekiz tanıdık olmayan kategoriden sekiz resim daha toplandı. Tamamen evrişimli sinir ağlarımızı, Zar skoru ve duyarlılığını kullanarak çeşitli çözünürlük seviyelerinde üç geleneksel yöntemle karşılaştırmışlardır.

Hou ve ark.,(2019), “*Çapraz Boyanmış Histopatoloji Görüntü Segmentasyonu için Çift Uyarlanabilir Piramit Ağı*” çalışmaları mevcuttur. Çalışmalarında, bir leke alanından diğerine uyum sağlayan histopatolojik bez segmentasyonu için ikili bir uyarlamalı piramit ağı (DAPNet) önermişlerdir. Yeni yaklaşımımızı sırasıyla H&E ve DAB-H boyaları ile iki bez segmentasyon veri seti kullanarak değerlendirmişlerdir. nerilen yaklaşımın diğer modern yöntemlere karşı olumlu performans gösterdiğini göstermişlerdir.

Vu ve Kwak (2019), “*Histopatoloji Görüntülerinde Doku Segmentasyonu İçin Yoğun Bir Çok Yollu Kod Çözücü*” başlıklı çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında, histopatolojik görüntülerinde epitel ve stroma bileşenlerinin segmentasyonu için geliştirilmiş bir kod çözücü tasarımı önermişlerdir. Önceden aktive edilmiş ResNet kodlayıcı ve önerilen kod çözücüü birleştirerek, 0.9122'lik bir piksel bazlı doğruluk (ACC), 0.8398'lik bir rand indeksi (RAND) skoru, 0.9716'lık bir alıcı çalışma karakteristik eğrisi (AUC) altında bir alan, meme dokusu veri setinde 0.9092'lik stroma (DICE_STR) ve epitel için Dice katsayısı (DICE_EPI) 0.9150. Aynı ağ, prostat veri kümesinde 0.9074 ACC, 0.8320 Rand indeksi, 0.9719 AUC, 0.9021 DICE_EPI ve 0.9121 DICE_STR elde etmişlerdir.

de Bel ve ark.,(2019), “*Renal Histopatolojinin Geliştirilmiş Segmentasyonu için Leke Dönüştüren Döngü-Tutarlı Üretken Karşıt Ağlar*” başlıklı çalışmaları mevcuttur. Çalışmalarında, Eşleştirilmemiş görüntüden görüntüye çeviri için döngüsel tutarlı üretici rakip ağları (cycleGAN'lar) kullanılmış ve merkezler arası leke dönüşümünü kolaylaştırmışlardır. Leke dönüşümünün, iki veri kümesinde Dice katsayısını 0,36'dan 0,85'e ve 0,45'ten 0,73'e yükselterek çapraz merkez segmentasyon performansı için faydalı olduğunu göstermişlerdir.

3. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLER

Histopatoloji, organ, doku ve hücrelerin doğal yapısında meydana gelen lezyonların mikroskopisini inceleyen bir bilim dalıdır (Dursun ve ark.,2012). Bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle birlikte çoğu işlemlerin hızlı yapılması ve zaman açısından tasarruf edilmesi bilgisayar teknolojisinin önemini arttırmıştır. Tıbbi görüntülerin sayısal ortama aktarılmasını sağlayan sayısal kameralar kullanılmaktadır. Mikroskop ile çekilen görüntülere histopatolojik görüntü denilmektedir.

3.1. Patoloji Bilimi

Patoloji, hastalık anlamındaki “pathos” ve bilim anlamına gelen “logos” kelimelerinden türemektedir. Patoloji bilimi, hastalıkları bazı bilimsel yöntemlerle inceleyen bir bilim dalıdır. Hastalığın sebeplerini araştırma, kişideki organ ve dokuları etkileme biçimi, organ ve dokunun dış görünüm (morfolojik) özelliklerini inceler. Patolojik çalışma yapacak kişi yeterli histoloji, anatomi ve fizyoloji bilgisine sahip olması gerekmektedir (Anonim,2014).

Patolojik işlemler öncelikle hastadan alınan sağlıklı hücre ve dokunun alınmasıyla başlamaktadır. Alınan yapıların makroskopik incelemeye tabi tutulur ve daha kapsamlı inceleme gerektiren kısımların tespiti yapılır. Hastalıklı dokudan 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alınabilmesi için bazı işlemlerden (doku takibi) geçirilir. Alınan kesitler “hematoksilen-eosin” yöntemi ile boyanır. Hücre çekirdekleri mavi, sitoplazma kırmızı olacak şekilde boyanır. Boyanan kesit ışık mikroskopuyla incelenip morfolojik değerlendirme yapılır. Uzman patologlar tarafından patolojik işlemler yapılmaktadır. Bunlar; tespit (fiksasyon), takip (doku işleme), bloklama, kesme ve boyama işlemleridir (Anonim,2014). Patolojik işlemler öncelikle hastadan alınan sağlıklı hücre ve dokunun alınmasıyla başlamaktadır. Alınan yapıların makroskopik incelemeye tabi tutulur ve daha kapsamlı inceleme gerektiren kısımların tespiti yapılır.

3.2. Histopatolojik İşlemler

3.2.1 Tespit (fiksasyon)

Hasta kişiden alınan doku ilk anda canlıdır ve taşıdığı hastalıkla ilgili bulguları taşımaktadır. Yapılan tespitle ilgili dokudaki görünümünün ısı, nem ve enzim etkisi ile değişime uğramamasını, bozulmasını önleme amaçlanmaktadır. Tespiti yapılamayan dokudaki hücreler bir süre geçtikten sonra içerdiği bakteri ve sindirici enzimlerin etkisi

ile otolize uğramaktadır. Bu sebeple morfolojik özelliğini yitirir ve tanı koyma amaçlı inleme için kullanılamayacak hale gelir. Hastalıklı doku hacminin 10-20 katı kadar tespit sıvısı içine bırakılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan tespit sıvısı, seyreltik bir formaldehit (H-CHO) solüsyonudur. Tespit işlemi ilgili bölgenin türüne ve kalınlığına göre değişkenlik göstermektedir. Karaciğer iğne biyopsisi birkaç saat, beyin ise birkaç hafta zaman alabilmektedir. Uygun olan formalin solüsyonu kullanıldığında yıllar sonra bile tekrardan histopatolojik olarak değerlendirilebilir (Anonim,2014).

3.2.2 Takip (doku işleme)

Tespit (fiksasyon) işleminden sonraki adımlar otomatik makinelerle yapılabilir. İlk olarak, hastalıklı dokudan tespit sıvısı ve dokunun kendisinin içerdiği sıvıyı uzaklaştırma (dehidrasyon) işlemidir. Hastalıklı dokunun sertleşmesine yardımcı olur. doku sonraki işlemde çok ince kesilmesini mümkün hale getirir. Alkol maddesi dokunun kırılganlığını artırmaktadır. Alkol maddesini ksilol yardımıyla dokudan uzaklaştırmak gerekir. Sonrasında hastalıklı dokunun ilk halinde içerdiği sıvı, alkol ve ksilolle sıvılaştırılmış parafinin ısıtılarak girmesi sağlanır. Parafin oda sıcaklığında katılaşmaktadır (Anonim,2014).



Şekil 3.1 Takip (doku işleme) işlemi (Anonim,2014)

Takip (doku işlemi) işlemleri oda sıcaklığı ile 60 °C sıcaklık aralığında yapılmaktadır. Vakum uygulaması yardımıyla dokunun daha iyi ve kısa sürede işlenmesi sağlanabilir. Bazı özel mikrodalga fırınlar kullanıldığında, normal işlem süresi 8-16 saat sürerken bu işlemin süresini 2 saatin altına indirmem mümkündür (Anonim,2014).

3.2.3 Bloklama

Doku aralığına parafin verildikten sonra dikdörtgen prizma şeklindeki doku kalıplara konulur. İşlemden sonra dokuların üzerine ısıtılmış parafin dökülüp soğutulup bloklar elde edilir. Soğutma işlemi yapıldıktan sonra çok ince kesilmesi mümkün hale gelir (Anonim,2014).



Şekil 3.2 Dikdörtgen prizma şeklindeki bloklar (Anonim,2014)



Şekil 3.3 Parafin ile bloklanmış doku (Anonim,2014)

3.2.4 Kesme

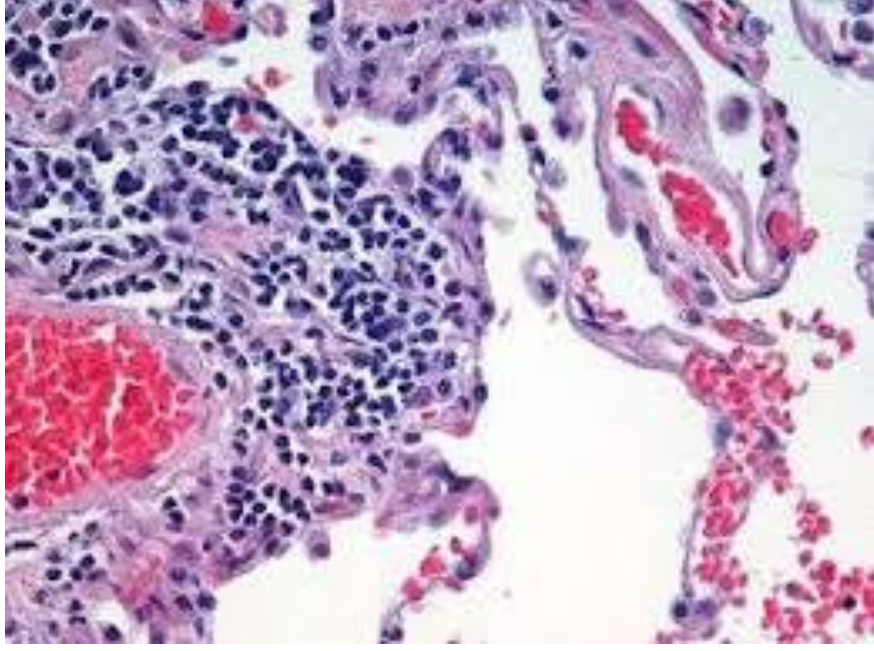
Mikrotom ağıt yardımıyla parafin bloklar istenilen kalınlıkta kesilir. Genellikle 4-5 mikrondur. Kesme işleminden sonra ılık su banyosu yapıp oradan lamıar üzerine alınır. Kesitler ısıtıldıktan sonra solvent olan ksilol üzerine konularak deparafinize edilir. Giderek sıvı hale gelen alkollerden geçirildikten sonra boyama uygulamasına geçilir (Anonim,2014).



Şekil 3.4 Parafin blokların mikrotom cihazı ile kesimi (Anonim,2014)

3.2.5 Boyama

Genel olarak kullanılan boya mavi (hematoksilen) ve kırmızı (eosin) boyadır. Bu uygulamada çekirdekler mavi, çekirdeğı saran kısım ise kırmızı-pembe rengine boyanır. Boyama işlemi sonucunda elde edilen dokunun incelenmesi birçok hastalığa kesin teşhis koyabilmek için yeterlidir (Anonim,2014).



Şekil 3.5 Hematoksilen ve Eosin ile boyanarak elde edilmiş histopatolojik görüntü(Anonim,2014)

4. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERİN BÖLÜTLENMESİ

4.1. Renk Uzaylarının Hücre Bölütlenmesine Etkileri

Literatürde geçen renk uzayları, renklerin matematiksel olarak ifade edilmesi için kullanılan bir modeldir. Renk uzayları, doğada bulunan tüm renkleri temsil edecek şekilde oluşmaktadır. Renk uzaylarında üç ana rengi belli oranlarda değiştirilerek renk çeşitliliği sağlanmaktadır (Albayrak ve Bilgin, 2016).

4.1.1. KYM (Kırmızı, Yeşil, Mavi) renk uzayı

Tarayıcı, monitör gibi cihazlarda renkleri ifade edebilmek üzere yaygın olarak kullanılan renk uzayıdır. Üç temel rengin belirli oranda karıştırılması farklı renklerin oluşmasına olanak vermektedir. Bu temel renklerde %100 oranda karıştırılması beyaz rengi, %0 oranda karıştırılması siyah rengi oluşturmaktadır (Albayrak ve Bilgin, 2016).

4.1.2. HSV (Hue, Satuation, Value) renk uzayı

HSV renk uzayı, Renk Özü (Hue), Doygunluk (Saturation) ve Değer (Value) değişkenlerinden oluşmaktadır. Hue rengin çeşidine ya da tonuna göre diğer renklerden ayıran nitelik olup Saturation rengin ne kadar doygunlukta kullanıldığını belirtir. Value ise rengin açık ya da koyu olma durumunu ayırt etmek amacıyla kullanılmaktadır (Albayrak ve Bilgin, 2016).

4.1.3 XYZ renk uzayı

XYZ renk uzayı, 1931 yılında CIE tarafından tasarlanmış olup, tüm renklerin temel yapısını oluşturmaktadır. XYZ renk uzayı, KYM (Kırmızı-Yeşil-Mavi, RGB) renk uzayının bir katsayı matrisine dönüştürülerek elde edilmektedir. KYM renklerini ileten sinirlerin uyarılarının toplama oranı X, Y, Z renklerini belirtmektedir (Albayrak ve Bilgin, 2016).

