

**NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİK
GÖRÜNTÜLERİNİN DERECELENDİRİLMESİNDE
KULLANILAN MİTOTİK FİĞÜR TESPİTİ VE SAYIMI İLE
KI67 İNDEKSİNİNİN HESAPLANMASINDA HİBRİT BİR
YÖNTEM ÖNERİLMESİ**

**PROPOSING A HYBRID METHOD FOR MITOTIC FIGURE
DETECTION AND COUNTING, AND CALCULATION OF
KI67 INDEX USED FOR GRADING HISTOPATHOLOGICAL
IMAGES OF NEUROENDOCRINE TUMORS**

ZEHRA YÜCEL

DR. ÖĞR. ÜYESİ FUAT AKAL

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ olarak hazırlanmıştır.

Ocak 2024

ÖZET

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERİNİN DERECELENDİRİLMESİNDE KULLANILAN MİTOTİK FİĞÜR TESPİTİ VE SAYIMI İLE KI67 İNDEKSİNİNİN HESAPLANMASINDA HİBRİT BİR YÖNTEM ÖNERİLMESİ

ZEHRA YÜCEL

Doktora, Bilgisayar Mühendisliği

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi FUAT AKAL

Ocak 2024, 111 sayfa

Nöroendokrin tümörler (NET), nöroendokrin hücrelerin anormal büyüme ve kontrolsüz çoğalması sonucu oluşur ve patoloğlar tarafından mikroskop altında incelenerek raporlar hazırlanır. Bu raporlar; NET'lerin türünü, derecesini ve yayılma hızını belirler ve aynı zamanda hastanın tedavi planını da şekillendirir.

Patolojik görüntülerin hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi, hastalığın tespiti ve tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. NET'lerin patolojik süreçlerinin değerlendirilmesi için yapay zeka tabanlı yöntemlerin kullanımı patoloğların iş yükünü azaltabilir. Ayrıca, uzman patoloğ eksikliği olan bölgelerde yapay zeka, yol gösterici bir rol oynayabilir.

Bu tez çalışması kapsamında etik kurul rapor onayı ile birlikte uzman patoloğ yardımıyla NET tanısı konulmuş iki farklı boyama yöntemi kullanılarak elde edilen preparatlardan görüntüler elde edilerek veri kümeleri oluşturulmuştur. Bu veri kümeleri üzerinde ilk olarak, H&E ile boyanmış görüntülerden mitotik figür tespiti için YOLOv5 mimarisi

kullanılmış ve bu mimariye transformer yapısı eklenerek YOLOv5-transformer modeli ile mitotik figür tespit işlemi gerçekleştirilmiştir. İkinci olarak, IHC ile boyanmış görüntülerden Ki67 proliferasyon indeksi hesaplanmasında derin öğrenme algoritmalarından U-Net ve geleneksel görüntü işleme yöntemlerinin birleştirildiği hibrit bir yaklaşım önerilmiştir.

Önerilen yöntemlerin kullanılmasıyla patoloğların iş yükü azaltılacak, işlemler hızlandırılacak ve detayların gözden kaçması riski en aza indirilecektir. Ayrıca, bu yöntemlerin veri miktarından bağımsız olarak iyi performans göstermesi, klinik ortamında kullanıma olanak tanıyacaktır. Literatürde, NET değerlendirmesi için mitotik figür tespiti, sayımı ve Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirmesini bir arada kullanan bir yapay zeka destekli çalışmaya rastlanmamıştır. Bu anlamda, patoloji alanında NET değerlendirme işleminde rehber bir çalışma niteliğindedir. Aynı zamanda, daha az deneyime sahip patoloğlar ve öğrenciler için de eğitim amaçlı kullanılabilir bir kaynak sunulmaktadır.

Keywords: Nöroendokrin tümör, mitotik figür, Ki67, YOLOv5, transformer, U-Net

ABSTRACT

PROPOSING A HYBRID METHOD FOR MITOTIC FIGURE DETECTION AND COUNTING, AND CALCULATION OF KI67 INDEX USED FOR GRADING HISTOPATHOLOGICAL IMAGES OF NEUROENDOCRINE TUMORS

ZEHRA YÜCEL

DOKTORA TEZİ, Bilgisayar Mühendisliği

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi FUAT AKAL

Ocak 2024, 111 pages

Neuroendocrine tumors (NETs) result from the abnormal growth and uncontrolled proliferation of neuroendocrine cells, and pathologists examine them under a microscope to prepare reports. These reports determine the type, grade, and rate of spread of NETs, shaping the patient's treatment plan.

The rapid and accurate evaluation of pathological images is crucial for the detection and treatment planning of the disease. The use of artificial intelligence-based methods for the assessment of pathological processes in NETs can reduce the workload of pathologists. Additionally, in regions with a shortage of expert pathologists, artificial intelligence can play a guiding role.

As part of this thesis, with the approval of the ethics committee report and the assistance of expert pathologists, images were obtained from preparations using two different staining methods to diagnose NETs. Firstly, the YOLOv5 architecture was used for mitotic figure detection from H&E stained images, and a YOLOv5-transformer model was implemented by

adding a transformer structure to this architecture. Secondly, a hybrid approach combining U-Net deep learning algorithms and traditional image processing methods was proposed for calculating the Ki67 proliferation index from IHC stained images.

The use of the proposed methods will reduce the workload of pathologists, expedite processes, and minimize the risk of overlooking details. Moreover, the ability of these methods to perform well independently of the amount of data will allow their use in clinical settings. In the literature, no artificial intelligence-supported study combining mitotic figure detection, counting, and Ki67 proliferation index assessment for NET evaluation has been encountered. In this regard, it serves as a guiding study in the field of pathology for NET evaluation. Simultaneously, it provides a resource that can be used for educational purposes for less experienced pathologists and students.

Keywords: Neuroendocrine tumor, mitotic figure, Ki67, YOLOv5, transformer, U-Net

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle tezimin ilerlemesinde katkıda bulunan danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fuat AKAL'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tez çalışmam boyunca her konuda gösterdiği destek, bilgi ve tecrübeleriyle sağladığı rehberlik, sabrı ve güler yüzü için tez komite üyesi olan Sayın Doç. Dr. Pembe OLTULU hocama özellikle teşekkür etmek isterim. Ayrıca tez izleme komitesinde yer alan, değerli geri bildirimleri ve sağladığı bilgi ve uzmanlık için Sayın Prof. Dr. Ahmet Burak CAN hocama teşekkürlerimi sunarım.

Tez komitemin diğer üyeleri olan Sayın Prof. Dr. Burhan ERGEN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ'a, önerileriyle tezime katkıda buldukları için teşekkür etmek istiyorum.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşmakla birlikte manevi destek ve motivasyonlarını eksik etmeyen çok değerli arkadaşlarım Dilber ÇETİNTAŞ ve Necva BÖLÜCÜ'ye teşekkür etmek istiyorum.

Doktora eğitim sürecinde teşvikleri ve bu zorlu süreçteki destekleri için eşim Levent YÜCEL'e teşekkür etmek isterim. Ayrıca, onunla vakit geçirmemi sabırla bekleyen ve bazende küçük elleriyle klavyeye dokunarak destek olmaya çalışan kızım Yasemin YÜCEL'e teşekkür etmek istiyorum.

Daima yanımda olduklarını ve maddi veya manevi hiçbir desteği esirgemediklerini hissettiğim canım aileme çok teşekkür ederim. Son olarak hep yanımda olmuş, eğitim hayatım boyunca da maddi ve manevi desteğini hiç esirgememiş merhum babam Mehmet KARHAN'a şükranlarımı sunuyorum ve hayırla yâd ediyorum.

İçindekiler

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER	viii
ŞEKİLLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Kapsamı	5
1.2. Tezin Katkıları	6
1.3. Tezin Düzeni	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Nöroendokrin Tümörler	8
2.2. Nöroendokrin Tümörlerin Derecelendirilmesi	11
2.2.1. Mitotik Figür Sayımı	14
2.2.2. Ki67 Proliferasyon İndeksi	16
2.3. Görüntü Etiketleme	18
2.3.1. Görüntü Etiketleme Kaydetme (Çıktı) Biçimleri	21
2.4. Geleneksel Görüntü İşleme Süreci	22
2.4.1. Görüntü İyileştirme	23
2.4.2. Özellik Çıkarımı	24
2.4.2.1. Renk Tabanlı	25
2.4.2.2. Şekil Tabanlı	27
2.4.3. Morfolojik İşlemler	28
2.4.3.1. Aşınma	28
2.4.3.2. Genişletme	29
2.4.3.3. Açma	29

2.4.3.4. Kapama	29
2.5. Derin Öğrenme	30
2.5.1. Evrişimsel Sinir Ağları	31
2.5.2. U-Net	33
2.5.3. YOLO	35
2.5.4. Transformer	37
2.6. Performans Metrikleri	39
3. İLGİLİ ÇALIŞMALAR	43
3.1. Mitotik Figür Tespiti İle İlgili Çalışmalar	43
3.2. Ki67 Proliferasyon İndeksi ile İlgili Çalışmalar	49
4. MATERYAL VE YÖNTEM	53
4.1. Mitotik Figür Tespiti	54
4.1.1. Veri Kümesi Oluşturma	54
4.1.2. Önerilen Yaklaşım	56
4.2. Ki67 Proliferasyon İndeksinin Hesaplanması	61
4.2.1. Veri Kümesi Oluşturma	61
4.2.2. Önerilen Yaklaşım	62
5. DENEYSEL SONUÇLAR	67
5.1. Mitotik Figür Tespiti ve Sayımı	67
5.2. Ki67 Proliferasyon İndeksinin Hesaplanması	70
5.3. NET Derecelendirmede Mitotik Figür Sayımı ve Ki67 Proliferasyon İndeksinin Birlikte Değerlendirilmesi	72
6. SONUÇ	74

ÇİZELGELER

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 DSÖ NET Derecelendirme (2010)	13
Tablo 2.2 Görüntü etiketleme araçları	19
Tablo 2.3 Sık kullanılan aktivasyon fonksiyonları.....	32
Tablo 2.4 Karmaşıklık matrisi	40
Tablo 5.1 Mitotik figür tespit yöntemlerinin eğitim sonuçları	67
Tablo 5.2 Ki-67 PI ile NET derecelendirme sonuçları	71
Tablo 5.3 Patolog raporu ve önerilen yaklaşımın NET derecelendirme sonuçlarının karşılaştırılması	72

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1	Patoloji iş akışı..... 2
Şekil 1.2	Yapay zekayla patoloji alanındaki yayınlar 4
Şekil 2.1	NET' lerin embriyolojik köken olarak ortaya çıktığı bölümler..... 9
Şekil 2.2	NET insidansları 11
Şekil 2.3	İnce bağırsak dokusuna ait H&E ile boyanmış örnek görüntü 14
Şekil 2.4	Mitotik ve mitotik olmayan figür örnekleri: a-b) Mitotik figürler c-d) Mitotik olmayan figürler 15
Şekil 2.5	Mitoz Evreleri (ICPR2012): a) Profaz b) Metafaz c) Anafaz d) Telofaz 16
Şekil 2.6	Ki67 immünreaktivitesini gösteren hücre örnekleri..... 17
Şekil 2.7	Karaciğer dokusuna ait etiketlenmiş mitotik figür görüntüsü 18
Şekil 2.8	Özellik çıkarım yöntemleri 25
Şekil 2.9	Derin öğrenme ve ilişkili disiplinler 30
Şekil 2.10	ESA genel yapısı..... 31
Şekil 2.11	U-Net mimarisi (Ronneberger vd. 2015) 34
Şekil 2.12	YOLO' nun çalışma prensibi (Redmon vd. 2016) 36
Şekil 2.13	YOLOv5 Mimarisi..... 37
Şekil 2.14	Transformer modeli..... 39
Şekil 4.1	Çalışılan a) preparat ve b) mikroskop görselleri 54
Şekil 4.2	Veri kümesindeki dokulara ait görüntüler 55
Şekil 4.3	Mitotik figür içeren hücrenin sınırlayıcı kutu içerisinde koordinat bilgileri ile gösterimi 56
Şekil 4.4	Mitotik figür tespit süreci..... 57
Şekil 4.5	Mozaik yöntemi ile veri arttırımı 58
Şekil 4.6	Mitotik figür tespitinde önerilen model..... 60

Şekil 4.7	Veri kümesindeki DSÖ standartlarına göre sınıflandırılmış Ki-67 PI derecelendirme görüntülerinin örnekleri a) Grade-I b) Grade-II c) Grade-III	62
Şekil 4.8	Ki-67 PI sayımı ve NET derecelendirmesinin akış diyagramı	62
Şekil 4.9	Görüntü iyileştirmenin uygulanması a) Orijinal görüntü b) İyileştirilmiş görüntü	63
Şekil 4.10	U-Net ile bölütlenmiş edilmiş görüntü a) Orijinal görüntü b) Bölütlenmiş görüntü	64
Şekil 4.11	Morfolojik işlemlerden geçirilmiş görüntü a) Bölütlenmiş görüntü b) Açma işlemi uygulanmış görüntü	64
Şekil 4.12	RGB ve HSV Renk Uzaylarının H ve B band piksel dağılımı a) H band (HSV) b) B band (RGB)	65
Şekil 5.1	YOLOv5 modelinin kayıp (loss), kesinlik (precision), duyarlılık (recall) ve ortalama hassasiyet (mAP) performans ölçüm (metrik) grafikleri.....	67
Şekil 5.2	YOLOv5-Transformer modelinin kayıp (loss), kesinlik (precision), duyarlılık (recall) ve ortalama hassasiyet (mAP) performans ölçüm (metrik) grafikleri	68
Şekil 5.3	Eğitilen modellerin test veri kümesinde örnek tahmin görüntüleri.....	68
Şekil 5.4	Mitotik figür sayım işlemi	70
Şekil 5.5	Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücrelerin belirlenmesi	70
Şekil 5.6	Ki67 PI hesaplanması ve derecelendirme	71
Şekil 5.7	Ki67 PI hesaplanması ve derecelendirme görüntüsü a) B-3184 İ.Bağırsak NET b) B-12763 Meme NET c) B-2831 Mide NET	72
Şekil 5.8	IHC boyalı farklı Ki67 PI ve derecelendirme görüntüsü a) B-5848 Mide NET b) B-14572 Mide NET	73
Şekil 5.9	Çekintileme (Ezilme) oluşan görüntü.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

YZ	: Yapay Zeka
NET	: NöroEndokrin Tümör
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
PI	: Proliferasyon İndeks
NCI	: National Cancer Institute
SEER	: Surveillance Epidemiology End Results
NEK	: NöroEndokrin Karsinom
ENETS	: European Neuroendocrine Tumor Society
H&E	: HematoksilenEozin
IHC	: ImmunoHistoChemistryematoksilen
ESA	: Evrişimsel Sinir Ağları
YOLO	: You Only Look Once
AP	: Average Precision
mAP	: mean Average Precision
IoU	: Intersection over Union
SVM	: Support Vector Machines
LoG	: Laplacian of Gaussian
CLBP	: Complete Local Binary Pattern
RF	: Random Forest
RCNN	: Region-based Convolutional Neural Networks
NB	: Naïve Bayes
KNN	: K Nearest Neighbors
LR	: Logistic Regression
SGD	: Stochastic Gradient Descents
SVM	: Support Vector Machine
SIFT	: Scale Invariant Feature Transform

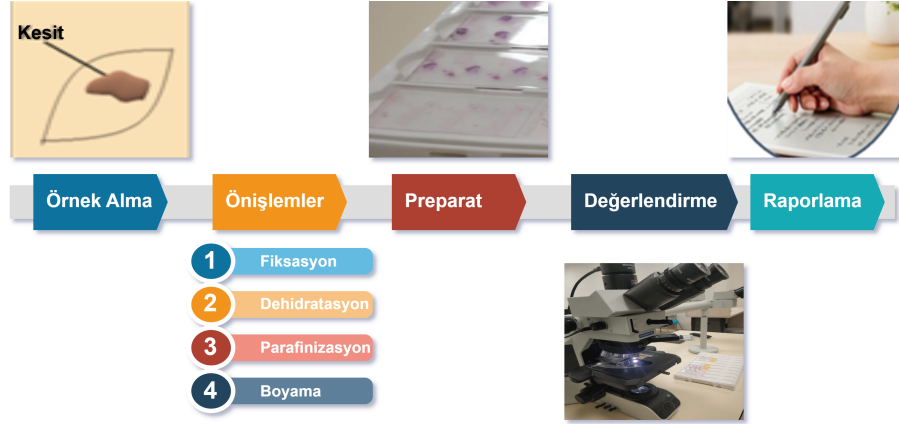
1. GİRİŞ

Patoloji kelime olarak yunanca pathos kelimesinden türetilmiş olup; “pathos” hastalık, “logos” bilim anlamına gelen kelimelerin birleşimi ile hastalık bilimi olarak dilimize geçmiştir. Patoloji, hastalıkla ilişkili olan doku ve organlardaki morfolojik değişimlerin gözlemlenmesi ve raporlanması ile ilgilenmektedir [1].

Hastalık bilimi olarak da adlandırabileceğimiz patoloji, hastalıkları dört başlık altında etyoloji, patogenezi, morfoloji ve klinik önem olarak incelenmektedir. Etiyoloji, hastalığın veya normal-dışı durumların nedenlerini araştırmaktadır. Patogenezi, etyoloji faktörün ilk etkisine verilen tepkiden başlayarak hücre ve dokuların hastalığın kökenini ve gelişim basamaklarını anlama çabasıdır. Morfolojik değişiklikler, hastalıkla ilgili hücre, doku ve organlardaki morfolojik (yapısal) değişiklikleri inceler. Morfolojik değişikliklerin hastalığın etyolojisinin belirlenmesinde ve hastalığın karakterinin çözülmesinde önemli yararı vardır. Klinik önem ise morfolojik değişikliklerin belirmesiyle birlikte fonksiyonel değişiklikleri inceleyerek klinik açıdan önemli noktaları belirler [1, 2].

Patolojik çalışmalarda dokunun ya da örneğin incelenmesi ile hastalıkla ilgili bilgiler elde edilmektedir. Özellikle kanser olgusu ya da şüphesi olan hastalarda tedaviye başlamadan önce patolojik değerlendirme gerekli olmaktadır. Değerlendirme ve tanı için hastalıkla ilgili olan hücre ve dokulardan çeşitli yöntemler vasıtasıyla örnekler alınmakta ve bu işlem biyopsi olarak adlandırılmaktadır. Alınan biyopsi örnekleri çeşitli ön işlemlerden (fiksasyon, dehidratasyon, parafinizasyon ve boyama) geçirilerek mikroskop altında incelemeye hazır preparat elde edilmektedir. Patoloji uzmanı olan patologlar, mikroskop altında preparatı inceleyerek hücre ya da dokudaki değişiklikleri tespit etmeye ve değerlendirmeye çalışmaktadırlar. Yapılan inceleme, tespit ve değerlendirme neticesinde bir rapor hazırlanarak ilgili hasta ve doktoruyla paylaşılmaktadır [3, 4]. Alınan bir doku kesitinden raporlama sürecine kadar olan işlem bloğu Şekil 1.1’de verilmiştir.

Patoloji çalışmalarında elde edilen görüntülerin inceleme ve değerlendirme süreçleri vakit alan fakat oldukça önemli olan bir işlemdir. Ayrıca patolojik verilerin nesnel, doğru



Şekil 1.1 Patoloji iş akışı

ve kısa zaman içerisinde değerlendirilmesi hastalık tespitinde ve tedavisinde önemli olmaktadır. Patoloji rapor süreci ve sonucu, alınan hücre ya da dokunun türü, şüphelenilen hastalığın tanı zorluğu vb. durumlara bağlı olarak değişmektedir. Patoloji çalışmaları için yapılan testlerin çoğunluğu 14-21 gün gibi nispeten uzun sayılabilecek bir zaman aralığında sonuçlanmaktadır. Patolojik değerlendirme süre ve süreçlerinin kısalması, bu alanın öncelikle en baş aktörleri olan patologlar ve tanı-tedavi bekleyen hastalar için faydalı olacağı düşünülmektedir [4, 5].

Dünyamız hızla dijital bir ortama dönüşmektedir. Elbette bu dijital dünya ortamının sağlık alanına etkileri de giderek çeşitlenmektedir. Patoloji alanında dijitalleşmenin yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması bu noktada önemli bir adım olmaktadır. Dijital patoloji olarak tanımladığımız konu aslında elde edilen patolojik verinin bir resim gibi düşünülüp, taranarak sayısal bir ortama aktarılmasıdır. Sayısal olarak elde edilen bu görüntüler üzerinde yapılacak bilgisayar destekli analizler ve çalışmalar hem patoloğun görüşlerini mikroskobik boyutun ötesine taşımakta hem de bilgisayarlı çözümlere olanak tanımaktadır. Dijital patolojinin aynı zamanda geri dönüş süresi ve verimli iş akışı anlamında olumlu etkileri bulunmaktadır. Bunlara ek olarak multidisipliner çalışmaya olanak tanımaktadır (telepatoloji, bilgisayar destekli yardımcı sistem, dijital eğitim setleri) [4-6].

Dijital patoloji ile beraber yapay zeka uygulamaları da sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Dijital patolojide yapay zeka verileri temel olarak öğrenme işlemini gerçekleştirip; teşhis,

tedavi ve tahminleme yapmak için kullanılmaktadır.

Yapay Zeka (YZ), bilgisayarların insan düşünme süreçlerini taklit ederek işlemleri gerçekleştirmesi olarak tanımlanmaktadır. YZ sistemleri, algoritmalar sayesinde kendi kendine öğrenebilen, öğrendiklerinden çıkarım yapabilen ve bu çıkarımlar doğrultusunda kararlar alabilen sistemlerden oluşmaktadır [7–9].

YZ'nin tarihine bakıldığında; YZ kavramı Alan Turing'in 1950'de "Makineler Düşünebilir mi?" sorusuyla ortaya çıkmıştır. Sonrasında John McCarthy tarafından bu alanla ilgili olarak düzenlenen bir konferansta kullanılmıştır. YZ'nin popülerlik kazanmasında en etkili durumlardan biri dünya şampiyonu Garry Kasparov'un YZ tarafından yenilgiye uğratılması olmuştur [8, 10].

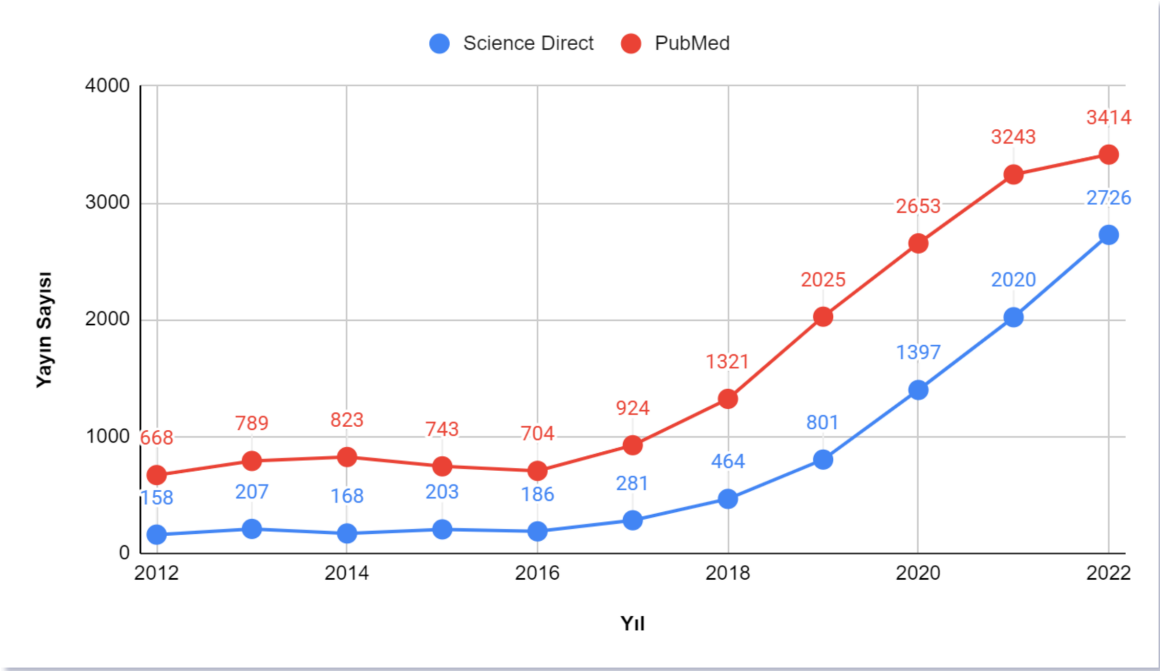
YZ'nin tarihsel gelişimine bakıldığında, insan hayatını kolaylaştırmak, endüstriyel verimliliği arttırmak, problemleri çözmek amacıyla kullanılmaktadır. YZ teknolojisi, süreci otomatik ve sistematik hale getirerek üretkenliği ve niteliği artırabilmektedir. YZ günümüzde birbirinden farklı bir çok sektörde değer yaratma potansiyeli taşımakta olup sağlık alanında kullanımı da giderek artmakta ve çeşitlenmektedir [8, 9, 11]. Sağlıkta YZ ile ilgili akademik kurumlarda yapılan araştırma sayısı her geçen gün artmakta ve global anlamda bu araştırmalara ciddi bütçeler ayrılmaktadır [12].

Patoloji ve YZ kavramının beraber kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu iki kavramın beraber kullanıldığı yayın sayısı da artış göstermektedir. "yapay zeka patoloji" kelimeleri yayın sayısı için PubMed¹ ve Science Direct² veri tabanında aratılmıştır. Şekil 1.2'de verilen grafikteki gibi 2012 yılından 2022 yılına kadar büyük bir bölümü son dört yılda olmak üzere yıllara göre dağılımı gösterilmektedir. Dijital dönüşümle birlikte YZ'nin sağlık alanında da daha fazla uygulanacağı öngörülmektedir.

Günümüz dünyasında artan kanser vakaları ile beraber değerlendirilecek patolojik veri sayısı da artmaktadır. Bu durum ise en temel çıkarımla patologların iş yükünün artması demek

¹<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=pathology+with+artificial+intelligence>, Erişim tarihi: 13-06-2023.

²<https://www.sciencedirect.com/search?q=pathology%5C%20artificial%5C%20intelligence>, Erişim tarihi: 13-06-2023.



Şekil 1.2 Yapay zekayla patoloji alanındaki yayınlar

olmaktadır. İşte bu noktada YZ temelli teknolojik gelişmelerden yararlanmanın patoloğlar için faydalı olacağı aşikârdır.

Nöroendokrin tümörler (NET), vücudumuzdaki nöroendokrin hücrelerin anormal büyüme ve kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Patoloğun manuel olarak mikroskop altında yaptığı gözlem ve değerlendirme sonucunda hazırladığı raporda ile NET ile ilgili detaylar (tipi, derecesi, yayılma hızı) yer almaktadır. Hazırlanan rapor neticesinde hastanın tanısı ve buna uygun olarak da tedavi planı şekillenmektedir. NET patolojik süreçlerini değerlendirme aşamasında YZ'den faydalanılabilir [4, 13].

YZ temelli algoritmaların NET patoloji görüntülerinde kullanılması patoloğların iş yükünü azaltacaktır. Bununla birlikte patoloğların önemli vakalara yoğunlaşması için vakit kazanımını desteklemektedir. YZ temelli araçların kullanımının bir diğer faydası da alanında uzmanlaşmış patoloğ eksikliği bulunan bölgelerde yapay zeka temelli algoritmalar bir yol gösterici olarak kullanılabilir.

1.1. Tezin Kapsamı

Patolojik görüntüleri değerlendirme işlemi uzun ve zahmetli, hastalığın tanı ve tedavi süreçleri bağlamında bir o kadar da değerlidir. Patolojik verilerin objektif, doğru ve kısa süre içerisinde değerlendirilmesi hastalık tespitinde önemlidir. Patologların NET patolojik görüntülerde mitotik figürlerin tanımlanması, sayılması ve Ki67 indeksinin hesaplanması ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen standartlara göre derecelendirme işlemi yapılmaktadır. Böylelikle belirlenen bu derecelendirme ve raporlama sonrasında hastaya en uygun tedavi uygulanmaktadır. Fakat bu işlem deneyim gerektiren, kritik ve zaman alan bir süreçtir.

Bu tez çalışmasıyla, patologlara yardımcı olması ve işlemleri hızlandırması adına tanımlama ve sayım işleminde kullanılacak YZ tabanlı bir yöntem önerilmiştir. Çalışmada NET tanısı konulmuş preparatlar üzerinde çalışılmıştır. Bu retrospektif çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (No. 16969557-1579) tarafından onaylanarak; Ocak 2010'dan Ekim 2020 tarihleri arasındaki Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde NET tanısı konulmuş veriler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Burada;

- İlk değerlendirme ölçütü olan mitotik figür tespiti için; nesne tespiti problemlerinde yaygın olarak kullanılan YOLO mimarisi kullanılmıştır. Aynı zamanda YOLO mimarisine girdilerinin belirli kısımlarına seçici olarak odaklanmasını sağlayan transformer yapısı eklenerek mitotik figür tespit işlemi gerçekleştirilmiştir.
- İkinci değerlendirme ölçütü Ki67 proliferasyon indeksinin (PI) hesaplanmasında iki farklı yaklaşımın (derin öğrenme ve geleneksel yöntem) güçlü yanlarını birleştiren (hibrit) bir yöntem önerilmiştir. İlk olarak bölütleme işleminde derin öğrenme yöntemlerinden medikal görüntülerin bölütlenmesinde sıklıkla kullanılan U-Net modeli kullanılmıştır. Bölütleme işleminden sonra geleneksel görüntü işleme teknikleri ile hücrelerin spesifik özellikleri çıkarılmaktadır. Bu özellikler, hücrenin morfolojik yapısı, renk ve diğer belirleyici (alan, çevre vs.) özelliklerini içerir.

Hücrelerin özellikleri dahilinde Ki67-pozitif ya da Ki67-negatif hücreler belirlenerek proliferasyon indeksi hesaplanarak derecelendirme yapılmaktadır.

Önerilen yöntemle, patolojik görüntülerin değerlendirilmesi sürecini daha etkili ve hızlı olması sağlanacaktır. Burada U-Net modelinin bölütlemesindeki, YOLO modelinin nesne tanımadaki etkinliğini kullanarak gözden kaçabilecek detayların en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Aynı zamanda derin öğrenmenin büyük veri setine olan ihtiyacından kaynaklanan zorluk için geleneksel görüntü işleme tekniklerinden faydalanılmaktadır. Böylelikle, veri miktarındaki bağımlılığı ortadan kaldırarak klinik ortamda kullanıma uygun olması beklenmektedir. Bu yaklaşımın amacı, patolojik görüntülerin rutin inceleme pratiğinde daha etkili bir şekilde kullanılmasını sağlamak, değerlendirme sürecini hızlandırmak, gözden kaçabilecek ayrıntıları azaltmak ve sınırlı veriyle işlem yapabilmeyi mümkün hale getirmektir.

