

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ ANALİZİNDE DERİN
ÖĞRENME YÖNTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Demet ALICI KARACA**

**Danışman
Prof. Dr. Bahriye AKAY**

Doktora Tezi

**Kasım 2024
KAYSERİ**

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ ANALİZİNDE DERİN
ÖĞRENME YÖNTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ
(Doktora Tezi)

Hazırlayan
Demet ALICI KARACA

Danışman
Prof. Dr. Bahriye AKAY

Kasım 2024
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Demet ALICI KARACA

İmza

“Histopatolojik Görüntü Analizinde Derin Öğrenme Yöntemlerinin Geliştirilmesi”
adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’
ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Demet ALICI KARACA

İmza

Danışman

Prof. Dr. Bahriye AKAY

İmza

Bilgisayar Mühendisliği ABD Başkanı

Prof. Dr. Veysel ASLANTAŞ

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yol gösteren, çalışma disiplini ve insani ilişkileri ile bana rol model olan, akademik kariyere ilk adımdan bu yana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Bahriye AKAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme dönemleri boyunca kıymetli fikirleri ile tez çalışmama büyük katkı sağlayan değerli hocalarım, Tez İzleme Komitesi üyeleri Prof. Dr. Derviş KARABOĞA'ya ve Prof. Dr. Nurhan KARABOĞA'ya çok teşekkür ederim. Ayrıca bu süreçte değerli bilgi ve tecrübelerini her zaman aktaran Prof. Dr. Alper BAŞTÜRK'e ve Doç. Dr. Özkan Ufuk NALBANTOĞLU'na teşekkür ederim. Ayrıca Prof. Dr. Ahmet BARAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Kürşat ÖKSÜZ'e tez çalışmama katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez sürecince sağladıkları destek ve motivasyon için abim Arş. Gör. Serkan ALICI'ya, canım yol arkadaşım, dostum Dr. Meryem Altın KARAGÖZ'e ve değerli çalışma arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul GÜL'e teşekkür ederim.

Doktora tez çalışmamı, Yurt İçi Doktora Burs Programları kapsamında yürütülen 2211/A Yurt İçi Genel Doktora Burs Programı ile destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na (BİDEB) teşekkür ederim.

Son olarak, üzerimde büyük emeği olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim. Doktora eğitimim boyunca sevgi, sabır, anlayış ve fedakârlık ile her zaman destekçim olan sevgili eşim Yunus KARACA'ya, en değerlilerim, motivasyon kaynaklarım, canım oğlum Miraç Efe'ye ve canım kızım Miray'a kalpten teşekkür ederim.

Demet ALICI KARACA

Kasım 2024, KAYSERİ

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ ANALİZİNDE DERİN ÖĞRENME YÖNTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Demet ALICI KARACA

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Kasım 2024
Danışman: Prof. Dr. Bahriye AKAY**

ÖZET

Dokuların mikroskopik olarak incelenmesiyle kanser ve tümör gibi birçok hastalığın teşhisinde altın standart olarak kullanılan histopatolojik tanı, klinik patoloji için büyük öneme sahiptir. Ancak manuel olarak yapılan klinik tanı zaman alıcı, hataya meyilli ve patoloğun mesleki deneyimine bağlı olarak subjektiftir. Hastalık sürecinde hayati öneme sahip olan erken tanı için otomatik, hızlı ve doğru sistemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Histopatolojik görüntüler hesaplamalı yöntemler kullanan otomatik sistemler ile analiz edilebilmektedir. Son yıllarda hesaplamalı yöntemlerde derin öğrenme tabanlı bilgisayar destekli tanı sistemlerinin uygulanması hızlı ve doğru tanıya olanak sağlamaktadır. Bu tez çalışmasında hastalıkların erken tanısı için histopatolojik görüntünün doğasından kaynaklanan dokusal varyasyonlar ve heterojenlik gibi dezavantajlar elimine edilerek etkin modellerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Geliştirilen derin modellerde düşük maliyet, verimli özellik çıkarımı ve yüksek sınıflandırma başarımı hedeflenmektedir. İlk olarak histopatolojik görüntüler kullanılarak radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığının teşhisi için hafif yapılu derin model geliştirilmiştir ve bu çalışma literatürdeki ilk çalışma olması yönüyle öneme sahiptir. Diğer çalışmalarda dikkat mekanizması kullanan etkin derin modeller geliştirilerek histopatolojik görüntülerde prostat kanseri ve helicobakter pilorinin teşhisi gerçekleştirilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalıkların tanısında patoloğların iş yükünü hafifleten, daha doğru kararlar almasını sağlayan ve tanı için harcanan zaman kaybını önleyen yardımcı sistemler geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Histopatoloji, Derin öğrenme, Dikkat mekanizmaları, Evrişimli sinir ağları, Görüntü sınıflandırma, RILD, Prostat kanseri, Helicobakter pilori.

DEVELOPMENT OF DEEP LEARNING METHODS IN HISTOPATHOLOGIC IMAGE ANALYSIS

Demet ALICI KARACA

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

PhD Thesis, November 2024

Supervisor: Prof. Dr. Bahriye AKAY

ABSTRACT

Histopathological diagnosis, which is considered the gold standard in the diagnosis of many diseases such as cancer and tumors by microscopic examination of tissues, is of great importance for clinical pathology. However, manual clinical diagnosis is time-consuming, error-prone, and subjective, depending on the professional experience of the pathologist. There is a need to develop automated, fast, and accurate systems for early diagnosis, which is vital in the disease process. Histopathological images can be analyzed by automated systems using computational methods. In recent years, applying deep learning-based computer-aided diagnosis systems in computational methods allows for rapid and accurate diagnosis. In this thesis, we aim to develop effective models for the early diagnosis of diseases by eliminating disadvantages such as textural variations and heterogeneity arising from the nature of histopathological images. Low cost, efficient feature extraction, and high classification performance are targeted in the developed deep models. Firstly, a lightweight, deep model was developed for the diagnosis of radiation-induced liver disease using histopathological images, which is the first study in the literature. In other studies, effective deep models are developed using the attention mechanism to diagnose prostate cancer and *Helicobacter pylori* in histopathological images. In studies, auxiliary systems have been developed to ease the workload of pathologists in diagnosing diseases, enabling them to make more accurate decisions and preventing the loss of time spent on diagnosis.

Keywords: Histopathology, Deep learning, Attention mechanisms, Convolutional neural network, Image classification, RILD, Prostate cancer, *Helicobacter pylori*.

İÇİNDEKİLER

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ ANALİZİNDE DERİN ÖĞRENME YÖNTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xv
TABLolar LİSTESİ.....	xviii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xx
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

BİLGİSAYAR DESTEKLİ DİJİTAL PATOLOJİ

1.1. Medikal Veri.....	5
1.2. Medikal Görüntüleme.....	6
1.3. Dijital Patoloji.....	8
1.4. Hesaplamalı Patoloji	10
1.5. Histopatolojik Görüntü Analizi ve CAD Kullanımı	11
1.6. Histopatolojik Görüntü Analizinin Zorlukları.....	13
1.6.1. Görüntü Boyutlarının Büyük Ölçekte Olması	13

1.6.2. Eğitim Sürecinde Yetersiz Sayıda Etiketlenmiş Görüntü Kullanılması.	14
1.6.3. Etiketleme İşleminin Zorluğu ve Etkin Olmaması	15
1.6.4. Etiketleme İşleminde Etiketlerin Doğru Belirlenmemesi.....	15
1.6.5. Başka Bir Görev için Eğitilmiş Modelin Parametrelerini Yeniden Kullanma	15
1.6.6. Farklı Büyütme Seviyelerinin Farklı Bilgi Seviyeleriyle Sonuçlanması.	16
1.6.7. Histopatoloji Görüntülerinde Renk Değişimi ve Artefaktlar	17
1.7. Derin Öğrenme ile Histopatolojik Görüntü Analizi	18
1.8. Araştırmanın Amacı	19
1.9. Araştırmanın Önemi.....	20

2. BÖLÜM

SINIFLANDIRMADA GÜNCEL DERİN ÖĞRENME MODELLERİ

2.1. Giriş	22
2.2. Sinir Ağı Mimarileri	24
2.2.1. Yapay Sinir Ağları.....	24
2.2.1.1. Kayıp Fonksiyonu	26
2.2.1.2. Kayıp Fonksiyonu Türleri.....	27
2.2.1.3. Aktivasyon Fonksiyonu	29
2.2.1.4. Geri Yayılım Algoritması	32
2.2.1.5. Eğitimde Kullanılan Optimizasyon Algoritmaları.....	34
2.2.2. Derin Öğrenme Ağları.....	35
2.2.2.1. Özyinelemeli Sinir Ağları	35
2.2.2.2. Tekrarlayan Sinir Ağları.....	35
2.2.2.3. Evrişimli Sinir Ağları.....	36
2.2.3. Öğrenme Modelleri.....	37

2.2.3.1. Denetimli Öğrenme	37
2.2.3.1.1. Sınıflandırma Modelleri	39
2.2.3.1.2. Regresyon Modelleri	40
2.2.3.1.3. Segmentasyon Modelleri.....	40
2.2.3.2. Zayıf Denetimli Öğrenme	41
2.2.3.2.1. Çoklu-Örnek Öğrenme	42
2.2.3.2.2. Hibrit Öğrenme Modelleri	42
2.2.3.3. Denetimsiz Öğrenme.....	43
2.2.3.4. Diğer Öğrenme Türleri.....	44
2.2.3.4.1. Transfer Öğrenme.....	44
2.2.3.4.2. Pekiştirmeli Öğrenme	45
2.4. Evrişimli Derin Sinir Ağlarının Temelleri.....	45
2.4.1. Evrişimli Sinir Ağlarının Katmanları.....	45
2.4.1.1. Evrişim Katmanı	45
2.3.1.2. Havuzlama Katmanı.....	47
2.3.1.3. Tam Bağlı Katman.....	48
2.3.1.4. Diğer Katmanlar	49
2.4.2. Özellik Haritaları.....	50
2.4.3. Dolgulama, Adım Büyüklüğü ve Filtreler	51
2.4.4. Evrişimli Sinir Ağlarının Eğitimi	52
2.4.5. Öğrenme Süreci ve Optimizasyon Algoritmasının Seçimi.....	53
2.4.6. Evrişimli Sinir Ağlarını Düzenleme Teknikleri	55
2.5. Sınıflandırmada Güncel CNN Modelleri	56
2.5.1. AlexNet.....	56
2.5.2. VGG	57

2.5.3. GoogLeNet.....	58
2.5.4. ResNet	59
2.5.5. DenseNet	60
2.5.6. Inception-v2/v3.....	61
2.5.7. MobileNet-v1/v2	62
2.5.8. Xception	62
2.5.9. EfficientNet.....	63
2.6. CNN'lerin Avantajları ve Sınırlamaları	66
2.6.1. Avantajları.....	66
2.6.2. Sınırlamaları.....	67
2.7. Sınıflandırma Modellerinin Değerlendirilmesi	68

3. BÖLÜM

HİSTOPATOLOJİDE DERİN ÖĞRENME VE LİTERATÜR İNCELEMESİ

3.1. Giriş	70
3.2. Histopatolojide Derin Öğrenme Uygulamaları	70
3.2.1. WSI Segmentasyonu	70
3.2.2. WSI'da Çekirdek (Nuclei) Tespiti ve Sınıflandırılması	71
3.2.3. WSI'dan Kanser Tanısı ve Prognoz.....	72
3.2.4. WSI'da Kanser Derecelendirme ve Hayatta Kalma Tahmini.....	74
3.2.5. WSI'da Tümör Bölgesi Rekonstrüksiyonu	74
3.2.6. WSI Çakıştırma	75
3.2.7. WSI Görüntüye Erişim	75
3.2.8. WSI Görselleştirme.....	76
3.2.9. WSI Görüntü İyileştirme	77
3.2.10. Diğer Uygulamalar	78