4.1.4 LAB renk uzayı

CIE tarafından 1976 yılında oluşturulmuş olup, renklerin daha kolay ifade biçiminin oluşturulması amaçlanmıştır. LAB renk uzayları bileşenleri L (Işıklık), a(Tonlama) ve b(Doygunluk) anlamına gelmektedir. LAB renk uzayının en büyük özelliği ise insan algılamasında düzgün dağılım göstermesidir. Bu sebeple LAB renk

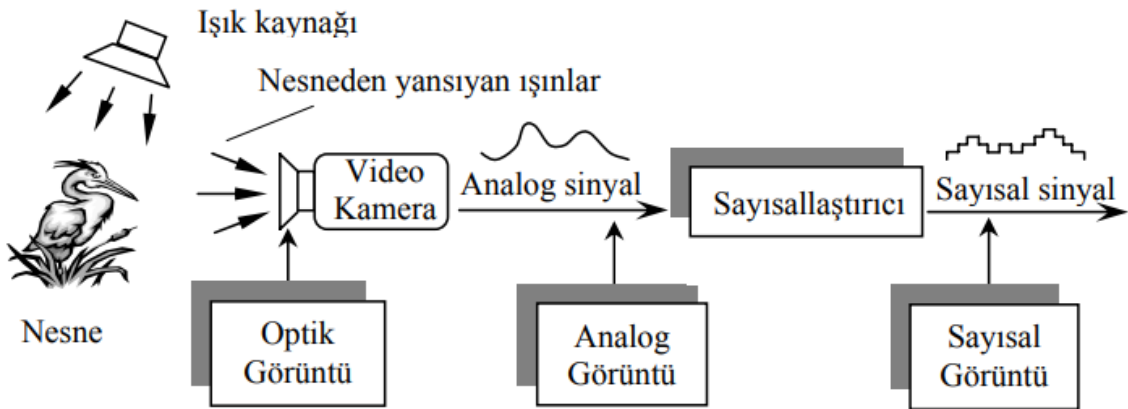
uzayı histopatolojik görüntü analizi çalışmalarında kullanılmaktadır (Albayrak ve Bilgin, 2016).

4.2. Görüntü İşleme

Görüntü işleme, görüntüyü dijital hale getirmek ve bazı işlemleri yapabilmek için geliştirilmiş bir yöntemdir. Girdi olarak fotoğraf veya video kesiti gibi görüntülerdir. Çıktısı, görüntüde istenilen bölüme karşılık gelir (Yaman ve ark.,2001). Genel olarak görüntü işleme sistemi önceden belirlenmiş sinyal işleme yöntemlerini uygularken iki boyutlu (2D) sinyaller olarak ele alır. Sayısal görüntü elde edildikten sonraki adım ön işleme işlemidir. Bu işlemlerde, alınan görüntü bir sonraki aşamaya kolay ve hatasız işlenebilmesi için daha net hale getirilir. Bu aşamalardan bazıları;

- Görüntüyü belirgin hale getirmek
- Görüntüdeki kirlilikleri filtrelemek
- Görüntü üzerinde bulunan yapısal bozuklukları yok etmek veya minimize etmek

Görüntü işleme tıp alanında BT, MR veya mikroskop gibi cihazlardan elde edilen görüntülere belirli teknikler uygulanarak belli bir bölgenin elde edilmesini sağlar.



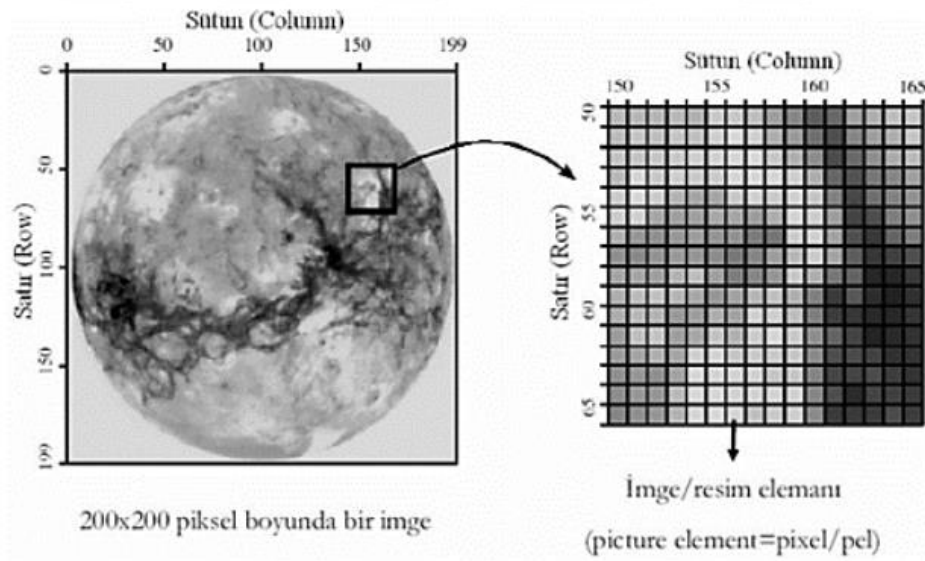
Şekil 4.1 Görüntünün sayısallaştırılması (Yaman ve ark.,2001)

4.2.1. Görüntü (imge) kavramı

İmge görüntü işlemenin temelini oluşturmaktadır. Farklı yöntemlerle alınan bilgilerin görüntü olarak tutulması ve gösterilmesini sağlayan resimlere imge denir. Kullanılmak istenen iki boyutlu görüntüler üç boyutlu uzaydan sadece iki boyutunun alınmasıyla ortaya çıkarılır(Yaman ve ark.,2001).

4.2.2. Sayısal görüntü

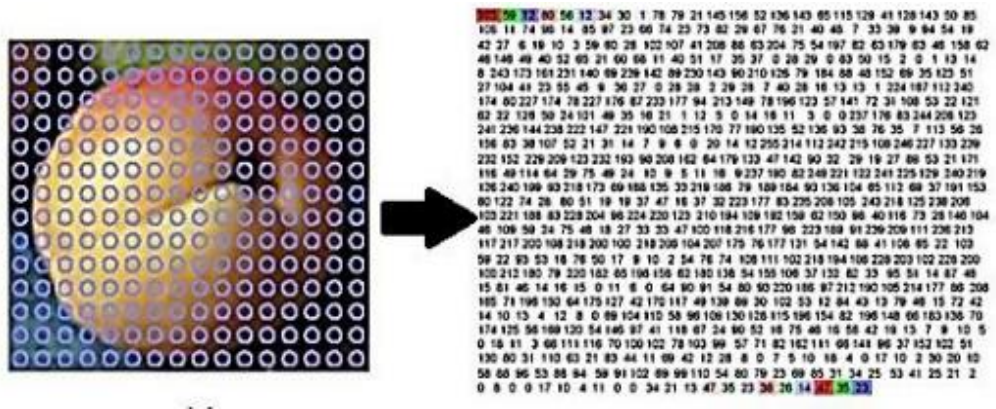
Sayısal görüntü, piksel öğelerden oluşan görüntüdür. Her piksel öğe, görüntünün bir kısmını siyah, beyaz ve grinin bir tonu veya bir rengi içeren bir renk tonu değeri temsil eder. Bir ve sıfır içeren bu kodlar dijital görüntüleri bilgisayar ortamında karakterize eder. Tüm pikseller bazı işlemlerden geçirildikten sonra görüntü tamsayı matrisi haline dönüşür. Elde edilen görüntü istenilen yazılım ile işlenmeye uygun olur (Okur, 2015).



Şekil 4.1 Dijital Görüntü ve Bir Kesitin Piksellerinin Büyütülmüş Hali (Tomasi ve Manduchi,1998)

4.2.3. İmgenin sayısallaştırılması

Görüntünün sayısallaştırılması fotoğraflama, tarama veya ses kaydı gibi otomatik yollarla elde edilen nesnelerin, dijital filtreden geçirilerek kodlanmasıdır. Yapılan işlem, bilgisayara aktarım yaparken değil, kayıt esnasında gerçekleşir. Sayısallaştırma analog formların ikilik (binary) sayı sistemine çevrilmesidir (Kazdal, 2013).



Şekil 4.2 Gerçek Görüntü ve Sayısallaştırılmış Görüntü (Okur,2015)

4.4. Kullanılan Bölütleme Yöntemleri

Bölütleme, kullanılan veriden ilgili bölgenin seçilmesi işlemine denir. Bölütleme işlemi sırasında bazı kümeleme algoritmalarından yararlanılır. Kümeleme ise, nesnelerden birbirine benzer olanları aynı kümeye alarak sınıflandırır. İki temel kümeleme yöntemi mevcut olup, hard clustering (sert kümeleme) ve fuzzy clustering (bulanık kümeleme) yöntemleridir. Sert kümeleme yöntemi (hard clustering) verileri ayrı kümeye atayarak işlem sağlamaktadır. Yani görüntüyü kümelediğinde her bir veri sadece bir kümeye ait olacak şekilde dağılımı yapar. Birbiriyle örtüşen yapılar, gürültü, düşük kontrast gibi unsurlar yöntemin etkin olma durumunu azaltmaktadır (Krinidis ve Chatzis, 2010).

Yumuşak kümeleme yöntemi (soft clustering) görüntünün bölütlenmesi alanında başarıyla kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Bulanık kümeleme (fuzzy clustering) algoritmaları belirsizliğe karşı daha net olup daha fazla bilgi tutmaktadır. Bulanık kümeleme yöntemleri arasında en yaygın olarak kullanılan yöntem fuzzy c means yöntemidir (Krinidis ve Chatzis, 2010).

4.4.1. K-Ortalamlar (K-Means) Yöntemi

K-ortalamlar yöntemi, bölütleme amacıyla kullanılan bu yöntem veri ile küme arasındaki mesafeyi minimum seviyeye indirerek 'N' kadar veriyi 'c' adet kümeye ayırabilmek için kullanılan denetimsiz bir yöntemdir. 1967'de MacQueen tarafından önerilmiştir. Ayrıca en basit denetimsiz algoritma özelliğini taşımaktadır. Yöntem iki aşamadan oluşmaktadır. Öncelikle 'c' adet küme merkezi rastgele belirlenir. Diğer aşamada her bir veri merkezi kendine en yakın olan kümeye atanır. Genel olarak küme mesafesini hesaplamak için Öklid ve Manhattan hesabı kullanılmaktadır. Bu işlemler tekrarlanarak yeni küme merkezleri belirlenip minimum seviyeye ulaşana kadar devam etmektedir (Kanungo ve ark., 2002).

K – ortalamlar algoritmasında gerçekleştirilen adımlar;

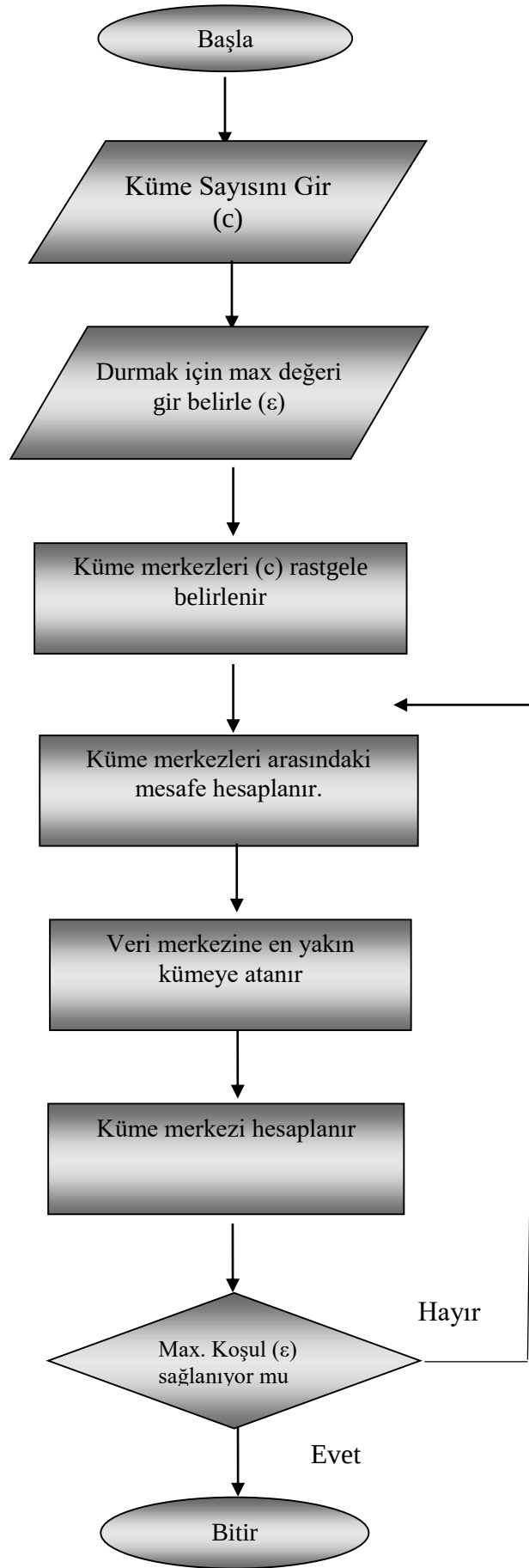
- Küme sayısının (c) belirlenmesi
- Durma koşulu için maksimum değerinin (ϵ) belirlenmesi
- Küme merkezi rastgele belirlenir
- Öklid mesafesi her bir veri için ayrı ayrı hesaplanır
- Hesaplanan veri kendisine en yakın kümeye atanır
- Şart sağlanmıyorsa işlem devam edilir. Sağlıyorsa kümeleme işlemi sonlandırılır

K-ortalamlar kümeleme algoritmasında veri sayısı ve küme sayısı arttıkça hesaplama süresi de artmaktadır (Kanungo ve ark., 2002).

$$b_n = \sum_{j=1}^N \max(d_{k-1}^j - \|x_n - x_j\|^2, 0) \quad (1)$$

$$i = \arg \max_n b_n \quad (2)$$

Denklem 1'deki d_{k-1}^j küme merkezleri arasında yer alan en yakın küme merkezleri arasındaki kare mesafedir. Başka deyişle x_j 'nin küme merkezidir. b_n değeri x_n konumuna yeni bir küme merkezi yerleştirerek hatayı azaltmayı amaçlar. x_j , şimdiye dek elde edilen küme merkezleridir (Likas ve ark.,2003). K-ortalamlar kümeleme algoritmasında veri sayısı ve küme sayısı arttıkça hesaplama süresi de artmaktadır.