1.2. Tezin Katkıları

Tez çalışması kapsamında nöroendokrin tümörlerin derecelendirilmesi işleminin literatüre katkıları şöyle özetlenebilir:

- Literatürde NET derecelendirmesi için mitotik figür tespiti ve Ki67 PI beraber değerlendirildiği yapay zeka destekli bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu alanda ilgilenen kişiler için yol gösterici bir çalışma niteliği taşımaktadır.
- Mitotik figür tespiti ve sayımı için; H&E ile boyanmış preparatlar kullanılarak veriler elde edilmiştir. Aynı zamanda görüntüler üzerinde uzman patoloğ yardımıyla mitotik figürlerin etiketlendiği veri kümesi oluşturulmuştur.
- Ki67 PI hesaplanmasında kullanmak için; IHC boyalı preparatlar kullanılarak uzman patoloğ yardımıyla hot spot alanlar elde edilerek veriseti oluşturulmuştur.
- Mitotik figür tespitinde derin öğrenme modeli olan YOLOv5 modeline transformer kodlayıcı eklenerek oluşturulan YOLOv5-transformer modeli kullanılmıştır. Deneysel

sonuçlarımıza göre YOLOv5-transformer modelinin YOLOv5 modelinden daha başarılı sonuç ürettiği görülmüştür.

- Ki67 proliferasyon indeks tahmini ve tümör derecelendirilmesi için derin öğrenme modeli olan U-Net ve temel görüntü işleme yaklaşımlarının güçlü yanları kullanılarak hibrit bir yaklaşım sunulmuştur. Önerilen yaklaşımın sonuçları veri sayısından bağımsız olarak karşılaştırılabilir bir performans ortaya koymaktadır.
- Bu tez çalışmasının, patalogların iş yükünün azalması, insan kaynaklı hataların asgari düzeye indirilmesi, patolojik değerlendirme süreçlerinin hızlanması gibi patoloji alanındaki genel iş akışına destek olmasının yanında, tıp alanında eğitim gören kişiler için de eğitim aracı niteliğinde olacağı düşünülmektedir.

1.3. Tezin Düzeni

Bu tez çalışması giriş, genel bilgiler, ilgili çalışmalar, materyal ve yöntem, deneysel sonuçlar, sonuçlar ve öneriler olmak üzere altı bölümden oluşmaktadır. Tezin geri kalanı şu şekilde organize edilmiştir:

Birinci bölümde tezin amacı, önemi ve katkıları açıklanmıştır. Nöroendokrin hakkında detaylı olarak bilgilendirme ile birlikte kullanılan yöntemler ve değerlendirme metriklerine ikinci bölümde değinilmiştir. Üçüncü bölümde literatürde bulunan ilgili çalışmalara değinilmiştir. Bu tez kapsamında veri kümesinin oluşturulması işlemi, önerilen yaklaşım ve deneysel sonuçlar dördüncü ve beşinci bölümde verilmiştir. Son olarak, bu tezin sonucu ve gelecekteki araştırma yönleri altıncı bölümde açıklanmıştır.

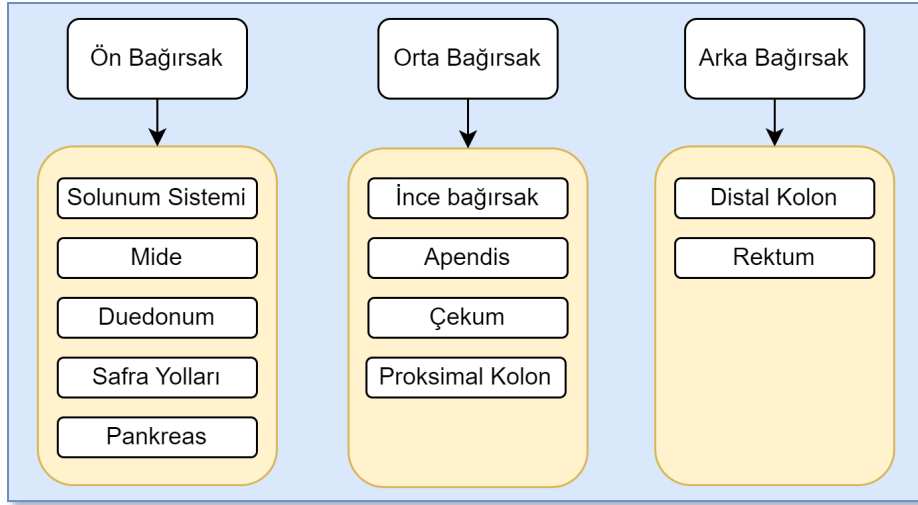
2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde ilk olarak NET'lerin tanımı yapılmaktadır. Ardından NET'lerin derecelendirilme işlemi olan mitotik figür tespiti, sayımı ve Ki67 proliferasyon indeksinin hesaplanmasına odaklanılmaktadır. Üçüncü kısımda görüntü etiketlemenin nasıl yapıldığı ve çıktı dosyasıyla ilgili bilgiler ele alınmaktadır. Daha sonra görüntü işleme teknikleri ve kullanılan yaklaşımlar detaylı bir şekilde açıklanmaktadır. Beşinci kısımda derin öğrenme modelleri içerisinde nesne tespitinde kullanılan YOLOv5 ve YOLOv5-Transformer yapısı ile bölütlemeye kullanılan U-Net algoritması ele alınmaktadır. Son olarak performans metrikleri açıklanarak bu bölüm tamamlanmaktadır.

2.1. Nöroendokrin Tümörler

Organların fonksiyonlarını düzenleyen hormonların salgılanması işlevini yerine getiren nöroendokrin hücreler vücutta yaygın olarak yer almaktadır. Nöroendokrin hücrelerin vücudumuzda bulunduğu yere (organa) bağlı olarak büyüme, stres, tepki vb. farklı görevleri olmaktadır. Örnek vermek gerekirse; bağırsakta bulunan nöroendokrin hücreleri, sindirim sistemini kontrol etmek için hormon üretme işlevini yerine getirmektedir. İnsan vücudunda bilinen toplam 34 çeşit nöroendokrin hücre tipi bulunmaktadır. Nöroendokrin sistem, nöroendokrin hücreler olarak isimlendirilen sinir ve salgı bezi hücrelerinden oluşmaktadır [13–17]. Nöroendokrin hücreler ilk olarak 1870 yılında Heindain tarafından fark edilmiştir [18]. Sonrasında Kultschitzky ve Ciaccio ile bu tanım genişletilerek enterokromaffin hücre olarak tanımlanmıştır [19, 20]. Oberndorfer 1907 yılında ilk kanser benzeri anlamında “Karzinoide Tumoren” tanımını kullanmıştır [21]. NET, kökenini epiteldeki nöroendokrin hücrelerden alan kanserler olarak bilinmektedir. Tümörler, nöroendokrin hücrelerin değişiklik göstererek kontrol dışı büyümesi ve çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Tümörler farklı bölgelerde ortaya çıkabilir ve oluşum yerlerine göre tanımlanırlar. William ve Sandler 1963 yılında tümörlerin kökeni ile ilgili ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), arka bağırsak (hindgut) orijinli olmak üzere embriyolojik kökenlerine göre sınıflandırmayı önermişlerdir [22]. Yapılan bu sınıflama günümüzde hala

kullanılmaktadır. NET'ler vücudumuzda embriyolojik köken olarak ortaya çıktığı bölümler Şekil 2.1'de verilmiştir. 1995 yılında, Capella ve diğer uzmanlar tarafından karsinoid tümör terimi yerine NET teriminin kullanılması önerilmiştir [23]. Bu sayede, NET'ler artık tek bir isimle adlandırılır.



Şekil 2.1 NET'lerin embriyolojik köken olarak ortaya çıktığı bölümler

Birincil olarak, mide, bağırsak ve pankreasda, ikincil olarak akciğerde görülen nöroendokrin tümörler, daha az yaygın olarak timus, adrenal bezler, hipofiz, paratiroid ve tiroid bezlerinde görülmektedir. Bu tür tümörler genellikle yavaş ilerler ve hastalar genellikle belirtiler göstermeden uzun bir süre boyunca hastalığı taşımaktadırlar. Toplamda on farklı NET türü başladığı hücre tipine göre sınıflandırılmaktadır. Görülen NET türlerinin yarısının (%50) sindirim sistemine ait olduğu bilinmektedir. Yaklaşık %20'si akciğer kökenli olup, nadir olarak da apendis, cilt, prostat, rahim, yemek borusu ve hipofiz bezlerinde başlayan NET türleri bulunmaktadır. Bazen NET'in başlangıç yeri tam olarak tespit edilemeyebilir, bu duruma "bilinmeyen primer kanser" (CUP) adı verilmektedir [24]. Klinik anlamda NET'ler, hormonal aşırı salgılanma semptomları ile ilişkili ise "fonksiyonel", bu semptomlarla ilişkili değilse "fonksiyonel değil" olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel NET'ler, semptomatik olarak da adlandırılıp tümörün bulunduğu bölgeye ve salgıladığı hormonlara bağlı olarak yoğun hormon üretebilmektedir. Böylece bu durum çeşitli belirtiler ve komplikasyonlara yol açabilmektedir. Non-fonksiyonel NET'ler ise asemptomatik (hastalık belirtilerini

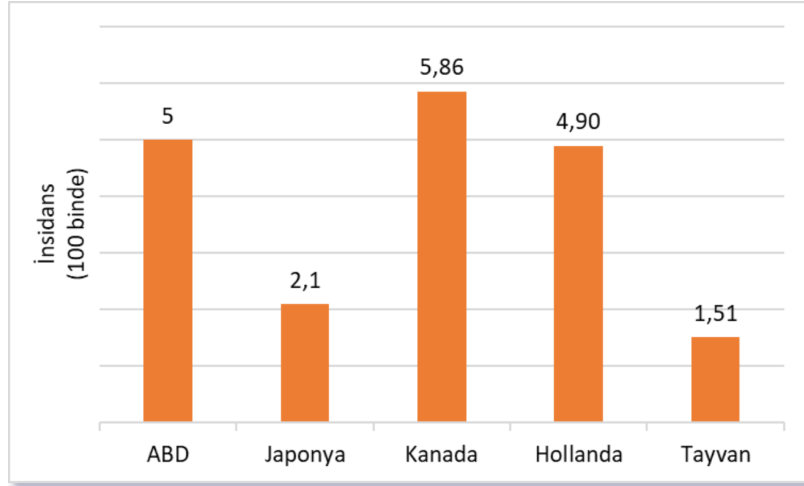
göstermeyen) olarak da adlandırılmakta olup, hormon üretmemek ile beraber yine de çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir [25].

Nöroendokrin hücreler davranış ve büyüme hızlarına göre farklı gruplarda değerlendirilmektedir. Örneğin agresif gelişim gösterenler kanser olarak değerlendirmeye alınırken daha yavaş gelişim gösterenler iyi huylu olarak tanımlanmaktadır. Nöroendokrin tümörler kaynak dokuya göre farklı hormonlar salgılayarak farklı davranışlar sergilemektedir. Bu nedenle nöroendokrin tümörlerin tanısı genellikle görüntüleme testleri (tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) ve biyopsi ile konulmaktadır. Patolojik inceleme, tümörün kökenini, davranışını ve yayılma potansiyelini belirlemeye yardımcı olmaktadır.

Yüz yılı aşkın araştırmaya rağmen NET'ler, az görülmeleri, tümörlerin farklı özellikler taşıması, belirgin olmayan semptomlar göstermeleri ve yeterli farkındalığın olmaması nedeniyle tam olarak anlaşılammıştır. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI, National Cancer Institute) tarafından yürütülen Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programı veri tabanı kayıtlarına göre 1973-2004 yılları arasında belirli aralıklarla insidans oranı hesaplanmıştır ve insidans oranlarında yıllar içinde artış yaşandığı gözlenmektedir. Farkındalık ve gelişen belirleme metotları sayesinde insidansın yıllar içerisinde arttığı belirtilmektedir [26].

Son yıllarda NET insidanslarının arttığı bilinmekle birlikte NET insidansları incelendiğinde ülkelere göre farklılık gösterdiği görülmektedir. Örneğin 100.000 kişide Amerika'da 5, Tayvan'da 1,51, Hollanda'da 4,9, Japonya'da 2,1, Kanada'da 5,86 kişiye NET tanısı konulmuştur. Verilerin grafiksel gösterimi Şekil 2.2'de verilmiştir. İnsidansın yıllar içinde arttığı ile ilgili olarak Julie Hallet ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Kanada'da NET insidansının yılda 100.000' de 2,48' den 5,86' ya yükseldiği gösterilmiştir [26–31]. Nöroendokrin tümör istatistiklerine göre vaka sayılarının yıllar içerisinde arttığı ve diğer tümör vakaları arasında da adından söz ettirecek rakamlara ulaştığı görülmektedir.

Epidemiyolojik araştırmalarda, nöroendokrin tümörlerin kadınlar ve erkekler arasındaki dağılımı ve görülme oranı zaman içinde değişiklik göstermekle birlikte son çalışmalarda



Şekil 2.2 NET insidansları

kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir [32]. Etnik kökene göre yapılan araştırmalarda siyahi ırkta görülme sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [33]. İsveç kaynaklı bir araştırmada aile öyküsünün bu riski 3.3 kat arttırdığı belirtilmiştir [34].

İnsidansının yükselmesindeki faktörler arasında NET' lerin tanı ve tespitinin daha dikkatli gözlemler sayesinde zamanla artmasının olduğu ileri sürülmektedir [31]. Tanı genellikle görüntüleme testleri, biyopsi ve hormon düzeyi analizleri gibi yöntemlerle konulmaktadır. Burada mikroskopik değerlendirmeler, kesin bir tanı koymak için çok değerli bilgiler sunmaktadır.

2.2. Nöroendokrin Tümörlerin Derecelendirilmesi

Tümörlerin genel sınıflandırılma amacı, hastalığın seyri ve prognostik yönlendirmeler hakkında bilgi edinmek içindir. Nöroendokrin tümörler biyolojik davranışları bakımından çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle bu tür tümörleri sınıflandırmak oldukça zordur ve bu bağlamda son 50 yıl içinde birçok sınıflama modeli öne çıkmıştır. Nöroendokrin tümörlerin sınıflandırılmasında genellikle tümörün fonksiyonelliği, yerleşimi ve histopatolojik özellikleri dikkate alınmaktadır [35, 36]. William ve Sandler [22] embriyolojik kökene göre, Soga ve Tazawa [37] hücresel mimari ve gümüş boyanma özelliğine göre sınıflama

önermişlerdir. Capella ve arkadaşları 1995 yılında [23] NET'lerin kapsamlı bir sınıflamasını sunmuşlardır. Bu sınıflandırmaya göre, NET'ler öncelikle tümörün başladığı yere göre sınıflandırılmıştır. Devamında histolojik farklılaşma, tümör boyutu, komşu organlara yayılma, anjiyo-invazyon, metastaz varlığı ve hormonal fonksiyonallite gibi faktörlere bağlı olarak tümörler iyi huylu (benign) davranışlı, belirsiz davranışlı, düşük dereceli veya yüksek dereceli kötü huylular (malign) şeklinde sınıflandırılmıştır [15, 36, 37].

Nöroendokrin tümörler morfolojik ve biyolojik farklılıklara dayalı olarak iyi farklılaşmış NET'ler ve kötü farklılaşmış nöroendokrin karsinomlar (NEK) olarak ikiye ayrılmaktadır. Burada NEK'ler genellikle daha hızlı ilerleyen ve agresif bir seyir gösteren tümörlerken, iyi farklılaşmış NET'ler ise daha yavaş ilerleyen ve daha az agresif olarak kabul edilen tümörlere işaret etmektedir. Bununla birlikte, iyi farklılaşmış NET'ler arasında bile histolojik ve immünofenotipik özellikler, metastaz oranları ve sağkalım süreleri farklılık gösterebildiğinden bu tür tümörleri tek bir kategori altında sınıflandırmak zor olmaktadır. Bu nedenle, Ki67 ve mitotik indeks gibi hücre çoğalma indekslerinin prognostik önemi zaman içinde yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Ayrıca sınıflandırmada, makroskobik ve mikroskobik özelliklerin yanı sıra mitotik indeks ve immunohistokimyasal olarak Ki67 gibi proliferasyon indeksleri kullanılarak iyi huylu NET'ler ve belirsiz kötü huylu potansiyeli sahip NET'ler ayrılmıştır [36, 38]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2000 yılında yayınladığı sınıflandırma;

- İyi diferansiye endokrin tümör (İyi huylu davranış gösteren ya da kötü huylu potansiyeli belli olmayanlar),
- İyi diferansiye endokrin karsinom (Düşük derecede kötü huylu potansiyeli olanlar),
- Az diferansiye endokrin karsinom (Yüksek dereceli kötü huylu potansiyeli gösterenler),
- Karışık ekzokrin-endokrin karsinom ve
- Tümör benzeri lezyon

şeklindedir.

DSÖ 2000 sınıflamasının getirdiği bazı sınırlamalar nedeniyle Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) tarafından yeni bir derecelendirme sistemi önerilmiştir [39]. Önerilen bu derecelendirme ile cerrahi rezeksiyon (bir organın veya vücudun bir bölümünün ya da tamamının çıkarılması) işlemine gerek kalmadan biyopsiler ile derecelendirme işlemi yapılabilmektedir. DSÖ, ENETS tarafından önerilen derecelendirme sistemini büyük ölçüde benimseyerek 2010 yılında NET sınıflandırmasını güncellemiştir. Böylelikle, nöroendokrin tümörlerin daha spesifik bir şekilde değerlendirilmesine ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesine katkı sağlanmıştır [36, 39, 40].

DSÖ ise 2010'da, ENETS tarafından önerilen evreleme ve derecelendirme sistemi ile büyük ölçüde örtüşen yeni bir NET sınıflandırması yayınlamıştır [40]. DSÖ derecelendirme işlemi için, mitotik figürlerin daha yoğun olduğu (High Power Field, HPF) 10 alanı dikkate almaktadır [40]. Tablo 2.1'de mitotik figür sayısına ve Ki67 indeksine göre DSÖ'nün NET derecelendirme değerleri verilmiştir [40]. Bu yeni yaklaşım, nöroendokrin tümörlerin çeşitli organlardaki özgül özelliklerini ve kötü huylu olma potansiyellerini daha iyi anlama ve tanılama fırsatı sunmuştur. ENETS'in vurguladığı gibi, organa özgü klinikopatolojik farklılıkların farkındalığı, hastaların yönetiminde ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır [36].

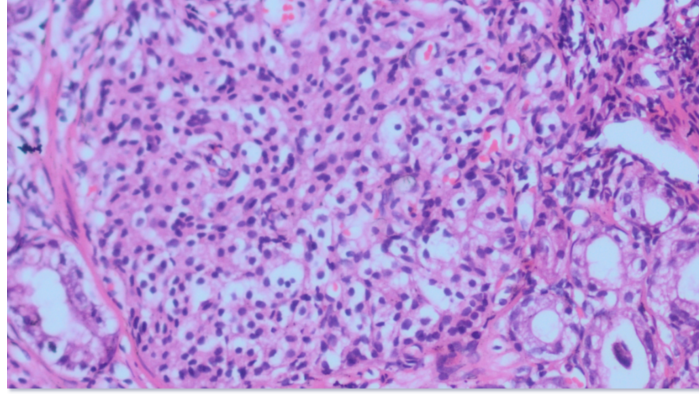
Sınıfı	Mitotik sayım (10 HPF başına)	Ki-67 indeksi (%)
G1	<2	<% 3
G2	2 - 20	% 20 - % 3
G3	> 20	>% 20

Tablo 2.1 DSÖ NET Derecelendirme (2010)

NET'lerin evrelemesi ve buna bağlı olarak uygun tedavi seçeneklerinin seçilmesi sürecinde, hücrel çoğalma indeksinin hesaplanması ve mitotik figür sayımı büyük bir önem taşımaktadır. Patologlar, NET görüntülerinin evrelemesinde mitotik figür sayısını ve Ki67 proliferasyon oranını kullanmaktadırlar.

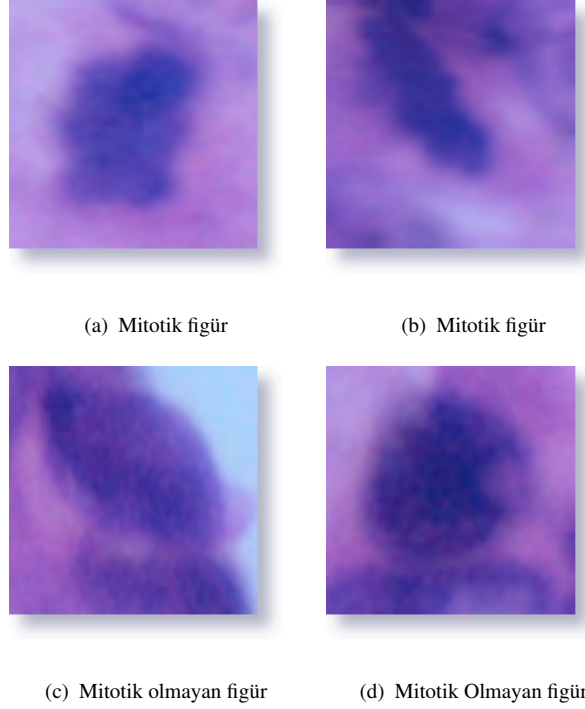
2.2.1. Mitotik Figür Sayımı

Patolojik dilimlerin boyanması işleminde genellikle Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyama yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Hematoksilen (Haematoxylon campechianum) Meksika ve Orta Amerika’da yetişen bir ağacın kabuklarının sıcak su içerisinde çözünmesi ile elde edilen organik bir boyama maddesi olmaktadır. Uzun süreler tekstil boyası yapımında kullanılan bu ağaç “loğ ağacı”, “kan ağacı” ya da “kalp ağacı” olarak da bilinmektedir. Hematoksilen alkali pH değerine sahip bir boya maddesi olup hücre çekirdeğini (nükleik asit) ve kalsiyum çöküntülerini boyamaktadır. Hematoksilen, oksijenle tepkimeye girerek yani okside olarak aktif formu olan Hemathein’e dönüşmektedir. Alman bilim adamı Böhmer, bu boya maddesinin 1865 yılında histoloji alanında kullanımını anlatmıştır [41]. Eozin, katrandan elde edilen sentetik bir boya olup sitoplazma, protein birikimi ve amiloid gibi yapıları boyama özelliğine sahiptir [42]. Fischer tarafından 1876 yılında dokuları boyamak için kullanılan bir boya maddesi olarak tanıtılmıştır [43]. Hematoksilen ve Eozin’in birlikte kullanılmasıyla ilgili ilk çalışma Wissowzky tarafından histoloji alanında yayınlanmıştır [44].



Şekil 2.3 İnce bağırsak dokusuna ait H&E ile boyanmış örnek görüntü

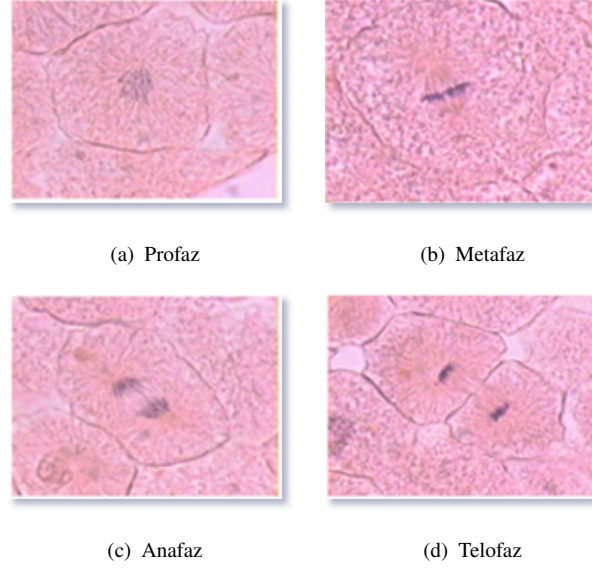
Hücre çekirdeklerine mavi-mor renk veren hematoksilen ile, sitoplazma ve kan hücrelerine de pembemsi kırmızı renk veren eozin’in hücreleri boyamasıdır. Hematoksilen (H) maddesi mavi ve tonlarında, eozin (E) maddesi kırmızı ve tonlarında renklendirmeyi yaparak bölgelerin birbirinden renk yardımıyla ayrılmasını sağlamaktadır [45, 46]. İnce bağırsak dokusuna ait H&E ile boyanmış görüntü Şekil 2.3’te verilmiştir.



Şekil 2.4 Mitotik ve mitotik olmayan figür örnekleri: a-b) Mitotik figürler c-d) Mitotik olmayan figürler

H&E görüntülerinde mitotik figürlerin sayısı NET derecelendirilmesinde önemli bir parametre olmaktadır. Derece belirlemenin en önemli faktörlerinden biri çekirdeği kontrol etmektir. Çünkü hücre bölünmesine uğrayan çekirdek sayısı mitoz olarak bilinmektedir. Özellikle ileri evre kanser sırasında mitoz geçiren hücrelerin sayısı kontrolden çıkmaktadır. Bu nedenle mitotik figür tespiti önemli olmaktadır. Tümör derecelendirmesi, alan başına düşen mitotik figür sayısı temel alınarak yapılmaktadır. Mitotik ve mitotik olmayan figür yapıları farklılık göstermektedir. H&E ile boyanmış görüntülerde mitotik ve mitotik olmayan figürlerin örnekleri Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Şekil 2.4'te verilen c-d) mitotik olmayan figürler düzgün bir yapıya sahipken, a-b) mitotik figürler daha dağınık biçimli ve şekilsel olarak düzensiz bir görüntü sergilemektedir.

Mitotik figür tespitinde aşılması gereken iki temel zorluk bulunmaktadır. Bunlardan biri çekirdeklerin küçük olması, diğeri de mitoz bölünmenin farklı evrelerinde hücrelerin şekil ve boyut bakımından farklılıklar gösterebilmesidir. Mitoz bölünme, hücre çoğalmasının gerçekleştiği bir süreçtir ve hücredeki genetik materyalin eşit olarak iki hücre arasında



Şekil 2.5 Mitoz Evreleri (ICPR2012): a) Profaz b) Metafaz c) Anafaz d) Telofaz

dağılmasını sağlar. Mitoz bölünme: profaz, metafaz, anafaz, telofaz olmak üzere dört evreden oluşur. Profaz, çekirdek zarının çözülmesi, kromatinin sıkılaşması ve iğ iplikçikleri oluşmaya başladığı evredir. Metafazda kromozomlar hücrenin ortasına dizilir. Anafaz evresinde kromatitler iğ iplikleri tarafından kardeş kromozomlara ayrılır ve hücrenin zıt kutuplarına doğru çekilir. Son olarak telofazda, iki yeni çekirdek oluşur ve sitoplazma iki ayrı hücreye bölünür. Mitoz bölünmenin farklı evrelerinde karşılaşılan hücre görüntüleri Şekil 2.5'te verilmiştir [47]. Hücre profaz, metafaz, anafaz ve telofaz evrelerinde morfolojik olarak farklı özelliklere sahip olmaktadır.

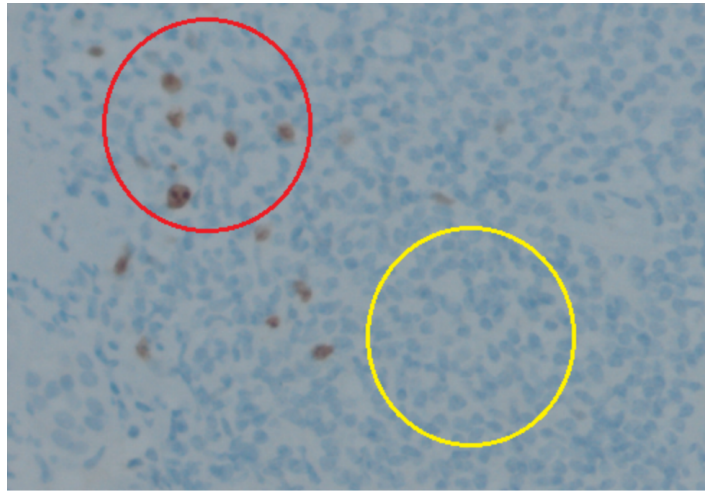
2.2.2. Ki67 Proliferasyon İndeksi

NET'lerin derecelendirilmesinde önemli bir parametre olan hücre proliferasyonunu ölçmek için Ki67 PI kullanılmaktadır. Ki67 PI, hücrelerdeki Ki67 proteininin pozitif olarak boyanmış hücre sayısının, toplam hücre sayısına oranını ifade etmektedir. Yüksek Ki67 indeksi, hızlı hücre proliferasyonunu gösterirken, düşük indeks ise daha yavaş ve kontrollü bir hücre bölünmesine işaret etmektedir.

Patologlar, Ki67-pozitif hücrelerinin daha yoğun olduğu (hot spot) alanda en az 500 hücreyi sayarak Ki67 indeksini hesaplamaktadırlar. Genellikle 1000 hücrenin sayılması tercih edilmektedir. Ki67 indeksi, nöroendokrin tümörün derecelendirilmesinin yanı sıra, hastanın kemoterapi veya endokrin tedavisine yanıt verme potansiyeli hakkında da bilgi sağlamaktadır [48–50]. Denklem (1) yardımıyla Ki67 PI hesaplanmaktadır.

$$ProliferationIndex(PI) = \frac{Ki67 - pozitif}{(Ki67 - pozitif) + (Ki67 - negatif)} \times 100\% \quad (1)$$

Ki67 PI daha yüksek olduğu tümörler, daha agresif seyretme eğiliminde olmaktadır. Bu bağlamda Ki67 PI kanserin klinik seyri ile ilişkili olmaktadır. Ki67 PI hesaplanmasında öncelikle hastadan cerrahi ya da biyopsi ile örnek alınmaktadır. Alınan örnek formalinle sabitlenerek, parafine gömülmektedir. Daha sonra örnekten 4 µm boyutunda kesitler alınarak monoklonal antikoru kit talimatlarına göre immünokimya işlemi gerçekleştirilmektedir. Patolojik dilimlerin boyanmasında dokudaki antijenlerin belirgin olarak görülebilir olması için boyama işleminde immunohistokimyasal (IHC) boyama yöntemi tercih edilmektedir. Bu teknik, antijen-antikor reaksiyonundan faydalanarak antijenlerin dokuda buldukları yerleri belirlemek için kullanılmaktadır [51, 52].



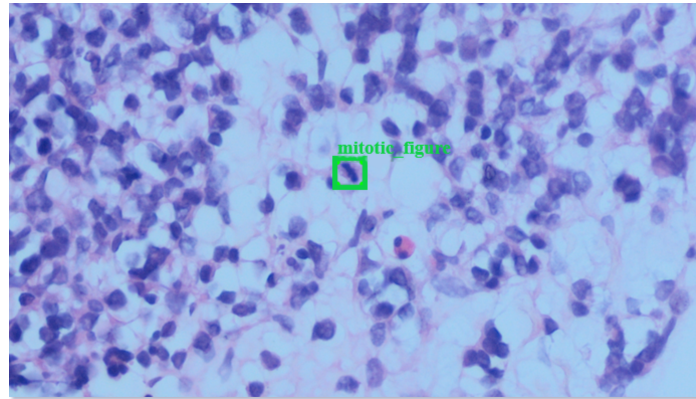
Şekil 2.6 Ki67 immünreaktivitesini gösteren hücre örnekleri

Şekil 2.6, Ki67 immünreaktivitesini gösteren hücre örneklerini içermektedir. Sarı ile işaretlenmiş alan Ki67-negatif hücreleri temsil ederken, kırmızı ile işaretlenmiş alan

hem Ki67-pozitif (kahverengi noktalar) hem de Ki67-negatif hücreleri (tümör olmayan inflamatuvar hücreler) göstermektedir.

