

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE
TÜMÖR BÖLÜTLENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Zehra BOZDAĞ

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammed Fatih TALU

OCAK 2021

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE
TÜMÖR BÖLÜTLENMESİ**

DOKTORA TEZİ

**Zehra BOZDAĞ
(23613190102)**

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammed Fatih TALU

OCAK 2021

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemedi beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Muhammed Fatih Talu'ya;

Tez çalışması süresince değerli görüşleriyle tezime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Karcı ve Doç. Dr. Adnan Fatih Kocamaz hocalarıma ve bana destek olan Anabilim Dalındaki tüm değerli hocalarıma;

Görev yaptığım üniversitede bulunduğum birimdeki iş yoğunluğuna rağmen doktora çalışması yapmamda bana maddi ve manevi her türlü destek veren tüm akademisyen arkadaşlarıma;

Ayrıca tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu çalışmalarım süresince de benden her türlü desteklerini esirgemeyen babama, kıymetli abim Remzi BOZDAĞ'a ve aileme çok teşekkür ederim.

Kalbimde bir ömür yaşayacak sevgili annem, seni gururlandırmaya devam edeceğim.

Zehra BOZDAĞ

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum ‘‘Histopatolojik Görüntülerde Tümör Bölütlenmesi’’ başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Zehra BOZDAĞ



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Patoloji.....	2
1.2 Tüm Slayt Görüntüleme.....	5
1.3 Histopatoloji İçin Bilgisayar Destekli Tanı	6
1.4 Tezin Amaç ve Hedefleri.....	7
1.5 Tezde Sunulan Bilimsel Katkıları	7
1.6 Tezin Organizasyonu	2
2. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERLE YAPILAN ÇALIŞMALAR	9
2.1 Çalışmaların Gruplandırılması	9
2.2 Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler	10
2.3 Bölütleme Çalışmaları	12
2.3.1 Geleneksel tekniklerle bölütleme	13
2.3.2 Evrişimsel ağlarla bölütleme	14
2.3.3 TSG kullanılarak bölütleme	15
2.3.4 Bölütleme veri kümesi: CAMELYON16	16
2.3.5 Değerlendirme ölçütleri	18
3. KANSERLİ BÖLGE TESPİTİNDE KULLANILAN YAKLAŞIMLAR ...	20
3.1 Faster RCNN.....	20
3.2 Mask RCNN.....	24
3.3 HMS&MIT Yöntemi	26
3.4 Camelyon16 Deneysel Çalışması	27
3.4.1 Camelyon16 değerlendirme ölçütleri.....	27
3.4.2 Veri kümelerinin oluşturulması	29
3.4.3 Bölütleme sonuçları	31
4. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLENMESİ	
İÇİN YEREL-OLMAYAN AĞ MODELİ.....	35
4.1 Önerilen Bölütleme Mimarisi (NonLocSeg).....	37
4.1.1 Sınır keskinleştirme modülü.....	39
4.1.2 Global evrişimli ağ	40
4.1.3 Yerel-olmayan ağ modül.....	40
4.1.4 Asimetrik piramit yerel olmayan blok	42
4.1.5 Piramitsel özelliklerin kullanılması	44
4.1.6 Derin denetim tekniği	44
4.2 Deneysel Çalışmalar	45
4.2.1 Mimari Parametreleri	45
4.2.2 Eğitim ve test sonuçları.....	45
5. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLENMESİ	
İÇİN ÇOK ÖLÇEKLİ ARTIK MODEL	49
5.1 Önerilen Bölütleme Mimarisi (MSRSegNet)	50
5.1.1 Atrous uzaysal piramit ortaklama.....	51
5.1.2 Çok ölçekli artık modül.....	52

5.2 Deneysel Çalışmalar.....	55
5.2.1 Mimari parametreleri.....	55
5.2.2 Eğitim ve test sonuçlar	55
6. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLENMESİ	
İÇİN PİRAMİDAL KONUM DİKKAT MODELİ	61
6.1 Önerilen Bölütleme Mimarisi (PAMSegNet).....	63
6.1.1 Konum dikkat modülü.....	64
6.2 Deneysel Çalışmalar.....	65
6.2.1 Mimari parametreleri.....	65
6.2.2 Eğitim ve test sonuçları	66
7. SONUÇLAR.....	69
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	84



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 : CAMELYON16 veri kümesi.....	16
Çizelge 3.1 : TSG'nün farklı çözünürlük seviyelerinde elde edilen doku görüntüleri.....	29
Çizelge 3.2 : TSG'nün 3. seviyesinin farklı boyutlarda elde edilen görüntü örnekleri.....	31
Çizelge 3.3 : TSG'sünün farklı çözünürlük seviyeleri kullanılarak oluşturulan veri kümelerinin sonuçları	32
Çizelge 3.4 : Çözünürlük boyutlarına göre değerlendirme sonuçları.....	32
Çizelge 3.5 : Slayt Tabanlı değerlendirme sonuçları.....	33
Çizelge 3.6 : Lezyon Tabanlı değerlendirme sonuçları	33
Çizelge 3.7 : Bir tane TSG sonucu elde etmek için harcanan ortalama süre	33
Çizelge 4.1 : Ölçeklerin öznitelik harita boyutları	38
Çizelge 4.2 : NLM ve APNB modüllerinin doğruluk ve yürütme süresi üzerindeki etkileri.....	46
Çizelge 4.3 : Bölütleme ağlarının sonuçları.....	46
Çizelge 4.4 : Ağların yürütme süreleri ve parametre sayıları	47
Çizelge 5.1 : Deneysel ağlar	56
Çizelge 5.2 : Deneysel ağ sonuçları	56
Çizelge 5.3 : Önerilen ağ üzerindeki ASPP elemanın etkisi.....	56
Çizelge 5.4 : Ağ üzerinde seyreltme tekniğinin uygulanması.	57
Çizelge 5.5 : Önerilen ağ ve güncel bölütleme ağlarının sonuçları.....	57
Çizelge 5.6 : Ağların yürütme süresi ve parametre sayıları.....	57
Çizelge 6.1 : Öznitelik çıkarma işlem bloğu.....	64
Çizelge 6.2 : Önerilen ağın deneysel çalışma sonuçları	66
Çizelge 6.3 : Histopatolojik görüntüleri bölütleme performansları	67
Çizelge 6.4 : Ağlarının bir görüntü için ortalama yürütme süresi ve parametre sayıları	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 : Meme çevresine yerleşmiş lenf düğümleri ve lenf damarları gösterilmektedir... 2	2
Şekil 1.2 : H&E boyalı doku örnekleri..... 4	4
Şekil 1.3 : TSG piramit yapısı [10]..... 5	5
Şekil 2.1 : Histopatolojik görüntülerin yapay öğrenme teknikleriyle analiz aşamaları (sol) yapay sinir ağları, (sağ) derin öğrenme..... 11	11
Şekil 2.2 : TSG tümör bölütlenme yöntemi..... 16	16
Şekil 2.3 : Camelyon16'daki örnek bir TSG ve maskesi 17	17
Şekil 2.4 : Veri kümesi için görüntü oluşturma..... 18	18
Şekil 3.1 : Faster RCNN yapısı..... 20	20
Şekil 3.2 : Ağ bileşeni 21	21
Şekil 3.3 : Bağlantı kutuları..... 22	22
Şekil 3.4 : Mask RCNN yapısı 24	24
Şekil 3.5 : RoIAlign yöntemi..... 25	25
Şekil 3.6 : HMS&MIT yöntem adımları 27	27
Şekil 3.7 : Örnek histopatolojik görüntülerin HMS&MIT ve MaskRCNN yöntemleriyle bölütlenmesi..... 34	34
Şekil 4.1 : Histopatolojik doku örnekleri 35	35
Şekil 4.2 : Pikselin yerel ve global komşulukları (a) P pikseli, (b) yerel komşuluk, (c) global komşuluk, (d) yerel ve global komşuluklar 36	36
Şekil 4.3 : Önerilen hibrit bölütleme ağı (NonLocSeg) 38	38
Şekil 4.4 : SKM yapısı [74]..... 39	39
Şekil 4.5 : GCN modül yapısı [74] 40	40
Şekil 4.6 : Standard yerel-olmayan blok yapısı [101]..... 42	42
Şekil 4.7 : APNB yapısı [102]..... 43	43
Şekil 4.8 : SPP yapısı [106]..... 44	44
Şekil 4.9 : Histopatolojik görüntüler, referans görüntüler ve mimari sonuçları (DeepLabv3+, SegNet ve NonLocalSeg)..... 48	48
Şekil 5.1 : Önerilen hibrit bölütleme ağı (MSRSegNet) 50	50
Şekil 5.2 : Evrişim çeşitleri (a) genişleyen evrişim, (b) standart evrişim 52	52
Şekil 5.3 : ASPP yapısı [117] 52	52
Şekil 5.4 : MSRM yapısı [116]..... 54	54
Şekil 5.5 : Histopatolojik görüntü bölütleme sonuçları (a) örnek görüntü, (b) referans, (c) Deeplabv3+, ve (d) MSRSegNet 59	59
Şekil 5.6 : Histopatolojik görüntüler, referans görüntüler ve mimari sonuçları (DeepLabv3+, MSRSegNet)..... 60	60
Şekil 6.1 : Önerilen hibrit bölütleme ağı (PAMSegNet)..... 63	63
Şekil 6.2 : Konumsal dikkat modülü (KDM) [123]..... 65	65
Şekil 6.3 : Histopatolojik görüntüler, referans görüntüler ve mimari sonuçları (DeepLabv3+, SegNet, PAMSegNet) 68	68

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

b^1, b^2, b^3	: Bias değerleri
γ	: Aę parametreleri
$\omega^1, \omega^2, \omega^3$: Aę ağırlıkları
σ	: Aktivasyon fonksiyonu
AE	: Otomatik kodlayıcı (Auto-encoder)
APNB	: Asimetrik Piramidal Yerel-Olmayan blok (Asymmetric Pyramid Non-local Block)
ASPP	: Atrous Uzaysal Piramit Ortaklama (Atrous Spatial Pyramid Pooling)
AUC	: Eğrinin altında kalan alan (Area Under Curve)
BDT	: Bilgisayar Destekli Tanı
BCE	: İkili Çapraz Entropi (Binary Cross-Entropy)
DESA	: Derin Evrişimli Sinir Ağları
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVM	: Destek Vektör Makinaları
Faster RCNN	: Daha hızlı bölge tabanlı evrişimli sinir ağı (Faster Region-Based Convolutional Neural Network)
FROC	: Serbest Alıcı Çalışma Karakteristiği (Free-Receiver Operating Characteristic)
GCN	: Global Evrişimsel Aę (Global Convolutional Network)
GLCM	: Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi (Gray Level Co-occurrence Matrix)
GP	: Gerçek Pozitif
GRLM	: Graf çalışma uzunluğu matrisi (Graph Run Length Matrix)
H&E	: Hematoksilen & Eozin
HNM	: Sert Negatif Madenciliği (Hard Negative Mining)
IoU	: Kesişimin birleşime üzerine oranı (Intersection over Unit),
ISBI	: International Symposium on Biomedical Image
KaDM	: Kanal Dikkat Modülü
KDM	: Konum Dikkat Modülü
LBP	: Yerel İkili Örüntü (Local Binary Pattern)
LSTM	: Uzun Kısa Süreli Bellek (Long Short Term Memory)
mAP	: Ortalama Hassasiyetlerin Ortalaması (Mean Average Precision)
Mask-RCNN	: Mask Bölge Tabanlı Evrişimli Sinir Ağı (Mask Region-Based Convolutional Neural Network)
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MSRM	: Çok Ölçekli Artık Modül (Multi-Scale Residual Module)

NLM	: Yerel Olmayan Modül (Non-Local Module)
NLP	: Doğal Dil İşlemesi (Natural Language Processing)
PA	: Piksel Doğruluğu (Pixel Accuracy)
RAM	: Rastgele Erişimli Bellek (Random Access Memory)
RBM	: Kısıtlı Boltzmann Makinesi (Restricted Boltzmann Machine)
ReLU	: Düzeltilmiş Doğrusal Birim (Rectified Linear Unit)
RNN	: Tekrarlayan Sinir Ağları (Recurrent Neural Networks)
RO	: Rassal Orman
ROC	: Bir Alıcı İşlem Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)
RPN	: Bölge Öneri Ağı (Region Proposal Network)
SGD	: Stokastik Gradyan İnişi (Stochastic Gradient Descent)
SKM	: Sınır Keskinleştirme Modülü
SPP	: Uzaysal Piramit Ortaklama (Spatial Pyramid Pooling)
TEA	: Tam Evrişimli Ağ
TN	: Gerçek Negatif
TSG	: Tüm Slayt Görüntüsü
YN	: Yanlış Negatif
YP	: Yanlış Pozitif
YSA	: Yapay Sinir Ağları

ÖZET

Doktora Tezi

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE TÜMÖR BÖLÜTLENMESİ

Zehra BOZDAĞ

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

84+XII sayfa

2020

Danışman: Doç. Dr. Muhammed Fatih TALU

Histopatolojik Görüntü bölütlenme alanı doygun bir literatüre sahipken, Evrişimsel Sinir Ağlarının (ESA) hayatımıza girmesi, motorize mikroskoplarla hasta doku yüzeylerinin yüksek çözünürlükte Tüm Slayt Görüntülerinin (TSG) elde edilmesi ve kanser enstitüleri tarafından etiketlenmiş büyük veri kümelerinin açık erişime sunulması, araştırmacıları klasik bölütleme algoritmalarından çok daha doğru sonuçlar üretebilen güncel ESA mimarilerini keşfetmeye sevk etmiştir. Meme lenf düğümlerinde meydana gelen kanserli dokuların doğru tespiti, hastalığın hangi evrede olduğunun belirlenmesinde ve uygun tedavi yönteminin planlanmasında önemli rol oynamaktadır. Ancak hastanın lenf düğümlerinden alınan doku örneklerinin boyama prosedürlerindeki farklılıklar, görüntüleme cihazının ve çekim formatının farklı oluşu, dokunun çok farklı şekil, renk ve yapıya sahip olması gibi zorluklar bölütleme işlemini zorlaştırmaktadır.

Mevcut ESA mimarileri (Faster RCNN ve Mask RCNN) nesne tespit ve bölütlenmesinde büyük başarı göstermiştir. ESA'ların ana fikri evrişim ve ortaklama katmanlarını kullanarak görüntüdeki genel desenleri (ayırt edici özellikleri) aşamalı olarak ortaya çıkarmaktır. Evrişim katmanları, yerel filtre sonuçlarını birleştirerek gösterim kabiliyeti yüksek öznetelikler üretmeyi amaçlar. Ortaklama katmanı üretilen öznetelikleri özetleyerek veri boyutunun küçülmesini sağlar. Her iki katmanın yerel görüntü alanlarında çalıştığı görülmektedir. Yerel bağlama odaklanan bu mimariler görüntüdeki global bağlam bilgisini yeterince kullanamaz. Bu tez çalışmasında, histopatolojik görüntülerin bölütlenmesinde yerel ve global bağlam bilgilerini birlikte kullanabilen hibrit ESA mimarileri geliştirilmiştir.

ESA mimarilerine global bağlamı yakalayabilme kabiliyetini kazandırabilmek için yerel-olmayan ağ (non-local network) modülü kullanılmıştır. Bu modül çok ölçekli ağ modeliyle birleştirilerek, düşük parametre uzayına sahip bir bölütleme mimarisi geliştirilmiştir. Bu mimariye, görüntüdeki nesnelerin sınır hatlarında iyileştirmeyi sağlayan sınır keskinleştirme modülü eklenmiş ve maliyet hesaplamasında derin denetim tekniğinin (orta katman çıktılarının maliyet fonksiyonuna dahil edilmesi) kullanımı sağlanmıştır. Önerilen hibrit mimarinin başarımı birçok farklı deneysel çalışmayla test edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, mevcut ESA mimarileriyle elde edilen bölütleme sonuçlarına önerilen mimariyle daha hızlı ulaşılabildiği görülmüştür.

Diğer bir çalışma, çözünürlük artırmak amacıyla geliştirilen çok ölçekli artık blok (Multi-Scale Residual Block, MSRB) yaklaşımının bölütleme probleminde kullanılmasını

içermektedir. MSRB mimarisi iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım girdinin çok ölçekli özelliklerini elde ederken, ikinci kısım artık öznetelik haritasını üretmektedir. Her iki özneteliğin birleşimiyle yüksek çözünürlükte görüntüler üretilebilmektedir. Bu kabiliyetin bölütleme mimarisine entegrasyonu aşamasında ilk olarak bölütleme için uygun çekirdek (kernel) boyutu tespiti yapılmıştır. Belirlenen çekirdek boyutlu mimariye Atrous Uzaysal Piramit Ortaklama (Atrous Spatial Pyramid Pooling, ASPP) modülünün etkisi araştırılmıştır. Düşük hiperparametre sayısına sahip mimarinin yüksek bölütleme başarımı sergilediğini *mIoU* ölçütü incelenerek görülmüştür.

Son olarak dikkat mekanizmalarının bölütleme doğruluğu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Geliştirilen bölütleme mimarileri çok ölçekli bir yapıya sahip olduğu için dikkat mekanizmaları her ölçeğe ayrı uygulanmıştır. Böylece mimari tarafından elde edilen yerel ve global bağlam bilgilerinde odaklanılacak bölgenin vurgulanması, arka planın baskınlaştırılması sağlanarak belirli bir bölgeye dikkatin çekilmesi sağlanmıştır. Önceki mimarilerde olduğu gibi parametre uzayının düşük tutulmasıyla bölütleme işleminin hızlı olması hedeflenmiştir. Elde edilen başarımların mevcut bölütleme mimarileriyle kıyaslanmıştır.

Sonuç olarak, meme kanseri tespiti alanında histopatolojik görüntülerin daha hızlı ve daha doğru bölütlenmesi için literatüre üç farklı mimari kazandırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Derin Öğrenme, Evrişimsel Sinir Ağları, Görüntü Bölütleme, Histopatolojik Görüntü Bölütleme, Tüm-Slayt Görüntüsü, Yerel-Olmayan Ağ, Dikkat Mekanizması.

ABSTRACT

Phd. Thesis

TUMOR SEGMENTATION IN HISTOPATHOLOGICAL IMAGES

Zehra BOZDAĞ

Inonu University
Institute of Science
Department of Computer Science

84+XII page

2020

Supervisor: Doç. Dr. Muhammed Fatih TALU

While the histopathological image segmentation area has a rich literature, the introduction of Convolutional Neural Networks (CNN) into our lives, obtaining high-resolution Whole Slide Images (WSI) of patient tissue surfaces with motorized microscopes, and presenting large data sets labeled by cancer institutes to open access, researchers have more. It has led them to discover current ESA architectures which can produce more accurate results. The correct detection of cancerous tissues in the breast lymph nodes plays an important role in determining the stage of the disease and planning the appropriate treatment method. However, difficulties such as the differences in the staining procedures of the tissue samples taken from the lymph nodes of the patient, the different imaging device and imaging format, and the very different shapes, colors and structures of the tissue make the segmentation process difficult.

Existing CNN architectures (Faster RCNN and Mask RCNN) have shown great success in object detection and segmentation. The main idea of CNNs is to reveal the general patterns (distinctive features) in the image gradually by using the convolution and pooling layers. Convolution layers combine local filter results to produce features with high display capability. The partnership layer provides a reduction in the size of the data by summarizing the generated attributes. Both layers seem to work in local image areas. These architectures that focus on local context cannot adequately use the global context information in the image. In this thesis, hybrid CNN architectures have been developed which can use local and global context information together in segmentation of histopathological images.

A non-local network module has been used to provide CNN architectures with the ability to capture the global context. This module is combined with a multi-scale network model, and a segmentation architecture with a low parameter space has been developed. The boundary sharpening (boundary-aware) module has been added to this architecture, which provides improvement in the boundary lines of the objects in the image, and the use of deep control technique (including middle layer outputs in the cost function) is provided in cost calculation. The performance of the proposed hybrid architecture has been tested in many different experimental studies. As a result of the experimental studies, it has been observed that the segmentation results obtained with the existing CNN architectures can be reached faster with the proposed architecture.

Another study involves the use of the Multi-Scale Residual Block (MSRB) approach developed to increase the resolution in the segmentation problem. MSRB architecture consists of two parts. While the first part obtains the multi-scale properties of the input, the second part produces the residual feature map. High resolution images can be produced with the combination of both features. At the stage of integrating this capability into the segmentation architecture, firstly, the kernel size suitable for segmentation was determined. The effect of the Atrous Spatial Pyramid Pooling (ASPP) module on the determined kernel-sized architecture has been investigated. It has been observed by examining the *mIoU* metric that the architecture with a low number of hyperparameters exhibits high segmentation performance.

Finally, the effect of attention mechanisms on segmentation accuracy has been examined. Since the segmentation architectures developed have a multi-scale structure, attention mechanisms have been applied to each scale separately. Thus, the emphasis of the region to be focused on in the local and global context information obtained by the architecture, and the dominance of the background was provided to draw attention to a specific region. As in previous architectures, it is aimed to make the segmentation process fast by keeping the parameter space low. The performance results obtained are compared with existing segmentation architectures.

As a result, three different architectures have been added to the literature for faster and more accurate segmentation of histopathological images in the field of breast cancer detection.

Keywords: Deep learning, Convolutional Neural Networks, Image Segmentation, Histopathological Image Segmentation, Whole-slayt Image, Non-local Network, Attention Mechanism

1. GİRİŞ

Meme kanseri, dünya çapında kanserden dolayı ölüm oranlarının en yükseğine (100.000'de 13) sahiptir [1]. Kadınlarda görülen kanserlerin %25'i meme kanseridir [2]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre dünyada yaklaşık 2,1 milyon kadın bu hastalıktan etkilenmektedir. Türkiye, meme kanserinin en çok görüldüğü ülkeler sıralamasında ilk 20'nin dışında kalmasına rağmen Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2014 yılı verilerine göre teşhis edilen kanser türleri arasında 25.5 ile meme kanseri ilk sırada yer almaktadır [3]. Meme kanseri, süt bezleri veya sütü meme başına kadar aktaran süt kanallarını döşeyen hücrelerin arasında kontrolsüz bir şekilde çoğalan tümöral oluşumdur.

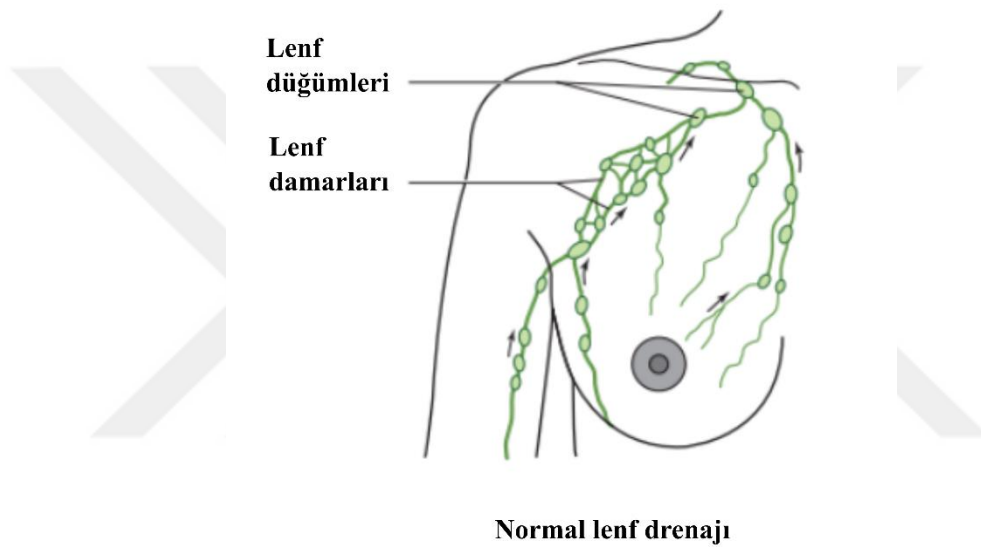
Meme kanserinin erken teşhisi, tümörün kan ve lenf yolu ile diğer organlara yayılmadan tanının konmasıdır. Hastalığın erken teşhisi tedavideki başarı oranını yükselttiği ve ölüm oranlarını düşürmesi bakımından oldukça önemlidir [4]. Tedavi süreci genellikle kişinin sağlığındaki değişimi farketmesi ve doktora başvurmasıyla başlar. Meme kanseri hastalığındaki risk faktörleri aşağıda listelenmektedir:

- Kadın olmak.
- Yaş ilerledikçe görülme riski artar.
- Genetik yatkınlık.
- Beyaz tenli kadınlar, esmer tenli kadınlara göre daha fazla risk altındadır.
- Stres, alkol ve sigara riski artırmaktadır.

Meme kanserinin birçok türü bulunmaktadır. Genellikle iki ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar duktal karsinom ve lobüler karsinomadır. Duktal karsinom, meme süt kanallarını döşeyen hücrelerde meydana gelmektedir. Lobüler karsinom ise süt bezlerinde bulunan hücrelerde meydana gelmektedir. Yayılım göstermeyen kanser türü non-invaziv/in situ, yayılım gösteren türü ise invaziv olarak adlandırılmaktadır.

Hastalığın teşhis süreci ilk olarak mamografi ve ultrason görüntüleme teknikleri kullanılarak başlamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging, MRI) yüksek riskli kadınlarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır [5], [6]. Bu

yöntemler hastalığın tespitinde kullanılan birincil tekniklerdir ve hiçbiri yüzde yüz doğruluk vermez. Şayet şüpheli bir doku veya tümör varsa teşhisi doğrulamak için hastaya biyopsi uygulanır. Alınan dokuyla beraber hastalığın yayılımını takip etmek için hastanın meme çevresinde bulunan lenf düğümleride alınır. Lenf düğümleri lenfatik sistemin parçası olan küçük, yuvarlak doku kümeleridir. Lenf düğümleri belirli bir vücut bölgesinden gelen lenf sıvısının filtre edilmesinden sorumludurlar. Gruplar halinde her organ veya vücut bölgesi içinde bulunurlar. Cerrahi yöntemle alınan meme lenf düğümleri incelenmesi için patolojiye gönderilir. Şekil 1.1’de meme çevresindeki lenf düğümleri ve lenf damarları gösterilmektedir [7].



Şekil 1.1 : Meme çevresine yerleşmiş lenf düğümleri ve lenf damarları gösterilmektedir

1.1 Tezin Organizasyonu

Tez çalışmasının birinci bölümünde, tez hakkında temel bilgiler verilmiştir. Diğer bölümlerin organizasyonu aşağıda sunulmuştur:

Bölüm 2’de, meme lenf düğüm H&E histolojik boyanmış görüntüleri kullanılarak yapılan çalışmaların geniş bir literatür taraması yapılarak uygulanan yöntemler hakkında bilgi verilmiştir.

Bölüm 3’te, görüntüde nesne tespit (Faster RCNN) ve bölütleme (Mask RCNN) derin öğrenme mimarileri kullanılarak TSG’lerinde tümör tespit ve bölütleme çalışması yapılmıştır.

Bölüm 4’de, NLN modülü çok ölçekli derin öğrenme mimarisi kullanarak bölütleme yapan özgün bir hibrit ağ sunulmaktadır.

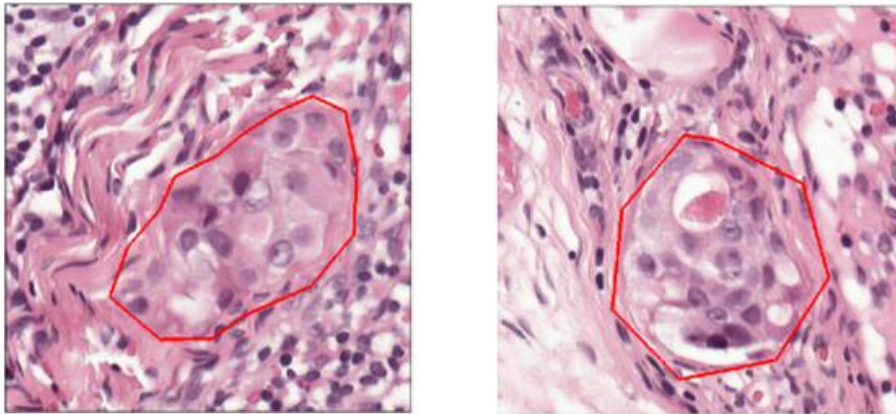
Bölüm 5’te, görüntünün yerel bağlamlarını elde etmek için görüntü çözünürlüğünü artırmak için geliştirilen MSRB, bölütleme işlemi yapmak için geliştirilen derin öğrenme ağına entegre edilerek özgün bir hibrit bölütleme ağ sunulmaktadır.

Bölüm 6’da, dikkat mekanizması çok ölçekli derin öğrenme ağ mimarisi ile entegre edilerek düşük parametre uzayına sahip özgün hibrit bölütleme ağı tanıtılmıştır.

Bölüm 7’de, tezin temel katkılarını ve bulgularını özetlemekte ve çalışmanın sonuçlarını detaylı olarak tartışmaktadır. Ayrıca, bölüm tezele ilgili nihai sonuçlar çıkarmakta ve gelecekteki araştırma fırsatları ana hatlarıyla ortaya konmaktadır.

1.2 Patoloji

Kanser teşhis doğruluğu ve uygun tedavi sürecinin başlatılması oldukça önemlidir. Hastalığın teşhisi için yaygın olarak kullanılan yöntem, meme doku kesitlerinin mikroskop altında dikkatli bir şekilde patolog tarafından incelenmesidir. Doku kesitlerinin hazırlanması için bir takım özel prosedürler uygulanmaktadır. İlk adım olarak, incelenme için vücuttan çıkarılan dokunun toplanması gerekmektedir. Dokunun korunması için sabitleştirici (fiksasyon) uygulanır. Tespit işleminde dokuyu olabildiğince hızlı ve bozmadan stabil hale getirilmesi gerekmektedir. Bir sonraki adımda dokular parafinizasyon işlemine tabi tutulur. Parafin özelliğine bağlı olarak 58-65 °C sıcaklıkta doku parafin içinde en az 2 saat bekletilir. Mikrotom olarak adlandırılan dilimleyici alet kullanılarak içerisinde doku bulunan parafin blok dilimlenir. Çok ince olan bu dilimler (3-5 µm) cam slaytlar (lam) üzerine monte edilir. Son olarak farklı doku yapılarını ve hücresel özellikleri vurgulamak için doku kesitleri boyanmaktadır. Bu işlemlerin tamamı patoloji laboratuvarlarında yapılmaktadır. Bütün işlemler bittikten sonra patologlar tarafından örneklerin değerlendirmesi gerekmektedir. Doku hazırlanması sürecinde en önemli adım boyamadır. Çünkü doku hücreleri renksiz ve transparandır. Doku birleşimlerin birbirinde açık bir şekilde ayrılması boyama işlemi ile gerçekleşmektedir. Histolojide en sık kullanılan Hematoksilen & Eozin (H&E) boya bu işlem için kullanılmaktadır. Hematoksilen hücrelilerin çekirdekleri mavi, Eozin ise sitoplazma olarak adlandırılan ve çekirdeği saran kısımları kırmızı-pembe renklerle boyar. Şekil 1.2’de H&E boyalı doku örnekleri gösterilmektedir. Tümörlü bölge kırmızı çerçeve içine alınmıştır.



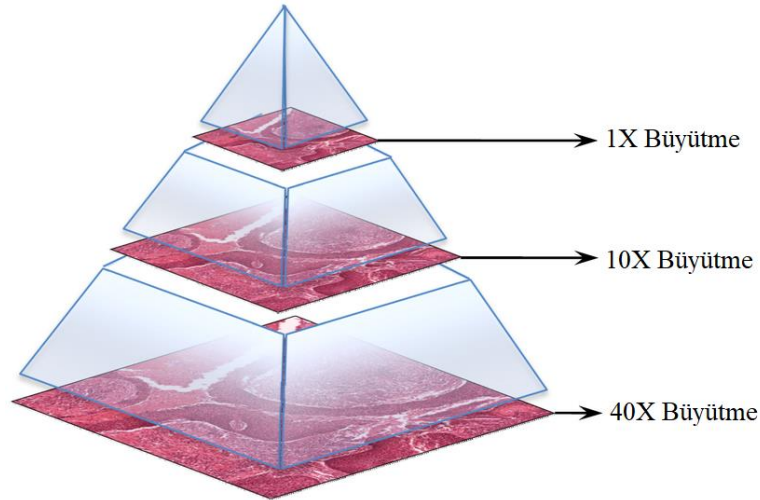
Şekil 1.2 : H&E boyalı doku örnekleri

Meme dokularının histopatolojik analizi H&E boyalı örneklerin dikkatli bir şekilde incelenmesi ile başlar. Patologlar hastalığı sınıflandırılmasında çekirdeklerin morfometrik özelliklerini, hücre ve doku bezlerinin modellerini incelerler. Doku inceleme işlemi zahmetli ve zaman alıcıdır. Aynı zamanda zordur, çünkü farklı patolojik kriterler, patologlar arasında bile bazen fikir farklılıklarına neden olmaktadır.