Şekil 4.2 K-Means Akış Diyagramı

4.4.2. Bulanık C-Ortalamlar (Fuzzy C- Means) Yöntemi

Bulanık C-Ortalamlar (FCM) algoritmasını 1972 yılında Dunn tarafından sunulmuş olup Bezdek algoritmayı geliştirmiştir. FCM algoritmasıyla ilgili çeşitli türleri Granath raporlamıştır (Cannon ve ark.,1986). Görüntü işleme algoritmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılmasıındaki bir sebepte gürültüye karşı hassasiyetinin fazla olmayışıdır (Chaabane ve ark., 2008).

Fuzzy C-Means yöntemi verinin birden fazla kümeye atanabilmesini sağlayan algoritmadır. Üyelik derecesi yardımıyla birden fazla küme sahibi olabilmektedir. Üyelik derecesi kesin olarak 0 ve 1 arasında değerler alarak hangi kümeye ne kadar dâhil oldukları belirlenir (Tripathy ve ark.,2014).

Algoritma adımlarında ilk olarak üyelik matrisi (U^0) rastgele değerler ile oluşturulur. Durma şartı olan eşik değeri (ϵ) ve küme sayısı (c) belirlenir. Bulanık parametresi olan m değeri belirlenir(Tripathy ve ark.,2014).

Fuzzy c Means yönteminde küme merkezi denklem 3'deki gibi hesaplanır. u_{ij} , i kümesindeki pikselin üyelik değeridir.

$$c_j = \frac{\sum_{i=1}^n (u_{ij}^k)^m y_i}{\sum_{i=1}^n (u_{ij}^k)^m} \quad (3)$$

Üyelik matrisi, U^{k+1} kullanılarak denklem 4'deki gibi hesaplanır.

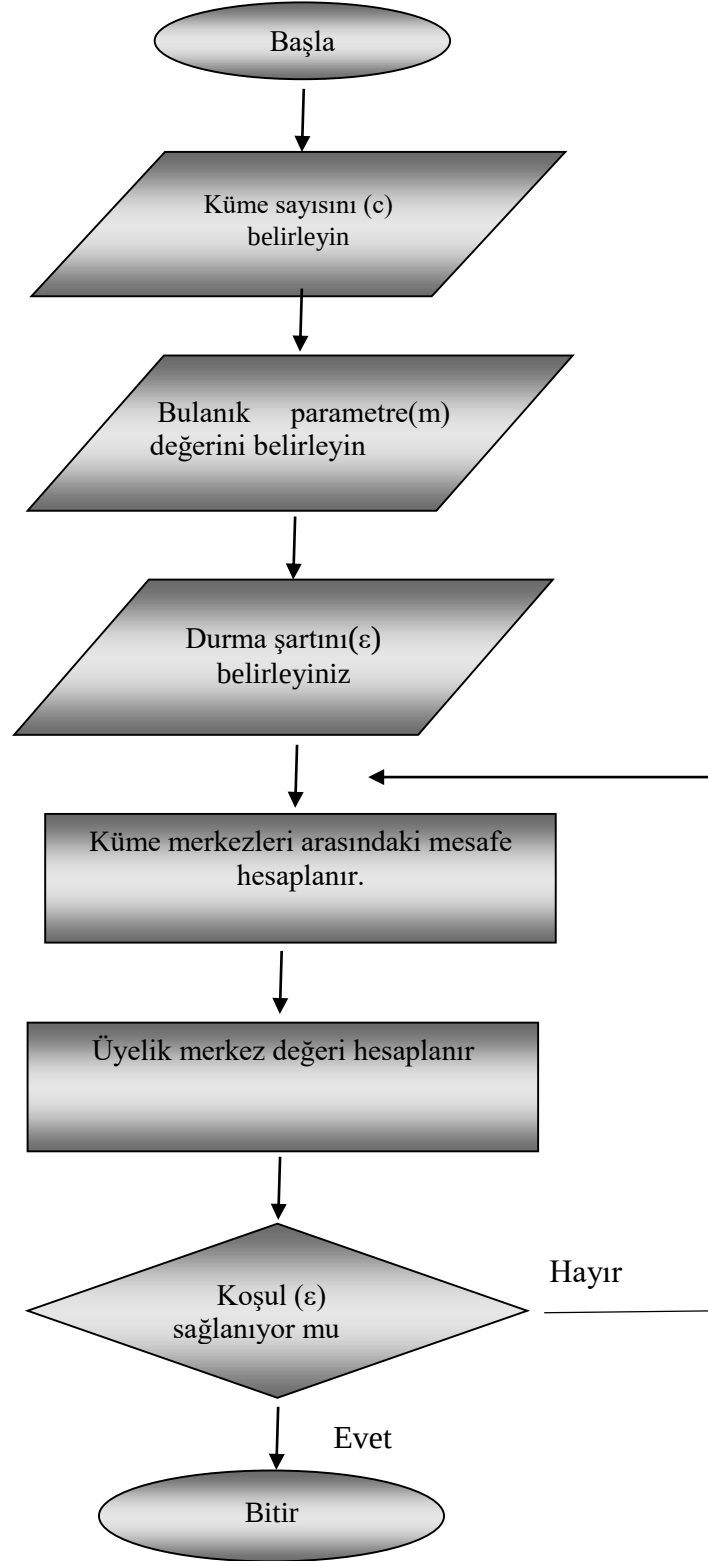
$$u_{ij}^{k+1} = \frac{1}{\sum_{k=1}^c \left(\frac{d_{ij}}{d_{kj}} \right)^{\frac{2}{m-1}}} \quad (4)$$

$$d_{ij} = \|y_i - c_i\|^2 \quad (5)$$

$\max_{ij} \|u_{ij}^k - u_{ij}^{k+1}\| < c$ koşulu sağlanana kadar işlem devam eder. İşlem sağlandıktan sonra merkez matrise geri döner.

Bulanık C-Ortalamlar algoritmasında gerçekleştirilen adımlar;

- Küme sayısı (c) ve bulanık parametre değeri (m) belirlenir
- Durma şartı olan eşik değeri (ϵ) belirlenir
- Küme merkezleri ve pikseller arasındaki mesafe hesaplanır
- Üyelik merkezi değeri hesaplanır
- Hesaplamalar sonucu üyelik matrisi ile hesaplanmış olan üyelik matrisi arasındaki fark ilk belirlenen değerden yüksek ise 3. adımdan itibaren tekrarlanır.



Şekil 4.3 Fuzzy C- Means Akış Diyagramı

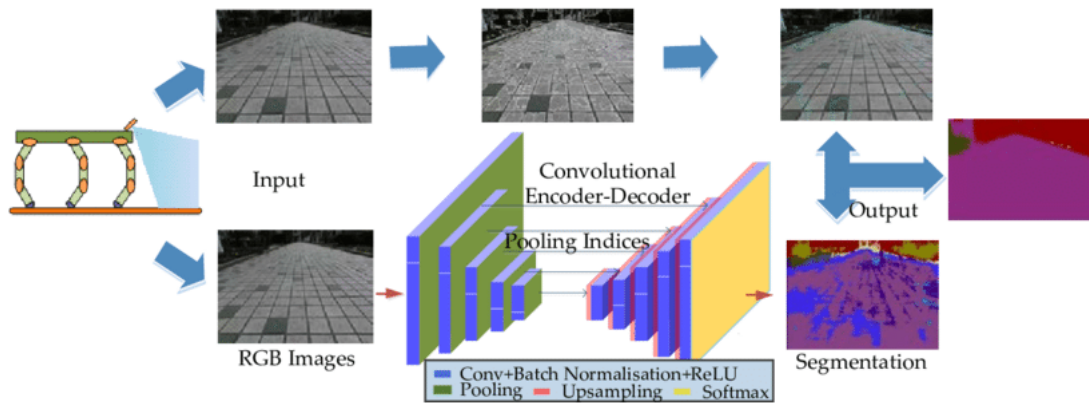
4.4.3. Histopatolojik Görüntülerin Bölütlenmesinde Süperpiksel Yöntemi

Histopatolojik görüntülerdeki kanserli hücre ve yapıların tespiti açısından başarılı bölütleme önemlidir. Uzmanlar tarafından tespit ve tanı koyarken doğru şekilde bölütleme önem arz etmektedir. Bu çalışmada yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerin bölütlenmesinde süperpiksel yönteminin başarı performansı değerlendirilmiştir (Moore ve ark.,2008).

Yüksek çözünürlüklü görüntülerin bölütlenmesinde, görüntüdeki her bir piksel anlamsal olarak etiketlenir. Her bir pikseldeki doku, renk ve yoğunluk gibi özelliklerine göre gruplanmaktadır. Bu gruplar süperpiksel olarak adlandırılmaktadır. Histopatolojik görüntülerde birbiriyle benzer özellik taşıyan pikseller gruplanarak anlam taşıyan süperpikseller meydana gelir. Böylelikle bir sonraki aşamada karmaşık işlemler meydana gelmez ve işlem süresi daha kısa olur (Moore ve ark.,2008).

4.4.4. Basit Doğrusal Yinelemeli Kümeleme (SLIC) Yöntemi

Basit doğrusal yinelemeli kümeleme (SLIC) Achanta vd. tarafından önerilen bir süperpiksel bölütleme algoritmasıdır. SLIC, renk ve koordinat bilgilerini dikkate alarak komşu pikselleri kümeleyen k-ortalamasına dayalı bir algoritmadır (Zhang ve ark.,2020). SLIC süperpiksel ön işlem adımı olarak kullanıldığında süperpiksellerin hesaplama hızı, bellek tasarrufu ve kullanımda daha kolaylık sağlamaktadır (Achanta ve ark., 2012).



Şekil 4.4 SLIC-Segnet Algoritmasının Genel Yapısı (Zhu ve ark.,2018)

SLIC- Segnet algoritmasının temelde kodlayıcı (enkoder) ve çözücü (dekoder) olmak üzere iki yapıdan oluşmaktadır. Enkoder sınıflandırma için vgg16 algoritması mevcuttur. Dekoderde ise soncun girdideki görüntüye benzetilmesi amacıyla boyut artırma işlemi gerçekleştirilir (Zhu ve ark.,2018).

Bölütleme yönteminin her bir piksel için gerçekleştirdiği işlem denklem 6'da verilmiştir.

$$d_c = \sqrt{(I_j - I_i)^2 + (a_j - a_i)^2 + (b_j - b_i)^2} \quad (6)$$

Denklem 7'de her bir pikselin koordinat bilgisinin nasıl hesaplandığı belirtilmiştir. Denklemde belirtilen j merkez kabul edilen pikseli, i değeri de kümelenmek istenen değerdir.

$$d_s = \sqrt{(x_j - x_i)^2 + (y_j - y_i)^2} \quad (7)$$

Denklem 8'de hesaplanan ilgili pikselin bir merkeze atanması işleminin gerçekleştirilmesidir.

$$D' = \sqrt{\left(\frac{d_c}{N_c}\right)^2 + \left(\frac{d_s}{N_s}\right)^2} \quad (8)$$

Belirli bir küme içinde beklenen maksimum uzamsal mesafe, (N_s) örnekleme aralığına karşılık gelmelidir. SLIC süperpikselleri, lab renkli görüntü düzlemi üzerindeki kümelerle karşılık gelir. Renk mesafeleri görüntüden görüntüye ve kümeden kümeye önemli ölçüde değişeceğinden, maksimum renk mesafesini (N_c) belirlemek kolay olmayacaktır. Bu durum N_c 'yi sabit bir m değerine sabitlenerek önlenebilir.

$$D = \sqrt{d_c^2 + \left(\frac{d_s}{s}\right)^2} m^2 \quad (9)$$

Denklem 9'daki m değeri aynı zamanda renk benzerliği ve uzamsal yakınlık arasındaki göreceli öneminin belirlenmesini sağlar (Achanta ve ark., 2012).

4.4.5.Quick Shift Bölütleme Yöntemi

Quickshift, popüler süperpiksel bölütleme algoritmalarından biridir. Prensibi, bir dizi veri noktasındaki veriyi tanımlayan ve tekrarlayarak yapan algoritmadır. Quickshift herhangi bir alanda kullanılabilir. Tüm veri noktaları birbirine bağlandığında modları birbirinden ayırmak için eşik değeri kullanılmaktadır. Verinin farklı kümeleri birbirinden ayrılır (Zhang ve ark.,2020). Bu yöntem, hızlı geçiş parametrelerini tanımaya göre otomatik olarak değiştirerek süperpiksel üretmeyi amaçlamaktadır.

Komşular, bir Gauss çekirdeği ile uzamsal bir mesafe içinde kabul edilir. Sonrasında denklemde gösterildiği gibi her bir görüntü pikselini (x, y) en yakın komşuya (x', y') daha yüksek yoğunluk değeriyle bağlayan bir ağaç oluşur.

$$P(X_i) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N k(D(x_i, x_j)), \quad x_i, x_j \in R^d \quad (10)$$

N değeri veri olup, k(x) değeri Gauss penceresi olan çekirdek işlevidir. $D(x_i, x_j)$ ifadesi x_i ve x_j arasındaki mesafedir. Uzamsal ve renk alanında Öklid mesafesi kullanılarak mesafeler 11'deki denklem ile hesaplanır.

$$d_q(i, j) = d_{xy}(i, j) + w_q \cdot d_{lab}(i, j) \quad (11)$$

Denklemdaki w_q ağırlıklandırma parametresidir ve ağırlıklandırma parametresi ne kadar küçük olursa uzamsal alan o kadar önemli olur (Osman ve Yap, 2020).