2.3. Görüntü Etiketleme

İnsanlar önceden öğrenmiş oldukları nesnelere kısa bir süre içerisinde tanımlanmaktadır. Gelişen teknoloji ve bilgiye hızlı ulaşma ihtiyacı sonucunda bilgisayarların insanlar gibi nesnelere tanıması arzu edilmektedir. Bu amaç doğrultusunda bilgisayarlı görü modellerini eğitmek ve nesnel bir standart olması adına, tanıması istenen nesnelere (örneğin, mitotik hücrelerin görüntüsü üzerinde) sınırlayıcı bir çerçeve (bounding box) içerisinde alınması etiketlenme olarak adlandırılmaktadır. Makine öğreniminde modelin eğitim ve değerlendirme sürecinde nesnel bir standart olarak kullanılan uygun şekilde etiketlenmiş bir veri kümesine ihtiyaç olmaktadır. Bu veri kümesi “temel gerçek (ground-truth)” olarak adlandırılmaktadır. Eğitilmiş olan modelin test verileri üzerinde ne kadar doğru çalıştığı “temel gerçek (ground-truth)” verisinin doğruluğuna bağlı olmaktadır [53, 54]. Bu çalışmada kullanılan veri kümesinde yer alan etiketlenmiş mitotik figürlere ait görüntülerden, karaciğer dokusuna ait etiketlenmiş bir örnek Şekil 2.7’de verilmiştir. Şekilde mitotik figür yeşil bir dörtgen içinde gösterilmiştir.



Şekil 2.7 Karaciğer dokusuna ait etiketlenmiş mitotik figür görüntüsü

Görüntü etiketleme çalışmalarında, alınan görüntüler kalite türüne veya içeriğe göre sınıflandırılmakta veya bir görüntü piksel seviyesinde bölümlere ayrılabilir. Sonrasında bu görüntüler; nesnelere lokasyonunu tespit etmek, görüntüdeki önemli

Etiketleme Tool Adı	Format	Çerçeve Biçimi	Lisans
CVAT [55]	Pascal, VOC, YOLO	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz (MIT License)
VoTT [56]	Pascal VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz (MIT License)
Labelme [57]	Pascal, VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz (MIT License)
LabelImg [58]	Pascal, VOC, YOLO, CreateML	Dikdörtgen	Ücretsiz (MIT License)
Hasty [59]	Pascal, VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretli
Supervisely [60]	Pascal, VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Belirli mod ücretsiz, belirli mod ücretli
Labelbox [61]	Pascal, VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz
Labelstudio [62]	Pascal, VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz
SuperAnnotate [63]	Pascal, VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz versiyonu bulunmaktadır.
Liblabel [64]	Pascal, VOC	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz (GPL-GNU General Public License)
VIA [65]	Pascal, VOC, (.csv)	Nokta, çizgi, daire, dikdörtgen, çokgen	Ücretsiz (BSD-2 lisansı)

Tablo 2.2 Görüntü etiketleme araçları

noktaları belirlemek veya görüntüyü çeşitli alanlara ayırarak bilgisayarlı görü modeli oluşturmak için kullanılabilir. Örneğin, etiketler bir fotoğrafın kuş veya araba içerip içermediğini, röntgende tümör olup olmadığını, patolojik verinin mitotik figür içerip-içermediği gösterebilmektedir.

Veri etiketlemede gerek doğru sonuca ulaşma gerekse birim zamanda yapılan iş miktarını artırmada yararlanılan birçok yazılım aracı bulunmaktadır. Bu yazılımlardan yaygın olarak kullanılanları Tablo 2.2’de verilmiştir.

CVAT (Computer Vision Annotation Tool): Verileri etiketlemek için kullanılan ücretsiz, açık kaynaklı, web tabanlı bir görüntü ve video etiketleme aracıdır. CVAT, derin öğrenme modellerini kullanarak yarı otomatik açıklama, temel erişim kimlik doğrulaması vb. dahil olmak üzere birçok ekstra özelliğe sahiptir [55].

VoTT (Visual Object Tagging Tool): Microsoft tarafından geliştirilen, görüntü açıklama ve etiketleme için ücretsiz ve açık kaynaklı bir etiketleme uygulamasıdır. Bilgisayarlı görü algoritmaları için görüntü ve video üzerinde nesne algılama modelleri oluşturmak için kullanılmaktadır [56].

LabelMe: MIT Bilgisayar Bilimi ve Yapay Zeka Laboratuvarı tarafından oluşturulan ve ek açıklama içeren dijital görüntülerin veri kümesini sağlayan proje amaçlı oluşturulmuş bir yazılımdır. Veri kümesi dinamik, kullanımı ücretsiz ve herkesin katkılarına açık özelliklere sahiptir. LabelMe'nin en yaygın kullanımı bilgisayarlı görü alanıdır [57].

LabelImg: Grafiksel bir görüntü açıklama aracıdır. Görüntülerdeki dikdörtgen şeklindeki nesne sınırlayıcı kutuları etiketlemeye yardımcıdır. Python'da yazılmıştır ve grafiksel kullanıcı arayüzü kullanır [58].

Hasty: Yapay zeka temelli bir görüntü etiketleme yazılımıdır. Ücretsiz bir araç değildir. Kullanıcı tarafından etiketlenen görüntülere dayanarak otomatikleştirerek görüntü etiketlemeyi daha kolay ve daha hızlı hale getiren bir yapay zeka algoritması içermektedir. 3000 görüntüye kadar ücretsiz kullanımı bulunmaktadır [59].

Supervisely: Derin öğrenme çözümleri oluşturmak için ücretli Hasty benzeri bir araç olan Supervisely aracında öncelikli olarak etiketlenecek görüntülere açıklama eklenmektedir. Bu açıklamalı görüntülerden veri setleri hazırlanarak model oluşturulmaktadır. Oluşturulan model kullanılarak ham görüntülerin etiketlenmesi yapılmaktadır [60].

Labelbox: Yapay zeka modelini eğitmek ve çalıştırmak için basit etiketleme yapılan bir platformdur [61].

Label Studio: Birden çok veri türünü etiketlemek ve keşfetmek için açık kaynaklı bir veri etiketleme aracıdır. Birçok veri formatı ile farklı tipte etiketlemeler yapabilmektedir. Ayrıca ek özelliklere sahip Enterprise ve Cloud sürümleri de mevcuttur [62].

SuperAnnotate: Doktora yapan iki öğrenci tarafından geliştirilmiş bir etiketleme aracıdır [63]. Bu araç web tabanlı olup, Windows, MacOS ve Linux'ta kullanılabilir. [63].

Liblabel: Andreas Geiger isimli araştırmacının ‘‘Hareketli Platformlardan 3D Trafik Sahnesi Anlama (PAMI 2014)’’ projesi üzerinde çalışırken, çokgenlerle görüntülere açıklama eklemek için yapmış olduğu bir etiketleme aracıdır. Kullanıcının semantik sınıfları ve ilgili renkleri belirlemesine, nesnelerin etrafına çokgenler eklemesine/kaldırmasına veya görüntüdeki bölgeleri doldurmasına izin vermektedir. Bu okgen dosyalarının anlamsal ve örnek etiket haritalarına aktarılmasını desteklemektedir [64, 66].

VIA: Görüntü, ses ve video için basit ve bağımsız bir manuel etiketleme aracıdır. Herhangi bir kurulum gerektirmeyen, web tarayıcısında çalışan bir yazılım paketidir. Bu manuel açıklamalar JSON ve CSV gibi düz metin veri formatlarına aktarılabilir. VIA, Visual Geometry Group’ta (VGG) geliştirilerek, hem akademik projeler hem de ticari uygulamalar için faydalı olmasını sağlayan BSD-2 lisansı altında yayınlanmaktadır [65, 67].

2.3.1. Görüntü Etiketleme Kaydetme (ıktı) Biçimleri

Etiketlemek istenen görüntü girdi olarak alıp etiketlendikten sonra çıktı oluşturulur. Oluşturulan bu çıktı girdi olarak verilen görüntüye dair bilgiler barındırır. Bu bilgiler daha sonra makine öğrenimi modelinde işlenmek üzere çeşitli biçimlerde (formatlarda) saklanır. Bu amaçla etiketleme araçları ile oluşturulan standart formatlar bulunmaktadır.

- 1. Pascal VOC (.xml):** Etiketler ve bunlarla ilgili açıklamalar ImageNet tarafından kullanılan format olan Pascal VOC biçiminde (xml dosyaları olarak) kaydedilmektedir. Bu format nesne algılama problemleri üzerinde yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Pascal VOC çerçevesinde etiketlenecek görüntünün dosya adı, klasör adı, dosya yolu bilgileri ve görüntünün boyutu ile ilgili bilgiler başlangıçta yer almaktadır. Etiketlenen nesne varsa o nesneye ait olan etiket adı ile beraber koordinat bilgileri eklenir, yoksa herhangi bir işlem yapılmamaktadır.
- 2. CreateML (.json):** Makine ğrenimi alanında özellikle nesne algılama problemlerinde oluşturulan modelleri eğitmek için sınırlayıcı kutuların .json biçiminde kaydedildiği formattır. Etiketlenen görüntü ile ilgili olarak görüntünün adı, etiket adı ve sınırlayıcı

kutu içerisine aldığımız bölümün merkez koordinatları, genişlik ve yükseklik bilgileri yer almaktadır.

3. **YOLO Format (.txt):** Etiketlenen görüntülerin daha sonra YOLO mimarisine uygun hale getirilmesi için normalizasyon işlemi yapılmaktadır. YOLO mimarisine göre normalizasyon işlemi yapılarak değerler [0-1] arasına indirgenir. Bu şekilde hesaplama maliyeti de düşürülür [68]. Bu çıktı dosyasının her satırında 5 farklı değer yer almaktadır. Etiketlenen görüntü ile ilgili olarak ilk değer görüntünün sınıf indeksini, diğer dört değerde etiketli nesnenin görüntüdeki normalize edilmiş koordinat bilgilerini içermektedir.

2.4. Geleneksel Görüntü İşleme Süreci

İki ya da daha fazla boyutlu bir koordinat düzlemindeki her noktaya "piksel" denir ve her bir piksel görüntünün temel elemanı oluşturmaktadır. Görüntüler piksellerden oluşmaktadır. Dolayısıyla, görüntü işlemenin temeli piksel üzerinde işlemler yapılmasına dayanmaktadır. Piksellerin işlenmesi ile elde edilen bilgiler görüntüden nesne algılama, sınıflama ya da nesne tanıma gibi problemleri çözmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu problemlerin çözümü için çok algoritma geliştirilmiştir [69].

Görüntü işleme, bilgisayar bilimlerinin yanı sıra tıp, matematik, astronomi, fizik, yer bilimleri, coğrafya ve mühendislik gibi birçok farklı sektörü içeren geniş bir alanda kullanılmaktadır. Bu disiplin, sayısal görüntü verilerinin bilgi işleme gücüne sahip elektronik cihazlar aracılığıyla, genellikle insan anlama yeteneğine uygun bir şekilde dönüştürülmesi amacıyla yapılan çalışmaları içermektedir. Görüntü işleme teknikleri, uygulanacak alan ve problemler çerçevesince en uygun metot ve metodolojilerin belirlenmesini sağlamaktadır. Burada görüntüler hakkında bilgi elde edilmesi, görüntülerin analizi, görüntülerin karşılaştırılması, sınıflandırılması gibi farklı uygulama alanları ve alanlara yönelik farklı teknikler söz konusudur. Kullanılacak görüntü işleme tekniğini belirleyecek olan, üzerinde çalışılacak görüntünün özellikleri ve çözülmek istenen problem belirlemektedir [70].

2.4.1. Görüntü İyileştirme

Bir görüntü, temelde ' $f(x, y)$ ' biçiminde iki değişkenli bir fonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak, dijital bir görüntü, ' x, y ' konumlarına karşılık gelen noktaların ' $f(x, y)$ ' parlaklık değerlerini içeren bir matristir. Çözünürlük, görüntüdeki yatay piksel sayısı ile dikey piksel sayısının çarpımı olan ' $x*y$ ' ile ifade edilmektedir. Çözünürlük azaldıkça (görüntüdeki piksel sayısı azaldıkça) görüntü netliği de azalmaktadır [71]. Görüntü iyileştirme ile görüntünün kalitesini ve anlaşılabilirliğini arttırmak amaçlanmaktadır. Bununla birlikte bir sistemin parçası olarak kullanılacaksa görüntü iyileştirme orada da sistemlerinin başarımını arttırmaktadır. Görüntü iyileştirmenin iki temel yaklaşımı olmaktadır:

- Uzaysal domainlerinde gerçekleştirilen görüntü işleme teknikleri
- Frekans domainlerinde gerçekleştirilen görüntü işleme teknikleri.

Kontrast: Kontrast; görüntünün içerdiği özellikleri ifade etmek için kullanılır ve temel olarak gri tonların karşıtlığını belirtmektedir. İnsan gözü, genellikle yaklaşık otuz farklı gri tonu ayırt etme yeteneğine sahip olmasına rağmen bir görüntüdeki en düşük ve en yüksek gri tonları arasındaki fark belirli bir eşiğin altındaysa, insan gözü bu görüntüdeki ayrıntıları düzgün bir şekilde algılayamamaktadır. Bu tür düşük kontrastlı görüntülerin histogramları, gri ton seviyelerinin sınırlı bir aralıkta yoğunlaştığını göstermektedir. Kontrast kavramı, bir görüntü içinde gri ton seviyelerinin değişim genliğini ifade eder ve insan gözünün algılayamayacağı düşük kontrastlı görüntüleri düzelteren çeşitli görüntü işleme işlevleri ile geliştirilebilmektedir. Görüntü iyileştirme amacıyla görüntülerde kontrast ayarı yapılmaktadır. Örneğin; açık tonların baskın olduğu görüntüler üzerinde koyu tonların temsil edildiği değerler daha yüksek değerlere çıkarılmaktadır [71, 72].

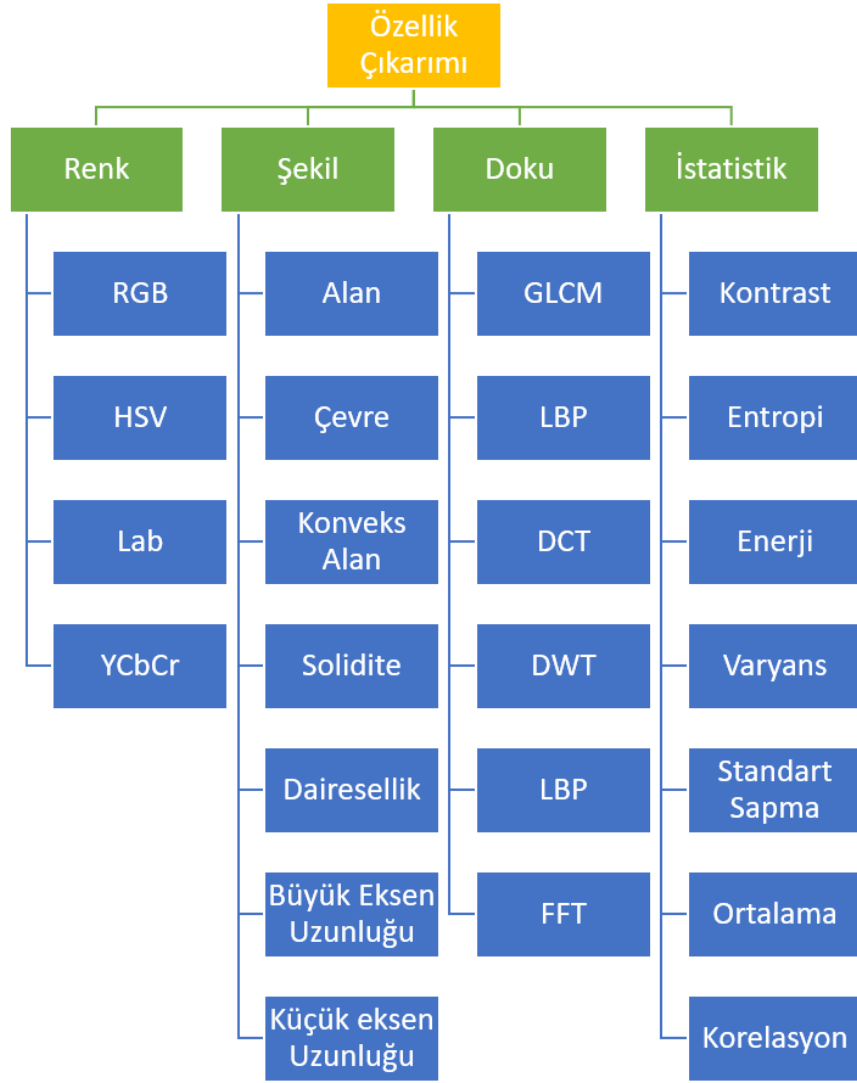
Görüntü Filtreleme: Görüntülerde dış etkenlerden kaynaklı gürültüler (aydınlatma, artefact, vb.) oluşmaktadır. Gürültü; elimizdeki veri, ses veya görüntünün bozulması olarak tanımlanmaktadır. Bu istenmeyen etki, elektronik ortamda sinyallerin bozulmasına

yol açarak, doğru bilgi aktarımını engelleyerek orijinal veriden sapmalara neden olabilmektedir. Görüntüdeki gürültüleri ortadan kaldırmak, aynı zamanda görüntünün kalitesini, anlaşılabilirliğini arttırmak amacıyla filtreleme işlemi yapılmaktadır. Filtreleme işlemi; görüntüyü oluşturan piksellerin bölgesel komşuluk ilişkileri ile bağlantılı şekilde gerçekleştirilir [71, 73, 74]. Filtreleme işleminde matris yapılarından oluşan yaygın olarak 3x3 'lük filtreler görüntünün pikselleri üzerinde gezdirilerek yeni piksel değerleri hesaplanmaktadır. Filtrenin karşılık gelen piksel değerleri ile çarpılıp daha sonra filtrenin eleman sayısına bölümü ile yeni piksel değeri hesaplanmaktadır. Görüntü içindeki gürültüyü gidermede filtrelemenin temel sorunlarından biri, görüntü içindeki ayrıntıların zayıflamasıdır. Gürültü gideriminde uzaysal domainde yaygın olarak medyan filtreleme kullanılmaktadır. Medyan filtrelemede görüntüdeki detayları kaybetmeden, bulanıklaştırmadan gürültü giderimi amaçlanmaktadır. Medyan filtreleme; görüntü üzerinde belirli bir noktadaki piksel değeri ve seçilen filtre boyutuna bağlı olarak pikseller ve komşu piksel değerleri sıralanmaktadır. Sıralanan bu değerler büyükten küçüğe veya küçükten büyüğe sıralanır ve bu sıralama sonrasında parlaklık değerlerinin ortancası belirlenir. Bu ortanca değer, ilgili pikselin yeni değeri olur. filtre boyutu kullanıldığında görüntü daha fazla bulanıklaşabilir. Bu nedenle hangi tür ve boyutta bir filtrenin seçileceği kritik bir karar olmaktadır [74, 75].

2.4.2. Özellik Çıkarımı

Görüntü hakkında bilgilerin, ayırt edici öğelerin belirlenerek saklanması özellik çıkarımı olarak tanımlanmaktadır. Görüntü işlemede özellik çıkarımı önemli bir rol oynamakta ve genellikle belirleyici bir faktör olarak kabul edilmektedir. Ayrıca görüntü birçok bilgi barındırmaktadır. Amaca yönelik olarak, özellikle nesne tanıma işlemlerinde görüntüdeki çok fazla miktarda detay bilgilerden daha düşük boyuttaki başka bir veri kümesine dönüştürülme işlemi olarak da tanımlanmaktadır. Bu dönüştürme işlemi yapılırken de görüntüyü tanımlayan en iyi özelliklerin belirlenmesi ve çıkarılması önemli bir adım olmaktadır. Özellik çıkarımında kullanılan yöntemler ve en yaygın olan özellikler Şekil 2.8'de verilmiştir. Görüntünün; istatistiksel, doku, şekil ve renk tabanlı

özellikleri çıkarılmaktadır. Belirlenen ana özelliklerin içerisinde alt özelliklerinden de faydalanılabilmektedir [71, 76].



Şekil 2.8 Özellik çıkarım yöntemleri

2.4.2.1. Renk Tabanlı Renk; göz retinasına ulaşan farklı dalga boylarının etkisiyle oluşan bir özelliktir. Bu algılama, ışığın nesnelere etkileşime girip kısmen emilmesi ve yansımaları sonucu meydana gelmekte ve sonuçta farklı renk tonlarını veya renk adlarını oluşturmaktadır. Görüntü işleme bağlamında, renklerin kullanımı görüntü hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Renkli görüntülerin işlenmesinde, renk bilgisi ve renk uzayı gibi temel kavramlar önemli olmaktadır [77].

Renk uzayları, matematiksel modellerdir ve renkleri tanımlamak için kullanılmaktadırlar. Üç boyutlu olan renk uzayları, Grassmann'ın birinci kuralına dayanmaktadır. Bu kurala göre bir rengi tam olarak tanımlamak için bağımsız üç değişken gereklidir. Renkler, bu değişkenlere göre bir renk uzayında konumlandırılır. Her renk uzayı, kendine özgü renkleri üretmek için standartlara sahiptir. Renk uzayları, cihaz kaynaklı (cihaz bağımlı) ve cihazdan bağımsız renk uzayları olarak iki kategoriye ayrılabilir. Tüm renk uzayları genellikle kameralar ve tarayıcılar gibi cihazlardan elde edilen RGB bilgileri kullanılarak oluşturulmaktadır. Renk uzayları arasında dönüşümler genellikle doğrusal veya doğrusal olmayan yöntemlerle gerçekleştirilmektedir [78, 79].

RGB renk uzayı, "Red" (Kırmızı), "Green" (Yeşil) ve "Blue" (Mavi) kelimelerinin baş harflerinden oluşan bir renk modelidir. RGB renk uzayı, renkleri tanımlamak için toplamalı renk karışımı yöntemini kullanır. Temel olarak, Kırmızı (R), Yeşil (G) ve Mavi (B) üç temel rengin karışımıyla diğer renkler elde edilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan standart RGB modelinde her temel renk 8 bit ile temsil edilir. Her renk 3x8 yani 24 bit ile tanımlanır. Bu nedenle 24 bitlik bir RGB renk uzayında (16,777,216) farklı renk tanımlanabilir [78–80].

HSV renk uzayı, "Hue" (Renk özü), "Saturation" (Doygunluk) ve "Value" (Değer veya Koyuluk-Açıklık Oranı) kelimelerinin baş harflerinden oluşan bir renk modelidir. HSV renk uzayı, renklerin insan gözünün renkleri algılama şekline daha benzer ve kolay seçilmesini sağlayan bir renk uzayıdır. HSV renk uzayı, renk doygunluğunu belirtmek için geniş bir dinamik aralığa sahiptir ve bu nedenle renklerin değiştirilmesi veya renk yoğunluğunun ayarlanması için kullanılmaktadır. HSV, renk tanıma için oldukça uygun bir renk uzayıdır. Çünkü RGB'ye kıyasla parlaklık ve doygunluk gibi özellikleri ayrı ayrı ifade eder. Bu nedenle bir resimde ne kadar parlaklık veya gölge olursa olsun, HSV değerleriyle gerçek rengi tespit etmek daha kolaydır [74, 78].

H (Hue, Renk özü): Renklerin kimliğini belirler ve dalga boyu değerini temsil eder. 0 ile 360 derece arasında bir açısal değerdir. S (Saturation, Doygunluk): Bir rengin canlılığını veya solgunluğunu belirtir. S değeri [0, 100] aralığında değişir. Yüksek doygunluk canlı renklere, düşük doygunluk ise gri tonlara yaklaşan renklere işaret eder. V (Value, Değer): Bir

rengin aydınlık düzeyini veya koyuluğunu belirler. V 'nin değişim aralığı da $[0, 100]$ 'dür. Bu dönüşüm renklerin algılanması ve işlenmesi açısından farklı bir bakış açısı sunmaktadır [78, 81, 82].

2.4.2.2. Şekil Tabanlı Şekil tabanlı özellik çıkarımında nesnenin şekilsel özellikleri nesne hakkında belirleyicilik taşımaktadır. Nesnelerin şekilsel özellikleri, nesne ile ilgili tanıma ya da tespitinde nesneye ait özel bilgiler sağlamaktadır. Bu çıkarım, şekilsel özelliklerin ayırt edici olduğu nesne tanıma ve tespiti problemlerinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Örneğin, elma ağaçlarında bir rekolte tespiti problemi varsa burada elma ile yaprak ve dalların şekilsel özelliklerin ayırt ediciliğinden (elmanın yaprak ve dallara göre daha yuvarlak olduğu bilgisi vb.) faydalanılmaktadır. Ayrıca şekil tabanlı özelliklerin çıkarımında ortamın aydınlatma koşullarından diğer özellik çıkarım tekniklerine kıyasla daha az etkilenmektedir [83, 84]. Şekil tabanlı kullanılan özellikler, formülleri ve kısa açıklamaları:

- **Alan:** $(\sum(X_i * Y_i))$: x_i , nesnenin çevresindeki piksellerin koordinatlarını içeren bir indeks değerini temsil eder (sınır pikseller). y_i , her sınır pikselinin (x_i) etrafındaki pikseller tarafından oluşturulan alanın hesaplanmasında kullanılan bir çarpan değeridir.
- **Çevre** $(\sum_{i=1}^{N-1}(I_i))$: Çevre uzunluğu, nesnenin sınırındaki piksellerin sayısını temsil eder.
- **Büyük Eksen Uzunluğu** $(2 * \sqrt{\frac{a^2+b^2}{2}})$: Büyük eksen uzunluğu, nesnenin uzunluğunu ölçer. **a**, nesnenin uzun yarıçap bilgisini temsil eder. **b**, nesnenin kısa yarıçap bilgisini temsil eder.
- **Küçük Eksen Uzunluğu** $(2 * \sqrt{a * b})$: Küçük eksen uzunluğu, nesnenin genişliğini ölçer. **a**, nesnenin uzun yarıçap bilgisini temsil eder. **b**, nesnenin kısa yarıçap bilgisini temsil eder.
- **Konveks Alan** $(0.5 * \|\sum(a_i * b_i + 1 - a_i + 1 * b_i)\|)$: Bir nesnenin konveks alanı, onun konveks kabuğu ile çevrili olan alanı temsil eder.

- **Solidite** ($\frac{Alan}{KonveksAlan}$): Solidite, bir nesnenin yoğunluğunu ölçer.
- **Dairesellik** ($\frac{4\pi*Alan}{evre^2}$): Dairesellik, bir şeklin bir daireye ne kadar yakın olduğunu gösterir.

2.4.3. Morfolojik İşlemler

Morfoloji, canlıların şekil ve yapısıyla ilgilenen biyolojinin bir dalıdır. Matematiksel morfoloji, kümeler teorisine dayanan analitik bir yöntemdir. Sayısal görüntülerde sınırların tanımlanması, gürültünün giderilmesi, bölütleme gibi uygulamalar başta olmak üzere bir çok problem için kullanılmaktadır. Bir piksel grubunu görüntü üzerinde gezdirerek pikseller arasındaki uygunluğu belirlemeye dayanmaktadır. Bu piksel grubuna "yapılandırma elemanı" denir ve bu eleman, gri tonlu veya ikili görüntülerde olabilir. Matematiksel morfoloji, başlangıçta ikili görüntüler için geliştirilmiş olup daha sonra gri tonlu görüntülere uyarlanmıştır. Matematiksel morfolojik operatörler, görüntü işleme alanında güçlü bir araç haline gelmiş olup, ön veya son işlem olarak sıkça kullanılmaktadır [78, 85]. Morfolojik işlemlerde, aşınma ve genişletme temel operatörler olarak yer almaktadır. Diğer işlemler aşınma ve genişletme kullanılarak elde edilmektedir.

2.4.3.1. Aşınma Görüntüdeki nesneyi bir yapılandırma elemanı ile kesiştiği bölgeler kadar küçültme veya inceltmeye yarayan temel morfolojik operatördür. Bu işlemde, sayısal görüntünün her bir pikseli, aşındırma işlemi için kullanılan yapılandırma elemanının merkez noktasına oturtularak aşınma işlemi gerçekleştirilmektedir. Bu işlem görüntülerin belirginliğini azaltmakta aynı zamanda daha az piksele sahip bir görüntü elde edilmektedir. Burada nesnelere küçülerek delikler büyür ve birbirine bağlı olan nesnelere ayrılma eğilimi gösterebilir. Ayrılma eğilimi yapılandırma elemanının uygun ve istenilen probleme bağlı olarak seçilerek gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Aşınma işleminin matematiksel ifadesi denklem 2'de verilmiştir [78].

$$X \ominus B = \bigcap_{b \in X} X_b \quad (2)$$

2.4.3.2. Genişletme Görüntüdeki nesneyi bir yapılandırma elemanı ile kesiştiği bölgeler kadar genişletme veya kalınlaştırmaya yarayan temel morfolojik operatördür. Bu işlem, sayısal görüntünün her bir pikseli, genişletme işlemi için kullanılan yapılandırma elemanının merkez noktasına oturtularak gerçekleştirilmektedir. Burada genişletme işleminin nasıl ya da ne boyutta yapılacağına probleme yönelik olarak yapılandırma elemanının uygun seçilerek gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Genleşme işleminin matematiksel ifadesi denklem 3'te verilmiştir [78].

$$X \oplus B = \bigcup_{b \in X} X_b \quad (3)$$

2.4.3.3. Açma Aşınma işlemi uygulandıktan hemen sonra genişletme işlemi uygulanmasıyla açma işlemi gerçekleştirilmektedir. Açma işlemi ile birbirine yakın nesnelere çok değiştirilmeden birbirinden ayrılması amaçlanmaktadır. Nesnelere ayrılması ile nesnenin yeni boyutu orjinal boyutundan daha küçük bir boyutta olmaktadır. Açma işleminin matematiksel ifadesi denklem 4'te verilmiştir [78].

$$X \circ B = (X \ominus B) \oplus B \quad (4)$$

2.4.3.4. Kapama Genişletme işlemi hemen ardından aşındırma işlemi uygulanmasıyla kapama işlemi gerçekleştirilmektedir. Kapama işlemi ile birbirine yakın nesnelere çok değiştirilmeden birbiri ile birleştirilmesi amaçlanmaktadır. Nesnelere içerisinde varsa boşluklar kapanarak nesnenin boyutu orjinal boyutundan daha büyük bir boyutta olmaktadır. Kapama işleminin matematiksel ifadesi denklem 5'de verilmiştir [78].

$$X \odot B = (X \oplus B) \ominus B \quad (5)$$

2.5. Derin Öğrenme

Derin öğrenmenin, verilerden öğrenebilme özelliğinden dolayı YZ uygulamalarında kullanımı yaygın olmaktadır. Derin öğrenme biyolojik sinir ağlarından esinlenerek tasarlanmış özel bir tür yapay sinir ağı olarak tanımlanabilir. Derin öğrenme yapay sinir ağlarını temel alan fakat çoklu gizli katmanlara sahip makine öğreniminin alt dalı olarak da ifade edilebilmektedir. Derin öğrenme, yapay sinir ağları ve YZ arasındaki ilişki Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



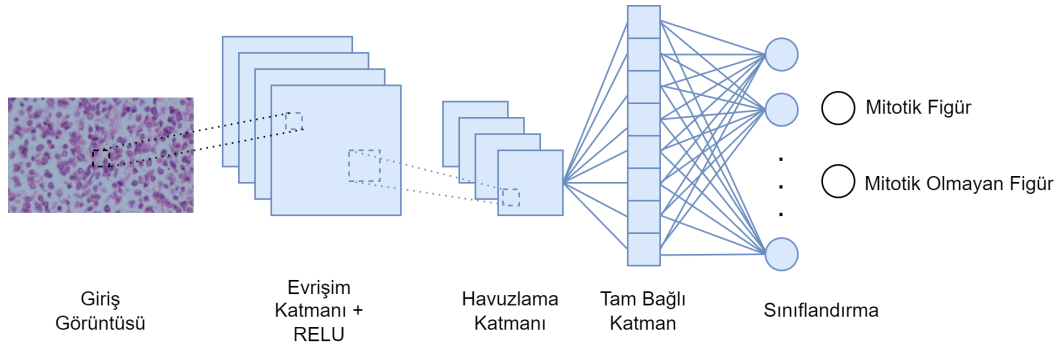
Şekil 2.9 Derin öğrenme ve ilişkili disiplinler

Derin öğrenme algoritması çoklu gizli katmanlarda öğrenme işlemini gerçekleştirmektedir. Derin öğrenmede metin ve görüntülerde yapılandırılmamış veriler işlenebilmektedir. Ayrıca, veriler üzerinde özellik çıkarım işlemi otomatikleştirilerek bu konuda uzman bağımlılığı minimize edilmektedir. Özellik çıkarımını kendisini belirlemektedir. Örneğin; “mitotik figür” ile “mitotik olmayan figür” lerin olduğu görüntüler üzerinde derin öğrenme algoritmaları hücrenin ayırt edilmesinde hangi özelliklerin (mitotik figür-şekilsel olarak dağınık vb. gibi)

ayırt edici olduğunu belirleyebilmektedir. Derin öğrenme algoritmaları hem özellik çıkarıp hem de eş zamanlı olarak öğrenebilmektedir. Manuel yöntemlerle elde edilemeyen özellikleri de verileri kullanarak öğrenmeye çalışmaktadır [86, 87].