1.3 Tüm Slayt Görüntüleme

Son yıllarda, histopatolojik doku içeren slaytlar özel tarayıcılar (dijital slayt tarayıcıları) yardımıyla taranarak yüksek kaliteli dijital slayt görüntüleri üretilmektedir. Yüksek çözünürlüğe sahip bu görüntülere Tüm Slayt Görüntüsü (TSG) olarak adlandırılmaktadır. TSG'leri elde etmek için kullanılan tarayıcılar 20x ve 40x büyütme oranlarına sahiptirler. Bir piksel başına büyütme oranına göre sırasıyla 0.50 μ m ile 0.25 μ m doku alanı düşmektedir [8].

TSG çoklu çözünürlüğe sahip piramit yapıdadır. Şekil 1.3'de örnek bir TSG gösterilmektedir [9]. Şekilde görüldüğü gibi bu görüntüler orijinal görüntünün birden fazla alt-örneklenmiş versiyonunu içermektedir. Genel olarak görüntüler 8 farklı çözünürlük seviyesine sahiptir. En üst seviye 7. en alt seviye ise 0. seviye olarak adlandırılmaktadır. 0. seviye en yüksek çözünürlüktedir.



Şekil 1.3 : TSG piramit yapısı [10]

TSG'lerinin dijital olması, mikroskobik numunelerin başkalarıyla kolayca paylaşılmasına olanak sağlamaktadır. Geleneksel numunelerden farklı olarak, TSG'ler zamanla bozulmazlar. Eksiksiz histolojik bölümler içerir ve izleyicinin, örneğin tek tek hücreler ve hücre altı yapıları gibi yüksek düzeyde ayrıntıları görmek için yakınlaştırma

olanağına sahiptirler. Başka bir deyişle, TSG'ler, kuşbakışı görünümünden en detaylı görünüme kadar farklı büyütme oranlarında incelenebilmektedir.

Yüksek boyutlarından dolayı standart görüntü araçları ile görüntülenemeyen TSG'ler özel yazılımlar (ASAP) kullanılarak incelenmektedir. Standart görüntüleme araçları, genellikle RAM'e rahatça sıkıştırılabilen görüntüler için tasarlanmıştır. TSG'lerin boyutları genellikle RAM boyutlarını aşar ve sıkıştırılmamışken onlarca GB yer işgal eder. TSG için kullanılan dosya biçimleri, sektörde çok az standartlaşma ile veya hiç standartlaşma olmadan geliştirilmiştir. Birçok TSG tarayıcısı, dosyaları okumak ve analiz etmek için benzersiz yazılım çözümlerine bağımlı olan özel dosya formatlarını geliştirmiştir [10]. Farklı tarayıcı markaları çeşitli dosya formatları kullanmaktadırlar. Örneğin, TIFF (Philips, Hollanda), SVS (Aperio Technologies, ABD), NDPID (Hamamatsu Photonics, Japonya) gibi dosya formatları vardır. Birçok akademik ve endüstriyel kuruluş TSG'leri okumak ve analiz etmek için C programlama diliyle geliştirilmiş Openslide kütüphanesini kullanır. Bu kütüphane piramit seviyeli görüntülere hızlı erişim imkanı sağlar [11].

TSG'ler hızlı görüntü alma, veri depolama, deneyler boyunca tekrarlanabilir veri analizleri, kolay ve anında veri paylaşımı ve son olarak otomatik analizler yapmaya olanak sağlamaktadır [12]. İlk zamanlarda TSG'ler klinik eğitimde, uzaktan teşhis, arşiv vakalarının anında kullanılabilirliği ve uzman patoloğlarla istişareleri için kullanılmıştır. Son yıllarda bilgisayar destekli teşhis ile uzman patoloğlara yardımcı olması için kullanılmaktadır [13]. TSG yorumlama, dikkat gerektiren ve zaman alıcı bir iştir. Patoloğun gözünden kaçabilen durumların oluşması mümkündür. Şayet bilgisayar destekli yardım geliştirilirse, tam anlamıyla dijital patoloji amacına ulaşmış olacaktır.

1.4 Histopatoloji İçin Bilgisayar Destekli Tanı

Histopatoloji, biyopsi yada özel işlemlerde alına dokunun cam slaytlar üzerinde sabitlenerek mikroskop altında hastalığın belirtilerinin incelenmesine denilmektedir [14]. Bilgisayar Destekli Tanı (BDT) doktorların medikal görüntü yorumlamasına yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiştir. 1950'lerin sonlarında modern bilgisayarların başlangıcında çeşitli alanlardaki araştırmacılar BDT sistemlerinin oluşturma olasılığını araştırmaya başladılar. İlk BDT sistemleri, karar verme süreçlerini yönlendirmek için akış şemaları, istatistiksel örüntü eşleme, olasılık teorisi gibi bilgi temelleri kullanmıştır [15].

Histopatolojik görüntüler için görüntülerde tümörlü ve normal dokuyu ayıran bir BDT sistem örnek verilebilir. BDT'nin patolojiye dahil edilmesi doku dijitalleşmesinin değerli bir adım haline getirecektir. Patologdan önce görüntü taranması ve sınıflandırması yapan bir sistem uzmanların iş yükünü hafifletecektir.

1.5 Tezin Amaç ve Hedefleri

Bu tezin amacı, H&E boyalı histopatolojik meme lenf düğüm görüntülerinin (TSG) derin öğrenme alanındaki en güncel tekniklerle analiz edilmesi ve tanı/teşhis doğruluklarının iyileştirilmesi için yeni algoritmalar geliştirmektir. Klasik tekil görüntülerden farklı olarak çoklu ve seviyeli yapılara sahip TSG'ler için yapay öğrenme yöntemlerinin avantajlarını kullanmaktır. Bahsedilen amaçlar doğrultusunda TSG'ler de tümörün otomatik tespiti ve bölütlenmesi hedeflenmiştir.

1.6 Tezde Sunulan Bilimsel Katkılar

Tezin yaygın etkileri akademik olarak ele alınmıştır. Gerçekleştirilen bilimsel yayınlar aşağıda listelenmektedir:

- Uluslararası konferans (INES-2017): Bu çalışmada, modelleme yaklaşımıyla histopatolojik görüntülerden mühendislik gösterimleri çıkarılarak öznitelik vektörleri oluşturulmuştur. Öznitelik vektörleri Yapay Sinir Ağları (YSA), Rassal Orman (RO) ve Destek Vektör Makinaları (DVM) ile sınıflandırıcıları kullanılarak, sınıflandırıcı kıyaslaması yapılmıştır [16].
- Uluslararası konferans (ICTACSE-2017): Bu çalışmada, histopatolojik görüntülerin yerel ikili örüntüler (Local Binary Pattern, LBP) ve farklı versiyonlarını öznitelik vektörleri oluşturulmuştur. YSA ile tümör ve normal doku sınıflandırması yapılmıştır [17].
- Ulusal dergi yayını (TR-Dizini): Bu çalışmada, histopatolojik görüntülerde tümör tespiti ve bölütlenmesi işlemi güncel bölütleme ve tespit sistemleri kullanılarak yapılmıştır (Gönderildi).
- Uluslararası dergi yayını (SCI): Bu çalışmada, hibrit bölütleme ağı histopatolojik görüntülerde tümör bölütlenmesi için geliştirilmiştir. Yerel olmayan ağ (non-local network, NLN) modülü geliştirilen ağa entegre edilmiştir [18].

- Uluslararası dergi yayını (SCI): Bu çalışmada, geliştirilen hibrit bölütleme ağına MSRB kullanılarak özgün mimarisi ile histopatolojik görüntülerde tümör bölütlemesi yapılmıştır. Geliştirilen ağ, güncel bölütleme ağları ile yapılan deneysel çalışmalar kıyaslamalı bir şekilde verilmektedir (Gönderildi).
- Uluslararası dergi yayını (SCI): Bu çalışmada, hibrit bölütleme ağı histopatolojik görüntülerde tümör bölütlemesi için geliştirilmiştir. Geliştirilen ağ, güncel bölütleme ağları ile yapılan deneysel çalışmalar kıyaslamalı bir şekilde verilmektedir (Gönderildi).



2. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERLE YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1 Çalışmaların Gruplandırılması

Patoloji görüntülerini bilgisayar teknikleri ile yorumlayan görüntü analizi, çok çeşitli patoloji problemlerini çözmek için güçlü bir araç haline gelmektedir. Yapılan çalışmalar, manuel analizlerdeki öznelliğin önüne geçerek, patologların iş yükünü büyük ölçüde azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

Biyolojik heterojenlik ve teknik çeşitlilikten (doku hazırlanırken uygulanan teknikler) dolayı histopatolojik görüntülerle çalışmak ve bu görüntülerin yorumlanması zordur. Manuel analiz sonuçları, deneyimli patologlar arasında bile fikir farklılıklarına neden olmaktadır. Nükleik sınıflandırma çalışmasında, beş patolog arasında nükleotid normal veya anormal sınıflandırma %42 anlaşmazlık olduğunu bildirmiştir [19]. Bir diğer çalışmada meme kanser H&E görüntülerinde mitotik nükleik tespitinde ise patologlar arasında orta düzeyden bir fikir birliği sağlanmıştır [20]. Fikir uyuşmazlığı yanlış bir değerlendirmeye neden olabilmektedir.

Patolojik görüntüler çok sayıda hücre, çeşitli doku yapıları ve farklı hücre türleri içerdikleri için analizleri yoğun bir emek gerektirmektedir. Bu nedenlerden, dijital patolojik görüntüleri analiz etmek için otomatik, etkili ve verimli yöntemler bulmak gerekmektedir. Farklı patolojik problemlerin çözümü için çalışmalar yapılmaktadır. Bunlara antikör ölçme, nesne bölütlenmesi, mitos tespiti, kanserli (tümörlü) doku tespiti, kanser çeşidinin belirlenmesi, hastalığın evrelendirilmesi gibi örnekler verilebilir. Bu çalışmaları kabaca üç grupta toplayabiliriz;

Grup-1: Histopatolojik görüntülerde belirli yapıların (hücre çekirdeği, sitoplazması ve mitoz) tespiti ve sınıflandırması [21], [22], [23], [24], [25], [26].

Grup-2: Histopatolojik görüntüleri lezyon tipine ve derecesine göre sınıflandırmak. Örneğin meme kanserinin insito ya da invazi olduğunu belirten çalışmalar [27], [28], [29], [30].

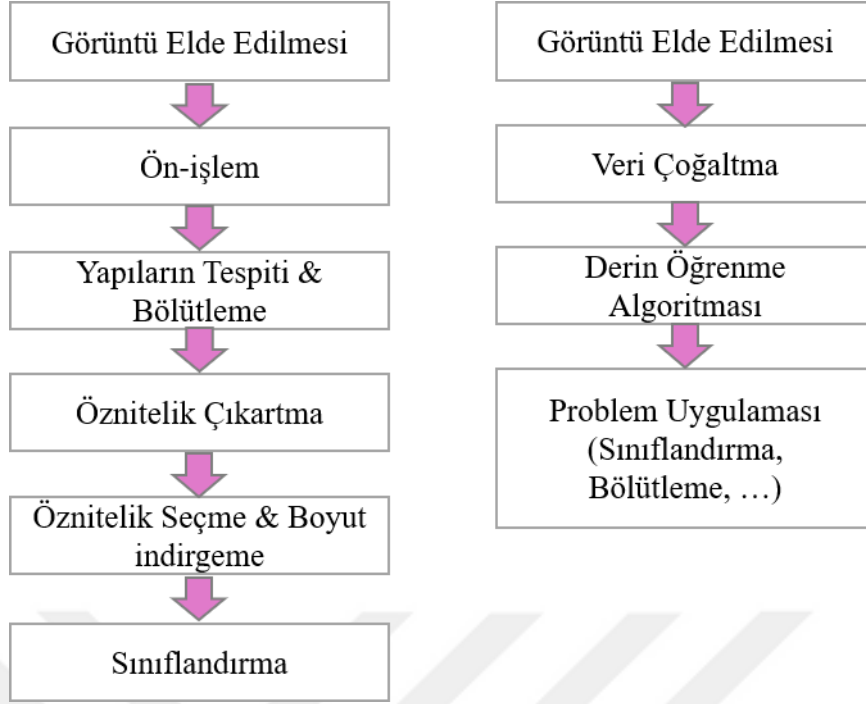
Grup-3: Hastalık derecesinin belirlenmesi [31], [32],[33], [34].

Yapay Öğrenme tekniklerinden olan denetimli ve denetimsiz öğrenme algoritmaları medikal görüntüleme uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. BDT sistemlerinin çoğu yapay öğrenme tekniklerini kullanır. Bu teknikler, nöroblastom için stroma sınıflandırması [35], pankreas tümör hücre çekirdeklerinin saptanması [36], akciğer kanser hücrelerinin gelişimini tahmin etme [37] gibi birçok farklı hastalığın tespit ve sınıflandırılmasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

2.2 Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

Tıbbi görüntü analizi çalışmalarının ilk zamanlarında yeterince etiketlenmiş verinin olmaması ve araştırmacıların kendi oluşturduğu veri setlerini kullanmalarından dolayı, önerilen yöntemlerin performanslarını adil bir şekilde kıyaslama olanağı bulunmamaktadır. Meme patolojik görüntü analizi için etiketlenmiş veri kümelerinin ortaya çıkması, özellikle 2016 yılında CAMELYON16 veri kümesinin araştırmacıların kullanımına sunulması, bu alanda yapılan çalışma sayısının önemli ölçüde artmasını sağlamıştır.

Yapılan çalışmalar genel olarak klasik yapay sinir ağları ve güncel derin öğrenme mimarileri şeklinde iki başlık altında toplanabilir. Her iki yaklaşımın histopatolojik görüntü analiz aşamaları Şekil 2.1'de gösterilmektedir. Buna göre, yapay sinir ağları kullanımında, ilk olarak görüntülere önışleme uygulanarak renk normalizasyonu sağlanmaktadır [38], [39]. İkinci adımda doku içerisindeki yapılar (nükleik, gland, stroma gibi) tespiti ve bölütlenmesi yapılmaktadır. Sonraki adımda yapıyı sınıflandırma işlemi için renk, doku veya şekil özellikleri elde edilmektedir. Devamında özellik seçme ve belirlenen özelliklerin boyut indirgenme uygulanmaktadır. Son adımda ise doğrusal veya doğrusal olmayan sınıflandırma yöntemleri kullanılmaktadır. Derin öğrenme yaklaşımında ise ilk adımda elde edilen görüntüler, eğitim, test seti olacak şekilde iki gruba ayrılır. Eğitim seti kullanılarak ağ eğitilmektedir, test seti ile ağın performansı değerlendirilmektedir. 2. adımda veri çoğaltma yöntemleri uygulanmaktadır. Çoğaltma işlemi veri kümesindeki görüntülerin kırpma, dolgu, yatay-dikey çevirme, renk ve parlaklık değerleri rastgele değiştirilerek uygulanmaktadır. Bu işlemler sayesinde eğitim setindeki veri miktarı artırmakta ve algoritmanın aşırı uyum sorunu çözüm sağlanmaktadır. Bir sonraki adımda derin öğrenme ağının eğitimi yapılmaktadır. Son adımda ise ağın başarısı değerlendirilmektedir.



Şekil 2.1 : Histopatolojik görüntülerin yapay öğrenme teknikleriyle analiz aşamaları (sol) yapay sinir ağıları, (sağ) derin öğrenme

TSG'nün çoklu çözünürlük yapısı araştırmacıların görüntünün farklı seviyelerinde çalışma imkânı tanımaktadır. Bejnordi ve ark. tümörlü bölge tespitinde görüntünün farklı seviyelerinde süper piksel uygulayarak bölütleme yapmıştır [40].

Başka bir çalışmada görüntü içerisindeki biyolojik yapıların doku farklılıklarını kullanarak hastalık sınıflandırılması yapılmıştır [41]. Çalışmada gri seviye eş oluşum matrisi (Gray Level Co-occurrence Matrix, GLCM), graf çalışma uzunluğu matrisi (Graph Run Length Matrix -GRLM) ve euler sayısı gibi doku özellikleri kullanılmıştır.

Bir başka çalışmada, graf tabanlı kümeleme yöntemi ile gruplandırılan dokuların istatistiksel özelliklerine göre sınıflandırma yapılmaktadır [42]. TSG'ler büyük boyutlu görüntülerdir. Bu görüntüler incelendiğinde görüntünün büyük bir kısmında doku bulunmamaktadır. Peikari ve ark. TSG'sünün düşük seviye çözünürlüğünde gereksiz alanlardan yani doku içermeyen alanlardan Otsu yöntemi kullanılarak kurtulmaktadır. Böylece görüntü analizi için yüksek çözünürlük seviyesinde doku içeren alan boyutu küçültmektedir. Aynı zamanda görüntü analizince renk özelliklerine göre doku özelliklerinin daha çok belirleyici olduğunu kelime torbası modeli (words of bag model) ile ispatlamıştır [43]. Wan ve ark. görüntü analiz çalışmalarında sıklıkla kullanılan yerel ikili örüntü (Local Binary Pattern, LBP) ve geliştirdikleri varyasyonunu kullanarak doku

sınıflandırması yapmışlardır [29]. Bir başka çalışmada LBP özelliklerine basit görüntü özellikleri eklenerek meme kanser dokusunun stroma olgunluğunun otomatik sınıflandırması yapılmıştır [28]. Nükleer bölütleme için renk özelliği ve nükleer komşuluk istatistiksel özelliklerini graf teorisi kullanarak yapmıştır [44]. Tümörün iyi huylu yada kötü huylu olduğunu sınıflandırma için Samah ve ark. görüntünün wavelet özelliklerini var olan özelliklere ekleyerek en yakın komşuluk sınıflandırıcısı ile sınıflandırmıştır [45]. Bir başka çalışma TSG'sünde çözünürlük seviyesinin görüntü analizinde önemli olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada farklı çözünürlük seviyelerinden renk ve doku özellikleri toplanarak sınıflandırılmış ve yüksek çözünürlük seviyesinden daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir [46].

Derin öğrenme algoritmalarının histopatolojik görüntü analizlerinde iki farklı yaklaşımın benimsendiği görülmektedir. İlk yaklaşımda, derin ağlardan elde edilen özniteliklerin farklı yapay öğrenme teknikleriyle birlikte kullanıldığı çalışmalardır. Örneğin Gupta ve ark. meme kanserine ait histopatolojik görüntüleri sınıflandırmak için DenseNet'in her bir blok sonrası evrişim katman özniteliklerini XGboots ile değerlendirmiştir [47]. Başka bir çalışma da derin öğrenme sonucunda elde edilen veri özellikleri başka yöntemler ile elde edilen özellikler ile beraber kullanılarak sınıflandırma yapılmıştır [48].

İkinci yöntem ise farklı makine öğrenme tekniklerine başvurmadan sadece derin öğrenme algoritmalarının kullanılmasıdır. Giriş verisi ağa verilmekte ve herhangi bir ön işlem ya da çıkış düzenlemesi yapmadan sonuç elde edilmesidir. Bu özellik derin öğrenme algoritmalarının en önemli avantajıdır. Ağa herhangi bir müdahale gereksinimi duymadan çıkış elde edilmektedir.

Derin öğrenme algoritmalarının başarısı büyük miktarda eğitim verisine bağlıdır. Bu bağımlılık eleştirilse de algoritmaların başarısı geleneksel yöntemlere göre çok yüksektir. Bir çok çalışma bu başarıyı ispatlamaktadır [30], [32], [33], [49]–[54].

2.3 Bölütleme Çalışmaları

Bir görüntüyü benzer niteliklere sahip gruplara ayırma işlemine bölütleme denilmektedir. Görüntü bölütleme genellikle görüntülerdeki nesnelere ve sınırları tespit için kullanılır. İşlem sonucu görüntüdeki her nesne için piksel bazlı bir maske oluşturur. Böylece görüntünün anlaşılması ve analiz edilmesi kolaylaşır. Bölütleme, görüntü işleme

ve bilgisayar görme alanında önemli bir uygulamadır. Beyin görüntüsünün bölütlenmesi, nesne tespiti, insan vücudu bölütlenmesi, yol işaretlerinin tespit ve daha birçok uygulama alanında kullanılmaktadır. Bölütleme problemlerini etkili bir şekilde çözmek için etki alanına özgü özellikleri kullanılarak çeşitli algoritmalar ve teknikler geliştirilmiştir [55]–[57]. Özellikle bölütleme işlemi tıbbi görüntü analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır [58]–[61].

2.3.1 Geleneksel tekniklerle bölütleme

Histopatolojik görüntülerde tümörlü bölgenin hızlı ve doğru bir şekilde tespit edilmesi önemli ve zor bir işlemdir. Önemlidir çünkü; kanser hastalığının varlığı, tedavisinin nasıl olacağı ve hatta hastanın yaşam süresi hakkında önemli bilgiler sağlar. Zordur çünkü; görüntülerde aynı sınıfa ait dokular arasında bile birçok farklılık bulunmaktadır. Histopatolojik görüntülerde tümör tespiti konusunda yapılan çalışmalar üç gruba ayrılabilir. İlk gruptaki çalışmalar, klasik öznitelik çıkarma yaklaşımlarıyla (Hog, CoHog, GLCM, Moments vb.) belirlenen özelliklerin klasik yapay öğrenme teknikleriyle YSA, DVM sınıflandırılması yaklaşımını benimsemişlerdir [41], [43], [46], [62], [63]. İkinci grup, klasik özniteliklere bir de güncel ESA mimarileriyle elde edilen öznitelikleri ekleyerek bölütleme doğruluğunu artırma yolunu benimsemişlerdir. Kombine edilen öznitelikler son katmanda RO, Xgboots, DVM veya YSA kullanılarak sınıflandırılmaktadır [27], [47], [48]. Son gruptaki çalışmalar, harici bir yöntem kullanılmaksızın saf Derin Evrişimli Sinir Ağları (DESA) yöntemini kullanmışlardır [64]–[69]. Bu yaklaşımda, ağı eğitilmesinde büyük miktarda veri kullanıldığı görülmektedir.

ESA görüntü sınıflandırma alanında yaygın bir kullanıma sahiptir. Bu mimariler giriş katmanında aldığı görüntüyü çıkış katmanındaki sınıflara eşleyebilmektedirler. İlerleyen zamanlarda evrişimli katmanlarını içeren bu mimariye dekonvolüsyon katmanları eklenerek bölütleme problemine çözümler sunulduğu görülmektedir. Tam evrişimli ağ (TEA), görüntü bölütlemeye kullanılan ilk mimarilerden biridir. Tek ölçekli giriş görüntülerini değerlendirebilen TEA mimarisinin düşük bölütleme doğruluğu sağlaması, araştırmacıları çok ölçekli yapıları kullanmaya sevk etmiş ve U-Net mimarisinin ortaya çıktığı görülmüştür. U-Net, çok ölçekli bir şekilde giriş görüntüsünü kodlamakta ve kodlanmış veriyi çözerek bölütleme sonucuna eşleyebilmektedir. Kodlayıcı, farklı seviyelerdeki görüntülerden ayırt edici öznitelikleri çıkarır. Kod-çözücü, kademeli olarak öznitelikleri birleştirerek bölütleme sonucuna ulaşmayı sağlar [59]. [70]

Son yıllarda görüntü bölütleme alanında farkı mimarilere sahip derin ağ modellerinin geliştirildiği görülmektedir [61], [71]–[73]. Bu çalışmalarla, görüntüdeki global bağlamların belirlenmesinin bölütleme performansını pozitif yönde etkilediği ortaya çıkarılmıştır. Bu amaçla Peng ve ark. görüntünün global bağlamların ortaya çıkarmak için yüksek boyutlu çekirdekli filtreler içeren bir ESA mimarisi önermiştir. [74]. Chen ve ark. global bağlamların ortaya çıkarılmasında farklı teknikler geliştirmişlerdir [75]. [76] çalışmada ise global bağlamların ortaya çıkarılması için çok ölçekli ESA mimarisi kullanılmıştır. Son çalışmalardan biri olan Takikawa ve ark. global bağlam bilgisi elde etmede görüntü kenar bilgisinin önemine dikkat çekerek yeni bir mimari önermişlerdir [77].

Görüntü sınıflandırma mimarileri, görüntüdeki global bağlamlar bir dizi evrişim katman filtresi kullanarak çıkarabilirler ve çıkarılan bu öznelikler sınıflandırma için yeterli olabilir. Ancak bölütleme işleminde bundan daha öteye gidilmesi gerekir ve görüntüdeki farklı renk ve geometriye sahip yapıların doğru bir şekilde ayrıştırmaya tabi tutulması gerekir. Başarılı bir bölütleme için görüntünün global bağlamların yanında yerel bilgisinin de çıkarılması ve her iki bilginin birlikte uygun bir değerlendirmeye tabi tutulması gereklidir. Bunu göz önüne almayan mimarilerin bölütleme performansları düşük çıkacaktır.

2.3.2 Evrişimsel ağlarla bölütleme

Derin öğrenme algoritmaları görüntü ile ilgili her alanda kullanılmaktadır. Özellikle görüntü bölütlemeye geleneksel yöntemleri geride bırakan bir yükselişe sahiptir. İlerleyen bölümlerde derin öğrenme yöntemleri kullanılarak bölütme işlemi yapan çalışmalar incelenmiştir.

Derin öğrenme ağları, giriş ve çıkış katmanları birden fazla olan yapay sinir ağlarıdır. Yapay sinir ağının temel elemanı yapay nöronlardır. Her bir yapay nöron, ağırlıklı girişleri etkinleştirme işlevi (aktivasyon fonksiyonu) ile bir ölçek değeri üretir. Nöronların farklı sıralanması (isniflenmesi) ile farklı mimarilere sahip yapay sinir ağları üretilmiştir. Örneğin, Otomatik kodlayıcı (Auto-encoder, AE), Kısıtlı Boltzmann Makinesi (Restricted Boltzmann Machine, RBM), Tekrarlayan Sinir Ağı (Recurrent Neural Network, RNN), ESA, Uzun Kısa Süreli Bellek (Long Short Term Memory, LSTM) ağları gibi [78].

Krizhevsky'nin 2012 yılında ESA kullanarak ImageNet (görüntü sınıflandırması) yarışmasında büyük bir başarı elde etmiştir [79]. Bu başarı araştırmacıların dikkatini

çekmiş ve ESA'ları son on yıldır hızlı bir yükselişe geçirmiştir. Algoritma görüntü verisini giriş olarak almakta ve bu görüntü içindeki nesnelere veya görünümlere önem verip, birini diğerlerinden ayırabilmektedir.

Derin öğrenme ağları tıbbi görüntü alanında yapılan bütün çalışmalara nüfuz etmektedir [80]. Bölütleme ağı, tam bağlantılı evrişimli sinir ağının son katmanlarındaki bağlantıların çıkartılması ve ağın tamamen evrişim katmanlarından oluşmasıdır [70]. Tam bağlantılı evrişimli ağların son katmanları birbirine bağlanarak tek bir çıkış elde edilirken; tamamen evrişimli sinir ağlarıyla giriş olarak verilen görüntü boyutunda bölütlenmiş çıkış maskesi elde edilebilmektedir. Bölütleme ağlarının başarısı geleneksel bölütleme algoritmalarını geride bırakmıştır.

Bölütleme çalışmalarını etkileyen başka bir ağ ise Unet'tir. Unet kodlayıcı-kod-çözücü mimarisini kullanılarak geliştirilmiştir. Kodlayıcı, bir giriş görüntüsünün gösterim özelliklerini düşük çözünürlüğe düşürerek elde eder. Kod-çözücü, yüksek çözünürlükte bölütlenmiş çıkış elde etmek için bu düşük çözünürlüklü özellikleri kullanmaktadır. Aynı zamanda Unet, bağlantıyı atlama (skip connection) stratejisini kullanmıştır. Kodlayıcı da ilerleyen öznitelik haritalarının çözünürlükleri küçüldükçe görüntünün uzaysal özellikler kaybolmaktadır. Atlama bağlantısı, kodlayıcıdan alınan öznitelik haritalarının kod-çözücünün belli katmanlarına eklenmesi ile görüntünün uzaysal özellikleri kaybolmasının engellemek için geliştirilen bir stratejidir [59], [70].

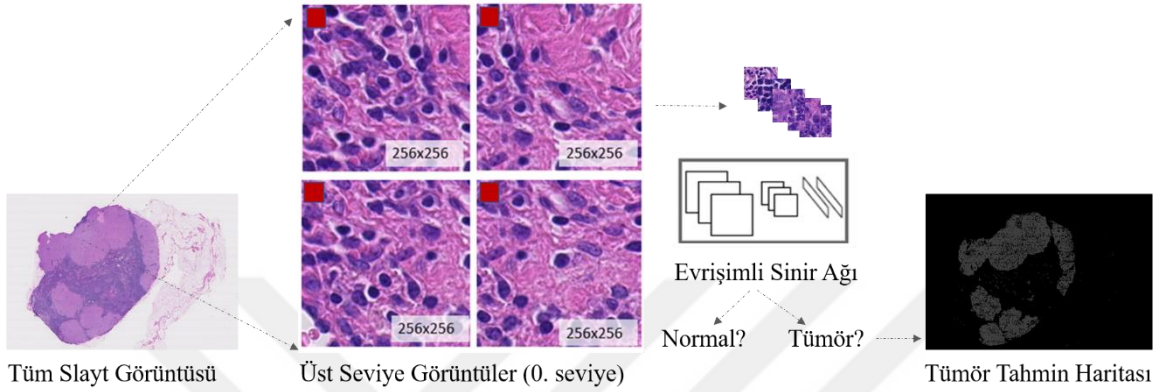
ESA'larında kullanılan farklı modüller ve mimariler geliştirilmektedir. Geçitli Dikkat mekanizması (Gated Attention Mechanism) ve LSTM bunlardan bazılarıdır. Bu yeni modüller ve mimariler görüntü bölütlemelerinde de kullanılmaktadır [60], [77], [81].

2.3.3 TSG kullanılarak bölütleme

TSG'leri piramidal yapısı gereği bölütleme ağlarına giriş olarak verilmesi mümkün değildir. TSG'lerinde bölütleme işlemi için ilk olarak kullanılan yöntem Şekil 2.2'de verilmektedir. Yöntem de görüntünün en yüksek seviyelerinde yer alan görüntü yamaları sınıflandırma ağlarına giriş olarak verilmektedir. Tümörlü alanın bölütlenmesi için tümör ya da normal olarak tek bir çıkış elde edilmektedir. Elde edilen sonuçlar birleştirilerek görüntünün düşük seviye çözünürlüğünde tümör olasılık haritası (maskesi) oluşturulmaktadır [82]–[84]. Takahama ve ark. tümör olasılık maskesini başka bir bölütleme ağına giriş verisi olarak vermiştir [71].

Başka bir çalışmada ise büyük boyutlu TSG'lerde küçük tümörlü bölgelerin yakalanabilmesi için ardışıl bölütleme ağları kullanılan çalışmada, düşük görüntü seviyesinden elde edilen olasılık haritası, tümör barındırma bilgisine göre görüntünün üst seviyeden bakılmaktadır.

Diğer bir çalışmada, TSG'nün farklı çözünürlük seviyelerinden bölütlenme yapılmış ve nihai sonuç seviye sonuçlarının ortalaması olarak hesaplanmıştır [85]–[87].



Şekil 2.2 : TSG tümör bölütlenme yöntemi

2.3.4 Bölütleme veri kümesi: CAMELYON16

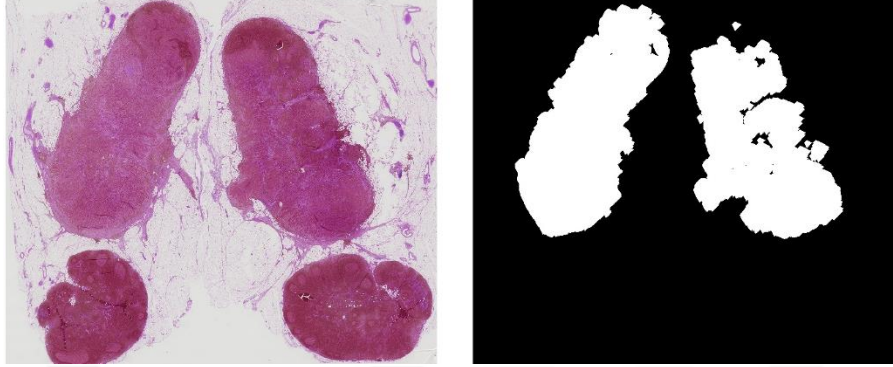
CAMELYON16, histopatolojik görüntülerde tümör tespiti için etiketli TSG bilgilerini içeren büyük bir veri kümesidir. International Symposium on Biomedical Image (ISBI) tarafından hazırlanan bu veri kümesi, Amerika da bulunan Radboud University Medical Center (RUMC) ve University Medical Center Utrecht'den (UMCU) toplam 400 tane TSG toplanmıştır. İki merkezden toplanan görüntüler iki farklı slayt tarayıcıdan elde edilmiştir. RUMC elde edilen görüntüler Panoramic 250 Flash II 20x lense sahip bir tarayıcıdan, UMCU ise NanoZoomer-XR, Hamamatsu Photonics 40x lense sahip tarayıcıdan elde edilmiştir. Çizelge 2.1'de bu veri kümesinde yer alan eğitim ve test görüntüler hakkında sayısal bilgiler verilmektedir. Veriler eğitim (271) ve test (129) faaliyetleri için ayrılmıştır.