3.3. Derin Öğrenmeye Dayalı Histopatolojik Görüntü Sınıflandırma ile ilgili Literatür İncelemesi.....79

3.3.1. Karaciğer Histopatoloji Görüntüleri Kullanarak Derin Öğrenme ile Sınıflandırma Yapan Çalışmalar 79

3.3.2. Prostat Kanseri Histopatoloji Görüntüleri Kullanarak Derin Öğrenme Tabanlı Sınıflandırma Çalışmaları 82

3.3.3. Mide Kanseri ve Helikobakter Piloni Histopatoloji Görüntüleri Kullanarak Derin Öğrenme Tabanlı Sınıflandırma Çalışmaları.....87

4. BÖLÜM

HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNDEN RADYASYONLA TETİKLENEN KARACİĞER HASTALIĞININ TEŞHİSİ İÇİN HAFİF YAPILI DERİN ÖĞRENME MODELİ GELİŞTİRİLMESİ

4.1. Giriş 95

4.2. Önerilen Hafif Yapılı Derin Öğrenme Modeli 96

4.3. Deneysel Kurulum.....100

4.3.1. Veri Setinin Hazırlanması.....100

4.3.1.1. Deneysel Tasarım 100

4.3.1.2. Radyasyon Uygulama Prosedürü 101

4.3.1.3. H&E Boyama.....101

4.3.1.4. Karaciğerde Patolojik Değişiklikleri.....101

4.3.2. Veri Etiketleme 102

4.3.3. Veri Artırma.....105

4.3.4. Deneysel Parametreler 105

4.4. Deneysel Çalışmalar ve Bulgular 106

4.5. Değerlendirme 111

5. BÖLÜM

HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNİN SINIFLANDIRILMASI İÇİN DİKKAT MEKANİZMALI DERİN ÖĞRENME MODELLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

5.1. Giriş	113
5.2. Dikkat Mekanizmaları.....	113
5.2.1. Kanal Dikkati	114
5.2.2. Kanal Dikkat Mekanizmaları.....	114
5.2.2.1. SENet.....	114
5.2.2.2. FcaNet.....	115
5.2.2.3. ECANet	115
5.2.2.4. GCT	115
5.2.3. Kanal & Uzamsal Dikkat	116
5.2.4. Kanal & Uzamsal Dikkat Mekanizmaları.....	117
5.2.4.1. CBAM	117
5.2.4.2. SimAM	117
5.3. Prostat Kanserinin Teşhisi ve Derecelendirilmesi İçin Kanal Dikkatli Etkin Derin Öğrenme Modelinin Geliştirilmesi.....	119
5.3.1. Önerilen Dikkat Mekanizmalı Derin Öğrenme Modeli	121
5.3.2. Deneysel Kurulum	126
5.3.2.1. Kullanılan Veri Seti	126
5.3.2.2. Deneysel Parametreler	129
5.3.2.3. Eğitim Stratejisi.....	131
5.3.3. Deneysel Çalışmalar ve Bulgular.....	132
5.3.3.1. Orijinal Veri Setinin Sınıflandırma Sonuçları	133
5.3.3.2. Rastgele Bölünmüş Veri Setinin Sınıflandırma Sonuçları	134
5.3.4. Değerlendirme.....	138
5.4. Helikobakter Piloninin Teşhisi İçin Dikkat Mekanizmalı Derin Öğrenme Modelinin Geliştirilmesi	140

5.4.1. Önerilen Dikkat Mekanizmalı Derin Öğrenme Mimarisi.....	141
5.4.2. Deneyisel Kurulum	144
5.4.2.1. Kullanılan Veri Seti	144
5.4.2.2. Uygulama Detayları	144
5.4.3. Deneyisel Çalışmalar ve Bulgular.....	145
5.4.4. Değerlendirme	148

6. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Tartışma ve Sonuç.....	150
6.2. Öneriler	152
KAYNAKÇA	154
EKLER.....	192
ÖZGEÇMİŞ.....	193

KISALTMALAR

AUC	: Eğri Altındaki Alan
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAD	: Bilgisayar Destekli Tanı
CBAM	: Evrişimsel Blok Dikkat Modülü
CNN	: Evrişimli Sinir Ağı
CPU	: Merkezi İşlem Birimi
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DL	: Derin Öğrenme
ECA	: Etkili Kanal Dikkat Ağı
ELU	: Üstel Lineer Birim
EVR	: Evrişim
FcaNet	: Frekans Kanalı Dikkat Ağı
FCN	: Tam Evrişimli Ağ
FLOPS	: Saniye Başına Kayan Nokta İşlemi
FN	: Yanlış Negatif
FP	: Yanlış Pozitif
FPR	: Yanlış Pozitif Oranı
GAN	: Üretken Çekişmeli Ağ
GAP	: Küresel Ortalama Havuzlama
GCN	: Grafik Evrişimli Sinir Ağı
GCT	: Kapılı Kanal Dönüşümü
GP	: Gleason Deseni
GPU	: Grafik İşleme Birimi
GUI	: Grafik Kullanıcı Arabirimi
HCC	: Hepatoselüler Karsinomun
H&E	: Hematoksilen & Eosin
HP	: Helikobakter Piloni
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

MBConv	: Mobil Ters Darboğaz Evrişimi
MIL	: Çoklu Örnek Öğrenme
MK	: Mide Kanseri
ML	: Makine Öğrenmesi
MLP	: Çok Katmanlı Algılayıcı
MR	: Manyetik Rezonans
NAFLD	: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
NLP	: Doğal Dil İşleme
PCa	: Prostat Kanseri
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RELU	: Doğrultulmuş Lineer Birim
RILD	: Radyasyonla Tetiklenen Karaciğer Hastalığı
RNN	: Tekrarlayan Sinir Ağı
RoI	: İlgili Bölge
ROC	: ROC Eğrisi
RT	: Radyasyon Tedavisi
RvNN	: Özyinelemeli Sinir Ağı
SE	: Sıkıştırma Uyarma
SENet	: Sıkıştırma ve Uyarma Ağı
SGD	: Stokastik Gradyan İniş
SimAM	: Basit, Parametresiz Dikkat Modülü
TANH	: Hiperbolik Tanjant
TB	: Tam Bağlı Katman
TCGA	: Kanseri Genom Atlası
TMA	: Doku mikrodizisi
TN	: Doğru Negatif
TP	: Doğru Pozitif
TPR	: Doğru Pozitif Oranı
VAE	: Varyasyonel Otokodlayıcı
WSI	: Tam Slayt Görüntü
WSL	: Zayıf Denetimli Öğrenme

X-Ray : Röntgen
YSA : Yapay Sinir Ağı



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. CNN katmanları ve işlevlerinin özeti.	50
Tablo 2.2. EfficientNet-B0 mimarisinin temel ağ yapısı.	66
Tablo 2.3. Karışıklık Matrisi.	68
Tablo 2.4. Değerlendirme Metrikleri.	69
Tablo 4.1. Önerilen modelin her katmanın çıkışında oluşturulan özellik haritasının boyutu ve eğitilebilir parametre sayısı.	100
Tablo 4.2. Önerilen ağda kullanılan hiper-parametrelerin değerleri.	106
Tablo 4.3. İkili sınıflandırmada eğitim için veri setinin ayrılmasıyla elde edilen her bir sınıf için yama sayısı.	107
Tablo 4.4. Çoklu sınıflandırmada eğitim için veri setinin ayrılmasıyla elde edilen her bir sınıfa ait yama sayısı.	107
Tablo 4.5. RILD veri setinde sınıflandırma sonuçları.	108
Tablo 4.6. RILD veri setindeki 8.533 test örneği üzerinde çoklu sınıflandırma için önerilen modelin karışıklık matrisi.	110
Tablo 4.7. Diğer CNN mimarileriyle karşılaştırmalı analiz.	111
Tablo 5.1. Dikkat mekanizmalarının sınıflandırılması.	114
Tablo 5.2. Gleason derecelendirme sistemi ve prostat kanserinin risk seviyesi.	120
Tablo 5.3. EfficientNet-B4 mimarisinin yapısı.	122
Tablo 5.4. DiagSet-A.1 veri setindeki sınıflarda veri dağılımı.	127
Tablo 5.5. Sınıflandırma görevleri ve bu görevler için gruplanan sınıf bilgileri.	128
Tablo 5.6. Tüm sınıflardaki yamaların toplam sayısı.	129
Tablo 5.7. Eğitim, doğrulama ve test için orijinal veri kümesindeki her sınıf için yama sayısı.	130
Tablo 5.8. Eğitim, doğrulama ve test için rastgele bölünmüş veri kümesindeki her sınıf için yama sayısı.	131
Tablo 5.9. Orijinal veri seti DiagSet-A.1 ile sınıflandırma sonuçları.	134
Tablo 5.10. Rastgele bölünmüş veri setinin sınıflandırma sonuçları.	136
Tablo 5.11. 2-sınıf sınıflandırmasında Eff4-Attn mimarisinin orijinal ve rasgele bölünmüş veri setlerinde diğer performans metriklerinin karşılaştırılması.	136
Tablo 5.12. EfficientNet-B4 ve Eff4-Attn mimarilerinin eğitim süresi.	139

Tablo 5.13. Deneysel çalışmalarda kullanılan DeepHP veri setinin dağılımı.....	144
Tablo 5.14. Modellerin parametre sayıları.....	145
Tablo 5.15. EfficientNet-B0 ile entegre edilen dikkat mekanizmalarının eğitim, doğrulama ve test doğrulukları.....	146
Tablo 5.16. Çeşitli dikkat mekanizmaları entegre edilen EfficientNet-B0 mimarilerinin test verisi üzerinde diğer performans metriklerinin karşılaştırılması.....	146
Tablo 5.17. Performans analizi yapılan modellerin karışıklık matrisleri.....	148



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Medikal görüntüleme yöntemleri.....	6
Şekil 1.2. Dijital görüntü elde etme sürecinin blok diyagramı.	9
Şekil 1.3. Aynı histopatolojik görüntünün çoklu büyütme seviyeleri. (<i>Sağdaki resimler, soldaki resimlerde kırmızı kutuyla gösterilen büyütülmüş bölgeyi göstermektedir.</i>).....	17
Şekil 1.4. Histopatolojik görüntülerin renk değişimi.	18
Şekil 2.1. Yapay zekâ, makine öğrenmesi, sinir ağı ve derin öğrenme arasındaki ilişki.	22
Şekil 2.2. Basit sinir ağı ve derin öğrenme sinir ağının yapısı.....	23
Şekil 2.3. Bir yapay nöronun matematiksel modeli	25
Şekil 2.4. Bir sinir ağının tanımı.	26
Şekil 2.5. Aktivasyon fonksiyonlarının grafikleri.....	32
Şekil 2.6. Tek eğitim parametresi için gradyan inişin tanımı.	33
Şekil 2.7. Tipik RNN diyagramı.	36
Şekil 2.8. Tipik bir CNN mimarisinin yapısı.	37
Şekil 2.9. Histopatolojide derin öğrenme türlerinin kategorizasyonu.....	38
Şekil 2.10. Denetimli öğrenme modellerine genel bakış.	39
Şekil 2.11. Zayıf denetimli öğrenmeye genel bakış.....	41
Şekil 2.12. Denetimsiz öğrenme modellerine genel bakış.	44
Şekil 2.13. Evrişim katmanının her adımında yapılan temel hesaplamalar.	47
Şekil 2.14. Örnek havuzlama yöntemleri.....	48
Şekil 2.15. Tam bağlı katman.	49
Şekil 2.16. CNN geri yayılımın gösterimi.	54
Şekil 2.17. Aşırı öğrenme ve az öğrenme sorunları.....	55
Şekil 2.18. AlexNet evrişimli sinir ağı mimarisi.	57
Şekil 2.19. VGG19 mimarisinin genel yapısı	58
Şekil 2.20. Başlangıç bloğunun temel yapısı.	59
Şekil 2.21. a) Artık bağlantıda evrişimsel bir katmana sahip artık blok. b) ResNet-50 mimarisi. c) Artık bağlantı	60
Şekil 2.22. Yoğun bağlı evrişimli sinir ağı (DenseNet).	61
Şekil 2.23. Xception mimarisinin temel blok diyagramı.	62