2.5.1. Evrişimsel Sinir Ağları

Evrişimli sinir ağları (ESA), benzer görüntüleri kümelemek, sınıflandırmak yada nesne tanıma amacıyla kullanılan derin yapay sinir ağlarıdır. Yaygın olarak kullanılan ESA katmanlarını içeren genel yapı Şekil 2.10'da gösterilmiştir. Bu ağ yapısında evrişim katmanı, boyut azaltmak için kullanılan havuzlama (pooling) katmanı akabinde tam bağlı katman ve sonrasında da giriş görüntüsünü alarak yaptığı sınıflandırma katmanı bulunmaktadır. Fakat ESA, hesaplama karmaşıklığı olmasıyla beraber öğrenme işleminin iyi bir başarı oranı ile gerçekleştirilmesi için çok sayıda veriye ihtiyaç duymaktadır. ESA mimarisini geliştirme amacıyla Şekil 2.10'da verilen katmanların farklı dizilişleriyle AlexNet [88], Resnet [89], Inception [90] gibi birtakım mimariler geliştirilmiştir [86].



Giriş Katmanı: ESA' nın ilk ve etkili katmanıdır. Giriş görüntüsü satırlar ve sütunlarda piksel değerleri yer alacak şekilde matrisler halinde ele alınarak işlenmektedir. Burada işlenecek olan veri ham bir şekilde direkt ağı verileceği için boyutu önemlidir. Matrisin büyük boyutlu seçilmesi eğitim süresini uzatıp yüksek oranda bellek ihtiyacı oluşturur. Ancak, matrisin küçük boyutlu seçilmesi öğrenme işlemini olumsuz etkileyebilirken eğitim süresini kısaltır. Bu nedenle, giriş katmanında verilerin uygun boyutta iletilmesi sonuçlardaki başarıyı doğrudan etkiler.

Evrişim Katmanı: ESA' nın temel taşı ve özellik çıkarımı amacıyla kullanılan katmandır. Giriş olarak aldığı verilerden özellik seçimi yapabilmek için bir dizi filtre kullanır. Bu filtreler 3x3, 4x4, 5x5 boyutlarında olabilir ve verideki önemli alanları bulup temsil edebilmek için her eğitim basamağında mevcut katsayılar yenilenir. Evrişim işleminde; filtre matrisinin giriş matrisi üzerinde gezdirilmesi ve filtre ile eşleşen (denk gelen) alandaki elemanlar ile çarpılıp toplama işleminin uygulanmasıdır. Bu işlem tek bir değerle değil komşu değerlerde hesaba katılarak hesaplanır. Filtrelerin veri üzerinde ilerlemesi kaydırma (stride) denilen adımla gerçekleştirilir. Kaydırma adımının büyük olması, çıkış boyutunu küçültürken daha küçük adım değeri, çıkış boyutunu korur, ancak daha fazla hesaplama gücü gerektirir. Ayrıca girdi boyutu ile çıktı boyutu arasında fark oluşmaması için dolgu (padding) kullanılır. Bu işlem kenarların sıfır değeri ile doldurulmasını sağlayarak boyutu korur. Görüntünün renkli olduğu durumlarda her renk kanalı için bu adımlar ayrı ayrı gerçekleştirilir. Evrişim katmanı bir tane ya da daha fazla sayıda kullanılabilir [91]. Evrişim katmanının sonrasında, çıkış verisini düzenlerken, hangi verilerin geçirilip geçirilmeyeceği konusunda lineer olmayan bir fonksiyon kullanılır. Sık kullanılan aktivasyon fonksiyonlarının tanımları Tablo 2.3'te sunulmuştur.

Adı	Formülü	Aralık
RELU	$\max(0, x)$	$[0, \infty)$
Leaky-RELU	$\max(0.1x, x)$	$(-\infty, \infty)$
Sigmoid	$\frac{1}{1+e^{-x}}$	$(0,1)$
Tanh	$\left(\frac{2}{1+e^{-2x}}\right) - 1$	$(0,1)$
Swish	$\frac{x}{1+e^{-x}}$	$(-\infty, \infty)$
SoftMax	$\frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^K e^{z_j}}$	$(0,1)$

Tablo 2.3 Sık kullanılan aktivasyon fonksiyonları

Havuzlama Katmanı: Evrişim katmanından gelen özellik haritasının boyutunu indirmek ve hesaplama yükünü azaltabilmek için kullanılır. Genellikle evrişim katmanları arasında yer alır. Boyut azaltırken veri kaybını düşürebilmek için küçük filtreler tercih edilir. Maximum havuzlama, ortalama, toplama, L2 form gibi yöntemleri vardır. Bunlar arasından en çok tercih edileni maximum havuzlamadır. Havuzlama işleminde girdiler belirli alanlara ayrılarak filtrenin verilen bir bölge içinde dolaştırılarak havuzlama işlemi yapılmaktadır.

Maksimum havuzlama uygulanacaksa bu bölge içerisindeki en büyük değeri alınarak çıkışa iletilmektedir. Böylelikle girişteki verinin boyutu küçültülecektir. Örneğin, 2x2 bir pencere içinde maksimum değeri alarak veri boyutunu yarı yarıya küçültebilir [92].

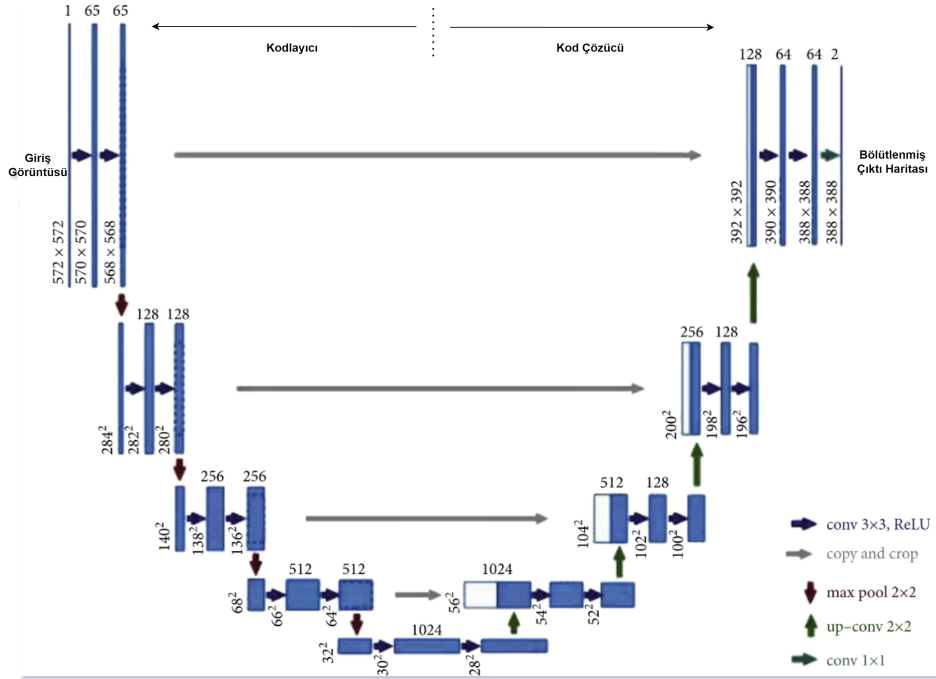
Tam Bağlı Katman ve Sınıflandırma: Tam bağlantılı katmanlar, özellik çıkarımının ve sınıflandırmanın son aşamalarında yaygın olarak kullanılır. Giriş olarak gelen özellikleri, verilerin belirli sınıflara ait olasılıklarını tahmin etmek için kullanılırlar. Bu katman, bir önceki katmandaki tüm nöronların çıkışlarıyla bağlantılıdır ve tüm nöronların çıkışları, bu katmandaki nöronlara giriş olarak sağlanır. Bu şekilde, tam bağlantılı katman, önceki katmandaki özelliklerin tüm kombinasyonlarını hesaplayarak verilerdeki karmaşık ilişkileri öğrenme yeteneğine sahiptir [92].

Derin öğrenmede ESA mimarisinin katmanları kullanılarak farklı bakış açıları ve yaklaşımlarla birlikte yeni modeller geliştirilmektedir. Son zamanlarda nesne tanıma problemlerinde de derin öğrenme yaklaşımları yaygın olarak kullanılmaktadır. Nesne tanıma; görüntü üzerinde ilgilenilen (etiketlenen) nesnenin diğer nesnelere ayrılmasıdır. Nesne tanıma çalışmaları ilk olarak Viola Jones algoritması ile birlikte başlamış olup gün geçtikçe üzerinde daha çok çalışılan bir konu haline gelmiştir. Son yıllarda nesne tanıma problemleri üzerinde derin öğrenmeye dayalı; Region Based Convolutional Networks (R-CNN), Faster R-CNN, Single Shot Multibox Detector (SSD), You Only Look Once (YOLO) gibi algoritmalar yaygın olarak kullanılmaktadır [68, 93–96].

2.5.2. U-Net

Biyomedikal görüntüler üzerinde bölütleme işlemi popüler olan bir araştırma konusudur. Bölütleme, bir görüntüde veya veri kümesinde belirli nesnelere veya bölgelere (lezyon, tümörlü bölge vb.) sınırlandırmayı veya ayırmayı amaçlayan bir işlemdir. Biyomedikal görüntülerin bölütlenmesinde büyük veri setleri elde etmek zordur. Bu zorluğun üstesinden gelmek amacıyla; 2015 yılında Ronneberger ve arkadaşları tarafından MICCAI konferansında U-Net mimarisi önerilmiştir. U-Net, özellikle biyomedikal görüntü segmentasyonu için geliştirilmiş tam evrimsel bir ağıdır. Bu ağ, tıbbi

görüntülerin bölütlenmesi işlemlerinde karşılaşılan büyük bir veri kümesi sorunu çözmeyi amaçlamaktadır. U-Net, az miktarda eğitim verisi kullanıldığında bile başarılı bir görüntü bölütleme sonucu üretebilmektedir. U-Net mimarisi tarafından ele alınan diğer bir sorun, çeşitli ölçeklerde ve çözünürlüklerde lezyonların bağlamının ve lokalizasyonunun doğru bir şekilde yakalanmasıdır [97, 98].



Şekil 2.11 U-Net mimarisi (Ronneberger vd. 2015)

U-Net mimarisi, Şekil 2.11’de gösterildiği gibi iki bölümden oluşmaktadır. Solda, çözünürlüğü ve özellik öğrenimini artırmak için basamaklı evrişimleri kullanan bir daralma geçişi bulunur. Sağda, soyut bilgileri elde etmek ve onu girdi verilerinin boyutuna göre ölçeklendirmek için ters evrişim gerçekleştiren simetrik bir genişleme geçişi vardır. Daralma geçişindeki düşük çözünürlüklü özellikler, atlama bağlantıları aracılığıyla genişletme geçişinden alınan üst örneklenmiş çıktı ile birleştirilir. Bu işlem, daralma yolunda birbirini izleyen kıvrımlardan geçerken kaybolmuş olabilecek uzamsal bağlamı elde etmek için önemlidir [98]. Örnekleme yolu, çok sayıda özellik kanalı kullanarak bağlamsal bilginin, küçülen yoldaki düşük çözünürlüklü katmanlara verimli bir şekilde yayılmasını sağlar ve daha doğru yerleştirmeye yol açar. Bu durum araştırmacıları genişleme yolunu daralma yoluna simetrik hale getirmeye ve U şeklinde bir mimari oluşturmaya sevk etmiştir. Ayrıca

tıbbi görüntü bölütlemeye dikkate değer başka bir problem, yani birleştirme sınırına değen aynı kategorideki nesnelere problemden bahsetmektedir. Bu sorunu hafifletmek için, kayıp fonksiyonunda daha büyük ağırlıklara katkıda bulunmak üzere temas segmentleri arasında arka plan etiketlerini ayırarak ağırlıklı bir kayıp kullanılması önerilmektedir [98]. U-Net mimarisi, derin öğrenme yöntemleri arasında biyomedikal görüntü analizlerinde önemli bir yere sahiptir. U-Net mimarisinin az sayıda veri ile yüksek doğruluğa sahip sonuçlar üretmesi en büyük avantajları arasında sayılmaktadır. Aynı zamanda düşük çözünürlüğe sahip özelliklerin daralma yolunda kaybolmasını engellemesi bir diğer avantajı olarak sayılabilir.

2.5.3. YOLO

You Only Look Once (YOLO) ESA mimarisini kullanarak nesne tespiti yapan bir algoritmadır. YOLO algoritmasında nesne tanıma işleminde görüntü tek bir aşamada nöral ağdan geçirilmektedir. Bu da algoritmanın daha hızlı çalışmasını doğrudan etkilemektedir. YOLO'nun çalışma aşamaları Şekil 2.12'de verilmiştir. Görüntü tek aşamada bir nöral ağdan geçirilirken, görüntü üzerinde bir grid oluşturma (bölümleme) yapılır. Bu grid içerisinde ilgilenilen nesnenin olması durumunda orta noktası o bölge içerisinde ise genişlik, yükseklik ve hangi etiket sınıfına ait olduğunun tespiti yapılmaktadır. Bu tespit ile edilen nesne ve bu nesneye ait güven değerleri elde edilmektedir. Bazı durumlarda ilgilenilen nesne birden fazla grid içerisinde yer almaktadır. Bu durumda birden fazla sınırlayıcı kutu çizilmesinin engellenmesi için güven değerinden faydalanılır. Maksimum Olmayanı Bastırma (MOB-Non-Maximum Suppression) algoritması kullanılarak en yüksek güven değeri olan sınırlayıcı kutu çizilerek nesne o kutu içerisine alınır [68].

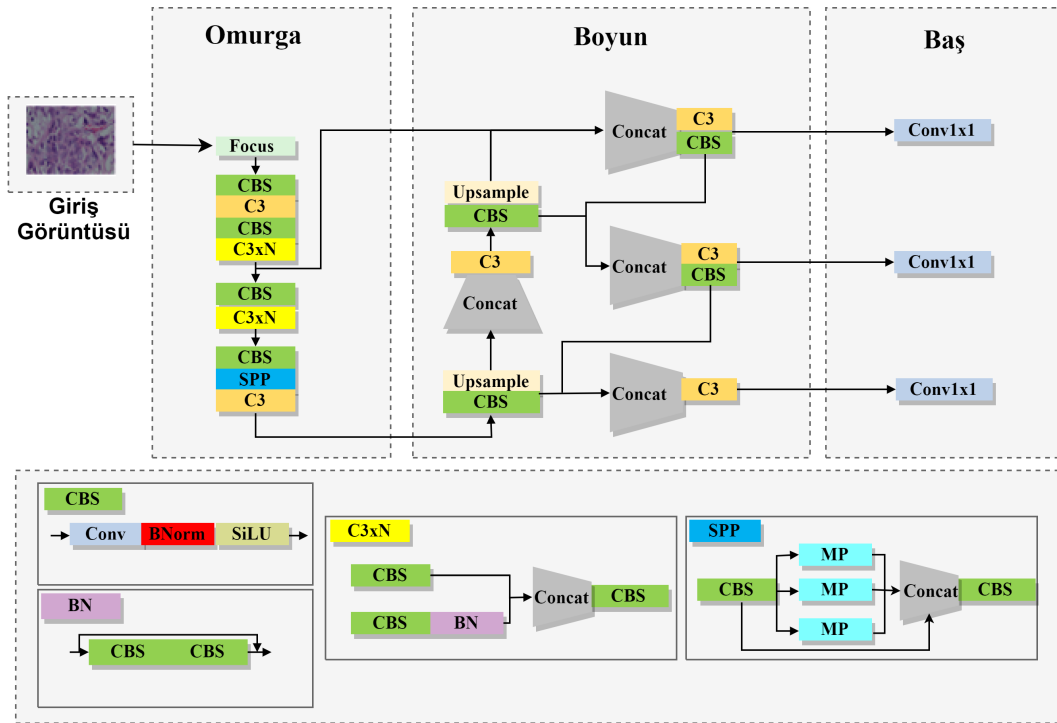
İlk olarak 2015 yılında ortaya atılan YOLO modeli GoogLeNet mimarisinden esinlenilerek geliştirilen bir model olarak ortaya çıkmıştır. Ortaya çıkan bu model kapsamında 24 evrimsel katman ve 2 tam bağlantılı katman bulunmaktadır [68]. Nesne tespiti işlemlerinde hız ve doğruluk faktörlerindeki üstünlüğün yanı sıra çeşitli sayıda nesnenin tespiti yapılması önem kazanmaktadır. Geliştirilen ikinci Yolo modeli olan YOLOv2 tüm evrimsel



Şekil 2.12 YOLO' nun çalışma prensibi (Redmon vd. 2016)

katmanlara Batch Normalizasyonu ekleyerek iyileştirmeler yapılmıştır. Bunun yanında YOLOv2de kullanılan CNN mimarisinde nesne tespiti yalnızca tek sefer ileri besleme ile yapıldığından daha hızlı olmaktadır. YOLOv2 modeli üzerinde birtakım geliştirmeler yapılarak ağ daha derin hale getirilmiş ve YOLOv3 modeli üretilmiştir. YOLOv3 modeli de diğer modellerde olduğu gibi ilk olarak görüntü üzerinde sınırlayıcı kutuyu çizer ve ardından kutu içerisinde bulunabilecek nesne sınıfını tanımlayabilmek için nesne algılamayı iki aşamalı bir problem durumu olarak ele almaktadır. YOLOv3 modeli özellik çıkarma ağı olarak Darknet-53 mimarisini kullanmaktadır. Geliştirme aşamasında YOLOv2'de kullanılan havuzlama katmanı çıkarılmıştır ve tespit edilen nesne büyüklüğüne göre kullanılan özellik haritasının büyüklüğü de değişmektedir [99, 100]. 2020 yılının Nisan ayında YOLO modellerine YOLOv4 eklenmiştir. Bu modelde farklı olan, model eğitiminin tek bir GPU üzerinden gerçekleştiriliyor olabilmesinin yanı sıra Bag-of-Freebies ve Bag-Of-Specials şeklinde isimlendirilen tekniklerle performans artırımını sağlıyor olmasıdır [101]. YOLOv5 Glenn Jocher tarafından Haziran 2020'de kullanıma sunulmuştur. YOLOv5 n (nano), s (small), m (medium), l (large) ve xl (xlarge) olmak üzere 5 farklı model sunmaktadır [102] ve YOLOv3'ün Pytorch kütüphanesi üzerinde gerçekleştirilmesidir. Mimari olarak YOLOv4'deki model yapısı kullanılmaktadır. YOLOv5 mimari yapısı Şekil 2.13'te verilmiştir. YOLOv5 mimarisi; omurga, boyun ve baş olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. Omurga bölümü girdi görüntüsüne ait olan özelliklerin çıkarılması işlemini yapmaktadır. Omurga bölümünde özelliklerin çıkarımında ESA yapısındaki katmanlardan faydalanarak farklı boyutlarda özellikler çıkarılmaktadır. Çıkarılan özelliklerin birleştirilmesi ile özellik haritasının çıkarılması boyun bölümünde gerçekleştirilmektedir. Oluşturulan özellik haritası baz alınarak nesnelerin sınıflama işlemi de baş bölümünde

yapılmaktadır. Bu bölümlerin içeriğinde kullanılan modüller, Şekil 2.13'te gösterilmiştir. CBS modülü; Evrişim katmanı (Conv), toplu normalizasyon (BNorm) ve aktivasyon katmanı (SiLU) içeren temel bir modüldür. C3 modülü; görüntünün derin özelliklerini daha iyi çıkarmak için kullanılan en önemli yapıdır. Bu modül, 3 CBS modülü (Conv2d + BN + SiLU) ve bir darboğaz (BottleNeck, BN) içerir. SPP modülü; herhangi bir boyuttaki giriş özellik haritasını sabit bir boyutta bir özellik vektörüne dönüştürür. Baş bölümünde evrişim katmanı (Conv) ve bir sigmoid fonksiyonundan oluşmaktadır. Sınıf olasılıklarına dayalı olarak tahmin sonuçları üretmektedir [103, 104].



Şekil 2.13 YOLOv5 Mimarisi

2.5.4. Transformer

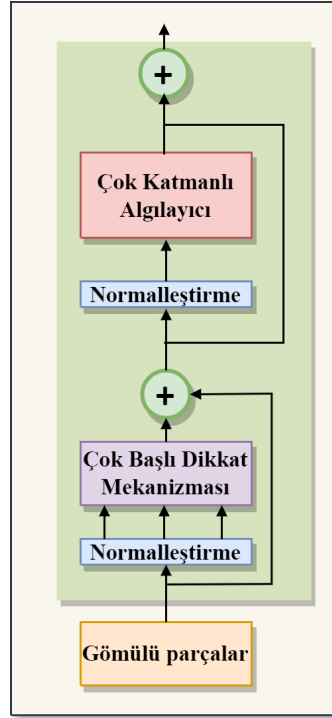
Wasvani ve arkadaşları tarafından 2017 yılında "Attention is All You Need" başlıklı bir makale ile tanıtılan transformer modeli doğal dil işleme ve birçok alanda geniş kullanım alanı bulmuştur. Transformer modeli temel yeniliği dikkat mekanizması ile geliştirilmiştir. Encoder-Decoder mimari yapısına sahip olan transformerlarda, encoder adımında giriş görüntüsüne ait özellik çıkarımı yapılırken decoder adımında ise bu özellikler

kullanılarak çıktı oluşturulur. Özellik vektörü oluşturulurken giriş görüntüsü belirli parçalara bölünmektedir. Bu modelin tahminler yaparken girdi dizisinin farklı parçalarının önemini belirlemesine, transformerların uzun mesafeli bağımlılıkları işlemesine ve bağlamı etkili bir şekilde yakalamasına olanak tanımaktadır. Tanıtıldığı günden bugüne kadar belirli görevler için çeşitli transformer tabanlı mimariler geliştirilmiştir. Transformer tabanlı mimariler arasında BERT (maskeleye tabanlı dil modellemesi için ön eğitim), GPT (özyinelemeli dil modellemesi için), T5 (metinden-metne görevler için) ve daha fazlası bulunmaktadır. Bu varyantlar genellikle farklı mimarilere ve ön eğitim hedeflerine sahiptir ancak temelde transformer modeline dayanmaktadır [105, 106].

Doğal dil işleme alanında daha fazla ön planda olan transformer modeli daha sonraki yıllarda görüntü işleme alanında da yaygın olarak kullanılan derin öğrenme modeli olmuştur. Bu alanda 2020 yılında Dosovitskiy ve arkadaşlarının giriş görüntüsü üzerinde genel anlamı yakalamak için Transformer modelini kullanmışlardır. Burada görüntüyü dil işlemedeki transformer yapısı gibi kullanırken görüntüyü bir dizi parçaları halinde ele alarak işlemleri gerçekleştirilmektedir. Bu sayede giriş görüntüsündeki belirli bölümlere odaklanarak öğrenme yeteneği kazandırılmıştır [107, 108].

Transformer encoder modelinin yapısı Şekil 2.14'te gösterilmiştir. Model, giriş görüntüsünün parçaları ve bu parçaların özellik vektörüne dönüştürülmüş hali, çok başlı dikkat mekanizması (multi-head attention), çok katmanlı algılayıcı (Multi Layer Perceptron, MLP) ve normalleştirme katmanlarından oluşmaktadır. Transformer encoder yapısında çok başlı dikkat mekanizması, işlemleri paralel olarak yürütmekte ve sonuçları bir araya getirmektedir [107].

Transformer yapısında önemli olan dikkat mekanizmasında giriş görüntüsündeki önemli olan parçaların seçilerek ağırlıklandırma ile bu parçaların farklı önceliklere sahip olması sağlanmaktadır. Görüntü üzerinde dikkati hesaplamak için denklem 6'den faydalanılır. Giriş görüntüsündeki özelliklerden sorgu (Q), anahtar (K), ve değer (V) matrisi oluşturulur. Ardından sorgu ve anahtar matrislerinin nokta çarpımının anahtar vektörün boyutunun karekökü ile bölünmesiyle çıktı hesaplanır. Çıktı softmax işlemine tabi tutulduktan sonra



Şekil 2.14 Transformer modeli

değer matrisi ile çarpılarak dikkat hesaplanır. Bu hesaplama, temelde aynı verilere dayanan Q, K ve V matrislerini içerdiğinde "Öz-Dikkat" olarak adlandırılır. Giriş görüntüsünün parçalarının her birine paralel olarak ve birden fazla öz dikkat işlemleri çok başlı dikkat mekanizması ile uygulanmaktadır [107–109].

$$Dikkat(Q, K, V) = Softmax \left(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}} \right) * V \quad (6)$$

2.6. Performans Metrikleri

Problem çözümü için kullanılan modelin başarısını değerlendirmek gerekmektedir. Tercih edilen tekniklerin farklı etkilerini gözlemleyebilmek açısından başarı sonuçları önemli olmaktadır ve bu sonuçlar üzerinden teknikleri değerlendirmek gerekmektedir. Hangi şart ve koşullarda en iyi değerlere ulaşıldığını belirlemek belirli ölçütlerle mümkündür. Bu ölçütler

	<i>Tahmin Edilen Sınıf</i>	
	Pozitif	Negatif
<i>Gerçek Sınıf</i>	Pozitif dp	Negatif yn
	Negatif yp	dn

Tablo 2.4 Karmaşıklık matrisi

gerçek sınıf ve tahmin edilen sınıf dağılımını belirten ve Tablo 2.4'te gösterilen karmaşıklık matrisi üzerinden yapılabilmektedir [110].

Tablo 2.4'te, "dp" doğru pozitif, "dn" doğru negatif, "yp" yanlış pozitif, "yn" yanlış negatif değerlerini temsil etmektedir. "dp" terimi, mitotik hücrenin doğru tespit edilerek mitotik hücreyi tanımlamaktadır. "dn" ise mitotik olmayan hücrenin mitotik olmayan hücre olarak tespit edilmesidir. Diğer taraftan "yp" terimi, mitotik olmayan hücrenin yanlış tespit edilerek mitotik hücre olarak tanımlanmasıdır. "yn" terimi de mitotik hücrenin mitotik olmayan hücre olarak tanımlanmasını ifade etmektedir.

Karmaşıklık matrisinden faydalanılarak hesaplanan ve başarı ölçütü olarak kullanılan bazı değerlendirme metrikleri şunlardır:

- **Kesinlik (Precision; P):** Pozitif olarak tahmin edilenlerin aslında ne kadarının gerçekten pozitif olduğu bilgisini vermektedir. Kesinlik değeri, denklem 7'de verilen formüle göre hesaplanmaktadır.

$$P = \frac{dp}{dp + yp} \quad (7)$$

- **Duyarlılık (Recall;R):** Pozitif olarak tahmin edilmesi gereken verilerden gerçekte pozitif olarak tahmin edilen oran ile ilgili bilgi vermektedir. Duyarlılık değeri, denklem 8'de verilen formüle göre hesaplanmaktadır.

$$R = \frac{dp}{dp + yn} \quad (8)$$

- **F1-Skor:** Kesinlik ve duyarlılık hesaplarının harmonik ortalaması ile hesaplanmaktadır. 0-1 arasında değerler almakta olup, 1 en iyi sonuca ulaşıldığını belirtmektedir. F1 skor değeri, denklem 9'da verilen formüle göre hesaplanmaktadır.

$$F1-Skor = 2 * \frac{dp}{dp + yp + yn} \quad (9)$$

- **Doğruluk:** Doğru tahmin edilen veri sayısının verisetindeki toplam örnek sayısına oranlanmasıyla bulunur. En çok tercih edilen performans değerlendirme ölçütüdür. Fakat değerlendirme için tek başına yeterli bir ölçüt değildir. Doğruluk değeri, denklem 10'da verilen formüle göre hesaplanmaktadır.

$$Doğruluk = \frac{dp + dn}{dp + dn + yp + yn} \quad (10)$$

- **Ortalama Kesinlik (Average Precision; AP):** Nesne tespitinde çok sınıflı problemler için kullanılan algoritmaların performans değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Farklı her nesne sınıfı için kesinlik ve duyarlılık eğrilerinin altında kalan alanın toplamı ile hesaplanmaktadır. AP değeri, denklem 11'de verilen formüle göre hesaplanmaktadır. Burada, P kesinliği, R duyarlılığı temsil eder [111].

$$AP = \int_0^1 P(R)dR \quad (11)$$

- **Ortalama Kesinlik Ölçütü (Mean Average Precision; mAP):** Nesne tespit modellerinde algoritmaları daha kapsamlı değerlendirmek için kullanılan önemli bir metriktir. Farklı her nesne sınıfı için ayrı ayrı AP değeri hesaplanarak bu değerlerin ortalaması alınarak mAP değeri hesaplanmaktadır. mAP değeri, denklem 12'de verilen formüle göre hesaplanmaktadır. Denklem 12'de N kategorilerin sayısını ifade eder. mAP, 0-1 arasında değerler almakta olup değerlerin 1'e yakın olması iyi sonuca ulaşıldığını belirtmektedir [111].

$$mAP = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N AP_i \quad (12)$$

- **Kesiştirilmiş Bölge (Intersection over Union; IoU):** Nesne tespit problemlerinde tahmin edilen ile gerçek nesnenin sınırlayıcı kutularındaki örtüşmeyi ölçmek için kullanılmaktadır. IoU değeri, denklem 13'de verilen formüle göre hesaplanmaktadır. Denklem 13'da, A; tahmin edilen sınıfın sınırlayıcı kutusunu, B; gerçek sınıfın sınırlayıcı kutusunu ifade etmektedir. IoU değerinin 0.5 ve üzeri olduğu durumlarda tahminin iyi olduğu, 1' e ne kadar yakınsa iyi sonuca ulaşıldığını belirtmektedir cite.

$$IoU = \frac{A \cap B}{A \cup B} \quad (13)$$

3. İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Teknolojinin ilerlemesi patolojik görüntülerin analizi ile hastalıkların tanı ve tedavisinde bilgisayar destekli yaklaşımlara olumlu katkılarda bulunmaktadır. Literatür çalışmaları incelendiğinde, farklı dokulara ait histopatolojik görüntüler üzerinde mitotik figürlerin tespiti, sayımı veya Ki67 PI hesaplanması gibi iki ana başlık altında çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Dolayısıyla bu bölümde literatür incelemeleri mitotik figürlerin tespiti ve sayımıyla ilgili çalışmalar ve Ki67 PI ile ilgili çalışmalar olmak üzere iki farklı başlıkta ele alınmaktadır.