Çizelge 2.1 : CAMELYON16 veri kümesi

	Normal	Tümör	Toplam
Eğitim	160	111	271
Test	80	49	129

ISBI'nın amacı, meme kanserli hastadan alınan lenf düğümlerinin histopatolojik TSG'lerinde tümör oluşumunu otomatik tespit ve sınıflandırmadır. Uzman patoloğların gözetiminde bütün görüntüler incelenmiş tümörlü alanlar belirtilmiştir. Tümörlü TSG'nün

tümör alan bilgilerini içeren XML dosyaları hazırlanmıştır. TSG'ler "tif" uzantılı dosya formatında piramit seviyelidir. Tümörlü TSG'nün maske görüntüsünün oluşturulması için XML dosyası kullanılmaktadır. Şekil 2.3'de örnek TSG ve maskesi verilmiştir. Şekil 2.3'de verilen maske içerisindeki beyaz bölge tümörlü alanı göstermektedir.

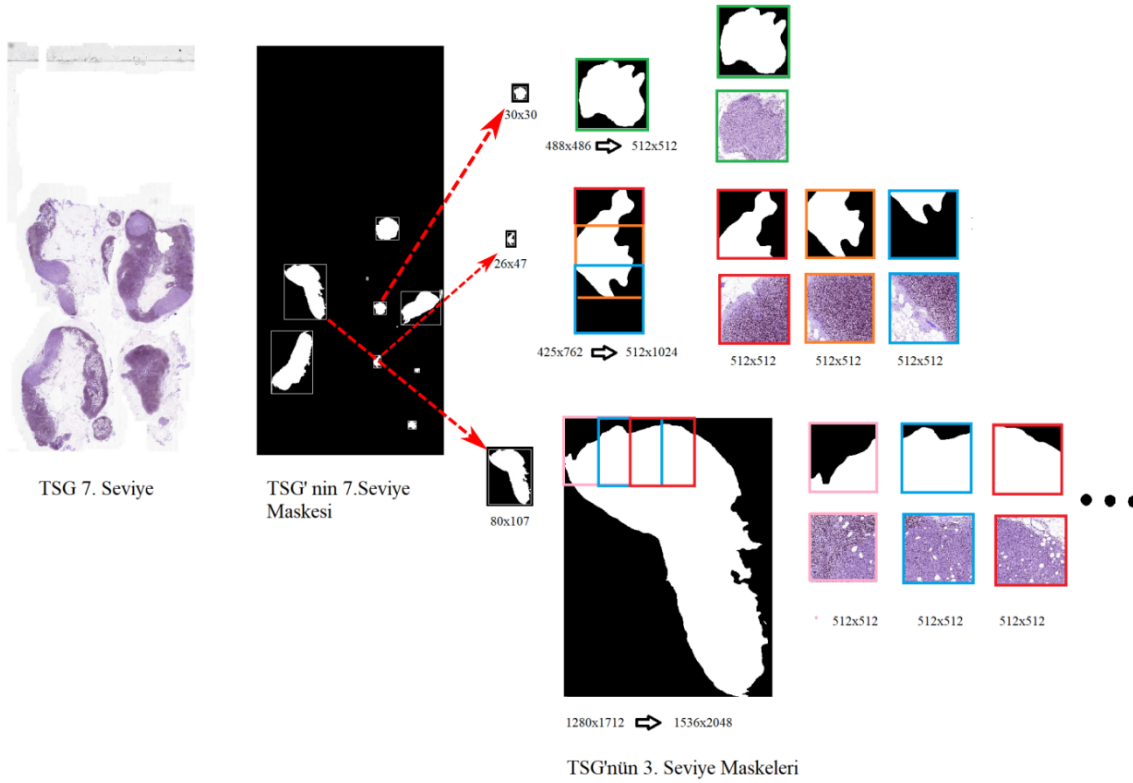


Şekil 2.3 : Camelyon16'daki örnek bir TSG ve maskesi

Camelyon16 seviyeli yapıya sahip büyük bir veri kümesidir. Araştırmacılar ilk olarak hangi seviyelerde çalışma yapacağına karar verir. Daha sonra belirlenen seviyelerde hangi boyutlarda görüntülerin analiz edileceğine karar verilir. Böylece büyük veri kümesinin özel bir alt veri kümesi çıkarılır. Tüm eğitim ve test faaliyetlerinde çıkarılan bu veri kümesi kullanılarak yeni mimariler geliştirilir. Bu tez çalışmasında da benzer bir yaklaşım sergilenmiştir. Farklı amaçlar doğrultusunda yeni mimariler geliştirilmiş ve Bölüm 4, 5 ve 6'da sunulmuştur.

Tez kapsamında önerilen güncel mimariler ve klasik bölütleme yaklaşımlarının eğitim ve test faaliyetlerinde kullanılmak üzere veri kümeleri inşa edilmiştir. Veri kümelerinin inşasına TSG'nün 7. seviyesinden başlanmaktadır. İlk olarak, bu seviyedeki maske yardımıyla bağımsız tümör nesnelarini çerçeveleyen dikdörtgenler bulunmakta ve bunlara ait merkez koordinat değerleri, yükseklik ve genişlik bilgileri elde edilmektedir. Daha sonra bu bilgilerin 3. seviyesindeki karşılığı hesaplanmaktadır ($7-3=4$, konum bilgileri 2^4 ile çarpılarak). 3. seviyedeki çerçevelerin yükseklik ve genişlik değerleri kontrol edilerek standart boyutlu (512x512) TSG ve maske görüntüleri elde edilip veri kümesi hazırlanmaktadır. Bu kontrol işlemi Şekil 2.4'de detaylandırılmaktadır. Buna göre, yükseklik ve genişlik değerleri 512'den küçükse nesne standart görüntünün merkezine koyulmaktadır. Tümörü çerçeveleyen dikdörtgenin yükseklik veya genişlik değerleri 512'nin katı olacak şekilde güncellenir ve içerisinde %50'si örtülecek şekilde örnekleme yapılarak standart boyutlu görüntüler elde edilmektedir.

Şekil 2.4’de veri kümesi oluşturma işlemi sonucunda elde edilen tümörlü görüntüler ve bunlara karşılık gelen maske görüntüleri gösterilmektedir.



Şekil 2.4 : Veri kümesi için görüntü oluşturma

İlk olarak Camleyon16’dan tümörlü 111 tane TSG’nün maskeleri üretilmiştir. TSG’leri ve maskelerinin 3. çözünürlük seviyelerinde 512x512 boyutunda tümör ve normal doku içeren histopatolojik görüntü hazırlanmıştır. Toplam 10000 tane görüntünün, 8000 ağların eğitimi, 2000 testleri için kullanılmıştır.

512x512 boyutlu görüntüleri içeren bu veri kümesinin evrimsel ağların eğitim ve test faaliyetlerinde kullanılması hafıza sorunlarına neden olabilmektedir. Bu durum göz önüne alınarak her bir görüntüden 256x256 boyutlu alt örnekleme yapılarak, hem verinin çoğullanması [88] sağlanmakta, hem de boyut indirildiği için hafıza problemleri aşılmaktadır.

2.3.5 Değerlendirme ölçütleri

Kesişimin birleşim üzerine oranı (Intersection over Unit-*IoU*), bölütlemede doğruluğun standart ölçütüdür. Aynı zamanda jaccard indeks olarak bilinmektedir. Denklem 2.1’de i . sınıf için IoU_i verilmiştir. *GP* (Gerçek Pozitif), doğru sınıflandırılmış

pikselleri, YN (Yanlış Negatif) doğru sınıflandırılmayan pikselleri, YP (Yanlış Pozitif) sınıfın pikseli gibi sınıflandırılmış arka plan piksellerini temsil etmektedir. Son olarak TN (Gerçek Negatif), ise arka plan piksellinin doğru sınıflandırılmasıdır [89].

$mIoU$, her sınıfın IoU 'sunun toplamının sınıf sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir. Denklem 2.2'de verilmiştir. N toplam sınıf sayısıdır.

$$IoU_i = \frac{GP}{GP + YP + YN} \quad (2.1)$$

$$mIoU = \frac{1}{N} \sum IoU_i \quad (2.2)$$

Literatürde kullanılan başka bir ölçüt ise piksel doğruluğudur (Pixel Accuracy, PA). Denklem 2.3'de PA verilmektedir. Görüntü bölütleme maskesinde doğru sınıflandırılan piksellerin yüzdesidir.

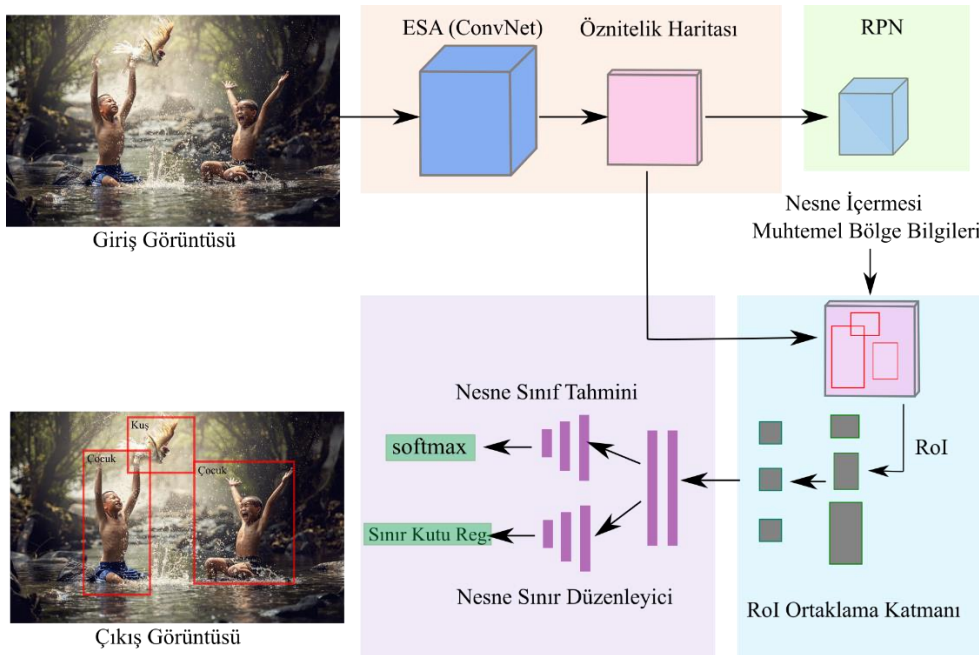
$$PA = \frac{GP + GN}{GP + YP + GN + YN} \quad (2.3)$$

3. KANSERLİ BÖLGE TESPİTİNDE KULLANILAN YAKLAŞIMLAR

Bu bölümde, nesne tespiti amacıyla geliştirilmiş literatürdeki en meşhur derin öğrenme mimarilerinden (Faster RCNN ve Mask RCNN) ve bu mimarilerin Camelyon16 veri kümesi üzerindeki uygulama sonuçlarından bahsedilmektedir. Ayrıca elde edilen uygulama sonuçlarına Camelyon16 yarışmasında dereceye giren HMS&MIT yöntem sonuçlarında eklenerek mevcut bölütleme yaklaşımlarının bölütleme başarımları değerlendirilmektedir [84].

3.1 Faster RCNN

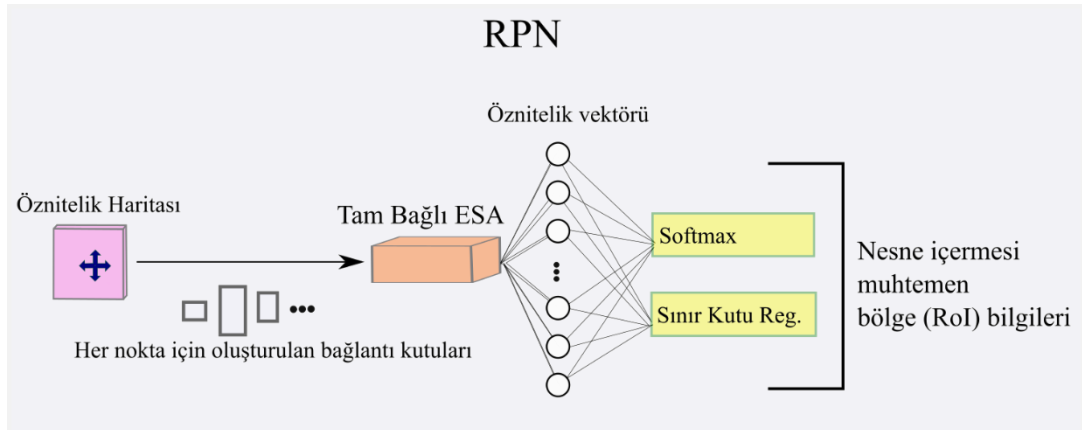
Daha hızlı bölge tabanlı evrişimli sinir ağı (Faster Region-Based Convolutional Neural Network, Faster RCNN) nesne tespitinde kullanılan güncel bir ESA mimarisidir. Bu mimarinin temeli Bölge Evrişimli Sinir Ağı (Region Convolutional Neural Network, Region-CNN) ve Hızlı Bölge Evrişimli Sinir Ağı (Fast Region Convolutional Neural Network, Fast RCNN) mimarilerine dayanmaktadır [90], [91]. Faster RCNN, önceki mimarilerden daha hızlı ve başarılıdır. Şekil 3.1’de mimarinin yapısı verilmektedir.



Şekil 3.1 : Faster RCNN yapısı

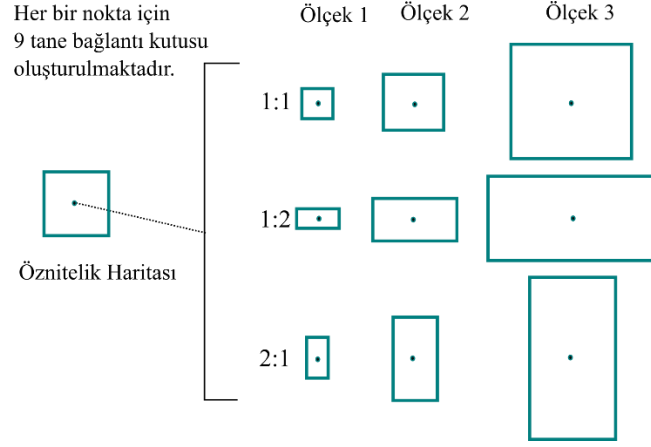
Mimari, giriş görüntüsünün öznitelik haritasını oluşturmak için derin bir ESA (ResNet-50, ResNet-110 gibi) yapısı kullanmaktadır. ESA'nın son katmanları (tam bağlı evrişimli katmanlar) ağdan çıkarılmakta ve ESA bir öznitelik çıkartıcı görevini görmektedir. Elde edilen öznitelik haritası bölge öneri ağı (Region Proposal Network, RPN) adı verilen bir yapıya giriş olarak verilmektedir. RPN yapısı Faster RCNN'ni önceki mimarilerden üstün kılan bir birleşendir. Giriş görüntüsü içerisinde nesne içermesi muhtemel bölgeler başka bir deyişle ilgili bölgeler (Region of Interest (RoI)) eğitilebilen bir ağ (RPN) yapısı ile elde edilmektedir.

Şekil 3.2'de RPN yapısı verilmektedir. RPN'ye giriş olarak öznitelik haritası verilmekte ve RoI önerilerine ait nesnellik (nesne içirme tahmini) skoru ve nesne sınırları bilgilerini çıkış olarak vermektedir. RPN, RoI'ları önceden tanımlanmış boyutlara sahip sabit kutular kullanarak oluşturmaktadır. Bu sabit kutulara bağlantı kutuları (anchor boxes) adı verilmektedir. Öznitelik haritasının her bir noktası için bir dizi bağlantı kutusu oluşturulmaktadır. Bağlantı kutuları öznitelik haritasına göre tanımlanmasına rağmen, en son adımda oluşturulan bağlantı kutuları giriş görüntüsüne oranlanmaktadır. Örneğin, giriş görüntüsü $w \times h$ boyutlu ve r alt-örnekleme oranı için öznitelik haritası $(w/r) \times (h/r)$ boyutuna sahiptir. Görüntü, w/r kat küçültülmektedir. Bağlantı kutusu görüntü ile eşleştirilecek ise konum bilgileri w/r ile çarpılarak elde edilmektedir.



Şekil 3.2 : Ağ bileşeni

Bağlantı kutuları, farklı ölçek (128, 256, 512) ve farklı genişlik/yükseklik oranları (1:1, 1:2, 2:2) kullanılarak oluşturulmaktadır. Öznitelik haritasının her bir noktası için olası tüm boyut ve oran kombinasyonları ile toplam 9 bağlantı kutusu yerleştirilmektedir. Şekil 3.3'de bağlantı kutuları verilmektedir.



Şekil 3.3 : Bağlantı kutuları

Öznitelik haritasının her bir noktası üzerinden 3×3 'lük bir pencere gezdirilmekte ve bu bölgelere ait öznitelik vektörleri ($3 \times 3 \times 512$) elde edilmektedir. Elde edilen öznitelik vektörü kullanılarak oluşturulan her bir bağlantı kutusu için nesnellik skoru ve nesne sınır kutu bilgileri RPN tarafından üretilmektedir. RPN, bağlantı kutusunu içerisinde nesne var mı yok mu durumu bakmaktadır. Üretilen nesnellik skoru, bir sonraki aşamada kötü tahmin edilen bağlantı kutularından kurtulmak için kullanılmaktadır. RPN'nin ürettiği başka bir çıkış ise bağlantı kutularının sınır kutu bilgileridir. Bu işlem için regresyon kullanılmaktadır.

RPN, ikili sınıflandırma (nesne var mı yok mu) ile tüm bağlantı kutularını iki farklı kategoriye ayırarak eğitim yapmaktadır. Bağlantı kutuları referans nesnesiyle 0.5'ten büyük bir kesişim (IoU) ile örtüşüyorsa "ön plan" yani pozitif, herhangi bir referans nesnesi ile örtüşmeyen veya referans nesneleriyle 0.1 IoU 'dan az örtüşenleri "arka plan" yani negatif olarak sınıflandırmaktadır. Eğitim esnasında, ön plan ve arka plan bağlantı kutuları arasında dengeli bir oran sağlanması için; 256 boyutunda bağlantı kutularından rasgele örneklenerek kullanılarak mini yığınlar oluşturulmaktadır.

RPN, nesne sınır kutu regresyon kaybını hesaplamak için ise yalnızca ön plan olarak belirlenen bağlantı kutuları kullanılmaktadır. Regresyon hedeflerini hesaplamak için ise ön plan ve referansa en yakın IoU değerine sahip bağlantı kutuları kullanılmaktadır. Kayıp fonksiyonu olarak $smothL1$ kullanılmaktadır. Denklem 3.1'de verilmektedir. Ayrıca yeteri kadar ön plan bağlantı kutusu olmadığında referans ile örtüşen en yüksek IoU değerine sahip bağlantı kutuları ön plan şeklinde etiketlenerek eğitimde kullanılmaktadır. Denklem 3.2'de RPN toplam kayıp fonksiyonunu vermektedir.

$$smoth_{L1}(x) = \begin{cases} 0.5x^2 & \text{eğer } |x| < 1 \\ |x| - 0.5 & \text{diğer} \end{cases} \quad (3.1)$$

$$L_{RPN}(n_i, t_i) = (1/N_{nesnellik}) \sum L_{nesnellik}(n_i, n_i^*) + (\lambda/N_{reg}) \sum n_i^* L_{reg}(t_i, t_i^*) \quad (3.2)$$

$$L_{nesnellik}(n_i, n_i^*) = -1/N \sum_{i=1} n_i^* \log(n_i) + (1 - n_i^*) \log(1 - n_i) \quad (3.3)$$

$$L_{reg}(t_i, t_i^*) = \sum_{m \in \{x,y,w,h\}} smoth_{L1}(t_i - t_i^*) \quad (3.4)$$

Denklem 3.2’de i bağlantı kutusunun indeksi, n nesnellik skoru, t tahmin edilen sınır kutu konum bilgileri, $*$ referans bilgileri temsil etmektedir. n_i^* regresyon terimi L_{reg} sadece bağlantı kutusunda nesne içermekte ise hesaplanmasını sağlamaktadır. Nesne içermediği durumda regresyon hesaplaması yapılmamaktadır. $N_{nesnellik}$ ve N_{reg} normleştirme terimleridir. λ sabiti 10 olarak seçilmiştir, fonksiyonlar arası dengeyi sağlamaktadır.

$L_{nesnellik}$ ikili sınıflandırma için tanımlanmış logaritmik kayıp (log loss) fonksiyonudur Denklem 3.3’te verilmektedir. L_{reg} sınır kutu regresyon Denklem 3.4’de verilmektedir.

Faster RCNN’nin çıkışında ürettiği nesne sınıfları ve sınır kutularını tespiti için gerekli öneri bölgeleri ve konum bilgileri RPN ile elde edilmiştir. Bir sonraki adım RoI bilgileri ESA’nın ürettiği öznitelik haritasına göre ölçeklendirilirler. Ölçekleme sonucu, RoI’lara ait öznitelik vektörleri farklı boyutlara sahiptirler. RoI öznitelik vektörleri maksimum ortaklama ile sabit bir vektör boyutuna getirilmektedirler. Faster RCNN, son iki katmanı tam bağlı evrişimli katmanlardır, sabit boyutlu RoI vektörleri ile sınır kutu bilgileri giriş olarak almaktadır. Çıkış, görüntü içerisindeki nesnelerin sınıfları ve sınır kutu bilgileridir.

$$L_{Sınıf_skutu} = L_{Sınıf} + L_{skutu} \quad (3.5)$$

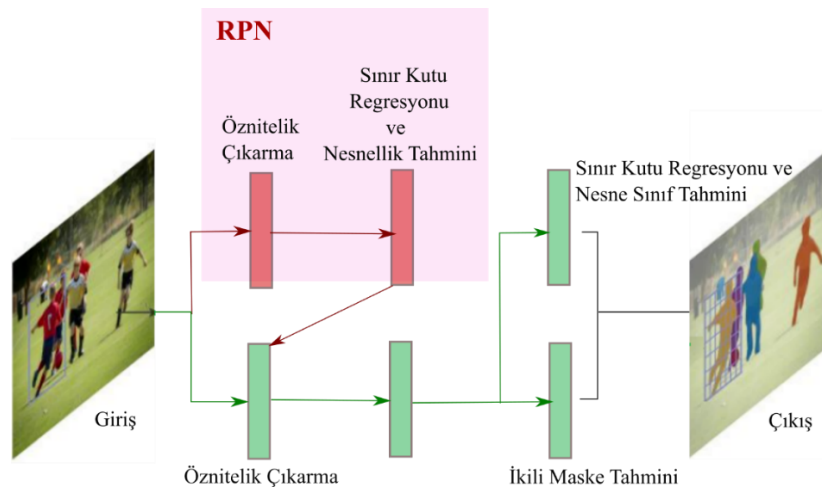
$$L_{toplam} = L_{Sınıf_skutu} + L_{RPN} \quad (3.6)$$

Denklem 3.5'te Faster RCNN nesne sınıflandırma ve sınır kutu düzenleme için toplam kayıp fonksiyonu verilmektedir. $L_{Sınıf}$ ve L_{Skutu} fonksiyonları RPN eğitiminde kullanılan fonksiyonlar ile aynıdır (Regresyon (*smothL1*) ve sınıflandırma (logaritmik kayıp)). Denklem 3.6'da Faster RCNN'nin toplam kayıp fonksiyonu verilmektedir.

Faster RCNN ile eş zamanlı olarak yayınlanan başka bir nesne tespit çalışması; Redmon ve ark. uçtan uca tek bir sinir ağı olarak önerdikleri YOLO'dur [92]. Her iki yöntemin de bazı benzerlikleri bulunmaktadır. Örneğin, bağlantı kutusu tabanlı bir ağ yapısı ve sınır kutuları için regresyon gibi. YOLO'yu Faster RCNN'den ayıran en önemli özelliği, sınıflandırma ve sınır kutu regresyonunu aynı anda yapmasıdır. Böylece Faster RCNN'den daha hızlı çalışmaktadır. Ancak YOLO küçük ve birbirine yakın nesnelere tespit etmekte güçlük çekmektedir [93]. İlgili makalede Faster RCNN'nin YOLO mimarisine karşı üstünlüğü ifade edilmektedir. Tıbbi görüntü içinde küçük doku bölgelerinin tespiti önem arz ettiği için, bu tez çalışmasında Faster RCNN mimarisi tercih edilmiştir.

3.2 Mask RCNN

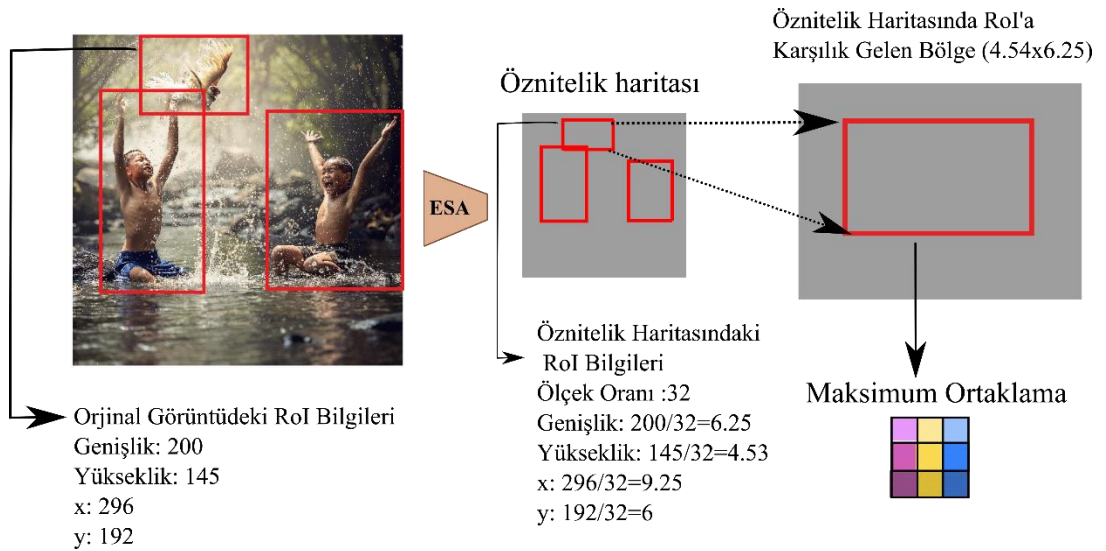
Maskeli alan tabanlı evrişimli sinir ağı (Mask Region-Based Convolutional Neural Network, Mask-RCNN), nesne tespit ve anlamsal bölütleme yapan bir mimaridir. Faster RCNN'e bölütleme işleminin eklenmesiyle geliştirilmiştir. Mask RCNN, görüntü içerisindeki nesnelere sınıflandırması ve anlamsal maskelerini oluşturmaktadır. Şekil 3.4'de Mask RCNN algoritmasını taslak görüntüsü verilmektedir [94]. Şekilde Faster RCNN mimarisinin RoI önerileri için geliştirdiği RPN yapısı belirtilmektedir.



Şekil 3.4 : Mask RCNN yapısı

Mask RCNN mimarisi iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, RPN ile RoI'ların tespit edilmesidir. İkinci aşama, nesne sınıf tahmini, sınır kutu regresyonu ve ikili maske tahmini yapılmasıdır. RPN, Faster RCNN mimarisin de olduğu gibi giriş olarak öznetelik haritası almakta ve nesne içeren bölge önerileri (RoI) ve bölge konum bilgilerini vermektedir. Devamında tekrardan öznetelik haritası kullanılarak RPN'den gelen bölgelerin konum bilgileri kullanılarak her bir bölge için sabit boyutlu öznetelik haritası oluşturulmaktadır. Mask RCNN mimarisi bu aşamada Faster RCNN'nin kullandığı RoI ortaklama katmanını yerine RoIAlign katmanını kullanmaktadır. RoI ortalama katmanını, eksik ve yanlış eşleştirme (orantı/ölçekleme) nedeniyle nesnelerin mekânsal bilgiler kaybolmaktadır. RoIAlign adı verilen ortaklama yöntemi ile eşleştirme daha doğru yaptığı için veri kaybı en aza indirgenmekte ve yüksek doğruluk elde edilmektedir.

RoIAlign katmanı, RoI ortaklama alt yuvarlamanın neden olduğu konum yanlış eşleştirmelerini düzeltmek için tasarlanmıştır. Şekil 3.5'de RoIAlign ile RoI'nun öznetelik haritasından özneteliklerinin elde edileceği konum bilgileri hesaplanmaktadır. Devamında bölge maksimum ortaklama ile sabit boyutlu öznetelik haritası oluşturulmaktadır. Maksimum ortama için kayan nokta değerleri çift doğrusal (bilinear interpolation) yöntemi ile hesaplanmaktadır.



Şekil 3.5 : RoIAlign yöntemi

RoIAlign katmanı her bir RoI için sabit uzunluklu öznetelik haritasını çıkış olarak vermektedir. Elde edilen çıkışlar Faster RCNN olduğu gibi nesne sınıflandırıcı ve sınır kutu regresyonuna giriş olarak verilmektedir. Mask RCNN aynı zamanda bölütleme yaptığı için çıkışlar tam bağlı evrişim ağına gönderilerek bölütleme işlemi yapılmaktadır.

Mask RCNN eğitim aşaması, Faster RCNN ile aynı şekilde gerçekleşmektedir. Mimarinin toplam kayıp fonksiyonuna ilave olarak bölütleme kayıp fonksiyonu da eklenmektedir. Denklem 3.7’de toplam kayıp fonksiyonu verilmektedir. $L_{Sınıf}$ ve L_{Skutu} Faster R-CNN’deki ile aynıdır. Denklem 3.8’de ise bölütleme kayıp fonksiyonu verilmektedir. Ortalama (average) ikili çapraz entropi (Binary Cross-Entropy, BCE) kullanılmaktadır. Denklem 3.9’da toplam kayıp (L_{toplam}) fonksiyonu verilmektedir.

$$L_{Sınıf_Skutu_Maske} = L_{Sınıf} + L_{Skutu} + L_{Maske} \quad (3.7)$$

$$L_{Maske} = -\frac{1}{m^2} \sum_{1 \leq i, j \leq m} [y_{ij} \log(\hat{y}_{ij}^k) + (1 - y_{ij}) \log(1 - \hat{y}_{ij}^k)] \quad (3.8)$$

$$L_{toplam} = L_{Sınıf_Skutu_Maske} + L_{RPN} \quad (3.9)$$

Denklem 3.8’da y_{ij} , bölge için referans maskesindeki bir pikselin (i, j) etiketidir; \hat{y}_{ij}^k , referans k . sınıfı için öğrenilen maskedeki aynı pikselin tahmin edilen değeridir.