4.4.6. Felzenszwalb Bölütleme Yöntemi

Felzenszwalb, yerel varyasyon grafiğine dayalı algoritmadır. Algoritma bir yoğunluk sınırlamasına sahip olmadığından tipik olarak düzensiz şekil ve boyutlarda bölgeler üretir (Levinshtein ve ark., 2009). Algoritma, zamana göre neredeyse doğrusal çalışır ve pratikte hızlıdır. Bölütleme yönteminin önemli özelliği, yüksek değişkenli görüntülerde detayı göz ardı ederken düşük değişkenli görüntülerde detayı muhafaza edebilmesidir (Felzenszwalb ve Huttenlocher, 2004).

Grafik tabanlı algoritmanın girdisi; n köşeli m kenarlı bir $G=(V,E)$ grafiğidir. Çıktısı ise V'nin $S=(C_1, C_2, \dots, C_r)$ bileşenlerine bölünmesidir (Yao ve Muhammed, 2019). $C \subseteq V$ bileşenin dahili farkını, bileşen minimum kapsayan en büyük ağırlığı $MST(C,E)$ olarak ifade edilir. Yani;

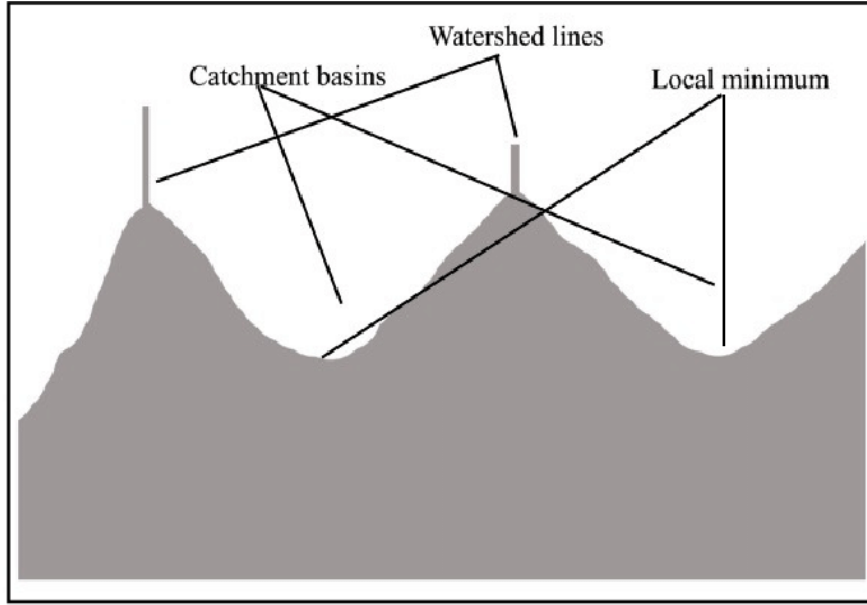
$$Int(C) = \max_{e \in MST(C,E)} w(e) \quad (12)$$

C_1, C_2 bileşenleri ve V arasındaki farkı, iki bileşeni birbirine bağlayan minimum ağırlık kenarı olarak tanımlanmaktadır. Yani;

$$Dif(C_1, C_2) = \min_{v_i \in C_1, v_j \in C_2, (v_i, v_j) \in E} w(v_i, v_j) \quad (13)$$

4.4.7. Watershed Bölütleme Yöntemi

Watershed süperpiksel üretimi için çok uygundur; görüntü gradyanı hesaplandığında nesnenin sınırlarına iyi bir bağlılık sağladığından ve elde edilen görüntünün sayısını ve mekânsal düzenlemesini seçimle kontrol etmeye izin verir (Machairas ve ark., 2014). Algoritmada sınırları ifade ettiği gri tonlamalı gradyan görüntüsü gereklidir. Görüntüdeki parlak pikselleri yüksek tepelerden oluştuğu manzara olarak görür. Sonrasında ise yüksek tepeleri ve sel havzalarından farklı bir görüntü segmenti oluşturur. (Schönberger ve ark., 2014)



Şekil 4.5 Watershed algoritmasının modellenmesi (Benson ve ark., 2016)

Gri tonlamalı bir görüntü $G=(D,E,f)$ olarak belirtilmektedir. f imgesinin $C(D)$ sürekli uzayı olduğu varsayılırsa, bağlı bir D etki alanında yalnızca kritik noktalar D üzerindeki fonksiyonlar oluşturmaktadır. Noktalar arasındaki mesafe ise aşağıda belirtilen denklemdeki gibi hesaplanır; (Roerdink ve Meijster, 2000)

$$T_f(p, q) = \inf_{\lambda} \int_{\lambda} \|\nabla f(\lambda(s))\| ds \quad (14)$$

4.4.8.ERS Bölütleme Yöntemi

ERS segmentasyonu, Lui vd. tarafından önerilen grafik tabanlı bir süperpiksel bölütleme yöntemidir. SLIC gibi iyi bilinen süperpikselin aksine ERS, grafik tabanlı yaklaşım kullanarak kompakt ve homojen süperpikseller bulmaya çalışır. ERS, entropi oranı ve dengeleme terimi gibi iki bileşenden oluşur. Kompakt oluşumunu sağlayan entropi oranı, homojen kümeler ve dengeleme terimi benzer boyutlarda kümeler sağlar (Albayrak ve Bilgin,2019). ERS algoritmasında; komşu köşeler arasındaki benzerlikler (w_{ij}) hesaplanır, küme sayısı (k) ve ağırlık faktörü (λ) ayarlanır. Orijinal alt kümesini $A = \emptyset$ ve kenar kümesi $U=E$ şeklinde ayarlanır. Her bir $a \in U$ kenarı için $F(A \cup \{a\}) - F(A)$ fonksiyonu hesaplanır. En büyük başarımlı sağlayan a değeri bulunur. A U 'dan bağımsız olacak şekilde $U = \emptyset$ olana kadar fonksiyon işlemi devam eder. Orijinal alt kümedeki (A) süperpiksel bölütlemesi oluşturulur (Wang ve ark., 2017). Rastgele değişkenin belirsizliği entropi (H) ile ölçülür. Olasılık kütle fonksiyonu olan p_x ile ayırık bir rastgele değişken olan X 'in entropisi denklemdeki gibi hesaplanmaktadır; (Liu ve ark., 2011)

$$H(X) = - \sum_{x \in X} p(x) \log p(x) \quad (15)$$

4.4.9.Bölütleme Performansının Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçümler

Yapılan denemelerde çalışma performansını belirlemek amaçlı bazı ölçümler kullanılmıştır. Bunlar; Doğru Pozitif Oran (True Positive Ratio –TPR),Doğru Negatif Oran(True Negative Ratio-TNR), Kesinlik (Precision-P), hassasiyet (Recall, H),Örtüşme Oranı (Overlap Ratio-OR), Yanlış Pozitif Oran (False Positive Ratio-FPR), Yanlış Negatif Oran(False Negative Ratio-FNR),F-M bölütleme performansının değerlendirilmesinde kullanılan ölçümlerdir (Glas ve ark., 2003).

Çizelge 4.1 Metrikler ve Denklemleri

Metrik	Denklem	
Kesinlik	$\frac{TP}{TP + FP}$	(16)
Gerçek Pozitif Oran (GPO)	$\frac{TP}{TP + FN}$	(17)
F- Ölçütü (F-Ö)	$\frac{2 \times precision \times TPR}{precision + TPR}$	(18)
GNO (Gerçek Negatif Oran)	$\frac{TN}{TN + FP}$	(19)
Örtüşme Oranı	$\frac{A(S) \cap A(G)}{A(S) \cup A(G)}$	(20)

20. formülde A(S) bölütlenmiş görüntünün alanını temsil eder, A(G) ise gerçek görüntünün alanını temsil eder. Formüllerde belirtilen parametreler: gerçek pozitif (TP), gerçek negatif (TN), yanlış pozitif(FP), yanlış negatif (FN), kesinlik ve geri çağırma. Gerçek pozitif, hüresel yapı alanındaki pozitif örnekler olarak doğru şekilde etkilenen piksel sayısını temsil eder, gerçek negatif ise hüresel yapıların dışında olan ve negatif olarak etkilenen piksel sayısını ifade eder.

Gerçek Pozitif Oran – GPO (True Positife Ratio- TPR), çekirdeğe ait olma durumuna göre pozitif etiketlenmiş piksellerin çekirdeğin bütün piksellere oranını ifade eden denklem 5.1’de verilmiştir.

$$GPO = \frac{GP}{GP + YN} \quad (5.1)$$

Gerçek Negatif Oran- GNO (True Negative Ratio- TNR), çekirdeğe ait olmayıp ancak negaif olarak işaretlenmiş piksellerin çekirdek olmayan bütün piksellerine oranını ifade etmektedir. Denklem 5.2’de verilmiştir.

$$GNO = \frac{GN}{GN + YP} \quad (5.2)$$

Kesin İsalet- Kİ (Precision), doğru pozitiflerin pozitif tahmine oranını ifade etmektedir. Denklem 5.3'te verilmiştir.

$$KI = \frac{GP}{GP+YP} \quad (5.3)$$

F-Ölçütü (F- Measure), Kesin İsalet ve Gerçek Pozitif Oran'ın ortak fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır.

$$F-O = \frac{2*KI*GPO}{KI+GPO} \quad (5.4)$$

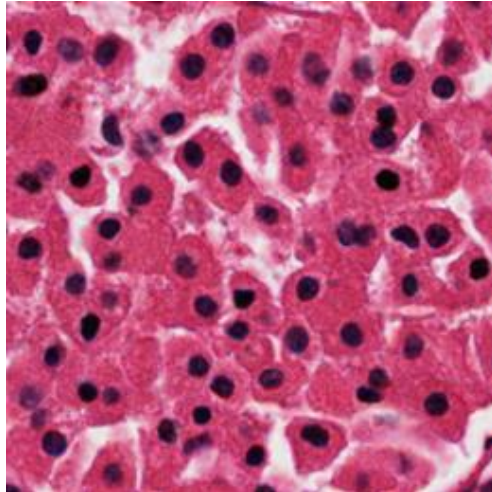
Örtüşme- O (Overlap) denklem 5.5'teki gibi hesaplanmaktadır.

$$O = \frac{GP}{GP+YP+YN} \quad (5.5)$$

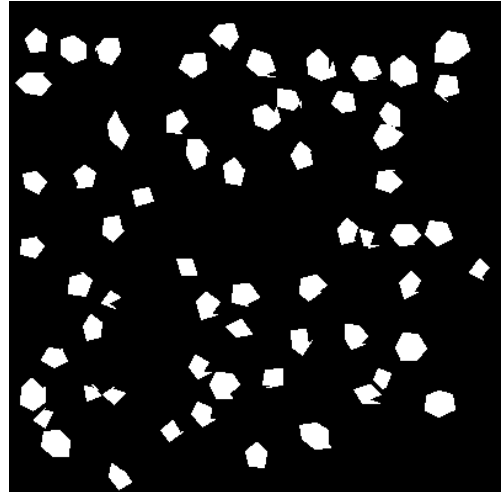
5. MATERYAL VE YÖNTEM

Yapılan çalışmamızda kullanılan veri seti, Harvard Üniversitesi'nin Beck Laboratuvarı'ndan alınmıştır. Veri kümesi, TCGA (The Cancer Genome Atlas) verisinden seçilen böbrek karsinomunun yüksek çözünürlüğe sahip histopatolojik görüntüler içermektedir. TCGA, Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından desteklenen geniş çaplı kuruluştur. TCGA (The Cancer Genome Atlas), yaygın görülen 25 kanser türünde yaptığı yaklaşık on bin kapsamlı moleküler çalışmaları mevcuttur. Bu durumla birlikte çalışma kapsamında katılımcılarından bütün görüntüyü toplamaktadır. TCGA (The Cancer Genome Atlas)'nın kanser hastalığının moleküler, morfolojik ve klinik özelliklerini bir arada inceleyerek hesaplamalı patolojideki projeler için temel kaynağı oluşturduğu görülmektedir (Irshad ve ark.,2014). Histopatolojik görüntüler 400×400 boyutlarında görüntü kesitlerini kırpmışlardır. Her bir slaytta mevcut olan 81 adet olmak üzere toplam 810 adet böbrek hücre karsinomu elde edilmiştir. Görüntüdeki hücresel yapılar uzman patoloğlar tarafından işaretlenmiş olup 64 adet histopatolojik görüntü kullanılmıştır. Patoloğlar tarafından etiketlenmiş görüntüler ile bölütleme yöntemleri ile elde edilen görüntülerin performans karşılaştırılması yapılmıştır.