Şekil 2.24. Ölçeklendirme yönteminin gösterimi. a) Referans örnek ve b) Derinlik, genişlik ve çözünürlük bakımından ölçeklenen ağ.	63
Şekil 2.25. EfficientNet-B0 mimarisinin blok diyagramı.	65
Şekil 2.26. SE birim. W , H ve C özellik haritasının uzamsal boyutları olarak sırasıyla genişlik, yükseklik ve kanalı ifade eder.	66
Şekil 3.1. Derin öğrenme ile WSI segmentasyonu.	71
Şekil 3.2. Derin öğrenme modeli ile histopatolojik görüntüde nesne tespiti.	72
Şekil 3.3. Derin öğrenme modeli ile histopatolojik görüntü sınıflandırma.	73
Şekil 3.4. WSI görüntü erişim uygulamalarının tipik akış şeması.	76
Şekil 3.5. WSI görselleştirmenin tipik akış şeması.	77
Şekil 4.1. Sınıflandırma için önerilen mimarinin blok diyagramı.	97
Şekil 4.2. Önerilen CNN mimarisi. (TN: Toplu normalizasyon, TB: Tam bağlı katman)	98
Şekil 4.3. Radyasyon kaynaklı hasar grubunda yer alan sınıflar.	102
Şekil 4.4. Görüntü üzerinde etiketlenen alanların gösterimi.	103
Şekil 4.5. Veri setinde kırılan görüntülerden rasgele seçilen örnekler.	104
Şekil 4.6. Kayan pencere yaklaşımıyla yamaların elde edilmesi.	104
Şekil 4.7. Veri setindeki sınıflarda örnek sayısı.	105
Şekil 4.8. Önerilen modelin çoklu sınıflandırmada doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1-Skor değerleri.	108
Şekil 4.9. RILD veri setinin eğitimiyle elde edilen doğruluk (a) ve kayıp (b) grafikleri.	109
Şekil 5.1. Kanal dikkat mekanizmaları (GAP: küresel ortalama havuzlama, TB: Tam bağlı katman, DCT: Ayrık kosinüs dönüşümü, Evrişim1d: 1-boyutlu evrişim, KN: Kanal normalizasyonu.)	116
Şekil 5.2. Kanal&Uzamsal dikkat mekanizmaları (MaksHavuz: Maksimum Havuzlama Katmanı; OrtHavuz: Ortalama Havuzlama Katmanı; C , W ve H görüntü boyutlarını (Kanal, genişlik ve yükseklik) temsil eder.)	118
Şekil 5.3. Gleason skoru hesabı ve ISUP derecesinin belirlenmesi.	120
Şekil 5.4. EfficientNet-B4 mimarisi. (<i>NoC: Sınıf sayısı</i>)	123
Şekil 5.5. ECA blok yapısı.	125
Şekil 5.6. MBConv6 yapısı: a) Orijinal MBConv yapısının diyagramı, b) SE bloğunun gösterimi, c) SE blok ile ECA bloğun değişimi.	126

Şekil 5.7. 5x büyütme oranında her sınıftan görüntü örnekleri: (a) A, (b) N, (c) T, (d) R1, (e) R2, (f) R3, (g) R4 ve (h) R5.....	128
Şekil 5.8. Prostat kanseri histopatolojisi görüntü sınıflandırmasının genel çerçevesi. .	132
Şekil 5.9. Sınıflardaki veri dağılımı orijinal Diagset-A.1 veri seti (üst) ve rastgele bölünmüş DiagSet-A.1 (alt).	133
Şekil 5.10. EfficientNet-B4 hem de Eff4-Attn mimarilerinin 40x büyütme oranında 2-sınıf sınıflandırma görevi için eğitim doğruluğu ve kayıp grafikleri (üst, EfficientNet-B4; alt, Eff4-Attn).	137
Şekil 5.11. EfficientNet-B4 hem de Eff4-Attn mimarilerinin 40x büyütme oranında 4-sınıf sınıflandırma görevi için eğitim doğruluğu ve kayıp grafikleri (üst, EfficientNet-B4; alt, Eff4-Attn).	137
Şekil 5.12. EfficientNet-B4 hem de Eff4-Attn mimarilerinin 40x büyütme oranında 8-sınıf sınıflandırma görevi için eğitim doğruluğu ve kayıp grafikleri (üst, EfficientNet-B4; alt, Eff4-Attn).	138
Şekil 5.13. a) MBConv1 ve b) MBConv6 bloklarının yapısı.	142
Şekil 5.14. HP'nin teşhis metodolojisi.	143

GİRİŞ

Medikal görüntüleme, insan vücudunun dış veya iç dokularının veya insan vücudunun bir bölümünün görsel temsillerini veya görüntülerini invaziv veya invaziv olmayan bir şekilde oluşturulmasıdır. Uzmanlar bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrason gibi farklı görüntü modalitelerini kullanarak hastalıkları teşhis etmekte ve tedavi planlaması yapmaktadır [1, 2]. Benzer şekilde, histopatolojik görüntüler biyopsilerden alınan dokuların mikroskopisi yoluyla elde edilen bir başka medikal görüntüleme türüdür ve uzmanlara hücre bazında doku özelliklerini gözlemlene fırsatı tanımaktadır [3]. Geleneksel olarak, patologlar çeşitli hastalıkları ve durumları analiz etmek için cam slayt üzerindeki doku kesitleri olan histolojik slaytları mikroskop altında incelemekteydi. Dijital görüntü işlemedeki ilerlemelerle birlikte mikroskobik tarama alanındaki son gelişmeler, doku cam slaytlarını tek bir görüntüde yakalayarak tam slayt görüntü (WSI) sağlayan görüntüleme teknolojisine olanak tanımıştır [4]. Tam slayt tarayıcılarının geliştirilmesi ile oluşturulan WSI'lar doku slaytlarının taramalarının depolanmasına, görüntülenmesine, işlenmesine ve paylaşılmasına imkân tanımıştır ve patoloğun iş akışını kolaylaştırarak histopatolojik sürecin dijitalleştirilmesini sağlamıştır [4, 5].

Dijital patoloji, cam mikroskop slaytlarından yüksek çözünürlüklü, tam slayt dijital görüntüleri oluşturan ve bu görüntüleri bir bilgisayar kullanarak görüntülemek ve yönetmek için yazılım sağlayan teknolojidir. Bir cam slaydı mikroskop altında görüntülemek yerine, tam slaydın görüntüsü bir bilgisayar monitöründe kolayca alınabilmekte ve görüntülenebilmektedir. Ayrıca, dijital patoloji bilgi sistemi, dijitalleştirilmiş cam slayttan üretilen bilgileri analiz etmeye yardımcı olarak analizleri geleneksel mikroskop paradigmasının ötesine taşımaktadır. Ancak, tek mikroskobik görüş alanları yerine tüm numuneleri gözlemlene ve analiz etme zorluğu, mikroskobik değerlendirmenin yapılma biçiminde yeniliklere ihtiyaç duymaktadır. Bunun yanı sıra,

WSI'lar tek bir slayt için gigapiksel boyutunda olması sebebiyle oldukça büyük, çok kanallı görüntülerdir ve bu miktarda veriyi yönetmenin oldukça zor olduğu değerlendirilmektedir [6]. Görüntü boyutu, görüntü heterojenliği, immünohistokimyasal boyama farklılıkları gibi histopatolojik görüntü karakteristiğine ait problemler görüntü analizini zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla görüntü analizi için otomatik sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Histopatolojik görüntüleri analiz etmek için kullanılan hesaplamalı patoloji, hesaplamalı tekniklerle WSI'lardan hastalıkları teşhis etmeyi amaçlamaktadır. Son yıllarda hesaplamalı yöntemlerle bilgisayar destekli tanı (CAD) sistemleri geliştirilmeye devam etmektedir. WSI'nın bilgisayar destekli tanısı, dijital patolojideki mevcut sınırlamaların üstesinden gelmeye yardımcı olarak patologların iş yükünü ve değerlendirici anlaşmazlığını azaltmaktadır. Yeni yöntemler nesnellik ve tekrarlanabilirlik sunmaktadır [7, 8].

Histopatolojik görüntüleri kullanan CAD çalışmaları prostat, meme, akciğer, karaciğer, deri, böbrek, lenf nodu, tiroid, beyin, rahim ağzı, kolon, sinir dokusu, ağız, hematolojik ve yumurtalık kanserleri gibi çeşitli kanser türleri ve birçok hastalığın tanısını sağlamaktadır [9]. Hastalık teşhisine yönelik makine öğrenmesi (Machine Learning, ML) modelleri, dijital mikroskopideki teknolojik gelişmeler nedeniyle popülerlik kazanmıştır. Son tıbbi gelişmeler, büyük ölçüde ML'nin veri kaynağından pek çok görevi öğrenme konusundaki başarısı sayesinde verimli hale gelmektedir. Büyük veri kümelerini kullanan CAD sistemleri, doktor düzeyinde teşhis koyabilme yeteneğine sahiptir. ML, doğru tanıyı destekleyerek, tedavi sonuçlarını tahmin ederek, hastalıkları çevre dokulardan ayırarak, hastalığın ilerlemesini izleyerek temel tıbbi görevlere yardımcı olabilmektedir [10]. CAD teknolojisi, patologların histopatolojik kesitleri okuma süresini azaltarak tanıl sonuçların objektifliğini artırmakta ve görüntü yorumlama hatalarını azaltmaktadır. Doğru ve daha eksiksiz patoloji raporları oluşturmak için şüpheli alanlar hakkında daha kesin niceliksel bilgiler sağlayabildiği için klinik uygulamalarda ikinci bir gözlemci ya da karar destek aracı olarak hizmet edebilmektedir [11, 12]. CAD sistemleri uzmanların iş yükünü azaltmakta, teşhis verimliliğinin artmasına ve maliyetlerin düşmesine katkıda bulunmaktadır. İkinci bir görüş sistemi olarak doktorlara tanı sürecinde yardımcı olmak için tasarlanmış görüntü analizi ve ML yöntemlerini içermektedir [13].

ML'nin alt dalı olan derin öğrenme (DL), derin sinir ağına dayalı bir araştırma alanıdır ve ham veriden özellik çıkarma yeteneği sayesinde son yıllarda doku slayt görüntülerinden oluşan büyük dijital veri setlerinin oluşturulmasıyla birlikte, DL yaklaşımlarının dijital patoloji verilerine uygulanmasında önemli bir artış olmuştur [14]. Derin bir sinir ağı, düşük seviye özellikten yüksek seviye özelliğe doğru bir özellik öğrenme süreci uygulayarak birden fazla doğrusal olmayan modülden oluşmaktadır. Evrişimli sinir ağı (CNN), en yaygın kullanılan derin sinir ağıdır. Doğası gereği karmaşık olarak karakterize edilen histopatolojik görüntülerin analizinde renk normalizasyonu, histopatolojik görüntü segmentasyonu ve insan kanserlerinin teşhisi ve prognozu dahil olmak üzere birçok görev için DL modelleri uygun bir yöntem olarak görülmektedir [15].

Bu tez çalışmasında histopatolojik görüntülerin sınırlamalarını üstesinden gelmek ve hastalıkların erken tanısını sağlamak amacıyla DL yöntemlerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Sınıflandırma görevlerini gerçekleştirmek için hafif ve etkin modellerin ortaya çıkarılmasına odaklanılmaktadır. Düşük maliyetli ve yüksek başarıma sahip modeller ile patoloğların manuel tanıda yaşadığı problemlere çözüm getirilmesi hedeflenmektedir. Bu doğrultuda tez kapsamında üç farklı organa (karaciğer, prostat ve mide) ait veriler kullanılarak histopatolojik görüntü analizi gerçekleştirilmiş ve verinin karakteristiklerini en iyi öğrenebilen, yüksek başarımlı DL modelleri geliştirilmiştir. Sonuç olarak veriye özgü geliştirilen modeller, patoloğların iş yükünü hafifletme, daha objektif sonuç üretme, yüksek doğrulukla hastalığa tanı koyma avantajları sayesinde uzmanlara yardımcı sistem olarak görev alabilme potansiyeline sahiptir.