3.1. Mitotik Figür Tespiti İle İlgili Çalışmalar

Mitotik figürlerin tespiti, sayımı patolog tarafından mikroskop kullanılarak x40 büyütmede gerçekleştirilen uzun ve zahmetli bir süreçtir. Bu manuel sürecin otomatikleştirilmesi adına ilk olarak Kaman ve arkadaşları tarafından çalışma yapılmıştır [112]. Çalışmalar öncelikle sınırlı sayıda ve özel olarak elde edilen veri kümeleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Meme kanserine ait histopatolojik görüntülerde mitotik figür tespiti amacıyla düzenlenen ICPR2012 [113] yarışması ve paylaşılan veri kümesi ile bu alanda çalışma sayısı büyük bir artış göstermiştir. Sonrasında AMIDA 2013 [114], ICPR2014 [115] ve TUPAC2016 [116] gibi veri kümelerinin paylaşıldığı yarışmalar da düzenlenerek çalışmalar devam etmiştir.

Mitotik figür tespiti çalışmalarının birçoğunun meme kanseri doku örneği görüntülerine yönelik olduğu görülmektedir. Çalışmaların bu alanda yoğunlaşmasında meme dokusu ile ilgili açık veri kümesinin mevcut olması, yaygın bir kanser türü olması ve bu alanda yarışmaların düzenleniyor olması gibi sebepler yer almaktadır.

Geleneksel görüntü işleme teknikleri (renk, şekil, doku, istatistiksel) ve makine öğrenimi algoritmalarından faydalanılarak mitotik figür tespit çalışmaları yapılmıştır. Christoph ve diğerleri, meme kanserinde otomatik mitotik figür tespiti için hiyerarşik bir yaklaşım önermiştir. Önerilen yaklaşım, aday hücrelerin segmentasyonu ve ardından mitotik ve mitotik

olmayan figürlerin sınıflandırılmasını içermektedir. Sınıflandırma yapılırken nesnenin şekil, doku ve yoğunluk özellikleri ile destek vektör makinaları (SVM, Support Vector Machines) sınıflandırıcı algoritması kullanılmaktadır. Değerlendirme işlemi ICPR2012 veri kümesi üzerinde gerçekleştirilmiş olup önerilen yöntemde %70 başarı elde edilmiştir [117].

Khan ve diğerleri, meme kanseri histolojik görüntülerinde mitotik figür tespiti için istatistiksel bir yöntem önermişlerdir. Önerilen yöntem, mitotik ve mitotik olmayan figürler arasındaki piksel yoğunluklarını Gamma-Gaussian karışım modeli kullanarak tespit etmektedir. Görüntü yoğunluklarına bakıldığında, mitotik figürlerin Gamma dağılımı ile iyi eşleştiği, mitotik olmayan figürlerin ise Gaussian dağılımı ile iyi eşleştiği görülmüştür. Deneysel sonuçlar, ICPR2012 veri kümesi üzerinde yanlış pozitiflerin sayısını azaltarak %0.82 duyarlılık değeri elde etmişlerdir [118].

Irshad Humayun, meme kanseri histolojik görüntülerinde mitotik figür tespiti için iki aşamalı bir yöntem önermiştir. İlk aşamada, Laplacian of Gaussian (LoG), eşikleme, morfoloji ve aktif kontur modeli kullanılarak aday hücreler tespit edilir. Her aday hücre için morfolojik, doku ve istatistiksel özellikler de dahil olmak üzere toplam 143 özellik çıkarılır. Bu özellikler, mitotik figürleri tespit etmek için bir karar ağacı sınıflandırıcısı kullanılarak sınıflandırılır. Önerilen yöntem, ICPR 2012 veri kümesi üzerinde değerlendirilmiş ve Aperio görüntülerinde %70 kesinlik ve %72 F1-skor elde edilirken, Hamamatsu görüntülerinde %56 kesinlik ve %63 F1-skor elde edilmiştir [119].

F. Boray Tek, mitotik figür tespitinde kırmızı, yeşil ve mavi kanal istatistiklerine dayanan renk tabanlı özelliklerin yanı sıra, sınıflandırıcı olarak tekil ve kademeli Adaboost algoritmalarını karşılaştıran bir yöntem önermiştir. Önerilen yöntem, aynı özelliklerle tekil Adaboost sınıflandırıcılarının birleşimini ve kademeli Adaboost'ların birleşimini sınıflandırıcı olarak karşılaştırmıştır. Değerlendirme, ICPR2012 veri kümesi üzerinde gerçekleştirilmiş olup, en yüksek duyarlılık, kesinlik ve F-skor değerleri sırasıyla %54, %62.7 ve %58 ile kademeli Adaboost kullanılarak elde edilmiştir [120].

Tashk ve diğerleri, 2013 yılındaki çalışmalarında, mitotik figür içeren bölgelerden piksel tabanlı özellikler ve renk bilgisine dayalı istatistiksel bir yaklaşım kullanarak mitotik

figür tespiti için SVM tabanlı bir yöntem önermişlerdir. Önerilen yöntem, mitotik ve mitotik olmayan figürlerin yanlış sınıflandırılmasını önlemek için dönme ve renk seviyesi değişikliklerine karşı dayanıklı doku özellikleri çıkarmak için nesne tabanlı tamamlanmış yerel ikili desen (CLBP, Complete Local Binary Pattern) algoritmasını sunmuşlardır. Bu yöntem, ICPR 2012 veri kümesi üzerinde değerlendirildiğinde Aperio tarayıcı görüntülerinde %70,94 F1-skor ve Hamamatsu görüntüleri için %70,11 F1-skor elde etmektedir [121]. Aynı araştırmacılar, 2013 yılındaki çalışmalarına ek olarak 2015 yılında CLBP özelliğine ilave olarak istatistiksel moment entropisi ve sertlik matrisi özelliklerini de dahil etmişlerdir. Ayrıca, sınıflandırma aşamasında hem non-lineer bir radyal taban fonksiyonu olan RBF hem de rastgele orman sınıflandırıcısı (RF, Random Forest) algoritmasını karşılaştırmak amacıyla kullanmışlardır. Değerlendirme, ICPR 2012 veri kümesinde Aperio tarayıcı görüntüleri için %0,82 F1-skor ve Hamamatsu görüntüleri için %0,93 F1-skor elde etmiştir [122].

Beevi ve diğerleri, meme histopatoloji görüntülerinde mitotik figürlerin bölünmesi ve sınıflandırılması için lokalize aktif kontur modeli ve RKS sınıflandırıcılarına dayalı bütünleşik bir yöntem önermişlerdir. Bu yöntem, daha az özellik kullanarak non-lineer verileri sınıflandırabilen Random Kitchen Sink algoritması ile yanlış pozitiflerin azaltılmasını ve sınıflandırma performansının artırılmasını amaçlamaktadır. Önerilen yöntem, ICPR 2014 veri kümesi üzerinde test edilmiş ve %95 duyarlılık, %98 kesinlik ve %96 F1-skoru elde etmiştir [123].

Nateghi ve diğerleri, mitotik figürleri belirlemek amacıyla Maximized Inter-class Weighted Mean adını verdikleri bir yöntem geliştirmiştir. Bu önerilen yöntem, gradyan iniş algoritmasını kullanarak mitotik olmayan figürleri en aza indirmek için bir maliyet fonksiyonu kullanır ve aday hücre sayısını azaltarak mitotik figür tespit doğruluğunu artırır. Eleme edilmemiş aday hücreler, renk, doku ve şekil tabanlı özellikler kullanılarak sınıflandırılır, bu sınıflandırma SVM sınıflandırıcısı ile gerçekleştirilir. Değerlendirme süreci, ICPR2012, ICPR2014 ve AMIDA13 veri setleri üzerinde gerçekleştirilmiş ve sırasıyla %88.4, %75.3 ve %83.7 F1-skor değerleri elde edilmiştir [124].

Mahmood ve diğeri, meme histopatoloji görüntülerinde mitotik figürlerin bölümlenmesi ve sınıflandırılması için istatistiksel, şekil ve renk tabanlı özelliklerinin kombinasyonu ve sınıflandırmak için SVM algoritmasını önermişlerdir. Önerilen yöntem, ICPR2012 veri kümesi üzerinde test edilerek 0.8 kesinlik, 0.9 duyarlılık ve 0.85 F1-skor değeri ile mitotik figürün tespitini gerçekleştirmişlerdir [125].

Maroof ve diğeri, mitotik figür tespiti için renk, morfolojik ve doku özelliklerini birleştiren bir hibrit özellik uzayı önermiştir. RGB meme dokusu histopatolojik görüntüler üzerinde, renk kanallarının seçimi ve ardından hem dokusal hem de morfolojik özelliklerle birleştirilmesinin daha iyi bir sınıflandırma performansı sağladığı gözlemlenmiştir. Bu özellik uzayı oluşturulduktan sonra, SVM ve RF algoritmaları kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, SVM sınıflandırıcısının RF'den daha iyi performans gösterdiğini göstermiştir. Önerilen yöntem, SVM sınıflandırıcı kullanılarak ICPR2014 veri kümesi üzerinde test edilmiş ve %72.07 F1-skoru elde etmiştir [126]

Derin öğrenme algoritmalarının mitotik figür tespit çalışmalarında uygulanması hem özellik çıkarımı hem de sınıflandırma adımlarını beraber yaparak süreç tamamlamasının yanı sıra öğrenme anlamında da başarılı sonuçlar üretmesi ile beraber derin öğrenmenin bu alandaki kullanımını da artmıştır [86]. Ciresan ve diğeri tarafından sunulan ilk çalışmalardan biri, meme histopatoloji görüntülerindeki mitotik figürleri tespit etmek için RGB piksel tabanlı bir yaklaşım ve derin öğrenme yöntemini içermektedir. Önerilen yöntem, her pikseli RGB görüntüsü üzerinde mitotik veya mitotik olmayan bir sınıfa atayarak mitotik figürleri tespit etmektedir. ICPR2012 veri kümesi üzerinde gerçekleştirilen değerlendirme işlemi sonucunda %78 F1-skor ile başarılı bir şekilde mitotik figürleri tespit etmektedir [127].

Li ve diğeri tarafından geliştirilen DeepMitosis adlı sistem, mitotik figür tespiti için çok aşamalı bir derin öğrenme çerçevesini içermektedir. Önerilen yöntem, mitotik figürün merkez pikselinin işaretlenmesi ve işaretli alanlar üzerinde zayıf işaretli bölgelerin bilgisinide kullanmaktadır. Aynı zamanda yanlış pozitifleri azaltarak tespit başarı oranını artırmayı amaçlamaktadır. Değerlendirme, ICPR2012 ve ICPR2014 veri kümeleri üzerinde gerçekleştirilmiş olup sırasıyla %83.2 ve %43.7 F1-skorlarına ulaşılmıştır [128].

Cai ve diğeri, meme kanseri histoloji görüntülerinde mitotik figür tespiti için bölgesel evrişimli sinir ağı (RCNN, Region-based Convolutional Neural Networks) kullanmışlardır. RCNN modeli ince ayar (fine-tune) yapılarak ICPR2014 ve TUPAC2016 veri kümeleri üzerinde test edilmiştir. TUPAC 2016 veri kümesinde 0.76 kesinlik, 0.72 duyarlılık ve 0.736 F1-skoru elde edilirken, ICPR2014 veri kümesinde 0.53 kesinlik, 0.66 duyarlılık ve 0.585 F1-skoru elde edilmiştir [129].

Alom ve diğeri, "MitosisNet" adlı bir mitotik figür tespiti yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntem, mitotik figür içeren bölgeleri daha doğru bir şekilde belirlemek amacıyla bölütleme ve tespit modellerinin kullanıldığı derin öğrenme modeli (R2U-Net) ile birlikte sınıflandırma modelinin (IRRCNN, DCNN) uygulandığı üç farklı model içermektedir. MitosisNet modeli, ICPR2012, ICPR2014 ve Case Western Reserve Üniversitesi (CWRU) veri kümeleri üzerinde test edilmiştir. Önerilen yaklaşım, ICPR2012 veri kümesinde %87.8, ICPR2014 veri kümesinde %75.9 ve CWRU veri kümesinde %65 F1-skoru elde etmiştir [130].

Sebai Meriem ve diğeri, mitotik figür tespiti için zayıf açıklamalı veri kümelerinde mitotik figür algılama sorununa odaklanan bir yöntem önermişlerdir. Bu yöntem, iki farklı ağı kullanıldığı ve ardından ağırlık bilgilerinin aktarıldığı kısmen denetlenen bir yaklaşıma dayanmaktadır. Mitotik figürlerin tespit aşamasında, her iki ağı ürettiği bölgeleme sonuçlarını birleştirerek nihai sonuca ulaşılmaktadır. Önerilen yaklaşım, ICPR2012, ICPR2014 ve AMIDA13 veri kümeleri üzerinde test edilmiştir. Bu testler sonucunda, ICPR2012 veri kümesinde 0.788, ICPR2014 veri kümesinde 0.575 ve AMIDA13 veri kümesinde 0.698 F1-skorları elde edilmiştir [131].

Lu ve diğeri, mitotik figür tespitinde derin öğrenme yaklaşımlarını basamaklı bir şekilde kullanarak UNet tabanlı basamaklı CNN (UBCNN) yaklaşımını önermişlerdir. İlk olarak, UNet++ bölütlenme ağını kullanarak mitotik figürlerin adaylarını tespit etmektedir. Daha sonra, VNet ağı ile mitotik ve mitotik olmayan figürlerin kesin konumlarını belirler ve son olarak bir evrişimli sinir ağı ile ikili sınıflandırma yapar. Önerilen yöntem, ICPR2012 ve ICPR2014 veri kümeleri üzerinde test edilmiş, sırasıyla 0.831 ve 0.576 F1-skorları elde edilmiştir [132]

Sohail ve diğeri, mitotik figürlerin tespitinde "DHE-Mit-Classifer" adlı bir derin evrişimli sinir ağı tabanlı heterojen ensemble tekniği geliştirdiler. Geliştirilen yöntem, mitotik figürlerin yapısı, dokusu ve morfolojik özelliklerini yakalamak için beş farklı ESA tabanlı yöntemi içermektedir. Performans değerlendirmesi TUPAC2016 veri kümesi üzerinde yapılmış olup, 0.83 kesinlik, 0.71 duyarlılık ve 0.77 F1-skoru ile mitotik figür tespiti gerçekleştirilmiştir [133].

Mathew ve diğeri, mitotik figür tespiti konusundaki başlangıçtaki zorlukları ve eksiklikleri ele almak için bir yaklaşım getirmiş ve ardından bu yaklaşımı takiben ESA tabanlı bir yöntem önermiştir. Önerilen yöntem, ICPR2014 veri kümesindeki görüntülere uygulanan renk normalizasyon işlemi ve veri kümesinde sınırlı mitotik figür içeren görüntülerin eksikliği nedeniyle görüntü artırma işlemi içermiştir. Görüntü artırma işleminden sonra ESA tabanlı model kullanılarak eğitim gerçekleştirilmiş ve mitotik figürlerin tespiti sağlanmıştır. ICPR2014 veri kümesinde %58.56 kesinlik, %65.69 duyarlılık ve %61.91 F1-skoru elde edilmiştir [134].

Derin öğrenme yaklaşımı ile beraber geleneksel görüntü işleme tekniklerini birlikte kullanarak mitotik figür tespit çalışmaları da literatürde yer almaktadır. Wang ve diğeri, meme dokusuna ait patolojik görüntüdeki mitotik figür tespiti için geleneksel görüntü işleme teknikleri (morfolojik, istatistiksel ve dokusal) ile çıkarılan özellikler ve ESA ile elde edilen özelliklerin birleştirildiği basamaklı bir yaklaşım önermişlerdir. Burada iki farklı yöntemden amaçladıkları, geleneksel özellikler ile görüntülerin etki alanından ve etki alanından bağımsız olarak veri odaklı CNN modelinden yararlanmaktır. Değerlendirme işlemi ICPR2012 veri kümesi üzerinde 35 HPF alanı üzerinde gerçekleştirilmiş olup, 0.7345 F1-skoru ile mitotik figür tespiti gerçekleştirilmiştir [135].

Mahmood ve diğeri, mitotik figür tespiti için ESA tabanlı algoritmaların basamaklı bir şekilde kullanıldığı bir yöntem önermişlerdir. İlk aşamada Faster RCNN modelini kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlarda yanlış pozitiflerin sayısını azaltmak amacıyla, mitotik figürlerin şekil, doku ve renk özelliklerine dayalı işlemler gerçekleştirilmiştir. Ardından önceden eğitilmiş Resnet50 ve DenseNet201 ağ yapıları kullanılarak mitotik ve

mitotik olmayan figürleri sınıflandırmışlardır. Önerilen yöntem, ICPR2012, ICPR2014 ve TUPAC2016 veri kümelerinde test edilerek sırasıyla %0.858, %0.691 ve %0.642 F1-skorları ile mitotik figür tespitini gerçekleştirmiştir [136].

3.2. Ki67 Proliferasyon İndeksi ile İlgili Çalışmalar

Son yirmi yıl içinde Ki67-pozitif hücrelerin tanımlanması ve PI hesaplama üzerine birçok çalışma gerçekleştirilmiştir [137]. Dijital patolojinin yaygınlaşmasıyla bu alandaki çalışmaların sayısı belirgin bir şekilde artmıştır. Ancak, hücre bölütleme işlemi Ki67 problemi için hala zorlu bir görevdir. Bölütleme için çeşitli geleneksel görüntü işleme ve makine öğrenimi teknikleri önerilmiş olsa da [138, 139], bazı durumlarda yanlış hücreler gözlemlenebilmektedir [140].

Ki67 ile ilgili çalışmalarda öncelikle geleneksel görüntü işleme yöntemleri ve makine öğrenimi algoritmaları kullanılmıştır. Bu çalışmalar renk, şekil, doku ve istatistiksel özelliklerin analizi üzerine odaklanmıştır. Xing ve diğerleri, nöroendokrin tümörde otomatik Ki67 PI hesaplanması çalışmasında hücrelerin lokal özellikleri tabanlı bir yöntem önermişlerdir. Hücrelere ait dairesellik, eksen oranı, renk ortalaması, standart sapma, basıklık, kontrast, korelasyon ve homojenlik gibi özelliklerin çıkarımı sağlanmıştır. Sonrasında da Ki67-pozitif ya da Ki67-negatif sınıflaması için makine öğrenimi algoritmalarından olan destek vektör makineleri kullanılarak sınıflama işlemi gerçekleştirilmiştir. Önerilen yöntem, önceden etiketlenmiş Ki67-pozitif hücrelerin yer aldığı TMA veri kümesi üzerinde değerlendirilmiş ve %87.12 kesinlik ve %88.01 duyarlılık ile Ki67 PI skoru hesaplanmıştır [141].

Geread ve diğerleri, Ki67-pozitif hücrelerin tespiti için IHC görüntülerinden Lab renk uzayı bilgisi kullanmışlardır. Önerdikleri yöntemde, Lab renk uzayının "b" renk kanalının kahverengi tonlarını daha etkili bir şekilde ayırdığını göstermiştir. Bu renk bilgisini kullanarak altı farklı makine öğrenme sınıflandırıcısıyla performanslarını karşılaştırmışlardır. Bu altı sınıflandırma algoritması şunlardır: Naïve Bayes (NB), K-En Yakın Komşu (KNN), Lojistik Regresyon (LR), Stokastik Gradyan İniş (SGD), Destek Vektörü (SVM) ve Doğrusal

Destek Vektörü. Önerilen yöntem, Guelph Üniversitesi Ontario Veteriner Koleji'nden alınan 30 farklı köpek meme görüntüsü üzerinde test edilmiş ve Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücreleri %92.5 doğrulukla sınıflandırmışlardır [142].

Ko ve diğer araştırmacılar, meme dokusuna ait 15 tam slayt örneğinden elde edilen örnekler üzerinde Ki67 PI hesaplamak için bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem, görüntü iyileştirme işlemi, morfolojik operasyonlar ve renk tabanlı özellik bilgisini içermektedir. RGB ve HSI renk uzaylarını kullanarak R, G, B, H, S, I özellik vektörü oluşturulmuştur. Elde edilen özellik vektöründeki veriler, SVM algoritması kullanılarak Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücreler olarak sınıflandırılmıştır. Bu önerilen yöntem, %87,37 duyarlılık değeri ile Ki67 PI hesaplamıştır [143].

Nateghi ve diğerleri, lenf kanseri doku örneklerinin görüntülerinde Ki67 Proliferasyon İndeksi hesaplamak için geleneksel görüntü işleme yöntemleri ile denetimsiz öğrenmeyi içeren bir yöntem önermiştir. Önerilen yöntem, ön işleme, özellik çıkarma ve segmentasyon aşamalarını içermektedir. Görüntülerdeki renk temelli özellikler kullanılarak, k-ortalama kümeleme algoritması ile üç farklı bölgeye ayrılırlar. Daha sonra Ki67-pozitif hücreler, Ki67-negatif hücreler ve arka plan bu ayırım ile belirlenerek Ki67 Proliferasyon İndeksi hesaplanır. Bu yöntemin etkililiğini değerlendirmek amacıyla, Viyana Tıp Üniversitesi Patoloji Bölümü'nden elde edilen beş adet IHC boyalı lenfoma doku örneği kullanılmıştır. Sonuçlar, patologların değerlendirmeleri ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermiştir [144].

Son zamanlarda, Ki67 PI'nin hesaplanmasında segmentasyonu ve hesaplanması üzerine derin öğrenme algoritmalarının kullanımı, özellik çıkarımı ve sınıflandırma adımlarını bir araya getirerek süreci tamamlamasından dolayı kullanımı ve bu alanda yapılan çalışma sayısı da artarak devam etmektedir. Zhang ve diğerleri, pankreas NET görüntülerinde veri eksikliği veya sınırlı veri durumlarında çözüm sunmak amacıyla, çekirdek tanıma için derin öğrenmeye dayalı bir üretici çekişmeli alan uyarlama yöntemi önermiştir. Önerilen yöntemi, Florida Üniversitesi ve Colorado Üniversitesi Tıp Merkezlerinden elde edilen pankreas NET görüntü verileri üzerinde test etmişlerdir. Florida Üniversitesi'nden elde ettikleri x20

büyütmede 114 farklı hot spot bölgesi ve Colorado Üniversitesi'nden elde ettikleri x40 büyütmede 72 farklı hot spot bölgesi içeren veri kümesinde Ki67-pozitif hücrelerin tespiti için çalışma yürütmüşlerdir. Deney sonuçlarına göre, Florida Üniversitesi'nden elde edilen veri kümesinde %62,3'lük bir F1-skoru ile daha başarılı sonuçlar elde etmişlerdir [145].

Liu ve diğerleri, Pekin Üniversitesi Shenzhen Hastanesi'nden NET tanısı almış 12 hastanın verileri üzerinde, H&E ile boyanmış preparatları da kullanarak Ki67-pozitif hücreleri tahmin edebilen bir CNN tabanlı bir yöntem önermiştir. Bu yöntem, Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücrelerin yanı sıra arka plan görüntülerini kullanarak eğitilmiştir. Eğitilmiş model, H&E ile boyanmış görüntülerden IHC ile boyanmış görüntüler elde etmek için kullanılmış ve başarıyla Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücreleri arka plandan %93.71 doğrulukla ayırt etmiştir [146]. Swiderska ve diğerleri, arka plan görüntülerinin ayrılma problemi ele alınmış ve bu amaçla U-Net modeli kullanılmıştır. Önerilen yöntem, doku kesitlerinin kalitesine bağlı olarak oluşan istenmeyen sorunları (şekil bozuklukları, kırışıklıklar ve renk bozulmaları, vb.) gidermek amacıyla tasarlanmıştır. Değerlendirme, Varşova Askeri Tıp Enstitüsü'nün Patoloji Bölümü'nün arşivlerinden elde edilen 34 beyin tümörü örneği üzerinde gerçekleştirilmiş ve test veri kümesi üzerinde %90 başarı oranı elde etmişlerdir [147].

Vesterinen ve diğerleri, pankreas NET görüntülerinde derin öğrenme tabanlı otomatik Ki67 PI hesaplama yöntemi önermişlerdir. Bu yöntemde, ESA tabanlı modeli eğitmek için önceden etiketlenmiş Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücreleri kullanmışlardır. Daha sonra bu eğitilmiş modeli, Helsinki Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivlerinden alınan x20 büyütme oranındaki görüntüler üzerinde uygulamışlardır. Değerlendirme sonuçları, patologlar tarafından elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, Ki67 PI'nin tespitinde sınıf içi korelasyon katsayısının 0.89 olduğunu göstermiştir [148].

Ki67 ile ilgili çalışmalarda, geleneksel görüntü işleme tekniklerini ve derin öğrenme yaklaşımını bir arada kullanarak yapılan araştırmalar bulunmaktadır. Bu yöntemlerin birleştirilmesi, daha hassas ve etkili sonuçların elde edilmesini sağlayabilecektir. Lakshmi ve diğerleri, mesane kanseri veri kümesinde Ki67 PI hesaplama konusunda derin öğrenme temelli bir hibrit yaklaşım önermişlerdir. Bu yöntemde, bölütleme aşamasında ESA tabanlı

Mobile UNet algoritması ile birlikte Ki67 PI hesaplamasında Blob algoritması kullanılmıştır. Önerilen yöntem, Kasturba Tıp Fakültesi'nin Patoloji Bölümü'nden mesane kanseri tanısı almış hastalardan alınan IHC boyalı X40 büyütmedeki 80 hot spot görüntü üzerinde test edilmiştir. Ki67 PI hesaplaması patolojik verileri ile karşılaştırıldığında, önerilen yöntem 0.92 F1 skoruyla başarılı bir şekilde hesapladığını göstermiştir [149].

Fulawka ve diğerleri, meme dokusu IHC görüntülerinde Ki67 PI hesaplamak için ESA tabanlı ve aynı zamanda geleneksel görüntü işleme tekniklerini bölütleme aşamasında kullanan bir yöntem önermişlerdir. Bu yöntem, Wrocław Tıp Üniversitesi'nden alınan meme dokusu görüntülerinde test edilmiştir. Önerilen yöntem, farklı hiperparametrelerle deneme sonuçları üretmiş ve %89 F1 skoruyla en iyi Ki67 PI hesaplamasını sağlamıştır [150].

Lee ve diğerleri, Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücreleri tanımlamak ve saymak için bir Mask R-CNN sınıflandırıcı kullanmıştır. Bu süreci otomatikleştirmek amacıyla, slayt görüntülerindeki ilgili alanların seçilmesini sağlamak için tam slayt görüntüler üzerinde Ölçekle Değişmez Özellik Dönüşümü (SIFT, Scale-Invariant Feature Transform) ve bir ESA tabanlı model kullanmışlardır [151]. Xie ve diğerleri de SIFT yöntemini piramit model ile birleştirerek, meme kanseri tanısını otomatik olarak belirleme ve Ki67 PI hesaplama amacıyla yapay zeka tabanlı bir sistem geliştirmişlerdir [152]. SIFT algoritmasının, döndürme, öteleme, ölçekleme ve doğrusal yoğunluk gibi değişikliklere karşı sağlam ve değişmez özellikleri tanıyabilme avantajlarından faydalanmışlardır [151, 152].

4. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, NET tanısı konulan hastaların preparatlarından oluşan veri kümesi kullanılarak yürütülmüştür. NET derecelendirme işlemi preparatlardaki mitotik figürlerin sayısı ve Ki67 PI bağlı olarak belirlenmektedir. Bu çalışmada mitotik figürlerin belirlenmesinde nesne tespitinde yaygın olarak kullanılan "YOLOv5" modeli ile "Transformer" yapısı birleştirilerek "YOLOv5-Transformer" modeli sunulmuştur. Ki67 PI hesaplanmasında geleneksel görüntü işleme teknikleri ve medikal görüntülerde bölütleme amacıyla yaygın olarak kullanılan "U-Net" algoritması kullanılarak hibrit bir yöntem kullanılmıştır.

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (No. 16969557-1579) tarafından onaylanmıştır. Ocak 2010 ile Ekim 2020 tarihleri arasında NET tanısı konulan hastalardan elde edilen veriler kullanılmıştır. Veri elde etme süreci uzman bir patolog tarafından yönlendirilmiş ve işlemler aşama aşama planlanmıştır.

İlk olarak, etik kurul raporunda belirtilen tarih aralığında NET tanısı konulan hastalara ait preparatların dosya arşiv kayıtları elde edilmiştir. Bu preparatlardan alınan veriler içerisinde hastalara özgü herhangi bir özel bilgi toplanmamış, sadece preparat numarası, yıl, alındığı doku bilgisi (vb.) gibi temel bilgiler kaydedilmiştir.

Bilgisayar kayıtları aracılığı ile dosya arşivinden ilgili preparatların bulunması işlemi gerçekleştirilmiştir. Preparatlardan görüntü elde etmek için uzman bir patologun önerileri ve çeşitli araştırmalar göz önüne alınmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Laboratuvarında yer alan Olympus SC50 mikroskop kullanılarak görüntüleme işlemi yapılması ve bu görüntülerin bilgisayara aktarılarak kaydedilmesi yöntemi benimsenmiştir. Mikroskop ve preparat görselleri Şekil 4.1'de verilmiştir.