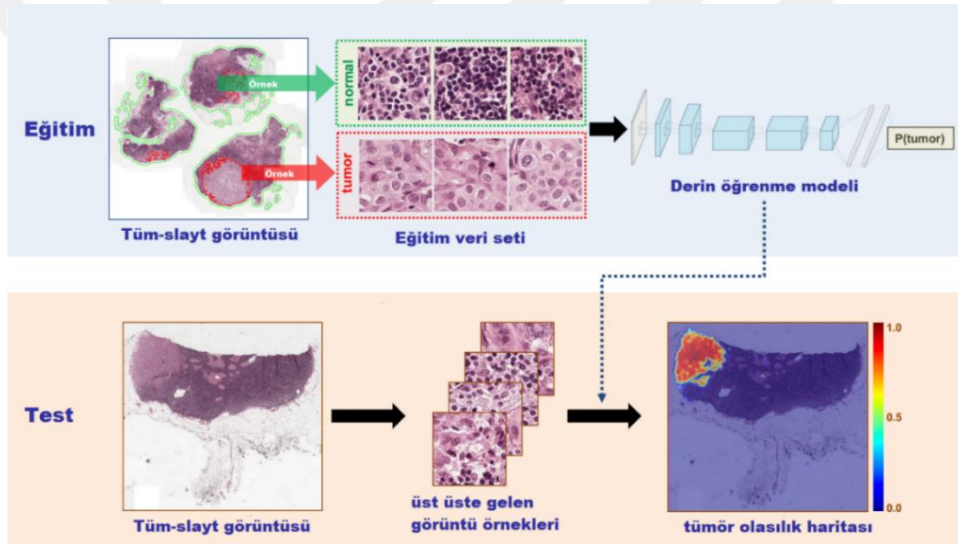
3.3 HMS&MIT Yöntemi

Tümörlü ve normal TSG’lerin 0. seviyesinde rastgele 256x256 boyutlarında normal ve tümörlü doku parçaları toplanmıştır. Çalışmada 4 milyon dokudan oluşan veri kümesi kullanılmıştır (Uygulama aşamasında 3,2 milyon dokudan oluşan veri kümesi hazırlanmıştır). Aynı zamanda görüntü verilerine veri çoğaltma teknikleri (rotasyon, rastgele çevirme, rastgele kırpma ve RGB’nin her bir renk kanalına rastgele ofsetlerin eklenmesi) uygulanmıştır. Orijinal çalışmada boyama normalizasyonu tekniği uygulanmıştır, hazırlanan veri kümesine boya normalizasyon tekniği uygulanmamıştır [39]. HMS&MIT ekibi çalışmalarında, 22 katmanlı derin öğrenme mimarisi olan GoogleNET kullanılmıştır [84]. Elde edilen sonuçlarda yanlış pozitif sayısının fazlalığında dolayı, zor olan negatif bölgelerden ilave görüntüler alınıp tekrardan ağız eğitiminde kullanılmıştır. Bu yöntem Sert Negatif Madenciliği (Hard Negative Mining, HNM) denilmektedir.

HMS&MIT, slayt tabanlı değerlendirme için, ağız (GoogleNET) çıkışlarından oluşturulan olasılık haritasının belli özelliklerini kullanmıştır. Olasılık haritası, TSG’nin 0. seviyede alınan 256x256 görüntü sonuçları (tümörlü veya normal olma olasılığı)

birleştirilerek, 7. seviyeye denk bir tümör olasılık haritası oluşturulmaktadır. Olasılık haritasının, bağlı bölgelerin alanları, eksantrikliği, uzatı (bölge alanının toplam sınırlayıcı kutu alanına oranı), sınırlayıcı kutu alanı, ana eksen uzunluğu, bölgenin maksimum, ortalama ve minimum olasılık değerleri, sınırlama kutusunun en-boy oranı, dayanıklılık (bölge dış çevresinin dışbükey alana oranı) özellikleri toplanmaktadır. RO sınıflandırıcısı kullanılarak slayt tabanlı sınıflandırma yapılmıştır.

Yöntem tümörlü bölge lokalizasyonunun tespit sonuçlarını (lezyon tabanlı) değerlendirmek için ise HNM kullanmadan ve HNM kullanılarak oluşturulan olasılık haritalarının 0.9 eşik değerine göre oluşan bağlı alanların merkezi ve o alanların toplam olasılık değerleri kullanılmıştır. Şekil 3.6'da HMS&MIT geliştirdiği tümör tespit yönteminin aşamaları gösterilmektedir [84].



Şekil 3.6 : HMS&MIT yöntem adımları

3.4 Camelyon16 Deneysel Çalışması

3.4.1 Camelyon16 değerlendirme ölçütleri

ISBI tarafından verilen Camelyon16 veri kümesi için iki iş tanımı yapılmıştır. Birinci iş tanımı, TSG'nün tümör içerip içermediğine göre sınıflandırılması (slayt tabanlı değerlendirme), ikinci iş tanımı ise her bir TSG'de bağımsız tümör bölgelerinin tespitinin yapılmasıdır (lezyon tabanlı değerlendirme).

Slayt tabanlı değerlendirme

Verilen TSG'nün içinde tümörlü bölge olup olmadığının tespit edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, her bir TSG için tümör içerme olasılığı hesaplanmaktadır.

Değerlendirme için, Bir Alıcı İşlem Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic, ROC) eğrisi altında kalan alan ölçüt olarak kabul edilmektedir. Denklem 3.10, 3.11 ve 3.12’te ROC eğrisinin çizilebilmesi için gerekli denklemler verilmiştir.

$$Duyarlılık = \frac{Gerçek Pozitif (GP)}{Gerçek Pozitif (GP) + Yanlış Negatif (YN)} \quad (3.10)$$

$$Özgüllük = \frac{Gerçek Negatif (TN)}{Gerçek Negatif (GN) + Yanlış Pozitif (YP)} \quad (3.11)$$

$$Yanlış Pozitif Oranı = 1 - özgüllük \quad (3.12)$$

GP, uygulama sonucu pozitif çıkan gerçek pozitif sayısı; *YP*, uygulama sonucu pozitif çıkan yanlış pozitif sayısı; *YN*, uygulama sonucu negatif çıkan gerçek pozitif sayısı ve *GN*, uygulama sonucu negatif gerçekte de negatif sayısını belirtmektedirler. ROC olasılık eğrisidir, bir yöntemin tanı koyma başarısını belirlemek için kullanılır. Bir ROC eğrisi, farklı eşik değerleri için dikey eksen üzerinde gerçek pozitif oranı yani *Duyarlılık* ile yatay eksen üzerinde *Yanlış Pozitif Oranı* (*1-özgüllük*) yer almaktadır. Eğrinin altında kalan alan (Area Under Curve, AUC) algoritmaların performanslarını değerlendirmek için ölçüt olarak kullanılır [95]. AUC değeri yöntemin sınıfları birbirinde ayırt edebilme kabiliyetini temsil eder. Yüksek AUC değeri sahip bir model, sınıflandırma işlemini başarılı bir şekilde gerçekleştirmektedir [96].

Lezyon tabanlı değerlendirme

TSG içinde birden fazla sayıda tümörlü bölge bulunması durumunda bunların tespit ve lokalizasyonunun yapılması gerekmektedir. Algoritmaların tespit/lokalizasyon performans değerlendirmesi Serbest Alıcı Çalışma Karakteristiği (Free-Receiver Operating Characteristic, FROC) eğrisi kullanılarak yapılmaktadır. FROC, ROC analizine benzerdir, yalnız *x* eksenini *Yanlış Pozitif Oranının* yerine slayt başına ortalama *Yanlış Pozitif* sayısı kullanılmaktadır. Bu değerlendirmede, tespit edilen bölgenin konumu verilen gerçek tümörlü bölge içinde ise, gerçek pozitif olarak kabul edilir. Şayet;

- Tek bir gerçek tümörlü bölge için birden fazla konum tespit edilmişse, bunlar tek bir gerçek pozitif olarak kabul edilmektedir.
- Gerçek tümörlü bölge dışındaki tespitler yanlış pozitif olarak kabul edilmektedir.



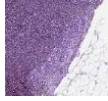







FROC eğrisi oluşturulduktan sonra yarışma tarafından belirlenen 6 yanlış pozitif oranlarına karşılık gelen *Duyarlılık* değerlerinin ortalaması algoritmaların başarısını değerlendirmek için kullanılmaktadır (Görüntü başına düşen yanlış pozitif oranı 1/4, 1/2, 1, 2, 4 ve 8) [95]. ISBI, FROC ve AUC değerlendirme ölçütlerinin hesaplanması için gerekli kodları Python ve Matlab dillerinde katılımcılara sunmaktadır.

3.4.2 Veri kümelerinin oluşturulması

Faster RCNN

Bu bölümde Faster RCNN mimarisinin Camelyon16 veri kümesi üzerindeki sonuçları incelenmektedir. Bunun için veri kümesindeki 111 tümörlü TSG'nün farklı çözünürlük seviyelerinden (3., 4., ve 5.) normal ve tümör dokusu barındıran 256x256 boyutlarında histopatolojik görüntüler ve bunlara ait ikili maske görüntüleri hazırlanmıştır. Çizelge 3.1'de farklı çözünürlük seviyelerinde hazırlanan doku ve maske örnekleri gösterilmektedir. Toplamda 111 tümörlü TSG'den 3 farklı seviyeye ait sabit boyutlu (256x256) görüntüler hazırlanarak üç veri kümesi oluşturulmuştur. Farklı boyutlarına sahip veri kümelerinin %80'i eğitim, %20'si test için kullanılmıştır. Üç veri kümesi üzerinde Faster RCNN sonuçları elde edilmiştir. Faster RCNN mimarisinin arka omurgasında (backbone) Inception_v2 mimarisi kullanılmıştır [97].

Çizelge 3.1 : TSG'nün farklı çözünürlük seviyelerinde elde edilen doku görüntüleri

TSG Seviyesi	Çözünürlük	TSG	Maske
5.	256x256		
4.	256x256		
3.	256x256	  	  

Faster RCNN için değerlendirme ölçütü

Nesne tespitinde standart performans ölçütü olan Ortalama Hassasiyetlerin Ortalaması (Mean Average Precision-mAP) kullanılmıştır. *mAP*, *IoU*'nun farklı eşik değerlerine göre hesaplanmaktadır. Önceden belirlenen *IoU* eşik değerine göre Duyarlılık (Denklem 3.10) ve Kesinlik (Denklem 3.13) eğrisi oluşturulur. Ortalama Hassasiyet (Average Precision- *AP*), duyarlılık ve kesinlik eğrisi altındaki toplam alandır. Duyarlılık ve kesinlik değerleri her zaman 0 ile 1 değerleri arasındadırlar. Denklem 3.14'te *AP* hesaplama formülü verilmektedir. *AP* her bir sınıf için ayrı ayrı hesaplanır. *mAP*, her bir sınıfa ait *AP* nin toplamının toplam sınıf sayısına bölünmesiyle hesaplanır. *r* kesinlik, *p(r)* ise kesinlik değerine karşı gelen duyarlılık değeridir. Denklem 3.15'da *mAP* hesaplanması verilmiştir. *N* sınıf sayısını temsil etmektedir.

$$Kesinlik = \frac{Gerçek Pozitif (GP)}{Gerçek Pozitif (GP) + Yanlış Pozitif (YP)} \quad (3.13)$$

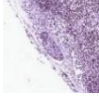

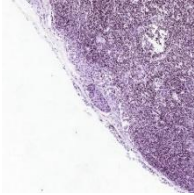
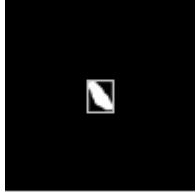
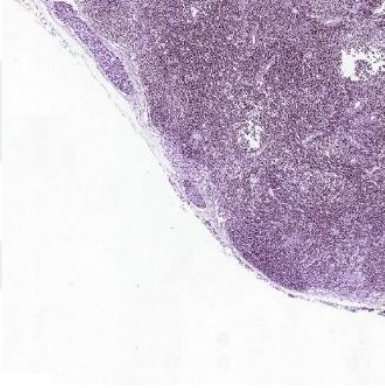
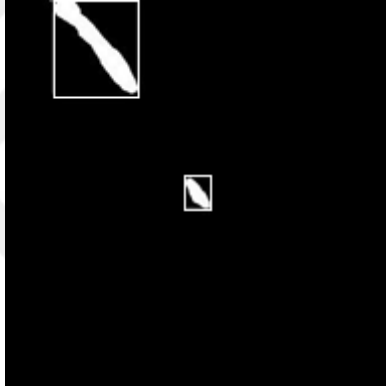
$$AP = \int_0^1 p(r) dr \quad (3.14)$$

$$mAP = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N AP_i \quad (3.15)$$

Mask RCNN

Camelyon16 eğitim veri kümesinde 111 tümörlü TSG'nün 3. seviyesinde tümör ve normal doku içeren farklı boyutlarda (256x256, 512x512 ve 1024x1024) görüntüler hazırlanmıştır. Çizelge 3.2'de aynı seviyedeki farklı boyutlu bu görüntülere örnekler gösterilmiştir. TSG'lerin 3. seviyesinden farklı çözünürlük boyutlarına sahip farklı veri boyutuna sahip üç veri kümesinin %80 eğitim, %20'si test için kullanılmıştır. Mask RCNN mimarisinde Inception_v2 omurga mimarisi olarak kullanılmıştır [97]. Değerlendirme ölçütü olarak mPA kullanılmıştır.

Çizelge 3.2 : TSG'nün 3. seviyesinin farklı boyutlarda elde edilen görüntü örnekleri

TSG Seviyesi	Çözünürlük	TSG	Maske
3.	256x256		
3.	512x512		
3.	1024x1024		

3.4.3 Bölütleme sonuçları

Faster RCNN, Çizelge 3.3'te Faster RCNN mimarisinin farklı çözünürlük seviyelerinden (3., 4., ve 5. seviyeler) elde edilen üç veri kümesi sonuçları gösterilmektedir. Çizelgenin dördüncü sütununda *mAP* verilmektedir. *mAP*, *IoU*'nun 0.50 ile 0.95 eşik değer aralığında 0.05 eklenerek elde edilen sonuçların (0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95) ortalamasıdır. Beşinci sütunda 0.50 *IoU* eşik değerine göre elde edilen *mAP*, son sütunda ise 0.75 eşik değerlerine göre elde edilen *mAP* verilmektedir. Çizelge 3.3'te görüldüğü gibi en yüksek *mAP* değerleri 3. seviyede elde edilmiştir.

Çizelge 3.3 : TSG'sünün farklı çözünürlük seviyeleri kullanılarak oluşturulan veri kümelerinin sonuçları

Model	Omurga	Seviye	Çözünürlük	mAP	mAP@0.5 IOU	mAP@0.75 IOU
Faster RCNN	InceptionV2	5	256x256	0,028	0,0552	0,023
Faster RCNN	InceptionV2	4	256x256	0,146	0,301	0,117
Faster RCNN	InceptionV2	3	256x256	0,290	0,478	0,291

Mask RCNN algoritmasının üç farklı boyutlu görüntü setleri için elde edilen test sonuçları Çizelge 3.4'te verilmiştir. En yüksek *mAP* değeri 256x256 boyutlu görüntü sonuçlarından elde edilmiştir.

Çizelge 3.4 : Çözünürlük boyutlarına göre değerlendirme sonuçları

Çözünürlük	mAP@0.5
256x256	0,401
512x512	0,354
1024x1024	0,184

Yöntemlerin Kıyaslanması

Bu bölümde Faster RCNN, Mask RCNN ve HMS&MIT yöntem sonuçları kıyaslanmaktadır. İlk olarak mimarilerin eğitim ve test faaliyetleri için seçilen TSG'lerden görüntüler toplanmıştır. Eğitim için 15 tümör ve 15 normal TSG kullanılırken test için 18 TSG kullanılmıştır. Daha önce yapılan çalışmada Faster ve Mask RCNN mimarilerinin 3. seviyede başarılı sonuçlar ürettiği görüldüğü için HMS&MIT ile yapılan karşılaştırmada bu modeller kullanılmıştır. Buna göre, TSG'lerin 3. seviyesinden elde edilen 256x256 boyutlu görüntülerle eğitilen mimarilere bir TSG'nün görüntüsünün aynı boyutta çıkışları iki seviyeli ve 256x256 boyutlu görüntülerden oluşmaktadır. Çıkış görüntüleri birleştirilerek TSG'nin tümör olasılık haritası üretilmiştir. Son olarak, HMS&MIT 7. seviyede sonuç ürettiği için 3. seviyede elde edilen mimari sonuçları 7. seviyeye dönüştürülmekte ve karşılaştırma yapılmaktadır.

Çizelge 3.5'de slayt tabanlı değerlendirme sonuçları verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde HMS&MIT ve Mask RCNN yöntemlerinin sırayla en yüksek doğruluğu verdiği görülmektedir. Çizelge 3.6'da lezyon tabanlı değerlendirme sonuçları verilmiştir. Lezyon tabanlı değerlendirme sonuçları incelendiğinde genel olarak bütün algoritmaların

başarısız sonuçlar ürettiği gözlenmiştir. Değerlendirmede kullanılan TSG sayısının az olması başarı oranının düşük çıkmasında önemli bir etken olduğu değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.5 : Slayt Tabanlı değerlendirme sonuçları

Yöntemler	Slayt Tabanlı Değerlendirme-AUC
HMS & MIT [84]	0,5892
Faster RCNN-3.seviye 256x256	0,5357
Mask RCNN-3.seviye 256x256	0,5714

Çizelge 3.6 : Lezyon Tabanlı değerlendirme sonuçları

Yöntemler	Lezyon Tabanlı Değerlendirme- FROC
HMS & MIT [84]	0,0337
Faster RCNN-3.seviye 256x256	0,0422
Mask RCNN-3.seviye 256x256	0,0632

Bir başka analizde algoritmaların bir TSG için harcadıkları ortalama yürütme süresi hesaplanmıştır. Çizelge 3.7’de hesaplanma süresileri verilmiştir. HMS& MIT yönteminin en uzun süreyi kullandığı görülmüştür.

Çizelge 3.7 : Bir tane TSG sonucu elde etmek için harcanan ortalama süre

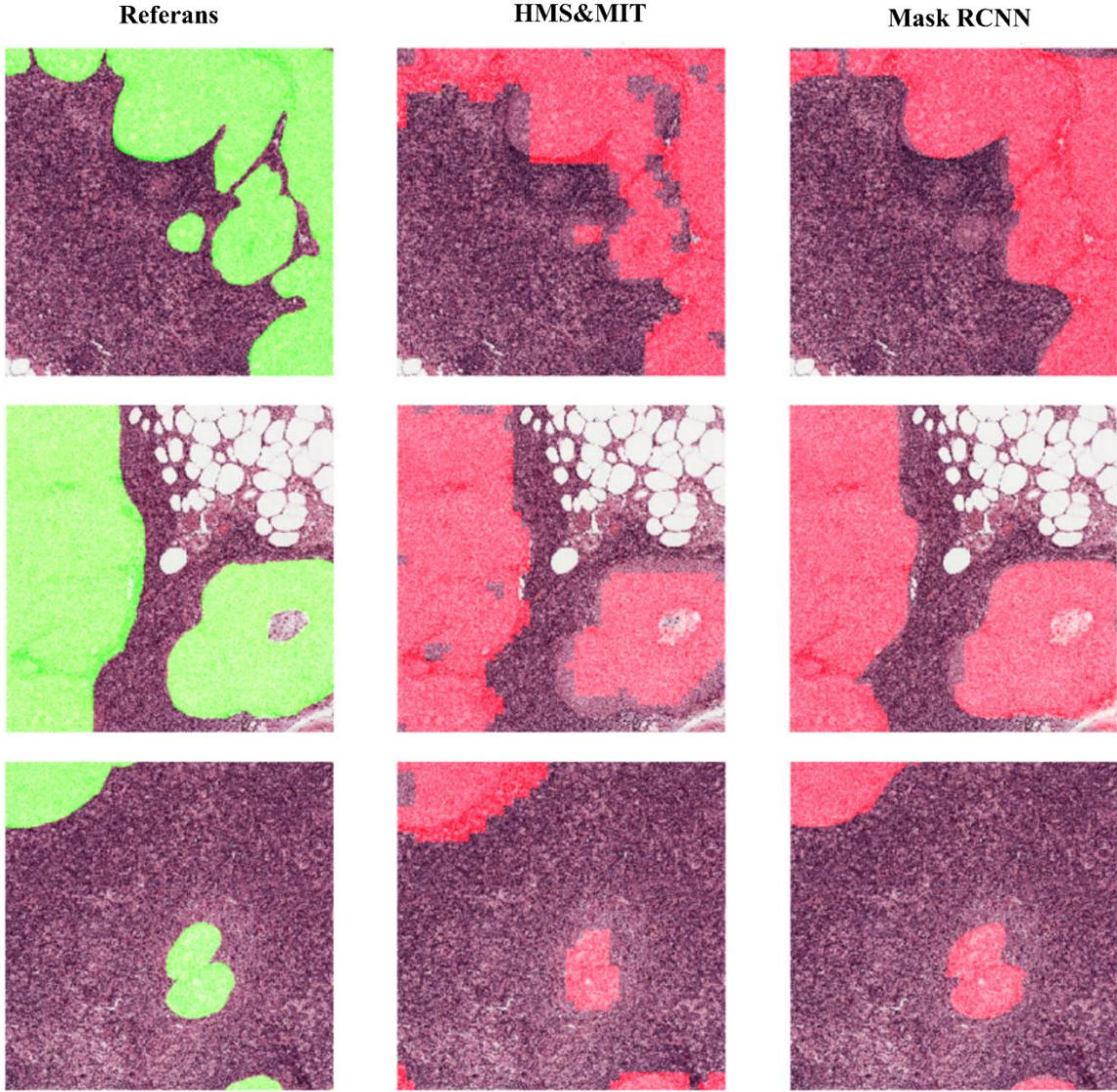
Yöntemler	Süre (saat)
HMS & MIT [84]	6,39
Faster RCNN-3.seviye 256x256	0,54
Mask RCNN-3.seviye 256x256	3,19

HMS&MIT geliştirdiği yöntem, 0. seviyede alınan görüntüler için tümör olma olasılığına göre tek bir çıkış değeri üretmektedir. Oluşan tümör olasılık haritası TSG’nün 7. seviyesine denk gelmektedir. Tümör olasılık haritası kullanılarak 3. seviyede tümör sınır çizimini ile Mask RCNN tümör sınır çizim sonucu karşılaştırıldığında Mask RCNN daha başarılı sonuç verdiği Şekil 3.10’de görüntülenmektedir. Birinci sütunda referans görüntüsü, tümörlü alanlar yeşil olarak verilmektedir. İkinci sütunda HMS& MIT yöntem sonucu ve üçüncü sütunda Mask RCNN sonucu verilmektedir. Kırmızı alanlar algoritmaların tümör olasılık sonuçlarıdır.

HMS&MIT yöntem sonuçlarının orijinal çalışma sonuçlarından farklı olduğu gözlemlenmiştir. Orijinal çalışmadaki başarımların elde edilmediği görülmektedir. Orijinal çalışmada, veri kümesi hazırlanırken veri çoğaltma yöntemlerinin kullanıldığı, boya

normalizasyonunun yapıldığı, aynı zamanda yanlış pozitif sayısının azaltmak için HNM tekniğinin uygulandığı görülmektedir

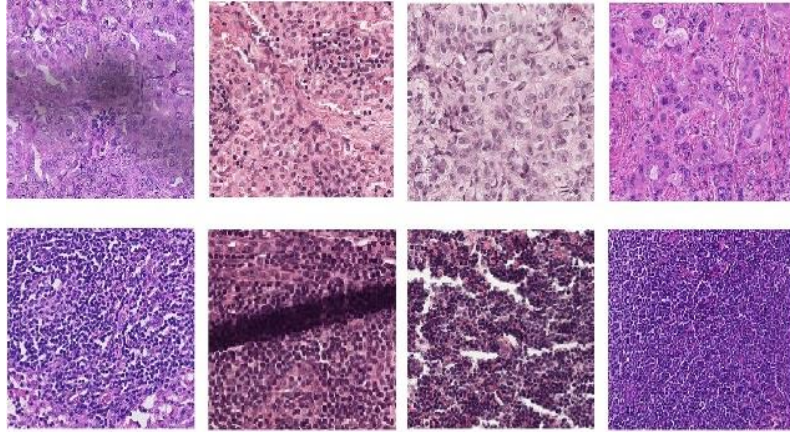
Mask RCNN ile elde edilen tümör sınır çizimi başarılı sonuçlar vermektedir. Daha yüksek çözünürlük seviyelerinden oluşturulan veri kümelerinin kullanılmasıyla daha yüksek doğrulukta sonuçların elde edileceği öngörülmüştür.



Şekil 3.7 : Örnek histopatolojik görüntülerin HMS&MIT ve MaskRCNN yöntemleriyle bölütlenmesi

4. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLENMESİ İÇİN YEREL- OLMAYAN AĞ MODELİ

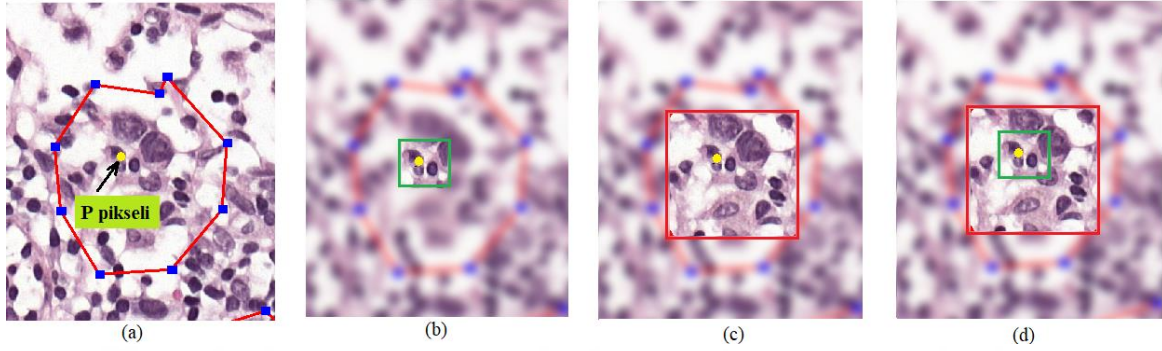
Histopatolojik görüntülerde tümör bölütlenmesi ikili piksel sınıflandırma problemidir. İkili sınıflandırma çoklu sınıflandırmaya göre kolay görünse de özellikle tıbbi görüntü için kolay bir işlem değildir. Tıbbi görüntülerde, çeşitliliğin bulunması, doku türlerinin farklı olması ve slayt hazırlanırken harici faktörlerin etkileri sınıflandırmayı zorlaştırmaktadır. Şekil 4.1’de meme lenf düğümlerinin TSG’lerinden elde edilen tümörlü ve normal doku örnekleri görüntülenmektedir. Şeklin üst satırında tümörlü, alt satırında ise normal doku örnekleri bulunmaktadır. Aynı sınıfa ait görüntüler arasında bile renk, şekil, desen ve doku farklılıkları göze çarpmaktadır. Doku hazırlama, aydınlatma ve taramada kullanılan cihazların farklılığı, slayt hazırlanırken oluşan lekeler, katlanmalar gibi harici faktörler doku çeşitliliğini arttırmaktadır. Görüntülerde doku katlanması (dokunun üst üste gelmesi) ve boyamadan kaynaklanan lekeler görülmektedir. Bölütleme işleminin gerçekleştirilmesi için aynı sınıfa ait görüntüler arasındaki korelasyonu ortaya çıkaran, sınıflar arasındaki farklılıkları ayırabilen mimarilere ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 4.1 : Histopatolojik doku örnekleri

Görüntülerdeki global bağımlılıkların ortaya çıkartılması bölütleme doğruluğu için oldukça önemlidir. Önceden belirtildiği gibi görüntü bölütleme piksel sınıflandırma işlemidir ve pikselin sadece yerel bağlam bilgisi sınıflandırma işlemi için yetersizdir. Şekil 4.2 (a)’da P pikselinin konumu verilmiştir. Şekil 4.2 (b)’de P pikselinin yerel, (c)’de ise global bağlamsal bilgileri verilmiştir. P pikselini sınıflandırması için yerel bağlamsal

bilgilerin yeterli olmadığı görüntülenmektedir. Ancak global ile yerel bağlamsal bilgiler yakalandığında piksel için sınıflandırma işlemi daha basit hale gelmektedir. Global bağlamsal bilgiler görüntünün bölge tutarlılığından sorumludur. Bölütleme işlemi için bu iki bilginin ne kadar önemli olduğu Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 : Pikselin yerel ve global komşulukları (a) P pikseli, (b) yerel komşuluk, (c) global komşuluk, (d) yerel ve global komşuluklar

Görüntü içerisindeki global bağımlılıkların ortaya çıkarılması için evrişimsel mimarilerde genellikle küçük çekirdek boyutlu derin ağlar veya büyük çekirdek boyutlu sığ ağlar kullanılmaktadır. Bağımlılıkları yakalamak için kullanılan her iki yaklaşım sonucunda mimarilerin parametre sayısı artırmakta, böylece hesaplama maliyeti yükselmektedir. Global Evrişimsel Ağ (Global Convolutional Network-GCN) modülü büyük çekirdek boyutlarının hesaplanması için etkili bir yöntem uygulayarak hesapsal yükü azaltmaktadır [74].

Görüntünün global bağımlılıkları yakalamak yapılan başka bir çalışma Wang ve ark. tarafından geliştirilen NLM’dir. Modül görüntü içerisindeki gürültüyü azaltmak için kullanılan yerel olmayan ortalamalardan (non-local means) esinlenerek formüle edilmiştir [98]. NLM video dizisinde mekansal ve zamansal bağımlılıkları modellemek için kullanılmış ve çalışmada video sınıflandırması yapılmıştır. NLM, aynı zamanda görüntü çözünürlüğünün artırılması ve bölütleme çalışmalarında da kullanılmıştır [99] [100]. NLM, son zamanlarda derin öğrenme ağlarına entegre edilen dikkat mekanizması ile ilgilidir. Dikkat mekanizması, öznitelik haritasındaki girdilerin birbirleriyle etkileşime girmesini ve öznitelik (görüntü) içerisinde neye daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini belirler. Dikkat mekanizması yerel olmayan ortalamaların bir formu olarak görülmektedir [101]. Dikkat modülü ve çeşitleriyle ilgili detaylı bilgi Bölüm 6’da verilmektedir.

Zhou ve ark. NLM'nin GPU tüketiminin ve hesaplama maliyetinin yüksek olduğunu deneyimlemiş ve Asimetrik Piramidal Yerel-Olmayan Bloğu (Asymmetric Pyramid Non-local Block, APNB) geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu modül ile görüntünün global bağımlılıkları daha hızlı yakalanmıştır. Aynı zamanda geliştirilen modül görüntü bölütlenmede kullanılmıştır [102].

Bu bölümde, mevcut histopatolojik görüntüleme yaklaşımlardan daha iyi bölütleme yapabilen yeni bir mimari önerilmektedir. Piramit veri işleme özelliğindeki bu mimari, GCN, NLM ve APNB modüllerinin entegrasyonunu içermektedir. GCN, ağı çok ölçekli yapısından dolayı farklı ölçeklerdeki öznitelik haritalarının entegrasyonunu sağlar. Çok ölçekli evrişim ağlarının bölütleme ağlarında kullanılması bölütleme başarımını önemli ölçüde artırmaktadır [103] [104]. Art arda evrişimsel katmanlar kullanılarak çok derin bir ağ oluşturulmadan ağa entegre edilen modüller sayesinde alıcı alan genişletilerek global bağımlılıkların yakalanması sağlanır.

NLM, yerel özellikleri global bağımlılıklarıyla uyarlanabilir şekilde entegre etmekte ve ilgili bilgilere vurgu yaparak gürültüyü kademeli olarak filtrelemektedir. NLM'nin bölütleme ağının başarısına olan etkisi kapsamlı deneylerle analiz edilmiştir. Aynı zamanda maliyeti azaltmak için geliştirilen APNB'nin mimari üzerindeki performans değişimi gözlemlenmiştir.