Tez Organizasyonu

Bu tez çalışması şu şekilde organize edilmiştir:

- Tez çalışmasında kullanılan genel kavramlar hakkında bilgiler Bölüm 1'de verilmiştir.
- Bölüm 2'de sınıflandırmada güncel derin öğrenme modelleri açıklanmıştır.

- Bölüm 3'te histopatolojide derin öğrenme uygulamaları verilmiştir ve literatür incelemesi kapsamlı bir şekilde sunulmuştur.
- Bölüm 4'te hafif yapılı derin öğrenme modelinin geliştirilmesine dair bir uygulama olan radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığının teşhisi için önerilen derin öğrenme modeli açıklanmış ve deneylere ait sonuçlar sunulmuştur.
- Bölüm 5'te dikkat mekanizmalı derin öğrenme modelinin geliştirilmesine yönelik yapılan iki uygulama açıklanmıştır. İlk olarak prostat kanserinin teşhisi ve derecelendirilmesine yönelik geliştirilen kanal dikkatli etkin derin öğrenme modeli açıklanmış ve deneylere ait sonuçlar sunulmuştur. Sonrasında mide kanserinin sebeplerinden helicobakter pilori enfeksiyonunun tanısı için önerilen dikkat mekanizmalı derin öğrenme modeli sunulmuştur ve deneysel çalışmalarına yer verilmiştir.
- Bölüm 6, tez çalışması ile ilgili tartışma, sonuç ve gelecek çalışmalar için önerileri sunmaktadır.

1. BÖLÜM

BİLGİSAYAR DESTEKLİ DİJİTAL PATOLOJİ

Bu bölümde, tez çalışmasında kullanılan kavramlar hakkında genel bilgiler verilmektedir. İlk olarak medikal veri, medikal görüntüleme yöntemleri ve dijital patoloji hakkında tanımlamalar yapılmaktadır. Sonrasında histopatolojik görüntü analizi ve analizde karşılaşılan zorluklar, yapay zekâ ve bilgisayar destekli sistemler hakkında bilgiler verilmektedir. Son olarak, histopatolojik görüntü analizinde derin öğrenme konusuna değinilmektedir.

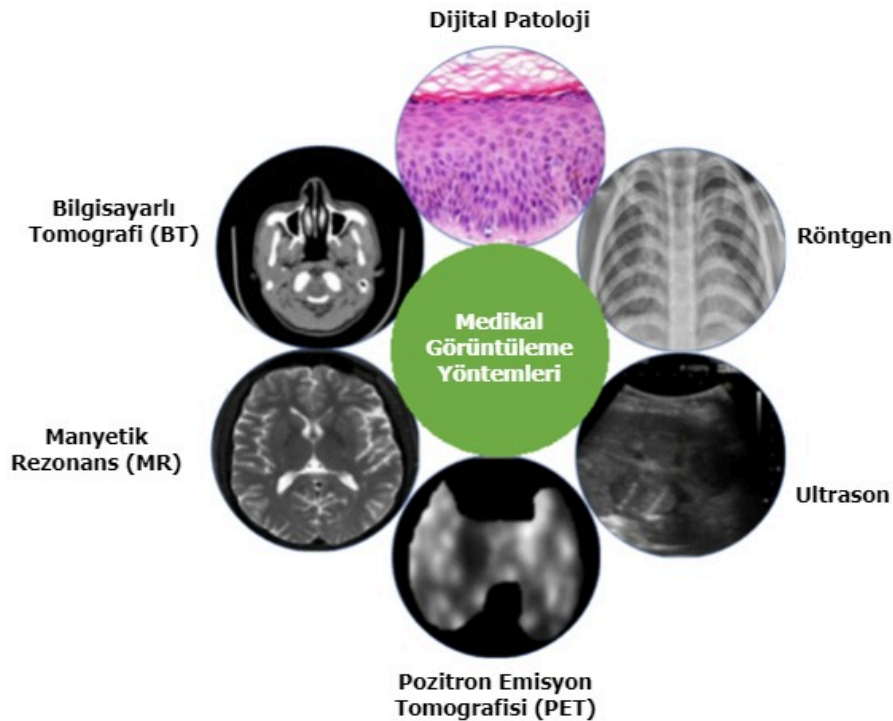
1.1. Medikal Veri

Medikal veriler, hasta bakımı, klinik araştırmalar ve tıbbi teşhisle ilişkili bilgileri ifade etmektedir. Halk sağlığı kayıtları, hastalık prognozu, biyometrik veriler, medikal görüntüleme gibi çeşitli kaynaklardan elde edilen medikal veriler çağın bir getirisi olarak hızla artmaktadır [16]. Radyoloji raporları, patoloji incelemeleri, doktor reçeteleri vb. kategorilerden hasta hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Hasta kayıtlarını içeren klinik veriler ve genomik ve biyotıp ile ilgili verileri içeren biyomedikal veriler olmak üzere medikal verinin çeşitli türleri bulunmaktadır. Biyomedikal veriler, karmaşık biyolojik olaylardan elde edilirken, klinik veriler elektronik sağlık kayıtlarından elde edilmektedir [17]. Klinik veriler genellikle yapılandırılmış veya yapılandırılmamış olmak üzere iki tiptedir [18]. Yapılandırılmış klinik verileri hastanın demografik özellikleri, hastanın yaşam alışkanlıkları (alkol, sigara veya yemek alışkanlıkları gibi) ve hastalık geçmişinden oluşurken yapılandırılmamış klinik veriler, doktor-hasta görüşmelerinden ve doktorun araştırma kayıtlarından oluşur [19].

1.2. Medikal Görüntüleme

Hastalıkların tanı ve tedavisinin önemli bir parçası olan medikal görüntüleme, insan vücudunun görsel bilgilerini sağlayarak radyolog, patolog, klinisyen vb. uzmanlara teşhis ve tedavi sürecini daha verimli hale getirme konusunda yardımcı olmaktadır. Medikal görüntüleme yöntemleri arasında Şekil 1.1’de gösterildiği üzere röntgen (X-Ray), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi (PET), ultrason ve dijital patoloji bulunmaktadır [20]. Ayrıca retinal ve dermoskopi görüntüleri de dijital medikal görüntüleme yöntemleri arasında yer almaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinden bazıları birden çok organı (BT, MR gibi) incelerken bazıları (retinal, dermoskopi görüntüleme gibi) organa özgüdür. Her yöntemden elde edilen veri miktarı birbirinden farklıdır. Farklı görüntüleme yöntemlerinden elde edilen verinin niteliği ve miktarının farklı olması kullanılacak ön işleme yöntemini ve algoritma tasarımını etkilemektedir [21].



Şekil 1.1. Medikal görüntüleme yöntemleri.

Medikal görüntüleme yöntemlerinden röntgen, en düşük maliyetli olması ve hızlı elde edilmesi nedeniyle en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bir X-ışını kaynağı tarafından oluşturulan ışınlar vücuttan geçirilmektedir ve diğer tarafta zayıflatılmış X-ışınlarının bir dedektör dizisi aracılığıyla tespit edilmesiyle görüntü oluşturulmaktadır [22]. X-ışınının oluşturduğu iki boyutlu görüntü, mamografi, karın, kas ve iskelet sistemi görüntülemelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [23].

BT, vücut kompozisyonunun doku/organ düzeyinde in vivo değerlendirmesinde rol oynayan ve yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir [24]. Geniş bir dizi iki boyutlu X-ışını görüntüsünden elde edilen beyin dokusu ve yapılarının üç boyutlu görüntüsünü oluşturmak için dijital geometri işlemenin kullanılabildiği bir görüntüleme tekniğidir. X-ışını taramaları, teşhis ve araştırma amacıyla bir nesnenin boyutları, şekli, iç kusurları ve yoğunluğu gibi ayrıntılı görüntülerini sağlamaktadır [25].

MR görüntüleme, iyonlaştırıcı olmayan radyo frekansı darbeleriyle birlikte harici olarak uygulanan bir manyetik alan kullanarak, öncelikle Hidrojen çekirdeklerinin yüksek uzaysal çözünürlüklü hacimsel görüntülerini üretmektedir [26]. MR görüntüleme, üstün yumuşak doku kontrastı ile kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler ve nörolojik görüntüleme dahil olmak üzere çok sayıda uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır [12, 13].

Ultrason görüntüleme, dokuyu non-invaziv ve nispeten ucuz bir şekilde görüntülemek için 1-10 MHz aralığındaki darbeleri kullanmaktadır. En büyük faydası iyonlaştırıcı radyasyon kullanmaması nedeniyle hastaya daha az zarar vermesidir. Ultrason, gerçek zamanlı kardiyak ve fetal görüntüleme için yaygın olarak kullanılan görüntüleme tekniklerinden biri olmaya devam etmektedir [23].

Nükleer tıp vücuda giren radyoizotopların radyoaktif bozunması yoluyla yayılan gama ışınlarının görüntülenmesine dayanmaktadır. PET, nükleer tıpta yaygın olarak kullanılan tekniklerden biridir. Üç boyutlu bir hacimde birleştirilebilecek iki boyutlu görüntü dilimleri üretmektedir. Teşhis ve kanser evrelemesi için güçlü bir yöntem olan PET, potansiyel bir anormallik hakkında tamamlayıcı bilgi sağlamak için BT görüntüleme (PET/BT) ve MR görüntüleme (PET/MR) ile birlikte de kullanılmaktadır [8, 14].

Bir diğer önemli görüntüleme yöntemi olan histopatolojik görüntüleme, mikroskop aracılığıyla hücrelerin ve doku kesitlerinin görüntülenerek biyopsi veya cerrahi

örneklerde hastalık tanısı için kullanılmaktadır. Tam slayt görüntülerinin (whole slide image, WSI) ve doku mikrodizisi (tissue microarray, TMA) görüntülerinin analizleri, normal ve hastalıklı dokunun morfolojisi ve hücre altı ölçekte hastalık mekaniğinin karakterizasyonu hakkında oldukça ayrıntılı ve yeni bilgiler elde etme potansiyeline sahiptir. Hastalıkların ön tanısında kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerinin aksine histopatolojik görüntüleme doku incelemesiyle hastalık tanısında altın standart olarak kullanılmaktadır ve özellikle kanserin tespiti ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır [29]. Dijital patoloji alt başlığında histopatolojik görüntüleme kapsamlı olarak sunulmaktadır.

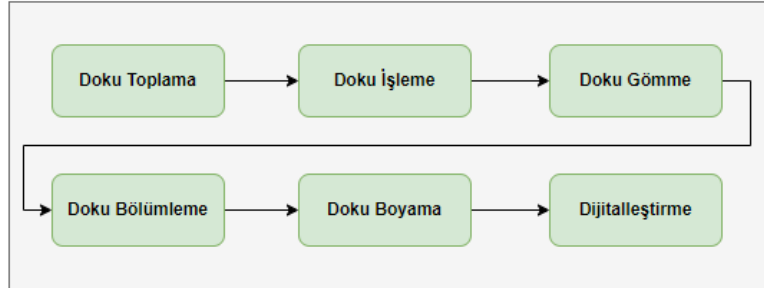
1.3. Dijital Patoloji

Patoloji, cerrahi olarak çıkarılan organların, dokuların ve vücut sıvılarının incelenmesi yoluyla hastalığın teşhisini ve sürecini değerlendiren bir tıp bilimidir. Her bir patoloji alt alanında (histoloji, sitoloji, vb.), alana özgü örnekleri analiz etmek için o alanda uzmanlaşmış değerlendiricilere ihtiyaç duyulduğundan, dijital patoloji ile yerel sağlık uzmanı eksikliğinin giderilmesi hedeflenmektedir [30]. Dijital patolojinin geliştirilmesi, patoloji uygulamasında iş verimliliğini artırmak için bir çerçeve sunmaktadır. Dijital bir iş akışının benimsenmesi, iş akışlarını artırmak ve hızlandırmak için hesaplamalı yöntemlerin kullanılması için de zemin hazırlamaktadır.