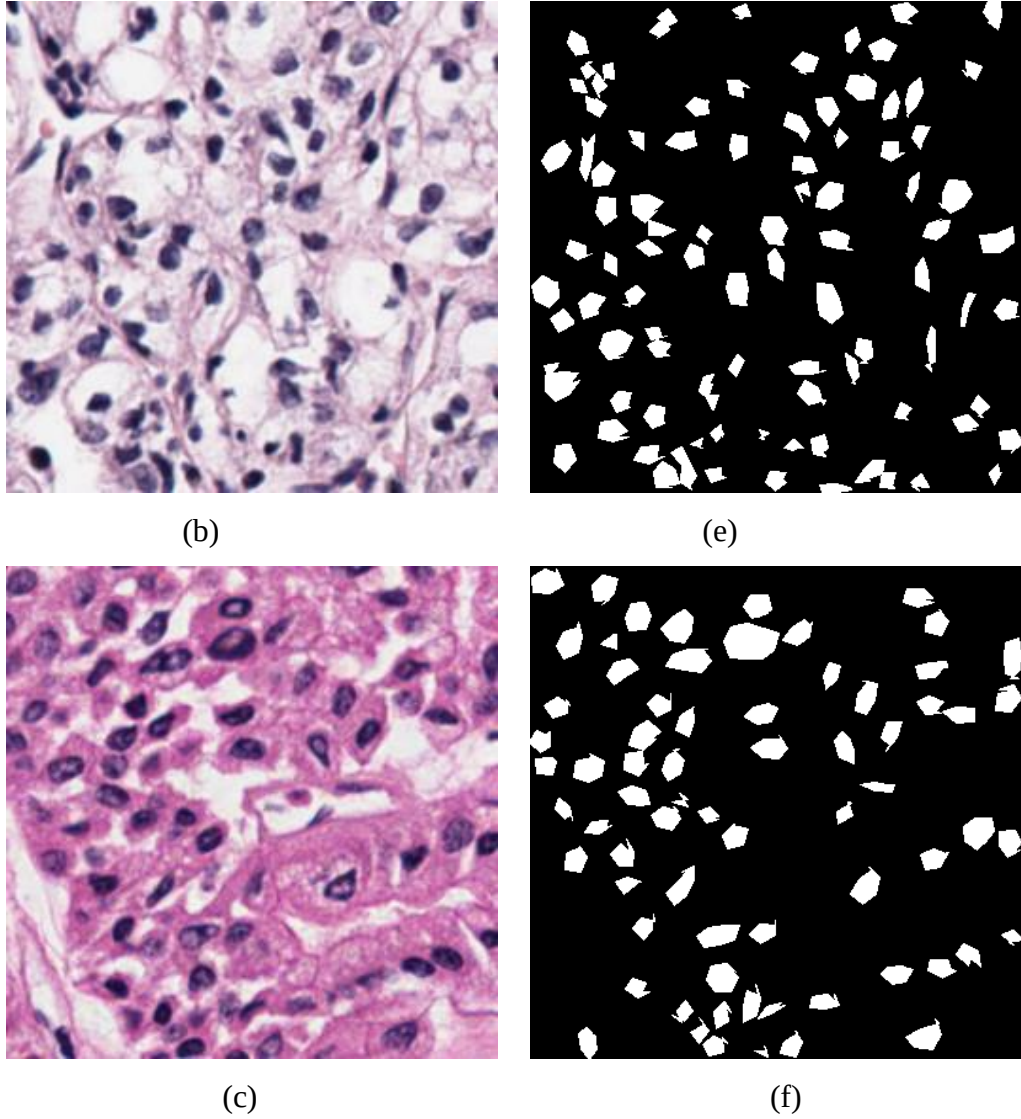
Harvard Üniversitesi'nin Beck Laboratuvarı böbrek hücre karsinomu veri setinden elde edilen üç adet histopatolojik görüntü ve bu görüntülere ait referans görüntüleri şekil 5.1' de verilmiştir.



(a)



(d)



Şekil 5.1 (a),(b) ve (c) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü. (d),(e) ve (f) görüntüye ait uzman patologlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü

5.1. Bölütleme Sonuçları

Çalışmada Harvard Üniversitesi Beck Laboratuvarında elde edilen böbrek hücre karsinomuna ait 64 adet yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntünün 7 farklı bölütleme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bölütleme sonucu elde edilen görüntülerin referans görüntü kullanılarak başarımlar ölçümleri ile değerlendirilmiştir.

Histopatolojik görüntülere bazı önışlem adımları uygulanmış ve sonrasında bölütleme işlemleri uygulanmıştır. Önışlem sonrasında global yöntemler olan kMeans, Fuzzy C Means, süperpiksel yöntemlerindinde SLIC, Quick Shift, Felzenswalb, Watershed ve ERS bölütleme yöntemleri kullanılmıştır. Histopatolojik görüntülerin yapısında sitoplazma, hücre çeperi, yağ doku ve çekirdek gibi bölümler bulunmaktadır.

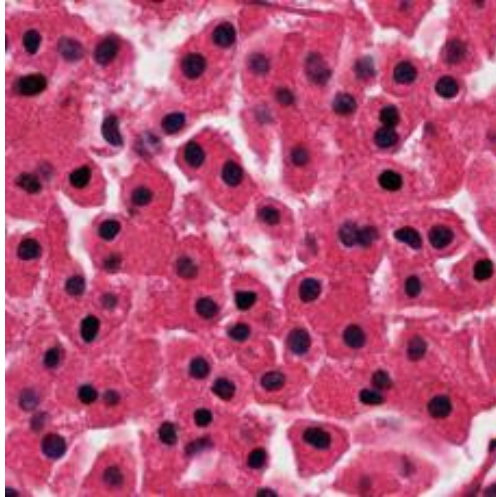
Bu nedenle global bölütleme yöntemleri olan k Means ve Fuzzy C Means yöntemlerinde 3,4 ve 5 gibi küme merkezleri seçilmiştir.

5.1.1. K Means yöntemiyle bölütleme

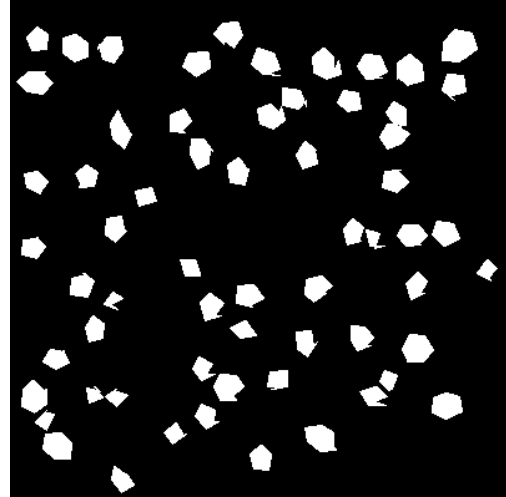
K Means bölütleme yönteminde bölütleme için 3,4,5 ve 6 küme sayısına göre bölütleme yapılmıştır. Bölütleme de küme sayısı 2 ve 3 olduğunda hücre çeperi gibi yapılar çekirdek gibi algılanmış, küme sayısı 4 olduğunda çekirdek yapısı, çekirdek olarak bölütlenememiştir. Küme sayısı 5 olduğunda daha başarılı bir bölütleme gerçekleştirdiği görülmüştür. Küme sayısının 5 olduğu başarımlı değeri Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1 K-Means Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri

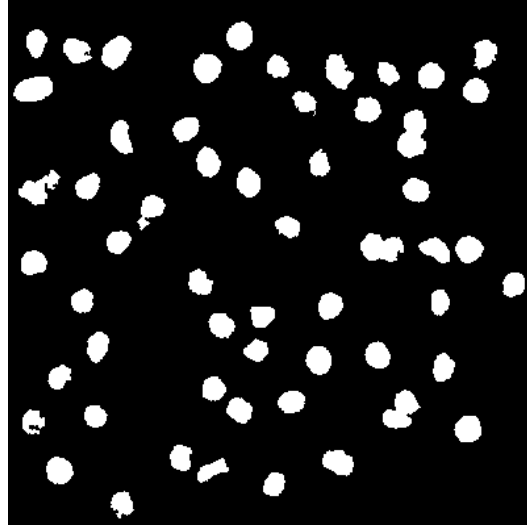
Küme Sayısı	GPO %	KI %	F-Ölçütü %	GNO %
5	63	64	60	96



(a)



(b)



(c)

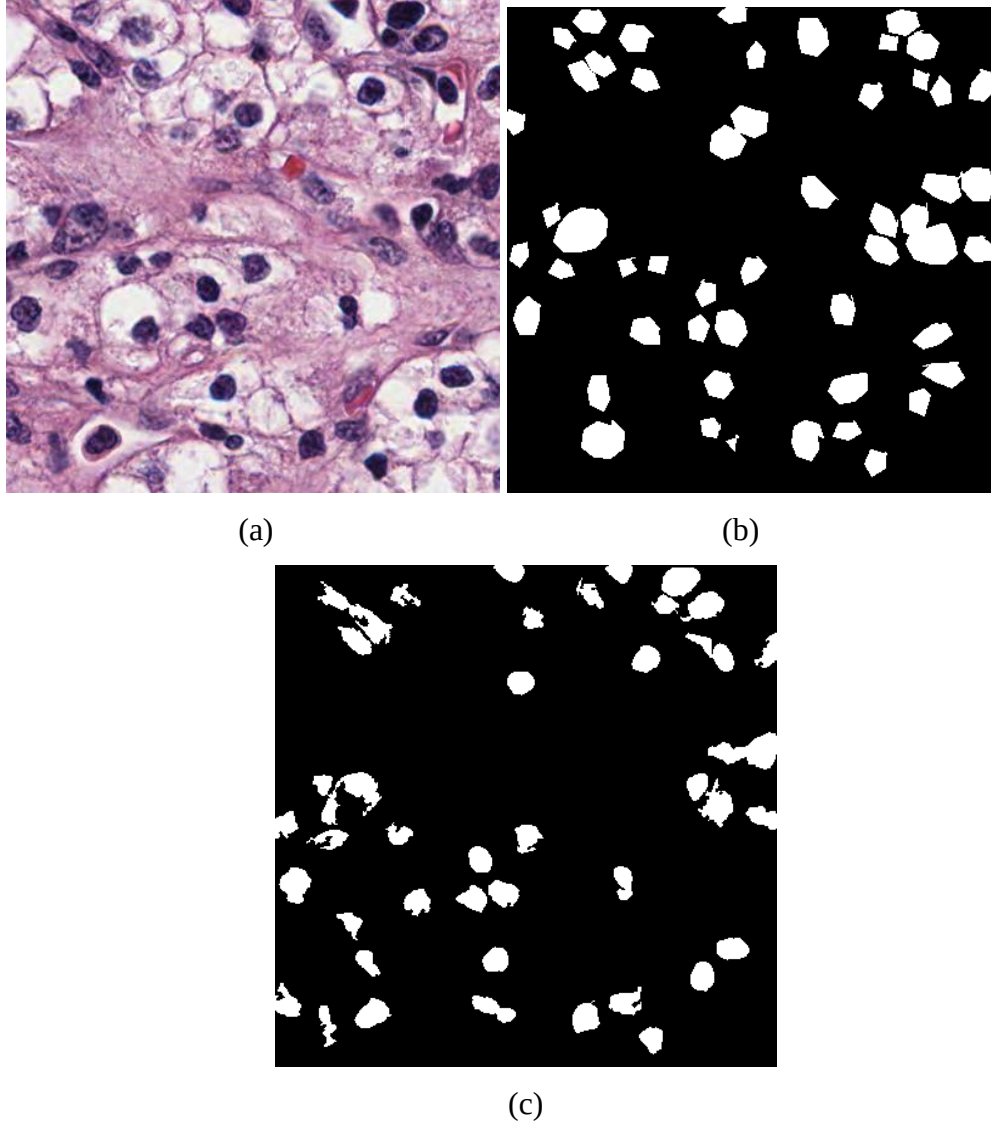
Şekil 5.2 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) k-Means bölütleme sonucu

5.1.2. Fuzzy C Means yöntemiyle bölütleme

Fuzzy C Means bölütleme yönteminde bölütleme için 3,4,5 ve 6 küme sayısına göre bölütleme yapılmıştır. Bölütleme de küme sayısı 2 ve 3 olduğunda hücre çeperi gibi yapılar çekirdek gibi algılanmış, küme sayısı 5 olduğunda çekirdek yapısı, çekirdek olarak bölütlenememiştir. Küme sayısı 4 olduğunda daha başarılı bir bölütleme gerçekleştirdiği görülmüştür. Küme sayısının 4 olduğu başarımlı değeri Çizelge 5.2’de verilmiştir.

Çizelge 5.2 Fuzzy C Means Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarımlı Ölçüt Değerleri

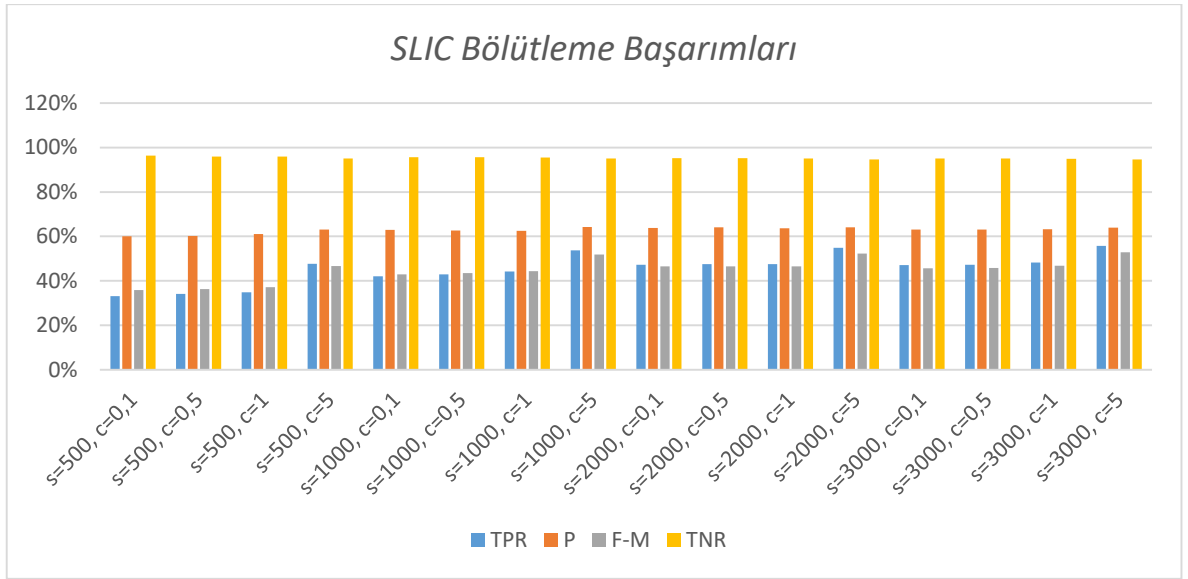
Küme Sayısı	GPO %	KI %	Fölçütü %	GNO %
4	72	62	63	95