(a) Preparat



(b) Mikroskop

Şekil 4.1 Çalışılan a) preparat ve b) mikroskop görselleri

4.1. Mitotik Figür Tespiti

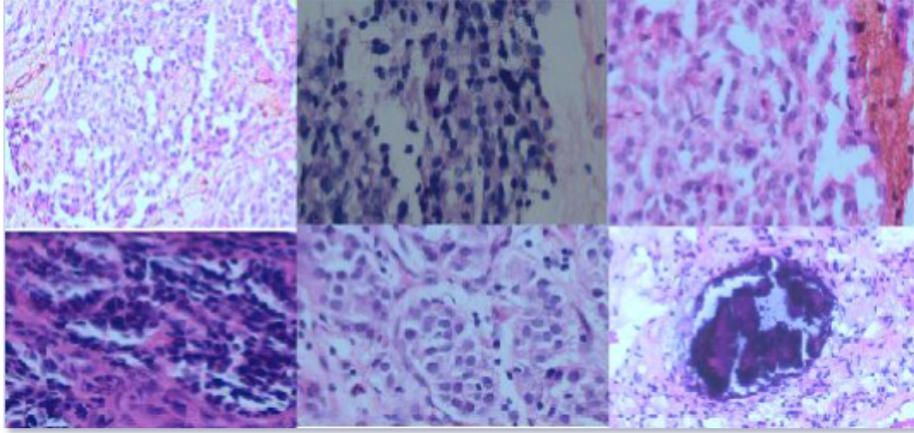
Mitotik figürlerin değerlendirilmesi sürecinde kontrolsüz bölünme gösteren hücrelerin sayısının artması, hastalığın ilerlemesiyle doğru orantılıdır. Kontrolsüz bölünme gösteren mitotik figür sayısı, hastalığın şiddeti hakkında bilgi sağlar. Bu bağlamda, NET derecelendirmesi, 10 HPF'de hesaplanan mitotik figür sayısı ile DSÖ standardı temel alınarak belirlenmektedir. Mitotik figür tespiti; iki başlık üzerinde ele alınmıştır. İlk bölümde veri kümesinin oluşturulması ve veriye ait özellikler verilmiştir. İkinci bölümde; önerilen yaklaşım ile ilgili detaylar ve kullanılan parametreler anlatılmıştır.

4.1.1. Veri Kümesi Oluşturma

Preparatlar üzerinde $\times 20$ büyütmede 1 adet genel görüntü ve bununla beraber $\times 40$ büyütmede her preparat üzerindeki mitotik figürlerin daha yoğun olduğu (High Power Field, HPF) 10 adet farklı görüntü alınmıştır. Mikroskop altındaki preparat incelenirken ortaya çıkan görüntüdeki mitotik figürlerin tespiti, mitotik figür kararının verilmesi ve görüntünün

bu araştırma için kullanılabilirliğinin tayin edilmesi uzman patoloğun görüşleri baz alınarak yapılmıştır.

Veriler yıllara, alınan dokulara göre kategorilere ayrılmış ve kaydedilmiştir. Bu dokular arasında karaciğer, pankreas, mide, kolon, lenf düğümü, prostat, akciğer, ince bağırsak, beyin, dudak, safra kesesi, meme, apendiks, bronkus (bronş), kemik gibi dokuların örnekleri yer almıştır. Bu dokulara ait bazı örnek görüntüler Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 Veri kümesindeki dokulara ait görüntüler

Uzman patolog tarafından tanımlanan mitotik figürlerin görüntülerini etiketlemek için belirli bir süreç izlenmektedir. İlgili görüntü öncelikle bir girdi olarak alınmakta ve etiketlenmektedir. Etiketleme süreci tamamlandığında bir çıktı oluşturulmaktadır. Oluşturulan bu çıktıda girdi görüntüsünün etiketlenmesi ile ilgili bilgileri içermektedir. Bu bilgiler daha sonra model tarafından işlenmek üzere çeşitli formatlarda saklanmaktadır. Bu amaçla etiketleme araçları ile oluşturulan standart formatlar bulunmaktadır.

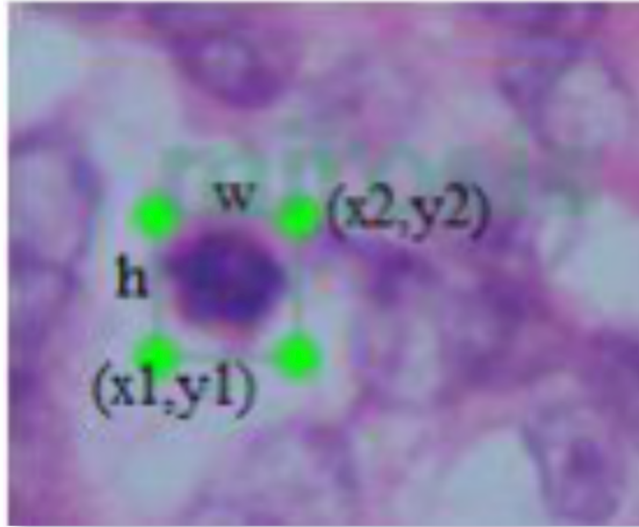
Görüntü etiketleme çıktı formatını belirlerken, kullanılacak veri kümesi için en uygun sınırlayıcı kutu biçimini seçmek önemli olmaktadır. Mitotik figür içeren görüntülerin etiketlenmesi sırasında dikdörtgen biçimindeki sınırlayıcı kutu tercih edilmektedir. Bu tercihin başlıca sebepleri;

- Mitotik figürlerin farklı şekillere sahip olması (elips, uzun, çiçek, ayrışan vb.)

- Tespit aşamasında doğruluk sağlamak için tek bir uygun formun kullanılması
- Mitotik figür tespit yarışmalarında yaygın olarak tercih edilmesi (örneğin ICPR)
- Sınırların daha iyi çevrelenmesi

Görüntü etiketleme işlemi için dikdörtgen şeklindeki sınırlayıcı kutular ile birlikte YOLO çıktı formatı tercih edilmiştir. Etiketlenen mitotik figür üzerinde çizilen sınırlayıcı kutunun koordinat bilgileri Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Dikdörtgen sınırlayıcı kutunun bilgileri;

- $(x1, y1)$ ve $(x2, y2)$ koordinatları, düzlem üzerinde konum bilgilerini temsil etmektedir.
- w , kutunun genişliğini ifade etmektedir.
- h , kutunun yüksekliğini temsil etmektedir.

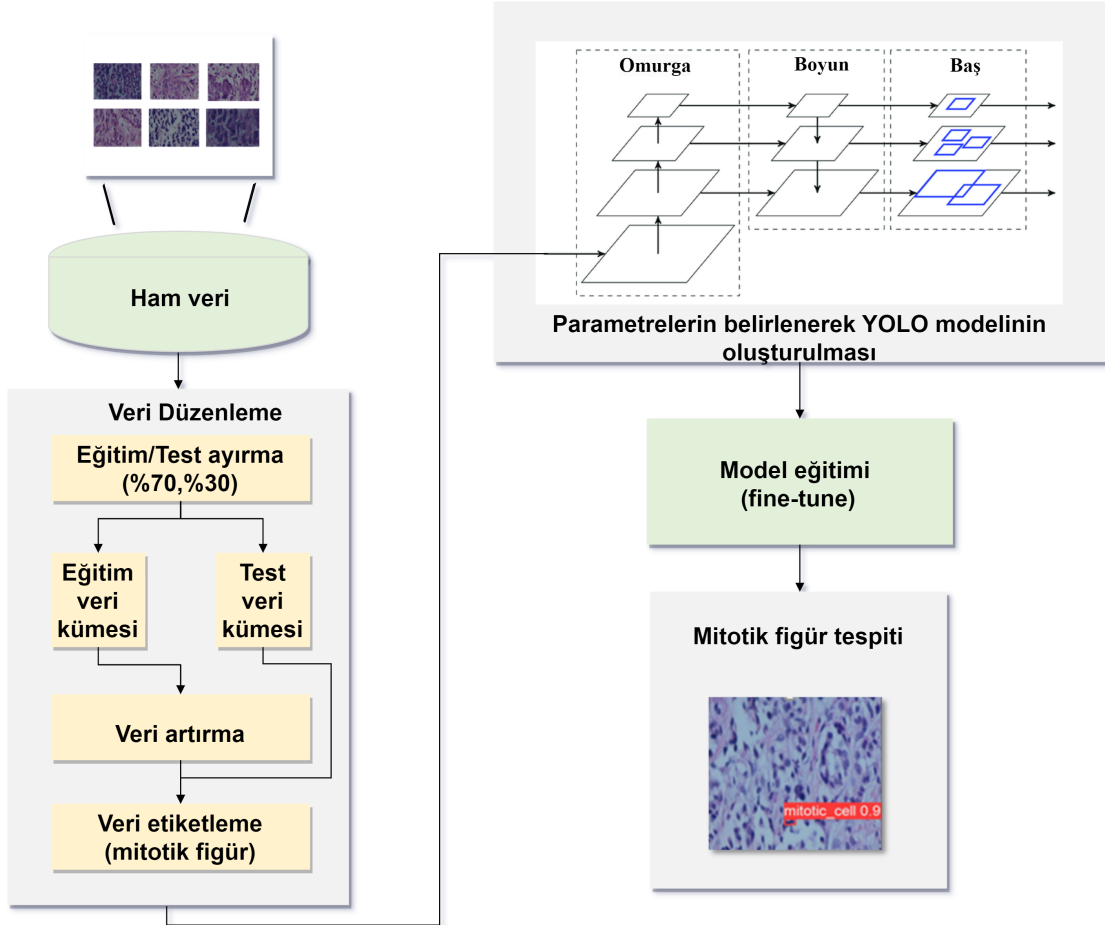


Şekil 4.3 Mitotik figür içeren hücrenin sınırlayıcı kutu içerisinde koordinat bilgileri ile gösterimi

4.1.2. Önerilen Yaklaşım

NET görüntülerinde mitotik figürlerin tespiti için önerilen yöntemin adımları Şekil 4.4'te sunulmuştur. İlk olarak veri kümesindeki görüntüler analiz sürecinde kullanılmak üzere test

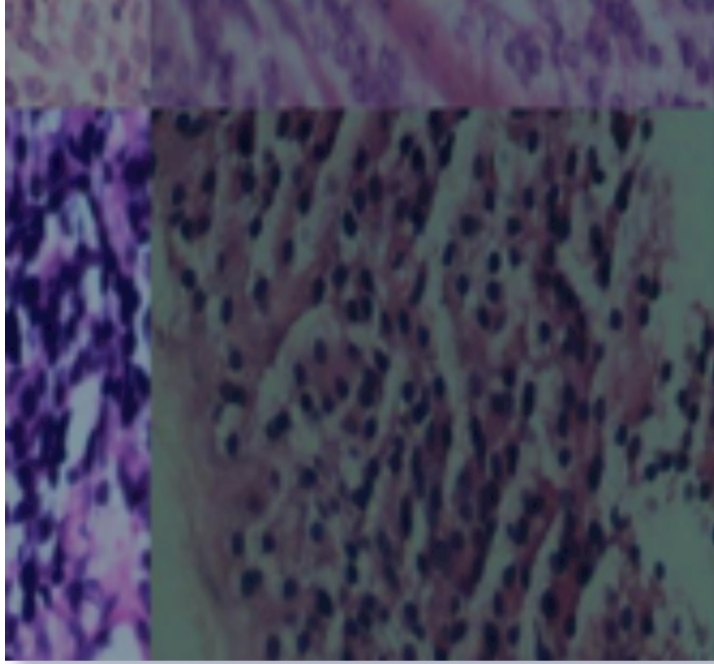
ve eğitim kümelerine ayrılmıştır. Bu ayırma işlemi sırasında görüntülerin %70'i eğitim verisi olarak, geriye kalan %30'u test verisi olarak kullanılmıştır. Bu ayırmanın yapılması, modelin eğitilmesi ve performansının değerlendirilmesi için düşünülmüş ve gerekli görülmüştür.



Şekil 4.4 Mitotik figür tespit süreci

Veri kümesini zenginleştirmek amacıyla, genellikle rastlanabilecek farklı senaryoları içerecek şekilde görüntülere veri artırma işlemi uygulanmıştır. Parlaklık, kontrast, döndürme ve yansıtma gibi yaygın olarak kullanılan veri artırma teknikleri seçilmiştir. Ayrıca, rastgele genişlik ve yüksekliğe sahip dört görüntünün birleştirildiği mozaik veri artırma tekniği de uygulanmıştır. Bu teknik farklı görüntüleri birleştirerek ve içerdikleri nesne sayısını değiştirerek veri kümesini çeşitlendirmeye yardımcı olmuştur. Mozaik veri artırma tekniği ile ilgili bir örnek Şekil 4.5'te gösterilmiştir. Veri artırma teknikleri sayesinde örnekleme sayısı

574'ten 6314'e çıkarılmış ve sonucunu etkilememesi adına bu veri artırma işlemi yalnızca eğitim veri kümesi için uygulanmıştır.



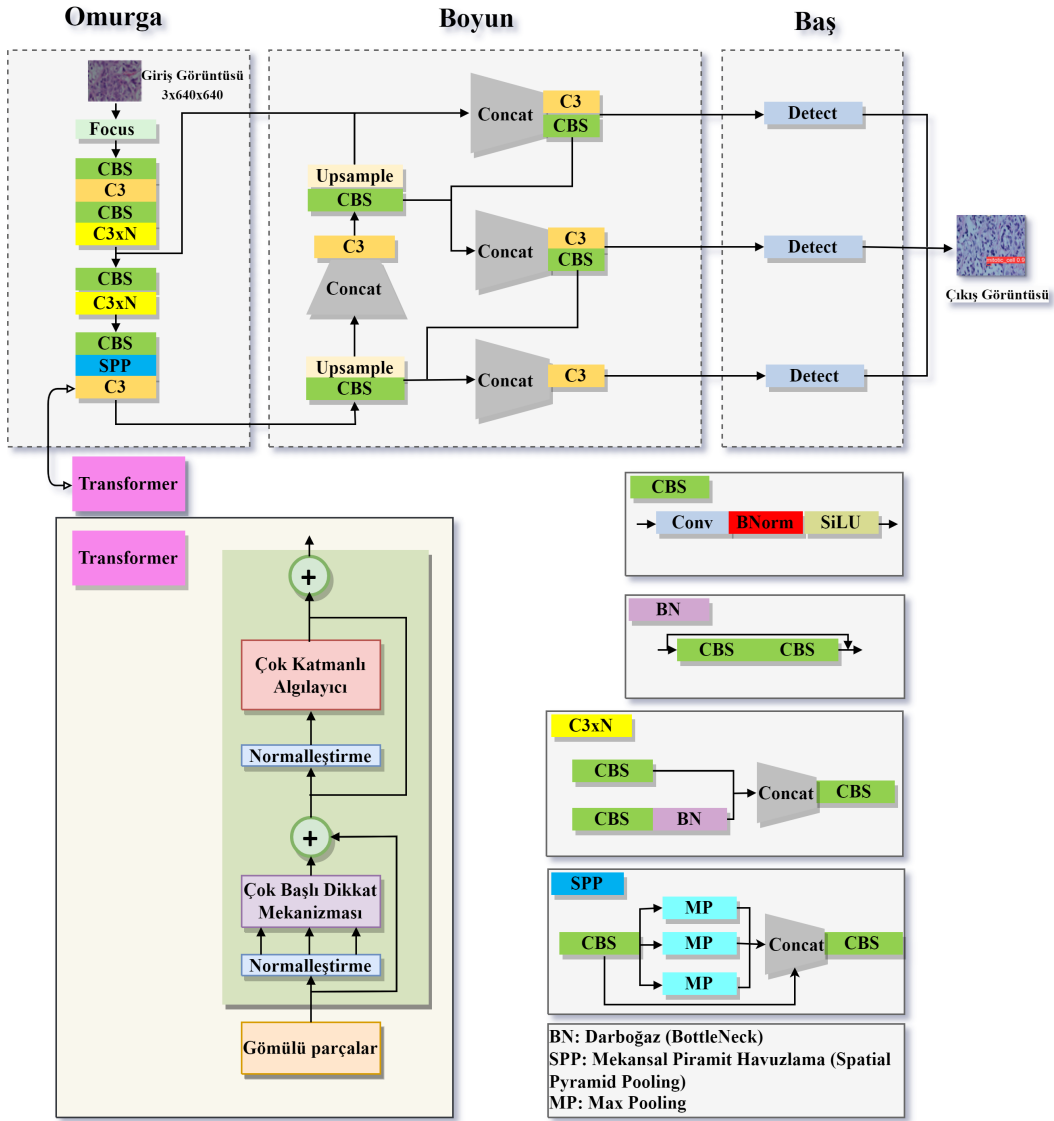
Şekil 4.5 Mozaik yöntemi ile veri arttırımı

Veri arttırım işleminden sonra tüm görüntüler patolog yardımıyla etiketlenmiştir. Nesnelere tespit etmek için "LabelImg" adlı bir sınırlayıcı kutu etiketleme aracı kullanılmıştır. Etiketleme süreci, görüntüde bulunan mitotik figürleri tanımlamayı içermektedir. Bu işlem modelin öğrenme süreci sırasında hangi nesnelere tanınması gerektiğini anlamasına yardımcı olmuştur. Elde edilen etiketli eğitim verileri belirli hiperparametrelerle yapılandırılmış bir YOLO nesne tespiti modeli için kullanılmıştır. Bu model, mitotik figürleri tespit etmek üzere eğitilmiştir. Son olarak eğitilen model test verilerine uygulanmış ve elde edilen sonuçlar gözlemlenmiştir. Test verileri kullanılarak modelin performansı değerlendirilmiş ve mitotik figürlerin tespitinin doğruluğu, duyarlılığı ve F1 skoru gibi metriklerle ölçülmüştür. Bu aşamalardan sonra modelin mitotik figürleri başarılı bir şekilde tespit edip-etmediği ve performansı değerlendirilmiştir.

Modelleme süreci, "PyTorch" çerçevesi kullanılarak "Google Colab" üzerinde bir "Jupyter" not defteri içinde gerçekleştirilmiştir. Kullanılan bilgisayar özellikleri şöyle olmuştur: Intel(R) Core(TM) i7-4700MQ işlemci, 12 GB bellek ve Tesla T4 GPU.

Eğitimde "small" olarak adlandırılan "YOLOv5s" alt modeli kullanılmıştır. YOLOv5 modeli üç ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar; ana yapı (backbone), boyun (neck) ve baş (head) olmaktadır. Giriş görüntüsü ana yapıda özellik çıkarma işlemine tabi tutulmaktadır. Ana yapı ağı, görüntünün özelliklerini üreten evrimsel sinir ağı olmaktadır. Boyun ağı, alttan üste karmaşık görüntü özelliklerini toplamaktadır. Çıkış özellik haritası baş ağına iletilmektedir. Baş ağı, nesnenin konumunu ve özelliklerini belirlemede kullanılmaktadır. Baş kısmındaki tek seviye nesne tespitleri sınıf olasılıklarına dayalı yoğun tahmin sonuçları üretmektedir. Nesne doğruluk puanları içeren sınırlayıcı kutu tahminleri kullanılarak çıktı vektörü oluşturulmaktadır. Bu üç ana bölümün içeriğini oluşturmak için kullanılan modüllerin detaylı gösterimi ikinci bölümde Şekil 2.13'te verilmiştir.

Patolojik görüntülerdeki mitotik figürleri tanımak, özellikle hücrelerin benzer boyut ve şekillere sahip olduğu durumlarda zorlu bir görev olmaktadır. YOLOv5 modeli, temel renk ve dokusal özelliklerin yanı sıra kenar bilgileri için kullanılan bir dizi özellikleri tanımaktadır. Ancak, son dönemde nesnelere tanımak için temel özellikler yerine, görüntüyü bir bütün olarak ele alan "Transformer" yapıları daha yaygın hale gelmiştir. Görüntülerin farklı özelliklerine odaklanmak için Transformer yapıları kullanılmaktadır. Transformer yapısı ile nesnelere tespitinde önemli yerel bilgiler, farklı bölgelerden gelen bilgilerle birleştirilerek genel bir anlayış elde etmek için kullanılmaktadır. Böylece aynı nesne üzerindeki farklı özellikler bir araya getirilerek, nesnenin daha bütünsel bir tanımı yapılabilmektedir. Ayrıca giriş verileri ana yapı ağına iletilirken, özellik haritasına mekansal bir kodlama eklenerek bilgilerin daha iyi işlenmesi sağlanabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, YOLOv5 modeli ile birlikte YOLOv5 modeline "Transformer" modülü de eklemiştir. Şekil 4.6'da, YOLOv5'in yapısı ve YOLOv5-Transformer modeli gösterilmiştir. Mitotik figür görüntülerinin genel bilgisine dayanarak, YOLOv5'in ana yapısının son katmanındaki evrim blokları ve modülleri bir transformer kodlayıcı ile değiştirilmiştir.



Şekil 4.6 Mitotik figür tespitinde önerilen model

Bu değişiklik sayesinde mitotik figür içeren görüntülerin özelliklerini daha etkili bir şekilde keşfetmek amacıyla kendinden dikkat mekanizması kullanılmıştır.

Sonuç olarak, YOLOv5 ve YOLOv5-Transformer modelleri, nesne tespiti alanında farklı yaklaşımlara sahip olmaktadır. YOLOv5, temel özelliklere dayalı olarak nesnelere ayırt etme konusunda hızlı ve etkilidir. Öte yandan, YOLOv5-Transformer modeli, tüm görüntüyü bir bütün olarak ele alarak daha genel bir izlenim elde etmeye odaklanmaktadır. Bu iki farklı yaklaşımın mitotik figürleri tespit etme konusundaki performansını karşılaştırarak hangi

modelin daha etkili olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.

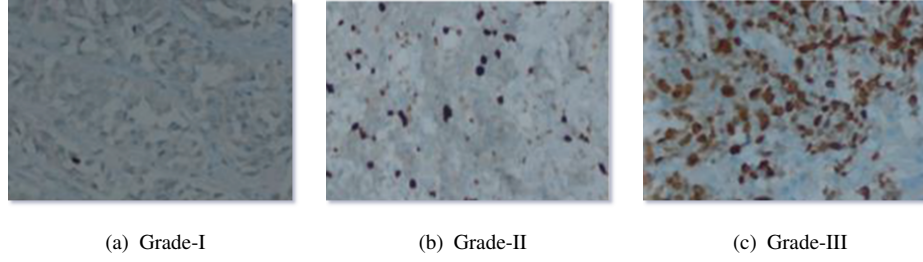
Her iki model içinde kullanılan deneysel hiperparametreler; yığın boyutu (batch size): 16, giriş görüntüsünün boyutu (input image size): 640x640, öğrenme oranı (learning rate): 0.001, iterasyon: 700, momentum: 0.93, optimizasyon algoritması: Adam olarak belirlenmiştir. Kayıp fonksiyonu olarak da "IoU Loss" yöntemi kullanılmıştır.

4.2. Ki67 Proliferasyon İndeksinin Hesaplanması

Ki67 PI, hücre farklılaşması ve hücre bölünmesi arasındaki dengesizliğin bir göstergesidir. Bu bağlamda, Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücrelerin tespiti ve sonrasında PI hesaplanması ile DSÖ standardına göre NET derecelendirme işlemi yapılır. Ki67 PI hesaplama işlemi iki alt başlık üzerinde ele alınmıştır. İlk bölümde veri kümesinin oluşturulması ve veriye ait özellikler verilmiştir. İkinci bölümde önerilen yaklaşım ile ilgili detaylar ve kullanılan parametreler anlatılmıştır.

4.2.1. Veri Kümesi Oluşturma

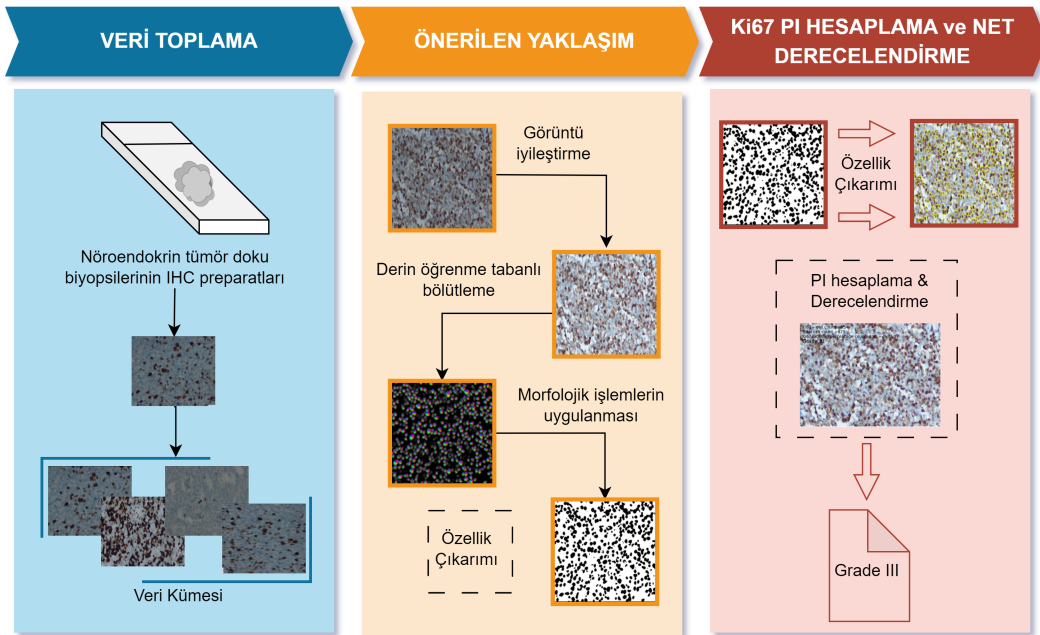
Preparatlar üzerinde $\times 40$ büyütmede "IHC" ile boyalı ve belirlenmiş "hot spot" (sıcak nokta) görüntü alınmıştır. Mikroskop altında preparat incelenirken ortaya çıkan görüntüdeki hot spot alanların karar verilmesi ve görüntünün söz konusu bu araştırma için kullanılabilirliğinin tayin edilmesi uzman patoloğun görüşleri baz alınarak yapılmıştır. Veriler yıllara ve alınan dokulara göre sınıflandırılarak kaydedilmiştir. Bu veriler arasında karaciğer, pankreas, mide, kolon, lenf düğümü, prostat, akciğer, ince bağırsak, beyin, dudak, safra kesesi, meme, apendiks, bronkus (bronş) ve kemik gibi çeşitli dokulardan alınan örnekler yer almıştır. Toplamda 75 farklı hastaya ait hot spot alanları kaydedilmiş olup bu görüntülerin boyutları 1920x1080 piksel olmuştur. Kaydedilen veri kümesi; DSÖ tarafından belirlenen NET derecelendirme standardına göre yaklaşık olarak %46 Grade-I, %32 Grade-II ve %22 Grade-III derecelerinden oluşmuştur. Üç farklı NET sınıfına ait PI dağılımına ait örnekler Şekil 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.7 Veri kümesindeki DSÖ standartlarına göre sınıflandırılmış Ki-67 PI derecelendirme görüntülerinin örnekleri a) Grade-I b) Grade-II c) Grade-III

4.2.2. Önerilen Yaklaşım

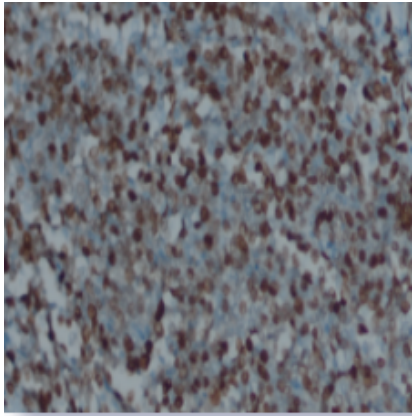
NET görüntülerinde "Ki67 PI"ın doğru bir şekilde hesaplanması ve derecelendirilmesi için geleneksel görüntü işleme teknikleri ve derin öğrenme tabanlı olan U-Net algoritmasını içeren hibrit bir yaklaşım önerilmiştir. Önerilen yaklaşımın adımları Şekil 4.8’de açıklanmıştır.



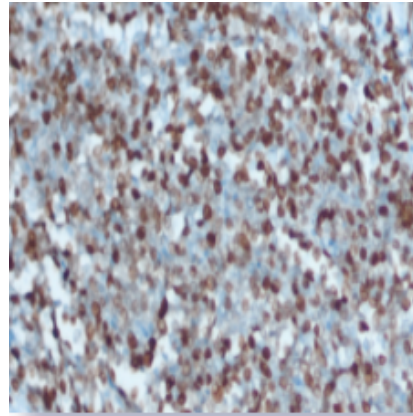
Şekil 4.8 Ki-67 PI sayımı ve NET derecelendirmesinin akış diyagramı

Önerilen yaklaşım doğrultusunda, başlangıçta veri kümesindeki görüntülerin orijinal boyutları 1920x1080’dir. Bu büyük boyutlu görüntülerle çalışmanın hem donanım hem de zaman açısından dezavantajlı olduğu göz önüne alınarak U-Net modelinin giriş boyutları

da olan 512x512 piksel olacak şekilde yeniden düzenlenmiştir. Görüntüler üzerindeki gürültüleri azaltmak için ön işleme adımı uygulanmıştır. Gürültülerin giderilmesi, bölütleme ve sonraki aşamalarda elde edilen sonuçların güvenilirliği ve optimize edilmesi açısından son derece kritik olmuştur. Görünürlüğü artırmak için kontrast ve renk yoğunluğu ayarları yapılmış, ekipman kaynaklı faktörlerden kaynaklanan artefaktları azaltmak için gürültü azaltma teknikleri kullanılmıştır. Bu hedef doğrultusunda, ilk aşamada Gauss filtreleme kullanılmaktadır. Gauss fonksiyonu, bir pikselin çevresindeki piksellerin ağırlıklı ortalamasını alarak gürültüyü azaltır. Bu yöntem, görüntüde daha yumuşak geçişler elde edilmesine yardımcı olur. Daha sonra, filtrelenmiş görüntü üzerinde otomatik parlaklık ve kontrast ayarlaması için histogram bilgisinden faydalanılır. Histogram üzerinde kümülatif bir dağılım hesaplanarak %2 değerinden daha az olan noktalar belirlenir. Bu noktalar histogramın sağ ve sol tarafından kesilir. Bu sayede minimum ve maksimum aralıkları belirlemiş oluruz. Buradaki amaç kırpmadan sonra görüntünün farklı olan bölgelerinin daha belirgin hale gelmesidir. Uygulanan görüntü iyileştirmenin bir örneği Şekil 4.9'da verilmiştir.