“Dijital patoloji” terimi ilk kez 1986 yılında Weinstein [31] tarafından ortaya atılmıştır. Dijital patolojinin kökenleri 1980'lere dayansa da yavaş tarama hızı, düşük ekran kalitesi, yüksek maliyetler, gerekli bellek ve sınırlı ağ bant genişliği dahil olmak üzere pek çok faktör klinik uygulamada kullanılmasını engellemiştir. İlk yüksek çözünürlüklü, otomatik, WSI sistemi 1999'da geliştirilmiştir ve günümüzde de gelişmeleri devam etmektedir [32]. Önceki görüntü elde etme yöntemlerinin zayıf görüntü kalitesi ve görüntü navigasyonu gibi problemlerine çözüm getirmesinden dolayı tam slayt görüntüleme patoloji için güçlü bir ilerleme olmuştur [33].

Histopatoloji, patolojinin bir alt dalıdır ve doku örneklerinin (biyopsiler veya cerrahi örnekler) mikroskop altında incelenmesini içermektedir. Görüntülerde yakalanan hücresel biyolojinin görsel olarak yorumlanmasına dayanan bir teşhis disiplini [5]. Bu teşhis sürecinden önce görüntülerin teşhis için hazırlanma süreci bulunmaktadır. Histopatolojik görüntü hazırlamanın standart süreci, görüntülerdeki belirli yapıları

vurgulayan çeşitli adımlardan geçmektedir. Şekil 1.2’de gösterilen dijital görüntünün elde edilme adımları gösterilmektedir ve bu adımlar aşağıda açıklanmaktadır [34].



Şekil 1.2. Dijital görüntü elde etme sürecinin blok diyagramı.

Doku Toplama: Klinik histoloji sürecinde yeterli kalitede ve miktarda dokunun elde edilmesi önemlidir. Farklı doku toplama yaklaşımları ile elde edilen örnekler biyopsi yapıldıktan sonra patolog tarafından değerlendirilerek bütün bilgiler kaydedilmektedir [34].

Doku İşleme: Teşhis sürecinde doku toplamadan bir sonraki adımdır ve dokunun kimyasal ve fiziksel olarak stabilize edilmesini içermektedir. Hücre morfolojisinin korunması amacıyla doku ilk olarak çözelti aracılığıyla sabitlenmektedir ve ardından çeşitli yöntemlerden (dondurarak kurutma, mikrodalga, kimyasal) biriyle fiziksel olarak stabilize edilmektedir [34].

Doku Gömme: Doku işlemeden sonra, doku parafın gibi bir destek malzemesi bloğuna gömülmektedir [34].

Doku Bölümleme: Bölümleme, mikroskop slaytlarına monte edilen ince doku dilimlerinin teşhis amacıyla kesilmesidir [34].

Doku Boyama: Işık mikroskobu altında neredeyse görünmez olan doku dilimleri kontrast oluşturmak amacıyla boyanmaktadır [34]. Hem teşhis hem de araştırma histolojisinde en yaygın kullanılan boyalar Hematoksilin & Eozin (H&E)'dir. Mikroskop altında hematoksilin nükleik asitleri boyadığında mavi/mor, eozin ise proteinleri boyadığında pembe/kırmızı görünerek doku ayırımında tanıya yardımcı olmaktadır [34].

Doku Slaytı Dijitalleştirme: Boyandıktan sonra lamaların tanıya hazır hale gelmesi için görselleştirilmesi gerekmektedir. Patolojide mikroskop kullanılarak koyulan tanının yerini lamaların dijitalleştirilmesiyle elde edilen dijital görüntü kullanılarak koyulan tanı almaktadır. Histopatolojik doku kesitleri sayısallaştırıldıktan sonra, değişen boyutlarda dijital dosyalar olan WSI'lar olarak saklanmaktadır [26, 27].

Patoloğun doku numunelerini görsel olarak incelemesi, günümüzde önemli sayıda hastalığın teşhis edilmesi ve çoğu kanser türünün derecelendirilmesi/aşaması için standart yöntemdir [17, 18]. Dijital patoloji, histopatoloji uygulamaları için çevrimiçi konsültasyonlara izin verme, sınırlı patoloji desteği ile uzak konumlardaki patoloji hizmetlerine erişim sağlama ve dijital görüntü arşivlerine kolayca erişerek ve bu arşivlerde arama yaparak patologların üretkenliğini artırmaya olanak tanıma gibi büyük fırsatlar barındırmaktadır [38]. Dijital patolojinin avantajlarının yanı sıra bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. WSI, oldukça büyük depolama birimlerine ihtiyaç duymaktadır. Tarama, ön tanı iş akışında ek bir adımdır ve patologların veya laboratuvar teknisyenlerinin iş yükünün artmasına sebep olabilmektedir. Görüntü kalitesinin patologlar tarafından onaylanması ve kabul edilmesi gerekmektedir [23, 24].

Özetle, dijital patoloji, histopatoloji slaytlarının tam slayt tarayıcıları kullanılarak sayısallaştırılması sürecini ve bu sayısallaştırılmış WSI'ların hesaplamalı yaklaşımlar kullanılarak analizini içermektedir [14].

1.4. Hesaplamalı Patoloji

WSI tarayıcılarının ortaya çıkması, yapay zekâ araçlarına dayalı görüntü analiz algoritmalarının gelişmesi ve bilgisayarların hesaplama gücünün artmasıyla birlikte, bilgisayarlı görüntü analizinin WSI'lara uygulanması kolaylaşmıştır [30]. 2011 yılında Fuchs ve ark. [41] tarafından önerilen “hesaplamalı patoloji”, gelişmiş hesaplamalı teknikler kullanarak hastalıkların anlaşılmasını ve teşhisini geliştirmeyi amaçlayan disiplinler arası bir alandır ve üretilen WSI'ları analiz etmek için kullanılan yöntemleri kapsamaktadır [42]. Otomatik sistemlerin hesaplamalı patolojiyi kullanması, patologlara birçok konuda fayda sağlamaktadır. İlk olarak, patologlar tarafından analiz edilen örneklerde iyi huylu olanların çoğunlukta olması durumunda inceleme için geçen süre zaman kaybına yol açacağı için slaytlardaki kanserli alanların lokalizasyonunda patologlara yardımcı olabilecek bilgisayar destekli hızlı bir sistem yararlı görülmektedir

[43]. Bir diğer fayda, hastalığın sonucu ve hayatta kalma süresini tahmin etmek için otomatik sistemlerin kullanılmasıdır. Özellikle prostat ve meme kanserleri (Gleason ve Elston/Ellis) için hastalığın sonuçlarını tahmin etme ve hayatta kalma süresiyle ilişkili derecelendirme yaklaşımlarının otomatik oluşturulması fayda sağlamaktadır. Sonuç olarak, hesaplamalı patoloji [44], hastalık araştırmasında hasta numunelerini ve özellikle WSI'ları analiz etmek için hesaplamalı yöntemler kullanmayı amaçlamaktadır [29, 32]. Son yıllarda, bu hesaplamalı yöntemlerde sıklıkla makine öğrenimi veya yapay zekâ yöntemleri [46], özellikle sinir ağlarına dayalı derin öğrenme yöntemleri kullanılmaktadır. Bilgisayar destekli tanı (Computer Aided Diagnosis, CAD) sistemleri, WSI analizi için makine öğrenmesiyle entegre bir şekilde uygulanmaktadır.

1.5. Histopatolojik Görüntü Analizi ve CAD Kullanımı

Histopatolojik değerlendirmelerde patologlar, mikroskop altında kesitleri inceleyerek dokunun karakteristiğini ve özelliğini analiz etmektedirler. Geleneksel olarak doku kesitlerini doğrudan mikroskop altında çıplak gözle gözlemlemektedirler ve önceden sahip olduğu tıbbi bilgilere dayanarak görsel bilgileri manuel olarak değerlendirmektedirler [47]. Histopatolojik görüntülerin geleneksel manuel analizinin birçok dezavantajı ve sorunu mevcuttur [12]. Patolojik analiz subjektiftir ve farklı patologlar arasındaki görüş değişkenliği nedeniyle sınırlıdır [48]. İlk olarak, uzman patologların sayısında ciddi bir eksiklik bulunmaktadır ve bu durum iş yükünü artırmaktadır. Dolayısıyla artan iş yükü tanısal doğruluğu etkilemektedir [49]. İkinci olarak, patologların tüm görüntüyü yüksek büyütme oranında çevirmesi, odaklaması, ölçeklendirmesi ve taraması gerekebilmekte ve bu süreç zaman alıcı olabilmektedir [50]. Ayrıca, görsel algı ve klinik eğitimdeki farklılıklar, tutarsız tanısal ve prognostik görüşlere yol açabilmektedir [10]. Son olarak, hastalık tanısı, uzmanlar arasında tanı konusunda sıklıkla fikir birliğinin olmaması gibi bazı insani faktörlerden etkilenebilmektedir. Manuel teşhis, değerlendiriciler arası değişkenliğe, tutarsızlığa ve gözlemciler arası izlenebilirliğin eksikliğine yol açabilmektedir [51].

Zorlu bir iş olan doku değerlendirme, uzmanlık bilgisine ve deneyime sahip patologların üzerinde büyük bir iş yükü oluşturmaktadır. Bu mesleki beceriler genellikle daha fazla vakanın analiz edilmesiyle zamanla kazanılmaktadır ve mesleki deneyime dayalı teşhis sonuçlarının hastanın prognozu ve tedavi planlaması üzerinde doğrudan etkisi

olabilmektedir. Yoğun iş yükü patologları mikroskop altında baş dönmesine ve servikal yorgunluğa yatkın hale getirmektedir. Üstelik çoğu doktorun çalışma koşulları sıkı, iş yükü ağır ve zaman baskısı bulunmaktadır. Bu durumda insanın bilişsel süreci kolaylıkla bozulmakta, eksik ve yanlış tanıya yol açmaktadır. Günümüzde hızla artan kanser hastası sayısı ile birlikte, çok sayıda kesitin patologlar tarafından manuel olarak analiz edilmesi zahmetli bir süreç haline gelmektedir [40, 41]. Bu nedenle, CAD daha etkili ve doğruluğu artıran bir yöntem olarak görülmektedir.

CAD, tıbbi teşhislere yardımcı olmak için bilgisayar algoritmalarını kullanan teknik prosedürleri ifade etmektedir. Son 25 yılda CAD sıklıkla kullanılan bir araştırma aracı haline gelmiştir ve mamografi, radyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi çeşitli görüntüleme teknikleri için birçok klinik uygulamada kullanılmaya başlanmıştır [51-54]. CAD, tıbbi görüntülemede önemli araştırma alanlarından biri haline gelmekte ve görüntü işleme, makine öğrenimi, kullanıcı ara yüzleri ve klinik sistem entegrasyonu gibi birçok alanda önemli ilerlemelere ilham kaynağı olmaktadır [58]. Bilgisayar destekli değerlendirilen slayt, teşhis doğruluğunu ve tespit oranını artırabilmekte ve genel yanlış teşhis oranını azaltabilmektedir [59]. Patologların iş yükünü azaltıp verimliliği artırırken aynı zamanda histopatolojik durumların niceliksel analizini de gerçekleştirebilmektedir. Bu durum manuel değerlendirilen slaytlardan daha fazla avantaj sağlamaktadır.