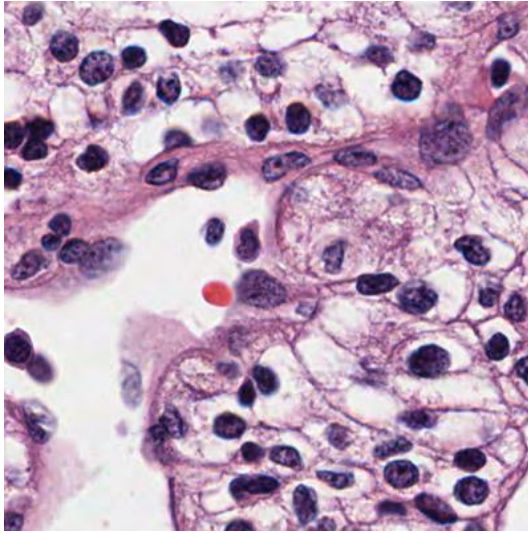
Şekil 5.3 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patologlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Fuzzy C Means bölütleme sonucu

5.1.3. SLIC yöntemiyle bölütleme

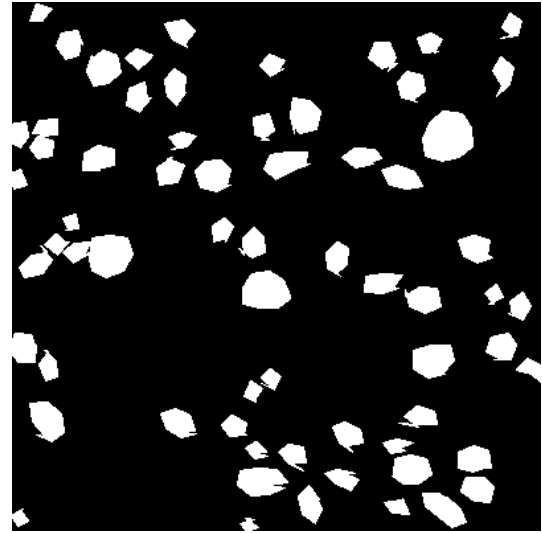
SLIC bölütleme yönteminde 3000 piksel grubuna bölündüğünde daha iyi sonuç verdiği görülmektedir. Parametrelerde piksel sayısı ve kompakt değeri arttıkça daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Belli bir değerden sonra başarımın sabit kaldığı görülmüştür. Kullanılan parametreler ve sonuçları şekil 5.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.4 SLIC bölütleme yönteminin başarımlarını



(a)



(b)



(c)

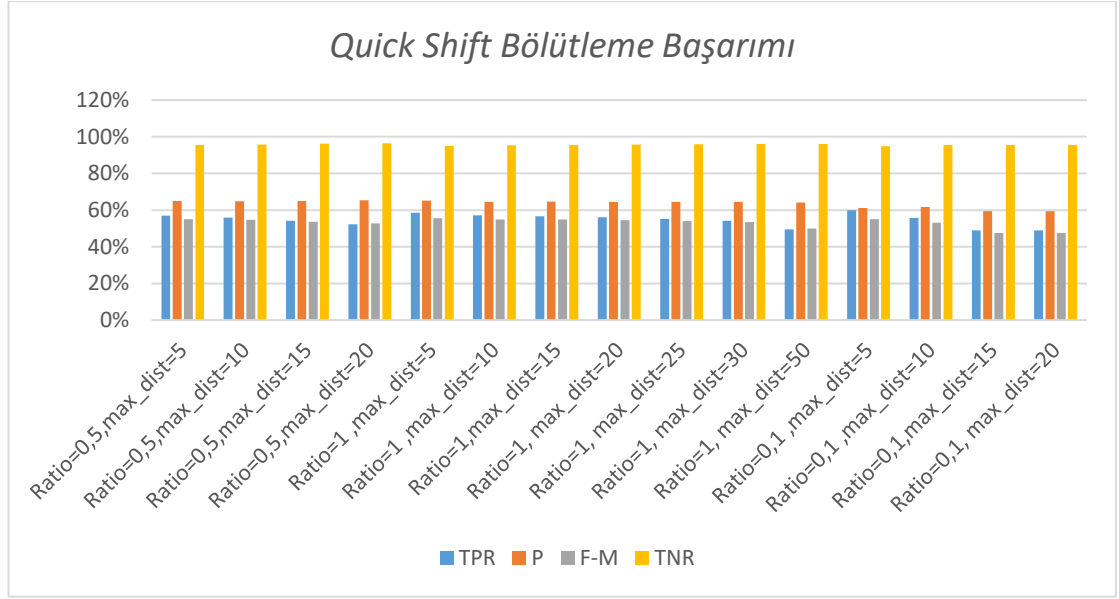
Şekil 5.5 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patologlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) SLIC bölütleme sonucu

Çizelge 5.3 SLIC Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri

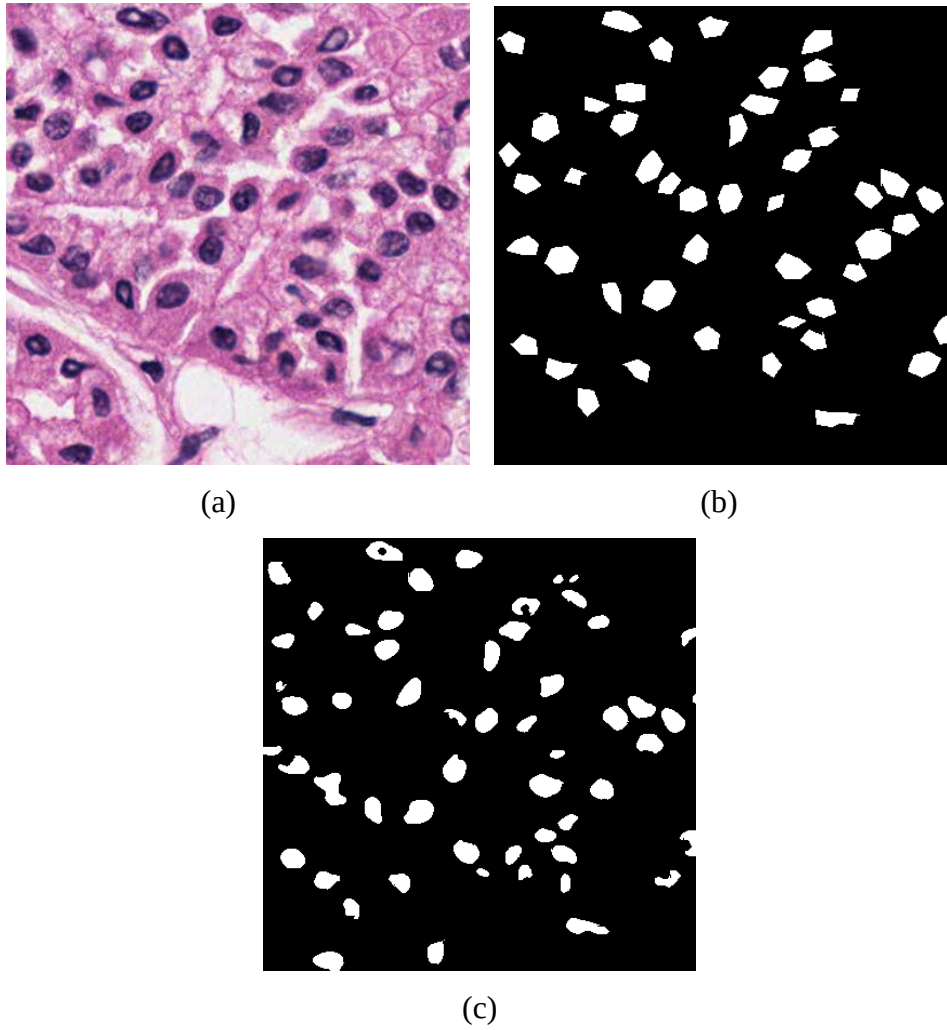
Parametre	GPO %	KI %	Fölçütü %	GNO %
Segments=3000	56	64	53	95
Compactness=5				

5.1.4. Quick Shift yöntemiyle bölütleme

Quick shift bölütleme yönteminin prensibi, bir dizi veri noktasındaki veriyi tanımlayan ve tekrarlayarak yapan algoritmadır. Bölütleme yönteminin iki ana parametre mevcuttur. Bu iki parametrelere göre başarımları Şekil 5.4’te verilmiştir.



Şekil 5.6 Quickshift yönteminin başarımları



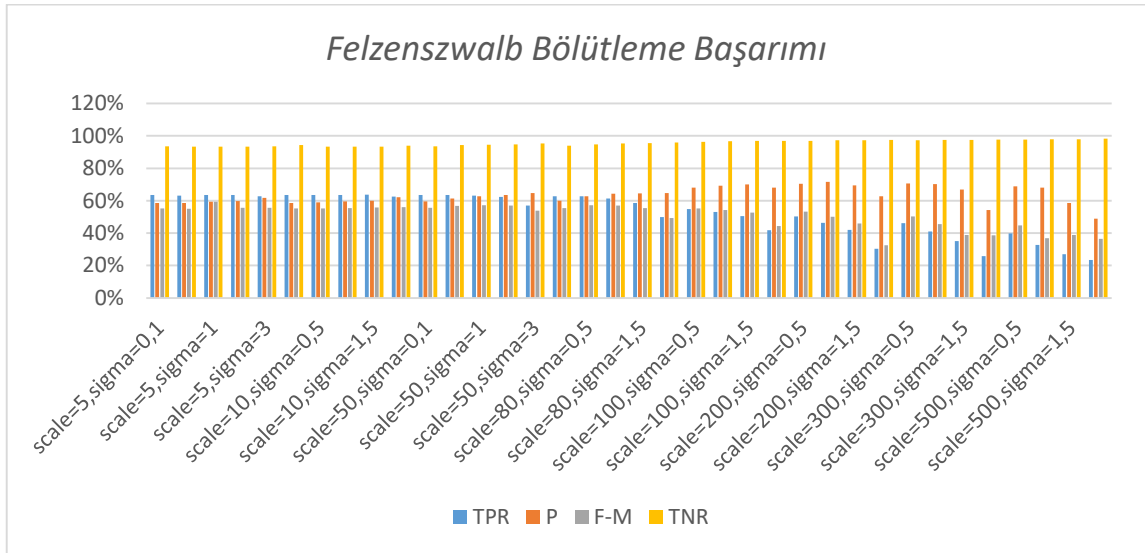
Şekil 5.7 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patoloğlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Quickshift bölütleme sonucu

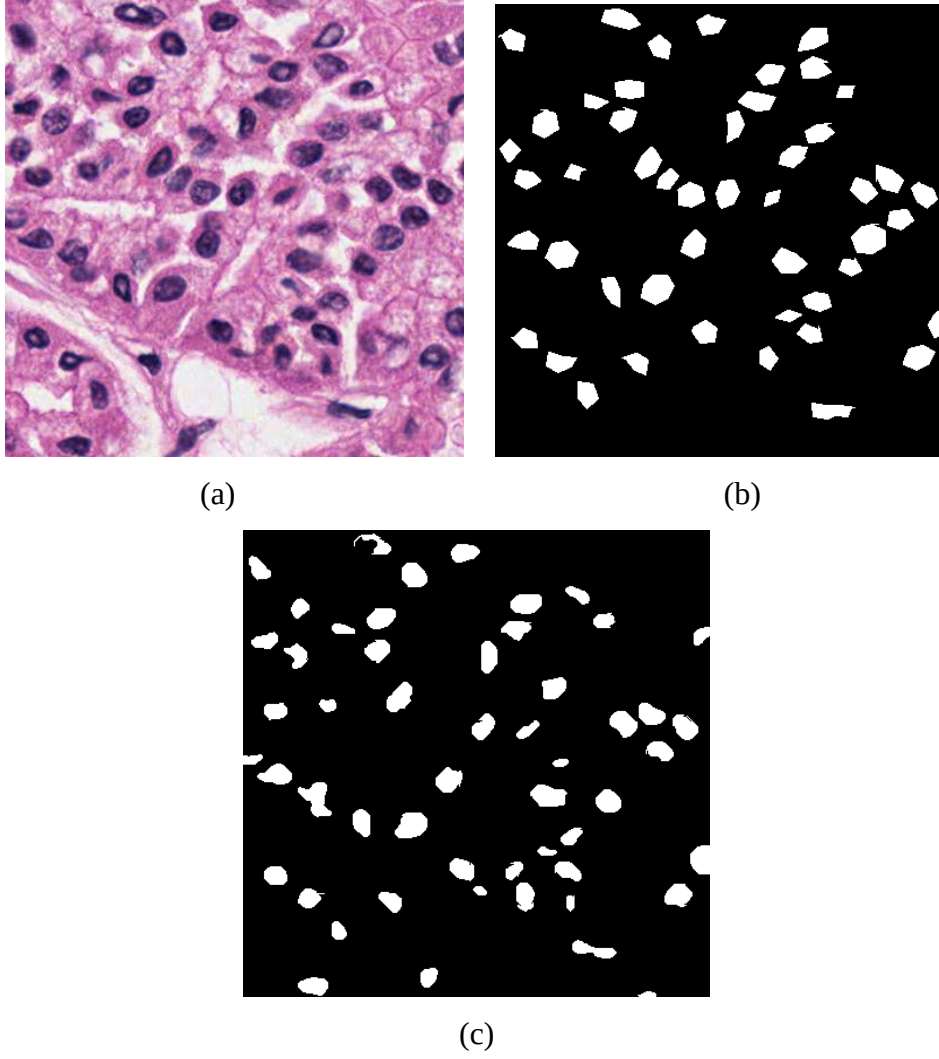
Çizelge 5.4 Quick Shift Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri

Parametre	GPO %	KI %	F-Ölçütü %	GNO %
Ratio=0,5	57	65	55	96
Max_dist=5				

5.1.5. Felzenszwalb yöntemiyle bölütleme

Felzenszwalb algoritmasında gerçek boyut ve segments sayısı yerel kontrasta bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Algoritma scale parametresi segment boyutunu etkileyen tek bir parametreye sahiptir. Kullanılan parametrelerle elde edilen başarımlar şekil.5.5'te verilmiştir.