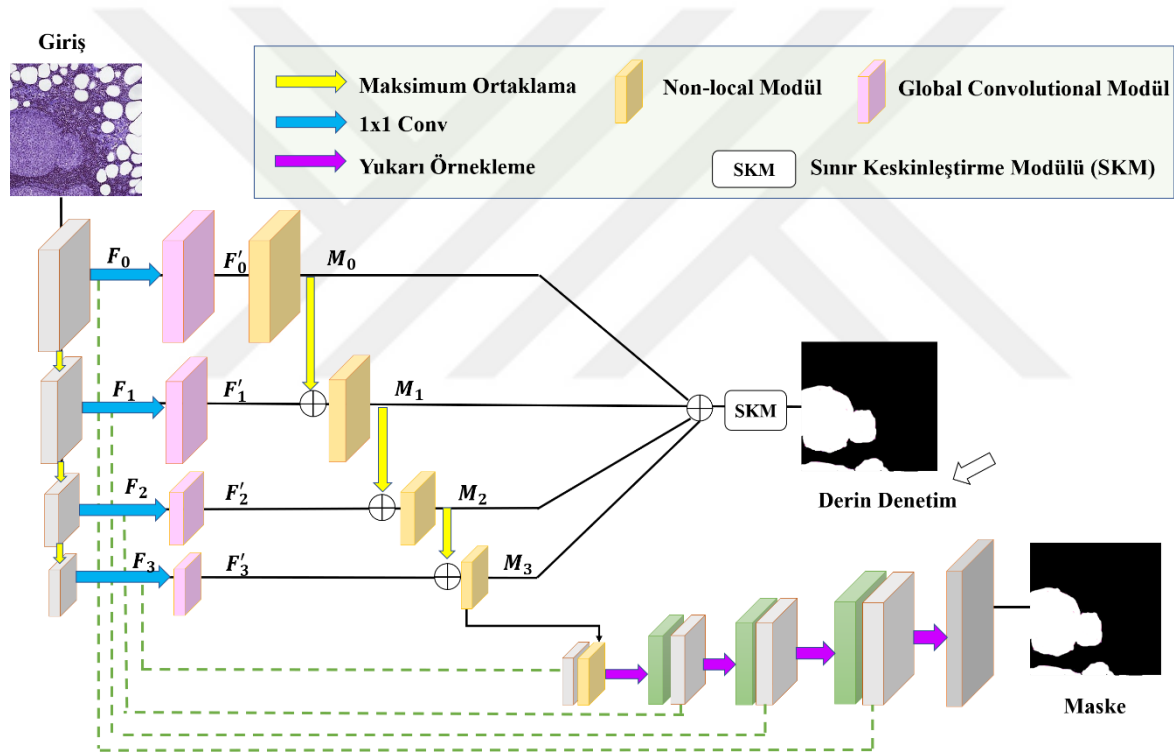
Önerilen yöntemin ana katkıları şu şekilde vurgulanabilir:

- Görüntüdeki global ve yerel bağlamsal bilgileri yakalayan, düşük parametre uzayına sahip ve güçlü temsil yeteneğine sahip bir görüntü bölütleme ağı (NonLocSeg) önerilmiştir.
- Çalışmada NLM ve APNB'nin ağı performansına olan etkileri değerlendirilmiştir.
- Farklı ölçekli öznitelik haritaları için değişik boyutlarda çekirdekler kullanılmış ve böylece geniş bir alıcı alana ulaşılmıştır.
- Önerilen modelin etkinliğini göstermek için histopatolojik görüntülerde tümör bölütleme görevi üzerinde kapsamlı deneyler yapılmıştır. Bölütleme ağlarına kıyasla yüksek *mIoU* (%68,8) değeri elde edilmiştir.

4.1 Önerilen Bölütleme Mimarisi (NonLocSeg)

Görüntünün global bağımlılık bilgileri düzgün bir şekilde kodlanmadığında, aynı etikete sahip piksellere karşılık gelen özellik gösterimleri arasında farklılıklar meydana

gelebilir [74]. Bu durum görüntü bölütlenmesinde tutarsızlıkların ortaya çıkmasını sağlar. NLM kullanılarak global bağlam özelliklerin doğru bir şekilde kodlanması amaçlanmıştır. Önerilen ağ aynı zamanda kodlayıcı kod-çözücü mimarisine dayalıdır. Kodlayıcı giriş verisinin, anlamsal olarak etkili özellikleri elde ederken, kod-çözücü bu özellikleri kullanarak anlamsal bölütleme yapmaktadır. Şekil 4.3’de önerilen çok ölçekli (piramidal) bölütleme mimarisi gösterilmektedir. Önerilen ağda Zhao ve ark. tarafından geliştirilen çok ölçekli bölütleme stratejisi kullanılmıştır [34]. Ölçekler arasında öznelik haritalarına, 3x3 çekirdek evrişimi, ReLU aktivasyon fonksiyonu, yığın normalizasyonu (Batch Normalization, BN), ve 2x2 maksimum ortaklama (max pooling) katmanlarından oluşan bir blok uygulanmıştır. Çizelge 4.1’de ölçekler ve ölçeklerin öznelik haritasının giriş ve çıkış boyutları verilmiştir.



Şekil 4.3 : Önerilen hibrit bölütleme ağı (NonLocSeg)

Çizelge 4.1 : Ölçeklerin öznelik harita boyutları

Aşama	Giriş	Çıkış
F_0	3×256^2	64×128^2
F_1	64×128^2	128×64^2
F_2	128×64^2	256×32^2
F_3	512×32^2	1024×16^2

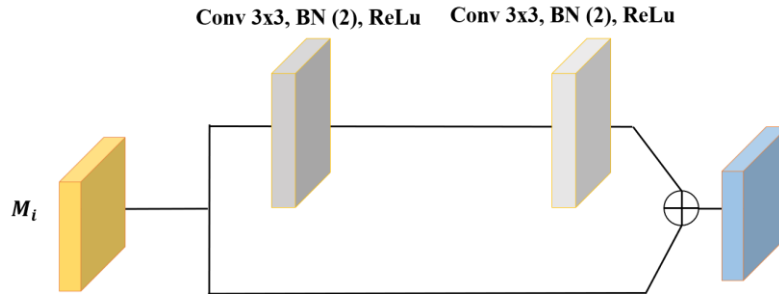
Önerilen ağın parametre uzayının düşük olması için her ölçekte öznitelik haritaları 1x1 evrişim katmanından geçerek boyutları indirgenmiştir. i . (0, 1, 2, 3) ölçekli öznitelik haritası F_i olarak adlandırılmıştır. GCN modülüne F_i giriş olarak verilmekte ve F_i' çıkış olarak belirtilmektedir. Şekil 4.3'de görüldüğü gibi yerel bağımlılıklar üzerinde global bağımlılıkların yakalanabilmesi için F_i' öznitelik haritası NLM giriş olarak verilmekte ve modülün çıkışı M_i elde edilmektedir.

M_i , bir sonraki aşama da öznitelik haritası olan F'_{i+1} ile birleşerek tekrar NLM'ne giriş olarak verilmektedir. Bu işlem bütün ölçekler için gerçekleştikten sonra, M_3 sırasıyla F_3, F_2, F_1, F_0 ile birleşerek evrişim katmanlarından ilerlemektedir. Ağın çıkışında giriş görüntüsüyle aynı boyutta tümör olasılık maskesi üretilmektedir.

Şekil 4.3'te verilen ağ mimarisinden görüldüğü gibi ağın orta katmanlarının eğitime dahil edilebilmesi için derin denetim (supervision) tekniği eklenmiştir. Aynı zamanda tümörlü bölgelerin sınır bilgilerinin düzeltilebilmesi için Sınır Keskinleştirme Modülü (SKM) kullanılmıştır.

4.1.1 Sınır keskinleştirme modülü

Evrişim katmanlarında ilerleyen öznitelik haritaları, görüntü içerisindeki nesnelere kenar piksellerinde (sınır bölgeleri) kaymalara, dağılmalara veya incelmelere neden olmaktadır. Bu durum tutarsız özniteliklerin elde edilmesine yol açmakta ve nesne algılama doğruluğunu olumsuz etkilemektedir. SKM, bu tür problemlerin üstesinden gelmek için kullanılmaktadır. SKM, evrişim sonucunda sınır bilgilerinde meydana gelen bu bozuklukları yerel bağlamsal bilgilerden yararlanarak iyileştirir [74]. Bu modülün iç yapısı Şekil 4.4'de gösterilmektedir.

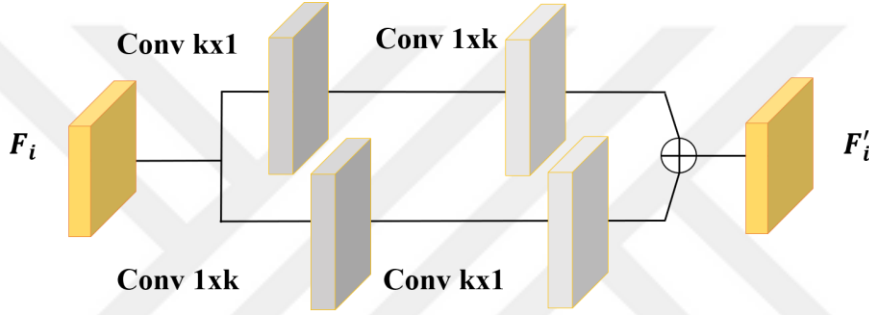


Şekil 4.4 : SKM yapısı [74]

SKM de, M_i tensörünün açısal kenar bilgileri üzerine eklenerek çıkışa iletilir. Kenar hatlarında yapılan bu güçlendirme nesnenin belirginleşmesini sağlar ve algılamayı kolaylaştırır.

4.1.2 Global evrişimli ağ

Yüksek çözünürlüğe sahip görüntülerdeki nesnelere arasındaki ilişkilerin tespitinde yüksek çekirdek boyutlarına sahip filtre maskeleri kullanılmaktadır. Ancak çekirdek boyutunun artması, parametre uzayının genişlemesine, böylece maliyetin artmasına neden olmaktadır. GCN büyük boyutlu çekirdeklerin etkili bir şekilde kullanmanın bir yoludur. Şekil 4.5’de GCN modülünün iç yapısı gösterilmektedir. Modül, farklı boyutlu evrişim katmanlarının paralel kullanılmasına dayanır. k çekirdek boyutu olarak düşünüldüğünde, $k \times k$ maskesiyle evrişim maliyeti oldukça yüksektir. Bunun yerine $1 \times k + k \times 1$ ve $k \times 1 + 1 \times k$ evrişim sonuçlarının kombinasyonu tercih edilir. Böylece hesaplama maliyeti $O(2/k)$ seviyesine düşer [74].



Şekil 4.5 : GCN modül yapısı [74]

Şekil 4.3’de önerilen ağ mimarisinde görüldüğü gibi, her ölçekte öznetelik haritalarının boyutları 1×1 çekirdek ile evriştirilerek boyutları indirgenmektedir. Devamında öznetelik haritaları GCN modülünden geçmektedir. Her bir GCN modülü farklı boyutlarda çekirdeklere sahiptir (Çekirdek boyutları: F_0, F_1, F_2, F_3 için sırasıyla 15, 7, 5 ve 3’tür). Farklı boyutlarda çekirdek kullanılmadaki amaç, sonraki ölçelerde çözünürlük boyutu küçülen öznetelik haritalarına uyumlu daha küçük çekirdek boyutları kullanmaktır.

4.1.3 Yerel-olmayan ağ modül

Standart NLM Şekil 4.6’de verilmiştir [101]. $F'_i \in \mathcal{R}^{C \times W \times H}$ NLM girişi olan öznetelik haritası olarak tanımlanmıştır. i öznetelik haritasının aşamasını, C, W, H sırasıyla giriş verisinin kanal, genişlik ve yüksekliğini temsil etmektedir.

F'_i girişinin kanal sayısını küçültmek için 1×1 evrişimli W_ϕ, W_θ ve W_γ katmanları tanımlanmıştır. Şekil 4.6’de ϕ, θ ve γ sırasıyla Sorgu, Anahtar ve Değer olarak temsil edilmekte ve Denklem 4.1’de verilmektedir. $\phi \in \mathcal{R}^{\hat{C} \times W \times H}$. $\theta \in \mathcal{R}^{\hat{C} \times W \times H}$ ve $\gamma \in$

$\mathcal{R}^{\hat{C} \times W \times H}$ boyut uzayındadırlar. \hat{C} öznitelik haritalarının, yeni gösteriminin kanal boyutudur.

$$\phi = W_{\phi}(F'_i), \theta = W_{\theta}(F'_i), \gamma = W_{\gamma}(F'_i) \quad (4.1)$$

Bu üç gösterim matris çarpımları için yassılaştırılır. Öznitelik haritasını yeni boyutu $\hat{C} \times N$ dir. N mekânsal konumların (spatial locations) toplam sayısını göstermektedir ($N = H.W$). Daha sonra benzerlik matrisi $V \in \mathcal{R}^{N \times N}$, iki matris çarpımı şeklinde hesaplanmaktadır. Denklem 4.2'de hesaplanmaktadır.

$$V = \phi^T x \theta \quad (4.2)$$

V , benzerlik matrisine normalizasyon uygulanmakta ve birleşik benzer matrisi elde edilmekte ve Denklem 4.3'te verilmektedir.

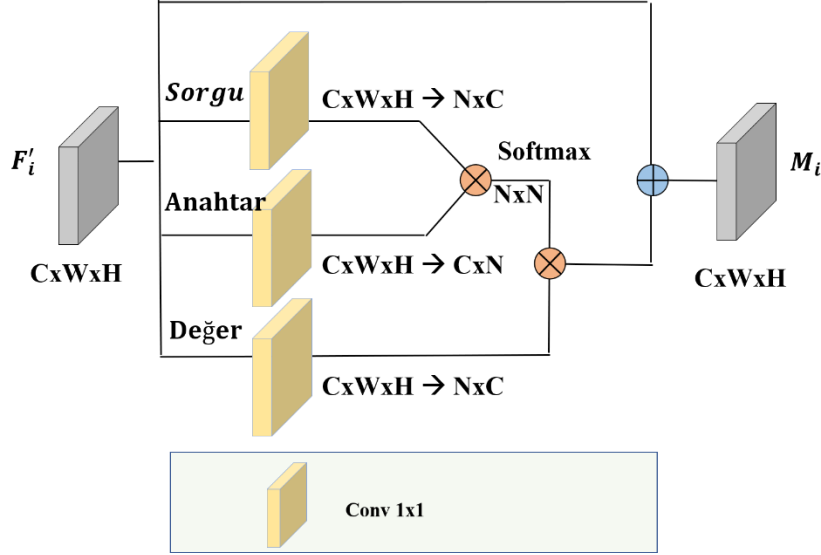
$$\vec{V} = f(V) \quad (4.3)$$

f normalizasyon fonksiyonu softmax olarak seçilmiştir. Softmax fonksiyonu, girdinin belirli bir sınıfa ait olma olasılığını göre [0-1] aralığında bir olasılık değeri üretmektedir. γ' 'nin her bir konumu için dikkat katmanı çıkışı Denklem 4.4'te hesaplanmaktadır.

$$O = \vec{V} x \gamma^T \quad (4.4)$$

$O \in \mathcal{R}^{N \times C}$ dir. NLM çıkışı Denklem 4.5'de hesaplanmaktadır [101].

$$M_i = O^T + F'_i \quad (4.5)$$



Şekil 4.6 : Standard yerel-olmayan blok yapısı [101]

4.1.4 Asimetrik piramit yerel olmayan blok

Standart NLM için Denklem 4.1 ve 4.3 hesaplama maliyetlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. İki matris çarpımı $O(CN^2) = O(CW^2H^2)$ zaman karmaşıklığına sahiptir. Büyük matris çarpımlarının hesaplamasal yükü, NLM'ün verimliliğini düşürmektedir. Zhu ve ark. NLM'ün hesaplama maliyeti düşürmek için bir modül geliştirmiştir. Bu modül taslağı Şekil 4.7'da verilmektedir [102].

Standart NLM'deki θ ve γ 'nin tüm mekânsal noktalarını (N) kullanmak yerine birkaç temsili noktanın örneklenmesi olan küçük bir (S) sayısı kullanılmıştır. Standart NLM'ün Denklem 4.1'inde elde edilen θ ve γ ya örnekleme modülleri uygulanmış (\mathcal{P}_θ , \mathcal{P}_γ) ve birkaç seyrek bağlantı noktası tanımlanmıştır. Bu noktalar $\theta_p \in \mathcal{R}^{\check{c}xS}$, $\gamma_p \in \mathcal{R}^{\check{c}xS}$ dir. Burada S örnekleme noktalarının sayısını temsil etmektedir. Örnekleme işleminden sonra geri kalan işlem, standart NLM işlemleridir ve Denklem 4.6, 4.7, 4.8 verilmektedir. Denklem 4.6'da verilen \vec{V}_p , V_p benzerlik matrisinin normalize edilmesiyle elde edilmektedir (softmax fonksiyonu kullanılmıştır).

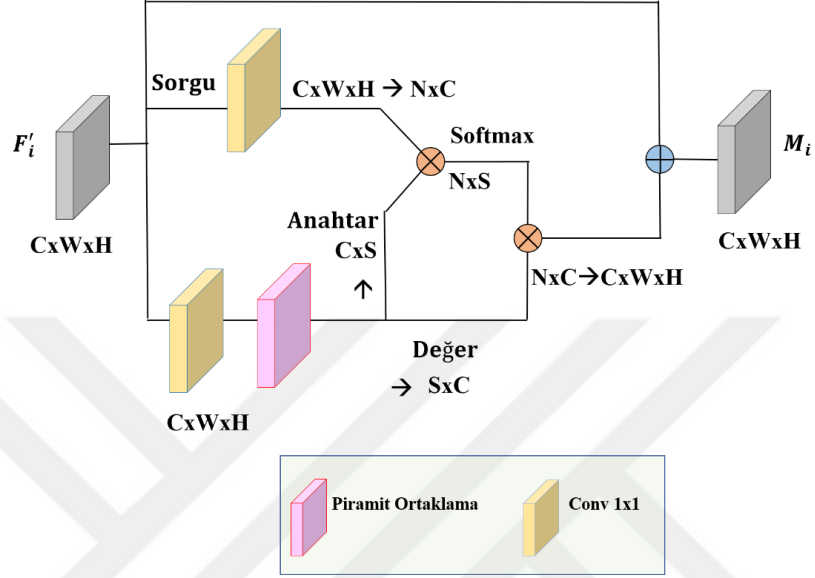
$$\theta_p = \mathcal{P}_\theta(\theta), \quad \gamma_p = \mathcal{P}_\gamma(\gamma)$$

$$V_p = \phi^T x \theta_p \quad (4.6)$$

$$O_p = \vec{V}_p x \gamma_p^T \quad (4.7)$$

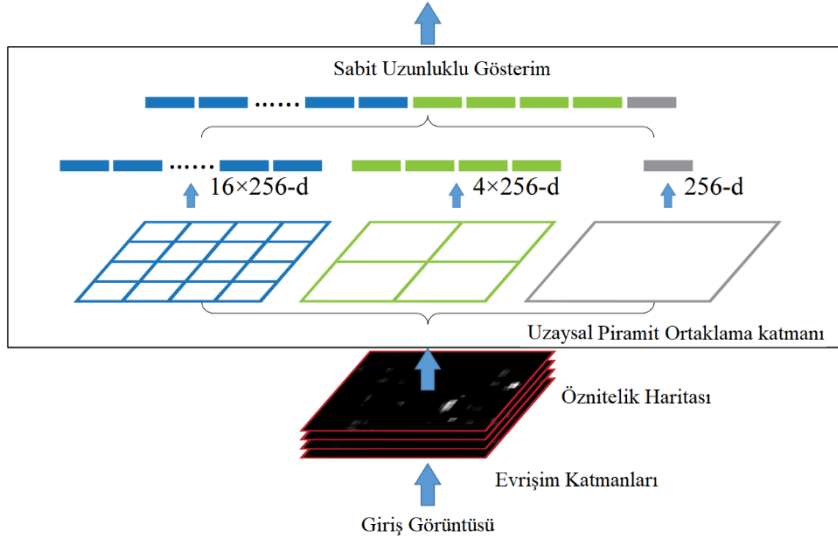
$$Y = \text{cat}(O_p^T, F) \quad (4.8)$$

Örnekleme işleminin yapılmasının amacı parametre uzayını küçülterek matris işlem maliyetlerini azaltmaktır. APNB, standart NLM'üne göre daha hızlı işlem gerçekleştirmektedir. Zhu ve ark. örnekleme yöntemi olarak Uzaysal Piramit Ortaklama (Spatial Pyramid Pooling, SPP) kullanmışlardır [105]. Şekil 4.7'de APNB mimarisi gösterilmektedir.



Şekil 4.7 : APNB yapısı [102]

Şekil 4.8'de üç seviyeli ortaklama yapan SPP yapısı verilmektedir. SPP, öznitelik haritasını kullanarak alt örnekleme yapmak için geliştirilmiştir. Alt örnekleme, farklı boyutlara sahip ortaklama pencereleri kullanılarak yapılmaktadır. İlk ortaklama katmanında (gri renkli) tüm öznitelik haritasının ortaklaması yapılmakta ve 1×256 boyutuna sahip öznitelik vektörü oluşmaktadır. İkinci ortaklama, öznitelik haritası 4 eşit bölüme ayrılarak ortaklama yapılmakta ve 4×256 boyutuna sahip bir öznitelik vektör oluşmaktadır. Üçüncü ortaklama, özellik haritası 16 eşit bölüme ortaklama yapılmakta ve 16×256 boyutuna sahip bir öznitelik vektörü oluşmaktadır [106]. SPP çıkışı, 21×256 boyutlu sabit uzunluklu bir öznitelik vektörüdür.



Şekil 4.8 : SPP yapısı [106]

4.1.5 Piramitsel özelliklerin kullanılması

Önerilen bölütleme ağında, kodlayıcı bağlamsal özellikleri aşama aşama elde etmektedir. Kod-çözücü ise düşük çözünürlüklü bağlamsal bilgi içeren öznitelik haritasını, yüksek çözünürlüklü öznitelik haritaları ile art arda birleştirilerek bölütleme işlemini gerçekleştirilmektedir. Öznitelik haritaları birleştirilmeden önce yukarı örnekleme (upsampling) ile çözünürlük boyutları artırılmakta ve devamında evrişim katmanı uygulanarak özellikler kaynaştırılmaktadır. Ağ çıkışında elde edilen tümör olasılık maskesi, giriş görüntüsüyle aynı boyuttadır.

4.1.6 Derin denetim tekniği

Bu çalışmada önerilen hibrit bölütleme mimarisinin mevcut yaklaşımlardan üstün sonuçlar vermesinin nedenlerinden biri de derin denetim tekniğinin kullanılmış olmasıdır. Derin denetim tekniği arkasındaki sezgisel fikir, orta katmanlardaki öznitelik haritalarının nihai etiketleri doğrudan tahmin etmeye teşvik etmesidir [107] ve literatürde birçok farklı çalışmada kullanıldığı görülmektedir [34], [61], [108], [109], [110].

Bu tekniğin mevcut ağ mimarilerine uygulanması oldukça basittir. Mimarinin maliyet fonksiyonu üzerinde bir güncelleme yapılmaktadır. Bu güncelleme, gizli katmanlarda oluşan kayıp değerinin çıkış katman kaybına eklenmesiyle gerçekleştirilir [111]. Bu sayede ağın çıkışında oluşan hata değeri oldukça büyük değerlerden başlar ve minimize edilerek makul seviyelere düşmesi sağlanır. Bu tekniğin gizli katmanlar üzerinde derin bir denetim mekanizması oluşturduğu ve ağın başarısını olumlu yönde arttırdığı gözlemlenmiştir.

Denklem 4.9’da ağın maliyet fonksiyonu verilmiştir. Derin denetim kayıp fonksiyonu, toplam kayıp fonksiyonuna eklenmiştir.

$$\mathcal{L}_{\text{ToplamBölütleme}} = \mathcal{L}_{\text{Son}} + \lambda \mathcal{L}_{\text{Denetim}} \quad (4.9)$$

Denklemin ilk terimi ağın bölütleme kayıp fonksiyonunu (\mathcal{L}_{Son}), ikinci terim ise derin denetim kayıp fonksiyonun ($\mathcal{L}_{\text{Denetim}}$) ifade etmektedir. Toplam kayıp ($\mathcal{L}_{\text{ToplamBölütleme}}$) iki fonksiyonun toplamıdır. λ hiperparametresi, kayıp fonksiyonun ağırlığını denetlemek için kullanılmaktadır. Bu parametre değeri deneysel olarak 0,4 olarak belirlenmiştir.

4.2 Deneysel Çalışmalar

4.2.1 Mimari Parametreleri

Önerilen bölütleme ağı ve kıyaslama için kullanılan güncel bölütleme ağlarının eğitim parametreleri benzer olarak ayarlanmaktadır. Önerilen ağın hiperparametreleri; devir sayısı (epoch) 10, Adam optimizör, paket boyutu (mini-batch) 2, ağırlık azalma (weight decay) 0,0005 olarak ayarlanmıştır. Ağırlık azalma, aşırı uydurmayı önlemek için kullanılan bir düzenleme tekniğidir. Ağın öğrenme katsayısının başlangıç değeri 0,0001 dir. Öğrenme katsayısı 5. devirden sonra 10^7 ’na bölünmektedir.

Deneysel çalışmalarda Pytorch kütüphanesi kullanılmıştır. Donanımsal olarak 8GB GDDR5 GPU belleğe ve Nvidia Quadro M4000 ekran kartı sahip bir sunucu bilgisayar kullanılmıştır.

Kayıp fonksiyonu BCE seçilmiştir ve Denklem 4.10’da verilmiştir.

$$\mathcal{L} = -\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N y_n \log y'_n + (1 - y_n) \log (1 - y'_n) \quad (4.10)$$

Denklemden y referans değer, y' tahmini olasılık değeri ve N ise toplam piksel sayısını temsil etmektedir.

4.2.2 Eğitim ve test sonuçları

Performans sonuçları Çizelge 4.2’de verilmiştir. Çizelgede ağın 256x256x3 boyutlu histopatolojik görüntü için yürütme süresi saniye olarak verilmiştir. NLM ve APNB’nin ağ üzerindeki etkinliğini ölçmek için, modüller ayrı ayrı ağa entegre edilmiş ve ağın performansı ölçülmüştür. NLM entegre edilmiş ağ, temel ağ (NLM ve APNB entegre

olmayan ağ) ile karşılaştırıldığında yaklaşık %6 performans artışı gözlemlenmiştir (%62,2→%68,6 *mIoU*). NLM, APNB ile yer değiştirildiğinde performans düşüşü görülmüştür (%68,6→%67,7 *mIoU*). Ağların yürütme süreleri karşılaştırıldığında ise NLM’li ağ diğer ağlara göre yavaştır. NLM’li ağın diğer varyanslarına göre yavaş olması ön görülmüştür, çünkü APNB modelin örnekleme ile parametre sayısı azaltılmıştır. Çizelge 4.2’de aynı zamanda PA karşılaştırılmasında yapılmıştır. Deneysel çalışmada NLM’li ağ en yüksek doğruluğa sahiptir.

Çizelge 4.2 : NLM ve APNB modüllerinin doğruluk ve yürütme süresi üzerindeki etkileri

	NLM’li Ağ	APNB’li Ağ	NLM ve APNB olmadan (Temel Ağ)
<i>mIoU</i> (%)	68,6	67,7	62,2
<i>PA</i> (%)	85,1	84,1	82,5
Ortalama Yürütme Süresi (saniye)	0,040	0,035	0,028

Önerilen yöntemin performansı güncel bölütleme ağları ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.3’te verilmiştir. Çizelge incelediğinde, ilk sütunda yöntem adı, ikinci sütunda yöntemlerin omurga kullanmış ise ismi, üçüncü sütunda kullanılan omurganın ön-eğitim (pretrain) ağırlıkları kullanılıp kullanılmadığı ve son iki sütunda ise *mIoU* ve *PA* değerlendirme ölçüt sonuçları sunulmuştur. Önerilen ağ %68 *mIoU* ile en iyi performansı sergilemiştir. DeepLabV3+ ağı en yüksek *PA* değerine sahiptir. Önerdiğimiz ağ ise küçük bir farkla ikinci en yüksek değere sahiptir.

Çizelge 4.3 : Bölütleme ağlarının sonuçları

Bölütleme Ağları	Omurga	Ön Eğitim	<i>mIoU</i> (%)	<i>PA</i> (%)
DeepLabV3+ [75]	Xception	Evet	61,9	85,6
FCN8s[70]	VGG16	Evet	15,1	30,3
UNet [59]		Hayır	58,5	79,1
PSPNET[112]	ResNet101	Evet	53,1	78,0
ICNet[76] *		Hayır	49,2	66,4
SegNet[113] *	VGG19	Evet	61,6	81,9
NonLocalSeg		Hayır	68,6	85,1

Çizelge 4.4’de %60 *mIoU* barajını geçen yöntemlerin (Deeplabv3+, SegNet) parametre sayısı (milyon-M) ve 256x256x3 boyutlu görüntü için ortalama yürütme süresi (average execution time) saniye cinsinden verilmiştir. Deeplabv3+ ve SegNet mimarilerinin birbirlerine yakın sonuçlar elde ettiği görülmüştür. Aynı zamanda önerilen

mimarinin parametre uzayı diğer kıyaslanan mimarilere göre düşüktür. 256x256x3 görüntü için önerilen ağın ortalama yürütme süresi 0,030 saniyedir.

Çizelge 4.4 : Ağların yürütme süreleri ve parametre sayıları

Ağ	Ortalama Yürütme Süresi (saniye)	Parametre Sayısı (milyon)
DeepLabV3+ [75]	0,148	54,61
SegNet[113]	0,072	9,78
NonLocalSeg	0,040	6,52

Şekil 4.9’da %60 *mIoU* barajını geçen ağların tümör olasılık maske sonuçları gösterilmiştir. Şeklin birinci ve ikinci sütunları histopatolojik görüntüleri ve referans (ground truth) maskelerini verilmektedir. Şeklin sonraki sütunlarında DeepLabv3+, SegNet ve önerilen ağ tarafından üretilen tümör olasılık maskeleri sırasıyla verilmiştir. Ağlar tarafından üretilen tümör olasılık maskeleri referans maskelerinden farklı oldukları görülmektedir. Ancak önerilen ağın sonuçları referans değerlere daha yakın olduğu gözlemlenmiştir. SegNet olasılık maskelerinin kenar çizgileri diğer ağ maskelerine göre net değildir. DeepLabv3+ olasılık maskeleri ise tümör ve normal doku sınırlarının iç içe geçtiği görülmüştür.

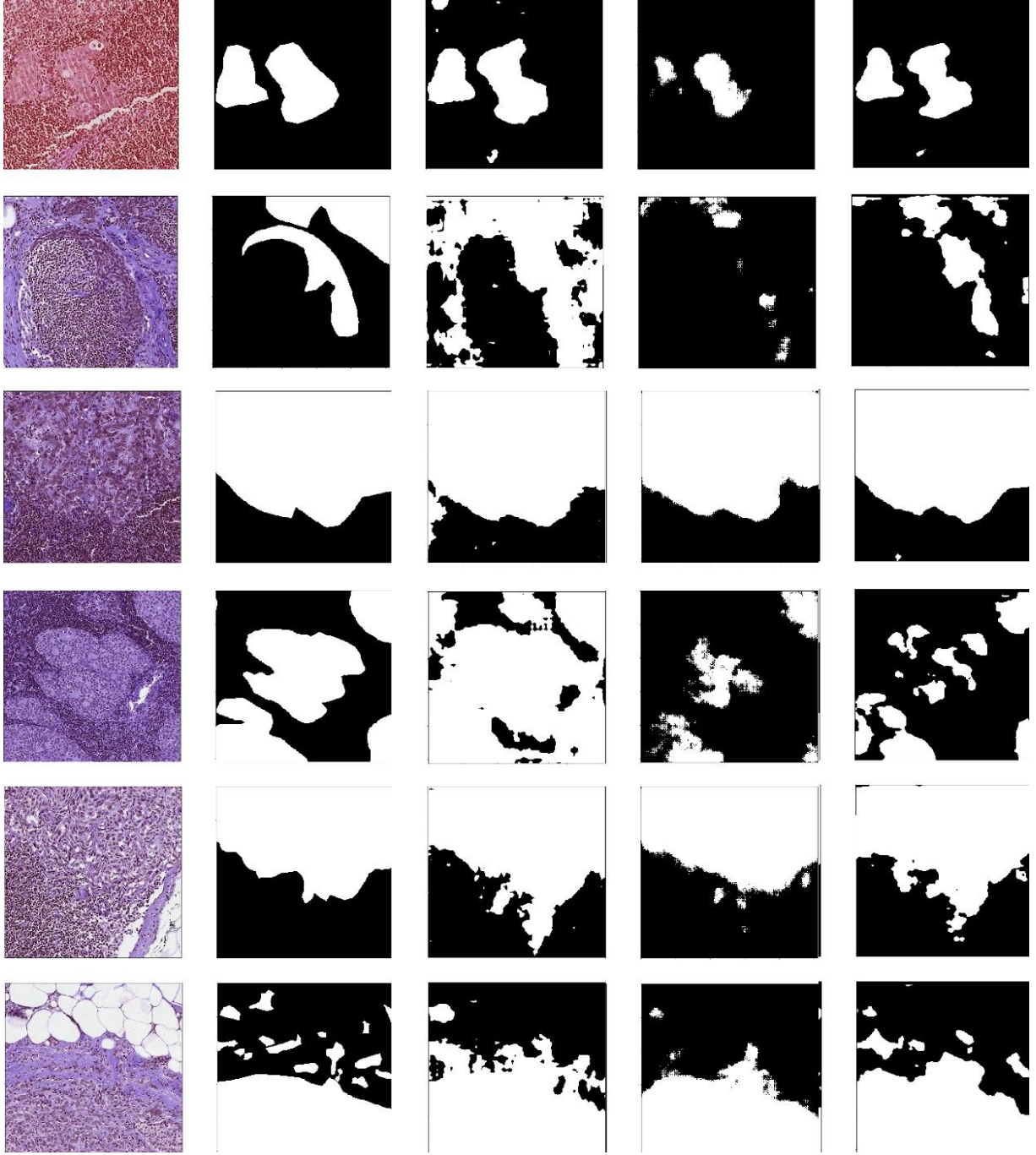
Histopatolojik Görüntüler

Referans

Deeplabv3+

SegNet

NonLocalSeg



Şekil 4.9 : Histopatolojik görüntüler, referans görüntüler ve mimari sonuçları (DeepLabv3+, SegNet ve NonLocalSeg)

5. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLENMESİ İÇİN ÇOK ÖLÇEKLİ ARTIK MODEL

Bu bölümde, histopatolojik görüntülerde tümör bölütlemesi için hibrit bir kodlayıcı-kod-çözücü ESA (MSRSegNet) ağ modeli önerilmiştir. Önerilen ağ düşük parametre uzayına sahip ve güncel ağlara oranla daha hızlı eğitilmektedir. Ağ kodlayıcı, kod-çözücü ve füzyon bölümlerinde oluşmaktadır. Kodlayıcı bölümünde çok ölçekli bir model yapısı kullanılarak görüntü içindeki yapıların ayırt edici öznitelikleri elde edilmiştir. Füzyon bölümünde, kodlayıcı bölümünden gelen çok ölçekli öznitelikler birleştirilmektedir. Kod-çözücü bölümünde ise füzyon ve kodlayıcı bölümlerinin elde ettiği global ve yerel bağlam bilgileri harmanlanarak bölütleme işlemi tamamlanmaktadır.