Tarama teknolojisindeki ilerlemeler, dijital görüntülerden oluşan geniş veri kümelerinin artan kullanılabilirliğiyle birleştiğinde, patologlar, veri bilimciler, hesaplama mühendisleri ve görüntüleme fizikçileri de dahil olmak üzere teknoloji uzmanlarıyla iş birliği yaparak patoloji alanında hesaplamalı görüntü analizinin bir bileşeni olan *makine görüşü* (*machine vision*) alanının potansiyelinin keşfedilmesine olanak tanımıştır. Bu alanın temel amacı, dijital görüntü konusundan, tek başına veya diğer uzamsal veya uzamsal olmayan temelli biyolojik veya omik veri sınıflarıyla birlikte niceliksel veri çıkarmak ve/veya üretmektir [60]. Bu tür karmaşık veri kümelerini ayrıntılı bir şekilde değerlendirmek için uygulanan hesaplamalı görüntü analizi, üretilen verilerin yüksek boyutlu olmasına rağmen yapay zekâ ve makine öğrenme teknikleri ile histopatolojik yönden insan tarafından manuel olarak analiz edilmesi zor olan özellikleri, kalıpları ve bilgileri çıkarmak için uygulanmaktadır [46, 47]. Derin yapılandırılmış öğrenme olarak da bilinen derin öğrenme, görüntüleri daha önce mümkün olandan daha derin yapılarda

sorgulama fırsatları sağlayan önemli bir makine öğrenmesi dalıdır [47-49]. Patolojide derin öğrenme, WSI'ların tespiti, ek açıklamaları, segmentasyonu, çakıştırması, işlenmesi ve sınıflandırılması için kullanılmıştır. Öğrenme süreci, insan zekasını taklit eden sinir ağlarını kullanmakta ve giriş görüntüsünden derin özellikleri aşamalı olarak çıkarmak için birden fazla katman içermektedir. İlk olarak görüntüleme bilgilerini yapılandırılmış verilere dönüştürmekte ve ardından bunları bilgiye çevirmektedir [60].

Makine öğrenmesi ve derin öğrenme dahil olmak üzere yapay zekâ modelleri, histolojik parametrelerin ve yapısal değişikliklerin otomatik tespiti, segmentasyonu ve miktarının belirlenmesi ve hastalık teşhisi dahil olmak üzere çeşitli amaçlar için kullanılabilir. Bu görevler *düşük seviyeli görevler* olarak kabul edilmektedir. Bu, yapay zekâ modellerinin birden fazla birincil veri sınıfını eşzamanlı olarak sorgulamak ve entegre etmek için kullanıldığı ve hastalık agresifliği, hasta sonucu, organ nakli sonucu hayatta kalması ve terapötik yanıt gibi süreçlerin öngörülmesi için fırsatlar sağlayan *üst düzey görevlerin* tersidir. Bu nedenle yapay zekâ kullanımı, dijital görüntüleri hastalık durumunun görsel değerlendirmesine yönelik bir araç olarak temel kullanımdan, hastalığın gidişatının tahminini kolaylaştıracak bir araç olarak çok daha karmaşık ve kapsamlı bir role yükselme potansiyeline sahiptir. Bu potansiyel, doğrudan insanın bilişsel ve görsel değerlendirmesi ile geleneksel mikroskopi kullanımında mümkün olmayan yararlı bilgilerin çıkarılmasını sağlamaktadır [60].

1.6. Histopatolojik Görüntü Analizinin Zorlukları

Tam slayt görüntüleme, karmaşık görüntüleme yöntemleri arasında kabul edilmektedir. Çok sayıda sınırlama ve engel, WSI'ların otomatik analiz süreçlerini kısıtlamaktadır ve bunları CT veya MRI gibi diğer geleneksel görüntüleme yöntemlerinin analiziyle karşılaştırıldığında daha zorlu hale getirmektedir [65]. Bu bölümde histopatolojik görüntülerin karakteristiğine özgü problemler ve kısıtlamalar verilmektedir.

1.6.1. Görüntü Boyutlarının Büyük Ölçekte Olması

WSI'lar çoklu (multi) çözünürlük içermesi ve yüksek boyutlu olmalarından dolayı gigapiksel ölçekli görüntü olarak da adlandırılmaktadırlar. Grafik İşleme Birimleri (GPU) tarafından sağlanan kullanılabilirlik ve eğitim hızlandırma kullanılsa bile büyük ölçekli WSI'ların analiz edilmesi, karşılanması zor, çok yüksek hesaplama maliyeti

getirmektedir. Başka bir deyişle, gigabayt mertebesindeki ham WSI verisini kümesini doğrudan kısıtlı boyutta bulunan GPU belleğine doğrudan yüklemek, çoğu zaman mümkün olamayabilmektedir. Verilerin bir kısmı başarıyla yüklense bile kapsamlı olması planlanan bir eğitim çok uzun süreler gerektirebilmektedir. WSI'ları girdi olarak kullanan sistemde, giriş görüntüsünün boyutundaki bir artış, tahmin edilecek parametrede, gerekli hesaplama gücünde ve bellekte bir artışa neden olduğundan, büyük boyutlu görüntülerin genellikle daha küçük boyutlara yeniden boyutlandırılması gerekmektedir. Bununla birlikte, görüntünün tamamının 256×256 gibi daha küçük bir boyuta yeniden boyutlandırılması, hücresel düzeyde bilgi kaybına neden olacak ve bu da tanımlama doğruluğunda belirgin bir düşüşe neden olacaktır. Bu nedenle, WSI'nın tamamı genellikle kısmi bölgelere (yamalar) bölünmekte ve her yama bağımsız olarak analiz edilmektedir. Bilgi kaybını önlemek için her bir yamadan elde edilen sonuçların entegre edilmesiyle ilgili geliştirmeler devam etmektedir. Ayrıca, test edilen modelin öğrenme hızı, parti boyutu veya çekirdek boyutları gibi farklı olası tasarım seçeneklerini test etmek için birçok denemeye de ihtiyaç vardır. Dolayısıyla bu slaytlar depolama ve işleme açısından bir hesaplama darboğazı oluşturmaktadır [74, 75].

1.6.2. Eğitim Sürecinde Yetersiz Sayıda Etiketlenmiş Görüntü Kullanılması

Makine öğrenmesi uygulanarak patolojik görüntü analizi yapıldığı problemlerde en büyük sorun az sayıda eğitim verisinin mevcut olmasıdır. Yeterli sayıda eğitim verisinin olması, genel görüntü tanıma görevlerinde derin öğrenmenin başarısının anahtarı olarak görülmektedir. Dijital patolojideki birçok görevde yama düzeyinde veya piksel düzeyinde etiket bilgisi gerekli olmasına rağmen, WSI'ların çoğu vaka düzeyinde etiketlenmektedir. Bunları eğitim verileri olarak kullanabilmek amacıyla, vaka düzeyindeki etiketleri işlemek için bazı ön işleme veya özel makine öğrenimi algoritmalarının gerekmektedir. Genel görüntü analizinde etiket bilgileri internetten kolayca alınabildiği gibi, herkesin nesneleri tanımlayabilmesi ve etiketli çalışma yapabilmesi nedeniyle kitle kaynaklı etiketlemenin kullanılması da mümkün olmaktadır. Ancak yalnızca patolojiler patolojik görüntüyü doğru bir şekilde etiketleyebildiği için büyük WSI'larda bölgesel düzeyde etiketleme yapmak çok fazla emek gerektirmektedir [66].

1.6.3. Etiketleme İşleminin Zorluğu ve Etkin Olmaması

Patologlar WSI'daki ilgili alanları etiketlemek için çok fazla zaman harcamaktadır. Eğitim verilerini artırmanın bir yolu patologların etiketleme yaparken kullandığı çalışma sürelerini azaltmaktır. Kullanımı kolay grafik kullanıcı arabirimi (GUI) araçları, patologların daha kısa sürede daha fazla örneği etiketlemesine yardımcı olmaktadır [76, 77]. Çalışma süresini azaltmaya yönelik bir başka yol, tanı sırasında ilgili alanları otomatik olarak lokalize etmektir. Bu yol, patologların davranışlarını takip ederek etiketlemeye olanak tanımaktadır. Ancak bu yaklaşımlarla elde edilen etiket sınır bilgilerinin daha az net olması nedeniyle ilgili bölgeleri doğru bir şekilde lokalize etmek her zaman kolay değil olmamaktadır [66].

1.6.4. Etiketleme İşleminde Etiketlerin Doğru Belirlenmemesi

Bir WSI'daki ilgili alanın kesin konumu bilinmese bile, WSI'deki ilgili alanın varlığı veya yokluğuna ilişkin bilginin WSI düzeyi etiketlenen patolojik tanıdan edinilmesi mümkündür. WSI'ların daha fazla bilgiye sahip olmadığı durumlarda yama düzeyindeki etiketlere kıyasla daha kolay elde edilen ve zayıf etiket olarak adlandırılan bu etiketler, çoklu örnek öğrenme (multiple instance learning) veya zayıf denetimli öğrenme (weakly-supervised learning) problemidir. Çoklu örnek öğrenme, histopatolojik görüntü analizinde güçlendirme tabanlı yaklaşım (boosting-based approach), destek vektör makine tabanlı yaklaşım ve derin öğrenmeye dayalı yaklaşım dahil olmak üzere çeşitli yöntemler uygulamaktadır. Diğer yandan yarı denetimli öğrenme (semi-supervised learning) hem etiketli hem de etiketsiz verileri kullanmakta ve etiketlenmemiş verilerden, etiketlenmiş verilerin gerçek dağılımını tahmin etmek için yararlanılmaktadır. Yarı denetimli öğrenmenin, aynı sınıftaki örnekler ayırt edici bir küme oluşturduğunda özellikle etkili olduğu düşünülmektedir [66].

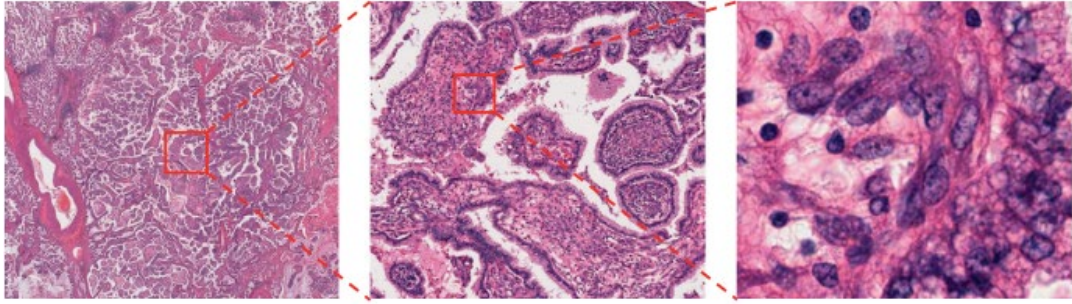
1.6.5. Başka Bir Görev için Eğitilmiş Modelin Parametrelerini Yeniden Kullanma

Öğrenilecek parametre sayısının çok olduğu derin ağda, çok az eğitim verisiyle denetimli öğrenmenin gerçekleştirilmesi yetersiz genelleme performansı ile sonuçlanabilmektedir. Böyle bir durumda, modelin tamamını sıfırdan öğrenmek yerine, başka benzer bir görevde optimize edilmiş önceden eğitilmiş bir modelin parametrelerinin kullanılmasıyla eğitim başlatılmaktadır ve bu öğrenme yöntemine transfer öğrenme adı verilmektedir.

Konvolüsyonel sinir ağlarında, son (tipik olarak üç) tam bağlı katmandan önceki katmanlar, özellik çıkarıcılar olarak kabul edilmektedir. Tam bağlı katmanların yerini genellikle hedef göreve uygun yeni bir ağ almakta ve önceki katmanlardaki parametreler olduğu gibi veya başlangıç parametreleri olarak kullanılmaktadır. Daha sonra ağ, kısmen veya tamamen hedef görevin eğitim verilerinden öğrenmekte ve bu öğrenme yöntemi ince ayar (fine-tuning) olarak adlandırılmaktadır. Patolojik görüntülerde, diğer patolojik görüntüleri kullanan görevlerden öğrenilen bir ağ mevcut değildir ve bu nedenle çok sayıda genel görüntüyü içeren bir veri tabanı olan ImageNet [69] kullanılarak öğrenilen ağlar sıklıkla kullanılmaktadır. Patolojik görüntünün kendisi genel görüntülerden (örneğin kediler ve köpekler) çok farklı görünse de çizgiler ve yaylar gibi ortak temel görüntü yapılarını paylaşmaktadırlar. Derin öğrenmenin önceki katmanları bu temel görüntü yapılarını yakaladığından, genel görüntüleri kullanan bu tür önceden eğitilmiş modeller, histopatolojik görüntü analizinde iyi çalışmaktadır. Bununla birlikte, yeterli sayıda farklı doku patolojisi görüntüsü üzerinde önceden eğitilmiş modeller mevcutsa, ImageNet'in önceden eğitilmiş modellerinden daha iyi performans gösterebilmektedir [75, 79].