(a) Orijinal görüntü

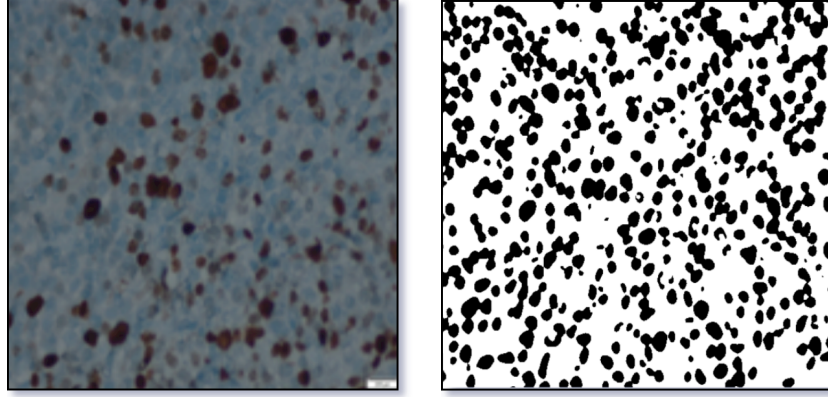


(b) İyileştirilmiş görüntü

Şekil 4.9 Görüntü iyileştirmenin uygulanması a) Orijinal görüntü b) İyileştirilmiş görüntü

Görüntü iyileştirme adımından sonra hücrelerin arka planlarından ayrılmasını sağlamak amacıyla derin öğrenme tabanlı bir görüntü bölütleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Bölütleme işleminde U-Net algoritması kullanılmış ve ilgili hiperparametreler şu şekilde olmuştur;

input size: 512x512, epoch:100, batch size: 8, optimizer: Adam. Kullanılan bu parametrelerle birlikte görüntünün bölütleme işlemi sonucu elde edilen sonuç Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

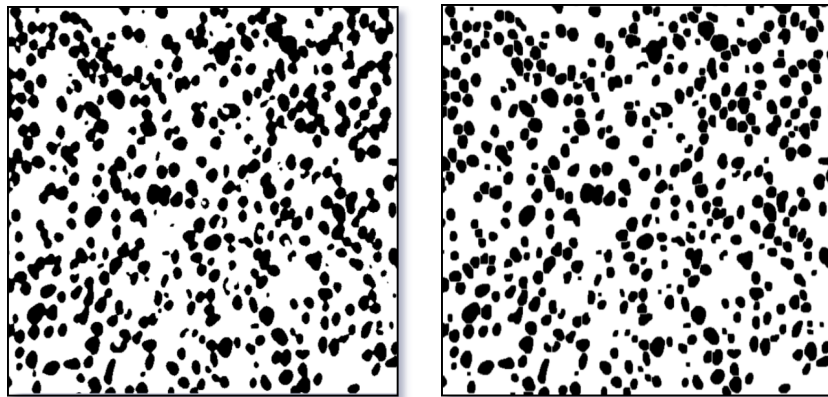


(a) Orijinal görüntü

(b) Bölütlenmiş görüntü

Şekil 4.10 U-Net ile bölütlenmiş edilmiş görüntü a) Orijinal görüntü b) Bölütlenmiş görüntü

Bu işlemlerin ardından, bölütlenmiş çekirdek görüntüleri üzerindeki istenmeyen bölgeleri (örneğin boyama kalıntıları ve birleşik hücre yapıları gibi) temizlemek ve iskelet yapısını çıkarmak için morfolojik işlemlerden olan açma operatöründen yararlanılmıştır. Açma işlemi için, hücre şekli yapısından dolayı yapısal eleman olarak bir 3x3 disk filtresi seçilmiştir. Yapısal elemanla birlikte bölütlenmiş görüntünün morfolojik işlemlerden sonra elde edilen görüntüsü Şekil 4.11'de verilmiştir.

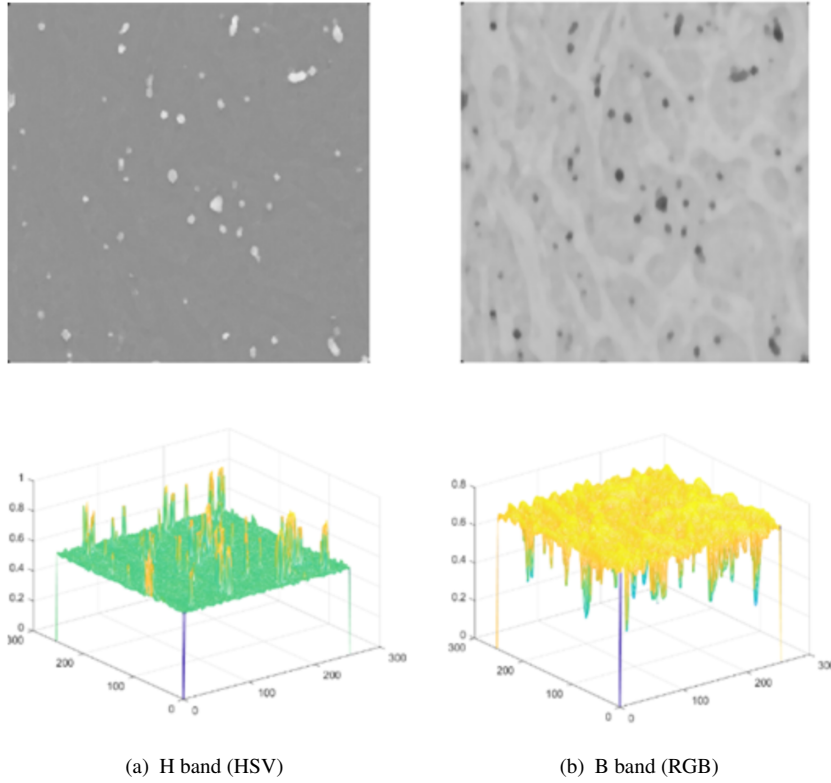


(a) Bölütlenmiş görüntü

(b) Açma işlemi uygulanmış görüntü

Şekil 4.11 Morfolojik işlemlerden geçirilmiş görüntü a) Bölütlenmiş görüntü b) Açma işlemi uygulanmış görüntü

Ki67-pozitif hücreleri tanımlamak amacıyla geleneksel görüntü işleme teknikleri kullanılarak özellik çıkarımı gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, renk uzayı bilgisinden yararlanılmıştır. Hücreleri arka plandan ayırmak için hem RGB renk uzayı hem de HSV renk uzayı kullanılmıştır. HSV renk uzayı, "Ton," "Doygunluk" ve "Değer" kelimelerinin baş harfleri ile adlandırılmış ve renk seçimini sezgisel ve etkili hale getirmiştir. Bu bağlamda, RGB renk uzayının B bandı ve HSV renk uzayının Hue (Ton-H) bandı bilgisi, Ki67-pozitif hücreleri etkili bir şekilde ayırt etmek için önemli özellikler sunmuştur. Şekil 4.12'de, veri kümesinden örnek bir hot spot alanına ait görüntünün HSV renk uzayının H bandı bilgisi ve RGB renk uzayının B bandı bilgisi ile piksel dağılımını gösteren bilgiler verilmiştir.



Şekil 4.12 RGB ve HSV Renk Uzaylarının H ve B band piksel dağılımı a) H band (HSV) b) B band (RGB)

Ki67-pozitif hücreleri tanımlarken, hücre içindeki rengin sadece genel olarak kahverengi olması yerine, rengin hücre içinde homojen bir şekilde dağıldığından emin olmak önemlidir. Ayrıca bir hücrenin Ki67-pozitif olarak sınıflandırılabilmesi için belirli kriterlere uyması gerekmektedir. Özellikle, hücre diğer hücrelerinkine benzer bir boyuta sahip olmalı ve

belirlenen hot spot (sıcak nokta) bölgesinin en az %50'si içinde bulunmalıdır. Potansiyel Ki67-pozitif hücreleri tanımlamak için alan, çevre, küçük eksen uzunluğu, büyük eksen uzunluğu, dışbükey alan, solidite (yoğunluk) ve dairesellik gibi şekil özellikleri göz önüne alınmaktadır.

- Hücrelerin çıkarılan özellikleri sayesinde, büyük eksen uzunluğu, küçük eksen uzunluğunun üç katından fazla olduğunda ipliksi hücreler elemine edilmektedir.
- Hem hücre alanı bilgisi hem de ortalama alan bilgisi (iki katından fazla büyük) kullanılarak lenfositlerin elemine edilmesine yardımcı olmaktadır.
- Hücre şekli ile ilgili olan, hücrenin şeklini ifade eden dairesellik bilgisi (1'e ne kadar yakınsa, o kadar daireseldir), artefaktları elemine etmek için kullanılmaktadır.
- Hücrenin soliditesini ifade eden dolgunluk bilgisi, bir hücrenin Ki67-pozitif olup olmadığını belirlemek için kullanılmaktadır.

Çıkarılan bu özellikler ile Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücreler belirlenmekte ve PI hesaplanmaktadır. PI değerinin, DSÖ tarafından belirlenen kriterleri de dikkate alınarak görüntüye ait biyopsi numarası derecelendirilmektedir. Önerilen yaklaşım, hem Ki67 PI hem de NET derecelendirme sonuçlarını sunarak karşılaştırmalı analizi kolaylaştırmaktadır.

5. DENEYSEL SONUÇLAR

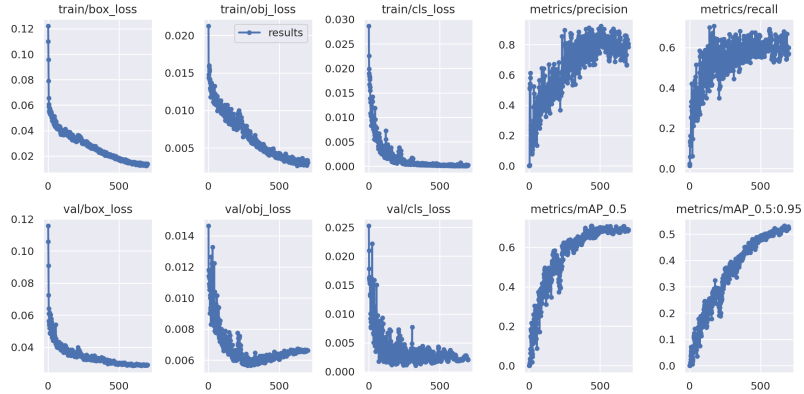
5.1. Mitotik Figür Tespiti ve Sayımı

NET görüntülerinde mitotik figürleri tespit etmek için YOLOv5 modeli ve YOLOv5 modeline transformer mekanizması eklenerek YOLOv5-Transformer modeli kullanılmıştır. Her iki model içinde aynı hiperparametrelerle eğitilmiş modellerimizin test veri kümesindeki performans sonuçları Tablo 5.1’de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Metot	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor
YOLOv5	0.80	0.67	0.73
YOLOv5-Transformer	0.89	0.68	0.77

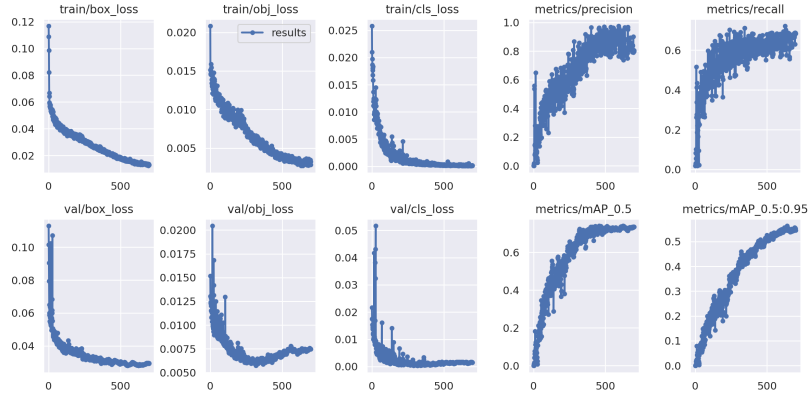
Tablo 5.1 Mitotik figür tespit yöntemlerinin eğitim sonuçları

Tablo 5.1’deki sonuçlar incelendiğinde, YOLOv5-Transformer modelinin, YOLOv5 modelinden daha iyi performans gösterdiğini gözlemlenmiştir. YOLOv5 modelinin kesinlik (precision) değeri 0.80, duyarlılık (recall) değeri 0.67 ve F1 puanı 0.73 iken, YOLOv5-Transformer modeli 0.89 kesinlik, 0.68 duyarlılık ve 0.77 F1 puanı elde etmiştir.



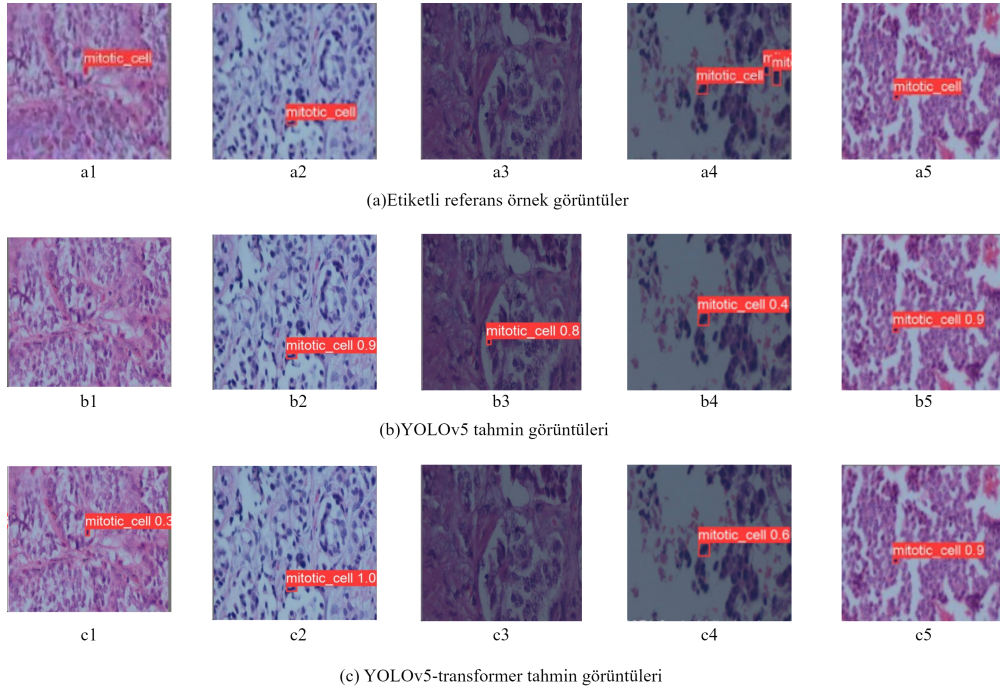
Şekil 5.1 YOLOv5 modelinin kayıp (loss), kesinlik (precision), duyarlılık (recall) ve ortalama hassasiyet (mAP) performans ölçüm (metrik) grafikleri

YOLOv5 ve YOLOv5-Transformer modellerine ait kesinlik, duyarlılık, mAP ve kayıp grafikleri ise sırasıyla Şekil 5.1, Şekil 5.2’te sunulmuştur. Grafiklerin yatay ekseninde iterasyon sayısı, dikey ekseninde ise kayıp (loss), kesinlik (precision), duyarlılık (recall) ve ortalama hassasiyet (mAP) değerleri yer almıştır.



Şekil 5.2 YOLOv5-Transformer modelinin kayıp (loss), kesinlik (precision), duyarlılık (recall) ve ortalama hassasiyet (mAP) performans ölçüm (metrik) grafikleri

Test verileri ve dolayısıyla çıktı görüntülerinin performansında farklılıklar olduğu görülmektedir. İlk olarak, test verileri YOLOv5 ile eğitilmiş, ardından aynı test verileri YOLOv5-Transformer ile eğitilmiştir. Daha sonra, mitotik figür tespiti ve mAP değerleri açısından değerlendirilen eğitim sonuçları elde edilmiştir. Etiketlenmiş referans görüntüler ile birlikte mitotik figür tahmin edilerek sınırlayıcı kutu içerisinde mAP değeri ile birlikte yer aldığı bazı örnekler Şekil 5.3'te verilmiştir.



Şekil 5.3 Eğitilen modellerin test veri kümesinde örnek tahmin görüntüleri

Şekil 5.3, (a1, a2, a3, a4, a5) etiketlenmiş referans (ground-truth) olarak ele alınan görüntüleri içermektedir. Şekil 5.3 (b1, b2, b3, b4, b5) içerisinde YOLOv5 ile mitotik figürlerin tespit edildiği görüntüleri gösterirken, Şekil 5.3 (c1, c2, c3, c4, c5) içerisinde YOLOv5-Transformer mekanizması ile mitotik figürlerin tespit edildiği görüntüleri sunmaktadır. Burada aynı test görüntüleri için iki farklı modelin farklı sonuçlar verdiği görülmektedir.

Şekil 5.3 (b1) ile Şekil 5.3 (c1) görüntüleri karşılaştırıldığında, mitotik figürün ilk modelimiz olan YOLOv5 ile tespit edilemediği gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, ikinci modelimiz olan YOLOv5-Transformer ile tespit edilmiş, ancak mAP oranının düşük olduğunu (Şekil 5.3 (c1)) görülmüştür.

Şekil 5.3 (b2) ile Şekil 5.3 (c2) görüntüleri karşılaştırıldığında, her iki modelin de mitotik figürü tespit ettiği görülmektedir. Ancak, YOLOv5-Transformer modelinin daha yüksek bir mAP değeri ile tespit ettiğini anlaşılmaktadır (Şekil 5.3(c2)).

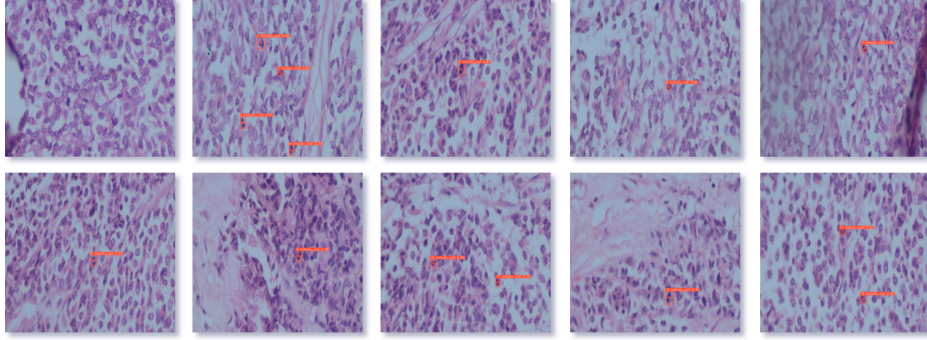
Şekil 5.3(b3) ile Şekil 5.3 (c3) görüntüleri karşılaştırıldığında, YOLOv5 modelimizin mitotik figür içermeyen gerçek görüntüde mitotik figür tespit ettiği görülmektedir (Şekil 5.3(b3)). Bu karşılaştırmada, önerilen yaklaşımımız olan YOLOv5-Transformer modelimizin yanlış pozitif (FP) değerini azaltarak daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir.

Şekil 5.3 (b4) ile Şekil 5.3(c4) görüntülerinde referans olarak etiketlenmiş Şekil 5.3 (a4) 3 adet mitotik figür içermektedir. Ancak her iki modelde sadece tek bir mitotik figür tespit etmiş olup, YOLOv5-Transformer ile daha yüksek mAP oranı ile mitotik figür tespit edilmiştir.

Şekil 5.3(b5) ile Şekil 5.3 (c5) görüntülerinde de her iki modelin aynı mAP değeri ile mitotik figür tespitini gerçekleştirdiği görülmektedir.

Mitotik figür tespitinin ardından 10 HPF görüntüde sayım işlemi yapılarak NET derecelendirme yapılmaktadır. Bu bağlamda test verileri üzerinde göstermiş olduğu başarımından dolayı YOLOv5-Transformer modeli kullanılmıştır. Veri kümemizde aynı biyopsi numarasına ait olan 10 HPF görüntü kullanılarak mitotik figür sayım işlemi

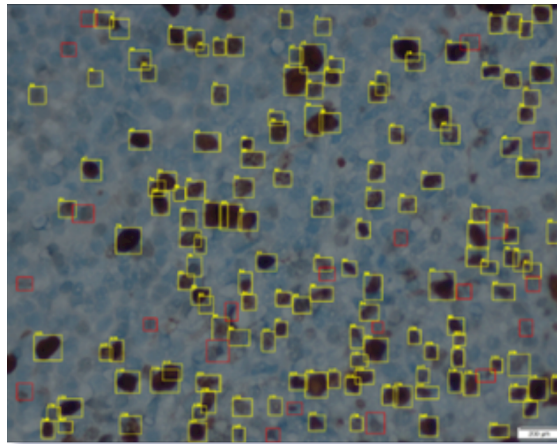
gerçekleştirilmiştir. Biyopsi numarası 2831 olan mide NET görüntüsü üzerinde sayım işlemi Şekil 5.4'te verilmiştir. Sayım işleminden sonra en son değerlendirilen görüntü (10. görüntü) ile birlikte mitotik figür sayısı da tespit edilmiştir. 10 HPF görüntü sonrasında en son görüntü ile tespit edilen toplam mitotik figür sayısı temel alınarak, DSÖ tarafından Tablo 2.1'deki standart yardımıyla derecelendirme işlemi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5.4 Mitotik figür sayım işlemi

5.2. Ki67 Proliferasyon İndeksinin Hesaplanması

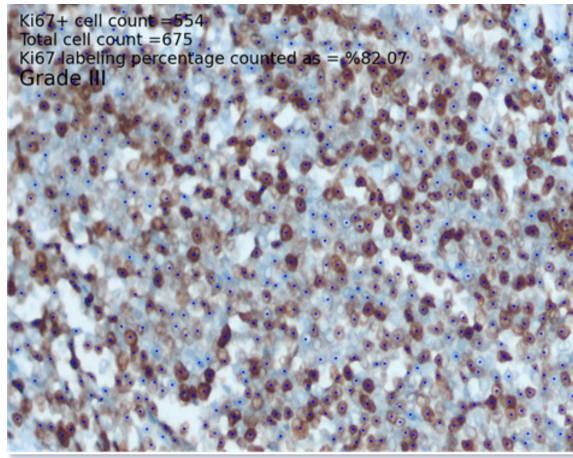
Ki67 PI hesaplamalarında, önerilen yöntem kullanılarak görüntülerdeki Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücreler belirlenmiştir. Şekil 5.5'te, Ki67-pozitif hücreler sarı ile, Ki67-negatif hücreler ise kırmızı ile işaretlenmiştir.



Şekil 5.5 Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücrelerin belirlenmesi

Şekil 5.5'te, bazı hücreler yeterince büyük olmayıp ve homojen kahverengi bir renge sahip olmadığı için, görsel olarak kahverengi noktalar gibi görünseler bile Ki67-negatif olarak sınıflandırılmışlardır. Ki67-pozitif ve Ki67-negatif hücrelerin hassas bir şekilde ayırt edilmesi, önerilen yaklaşımın NET'lerin değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi için önemlidir.

Daha sonra, PI hesaplamak için Denklem 1 kullanılmış ve NET derecesi DSÖ tarafından belirlenen kriterlere göre gerçekleştirilmiştir. Derecelendirme sonuçları Şekil 5.6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.6 Ki67 PI hesaplanması ve derecelendirme

Önerilen yaklaşımın derecelendirme sonuçlarının kesinlik, duyarlılık ve F1-Skor değerleri Tablo 5.2'de sunulmuştur. Özellikle her bir derece için hesaplanan değerler 0.9'un üzerinde olmuş, diğer bir deyişle bu durum yüksek kesinlik ve duyarlılık oranlarına işaret etmektedir. Özellikle Grade-III için elde edilen sonuçlar son derece güvenilirdir.

NET Derecelendirme	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor
Grade-I	0.97	0.94	0.96
Grade-II	0.92	0.92	0.92
Grade-III	0.94	1.0	0.97

Tablo 5.2 Ki-67 PI ile NET derecelendirme sonuçları

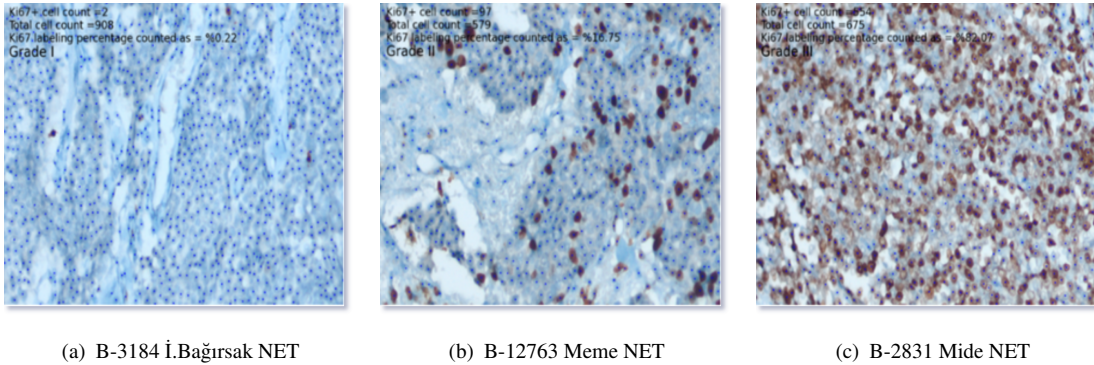
5.3. NET Derecelendirmede Mitotik Figür Sayımı ve Ki67 Proliferasyon İndeksinin Birlikte Değerlendirilmesi

Mitotik figür sayımı ile birlikte Ki67 PI indeksini beraber kullanarak derecelendirme yapılmış ve nihai karar bu yöntem ile verilmiştir. Bu bağlamda bulunan NET derecelendirme ile patologun raporundaki NET derecelendirme sonucuna ait 10 örnek Tablo 5.3'de verilmiştir.

Biyopsi_no	Patolog			Önerilen Yaklaşım		
	ki67	Mitoz	Grade	ki67	Mitoz	Grade
B-2831	80%	20	G3	%82.07	22	G3
B-3184	<%1	<2	G1	%0.22	1	G1
B-3960	%3-%4	7	G2	%9.11	2	G2
B-5848	<%3	<2	G1	%4.93	2	G2
B-8219	4%	4	G2	%7.15	1	G2
B-12763	14%	4	G2	%16.75	2	G2
B-12979	7%	2	G2	%5.15	3	G2
B-13096	40%	4	G3	21%	1	G3
B-14572	%1-%2	<2	G1	%3.06	2	G2
B-2620	30%	5	G2	%34.05	7	G3

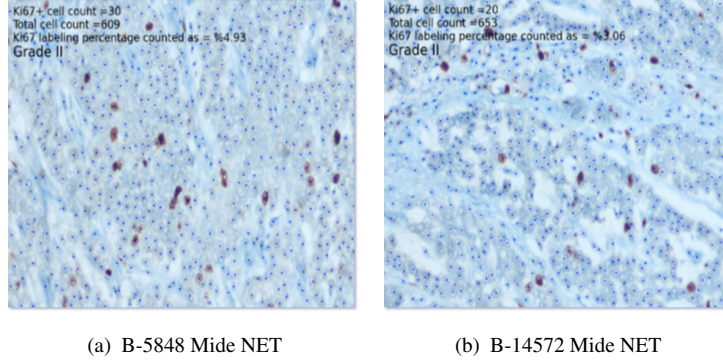
Tablo 5.3 Patolog raporu ve önerilen yaklaşımın NET derecelendirme sonuçlarının karşılaştırılması

Genel olarak Ki67 PI oranlarının hesaplanması konusunda patologlarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Benzer sonuçların elde edildiği ve derecelendirmenin yapıldığı Ki67 örnek görüntüleri Şekil 5.7'de gösterilmiştir.



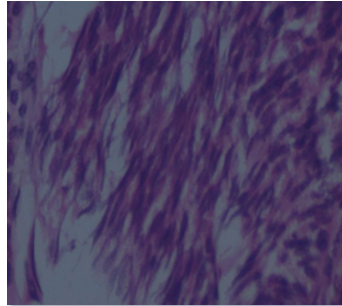
Şekil 5.7 Ki67 PI hesaplanması ve derecelendirme görüntüsü a) B-3184 İ.Bağırsak NET b) B-12763 Meme NET c) B-2831 Mide NET

Tabloda görülen derecelendirme farklılıklarının kaynağı olarak belirli örnek görüntülerin Ki67 oranları incelenmiştir. Bu örneklerin Ki67 oranları, Şekil 5.8’de gösterildiği gibi elde edilmiştir.



Şekil 5.8 IHC boyalı farklı Ki67 PI ve derecelendirme görüntüsü a) B-5848 Mide NET b) B-14572 Mide NET

Tablo 5.3’teki değerler incelendiğinde, görüntülerde en fazla hata veya yanlışmanın mitotik figür sayımında meydana geldiği görülmektedir. Mitotik figürlerin sayımı, hem manuel hem de önerilen yaklaşım doğrultusunda oldukça zor bir işlemdir. En çok hataların gözlemlendiği görüntüler özellikle çekintileme veya ezilme gibi bozulmaların olduğu görüntüler olmaktadır. Şekil 5.9’da, B-2292 numaralı görüntüde çekintilemenin olduğu bir örnek görüntüye yer verilmiştir. Bu görüntüde, patolog raporuna göre mitotik figür sayısı ikiden azdır, ancak önerilen yaklaşım aracılığı ile tespit edilen mitotik figür sayısı sıfır olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.9 Çekintileme (Ezilme) oluşan görüntü

6. SONUÇ

NET'lerin değerlendirilmesi, özellikle tedavi planının belirlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada, NET tanısı almış hastaların IHC ve H&E boyalı görüntüleri ile oluşturulan iki farklı veri kümesi üzerinde çalışılmıştır. NET tanısı almış hastaların IHC ve H&E boyalı preparatlarından uzman patolog yardımı ile görüntüler alınarak iki farklı veri kümesi oluşturulmuştur. Mitotik figür sayısı ve Ki67 PI hesaplanması ve bu bilgilerden faydalanılarak DSÖ standardı ile NET derecelendirme işlemi gerçekleştirilmiştir.

Mitotik figürlerin tespiti ve sayımında; YOLOv5 ve transformer meknizmasının eklendiği YOLOv5-transformer modelleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmada, YOLOv5-transformer modeli ile YOLOv5' e göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, çekintileme ve ezilmenin olduğu bazı görüntüler üzerinde mitotik figürlerin tespiti konusunda yanılsamaların karşılaştığı ve bu görüntülerin de sonuçları olumsuz etkilediği gözlemlendi.

Ki67 PI hesaplanmasında bütün hücrelerin (Ki67-pozitif, Ki67-negatif) etiketlenmesine çözüm olarak geleneksel ve derin öğrenme yaklaşımının birleştirildiği hibrit bir model kullanılmıştır. Bu yaklaşım, derin öğrenme ve temel görüntü işleme tekniklerinin avantajlarını kullanır. Deneysel sonuçlar, patolog raporlarında yapılan değerlendirme ile karşılaştırıldığında başarılı bir sonuç ürettiği görülmüştür.

Literatürde bilgimiz dahilinde NET derecelendirme ile ilgili olarak mitotik figür ve Ki67 PI beraber değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu alanda çalışanlar için iki faktörün beraber değerlendirildiği multidisipliner (patologlar, klinisyenler, bilgisayar mühendisleri, veri bilimi uzmanları vb.) bir çalışma niteliğindedir.

Bu çalışmada, başarı oranını olumsuz etkileyen iki neden bulunmaktadır. İlk neden, manuel olarak elde edilen görüntülerin az sayıda olmasıdır. İkinci neden, boyamadaki renk farklılıkları; doku kesitlerinin farklı kalınlıkları, boya konsantrasyonu, boyama süresi, formalin fiksasyon süresi, donma, kesme becerisi, cam slayt türünden etkilenmektedir. Bu da tanı koyma vb. işlemlerde yanılsamalara sebep olabilmektedir.