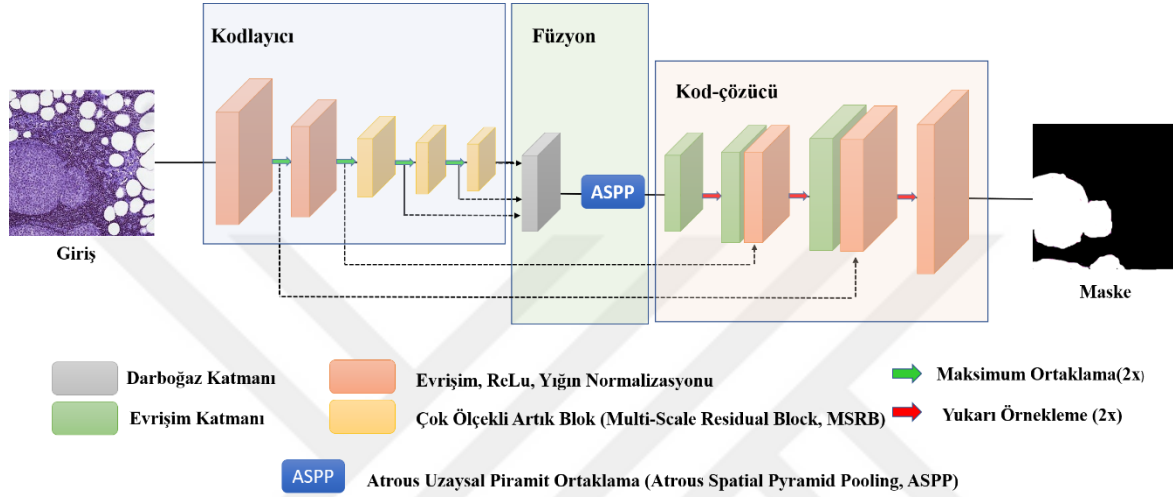
Görüntü içerisindeki global ve yerel bağlam bilgilerinin elde edilmesi için geliştirmiş mevcut modüller bulunmaktadır. Örneğin; Inception, Dense ve Residual bu modüllerden bazılarıdır [110], [114], [115]. Bu modüller farklı çekirdek boyutları, farklı evrişim kombinasyonları kullanılarak oluşturulmaktadır. Li ve ark. düşük çözünürlüklü görüntüden yüksek çözünürlüklü görüntü elde etmek için çok ölçekli artık modül (Multi-Scale Residual Module, MSRM) geliştirmiştir [116]. Önerilen hibrit bölütleme ağına MSRM entegre edilerek histopatolojik görüntülerde tümör bölütlemesi yapılmıştır. İleriki bölümlerde detaylı anlatılan modül, ilk defa bir görüntü bölütleme mimarisinde kullanılmıştır.

Bu çalışmanın ana katkıları şu şekilde sıralanabilir:

- Histopatolojik görüntülerde tümör bölütleme işlemi için görüntü çözünürlüğünü artırmak için geliştirilen MSRM bloğu çok ölçekli mimariye entegre edilerek hibrit bir ağ (MSRSegNet) tasarlanmıştır.
- Histopatolojik görüntü veri kümesi kullanılarak mevcut bölütleme ağları ile performans karşılaştırılması yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmada önerilen ağ yüksek performans (%69,2 *mIoU* ve %83,6 *PA*) sağlamıştır.
- Düşük parametre uzayına sahip olan MSRSegNet, 256x256x3 boyutuna sahip bir görüntü için karşılaştırıldığı mevcut ağlara göre hızlı çıkarım süresine sahiptir.

5.1 Önerilen Bölütleme Mimarisi (MSRSegNet)

Önerilen hibrit mimari (MSRSegNet) kodlayıcı, füzyon ve kod-çözücü mimarisi Şekil 5.1’de gösterilmektedir. Kodlayıcı, görüntüdeki yerel ve global bağlamsal bilgileri yakalarken, füzyon kodlayıcıdan gelen görüntü bilgilerini toplamaktadır. Kod-çözücü ise, füzyondan gelen düşük çözünürlüklü özellikleri kodlayıcıdan gelen öznetelik haritalarını birleştirerek bölütleme işlemini tamamlamaktadır.



Şekil 5.1 : Önerilen hibrit bölütleme ağı (MSRSegNet)

Kodlayıcı akışı $\mathcal{E}_\theta(I)$ olarak belirtilmiştir. θ parametreleri, $I \in \mathbb{R}^{K \times H \times W}$ giriş görüntüsünü temsil etmektedir. K , H ve W sırasıyla giriş görüntüsünün kanal sayısı, yükseklik ve genişlik bilgileridir. Bu akış ile giriş görüntüsünün yoğun piksel özellikleri üretilmektedir. Şekilde verilen taslağın kodlayıcının ilk iki bloğu evrişim, aktivasyon fonksiyonu (ReLU) ve BN’den oluşmaktadır. Devamında art arda üç tane MSRM’leri kullanılmıştır. Her MSRM ürettiği öznetelikler bir darboğaz katmanında toplanmıştır. Modül çıkışı $e_i \in \mathbb{R}^{C \times \frac{H}{m} \times \frac{W}{m}}$ şeklinde tanımlanmıştır. m kodlayıcı akışının giriş boyutunun küçülme oranını ve i ise MSRM’nün sıra numarasını temsil etmektedir.

Füzyon (birleşim), her MSRM’nün ürettiği öznetelikler görüntünün farklı çözünürlükteki bilgilerini içermektedir. Darboğaz (DB) katmanı, bu bilgilerin evrişimli katmanlar arasında ilerlerken kaybolmasını önlemek için kullanılmıştır. Her MSRM’in öznetelikleri (e_0, e_1, e_2) DB katmanında toplanmakta ve 1×1 boyutlu çekirdeğe sahip filtre ile evrişim yapılarak bilgiler kaynaştırılmaktadır. Aynı zamanda öznetelik haritasının boyutu da indirgenmiştir. Böylelikle ağın hesaplama maliyet yükü azaltılmaktadır ($e = DB([e_0, e_1, e_2])$, DB çıkışı olan e a çıkış öznetelik haritasıdır. Köşeli parantezler öznetelik

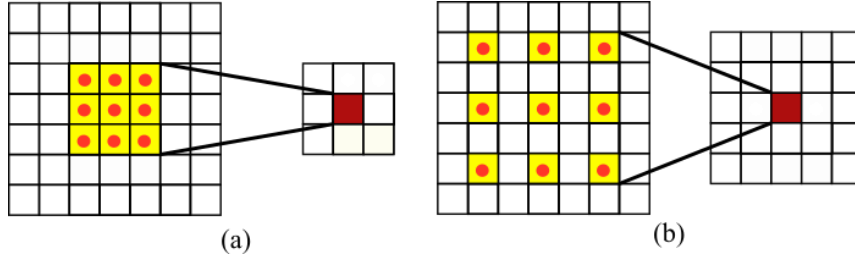
haritalarının birleştirilmesini (concatenation) temsil etmektedir). Birleştirilen öznitelik haritası (e), çok ölçekli bağlamsal bilgilerinin elde edilmesi için Atrous Uzaysal Piramit Ortaklama (Atrous Spatial Pyramid Pooling, ASPP) modülüne giriş olarak verilmektedir ($F = ASPP(e)$, F füzyon çıkış öznitelik haritasıdır). *ASPP* güncel bölütleme ağlarında sıklıkla kullanılan yararlı bir birleşendir. Bölüm 5.1.1’de ASPP modülü detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

Kod-çözücü akışı, füzyondan gelen düşük çözünürlüklü öznitelik haritası, kodlayıcının ilk bloklarından gelen atlama bağlantılarıyla sıralı bir şekilde birleştirilmiştir. Atlama bağlantıları, sinir ağında bir katman çıktısının aradaki evrişim katmanlarını atlayarak başka bir katmana giriş olarak verilme işlemidir.

Derin ağ mimarilerinin ilk katman blokları genellikle giriş görüntüsünün konumsal (mekânsal) bilgilerini yakalanmaktadır. Bu bilgiler ortaklama ve evrişimli katmanından oluşan derin ağ içinde ilerledikçe kaybolabilmektedir. TEA mimarileri yukarı örnekleme sırasında ilk katmanlardan atlama bağlantılarını kullanarak gelen bilgileri bölütleme maskesi yapılandırılmasında kullanmaktadır. Mimaride \mathcal{D}_γ kod-çözücü akışını ve γ ise parametreleri temsil etmektedir. Şekil 5.1’de önerilen ağ mimarisinin taslağında görüldüğü gibi yoğun özellik gösterimleri barındıran ASPP modül çıkışı (F) kod-çözücüye giriş olarak verilmektedir. Kod-çözücünün çıkışında bölütlenmiş tahmin maskesi üretirmiştir ($I_{seg} = \mathcal{D}_\gamma(F)$, $I_{seg} \in \mathbb{R}^{H \times W}$ bölütlenmiş tahmin maskesidir).

5.1.1 Atrous uzaysal piramit ortaklama

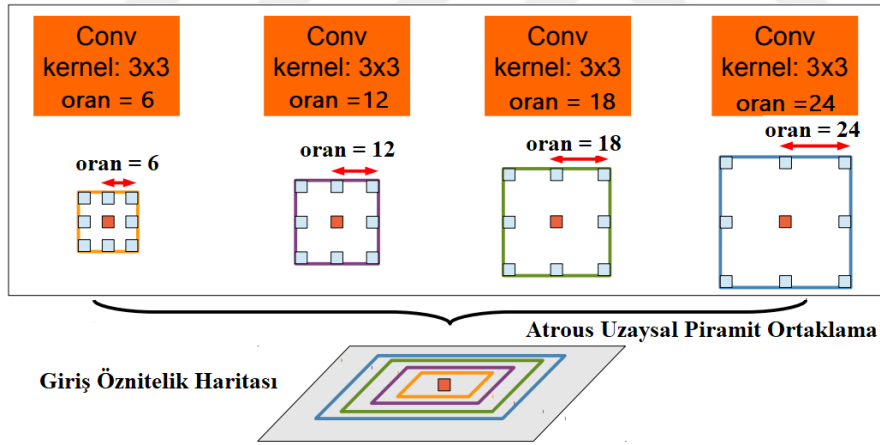
ASPP modülü, genişleyen evrişim (Atrous/Dilated Convolution) adı verilen bir evrişim tekniği kullanmaktadır. Genişleyen evrişim, öznitelik haritasından etkili görüş alanını elde etmek için geliştirilmiştir. Entegre edilen ağın, hesaplama maliyetini ve parametre sayısını etkilemeden basit ve etkili bir şekilde filtrelerin görüş alanını büyütülmektedir [117]. Genişleyen evrişim, standart evrişimin çalışma şekline çok benzemektedir. Şekil 5.2’de (a) standart evrişim, (b) genişleyen evrişim verilmektedir (genişleme oranı 2). Genişleyen evrişimin standart evrişimden farkı çekirdeklerin birbirini izleyen iki değeri arasına sıfırların eklenmesidir. Eklenecek sıfır sayısı genişleme oranı parametresi ile belirlenmektedir. Örneğin r genişleme oranı için çekirdek değerleri arasına $r - 1$ tane sıfır eklenmektedir.



Şekil 5.2 : Evrişim çeşitleri (a) genişleyen evrişim, (b) standart evrişim

Farklı genişleme oranları (r) ile farklı görüş alanları elde edilmektedir. ASPP modülünde öznetelik haritalarından çok ölçekli bağlam bilgisini elde etmek için genişleyen evrişim kullanılmaktadır. Şekil 5.3’de ASPP yapısı verilmektedir. Öznetelik haritasından farklı ölçeklerde bağlamsal bilgi, dört paralel genişleme evrişimi uygulanarak elde edilmektedir (6, 12, 18 ve 24 genişleme oranları). Piramit evrişimler uygulandıktan sonra, elde edilen öznetelik haritalarının kanal boyunca birleştirilmektedir.

Aynı sınıfa ait dokular/nesneler görüntüde farklı ölçeklere sahip olabilmektedir. ASPP, görüntü içerisindeki farklı ölçeklere sahip doku bilgilerinin yakalanmasına yardımcı olmaktadır.



Şekil 5.3 : ASPP yapısı [117]

5.1.2 Çok ölçekli artık modül

Geniş ve zengin bağlamsal gösterimleri yakalamak için farklı evrişim blokları geliştirilmiştir. Li ve ark. görüntü çözünürlüğünü artırmak için MSRM geliştirmiştir [116]. Bu geliştirilen modül önerilen bölütleme aşında görüntülerin bağlamsal bilgilerini yakalamak için kullanılmıştır. Şekil 5.4’de MSRM iç yapı taslağı gösterilmiştir. MSRM yapısı iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım çok ölçekli özelliklerin birleşimini, ikinci kısım ise artık öznetelik haritası barındırmaktadır.

Çok ölçekli özelliklerin birleştirme kısmında iki baypas (köprüleme) ağı bulunmaktadır. Her bir ağın evrişim katmanları farklı çekirdek boyutuna sahip filtreler bulunmaktadır. Baypasın amacı ağlar arasında bilgi paylaşımını yapmak ve farklı ölçeklerdeki özellikleri tespit etmektir. Birleşim işlemleri, Denklem 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 ve 5.5 verilmektedir.

$$S_1 = \sigma(\omega_{3 \times 3}^1 * F_{n-1} + b^1) \quad (5.1)$$

$$P_1 = \sigma(\omega_{5 \times 5}^1 * F_{n-1} + b^1) \quad (5.2)$$

$$S_2 = \sigma(\omega_{3 \times 3}^2 * [S_1, P_1] + b^2) \quad (5.3)$$

$$P_2 = \sigma(\omega_{5 \times 5}^2 * [P_1, S_1] + b^2) \quad (5.4)$$

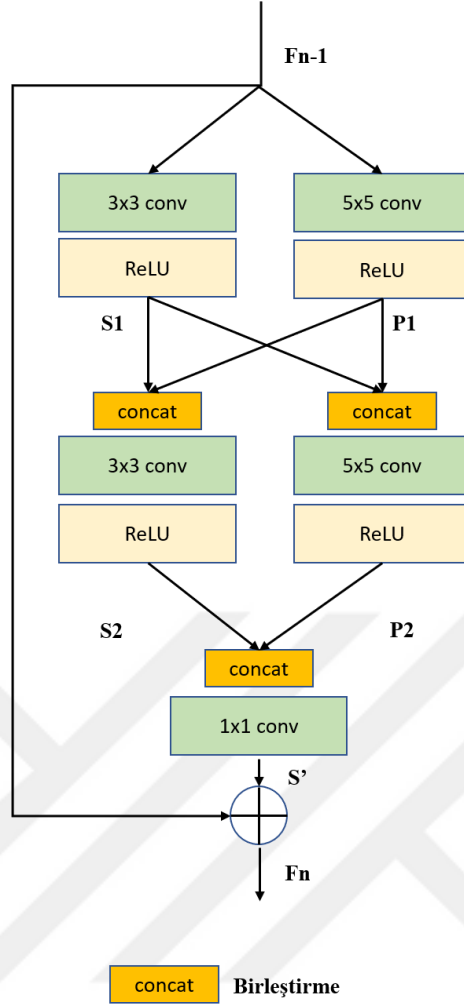
$$S' = \omega_{1 \times 1}^3 * [S_2, P_2] + b^3 \quad (5.5)$$

Burada b^1 , b^2 ve b^3 , sırasıyla bloğun birinci, ikinci ve üçüncü katmanlarının bias değerlerini temsil etmektedir. $\omega^1, \omega^2, \text{ve } \omega^3$ ise sırasıyla birinci, ikinci ve üçüncü katmanların ağırlıklarını temsil etmektedir. F , MSRM giriş öznetelik haritası, σ aktivasyon (ReLU) fonksiyonudur.

Artık özellikler (F_{n-1}) Denklem 5.9'da verildiği gibi elde edilen özelliklere (S') eklenmektedir. Modülün giriş ve çıkış özelliklerinin boyutları aynıdır, ara katmanlarda özelliklerin kanal sayısı iki katına çıkmaktadır (S_2, P_2). Denklem 5.5'de S_2 ve P_2 birleştirildikten sonra 1×1 evrişim katmanı kullanılarak kanal sayısı yarıya düşürülmektedir.

$$F_n = S' + F_{n-1} \quad (5.6)$$

Denklemden F_{n-1} ve F_n modülün giriş ve çıkış özelliklerini temsil etmektedir. F_{n-1} modül içerisindeki evrişim katmanları arasında özelliklerin kaybolmasını engelleyerek bir sonraki bloğa geçmesini sağlamaktadır. Böylelikle birleşim bölümünde ortaya çıkan görüntü özelliklerine bir önceki katman özellikleri eklenerek hem bilgilerin kaybolmaları engellenmekte hem de vurgulamaktadır. Denklem 5.6'da F_{n-1} ve S' öznetelik haritaları eleman bazlı eklenmektedir (element-wise addition).



Şekil 5.4 : MSRSM yapısı [116]

Önerilen ağ modelinde görüntünün bağlamsal bilgilerinin elde edilmesi için art arda MSRSM'leri kullanılmıştır. Bu modüllerin ürettiği öznetelik haritaları bir darboğaz katmanında birleştirilmiştir. Birleştirme işlemi esnasında farklı çözünürlük boyutlarına sahip haritalar yukarı-örnekleme (interpolasyon) ile boyutları artırılmıştır. Devamında öznetelik haritaları art arda eklenerek birleştirilmiştir. Denklem 5.7'da füzyon modülünün denklemi verilmiştir. Eklenen özneteliklerin evrişim katmanlarında ilerlerken hesaplama maliyetlerini düşürmek için, ilk olarak 1×1 çekirdek boyutlu evrişim katmanından geçmekte ve öznetelik haritasının kanal sayısı düşürülmektedir.

$$F = w * [F_1, F_2, F_3] + b \quad (5.7)$$

Denklemde F_1 , F_2 , ve F_3 sırasıyla birinci, ikinci ve üçüncü MSRSM çıkış öznetelik haritalarıdır.

5.2 Deneysel Çalışmalar

5.2.1 Mimari parametreleri

Bu bölümde önerilen ağı eğitim esnasına kullanılan başlangıç parametreleri verilmiştir. Ağı ağırlıkların güncellenmesi için Stokastik Gradyan İnişi (Stochastic Gradient Descent, SGD) yöntemi kullanılmıştır. SGD’de hatayı minimize edecek olan türev yönelimleri mini yığınlar üzerinden istatistiksel olarak hesaplamakta ve ağı ağırlıklarını güncellemektedir. SGD için momentum 0,9 ve ağırlık azalma 0,0001 olacak şekilde belirlenmiştir.

Öğrenme katsayısı 0,0001 ve paket boyutu 2 olarak belirlenmiştir. Önerilen ağ ve karşılaştırılan mevcut bölütleme ağları 10 devir sayısı ile çalıştırılmıştır. Kullanılan programlama dili Python ve derin öğrenme kütüphanesi Pytorch kullanılmıştır.

Donanımsal olarak 8GB GDDR5 GPU belleğe ve Nvidia Quadro M4000 ekran kartı sahip bir sunucu bilgisayar kullanılmıştır.

Eğitim sırasında maliyet hesaplanmasında BCE kayıp fonksiyonu kullanılmıştır. Fonksiyonun denklemi ve detaylı açıklaması Bölüm 4’de 4.2.1 Mimari parametreleri bölümünde açıklanmıştır.

Ağların performansı ölçmek için *mIoU* ve *PA* ölçütleri kullanılmıştır. Bu ölçütler Bölüm 2’de 2.3.5 Değerlendirme Ölçütleri başlığında detaylı açıklanmıştır.

5.2.2 Eğitim ve test sonuçlar

Önerilen mimari farklı tasarımlarla kullanılmıştır. Bu tasarımlarda, MSRB sayısı ve farklı çekirdek boyutlarının ağ üzerindeki sonuçları değerlendirilmiştir. İlk olarak Çizelge 5.1’de deney adları ve onların özellikleri verilmektedir. Çizelgenin ilk sütununda ağların isimleri bulunmaktadır. Çizelgenin diğer sütunlarında kullanılan MSRB sayısı ve çekirdek bilgileri verilmiştir.

Çizelge 5.2’de Çizelge 5.1’de verilen deneysel ağların *mIoU* ve *PA* sonuçları verilmiştir. Çizelge 5.2’ün ilk satırı ilk deneysel ağı (MSRSegNet_V1) sonucu vermektedir. Bu ağ için 4 tane MSRB’ü kullanılmıştır ve %62,69 *mIoU* ve %78.00 *PA* sonucu elde edilmiştir. İkinci deneysel ağı (MSRSegNet_V2) blok sayısı 3’e düşürülmüştür. Ağı performansı yaklaşık olarak %5 *mIoU* iyileşme gözlemlenmiştir. İkinci deney ile elde edilen iyileşmeden dolayı bir sonraki deney için 3 blok kullanılmaya

devam edilmiştir. Üçüncü deney de kullanılan filtrele maskelerinin çekirdek boyutu değiştirilmiştir. Son deneyde elde edilen sonuçlar, bu taktiğin ağın performansını iyileştirmediği gözlenmiştir.

Çizelge 5.1 : Deneysel ağlar

Ağ Adı	1. MSRB Çekirdek Boyutu	2. MSRB Çekirdek Boyutu	3. MSRB Çekirdek Boyutu	4. MSRB Çekirdek Boyutu
MSRSegNet_V1	5, 3	5, 3	5, 3	5, 3
MSRSegNet_V2	5, 3	5, 3	5, 3	
MSRSegNet_V3	15, 7	7, 5	5, 3	

Çizelge 5.2 : Deneysel ağ sonuçları

Ağ Adı	<i>mIoU</i> (%)	<i>PA</i> (%)
MSRSegNet_V1	62,6	78,0
MSRSegNet_V2	67,2	81,8
MSRSegNet_V3	65,4	80,3

Çizelge 5.3 : Önerilen ağ üzerindeki ASPP elemanın etkisi

MSRSegNet_V2	<i>mIoU</i> (%)	<i>PA</i> (%)
ASPP	67,2	81,8
ASPP olmadan	63,1	78,4

Bir sonraki deneysel çalışmada, en iyi performans gösteren ağa (MSRSegNet_V2) ASPP bloğunun etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. ASPP bloğu networkten çıkarılarak eğitim ve test yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.3'te verilmektedir. Sonuçlar incelendiğinde ASPP ağ birleşeni çıkarıldığında yaklaşık olarak %4 *mIoU* ve *PA* değerlerinin düşürdüğü gözlenmiştir.

Son deneysel çalışmada, MSRSegNet_V2 ağına seyreltme (dropout) tekniği uygulanmıştır. Küçük bir seyretme oranı kullanılarak ağın performansı değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçları Çizelge 5.4'de verilmiştir. Seyreltme tekniği, Srivastava ve ark. tarafından yapay sinir ağı modelleri için önerilen bir düzenleme tekniğidir. Yapay sinir ağlarının zamanla nöronlarının ağırlıkları belirli özellikler için ayarlanmaya, uzmanlaşmaya başlamaktadır (aşırı uyum problemi) [118]. Komşu nöronlar bu uzmanlaşma güvenilir ve nöronların ağırlıkları güncelleme yapılmaz. Böylelikle ağda aşırı uyum problemi ortaya çıkmaktadır. Seyreltme tekniği ile ağın eğitimi sırasında her bir iterasyonda rasgele seçilen nöronları göz ardı edilmektedir. Böylece komşu nöronlar göz

ardı edilen nöronun eksikliğini gidermeye çalışmakta ve ağıın ağırlıklar güncellenmektedir. Çizelge 5.4’de verildiğı gibi seyreltme tekniğı yaklaşık %2 (*mIoU*, *PA*) performans artışı sağlamıştır.

Çizelge 5.4 : Ağ üzerinde seyreltme tekniğinin uygulanması.

Ağ	Seyreltme (0.05)	<i>mIoU</i> (%)	<i>PA</i> (%)
MSRSegNet_V2	Evet	69,2	83,6
MSRSegNet_V2	Hayır	67,2	81,8

Çizelge 5.5’de önerilen ağ modeli ve mevcut bölütleme ağlarının histopatolojik görüntü veri kümesinin kullanılarak elde edilen performans sonuçları verilmektedir. Önerilen ağ modeli diğer ağlardan daha iyi sonuç aldığı görülmektedir. İkinci başarılı ağ ile geliştirilen model arasında yaklaşık %5 *mIoU* fark bulunmaktadır. Çizelgede Deeplabv3+ bölütleme ağı *PA* ölçütüne göre en yüksek değeri aldığı görülmektedir [75].

Çizelge 5.5 : Önerilen ağ ve güncel bölütleme ağlarının sonuçları

Bölütleme Ağları	Omurga	Ön Eğitim	<i>mIoU</i> (%)	<i>PA</i> (%)
Deeplabv3+ [75]	Xception	Evet	61,9	85,6
FCN8s[70]	VGG16	Evet	15,1	30,3
UNet[59]		Hayır	58,5	79,1
PSPNET [112]	ResNet101	Evet	53,1	78,0
ICNet[76]*		Hayır	49,2	66,4
SegNet[113]*	VGG19	Evet	61,6	81,9
MSRSegNet_V2		Hayır	69,2	83,6

Çizelge 5.6’da %60 *mIoU* barajını geçen bölütleme ağlarının bir 256x256x3’lük görüntü için ortalama yürütme süresi (saniye) ve ağıın parametre sayısı (milyon) verilmiştir. Önerilen ağ, parametre sayısı ve yürütme süresine göre en başarılı ağıdır.

Çizelge 5.6 : Ağların yürütme süresi ve parametre sayıları

Ağlar	Ortalama Yürütme Süresi (saniye)	Parametre Sayısı (milyon)
SegNet[113]	0,072	9,78
Deeplabv3+[75]	0,148	54,61
MSRSegNet_V2	0,061	2,87

Yapılan bütün deney çalışmalarda sabit devir sayısı kullanılmıştır. DeepLabv3+ gibi yüksek parametre uzayına sahip ağıın daha iyi performans göstermesi için yüksek devir

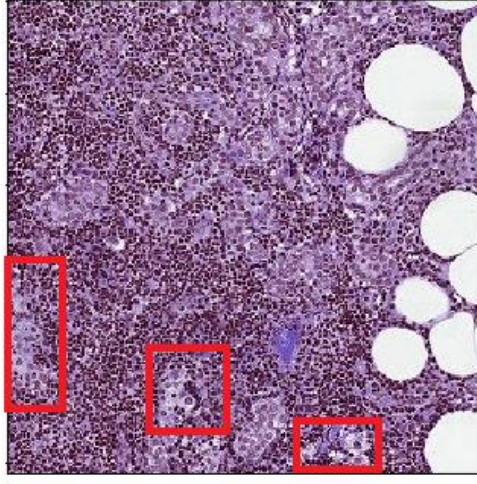
sayısına ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir. Deneylerde kullanılan küçük devir sayısı ağların başarısını etkilemiştir. Düşük parametre uzayına sahip olan önerilen ağ daha hızlı eğitilmektedir.

Şekil 5.5’de histopatolojik görüntü örneği, görüntünün referans maskesi ve en iyi performans gösteren iki ağın tümör olasılık maskeleri verilmektedir. Tümör olasılık maskeleri incelendiğinde her iki ağ sonuç maskelerinin referans maskesi ile birebir örtüşmediği fark edilmektedir.

Referans maskesindeki tümörlü doku bölgeleri ile normal doku bölgeleri arasındaki kenarların yumuşak bir geçişle ayrıldığı görülmektedir. Bu durum genelde patologların tümörlü bölgenin sınırını çizerken kaba bir çizim yaptığını göstermektedir. Tümörlü dokunun sınırlarına yakın ya da tümörlü dokunun içerisinde kalan normal dokuların tümörlü olarak etiketlenmektedir. Aynı şekilde küçük tümör doku bölgeleri de normal doku olarak etiketlenmektedir.

Sonuç maskelerdeki girinti ve çıkıntılar ağların başarısız olduğu göstermez. Bilakis ağlar benzer bağlamlara sahip dokuları sınıflandırırken sınıflar arasındaki sınırlara dikkat etmez ve yuvarlatmaz. Olasılık maskelerinin girintili çıkıntılı olması bu durumdan kaynaklanmaktadır. Şekil 5.5 dikkatli incelendiğinde benzer bağlamlara sahip dokular aynı sınıflara yerleştirildiği görünecektir. Tümörlü alan gibi görünen doku, her iki ağda da tümörlü olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum Şekil 5.5’de kırmızı dikdörtgenlerle gösterilmektedir.

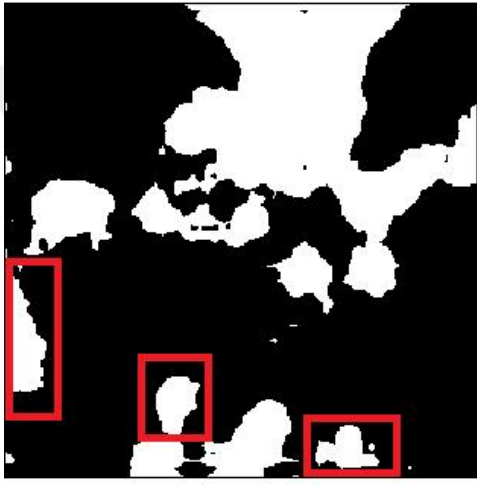
Şekil 5.6’de histopatolojik görüntülerde tümör bölütleme işleminde elde edilen olasılık maskeleri verilmektedir. İlk sütünde histopatolojik görüntü örnekleri ve ikinci sütünde referans maskeleri gösterilmektedir. Üçüncü ve son sütunda sırasıyla Deeplabv3+ ve önerilen ağın olasılık maskeleri verilmektedir. Elde edilen sonuçlarda düşük parametre uzayına sahip olan önerilen ağ, Deeplabv3+ gibi güçlü bir bölütleme ağına yakın olasılık sonuçları elde ettiği görülmektedir.