1.6.6. Farklı Büyütme Seviyelerinin Farklı Bilgi Seviyeleriyle Sonuçlanması

Dokular genellikle hücrelerden oluşmakta ve farklı dokular farklı hücresel özellikler göstermektedir. Hücre şekline ilişkin bilgiler, yüksek güçlü alan mikroskop görüntülerinde iyi bir şekilde yakalanmakta, ancak birçok hücreden oluşan glandüler yapı gibi yapısal bilgiler, daha düşük güçlü bir alanda daha iyi yakalanmaktadır. Şekil 1.3'te TCGA veri setinden alınmış histopatolojik görüntülerin farklı büyütme oranlarında doku örnekleri yer almaktadır [71]. Kanseri dokularda hem hücresel hem de yapısal atipi bulunduğundan, birden fazla büyütmede alınan görüntülerin her biri önemli bilgiler içermektedir. Patologlar, mikroskobun büyütme oranlarını değiştirerek hücresel düzeyden doku düzeyine kadar farklı türde bilgiler elde ederek hastalıkları teşhis etmektedir. Görüntüleri doğrudan orijinal çözünürlüğünde ele almak zor olabildiğinden görüntüler genellikle çeşitli büyütmelere karşılık gelecek şekilde yeniden boyutlandırılmakta ve analiz için girdi olarak kullanılmaktadır. En bilgilendirici büyütme oranı tartışmalı olsa da makine öğrenmesi algoritmalarına bağlı olarak hem yüksek hem de düşük büyütme görüntüleri girdi olarak kullanılarak tanı doğruluğunda iyileşme sağlanabilmektedir [66].

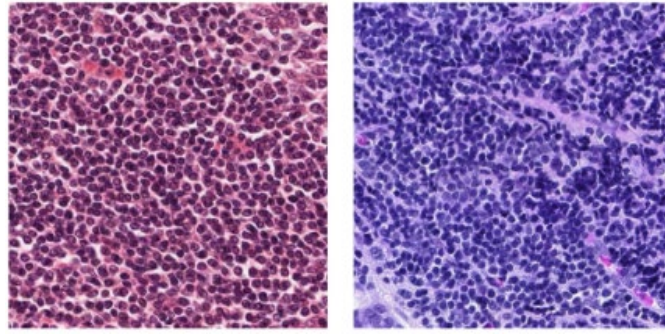


Şekil 1.3. Aynı histopatolojik görüntünün çoklu büyütme seviyeleri. (Sağdaki resimler, soldaki resimlerde kırmızı kutuyla gösterilen büyütülmüş bölgeyi göstermektedir.)

1.6.7. Histopatoloji Görüntülerinde Renk Değişimi ve Artefaktlar

WSI'lar çok sayıda aşamadan geçerek oluşturulmaktadır. Patoloji örnekleri dilimlenerek bir slayt camına yerleştirilmektedir. Sonrasında H&E ile boyanıp ardından taranmaktadır. Her adımda altta yatan biyolojik faktörlerle ilgisi olmayan istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. Örneğin doku dilimleri lamaların üzerine yerleştirilirken bükülebilir ve kırışabilir; tarama sırasında toz slaytlara bulaşabilir, doku kesitlerinin farklı kalınlıklarına atfedilebilen bulanıklık meydana gelebilir ve bazen doku bölgeleri renkli işaretleyicilerle işaretlenir. Bu artefaktlar yorumu olumsuz yönde etkileyebileceğinden, artefaktları tespit etmek için spesifik algoritmalar önerilmektedir. Bu tür algoritmalar WSI'ların ön işlenmesi için kullanılabilir [66].

Bir diğer ciddi artefakt, Şekil 1.4'te gösterildiği gibi renk değişimidir. Şekilde TCGA veri setinden alınan her iki görüntü de lenfositleri göstermektedir [71]. Değişimin nedenleri arasında boyama reaktiflerinin farklı partileri veya üreticileri, doku kesitlerinin kalınlığı, boyama koşulları ve tarayıcı modelleri yer almaktadır. Renk değişimini dikkate almadan öğrenme, makine öğrenimi algoritmasının performansını kötüleştirebilmektedir. Her tarayıcı tarafından elde edilen her boyalı dokuya ilişkin yeterli veri birleştirilebilirse, renk değişiminin sınıflandırma doğruluğu üzerindeki etkisi ihmal edilebilir hale gelebilmektedir [66].



Şekil 1.4. Histopatolojik görüntülerin renk değişimi.

1.7. Derin Öğrenme ile Histopatolojik Görüntü Analizi

Derin öğrenme, özellik öğreniminde makine öğrenmesinin bir alt örneğidir. Derin öğrenme sınıf ayrılabilirliğine maksimum düzeyde ulaşmak amacıyla verilerin öğrenilmiş temsillerini yinelemeli olarak geliştirmektedir. Bu, her derin öğrenme ağının rastgele başlatma varsayımıyla başladığı ve her yineleme için verilerin ilgili çıktısını hesaplamak üzere ağ üzerinden yayıldığı anlamına gelmektedir. Bu çıktı, istenen çıktıyla karşılaştırılmakta (örneğin, söz konusu pikselin bir çekirdeğe ait olup olmadığının belirlenmesi) ve parametre başına bir hata hesaplanmaktadır. Böylece eğitim örneğini doğru sınıfa daha iyi bölecek şekilde ayarlayabilmektedir. Derin öğrenme yaklaşımının verinin kendisinden uygun bir özellik alanının öğrenilmesini sağlaması, derin öğrenme yöntemlerinin önemli bir özeliğidir. Eğitim örneklerinden öğrenme, öğrenen modelin diğer bağımsız test kümelerinde genelleştirmesine olanak sağlamaktadır. Derin öğrenme ağı, yeterince güçlendirilmiş bir eğitim seti ile eğitildikten sonra, genellikle görülmeyen durumlara veya verilere iyi bir genelleme yapabilmekte ve manuel mühendislik özelliklerine olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır [72].

Derin öğrenme yaklaşımları, elle çıkarılan özelliklere dayanmadıkları ve görüntü temsillerini doğrudan ham verilerden öğrenebildikleri için dijital patoloji alanında giderek daha fazla kullanılmakta ve uyarlanmaktadır [72]. Derin öğrenme yaklaşımları tipik olarak ilişkili sınıf etiketlerine sahip bir dizi görüntüden öğrenmeyi ve daha sonra önceden var olan varsayımlar olmaksızın yeni girdi verilerinin sorgulanmasını kapsamaktadır. Süreç, ilgilenilen kategorileri en iyi şekilde ayırmak için en uygun görüntü özelliklerinin oluşturulmasını ve ardından öğrenilmesini içermektedir. Derin

öğrenmenin öne çıkan bu yeteneği ile histopatoloji görüntülerinden karmaşık özelliklerin ve desenlerin otomatik olarak çıkarılmasını sağlayarak doku sınıflandırması, tespiti ve segmentasyonu gibi görevlerde gelişmiş doğruluk ve verimlilik elde edilmektedir. Ağırlıklı olarak uzman tarafından hazırlanmış özelliklere dayanan geleneksel yöntemlerin aksine, derin öğrenme yöntemleri, ilgili özellikleri otomatik olarak ayırt etmek için büyük veri kümelerinden ve hesaplama gücünden yararlanmaktadır. Bu sayede derin öğrenme çeşitli ve karmaşık tıbbi görüntüleme senaryolarında son derece uyarlanabilir ve etkili olmaktadır [14].

Derin öğrenme modelleri, histopatoloji alanında, yapılandırılmamış verilerle çalışabilme ve insan müdahalesi olmadan veri kümelerinden yüksek kalitede yeni özellikler üretebilme yeteneği de dahil olmak üzere, tanı doğruluğunu artıran ve tedavi protokolünün optimizasyonuna yol açan çok sayıda avantaja sahiptir [73]. Sinir ağındaki çoklu katmanlar, yoğun hesaplamalı görevleri yerine getirirken kendi kendine öğrenme yeteneğini geliştirmektedir. Ayrıca, derin öğrenme modelleri, model eğitim süresini etkili bir şekilde azaltan ve yüksek doğruluk sonucunu koruyan dağıtık ve paralel algoritmaları kullanabilmektedir [74]. Sonuç olarak, derin öğrenmenin özellik öğrenimindeki avantajlarından yararlanarak histopatoloji görüntülerini analiz etmek için çeşitli derin öğrenme modelleri veya algoritmaları geliştirilmiştir.

1.8. Araştırmanın Amacı

Histopatolojik görüntüler kanser başta olmak üzere birçok hastalığın tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzman patoloğlar ile yapılan manuel tanı zaman alıcı, yorucu, subjektif ve uzmanlar arası değişkenlik göstermektedir. Günümüz koşullarında her hastanede gerekli sayıda uzman patoloğ bulunmamaktadır. Uzman patoloğ sayısının yetersiz olması ile hastalıkların tanı süreci uzamakta ve hastalığın tedavi planlamasını olumsuz etkilemektedir. Kanser gibi erken tanının önemli olduğu hastalıklarda bu sürenin uzaması hayatta kalma oranına etki etmektedir. Öte yandan histopatolojik görüntülerin doğası gereği büyük boyut, renk varyasyonları, artefaktlar gibi bazı karakteristikleri de tanı doğruluğu üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Tanı sürecindeki bu olumsuzlukları minimize etmek için otomatik tanı sistemleri son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle yapay zekaya dayalı otomatik tanı sistemleri histopatolojik görüntülerin analizinde öne çıkmaktadır. Derin öğrenme, görüntü üzerindeki önemli özellikleri

öğrenme yeteneği ile histopatolojik görüntülerden hastalık tanısında CAD sistemlerinde kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalık tanısında derin öğrenmenin uzman patoloğlara yakın ya da daha yüksek doğruluk elde etmesi, araştırmaların yönünü belirlemiştir. Bu tez çalışmasında histopatolojik görüntüler kullanılarak hastalık tanısında daha yüksek doğruluğa sahip sonuçlar elde etmek amacıyla derin öğrenme yöntemlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Denetimli öğrenme yaklaşımıyla histopatolojik görüntülerde sınıflandırma görevi hafif yapılı ve dikkat mekanizmalı derin öğrenme modelleri ile gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma görevlerinde radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığının teşhisi için karaciğer histoloji verileri, prostat kanserinin teşhisi ve derecelendirmesi için prostat kanseri histopatoloji verileri ve mide kanserine yol açan helicobakter pilorinin teşhisi için ise mide histopatoloji verileri kullanılmıştır. Bu veriler ile histopatolojik görüntülerden hastalık teşhisinin en yüksek doğrulukla yapılmasını sağlamak amacıyla geliştirilen derin öğrenme yöntemleri ile histopatolojik görüntülerin karakteristiğindeki olumsuzlukları en aza indirerek daha doğru, tutarlı ve objektif bir tanı sisteminin geliştirilmesine odaklanılmaktadır. Ayrıca bu tanı sisteminin uzman doktor veya patoloğ eksikliğinde kullanılabilecek yardımcı sistem olarak kullanılması hedeflenmektedir.

1.9. Araştırmanın Önemi

Birçok hastalıkta özellikle de kanser hastalığında erken tanı tedavi şansını artırmak için hayati derecede önemlidir. Erken tanı sayesinde hastalıklara zamanında tedavi planlaması yapılarak hayatta kalma süresi artırılabilir. Ayrıca erken tanının diğer avantajı ise tedavi maliyetlerinin azaltılmasıdır. Hastalığın erken aşamada tanısı ileri düzeyde yapılacak ameliyat, hastane süreci gibi ihtiyaçları azaltarak hem insanların yükünü hem de sağlık sistemindeki yükü azaltmaktadır. Erken tanının yanı sıra diğer önemli kısım doğru tanıdır. İnsan tarafından koyulan tanımlar subjektif ve hataya meyilli olabilmektedir. Bu hatalar kanser gibi ölüm oranı yüksek bir hastalıkta insan yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve ölüm oranlarını artırabilmektedir. Daha doğru ve erken tanı için CAD sistemlerinin sağlık sektöründe önemi her geçen gün artmaktadır.