Önerilen yöntem NET değerlendirilmesinde sağlık profesyonellerine destek sağlayacak ve tanı sürecini optimize etmeye yardımcı olabilecektir. Yoğun iş yükünün azaltılmasını sağlayarak hekimlere yardımcı olunması amaçlanmaktadır. Aynı zamanda NET görüntülerin değerlendirilmesinde standardizasyon sağlanması, tanı koyma ve değerlendirme süresi bakımından hız kazanılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Barry J Cooper and Maja M Suter. *Mechanisms of disease: a textbook of comparative general pathology*. Williams & Wilkins, **1990**.
- [2] Stanley L Robbins, Ramzi S Cotran, Vinay Kumar, Abul K Abbas, Nelson Fausto, and Jon C Aster. Robbins and cotran pathologic basis of disease. In *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, pages 1450–1450. **2010**.
- [3] Anant Madabhushi. Digital pathology image analysis: opportunities and challenges. *Imaging in medicine*, 1(1):7, **2009**.
- [4] Metin N Gurcan, Laura E Boucheron, Ali Can, Anant Madabhushi, Nasir M Rajpoot, and Bulent Yener. Histopathological image analysis: A review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 2:147–171, **2009**.
- [5] Muhammad Khalid Khan Niazi, Anil V Parwani, and Metin N Gurcan. Digital pathology and artificial intelligence. *The lancet oncology*, 20(5):e253–e261, **2019**.
- [6] Navid Farahani, Anil V Parwani, and Liron Pantanowitz. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives. *Pathology and Laboratory Medicine International*, pages 23–33, **2015**.
- [7] Fatma Coşkun and Hamide Deniz GÜLLEROĞLU. Yapay zekânın tarih içindeki gelişimi ve eğitimde kullanılması. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES)*, 54(3):947–966, **2021**.
- [8] Caiming Zhang and Yang Lu. Study on artificial intelligence: The state of the art and future prospects. *Journal of Industrial Information Integration*, 23:100224, **2021**.
- [9] Yang Lu. Artificial intelligence: a survey on evolution, models, applications and future trends. *Journal of Management Analytics*, 6(1):1–29, **2019**.

- [10] Mariusz Flasiński. *Introduction to artificial intelligence*. Springer, **2016**.
- [11] Yoav Mintz and Ronit Brodie. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 28(2):73–81, **2019**.
- [12] Jianxing He, Sally L Baxter, Jie Xu, Jiming Xu, Xingtao Zhou, and Kang Zhang. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature medicine*, 25(1):30–36, **2019**.
- [13] Matias Riihimäki, Akseli Hemminki, Kristina Sundquist, Jan Sundquist, and Kari Hemminki. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *International journal of cancer*, 139(12):2679–2686, **2016**.
- [14] Irvin M Modlin, Kjell Oberg, Daniel C Chung, Robert T Jensen, Wouter W de Herder, Rajesh V Thakker, Martyn Caplin, Gianfranco Delle Fave, Greg A Kaltsas, Eric P Krenning, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The lancet oncology*, 9(1):61–72, **2008**.
- [15] Wouter W de Herder, Jens F Rehfeld, Mark Kidd, and Irvin M Modlin. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 30(1):3–17, **2016**.
- [16] David A Crosby, Claire L Donohoe, Louise Fitzgerald, Cian Muldoon, Brian Hayes, Dermot O’Toole, and John V Reynolds. Gastric neuroendocrinetumours. *Digestive surgery*, 29(4):331–348, **2012**.
- [17] Irvin M Modlin, Michael D Shapiro, and Mark Kidd. Siegfried oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Human pathology*, 35(12):1440–1451, **2004**.
- [18] Rudolf Heidenhain. Untersuchungen über den bau der labdrüsen. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 6(1):368–406, **1870**.
- [19] N Kultschitzky. Zur frage über den bau des darmkanals. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 49(1):7–35, **1897**.

- [20] C Ciaccio. Sopra speciali cellule granulose della mucosa intestinale. *Arch Ital Anat Embriol*, 66:12–40, **1907**.
- [21] Siegfried Oberndorfer. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Path*, 1:426, **1907**.
- [22] ED Williams and M Sandler. The classification of carcinoid tumours. *The Lancet*, 281(7275):238–239, **1963**.
- [23] Carlo Capella, Philip U Heitz, Heinz Höfler, Enrico Solcia, and Gunter Klöppel. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv*, 425:547–560, **1995**.
- [24] Bryan Oronsky, Patrick C Ma, Daniel Morgensztern, and Corey A Carter. Nothing but net: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*, 19(12):991–1002, **2017**.
- [25] Massimo Falconi, B Eriksson, G Kaltsas, DKd Bartsch, J Capdevila, M Caplin, B Kos-Kudla, D Kwekkeboom, G Rindi, G Klöppel, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-nets (fp-nets) and non-functional p-nets (nf-p-nets). *Neuroendocrinology*, 103(2):153, **2016**.
- [26] James C Yao, Manal Hassan, Alexandria Phan, Cecile Dagohoy, Colleen Leary, Jeannette E Mares, Eddie K Abdalla, Jason B Fleming, Jean-Nicolas Vauthey, Asif Rashid, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the united states. *Journal of clinical oncology*, 26(18):3063–3072, **2008**.
- [27] Catharina M Korse, Babs G Taal, Marie-Louise F van Velthuisen, and Otto Visser. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *European journal of cancer*, 49(8):1975–1983, **2013**.

- [28] Julie Hallet, Calvin How Lim Law, Moises Cukier, Refik Saskin, Ning Liu, and Simron Singh. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*, 121(4):589–597, **2015**.
- [29] Tetsuhide Ito, Hironobu Sasano, Masao Tanaka, R Yoshiyuki Osamura, Iwao Sasaki, Wataru Kimura, Koji Takano, Takao Obara, Miyuki Ishibashi, Kazuwa Nakao, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in japan. *Journal of gastroenterology*, 45:234–243, **2010**.
- [30] Hui-Jen Tsai, Chun-Chieh Wu, Chia-Rung Tsai, Sheng-Fung Lin, Li-Tzong Chen, and Jeffrey S Chang. The epidemiology of neuroendocrine tumors in taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PloS one*, 8(4):e62487, **2013**.
- [31] Julie Hallet, Calvin HL Law, Paul J Karanicolas, Refik Saskin, Ning Liu, and Simron Singh. Rural-urban disparities in incidence and outcomes of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of 6271 cases. *Cancer*, 121(13):2214–2221, **2015**.
- [32] BG Taal and O Visser. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*, 80(Suppl. 1):3–7, **2004**.
- [33] Isabel Huguet, Ashley B Grossman, and Dermot O’Toole. Changes in the epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*, 104(2):105–111, **2016**.
- [34] Kari Hemminki and Xinjun Li. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from sweden. *Cancer*, 92(8):2204–2210, **2001**.
- [35] David S Klimstra and Zhaohai Yang. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system. *Uptodate Última actualització*, 29, **2019**.

- [36] Marcela S Cavalcanti, Mithat Gönen, and David S Klimstra. The enets/who grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations and proposals for modifications. *International journal of endocrine oncology*, 3(3):203–219, **2016**.
- [37] Jun Soga and Kenji Tazawa. Pathologic analysis of carcinoids histologic re evaluation of 62 cases. *Cancer*, 28(4):990–998, **1971**.
- [38] Members of Nordic Ne Tumour Group:, Kjell Öberg, Lone Astrup, Barbro Eriksson, Sture E Falkmer, Ursula G Falkmer, Jens Gustafsen, Caj Haglund, Ulrich Knigge, Morten H Vatn, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms) part ii—specific ne tumour types. *Acta Oncologica*, 43(7):626–636, **2004**.
- [39] Guido Rindi, G Klöppel, XXH Alhman, Martyn Caplin, Anne Couvelard, WW De Herder, B Eriksson, A Falchetti, Massimo Falconi, Paul Komminoth, et al. Tnm staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*, 449:395–401, **2006**.
- [40] Fred T Bosman, Fatima Carneiro, Ralph H Hruban, Neil D Theise, et al. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Ed. 4. World Health Organization, **2010**.
- [41] Friedrich Böhmer. Zur pathologischen anatomie der meningitis cerebromedullaris epidemica. *Ärztliches Intelligenzblatt*, 12:539–50, **1865**.
- [42] M Titford. The long history of hematoxylin. *Biotechnic & histochemistry*, 80(2):73–78, **2005**.
- [43] Ernst Fischer. Eosin als tinctiionsmittel für mikroskopische präparate. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 12(1):349–352, **1876**.

- [44] N Wissozky. Ueber das eosin als reagens auf hämoglobin und die bildung von blutgefäßen und blutkörperchen bei säugethier-und hühnerembryonen. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 13:479–496, **1877**.
- [45] Lee G Luna. Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology. In *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, pages xii–258. **1968**.
- [46] Ada T Feldman and Delia Wolfe. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Histopathology: methods and protocols*, pages 31–43, **2014**.
- [47] Mitosis detection in breast cancer histological images. http://ludo17.free.fr/mitos_2012/index.html, **Erişim Tarihi: Haziran 2022**.
- [48] Yuejun Tian, Zhiming Ma, Zhaohui Chen, Mingguo Li, Zhiping Wu, Mei Hong, Hanzhang Wang, Robert Svatek, Ronald Rodriguez, and Zhiping Wang. Clinicopathological and prognostic value of ki-67 expression in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(7):e0158891, **2016**.
- [49] Laura H Tang, Mithat Gonen, Cyrus Hedvat, Irvin M Modlin, and David S Klimstra. Objective quantification of the ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *The American journal of surgical pathology*, 36(12):1761–1770, **2012**.
- [50] Koji Arihiro, Miyo Oda, Masahiro Ohara, Takayuki Kadoya, Akihiko Osaki, Takashi Nishisaka, Noriyuki Shiroma, and Yoshie Kobayashi. Comparison of visual assessment and image analysis in the evaluation of ki-67 expression and their prognostic significance in immunohistochemically defined luminal breast carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*, 46(12):1081–1087, **2016**.
- [51] Johannes Gerdes, Hilmar Lemke, HEINZ Baisch, HANS-H Wacker, U Schwab, and H Stein. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear

antigen defined by the monoclonal antibody ki-67. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 133(4):1710–1715, **1984**.

- [52] Sofia Asioli, Alberto Righi, Marica Iommi, Chiara Baldovini, Francesca Ambrosi, Federica Guaraldi, Matteo Zoli, Diego Mazzatenta, Marco Faustini-Fustini, Paola Rucci, et al. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *European journal of endocrinology*, 180(2):127–134, **2019**.
- [53] Büşra YILDIRIM and Gültekin CAGIL. Bir montaj parçasının derin öğrenme ve görüntü işleme ile tespiti. *Journal of Intelligent Systems: Theory and Applications*, 3(2):31–37, **2020**.
- [54] Zhong-Qiu Zhao, Peng Zheng, Shou-tao Xu, and Xindong Wu. Object detection with deep learning: A review. *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, 30(11):3212–3232, **2019**.
- [55] Computer Vision Annotation Tool(CVAT) [cvat.org](https://github.com/openvinotoolkit/cvat). <https://github.com/openvinotoolkit/cvat>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022**.
- [56] Visual Object Tagging Tool(VoTT). <https://vott.z22.web.core.windows.net/#/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022**.
- [57] LabelMe. <http://labelme.csail.mit.edu>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022**.
- [58] LabelImg. <https://github.com/tzutalin/labelImg/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022**.
- [59] Hasty Etiketleme Aracı. <https://hasty.ai/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022**.
- [60] Supervisely annotation tool. <https://supervise.ly/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022**.

- [61] Labelbox. <https://labelbox.com/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022.**
- [62] Label Studio. <https://labelstud.io/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022.**
- [63] SuperAnnotate. <https://superannotate.com/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022.**
- [64] LIBLABEL. <http://www.cvlabs.net/software/liblabel/>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022.**
- [65] Visual Geometry Group / via. <https://gitlab.com/vgg/via>, **Erişim Tarihi: Nisan 2022.**
- [66] Andreas Geiger, Martin Lauer, Christian Wojek, Christoph Stiller, and Raquel Urtasun. 3d traffic scene understanding from movable platforms. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 36(5):1012–1025, **2013.**
- [67] Abhishek Dutta and Andrew Zisserman. The via annotation software for images, audio and video. In *Proceedings of the 27th ACM international conference on multimedia*, pages 2276–2279. **2019.**
- [68] Joseph Redmon, Santosh Divvala, Ross Girshick, and Ali Farhadi. You only look once: Unified, real-time object detection. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 779–788. **2016.**
- [69] Richard E Woods and Rafael C Gonzalez. Digital image processing, **2008.**
- [70] Mehmet KARAKOÇ. Baskılı devre kartlarındaki delik alanlarının görüntü işleme teknikleri kullanılarak tespit edilmesi ve potansiyel delim güzergâhının genetik algoritmalar ile eniyilemesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(1):336–345, **2018.**
- [71] Rafael C Gonzalez and Richard E Woods. Digital image processing. upper saddle river. *J.: Prentice Hall*, **2002.**

- [72] Maurice Bellanger. *Digital processing of signals: theory and practice*. John Wiley & Sons, **2000**.
- [73] Mustafa Yılmaz. *Görüntü işleme teknikleriyle zirai tuzaklardaki böcek adedi tespiti*. Master's thesis, Maltepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, **2016**.
- [74] Mustafa Karhan. *İmge işleme yöntemleri ile kayıslarda yaprak delen hastalığı sonucu oluşan lekelerin tespiti*. Master's thesis, Namık Kemal Üniversitesi, **2011**.
- [75] Uvais Qidwai and Chi-hau Chen. *Digital image processing: an algorithmic approach with MATLAB*. CRC press, **2009**.
- [76] R Kavya et al. Feature extraction technique for robust and fast visual tracking: a typical review. *International Journal of Emerging Engineering Research and Technology*, 3(1):98–104, **2015**.
- [77] Jon Y Hardeberg. *Acquisition and reproduction of color images: colorimetric and multispectral approaches*. Universal-Publishers, **2001**.
- [78] Rafael C Gonzalez, Steven L Eddins, Richard Eugene Woods, et al. Digital image processing using matlab. **2004**.
- [79] Elie Zemmour, Polina Kurtser, and Yael Edan. Automatic parameter tuning for adaptive thresholding in fruit detection. *Sensors*, 19(9):2130, **2019**.
- [80] M Karhan, MO Oktay, Z Karhan, and H Demir. Morfolojik görüntü işleme yöntemleri ile kayıslarda yaprak delen (çil) hastalığı sonucu oluşan lekelerin tespiti. In *6th International Advanced Technologies Symposium (IATS'11)*, volume 3, pages 172–176. **2011**.
- [81] Deniz Taşkın. Sıkıştırılmış video akımının düzensiz haritalar ve başlangıç kodlarına dayalı şifrenmesi. **2007**.

- [82] Prabira Kumar Sethy, Bijayalaxmi Routray, and Santi Kumari Behera. Detection and counting of marigold flower using image processing technique. In *Advances in Computer, Communication and Control: Proceedings of ETES 2018*, pages 87–93. Springer, **2019**.
- [83] Shihan Mao, Yuhua Li, You Ma, Baohua Zhang, Jun Zhou, and Kai Wang. Automatic cucumber recognition algorithm for harvesting robots in the natural environment using deep learning and multi-feature fusion. *Computers and Electronics in Agriculture*, 170:105254, **2020**.
- [84] Feng Xiao, Haibin Wang, Yaoxiang Li, Ying Cao, Xiaomeng Lv, and Guangfei Xu. Object detection and recognition techniques based on digital image processing and traditional machine learning for fruit and vegetable harvesting robots: An overview and review. *Agronomy*, 13(3):639, **2023**.
- [85] Jean Serra. Image analysis and mathematical morphol-ogy. (*No Title*), **1982**.
- [86] Yann LeCun, Yoshua Bengio, and Geoffrey Hinton. Deep learning. *nature*, 521(7553):436–444, **2015**.
- [87] Geert Litjens, Clara I Sánchez, Nadya Timofeeva, Meyke Hermsen, Iris Nagtegaal, Iringo Kovacs, Christina Hulsbergen-Van De Kaa, Peter Bult, Bram Van Ginneken, and Jeroen Van Der Laak. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific reports*, 6(1):26286, **2016**.
- [88] Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, and Geoffrey E Hinton. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems*, 25, **2012**.
- [89] Kaiming He, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, and Jian Sun. Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 770–778. **2016**.

- [90] Christian Szegedy, Vincent Vanhoucke, Sergey Ioffe, Jon Shlens, and Zbigniew Wojna. Rethinking the inception architecture for computer vision. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 2818–2826. **2016**.
- [91] Keiron O’Shea and Ryan Nash. An introduction to convolutional neural networks. *arXiv preprint arXiv:1511.08458*, **2015**.
- [92] Saad Albawi, Tareq Abed Mohammed, and Saad Al-Zawi. Understanding of a convolutional neural network. In *2017 international conference on engineering and technology (ICET)*, pages 1–6. Ieee, **2017**.
- [93] Paul Viola and Michael Jones. Rapid object detection using a boosted cascade of simple features. In *Proceedings of the 2001 IEEE computer society conference on computer vision and pattern recognition. CVPR 2001*, volume 1, pages I–I. Ieee, **2001**.
- [94] Ross Girshick, Jeff Donahue, Trevor Darrell, and Jitendra Malik. Rich feature hierarchies for accurate object detection and semantic segmentation. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 580–587. **2014**.
- [95] Shaoqing Ren, Kaiming He, Ross Girshick, and Jian Sun. Faster r-cnn: Towards real-time object detection with region proposal networks. *Advances in neural information processing systems*, 28, **2015**.
- [96] Wei Liu, Dragomir Anguelov, Dumitru Erhan, Christian Szegedy, Scott Reed, Cheng-Yang Fu, and Alexander C Berg. Ssd: Single shot multibox detector. In *Computer Vision–ECCV 2016: 14th European Conference, Amsterdam, The Netherlands, October 11–14, 2016, Proceedings, Part I 14*, pages 21–37. Springer, **2016**.
- [97] Syed Muhammad Anwar, Muhammad Majid, Adnan Qayyum, Muhammad Awais, Majdi Alnowami, and Muhammad Khurram Khan. Medical image

- analysis using convolutional neural networks: a review. *Journal of medical systems*, 42:1–13, **2018**.
- [98] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2015: 18th International Conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, Proceedings, Part III 18*, pages 234–241. Springer, **2015**.
- [99] Joseph Redmon and Ali Farhadi. Yolo9000: better, faster, stronger. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 7263–7271. **2017**.
- [100] Joseph Redmon and Ali Farhadi. Yolov3: An incremental improvement. *arXiv preprint arXiv:1804.02767*, **2018**.
- [101] Rui Geng, Yixuan Ma, and Wanhong Huang. An improved helmet detection method for yolov3 on an unbalanced dataset. In *2021 3rd International Conference on Advances in Computer Technology, Information Science and Communication (CTISC)*, pages 328–332. IEEE, **2021**.
- [102] Glenn Jocher. Yolov5 by ultralytics, **2020**. doi:10.5281/zenodo.3908559.
- [103] Mohammad Jani, Jamil Fayyad, Younes Al-Younes, and Homayoun Najjaran. Model compression methods for yolov5: A review, **2023**.
- [104] Zehra Yücel, Fuat Akal, and Pembe Oltulu. Mitotic cell detection in histopathological images of neuroendocrine tumors using improved yolov5 by transformer mechanism. *Signal, Image and Video Processing*, pages 1–8, **2023**.
- [105] Ashish Vaswani, Samy Bengio, Eugene Brevdo, Francois Chollet, Aidan N Gomez, Stephan Gouws, Llion Jones, Łukasz Kaiser, Nal Kalchbrenner, Niki Parmar, et al. Tensor2tensor for neural machine translation. *arXiv preprint arXiv:1803.07416*, **2018**.

- [106] Nicolas Carion, Francisco Massa, Gabriel Synnaeve, Nicolas Usunier, Alexander Kirillov, and Sergey Zagoruyko. End-to-end object detection with transformers. In *European conference on computer vision*, pages 213–229. Springer, **2020**.
- [107] Alexey Dosovitskiy, Lucas Beyer, Alexander Kolesnikov, Dirk Weissenborn, Xiaohua Zhai, Thomas Unterthiner, Mostafa Dehghani, Matthias Minderer, Georg Heigold, Sylvain Gelly, et al. An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. *arXiv preprint arXiv:2010.11929*, **2020**.
- [108] Qiang Wang, Bei Li, Tong Xiao, Jingbo Zhu, Changliang Li, Derek F Wong, and Lidia S Chao. Learning deep transformer models for machine translation. *arXiv preprint arXiv:1906.01787*, **2019**.
- [109] Tobias Czempiel, Magdalini Paschali, Daniel Ostler, Seong Tae Kim, Benjamin Busam, and Nassir Navab. Opera: Attention-regularized transformers for surgical phase recognition. In *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2021: 24th International Conference, Strasbourg, France, September 27–October 1, 2021, Proceedings, Part IV 24*, pages 604–614. Springer, **2021**.
- [110] Tom Fawcett. An introduction to roc analysis. *Pattern recognition letters*, 27(8):861–874, **2006**.
- [111] Rafael Padilla, Wesley L Passos, Thadeu LB Dias, Sergio L Netto, and Eduardo AB Da Silva. A comparative analysis of object detection metrics with a companion open-source toolkit. *Electronics*, 10(3):279, **2021**.
- [112] EJ Kaman, AWM Smeulders, PW Verbeek, IT Young, and JPA Baak. Image processing for mitoses in sections of breast cancer: a feasibility study. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 5(3):244–249, **1984**.

- [113] Roux Ludovic, Racoceanu Daniel, Loménie Nicolas, Kulikova Maria, Irshad Humayun, Klossa Jacques, Capron Frédérique, Genestie Catherine, et al. Mitosis detection in breast cancer histological images an icpr 2012 contest. *Journal of pathology informatics*, 4(1):8, **2013**.
- [114] AMIDA 2013. Assessment of mitosis detection algorithms(amida13). <http://amida13.isi.uu.nl/>, **Erişim Tarihi: Ocak 2023**.
- [115] ICPR2014. Mitos-atypia, 2014. <https://grand-challenge.org/site/mitos-atypia-14/home/>, **Erişim Tarihi: Ocak 2023**.
- [116] TUPAC 2016. Tumor proliferation assessment challenge 2016 (tupac16). <http://tupac.tue-image.nl/>, **Erişim Tarihi: Ocak 2023**.
- [117] Christoph Sommer, Luca Fiaschi, Fred A Hamprecht, and Daniel W Gerlich. Learning-based mitotic cell detection in histopathological images. In *Proceedings of the 21st International Conference on Pattern Recognition (ICPR2012)*, pages 2306–2309. IEEE, **2012**.
- [118] Adnan Mujahid Khan, Hesham ElDaly, and Nasir M Rajpoot. A gamma-gaussian mixture model for detection of mitotic cells in breast cancer histopathology images. *Journal of pathology informatics*, 4(1):11, **2013**.
- [119] Humayun Irshad. Automated mitosis detection in histopathology using morphological and multi-channel statistics features. *Journal of pathology informatics*, 4(1):10, **2013**.
- [120] F Boray Tek. Mitosis detection using generic features and an ensemble of cascade adaboosts. *Journal of pathology informatics*, 4(1):12, **2013**.
- [121] Ashkan Tashk, Mohammad Sadegh Helfroush, Habibollah Danyali, and Mojgan Akbarzadeh. An automatic mitosis detection method for breast cancer histopathology slide images based on objective and pixel-wise textural features classification. In *The 5th conference on information and knowledge technology*, pages 406–410. IEEE, **2013**.

- [122] Ashkan Tashk, Mohammad Sadegh Helfroush, Habibollah Danyali, and Mojgan Akbarzadeh-Jahromi. Automatic detection of breast cancer mitotic cells based on the combination of textural, statistical and innovative mathematical features. *Applied Mathematical Modelling*, 39(20):6165–6182, **2015**.
- [123] K Sabeena Beevi, Madhu S Nair, and GR Bindu. Detection of mitotic nuclei in breast histopathology images using localized acm and random kitchen sink based classifier. In *2016 38th annual international conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 2435–2439. IEEE, **2016**.
- [124] Ramin Nateghi, Habibollah Danyali, and Mohammad Sadegh Helfroush. Maximized inter-class weighted mean for fast and accurate mitosis cells detection in breast cancer histopathology images. *Journal of medical systems*, 41(9):146, **2017**.
- [125] Tahir Mahmood, Sheikh Ziauddin, Ahmad R Shahid, and Asad Safi. Mitosis detection in breast cancer histopathology images using statistical, color and shape-based features. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 8(5):932–938, **2018**.
- [126] Noorulain Maroof, Asifullah Khan, Shahzad Ahmad Qureshi, Aziz ul Rehman, Rafiullah Khan Khalil, and Seong-O Shim. Mitosis detection in breast cancer histopathology images using hybrid feature space. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 31:101885, **2020**.
- [127] Dan C Cireşan, Alessandro Giusti, Luca M Gambardella, and Jürgen Schmidhuber. Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2013: 16th International Conference, Nagoya, Japan, September 22-26, 2013, Proceedings, Part II 16*, pages 411–418. Springer, **2013**.

- [128] Chao Li, Xinggang Wang, Wenyu Liu, and Longin Jan Latecki. Deepmitosis: Mitosis detection via deep detection, verification and segmentation networks. *Medical image analysis*, 45:121–133, **2018**.
- [129] De Cai, Xianhe Sun, Niyun Zhou, Xiao Han, and Jianhua Yao. Efficient mitosis detection in breast cancer histology images by rcnn. In *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, pages 919–922. IEEE, **2019**.
- [130] Md Zahangir Alom, Theus Aspiras, Tarek M Taha, TJ Bowen, and Vijayan K Asari. Mitosisnet: end-to-end mitotic cell detection by multi-task learning. *IEEE Access*, 8:68695–68710, **2020**.
- [131] Meriem Sebai, Tianjiang Wang, and Saad Ali Al-Fadhli. Partmitosis: a partially supervised deep learning framework for mitosis detection in breast cancer histopathology images. *IEEE Access*, 8:45133–45147, **2020**.
- [132] Xi Lu, Zejun You, Miaomiao Sun, Jing Wu, and Zhihong Zhang. Breast cancer mitotic cell detection using cascade convolutional neural network with u-net. *Math. Biosci. Eng*, 18:673–695, **2021**.
- [133] Anabia Sohail, Asifullah Khan, Humaira Nisar, Sobia Tabassum, and Aneela Zameer. Mitotic nuclei analysis in breast cancer histopathology images using deep ensemble classifier. *Medical image analysis*, 72:102121, **2021**.
- [134] Tojo Mathew, B Ajith, Jyoti R Kini, and Jeny Rajan. Deep learning-based automated mitosis detection in histopathology images for breast cancer grading. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 32(4):1192–1208, **2022**.
- [135] Haibo Wang, Angel Cruz-Roa, Ajay Basavanhally, Hannah Gilmore, Natalie Shih, Mike Feldman, John Tomaszewski, Fabio Gonzalez, and Anant Madabhushi. Cascaded ensemble of convolutional neural networks and

- handcrafted features for mitosis detection. In *Medical Imaging 2014: Digital Pathology*, volume 9041, pages 66–75. SPIE, **2014**.
- [136] Tahir Mahmood, Muhammad Arsalan, Muhammad Owais, Min Beom Lee, and Kang Ryoung Park. Artificial intelligence-based mitosis detection in breast cancer histopathology images using faster r-cnn and deep cnns. *Journal of clinical medicine*, 9(3):749, **2020**.
- [137] Tomohiro Hayakawa, VB Surya Prasath, Hiroharu Kawanaka, Bruce J Aronow, and Shinji Tsuruoka. Computational nuclei segmentation methods in digital pathology: a survey. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 28:1–13, **2021**.
- [138] Rafael C Gonzalez. *Digital image processing*. Pearson education india, **2009**.
- [139] Mareike Klinger-Strobel, Herbert Suesse, Dagmar Fischer, Mathias W Pletz, and Oliwia Makarewicz. A novel computerized cell count algorithm for biofilm analysis. *PloS one*, 11(5):e0154937, **2016**.
- [140] Heba Z Al-Lahham, Raja S Alomari, Hazem Hiary, and Vipin Chaudhary. Automating proliferation rate estimation from ki-67 histology images. In *Medical Imaging 2012: Computer-Aided Diagnosis*, volume 8315, pages 669–675. SPIE, **2012**.
- [141] Fuyong Xing, Hai Su, and Lin Yang. An integrated framework for automatic ki-67 scoring in pancreatic neuroendocrine tumor. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2013: 16th International Conference, Nagoya, Japan, September 22-26, 2013, Proceedings, Part I 16*, pages 436–443. Springer, **2013**.
- [142] Rokshana S Geread, Peter Morreale, Robert D Dony, Emily Brouwer, Geoffrey A Wood, Dimitrios Androustos, and April Khademi. Ihc color histograms for unsupervised ki67 proliferation index calculation. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7:226, **2019**.

- [143] Chien-Chuan Ko, Chun-Hung Lin, Chih-Hung Chuang, Chuan-Yu Chang, Shih-Hao Chang, and Ji-Han Jiang. A whole slide ki-67 proliferation analysis system for breast carcinoma. In *2019 Twelfth International Conference on Ubi-Media Computing (Ubi-Media)*, pages 210–213. IEEE, **2019**.
- [144] Ramin Nateghi, Mansoor Fatehi, Nasrin Shayanfar, Fattane Pourakpour, Wolfgang Pokieser, and Christophe Kornauth. Automatic assessment of ki-67 proliferation index in lymphoma. *Iranian Journal of Radiology*, 16(Special Issue), **2019**.
- [145] Xuhong Zhang, Toby C Cornish, Lin Yang, Tellen D Bennett, Debashis Ghosh, and Fuyong Xing. Generative adversarial domain adaptation for nucleus quantification in images of tissue immunohistochemically stained for ki-67. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 4:666–679, **2020**.
- [146] Yiqing Liu, Xi Li, Aiping Zheng, Xihan Zhu, Shuting Liu, Mengying Hu, Qianjiang Luo, Huina Liao, Mubiao Liu, Yonghong He, et al. Predict ki-67 positive cells in h&e-stained images using deep learning independently from ihc-stained images. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7:183, **2020**.
- [147] Z Swiderska-Chadaj, T Markiewicz, J Gallego, G Bueno, B Grala, and M Lorent. Deep learning for damaged tissue detection and segmentation in ki-67 brain tumor specimens based on the u-net model. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences: Technical Sciences*, pages 849–856, **2018**.
- [148] Tiina Vesterinen, Jenni Säilä, Sami Blom, Mirkka Pennanen, Helena Leijon, and Johanna Arola. Automated assessment of ki-67 proliferation index in neuroendocrine tumors by deep learning. *Apmis*, 130(1):11–20, **2022**.
- [149] S Lakshmi, Deepu Vijayasanen, David S Sumam, Saraswathy Sreeram, and Pooja K Suresh. An integrated deep learning approach towards automatic evaluation of ki-67 labeling index. In *TENCON 2019-2019 IEEE Region 10 Conference (TENCON)*, pages 2310–2314. IEEE, **2019**.

- [150] Lukasz Fulawka, Jakub Blaszczyk, Martin Tabakov, and Agnieszka Halon. Assessment of ki-67 proliferation index with deep learning in dcis (ductal carcinoma in situ). *Scientific Reports*, 12(1):3166, **2022**.
- [151] Michael Kyung Ik Lee, Madhumitha Rabindranath, Kevin Faust, Jennie Yao, Ariel Gershon, Noor Alsafwani, and Phedias Diamandis. Compound computer vision workflow for efficient and automated immunohistochemical analysis of whole slide images. *Journal of Clinical Pathology*, 76(7):480–485, **2023**.
- [152] Ning Xie, Haoyu Zhou, Li Yu, Shaobing Huang, Can Tian, Keyu Li, Yi Jiang, Zhe-Yu Hu, and Quchang Ouyang. Artificial intelligence scale-invariant feature transform algorithm-based system to improve the calculation accuracy of ki-67 index in invasive breast cancer: a multicenter retrospective study. *Annals of Translational Medicine*, 10(19), **2022**.