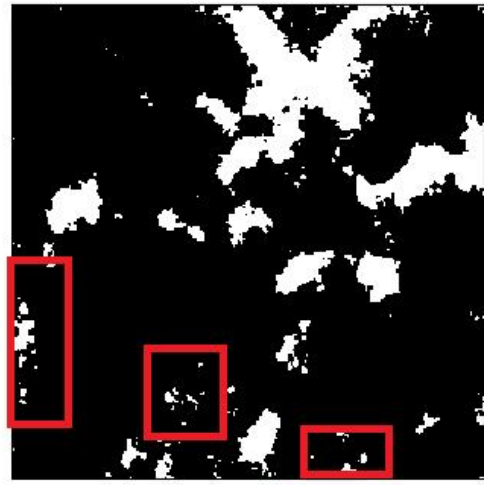
(a)



(b)



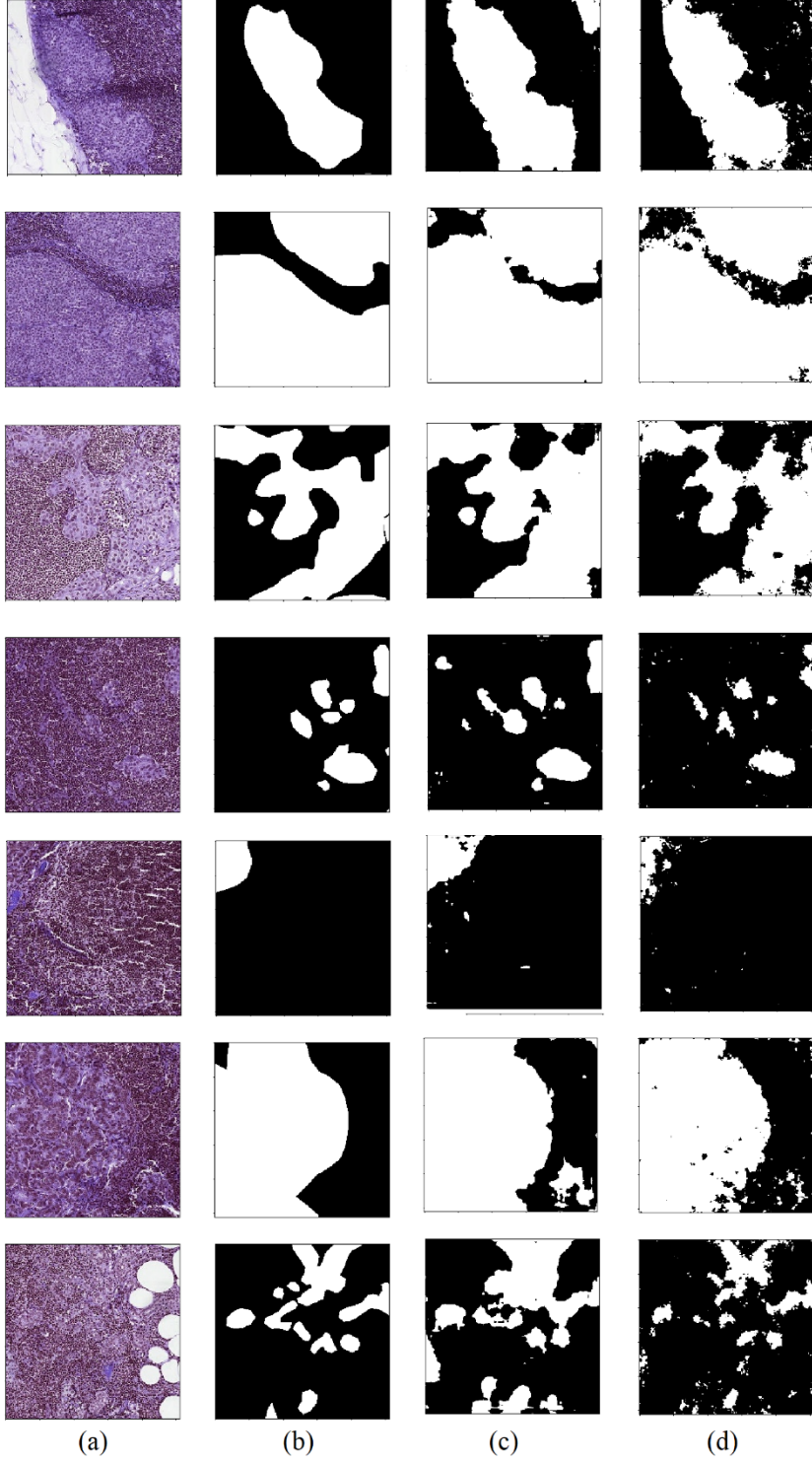
(c)



(d)

Şekil 5.5 : Histopatolojik görüntü bölütleme sonuçları (a) örnek görüntü, (b) referans, (c) Deeplabv3+, ve (d) MSRSegNet

Histopatolojik Görüntüler **Referans** **Deeplabv3+** **MSRSegNet**



Şekil 5.6 : Histopatolojik görüntüler, referans görüntüler ve mimari sonuçları (DeepLabv3+, MSRSegNet)

6. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ BÖLÜTLENMESİ İÇİN PİRAMİDAL KONUM DİKKAT MODELİ

İnsanın görme mekanizması karmaşık bir görsel sahneye bakarken, görsel sahneyi bir kerede bütünüyle görme eğiliminde değildir. Bunun yerine, görsel analiz sürecini daha hızlı hale getirmek için görsel içeriğin bir alt kümesine odaklanır. İnsanın görme mekanizmasının da ki odaklanma sisteminden ilham alan dikkat mekanizması, bilgisayarla görme ve derin öğrenme alanlarının araştırma konusudur. Dikkat mekanizması (Attention Mechanism) modülleri ESA entegre edilerek birçok makine öğrenmesi probleminde kullanılmış ve performans artışı sağlanmıştır. Görüntü sınıflandırma [119]–[121] hareket tanıma [122] [101], bölütleme [61], [77], [123], tavsiye sistemleri [124], [125] görüntü üretme [126] bu problemlerden bazılarıdır.

Dikkat mekanizmasının derin öğrenme mimarileriyle beraber kullanılmasıyla ilgili yapılan ilk çalışma nesne tanıma işlemidir [127]. Son zamanlardaki popülaritesini Doğal Dil İşlemesi (Natural Language Processing, NLP) alanında 2015 yılında yayınlanan bir çalışmaya borçludur [128]. Dikkat mekanizması sayesinde kaynak girdilerinin belirli bir kısmına “dikkat verebilmekte” ve kaynak ile hedef arasındaki karmaşık ilişkiyi daha iyi ortaya koyulmaktadır.

Dikkat mekanizması üzerine çalışan Vaswani ve ark. mekanizmayı RNN kullanmadan oluşturdukları dönüştürücü (transformer) ile makine çevirisi yapmış ve başarılı bir performans elde etmişlerdir. Aynı zamanda, giriş serisinin global ve yerel bağımlılıklarını dikkat mekanizması ile yakalayan ve makine çevirisi yapan ilk çalışmadır [129].

Dikkat mekanizmaları, görüntü bölütleme alanındaki güncel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Fu ve ark. doğal görüntü bölütleme işlemi için dikkat mekanizmasına dayanan iki modül geliştirmiştir. Bu modüller sırasıyla; Konum Dikkat Modülü (KDM) ve Kanal Dikkat Modülüdür (KaDM). Görüntülerin mekânsal bağımlılıklarını modellemek için KDM ve kanal bağımlılıklarını modellemek için KaDM modülü kullanılmaktadır [123].

KaDM, üst düzey öznitelik haritalarının her bir kanal haritasını farklı sınıflara özgü bir yanıt olduğu kabul edilmektedir. Farklı anlamsal yanıtlar birbiriyle ilişkilendirilir. Kanal haritaları arasındaki bu ilişkilerden yararlanarak, bağımlı öznitelik haritalarını vurgulanır ve belirli anlamsal özellik gösterimleri geliştirilir. KaDM yalnızca global bilgileri kullandığından, çeşitli görüntü bölgeleri üzerindeki farklı yerel özellik dağılımları hakkındaki bilgiler kaybolabilmektedir. Görüntü sınıflandırma işlemleri için görüntünün global bilgileri yeterli olmasına karşı görüntü bölütleme işlemi için görüntünün hem yerel hem de global bilgileri gereklidir.

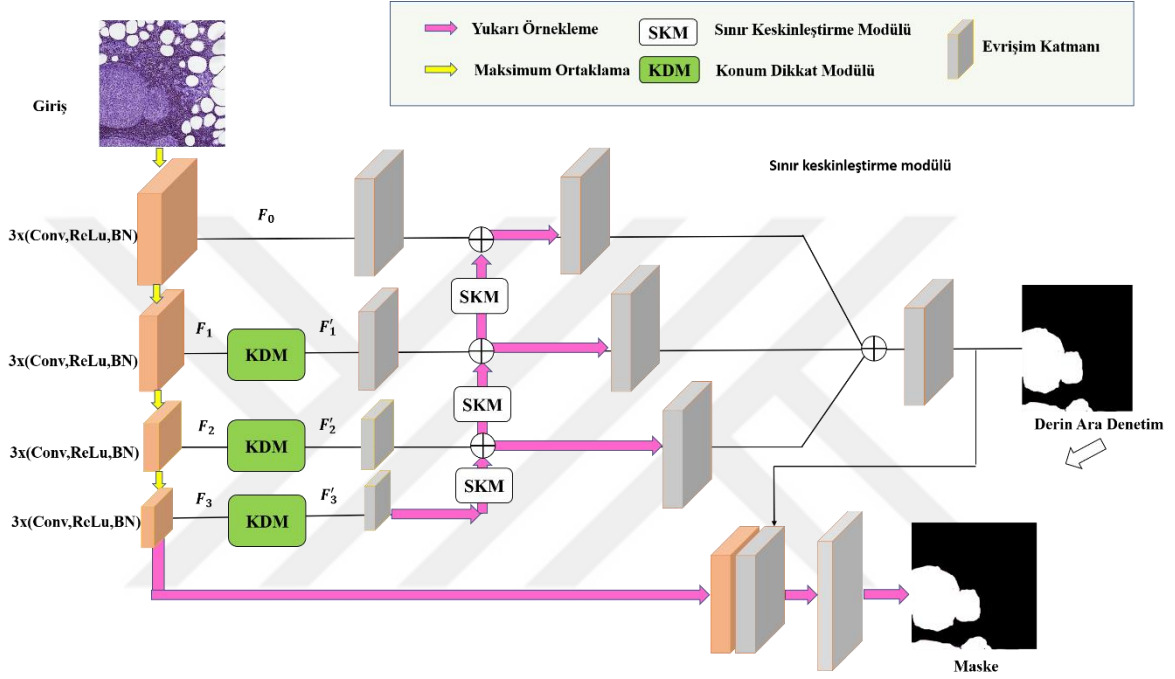
Görüntünün ayırt edici özelliklerini elde etmek görüntüyü anlamak için çok önemlidir. Bu özellikleri elde etmek için görüntünün global bağlam bilgilerinin sağlanması gerekmektedir. Geleneksel ESA ile üretilen yerel özellikler, nesnelere ve dokuların yanlış bölütlenmesine yol açabileceğini öne sürmektedir [74], [112]. Yerel özellikler üzerinden zengin bağlamsal ilişkileri modellemek için, KDM sunulmuştur. KDM, daha geniş bağlamsal bilgi aralığını yerel özelliklere kodlamakta ve böylece temsil yeteneklerini geliştirmektedir. İlerleyen bölümlerde KDM yapısı detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

Bu bölümde çok ölçekli ağ modeline sahip bir hibrit bölütleme ağı sunulmuştur (PAMSegNet). Bu ağın farklı ölçeklerine dikkat modülleri (KDM) entegre edilmiştir. Çok ölçekli ağ modeliyle görüntünün global bilgileri yakalanırken, dikkat modelleri sayesinde yerel özellikler kodlanmakta ve gürültü bastırılmaktadır. Aynı zamanda ağın parametre uzayı düşük tutularak hızlı görüntü bölütleme yapılmaktadır. Geliştirilen hibrit ağın literatüre sunulan katkıları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Histopatolojik görüntü bölütleme alanına yeni bir hibrit ağ modeli (PAMSegNet) önerilmiştir. Önerilen ağ modelinde dikkat mekanizma modüllerini ağın farklı bölümlerine yerleştirilmiştir. Böylece görüntülerin global bağlam bilgileri daha doğru bir şekilde tespiti sağlanmıştır.
- Güçlü omurgaya sahip ve ön eğitilmiş bölütleme mimarileriyle (Deeplabv3+, SegNet, U-Net) yapılan performans karşılaştırmaları değerlendirildiğinde, önerilen hibrit mimarinin yüksek bölütleme performansına (%71,6 *mIoU* ve %86,4 *PA*) hızlı bir şekilde ulaşabildiği görülmektedir.

6.1 Önerilen Bölütleme Mimarisi (PAMSegNet)

Histopatolojik görüntülerin hızlı ve doğru bölütlenebilmesi için önerilen ağ mimarisi Şekil 6.1’de gösterilmektedir. Bu mimari, [34] çalışmasında geliştirdiği çok ölçekli bölütleme stratejisinden esinlenilerek geliştirilmiştir. Mimari genel olarak kodlayıcı (sol taraf) ve kod-çözücü (sağ taraf) yapılarına sahiptir.



Şekil 6.1 : Önerilen hibrit bölütleme ağı (PAMSegNet)

Kodlayıcı kısımda, giriş görüntüsü ikişer kat küçültülmekte ve her seviyede öznetelikler çıkarılmaktadır. Küçültme işlemi sonrası veri ters piramit şeklini almakta ve çok seviyeli bir sunum kazanmaktadır. Daha sonra her bir seviyedeki görüntü Çizelge 6.1’de listelenen işlem aşamalarından süzülmekte ve sonuçta öznetelikler çıkarılmaktadır. Farklı ölçekteki öznetelikler F_i değişkeniyle ifade edilmektedir. F_i öznetelikleri KDM’e (bak Bölüm 6.1.1) giriş olarak verilmekte ve KDM çıkışı F'_i elde edilmektedir.

Kod-çözücü kısımda, farklı ölçekli öznetelik haritalarından elde edilen global bağlam bilgileri SKM (bak Bölüm 4.1.1) kullanılarak birleştirilmektedir. Birleştirme işlemine piramidin en düşük ölçek seviyesinden (F'_3) başlanır. F'_3 , SKM’ye girdi olarak verilmektedir. SKM, tensördeki nesne sınırlarının düzgün elde edilebilmesi için kullanılmaktadır. SKM çıkışı önceki ölçekten gelen özelliklerle (F'_2) ile birleştirilmektedir. Bu işlem sırası en yüksek ölçek özelliklerine ulaşılan kadar devam etmektedir.

Çizelge 6.1 : Öznitelik çıkarma işlem bloğu

Giriş
Conv2d 3x3, 1 adım kaydırma (stride), 1 dolgulama (padding)
Aktivasyon fonksiyonu (ReLU)
Yığın normalizasyonu (BN)
Maksimum ortaklama (x2)
Çıkış

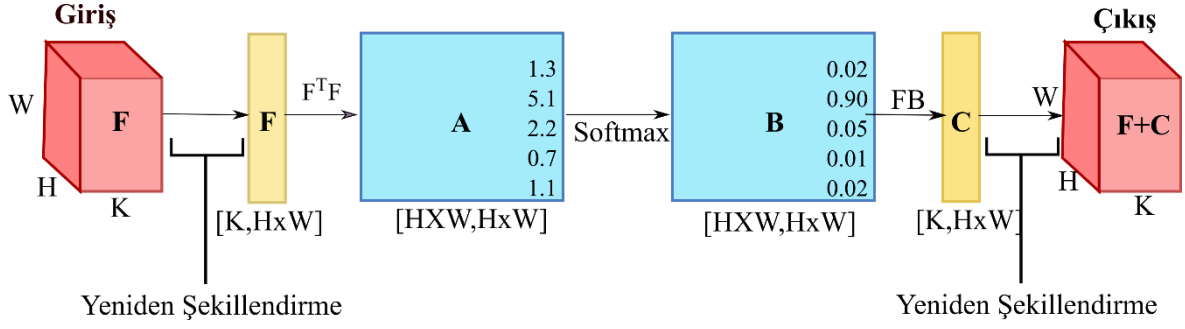
Öznitelik haritası evrişimli işlemleri sırasında doku konum bilgilerinin kaybı yaşamaktadır. Bu bilginin korunması için Şekil 6.1’de ağın orta katmanında farklı ölçekli öznitelik haritalarının birleşimi toplanmış ve ortalaması alınmaktadır. Elde edilen orta katman öznitelik haritası kod çözücüye eklenmektedir. İnterpolasyon ile yukarı örneklenip, bütün öznitelik haritaları aynı boyuta getirilmiştir. Şekil 6.1’de görüldüğü gibi toplanan bu öznitelik haritası evrişimli katmanlarından geçerek kaynaştırılmaktadır.

Ağın son katmanlarında kodlayıcı modülünden elde edilen görüntü global bilgilerini içeren öznitelik haritası ile dikkat mekanizması ile elde edilen görüntünün ilgili alan bilgileri birleştirilmektedir. Birleşimden önce interpolasyon ile yukarı örnekleme yapılmış ve öznitelik haritalarının çözünürlük boyutu eşitlenmiştir. Ağ modelinin son katmanında bir dizi evrişim uygulanarak, öznitelik haritası kaynaştırılmaktadır.

Önerilen ağda sınır keskinleştirme modülü ve derin denetim tekniği kullanılmaktadır. Farklı olarak aşağıda detaylı olarak ifade edilen “Konum Dikkat Modülü” kullanılmıştır.

6.1.1 Konum dikkat modülü

Fu ve ark. [123], doğal görüntü bölütleme çalışması için dikkat mekanizmasına dayanan iki modül geliştirmiştir. Bu modüller sırasıyla KDM ve KaDM. Bu çalışmada KDM tüm piramit seviyelerinde kullanılmıştır. Şekil 6.2’de iç yapısı gösterilen KDM, bir anlamda öznitelik verisini daha keskin bir hale getirmektedir.



Şekil 6.2 : Konumsal dikkat modülü (KDM) [123]

KDM'nün girişi $\mathbb{R}^{K \times W \times H}$ boyutlarında bir F öznitelik haritasıdır. K , W , ve H sırasıyla kanal sayısı, genişlik ve yüksekliktir. Öznitelik haritasının sahip olduğu bilgi uzayı (A), $F^T F$ işlemiyle hesaplanmaktadır. Softmax fonksiyonuyla geniş bir aralıktaki bilgi uzayı $[0-1]$ aralığındaki olasılık değerlerine dönüştürülmüştür. Böylece özniteliklerin konumsal etki değerleri (B) hesaplanmıştır. İşlemler Denklem 6.1, 6.2, 6.3 ve 6.4'de verilmektedir.

$$A = F^T F \quad (6.1)$$

$$B = \frac{\exp(A)}{\text{sum}(\exp(A))} \quad (6.2)$$

$$C = F \times B \quad (6.3)$$

$$\text{Output} = F + C \quad (6.4)$$

6.2 Deneysel Çalışmalar

6.2.1 Mimari parametreleri

Önerilen bölütleme mimarisinin eğitim aşamasında Adam optimizer yöntemi kullanılmıştır. Ağın öğrenme katsayısı 0.0001, paket boyutu 2 ve devir sayısı 10 olarak belirlenmiştir.

Denklem 6.5'de önerilen ağın toplam kayıp fonksiyonu ($\mathcal{L}_{\text{Toplam Bölütleme}}$) verilmiştir. \mathcal{L}_{son} ağ çıkışı elde edilen olasılık maskesi için kullanılan kayıp fonksiyondur. $\mathcal{L}_{\text{denetim}}$ ise ek denetim olasılık maskesi için kullanılan fonksiyondur. Her iki fonksiyon BCE olarak seçilmiştir (bak Denklem 4.10).

$$\mathcal{L}_{ToplamBölütleme} = \beta \mathcal{L}_{son} + \lambda \mathcal{L}_{denetim} \quad (6.5)$$

Denklemden verilen λ ve β , kayıp fonksiyonlarının ağırlığını kontrol eden hiperparametrelerdir. $\lambda = 0,5$ ve $\beta = 0,5$ olarak belirlenmiştir.

Donanımsal olarak 8GB GDDR5 GPU belleğe ve Nvidia Quadro M4000 ekran kartı sahip bir sunucu bilgisayar kullanılmıştır.

6.2.2 Eğitim ve test sonuçları

Yapılan ilk deneysel çalışmada, KDM'nün bölütleme başarısını üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Buna göre önerilen bölütleme mimarisinin KDM içeren ve içermeyen iki versiyonu Camelyon16 veri kümesi üzerinde belirlenen parametreler göz önüne alınarak eğitilmiştir. Çizelge 6.2'de eğitilen mimarilerin test veri kümesi üzerinde sergilediği bölütleme performansı gösterilmektedir. Her iki değerlendirme ölçütü (PA ve $mIoU$) sonuçları değerlendirildiğinde, KDM içeren mimari, KDM içermeyen mimariye göre $mIoU$ ölçeğine göre %13,7 ve PA ölçeğine göre %6,6 daha doğru bölütleme yapmaktadır. Yapılan bu deneysel çalışma sonucunda, KDM kullanmanın bölütleme başarısını pozitif yönde etkilediği net bir şekilde görülmüştür.

Çizelge 6.2 : Önerilen ağırlıklı deneysel çalışma sonuçları

	KDM (%)	KDM Olmadan (%)
$mIoU$	71,5	57,8
PA	86,4	79,8

İkinci deneysel çalışmada, önerilen mimarinin bölütleme performansının yaygın kullanılan mimarilerle kıyaslanması amaçlanmıştır. Bunun üzerine literatürde en sık kullanılan bölütleme mimarilerine (DeepLabv3+, FCN8, U-Net, ICNet vb.) ait kodlar derlenip toplanmış ve Camelyon16 veri kümesi kullanılarak elde edilen görüntüler üzerinde eğitim işlemleri gerçekleştirilmiştir. Adil bir performans karşılaştırması için giriş ve çıkış görüntü boyutları tüm mimarilerde eşit olarak alınmıştır. Çizelge 6.3'de, veri kümesindeki test verileri üzerinde mimarilerin sergilemiş oldukları bölütleme başarımları verilmektedir. Elde edilen bölütleme sonuçları değerlendirildiğinde, her iki değerlendirme ölçütlerinde ($mIoU$ ve PA) önerilen mimarinin performansı güncel mimarilerden daha iyi olduğu görülmektedir. Bunun yanında güncel mimarilerden farklı olarak önerilen

mimarinin herhangi bir ön eğitim aşamasına ihtiyaç duymaması ek bir üstün nitelik olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 6.3 : Histopatolojik görüntüleri bölütleme performansları

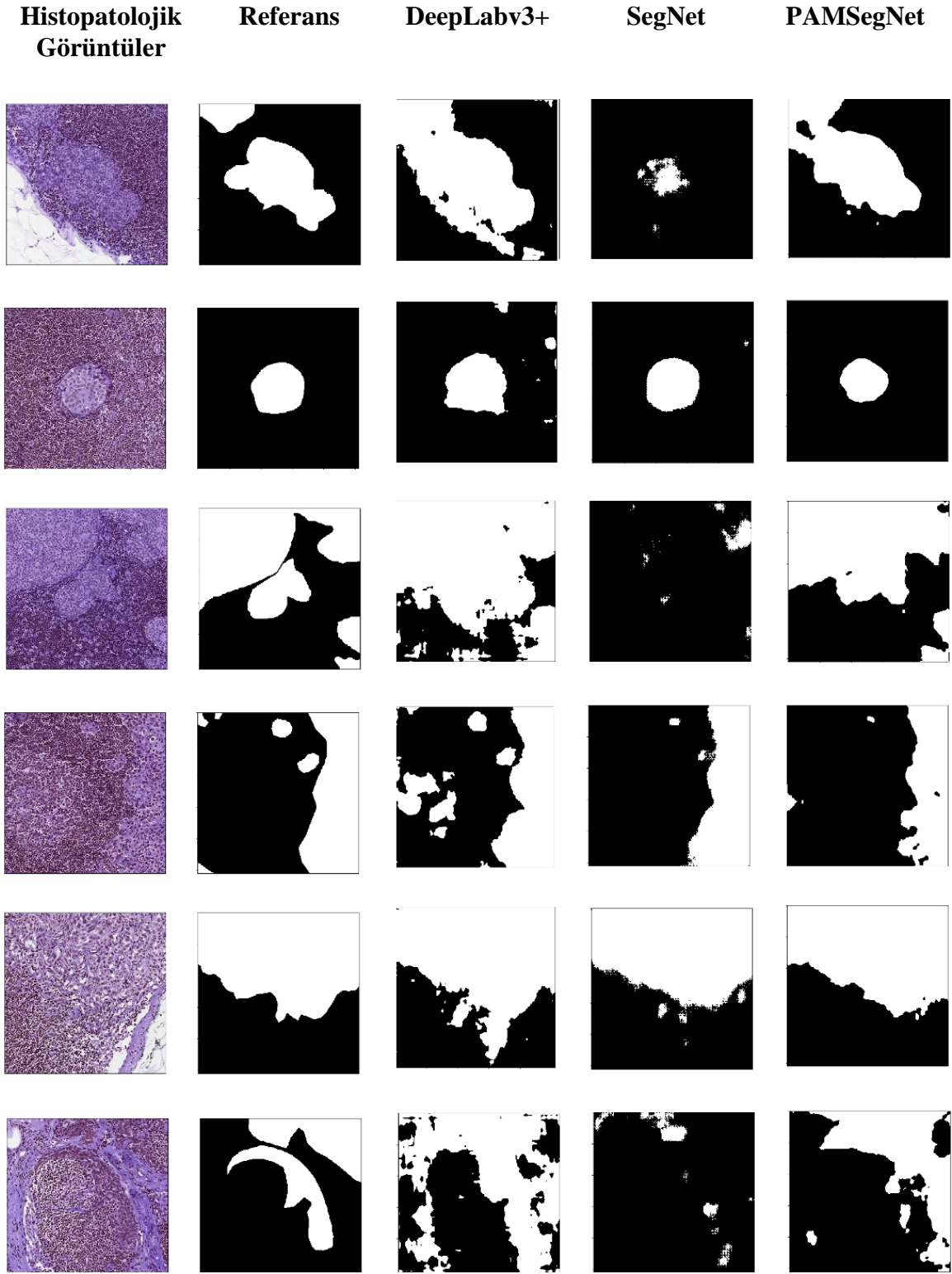
Bölütleme Ağları	Omurga	Ön Eğitim	<i>mIoU</i> (%)	<i>PA</i>
DeepLabV3+ [75]	Xception	Evet	61,9	85,6
FCN8s[70]	VGG16	Evet	15,1	30,3
UNet [59]		Hayır	58,5	79,1
PSPNET[112]	ResNet101	Evet	53,1	78,0
ICNet[76]		Hayır	49,2	66,4
SegNet[113]	VGG19	Evet	61,6	81,9
PAMSegNet		Hayır	71,5	86,4

Çizelge 6.3’de ki sonuçlarda %60 *mIoU* başarı seviyesinin üzerine çıkan mimariler başarılı olarak değerlendirilmiş ve bunların çalışma zamanlarının belirlenmesi üzerine deneysel bir çalışma yapılmıştır. Buna göre, başarılı mimarilerin her birinin **256x256x3** boyutlu patolojik bir görüntüyü bölütleme zamanları ve kullandıkları hiperparametre sayıları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 6.4’de verilmektedir. Önerilen bölütleme ağının en az parametreye sahip olmasına sonucu, en hızlı bölütleme sonucunu verdiği görülmektedir.

Çizelge 6.4 : Ağlarının bir görüntü için ortalama yürütme süresi ve parametre sayıları

Ağlar	Ortalama Yürütme Süresi (Saniye)	Parametre Sayısı (Milyon)
DeepLabV3+ [75]	0,148	54,61
SegNet[113]	0,072	9,78
PAMSegNet	0,030	0,27

Son olarak, Şekil 6.3’de üç başarılı bölütleme mimarisinin belirli histopatolojik görüntüdeki bölütleme sonuçları gösterilmektedir. Sütunlar sırasıyla histopatolojik görüntü örnekleri, referans maskeleri, DeepLabv3+, SegNet ve PAMSegNet tümör olasılık maskelerini içermektedir. Sonuçlar incelendiğinde, her üç mimarinin de görüntüdeki global bağlamlar önemli ölçüde doğru tespit edebildikleri değerlendirilmektedir. Ancak global bağlamlar birlikte yerel bağlamların tespitinde önerilen mimarinin en başarılı sonuçlar sağladığı görülmektedir. Önerilen mimarinin içerdiği kullanılan KDM, global ve yerel görüntü bağlamların daha iyi tespit edilmesini sağlamıştır. Ancak özellikle farklı iki tümör alanının ayırım bölgelerinde bir derece beklenmeyen sonuçların olduğu görülmektedir. Bu durum, yerel bağlamların tespiti noktasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



Şekil 6.3 : Histopatolojik görüntüler, referans görüntüler ve mimari sonuçları (DeepLabv3+, SegNet, PAMSegNet)

7. SONUÇLAR

Kanser gibi erken tanının hayat kurtardığı hastalıklarda, hasta verilerinde hızlı ve güvenilir sonuçlar elde edilmesi elzemdir. Hasta verileri olan histopatolojik görüntülerde tümör varlığının hızlı bir şekilde tespit ve bölütlenmesi gerekmektedir. Bu işlemler genellikle uzman patoloğlar tarafından yapılmakta ve görüntülerin incelenmesi için uzun bir süre harcanmaktadır. Bilgisayar destekli tümör tespit ve bölütleme uygulamaları hem patoloğların iş yükünü azaltacak hem de hızlı sonuç verecektir. Bu tez çalışmasının hedefi bilgisayar destekli derin öğrenme mimarisini kullanarak histopatolojik görüntülerde tümör tespit ve bölütlenmesinin yapılmasıdır.

Histopatolojik görüntü veri kümesi için tümör tespit ve bölütleme problemlerine yönelik derin ESA tabanlı çözümler sunulmuştur. Bölüm 3'te mevcut güncel nesne tespit ve bölütleme mimarilerinin (Faster RCNN ve Mask RCNN) Camelyon16 TSG'lerinden oluşturulan veri kümesi kullanılarak test işlemleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada tümör tespitinde başarılı olan bir algoritma (HMS&MIT) ile kıyaslanması yapılmıştır. Aynı zamanda TSG'lerinin farklı çözünürlük seviyeleri ve görüntü boyutları ile deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Bölüm 4, Bölüm 5 ve Bölüm 6 da geliştirilen özgün hibrit bölütleme algoritmaları açıklanmıştır. Bölüm 4'te, GCN [74], derin denetim [24], [37], NLM [101], ve APNB [102] modüllerini içeren yeni bir bölütleme mimarisi önerilmektedir. TSG'lerin 3. seviyesinden oluşan bu mimari, yüksek parametre uzayına sahip güncel bölütleme mimarilerinden daha hızlı eğitildiği görülmüştür. Örneğin 10 devir boyunca yapılan eğitim sonucunda önerilen ağın en iyi performans sağladığı görülmüştür. Önerilen ağın başarısı, yerel özellikten global bağımlılıkları modelleme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. İleriye dönük çalışmalar için, önerilen ağ farklı veri setleri için kullanılabilir. Bu şekilde, yöntemin gürbüzlüğü daha fazla veri kümesi kullanılarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada geliştirilen ağ için herhangi bir omurga modeli kullanılmamıştır. Gelecek çalışmalar için ön eğitilmiş güncel ESA modelleri omurga olarak kullanılabilir ve ağın performansı değerlendirilebilir.

Bölüm 5'te histopatolojik görüntülerde tümör bölütlenmesi için hibrit bir kodlayıcı-kod-çözücü ESA (MSRSegNet) ağ modeli önerilmiştir. Klasik bölütleme ağlarının aksine, önerilen ağın iki farklı özelliği bulunmaktadır. 1) Kodlayıcı bölümünde bugüne kadar bölütleme işlemi için kullanılmamış bloklar (MSRB) yerleştirilmiştir. 2) Kodlayıcı bölümündeki özellikler iki farklı yolla kod-çözücü bölümüne aktarılmaktadır. Görüntü çözünürlüğünü artırmak için kullanılan MSRB, önerilen bölütleme ağına entegre edilmiştir. Bu blok görüntünün yerel/global bilgilerinin yakalanmasını sağlamaktadır. Önerilen ağda art arda kullanılan MSRB'lerin çıkış özellikleri bir darboğaz katmanında toplanmaktadır. Darboğaz katmanının çıkışı kod-çözücü bölümüne giriş olarak verilmektedir. Kod-çözücü bölüm, tümör olasılık maskesini üretmektedir. Önerilen ağın bileşenlerinin, ağ üzerindeki etkilerini ölçmek için bir dizi deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda en yüksek performans sağlayan ağ modeli (MSRSegNet_V2), güncel bölütleme ağları ile kıyaslamada kullanılmıştır. Kıyaslama sonuçları, önerilen ağın düşük parametre uzayına sahip olmasına rağmen güncel bölütleme ağlarıyla benzer performans aralığına sahip sonuçlar elde ettiği gözlenmiştir. Aynı zamanda ağların ortalama görüntü bölütleme hızları incelendiğinde önerilen ağın hızlı olduğu tespit edilmiştir. Gelecek çalışma için farklı veri setleri kullanılarak önerilen ağın başarı oranı değerlendirilebilir.

Bölüm 6'da son zamanlarda derin ağ modellerinde sıklıkla kullanılan dikkat mekanizmasının tümör bölütleme mimarisinde kullanımını sağlayan yeni bir hibrit modeli geliştirilmiştir. Çok ölçekli bu ağ modelinin belli ölçekteki öznitelik haritaları dikkat mekanizmalarında geçirilerek, görüntünün global ve yerel bağlamları elde edilmiştir. Piramit seviyeli yapıya sahip bu mimari kodlayıcı ve kod-çözücü kısımlara sahiptir. Önerilen bölütleme mimarisi, KDM kullanarak doku bölgelerini belirlemekte ve SKM yardımıyla sınır hatlarının keskinleştirilmesini sağlamaktadır. Global ve yerel özniteliklerin net bir şekilde çıkarılması sonucu, derin denetim tekniğiyle bu bilgiler birlikte değerlendirilmiş ve histopatolojik doku görüntülerinin bölütlenmesi sağlanmıştır. Sunulan mimarinin bölütleme performansının anlaşılabilmesi için literatürde yaygın bir şekilde kullanılan bölütleme ağları (Deeplabv3+, SegNet, U-Net) kullanılmıştır. Elde edilen bölütleme sonuçları değerlendirildiğinde önerilen mimarinin oldukça ümit verici bölütleme sonuçları sağladığı görülmüştür (%71,5 *mIoU* ve %86,4 *PA*). Bu başarının arkasındaki nedenin, global ve yerel özelliklerin doğru bir şekilde elde edilmesi ve bölütleme kararı verilirken her iki bilginin birlikte değerlendirilmesi olduğu düşünülmektedir. Önerilen bölütleme ağı TSG'lerinden alınan görüntülerde test edilmiştir.