**Şekil 5.8** Felzenszwalb yönteminin başarımlarını



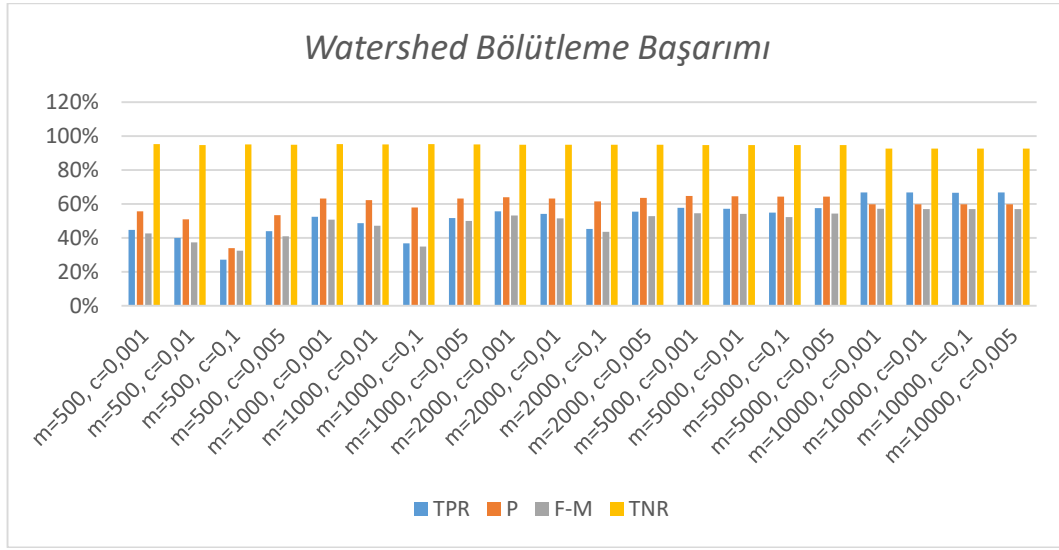
Şekil 5. 9 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patologlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Felzenszwalb bölütleme sonucu

Çizelge 5.5 Felzenszwalb Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri

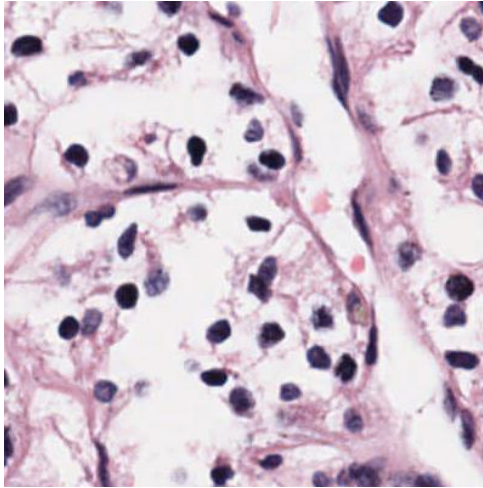
Parametre	GPO %	KI %	F-Ölçütü %	GNO %
Scale=5	64	59	55	94
Sigma=0,1				

5.1.6. Watershed yöntemiyle bölütleme

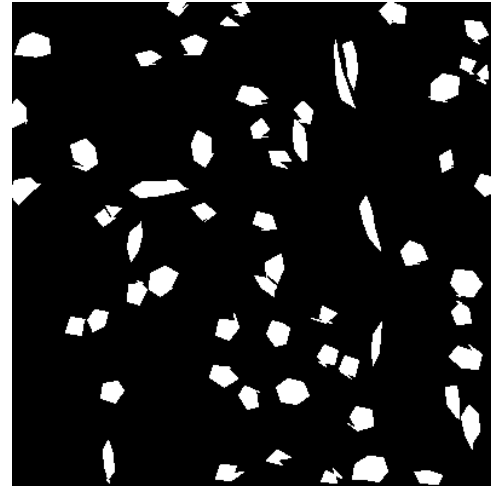
Watershed bölütleme algoritmasında markers ve compactness olmak üzere iki farklı parametre kullanıldı. Markers değeri arttıkça başarımlar değeri arttığı görülmektedir. Ancak belli bir değerden sonra sabit kaldığı görülmektedir.



Şekil 5.10 Watershed yönteminin başarımları (m=markers, c=compactness)



(a)



(b)



(c)

Şekil 5.11 (a) veri kümesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntü (b) görüntüye ait uzman patologlar tarafından işaretlenen referans görüntüsü (c) Watershed bölütleme sonucu

Çizelge 5.6 Watershed Yöntemi ile Bölütlenen Görüntülere Ait Başarım Ölçüt Değerleri

Parametre	GPO %	KI %	F-Ölçütü %	GNO %
Markers=10000	67	60	57	93
Compactness=0,001				

Literatürde aynı veri seti kullanarak yapılan çalışmalar Çizelge 5.7’de gösterilmiştir. Bu çalışmada literatürde kullanılan yöntemler dışında Felzenszwalb ve Watershed yöntemleri kullanılmıştır. K-Means ve Bulanık C -Ortalamalar bölütleme yöntemlerinde gerçek pozitif oranı daha iyi sonuç verdiği görülmektedir.

Çizelge 5.7 Literatürde Aynı Veri Seti Kullanılarak Yapılan Çalışmalara Ait Bölütleme Başarımı

Bölütleme Yöntemleri	Gerçek Pozitif Oran	Kesinlik	F- Ölçütü	Gerçek Negatif Oran
KO	0,60%	0,69%	0,61%	0,97%
BCO	0,60%	0,68%	0,61%	0,97%
SLIC+KO	0,69%	0,67%	0,63%	0,96%
SLIC+BCO	0,66%	0,68%	0,64%	0,96%
SLIC-DBSCAN	0,74%	0,61%	0,64%	0,94%
ERS	0,65%	0,64%	0,61%	0,95%
TPRS	0,65%	0,63%	0,61%	0,96%
SegNet	0,70%	0,71%	0,69%	0,95%
Irshad ve ark.(2014)	0,76%	0,62%	0,65%	0,96%
Otsu	0,67%	0,64%	0,62%	0,95%

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

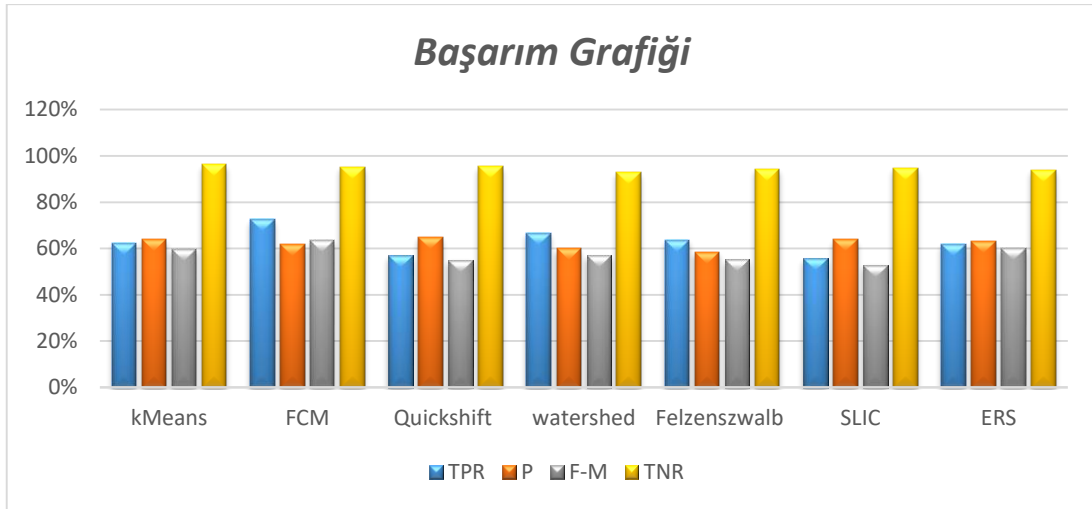
6.1 Sonuçlar

Yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde sağlıklı hücresel yapıların otomatik belirlenmesi kanser tespiti için büyük bir öneme sahiptir. 64 adet histopatolojik görüntülerin farklı bölütleme yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi için bazı parametreler kullanılmıştır. Bu çalışmada, yüksek çözünürlüğe sahip histopatolojik görüntülerde otomatik hücre tespiti için bölütleme yöntemlerinin başarımlarını performansları değerlendirilmiştir. 64 adet yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde k-Means, Fuzzy C Means ve süperpiksel bölütleme algoritmalarının (SLIC, Watershed, Quickshift, Felzenszwalb, ERS) başarımları elde edilmiştir.

Çizelge 6.1 Kullanılan Bölütleme Algoritmalarının Başarım Performansları

Bölütleme Yöntemleri	Gerçek Pozitif Oran	Kesinlik	F-Ölçütü	Gerçek Negatif Oran
k-Means	63%	56%	62%	96%
FCM	73%	62%	63%	95%
Quickshift	57%	65%	55%	96%
Watershed	67%	60%	57%	93%
Felzenszwalb	64%	59%	55%	94%
SLIC	56%	64%	53%	95%
ERS	64%	63%	60%	94%

Çizelge 6.1’de görüldüğü gibi çalışmada, yedi bölütleme yöntemi kullanıldı. Kullanılan yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde k-Means ve FCM algoritmalarında daha iyi başarı elde edildiği görülmektedir. Kesinlik açısından Quickshift ve SLIC yöntemleri daha iyi sonuç vermiştir. F ölçütünde (F-M) en iyi başarımları sağlayan kMeans ve FCM algoritmaları olduğu ve doğru negatif oranının (TNR) Quickshift ve SLIC yönteminde daha başarılı olduğu görülmektedir. Patologlar tarafından işaretlenen hücreler tamamen sınırları işaretlenmediğinden başarımlarını performansları düşmektedir.



Şekil 6.1 Bölütleme sonuçlarının başarıım grafiği

Şekil 6.1 'de grafikte kullanılan bölütleme algoritmalarının başarıım grafiği gösterilmiştir.

6.2 Öneriler

Kanser günümüzde yaygın hastalıklar arasında yer almaktadır. Bölütleme yöntemleri gün geçtikçe kanserli hücrelerin erken teşhis edilebilme şansını artırmaktadır. Bölütleme yöntemlerinin kullanılmasıyla birlikte teşhis yöntemin doğruluğu ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesi sağlanabilir. Bu çalışmada, bölütleme yöntemleriyle hastalıkların tanı, teşhis ve tedavisi için de daha ileri araştırmalara yol açacağı düşünülmektedir. Kullanılan yöntem ve teknikler geliştirilerek hastalıklı hücrelerin tespiti daha başarılı bir şekilde sonuçlandırılabilir.

KAYNAKLAR

- Abdollahseini, M., Kluge, M. G., Walker, F. R., & Johnson, S. J. (2019). Segmentation of heavily clustered nuclei from histopathological images. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.
- Achanta, R., Shaji, A., Smith, K., Lucchi, A., Fua, P., & Süsstrunk, S. (2012). SLIC superpixels compared to state-of-the-art superpixel methods. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 34(11), 2274-2282.
- Akay, E. Ç. (2018). Ekonometride Yeni Bir Ufuk: Büyük Veri ve Makine Öğrenmesi. *Sosyal Bilimler Araştırma Dergisi*, 7(2), 41-53.
- Aksebzeci, B. H., & Kayaalti, Ö. (2017). Computer-aided classification of breast cancer histopathological images. In *2017 Medical Technologies National Congress (TipTekno)* (pp. 1-4). IEEE.
- Albayrak, A., & Bilgin, G. (2016). Effects of color spaces to the cell segmentation in histopathological images. In *2016 24th Signal Processing and Communication Application Conference (SIU)* (pp. 829-832). IEEE.
- Albayrak, A., & Bilgin, G. (2017). Superpixel approach in high resolution histopathological image segmentation. In *2017 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.
- Albayrak, A., & Bilgin, G. (2018). Segmentation of cellular structures with encoder-decoder based deep learning algorithm in histopathological images. In *2018 Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO)* (pp. 1-4). IEEE.
- Albayrak, A., & Bilgin, G. (2019). Automatic cell segmentation in histopathological images via two-staged superpixel-based algorithms. *Medical & biological engineering & computing*, 57(3), 653-665.
- Albayrak, A., Ünlü, A., Çalık, N., Bilgin, G., Türkmen, İ., Çakır, A., & Ata, L. D. (2017). Segmentation of precursor lesions in cervical cancer using convolutional neural networks. In *2017 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.
- Alheejawi, S., Mandal, M., Xu, H., Lu, C., Berendt, R., & Jha, N. (2020). Deep learning-based histopathological image analysis for automated detection and staging of melanoma. In *Deep Learning Techniques for Biomedical and Health Informatics* (pp. 237-265). Academic Press.
- Anonim,2014. Patolojik İnceleme Yöntemleri [Online] <https://patoloji.gen.tr/patolojik-inceleme-yontemleri/> [Ziyaret Tarihi : 15 Nisan 2020]
- Anonim,2017. Erken Teşhis Hayat Kurtarır [Online] <https://www.saglik.gov.tr/Eklenti/8635,kanser-istatistikleridocx.docx?0> [Ziyaret Tarihi : 15 Nisan 2020]