Gelecek alışmalarda TSG tamamı üzerinde test edilmesi hedeflenmiştir. TSG'lerinin boyutunun büyük olmasında dolayı kullanılacak yöntemin hızlı ve doğru sonuç vermesi çok önemlidir. Geliştirilen bölütleme ağı tasarlanırken, az sayıda parametre kullanarak hızlı sonuç alınması amaçlanmıştır.



KAYNAKLAR

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1941–1953. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>
- [2] **Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. (n.d.).** . Retrieved December 18, 2020, from <https://www.who.int/news/item/03-04-2003-global-cancer-rates-could-increase-by-50-to-15-million-by-2020>
- [3] **2014 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. (n.d.).** . Retrieved December 18, 2020, from <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2014-yili-turkiye-kanser-istatistikleri.html>
- [4] Oeffinger, K. C., Fontham, E. T. H., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J. S., Shih, Y.-C. T., Walter & L. C. (2015). Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. *JAMA*, 314(15), 1599. Retrieved from <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.12783>
- [5] Crystal, P., Strano, S. D., Shcharynski, S., & Koretz, M. J. (2003). Using Sonography to Screen Women with Mammographically Dense Breasts. *American Journal of Roentgenology*, 181(1), 177–182. Retrieved from <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.181.1.1810177>
- [6] Wellings, E., Vassiliades, L., & Abdalla, R. (2016). Breast Cancer Screening for High-Risk Patients of Different Ages and Risk - Which Modality Is Most Effective? *Cureus*. Retrieved from <http://www.cureus.com/articles/5002-breast-cancer-screening-for-high-risk-patients-of-different-ages-and-risk---which-modality-is-most-effective>
- [7] Centre, M. S. K. C. (2016, October 21). Hand and Arm Guidelines After Your Axillary Lymph Node Dissection. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. Retrieved April 10, 2020, from <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/hand-and-arm-care-after-removal-axillary-lymph-nodes>
- [8] Veta, M., van Diest, P. J., Jiwa, M., Al-Janabi, S., & Pluim, J. P. W. (2016). Mitosis Counting in Breast Cancer: Object-Level Interobserver Agreement and Comparison to an Automatic Method. (A. Sapino, Ed.) *PLOS ONE*, 11(8), e0161286. Retrieved from <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0161286>
- [9] Wang, Y., Williamson, K. E. , Kelly, P. J., James, J. A. & Hamilton, P. W. (2012). Surfaceslide: A multitouch digital pathology platform, *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0030783.
- [10] **Whole Slide Imaging | MBF Bioscience. (n.d.).** Retrieved December 18, 2020, from <https://www.mbfbioscience.com/whole-slide-imaging>

- [11] **Satyanarayanan, M., Goode, A., Gilbert, B., Harkes, J., & Jukic, D.** (2013). OpenSlide: A vendor-neutral software foundation for digital pathology. *Journal of Pathology Informatics*, 4(1), 27. Retrieved from <http://www.jpathinformatics.org/text.asp?2013/4/1/27/119005>
- [12] **Al-Janabi, S., Huisman, A., & Van Diest, P. J.** (2012). Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology*, 61(1), 1–9. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2011.03814.x>
- [13] **Gandomkar, Z., Brennan, P. C., & Mello-Thoms, C.** (2016a). Computer-based image analysis in breast pathology. *Journal of pathology informatics*, 7, 43. Medknow Publications & Media Pvt Ltd. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28066683>
- [14] **Gurcan, M. N., Boucheron, L. E., Can, A., Madabhushi, A., Rajpoot, N. M., & Yener, B.** (2009). Histopathological Image Analysis: A Review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, doi: 10.1109/RBME.2009.2034865.
- [15] **Yanase, J., & Triantaphyllou, E.** (2019). A systematic survey of computer-aided diagnosis in medicine: Past and present developments. *Expert Systems with Applications*, 138, 112821. Retrieved from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957417419305238>
- [16] **Bozdağ, Z., & Talu, F. M.** (2017a). Algorithm of Metastas Detection on Digital Breast Lenf Histopathology Images. *International INES Academic Researches Congress - INES 2017*. Antalya/ Turkey.
- [17] **Bozdağ, Z., & Talu, F. M.** (2017b). Using Various Local Binary Pattern Features to Automatic Metastaz Detection in Histopathology Image. *International Conference On Theoretical And Applied Computer Science And Engineering- ICTACSE 2017* Ankara/Turkey (p. 59).
- [18] **Bozdağ, Z., & Talu, F. M.** (2020). Pyramidal Nonlocal Network for Histopathological Image of Breast Lymph Node Segmentation. *International Journal of Computational Intelligence Systems*. Retrieved from <https://www.atlantis-press.com/article/125945761>
- [19] **Fuchs, T. J., & Buhmann, J. M.** (2011). Computational pathology: Challenges and promises for tissue analysis. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, doi: 10.1016/j.compmedimag.2011.02.006.
- [20] **Malon, C., Brachtel, E., Cosatto, E., Graf, H. P., Kurata, A., Kuroda, M., & Meyer, J. S.** (2012). Mitotic figure recognition: Agreement among pathologists and computerized detector. *Analytical Cellular Pathology*, doi: 10.3233/ACP-2011-0029.
- [21] **Sebai, M., Wang, T., & Al-fadhli, S. A.** (2020). PartMitosis : A Partially Supervised Deep Learning Framework for Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathology Images. *IEEE Access*, 8, 45133–45147. IEEE.
- [22] **Albarqouni, S., Baur, C., Achilles, F., Belagiannis, V., Demirci, S., & Navab, N.** (2016). AggNet: Deep Learning From Crowds for Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(5), 1313–1321. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7405343/>
- [23] **Cireşan, D. C., Giusti, A., Gambardella, L. M., & Schmidhuber, J.** (2013). Mitosis

Detection in Breast Cancer Histology Images with Deep Neural Networks
BT - Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention –
MICCAI 2013. In K. Mori, I. Sakuma, Y. Sato, C. Barillot, & N. Navab
(Eds.), (pp. 411–418). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- [24] **Wang, H., Cruz-Roa, A., Basavanthally, A., Gilmore, H., Shih, N., Feldman, M., & Tomaszewski, J.** (2014). Mitosis detection in breast cancer pathology images by combining handcrafted and convolutional neural network features. *Journal of Medical Imaging*, 1(3), 034003. Retrieved from <http://medicalimaging.spiedigitallibrary.org/article.aspx?doi=10.1117/1.JMI.1.3.034003>
- [25] **Kumar, D., & Kumar, P.** (2019). Efficient automated detection of mitotic cells from breast histological images using deep convolution neural network with wavelet decomposed patches. *Computers in Biology and Medicine*, 104(May 2018), 29–42. Elsevier Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2018.11.001>
- [26] **Naylor, P., Laé, M., Reyat, F., & Walter, T.** (2019). Segmentation of Nuclei in Histopathology Images by Deep Regression of the Distance Map. *IEEE Transactions on Medical Imaging*.
- [27] **Araujo, T., Aresta, G., Castro, E., Rouco, J., Aguiar, P., Eloy, C., & Polonia, A.** (2017). Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks. *PLoS ONE*, doi: 10.1371/journal.pone.0177544.
- [28] **Reis, S., Gazinska, P., Hipwell, J. H., Mertzaniidou, T., Naidoo, K., Williams, N., & Pinder, S.**(2017). Automated Classification of Breast Cancer Stroma Maturity from Histological Images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(10), 2344–2352.
- [29] **Wan, S., Lee, H. C., Huang, X., Xu, T., Xu, T., Zeng, X., & Zhang, Z.,** (2017). Integrated local binary pattern texture features for classification of breast tissue imaged by optical coherence microscopy. *Medical Image Analysis*, 38, 104–116. Elsevier B.V. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2017.03.002>
- [30] **Celik, Y., Talo, M., Yildirim, O., Karabatak, M., & Acharya, U. R.** (2020b). Automated Invasive Ductal Carcinoma Detection Based Using Deep Transfer Learning with Whole-Slide Images. *Pattern Recognition Letters*. Elsevier B.V. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2020.03.011>
- [31] **Paeng, K., Hwang, S., Park, S., & Kim, M.** (2017). A Unified Framework for Tumor Proliferation Score Prediction in Breast Histopathology (pp. 231–239). Retrieved from http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67558-9_27
- [32] **Tomita, N., Abdollahi, B., Wei, J., Ren, B., Suriawinata, A., & Hassanpour, S.** (2018). Finding a Needle in the Haystack: Attention-Based Classification of High Resolution Microscopy Images, 1–9. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1811.08513>
- [33] **Lin, H., Chen, H., Graham, S., Dou, Q., Rajpoot, N., & Heng, P.-A.** (2019). Fast ScanNet: Fast and Dense Analysis of Multi-Gigapixel Whole-Slide Images for Cancer Metastasis Detection. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 38(8), 1948–1958. Retrieved from

<https://ieeexplore.ieee.org/document/8604098/>

- [34] **Zhao, Z., Lin, H., Chen, H., & Heng, P.-A.** (2019). PFA-ScanNet: Pyramidal Feature Aggregation with Synergistic Learning for Breast Cancer Metastasis Analysis. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 11764 LNCS(1), 586–594. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1905.01040>
- [35] **Ruiz, A., Sertel, O., Ujaldon, M., Catalyurek, U., Saltz, J., & Gurcan, M.** (2007). Pathological Image Analysis Using the GPU: Stroma Classification for Neuroblastoma. *2007 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM 2007)* (pp. 78–88). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/4413040/>
- [36] **Ishikawa, M., Okamoto, C., Shinoda, K., Komagata, H., Iwamoto, C., Ohuchida, & K., Hashizume, M.** (2019). Detection of pancreatic tumor cell nuclei via a hyperspectral analysis of pathological slides based on stain spectra. *Biomedical Optics Express*, 10(9), 4568. Retrieved from <https://www.osapublishing.org/abstract.cfm?URI=boe-10-9-4568>
- [37] **Yu, K.-H., Zhang, C., Berry, G. J., Altman, R. B., Ré, C., Rubin, D. L., & Snyder, M.** (2016). Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nature Communications*, 7(1), 12474. Retrieved from <http://www.nature.com/articles/ncomms12474>
- [38] **Roy, S., Lal, S., & Kini, J. R.** (2019). Novel Color Normalization Method for Hematoxylin & Eosin Stained Histopathology Images. *IEEE Access*, 7, 28982–28998. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/8645647/>
- [39] **Bejnordi E., B., Geert, L., Nadya, T., Irene, O.-H., André, H., Nico, K., & Jeroen A W M, V. D. L.** (2016). Stain specific standardization of whole-slide histopathological images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(2), 404–415. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/7243333/>
- [40] **Bejnordi, B., E., Litjens, G., Hermsen, M., Karssemeijer, N., & van der Laak, J. A. W. M.** (2015). A multi-scale superpixel classification approach to the detection of regions of interest in whole slide histopathology images. *Medical Imaging 2015: Digital Pathology*, 9420, 94200H.
- [41] **Belsare, A. D., Mushrif, M. M., Pangarkar, M. A., & Meshram, N.** (2016). Classification of breast cancer histopathology images using texture feature analysis. *IEEE Region 10 Annual International Conference, Proceedings/TENCON, 2016-Janua*.
- [42] **Bejnordi, B., E., Balkenhol, M., Litjens, G., Holland, R., Bult, P., Karssemeijer, N., & Van Der Laak, J. A. W. M.** (2016). Automated Detection of DCIS in Whole-Slide H&E Stained Breast Histopathology Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(9), 2141–2150.
- [43] **Peikari, M., Gangeh, M. J., Zubovits, J., Clarke, G., & Martel, A. L.** (2016). Triaging diagnostically relevant regions from pathology whole slides of breast cancer: A texture based approach. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(1), 307–315.

- [44] **Verma, R., Sharma, S., Vahadane, A., Kumar, N., Sethi, A., & Bhargava, S.** (2017). A Dataset and a Technique for Generalized Nuclear Segmentation for Computational Pathology. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(7), 1550–1560.
- [45] **Samah, A. A., Fauzi, M. F. A., & Mansor, S.** (2017). Classification of benign and malignant tumors in histopathology images. *Proceedings of the 2017 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications, ICSIPA 2017*, 102–106.
- [46] **Gupta, V., & Bhavsar, A.** (2017). Breast Cancer Histopathological Image Classification: Is Magnification Important? *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops, 2017-July*, 769–776.
- [47] **Gupta, V., & Bhavsar, A.** (2018). Sequential modeling of deep features for breast cancer histopathological image classification. *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops, 2018-June*, 2335–2342.
- [48] **Bejnordi, B., E., Lin, J., Glass, B., Mullooly, M., Gierach, G. L., Sherman, M. E., & Karssemeijer, N.** (2017). Deep Learning-Based Assessment Of Tumor-Associated Stroma For Diagnosing Breast Cancer In Histopathology Images Diagnostic Image Analysis Group , Radboud University Medical Center , Nijmegen , Netherlands , Beth Israel Deaconess Medical Center , Harvard M. *2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017)*, 929–932.
- [49] **Su, H., Liu, F., Xie, Y., Xing, F., Meyyappan, S., & Yang, L.** (2015). Region segmentation in histopathological breast cancer images using deep convolutional neural network. *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)* (pp. 55–58). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7163815/>
- [50] **Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C., & Heutte, L.** (2016). Breast cancer histopathological image classification using Convolutional Neural Networks. *2016 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)* (pp. 2560–2567). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7727519/>
- [51] **Nahid, A., Ali, F. Bin, & Kong, Y.** (2017). Histopathological breast-image classification with image enhancement by convolutional neural network. *2017 20th International Conference of Computer and Information Technology (ICCIT)* (pp. 1–6). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/8281815/>
- [52] **Puerto, M., Vargas, T., & Cruz-Roa, A.** (2016). A Digital Pathology application for whole-slide histopathology image analysis based on genetic algorithm and Convolutional Networks. *2016 IEEE Latin American Conference on Computational Intelligence (LA-CCI)* (pp. 1–7). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7885738/>
- [53] **Das, K., Karri, S. P. K., Guha Roy, A., Chatterjee, J., & Sheet, D.** (2017). Classifying histopathology whole-slides using fusion of decisions from deep convolutional network on a collection of random multi-views at multi-

- magnification. *2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017)* (pp. 1024–1027). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7950690/>
- [54] **Benzheng Wei, Zhongyi Han, Xueying He, & Yilong Yin.** (2017). Deep learning model based breast cancer histopathological image classification. *2017 IEEE 2nd International Conference on Cloud Computing and Big Data Analysis (ICCCBDA)* (pp. 348–353). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7951937/>
- [55] **Ren, T., Wang, H., Feng, H., Xu, C., Liu, G., & Ding, P.** (2019). Study on the improved fuzzy clustering algorithm and its application in brain image segmentation. *Applied Soft Computing*, *81*, 105503. Retrieved from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156849461930273X>
- [56] **Abedin, Z., Dhar, P., Hossenand, M. K., & Deb, K.** (2017). Traffic sign detection and recognition using fuzzy segmentation approach and artificial neural network classifier respectively. *2017 International Conference on Electrical, Computer and Communication Engineering (ECCE)* (pp. 518–523). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7912960/>
- [57] **Huang, L., Nie, J., & Wei, Z.** (2017). Human body segmentation based on shape constraint. *Machine Vision and Applications*, *28*(7), 715–724. Retrieved from <http://link.springer.com/10.1007/s00138-017-0829-3>
- [58] **Xu, J., Xiang, L., Wang, G., Ganesan, S., Feldman, M., Shih, N. N., & Gilmore, H.** (2015). Sparse Non-negative Matrix Factorization (SNMF) based color unmixing for breast histopathological image analysis. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, *46*, 20–29. Elsevier Ltd. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.04.002>
- [59] **Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T.** (2015). U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *MICCAI2015* (pp. 234–241). Retrieved from http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4_28
- [60] **Xiao, W. T., Chang, L. J., & Liu, W. M.** (2018). Semantic Segmentation of Colorectal Polyps with DeepLab and LSTM Networks. *2018 IEEE International Conference on Consumer Electronics-Taiwan, ICCE-TW 2018*.
- [61] **Sinha, A., & Dolz, J.** (2020). Multi-scale self-guided attention for medical image segmentation. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 1–1. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1906.02849>
- [62] **Riaz, N., Wolden, S. L., Gelblum, D. Y., & Eric, J.** (2016). Multi-instance Multi-label Learning for Multi-class Classification of Whole Slide Breast Histopathology Images, *118*(24), 6072–6078.
- [63] **Öztürk, Ş.** (2018). Comparison of HOG, MSER, SIFT, FAST, LBP and CANNY features for cell detection in histopathological images. *HELIX*, *8*(3), 3321–3325. Retrieved from <http://helix.dnares.in/2018/05/03/comparison-of-hog-mser-sift-fast-lbp-and-canny-features-for-cell-detection-in-histopathological-images/>
- [64] **Guo, Z., Liu, H., Ni, H., Wang, X., Su, M., Guo, W., & Wang, K.**(2019). A Fast and Refined Cancer Regions Segmentation Framework in Whole-slide

Breast Pathological Images. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10. Springer US. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-37492-9>

- [65] **Wei, J. W., Tafe, L. J., Linnik, Y. A., Vaickus, L. J., Tomita, N., & Hassanpour, S.** (2019). Pathologist-level classification of histologic patterns on resected lung adenocarcinoma slides with deep neural networks. *Scientific reports*, 9(1), 3358.
- [66] **Courtiol, P. E., Tramel, W., Sanselme, M., & Wainrib, G.,** (2018). Classification and Disease Localization in Histopathology Using Only Global Labels: A Weakly-Supervised Approach, pp. 1–13, 2018, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1802.02212>.
- [67] **Momeni, A., Thibault, M., & Gevaert, O.** (2018). Deep Recurrent Attention Models for Histopathological Image Analysis. *bioRxiv*, 438341. Retrieved from <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/10/14/438341>
- [68] **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. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ima.22309>
- [69] **Öztürk, S., Ozkaya, U., Akdemir, B., & Seyfi, L.** (2018). Convolution Kernel Size Effect on Convolutional Neural Network in Histopathological Image Processing Applications. *2018 International Symposium on Fundamentals of Electrical Engineering (ISFEE)* (pp. 1–5). IEEE. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/8742484/>
- [70] **Long, J., Shelhamer, E., & Darrell, T.** (2015b). Fully convolutional networks for semantic segmentation. *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* (pp. 3431–3440). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7298965/>
- [71] **Takahama, S., Kurose, Y., Mukuta, Y., Abe, H., Fukayama, M., Yoshizawa, A., & Kitagawa, M.** (2019). Multi-stage pathological image classification using semantic segmentation. *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision, 2019-October*, 10701–10710. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1910.04473>
- [72] **Zhou, T., Ruan, S., & Canu, S.** (2019). A review: Deep learning for medical image segmentation using multi-modality fusion. *Array*.
- [73] **Sun, J., Darbeha, F., Zaidi, M., & Wang, B.** (2020). SAUNet: Shape Attentive U-Net for Interpretable Medical Image Segmentation. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/2001.07645>
- [74] **Peng, C., Zhang, X., Yu, G., Luo, G., & Sun, J.** (2017). Large kernel matters - Improve semantic segmentation by global convolutional network. *Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017, 2017-Janua*, 1743–1751.
- [75] **Chen, L., Zhu, Y., Papandreou, G., Schroff, F., & Adam, H.** (2018). Encoder-Decoder with Atrous Separable Convolution for Semantic Image Segmentation, 833–851. Retrieved from http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-01234-2_49
- [76] **Zhao, H., Qi, X., Shen, X., Shi, J., & Jia, J.** (2018). ICNet for Real-Time Semantic

Segmentation on High-Resolution Images. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*.

- [77] **Takikawa, T., Acuna, D., Jampani, V., & Fidler, S.** (2019). Gated-SCNN: Gated Shape CNNs for Semantic Segmentation. *2019 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV)* (pp. 5228–5237). IEEE. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1907.05740>
- [78] **Liu, X., Deng, Z., & Yang, Y.** (2019). Recent progress in semantic image segmentation. *Artificial Intelligence Review*, 52(2), 1089–1106. Retrieved from <http://link.springer.com/10.1007/s10462-018-9641-3>
- [79] **Krizhevsky, A., Sutskever, I., & Hinton, G. E.** (2017). ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM*, 60(6), 84–90. Retrieved from <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3065386>
- [80] **Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B. E., Setio, A. A. A., Ciompi, F., Ghafoorian, M., & van der Laak, J. A. W. M.** (2017). A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*, 42, 60–88. Retrieved from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841517301135>
- [81] **Pfeuffer, A., Schulz, K., & Dietmayer, K.** (2019). Semantic Segmentation of Video Sequences with Convolutional LSTMs. *IEEE Intelligent Vehicles Symposium, Proceedings*. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1905.01058>
- [82] **Kong, B., Li, Z., & Zhang, S.** (2020). Toward large-scale histopathological image analysis via deep learning. *Biomedical Information Technology* (pp. 397–414). Elsevier. Retrieved from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128160343000134>
- [83] **Ciga, O., & Martel, A. L.** (2019). Learning to segment images with classification labels. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1912.12533>
- [84] **Wang, D., Khosla, A., Gargeya, R., Irshad, H., & Beck, A. H.** (2016). Deep Learning for Identifying Metastatic Breast Cancer, 1–6. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1606.05718>
- [85] **Wu, T., Xie, Y., Qu, Y., Dai, B., & Chen, S.** (2020). Meta Segmentation Network for Ultra-Resolution Medical Images. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/2002.08043>
- [86] **Tokunaga, H., Teramoto, Y., Yoshizawa, A., & Bise, R.** (2019). Adaptive Weighting Multi-Field-of-View CNN for Semantic Segmentation in Pathology. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1904.06040>
- [87] **Gu, F., Burlutskiy, N., Andersson, M., & Wilen, L. K.** (2018). Multi-Resolution Networks for Semantic Segmentation in Whole Slide Images. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1807.09607>
- [88] **Mikołajczyk, A., & Grochowski, M.** (2018). Data augmentation for improving deep learning in image classification problem. *2018 International Interdisciplinary PhD Workshop, IIPhDW 2018*.
- [89] **Everingham, M., Eslami, S. M. A., Van Gool, L., Williams, C. K. I., Winn, J., & Zisserman, A.** (2014). The Pascal Visual Object Classes Challenge: A Retrospective. *International Journal of Computer Vision*.

- [90] **Girshick, R., Donahue, J., Darrell, T., & Malik, J.** (2014). Rich feature hierarchies for accurate object detection and semantic segmentation. *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition* (pp. 580–587).
- [91] **Girshick, R.** (2015). Fast R-CNN. *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision, 2015 Inter*, 1440–1448.
- [92] **Redmon, J., Divvala, S., Girshick, R., & Farhadi, A.** (2015). You Only Look Once: Unified, Real-Time Object Detection. *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 779–788. IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7780460/>
- [93] **Zhao, Z. Q., Zheng, P., Xu, S. T., & Wu, X.** (2019). Object Detection with Deep Learning: A Review. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 30(11), 3212–3232. IEEE.
- [94] **He, K., Gkioxari, G., Dollár, P., & Girshick, R.** (2017). Mask R-CNN. *2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV), 2017-October*, 2980–2988. IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/8237584/>
- [95] **Bejnordi, E. B., Veta, M., Johannes van Diest, P., van Ginneken, B., Karssemeijer, N., Litjens, G., & van der Laak, J. A. W. M.** (2017). Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *JAMA*, 318(22), 2199. Retrieved from <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.14585>
- [96] **Fan, J., Upadhye, S., & Worster, A.** (2006). Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *CJEM*, 8(01), 19–20. Retrieved from https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1481803500013336/type/journal_article
- [97] **Chollet, F.** (2017). Xception: Deep Learning with Depthwise Separable Convolutions. *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* (pp. 1800–1807). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/8099678/>
- [98] **Buades, A., Coll, B., & Morel, J.-M.** (2005). A Non-Local Algorithm for Image Denoising. *2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'05)* (Vol. 2, pp. 60–65). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/1467423/>
- [99] **Buades Dai, T., Cai, J., Zhang, Y., Xia, S.-T., & Zhang, L.** (2019). Second-Order Attention Network for Single Image Super-Resolution. *2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* (pp. 11057–11066). IEEE. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/8954252/>
- [100] **Zhang, Y., Li, K., Li, K., Zhong, B., & Fu, Y.** (2019). Residual Non-local Attention Networks for Image Restoration. Retrieved July 16, 2020, from <https://arxiv.org/abs/1903.10082>
- [101] **Wang, X., Girshick, R., Gupta, A., & He, K.** (2018). Non-local Neural Networks. *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 7794–7803.

- [102] **Zhu, Z., Xu, M., Bai, S., Huang, T., & Bai, X.** (2019). Asymmetric Non-Local Neural Networks for Semantic Segmentation. *2019 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV)* (pp. 593–602). IEEE. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1908.07678>
- [103] **Farabet, C., Couprie, C., Najman, L., & Lecun, Y.** (2013). Learning hierarchical features for scene labeling. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*.
- [104] **Seyedhosseini, M., & Tasdizen, T.** (2016). Semantic Image Segmentation with Contextual Hierarchical Models. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 38(5), 951–964. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7226830/>
- [105] **Lazebnik, S., Schmid, C., & Ponce, J.** (2006). Beyond Bags of Features: Spatial Pyramid Matching for Recognizing Natural Scene Categories. *2006 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition - Volume 2 (CVPR'06)* (Vol. 2, pp. 2169–2178). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/1641019/>
- [106] **He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J.** (2015a). Spatial Pyramid Pooling in Deep Convolutional Networks for Visual Recognition. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*.
- [107] **Wang, L., Lee, C.-Y., Tu, Z., & Lazebnik, S.** (2015). Training Deeper Convolutional Networks with Deep Supervision. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1505.02496>
- [108] **Wang, Yi, Ni, D., Dou, H., Hu, X., Zhu, L., & Yang, X., Xu, M.** (2019). Deep Attentive Features for Prostate Segmentation in 3D Transrectal Ultrasound. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 38(12), 2768–2778. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/8698868/>
- [109] **Xie, S., & Tu, Z.** (2017). Holistically-Nested Edge Detection. *International Journal of Computer Vision*, 125(1–3), 3–18. Retrieved from <http://link.springer.com/10.1007/s11263-017-1004-z>
- [110] **Huang, G., Liu, Z., van der Maaten, L., & Weinberger, K. Q.** (2016). Densely Connected Convolutional Networks. *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 2261–2269. IEEE. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/8099726/>
- [111] **Lee, C.-Y., Xie, S., Gallagher, P., Zhang, Z., & Tu, Z.** (2014). Deeply-Supervised Nets. *Journal of Machine Learning Research*, 38, 562–570. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1409.5185>
- [112] **Zhao, H., Shi, J., Qi, X., Wang, X., & Jia, J.** (2017). Pyramid scene parsing network. *Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017* (Vol. 2017-Janua, pp. 6230–6239).
- [113] **Badrinarayanan, V., Kendall, A., & Cipolla, R.** (2017). SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*.
- [114] **He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J.** (2015b). Deep Residual Learning for Image Recognition. *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 770–778. IEEE. Retrieved from

<http://ieeexplore.ieee.org/document/7780459/>

- [115] Szegedy, C., Wei Liu, Yangqing Jia, Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., & Erhan, D. (2015). Going deeper with convolutions. *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* (pp. 1–9). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/7298594/>
- [116] Li, J., Fang, F., Mei, K., & Zhang, G. (2018). Multi-scale Residual Network for Image Super-Resolution. *The European Conference on Computer Vision (ECCV)*, 527–542. Retrieved from http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-01237-3_32
- [117] Chen, L. C., Papandreou, G., Kokkinos, I., Murphy, K., & Yuille, A. L. (2018). DeepLab: Semantic Image Segmentation with Deep Convolutional Nets, Atrous Convolution, and Fully Connected CRFs. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*.
- [118] Srivastava, N., Hinton, G., Krizhevsky, A., Sutskever, I., & Salakhutdinov, R. (2014). Dropout: A simple way to prevent neural networks from overfitting. *Journal of Machine Learning Research*.
- [119] Wang, F., Jiang, M., Qian, C., Yang, S., Li, C., Zhang, H., & Wang, X. (2017). Residual Attention Network for Image Classification. *Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017*. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1704.06904>
- [120] Zhao, B., Feng, J., Wu, X., & Yan, S. (2017). A survey on deep learning-based fine-grained object classification and semantic segmentation. *International Journal of Automation and Computing*.
- [121] Jetley, S., Lord, N. A., Lee, N., & Torr, P. H. S. (2018). Learn To Pay Attention. *arXiv*. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1804.02391>
- [122] Liu, J., Wang, G., Hu, P., Duan, L.-Y., & Kot, A. C. (2017). Global Context-Aware Attention LSTM Networks for 3D Action Recognition. *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* (pp. 3671–3680). IEEE. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/document/8099874/>
- [123] Fu, J., Liu, J., Tian, H., Li, Y., Bao, Y., Fang, Z., & Lu, H. (2018). Dual Attention Network for Scene Segmentation. *2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 3141–3149. IEEE. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/8953974/>
- [124] Seo, S., Huang, J., Yang, H., & Liu, Y. (2017). Interpretable Convolutional Neural Networks with Dual Local and Global Attention for Review Rating Prediction. *Proceedings of the Eleventh ACM Conference on Recommender Systems* (pp. 297–305). New York, NY, USA: ACM. Retrieved from <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3109859.3109890>
- [125] Tay, Y., Tuan, L. A., & Hui, S. C. (2018). Multi-Pointer Co-Attention Networks for Recommendation. *Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1801.09251>
- [126] Zhang, H., Goodfellow, I., Metaxas, D., & Odena, A. (2018). Self-Attention Generative Adversarial Networks. *36th International Conference on*

Machine Learning, ICML 2019. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1805.08318>

- [127] **Larochelle, H., & Hinton, G.** (2010). Learning to combine foveal glimpses with a third-order Boltzmann machine. *Advances in Neural Information Processing Systems 23: 24th Annual Conference on Neural Information Processing Systems 2010, NIPS 2010.*
- [128] **Bahdanau, D., Cho, K., & Bengio, Y.** (2014). Neural Machine Translation by Jointly Learning to Align and Translate. *3rd International Conference on Learning Representations, ICLR 2015 - Conference Track Proceedings.* Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1409.0473>
- [129] **Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A. N., & Kaiser, Ł.** (2017). Attention is all you need. *Advances in Neural Information Processing Systems* (Vol. 2017-December, pp. 5999–6009). Neural information processing systems foundation. Retrieved December 18, 2020, from <https://arxiv.org/abs/1706.03762v5>



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Zehra BOZDAĞ

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2006, Kocaeli Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü
- **Yüksek Lisans** : 2010, Boston University, Computer Science Department

MESLEKİ DENEYİM:

- 2013- Devam Harran Üniversitesi Siverek Meslek Yüksekokulu, Bilgisayar Programcılığı, Öğretim Görevlisi, Program Başkanı
- 2010-2012 Diyarbakır İl Milli Eğitim Müdürlüğü, Özel Kalem

DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR

- **Bozdağ, Z., Talu, M. F. (2016, Eylül)** “Comparing Algorithms of The Mycobacterium Tuberculosis (bacillus) Detection”, *International Conference on Artificial Intelligence and Data Processing (IDAP) 2016*, Proceedings, Malatya/Turkey, (p. 481-484)
- **Bozdağ, Z., Talu, F. (2017, October)** “Algorithm of Metastas Detection on Digital Breast Lenf Histopathology Images”, *International INES Academic Researches Congress- INES 2017*, Proceedings, Antalya/Turkey.
- **Bozdağ, Z., Talu, M. F. (2017, November)** “Using Various Local Binary Pattern Features to Automatic Metastaz Detection in Histopathology Image”, *International Conference on Theoretical and Applied Computer Science and Engineering- ICTACSE 2017*, Proceedings, Ankara/Turkey, p. 59
- **Bozdağ, Z., Talu, M. F. (2020)** Pyramidal Nonlocal Network for Histopathological Image of Breast Lymph Node Segmentation. *International Journal of Computational Intelligence Systems*, 2020