- Atalay, M., & Çelik, E. (2017). Büyük Veri Analizinde Yapay Zekâ Ve Makine Öğrenmesi Uygulamaları-Artificial Intelligence and Machine Learning Applications in Big Data Analysis. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(22), 155-172.
- Bagdigen, M. E., & Bilgin, G. (2019). Detection and Grading of Breast Cancer via Spatial Features in Histopathological Images. *In 2019 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)* (pp. 1-4). IEEE.
- Bándi, P., Balkenhol, M., van Ginneken, B., van der Laak, J., & Litjens, G. (2019). Resolution-agnostic tissue segmentation in whole-slide histopathology images with convolutional neural networks. *PeerJ*, 7, e8242.
- Bedük, H., Bedük, M. S., Dirican, A., & Tuğlu, M. İ. (2019). Estimating Chemotherapy Side Effect in Histopathologically Diagnosed Patients Over 65 With Metastatic Breast Cancer Using Deep Learning. *In 2019 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (ASYU)* (pp. 1-6). IEEE.
- Benson, CC, Deepa, V., Lajish, VL, & Rajamani, K. (2016). Brain tumor segmentation from MR brain images using advanced fuzzy c-averaged clustering and watershed algorithm. *In the 2016 International Conference on Informatics, Communication and Informatics Advances (ICACCI)* (p.187-192).
- Bilgin, M. (2017). Gerçek Veri Setlerinde Klasik Makine Öğrenmesi Yöntemlerinin Performans Analizi. *Breast*, 2(9), 683.
- Cannon, R. L., Dave, J. V., & Bezdek, J. C. (1986). Efficient implementation of the fuzzy c-means clustering algorithms. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, (2), 248-255.
- Chaabane, S. B., Sayadi, M., Fnaiech, F., & Brassart, E. (2008). Color image segmentation using automatic thresholding and the fuzzy C-means techniques. *In MELECON 2008-The 14th IEEE Mediterranean Electrotechnical Conference* (pp. 857-861). IEEE.
- Çukur, H., & Bilgin, G. (2017). Detection of mitotic cells in multispectral histopathological images. *In 2017 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.
- Das, A., Nair, M. S., & Peter, S. D. (2020). Computer-aided histopathological image analysis techniques for automated nuclear atypia scoring of breast cancer: a review. *Journal of digital imaging*, 33(5), 1091-1121.
- de Bel, T., Hermsen, M., Kers, J., van der Laak, J., & Litjens, G. (2019). Stain-transforming cycle-consistent generative adversarial networks for improved segmentation of renal histopathology. *In International Conference on Medical Imaging with Deep Learning* (pp. 151-163). PMLR.

- de Bel, T., Hermesen, M., Smeets, B., Hilbrands, L., van der Laak, J., & Litjens, G. (2018). Automatic segmentation of histopathological slides of renal tissue using deep learning. *In Medical Imaging 2018: Digital Pathology* (Vol. 10581, p. 1058112). International Society for Optics and Photonics.
- Dursun, Ö. O., Toraman, S., & Türkoğlu, İ. Histopatolojik İmgelerin Sınıflandırılmasında Etkili Özellik Seçimi (2012). Efficient Feature Selection in the Classification of Histopathological Images. Elektrik - Elektronik ve Bilgisayar Mühendisliği Sempozyumu.
- Erzurum Alim,N.,2018.Türkiye’de ve Dünyada Kanser Epidemiyolojisi [Online] https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/sunular/ulusal_kanser_haftasi_2018/Dr._Dyt._Nural_Erzurum_Alim.pdf [Ziyaret Tarihi : 15 Nisan 2020]
- Felzenszwalb, P. F., & Huttenlocher, D. P. (2004). Efficient graph-based image segmentation. *International journal of computer vision*, 59(2), 167-181.
- Gandomkar, Z., Brennan, P. C., & Mello-Thoms, C. (2018). MuDeRN: Multi-category classification of breast histopathological image using deep residual networks. *Artificial intelligence in medicine*, 88, 14-24.
- Glas, A. S., Lijmer, J. G., Prins, M. H., Bonsel, G. J., & Bossuyt, P. M. (2003). The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *Journal of clinical epidemiology*, 56(11), 1129-1135.
- Gök, M., (2017). Makine Öğrenmesi Yöntemleri İle Akademik Başarının Tahmin Edilmesi. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji*, 5(3), 139-148.
- Gündüz, K., Albayrak, A., Bilgin, G., & Karşlıgil, M. E. (2018). Classification of tumor regions in histopathological images using convolutional neural networks. *In 2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.
- Hatipoğlu, N., & Bilgin, G. (2016). Feature extraction for histopathological images using Convolutional Neural Network. *In 2016 24th Signal Processing and Communication Application Conference (SIU)* (pp. 645-648). IEEE.
- Hatipoğlu, N., & Bilgin, G. (2015). Segmentation of histopathological images with Convolutional Neural Networks using Fourier features. *In 2015 23rd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 455-458). IEEE.
- Hou, X., Liu, J., Xu, B., Liu, B., Chen, X., Ilyas, M.& Qiu, G. (2019). Dual adaptive pyramid network for cross-stain histopathology image segmentation. *In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (pp. 101-109). Springer, Cham.

- Irshad, H., Montaser-Kouhsari, L., Waltz, G., Bucur, O., Nowak, J. A., Dong, F., ... & Beck, A. H. (2014). Crowdsourcing image annotation for nucleus detection and segmentation in computational pathology: evaluating experts, automated methods, and the crowd. In *Pacific symposium on biocomputing Co-chairs* (pp. 294-305).
- Kang, Q., Lao, Q., & Fevens, T. (2019). Nuclei segmentation in histopathological images using two-stage learning. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (pp. 703-711). Springer, Cham.
- Kanungo, T., Mount, DM, Netanyahu, NS, Piatko, CD, Silverman, R. & Wu, AY (2002). Etkili bir k-ortalamalı kümeleme algoritması: Analiz ve uygulama. Model analizi ve makine zekası üzerine IEEE işlemleri , 24 (7), 881-892.
- Kaynar, O., Arslan, H., Görmez, Y., & Işık, Y. E. (2018). Makine Öğrenmesi ve Öznitelik Seçim Yöntemleriyle Saldırı Tespiti. *Bilişim Teknolojileri Dergisi*, 11(2), 175-185.
- Kazdal, S., 2013, Beyin Tümörlerinin İleri Görüntü İşleme ve Örüntü Tanıma Teknikleri Kullanılarak Bilgisayar Destekli Tespiti, *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi.
- Krinidis, S., & Chatzis, V. (2010). A robust fuzzy local information C-means clustering algorithm. *IEEE transactions on image processing*, 19(5), 1328-1337.
- Krithiga, R., & Geetha, P. (2020). Breast cancer detection, segmentation and classification on histopathology images analysis: a systematic review. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 1-13.
- Kurmi, Y., Chaurasia, V., & Kapoor, N. (2020). Design of a histopathology image segmentation algorithm for CAD of cancer. *Optik*, 218, 164636.
- Levinshtein, A., Stere, A., Kutulakos, K. N., Fleet, D. J., Dickinson, S. J., & Siddiqi, K. (2009). Turbopixels: Fast superpixels using geometric flows. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 31(12), 2290-2297.
- Li, B., Niessen, W. J., Klein, S., de Groot, M., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., & Bron, E. E. (2019). A hybrid deep learning framework for integrated segmentation and registration: Evaluation on longitudinal white matter tract changes. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (pp. 645-653). Springer, Cham.
- Li, J., Speier, W., Ho, K. C., Sarma, K. V., Gertych, A., Knudsen, B. S., & Arnold, C. W. (2018). An EM-based semi-supervised deep learning approach for semantic segmentation of histopathological images from radical prostatectomies. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 69, 125-133.
- Likas, A., Vlassis, N., & Verbeek, J. J. (2003). The global k-means clustering algorithm. *Pattern recognition*, 36(2), 451-461.
- Liu, M. Y., Tuzel, O., Ramalingam, S., & Chellappa, R. (2011). Entropy rate superpixel segmentation. In *CVPR 2011* (pp. 2097-2104). IEEE.

- Machairas, V., Decencière, E., & Walter, T. (2014). Waterpixels: Superpixels based on the watershed transformation. In 2014 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP) (pp. 4343-4347). IEEE.
- Moore, A. P., Prince, S. J., Warrell, J., Mohammed, U., & Jones, G. (2008). Superpixel lattices. In 2008 IEEE conference on computer vision and pattern recognition (pp. 1-8). IEEE.
- Naylor, P., Laé, M., Reyat, F., & Walter, T. (2018). Segmentation of nuclei in histopathology images by deep regression of the distance map. *IEEE transactions on medical imaging*, 38(2), 448-459.
- Oda, H., Roth, H. R., Chiba, K., Sokolić, J., Kitasaka, T., Oda, M., ... & Mori, K. (2018). BESNet: boundary-enhanced segmentation of cells in histopathological images. In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (pp. 228-236). Springer, Cham.
- Ogunwobi, O. O., Harricharran, T., Huaman, J., Galuza, A., Odumuwaun, O., Tan, Y., ... & Nguyen, M. T. (2019). Mechanisms of hepatocellular carcinoma progression. *World journal of gastroenterology*, 25(19), 2279.
- Okur, S., 2015, Görüntü İşleme Yöntemleri Kullanılarak Gözdeki Damarların Tespit Edilmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi.
- Osman, F. M., & Yap, M. H. (2020). Adjusted Quick Shift Phase Preserving Dynamic Range Compression method for breast lesions segmentation. *Informatics in Medicine Unlocked*, 100344.
- Ozer, H. S., Demir, C., & Bilgin, G. (2019). Classification of Cell Types on Histopathological Images Using Local Binary Patterns. In 2019 Medical Technologies Congress (TıpTekno) (pp. 1-4). IEEE.
- Öztürk, Ş., & Akdemir, B. (2019). Cell-type based semantic segmentation of histopathological images using deep convolutional neural networks. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 29(3), 234-246.
- Qin, W., Wu, J., Han, F., Yuan, Y., Zhao, W., Ibragimov, B., ... & Xing, L. (2018). Superpixel-based and boundary-sensitive convolutional neural network for automated liver segmentation. *Physics in Medicine & Biology*, 63(9), 095017.
- Qu, H., Wu, P., Huang, Q., Yi, J., Riedlinger, G. M., De, S., & Metaxas, D. N. (2019). Weakly supervised deep nuclei segmentation using points annotation in histopathology images. In International Conference on Medical Imaging with Deep Learning (pp. 390-400). PMLR.
- Rączkowski, Ł., Możejko, M., Zambonelli, J., & Szczurek, E. (2019). ARA: accurate, reliable and active histopathological image classification framework with Bayesian deep learning. *Scientific reports*, 9(1), 1-12.

- Roerdink, J. B., & Meijster, A. (2000). The watershed transform: Definitions, algorithms and parallelization strategies. *Fundamenta informaticae*, 41(1, 2), 187-228.
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention* (pp. 234-241). Springer, Cham.
- Sağbaşı, E. A., & Ballı, S. (2016). Akıllı telefon algılayıcıları ve makine öğrenmesi kullanılarak ulaşım türü tespiti. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 22(5), 376-383.
- Schönberger, J., Siqueira A., Mueller A., Gouillart E., Lee G., Harfouche M., Warner J., Iglesias J.N., Grüter L., Corvellec M., Fezzani R., Boulogne F., Panfilov E., & Walt S., (2014)
- Sun, C., Li, C., Zhang, J., Rahaman, M. M., Ai, S., Chen, H., ... & Jiang, T. (2020). Gastric histopathology image segmentation using a hierarchical conditional random field. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 40(4), 1535-1555.
- Tomasi, C., & Manduchi, R. (1998). Bilateral filtering for gray and color images. In *Sixth international conference on computer vision* (IEEE Cat. No. 98CH36271) (pp. 839-846). IEEE.
- Tripathy, B. K., Basu, A., & Govil, S. (2014). Image segmentation using spatial intuitionistic fuzzy C means clustering. In *2014 IEEE International Conference on Computational Intelligence and Computing Research* (pp. 1-5). IEEE.
- Turan, S., & Bilgin, G. (2019). Semantic nuclei segmentation with deep learning on breast pathology images. In *2019 Scientific Meeting on Electrical-Electronics & Biomedical Engineering and Computer Science (EBBT)* (pp. 1-4). IEEE
- Vu, Q. D., & Kwak, J. T. (2019). A dense multi-path decoder for tissue segmentation in histopathology images. *Computer methods and programs in biomedicine*, 173, 119-129.
- Wahab, N., Khan, A., & Lee, Y. S. (2019). Transfer learning based deep CNN for segmentation and detection of mitoses in breast cancer histopathological images. *Microscopy*, 68(3), 216-233.
- Wang, W., Xiang, D., Ban, Y., Zhang, J., & Wan, J. (2017). Superpixel segmentation of polarimetric SAR images based on integrated distance measure and entropy rate method. *IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing*, 10(9), 4045-4058.
- Xie, X., Li, Y., Zhang, M., & Shen, L. (2018). Robust segmentation of nucleus in histopathology images via mask R-CNN. In *International Miccai Brainlesion Workshop* (pp. 428-436). Springer, Cham.

- Xu, G., Song, Z., Sun, Z., Ku, C., Yang, Z., Liu, C., ... & Xu, W. (2019). Camel: A weakly supervised learning framework for histopathology image segmentation. In Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (pp. 10682-10691).
- Yaman, K., Sarucan, A., Mehmet, A. T. A. K., & Aktürk, N. (2001). Dinamik çizelgeleme için görüntü işleme ve arıma modelleri yardımıyla veri hazırlama. Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi, 16(1), 19-40.
- Yao, L., & Muhammad, S. (2019). A novel technique for analysing histogram equalized medical images using superpixels. Computer Assisted Surgery, 24(sup1), 53-61.
- Zhang, S., Ma, Z., Zhang, G., Lei, T., Zhang, R., & Cui, Y. (2020). Semantic Image Segmentation with Deep Convolutional Neural Networks and Quick Shift. Symmetry, 12(3), 427.
- Zhu, Y., Luo, K., Ma, C., Liu, Q., & Jin, B. (2018). Superpixel segmentation based synthetic classifications with clear boundary information for a legged robot. Sensors, 18(9), 2808.