Histopatolojik görüntülerin son yıllarda hastalık tanısında yaygın olarak kullanılması ile bu görüntü modalitesinde CAD sistemlerine olan ihtiyaç artmıştır. Patoloğların iş yükünü hafifletecek ve daha yüksek teşhis doğruluğu elde edecek subjektif otomatik sistemler

medikal alanda büyük öneme sahiptir. Derin öğrenme, tanısal değerlendirme ve tedavi kararları için güvenilir destek sağlayan güçlü bir araçtır. Bu tez çalışmasında geliştirilen derin öğrenme yöntemleri ile hastalıkların daha yüksek doğrulukla erken tanısı sağlanacaktır. Histopatolojik görüntülerin karakteristiğindeki olumsuzluklar elimine edilerek patoloğlara yardımcı bir sistem geliştirilecek ve doktorların tedavi planlamasına katkı sağlayacaktır. Geliştirilen yöntemler ile uzman patalog eksikliği olan yerlerde meydana gelebilecek tanı süreci sorunlarının önüne geçilecektir. Bu tez çalışmasının hastalık tanısındaki potansiyeli ile medikal tanı alanına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



2. BÖLÜM

SINIFLANDIRMADA GÜNCEL DERİN ÖĞRENME MODELLERİ

2.1. Giriş

Yapay zekâ, normalde insan zekâsı gerektiren görevleri makinelerin yerine getirmesini sağlayan algoritmaların ve modellerin kullanılmasını ifade etmektedir. Matematik ve bilimin çeşitli alanlarıyla entegre olan geniş bir alandır. Bir makinenin otomatik olarak yapabileceği ve "zekâ" olarak kabul edilen her şey, yapay zekanın bir alt kümesi olabilmektedir. Yapay zekanın en önemli alt alanlarından biri makine öğrenmesidir (Machine Learning, ML) ve ML'nin temel alt alanları ise sinir ağları ve derin öğrenmedir (Deep Learning, DL). Şekil 2.1'de yapay zekâ, makine öğrenmesi, sinir ağı ve derin öğrenme arasındaki ilişki görselleştirilmektedir [1, 2].

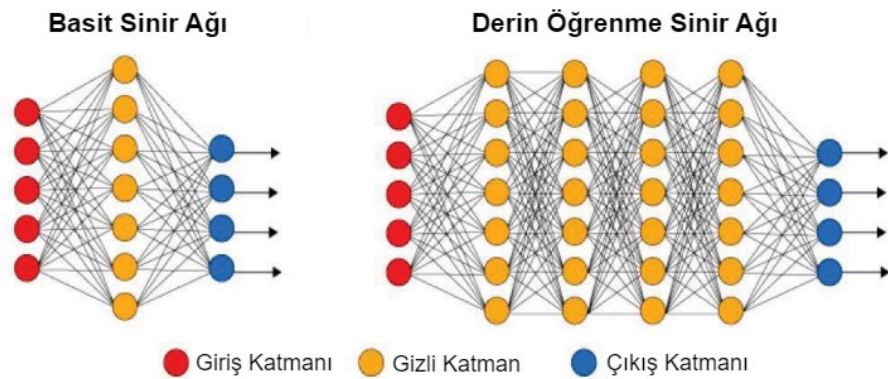


Şekil 2.1. Yapay zekâ, makine öğrenmesi, sinir ağı ve derin öğrenme arasındaki ilişki.

ML, uzman kurallarının aksine, açık bir şekilde insan programlaması olmadan yinelemeli eğitim ve iyileştirme yoluyla girdi verilerinden kendi kurallarını tanımlayabilen algoritmaları içeren AI'nin alt kümesidir [76].

Yapay sinir ağları (Artificial neural network, ANN) veya daha basitçe sinir ağları, beyin gibi biyolojik sinir sistemlerinin verileri işleme biçimini temel alan ML tekniğidir. ANN, insan beyniyle aynı şekilde tasarlanmıştır; nöron düğümleri ağ şeklinde birbirine bağlanmaktadır. Nöronlar insan beynini oluşturan milyarlarca hücredir. Her nöron, bilgiyi beyne getirip işleyen bir hücre gövdesinden oluşmaktadır. Bu tür ağların ana fikri biyolojik sinir sisteminin çalışma şeklinden esinlenerek öğrenmek ve bilgi oluşturmak için verileri ve bilgiyi işlemektir [77].

DL, çok katmanlı ANN kullanan ML'nin giderek daha popüler olan bir dalını ifade etmektedir [76]. Derin ağların arkasındaki temel fikir, insan beyninin büyük miktarda veriyle baş etme şeklinden ilham alan algoritmalarlardır. DL algoritmaları bir görevi tekrar tekrar gerçekleştirerek, kademeli öğrenmenin gerçekleşmesini sağlayan derin katmanların bir sonucu olarak çıktıyı iyileştirmektedir. DL algoritmaları, giriş ve çıkış katmanları arasında çok sayıda katmanlardan oluşan bir mimaridir [78]. Katmanlı yapısı sayesinde ham verilerden tespit veya sınıflandırma için gerekli olan özellik temsillerini keşfeden bir temsil öğrenimidir [64]. Şekil 2.2'de yapay sinir ağı ve derin öğrenme sinir ağının yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Basit sinir ağı ve derin öğrenme sinir ağının yapısı.

Tıp alanında AI, hastalık teşhisine yardımcı olacak algoritmaların ve tekniklerin geliştirilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Medikal görüntü analizinde AI'nin bir alt alanı olarak ML umut verici ve büyüyen bir alandır. ML'nin bilgisayarlı görü, CAD ve hastalıkların tespitinde görüntü işleme alanlarında geniş uygulamaları bulunmaktadır [79]. DL, kendisini en güçlü tekniklerden biri haline getiren birçok özelliği ve örüntüyü otomatik olarak öğrenebilme yeteneğiyle en güçlü teknolojidir. DL, hastalıkların erken teşhisi için öngörücü modeller oluşturmayı mümkün kılmaktadır. DL algoritmaları, son derece doğru sonuçlar üretmesi, otomatik özellik çıkarması ve büyük veri analizi yapması sayesinde geleneksel ML yöntemlerinden daha iyi performans göstermektedir. Büyük veri söz konusu olduğunda, DL algoritmalarının kullanılmasının sonuçları, ML'ye göre açık bir avantaj göstermektedir. Hastalık teşhisinde öncelikle görüntülerden yararlı bilgilerin çıkarılmasına odaklanıldığı için DL tıp alanında görüntü işleme konusunda büyük bir ilgi görmektedir [75].

2.2. Sinir Ağı Mimarileri

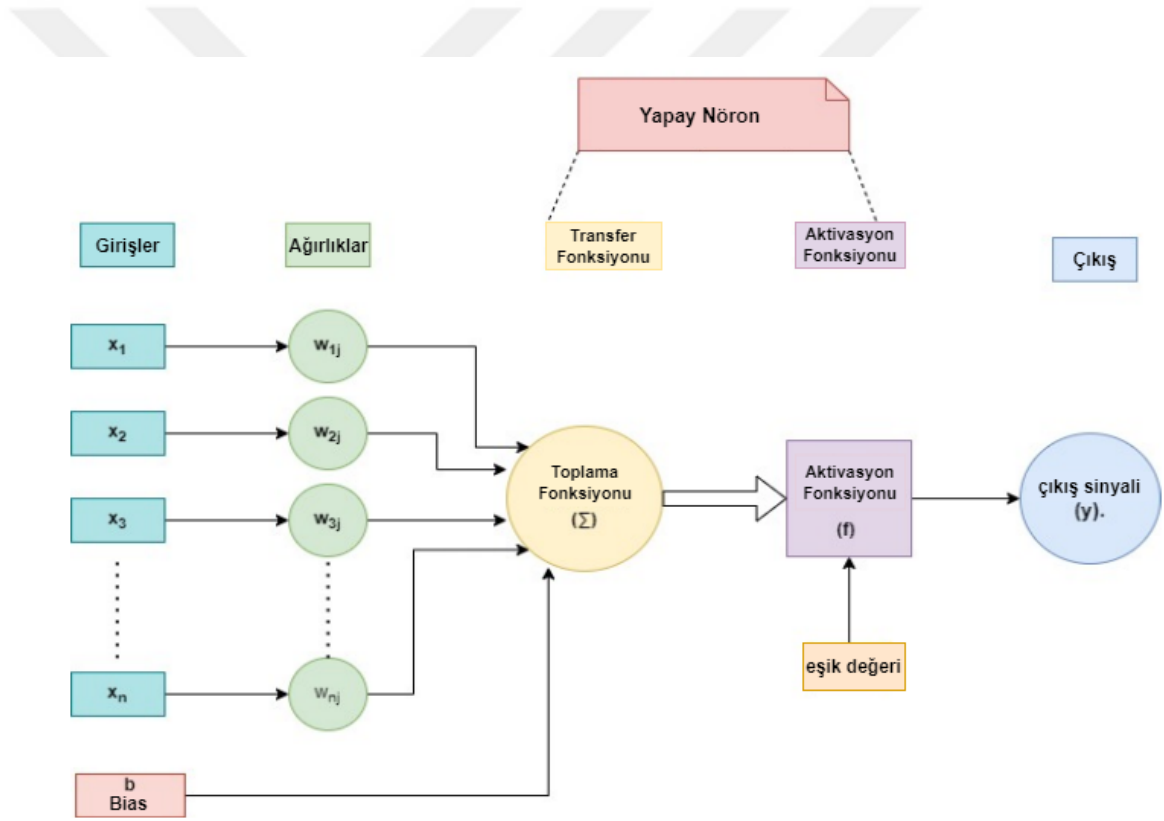
2.2.1. Yapay Sinir Ağları

ANN, insan beyninin işleyişini temel alan ilk biyo-esinli sistemlerden biridir. Prensip olarak beynin karmaşıklığı, beyin yapısını oluşturan milyonlarca nöron ve trilyonlarca bağlantı tarafından yönetilmektedir. İşleyişinde her bir nöronun katkısı bulunmaktadır. Nöronlar, diğer nöronlardan elektrokimyasal sinyaller veya görme gibi tüm duyularımızı oluşturan farklı dokulardan üretilen sinyalleri almaktadır. Sinyaller her bir nöron tarafından işlenmekte ve diğer nöronlarla olan etkileşimlere bağlı olarak, nöronun aksonunu polarize ederek, elektrik sinyalinin iletiminin devam etmesine (sinaps) izin veren aksiyon potansiyeline ulaşabilmektedir. Yapay sinir ağlarında algılayıcı (perceptron) ağın ana elemanıdır ve temel birim veya yapay nöron olarak da bilinmektedir. Beyindeki işleyişe benzer şekilde, algılayıcı aktivasyon fonksiyonu olarak bilinen matematiksel bir eleman aracılığıyla nöronun aktivasyonunu üretmek için onlardan bilgi alan diğer algılayıcılara bağlanmaktadır. Böylece, farklı aktivasyonlar, ilgilenilen göreve yanıt üreten sinir ağı boyunca yayılmaktadır. Görev, yapay sinir ağını oluşturan tüm nöronların katkısıyla tamamlanmaktadır [80].

Bir nöronun temel yapısı teorik olarak Şekil 2.3'te gösterildiği gibi modellenilebilmektedir. Burada $X \{x_i, i = 1, 2, \dots, n\}$ nörona girişleri ve Y nöron çıkışını temsil etmektedir. Her

girdi kendi ağırlığı w_i ile çarpılmakta, her bir nöronla bir b önyargısı (bias) ilişkilendirilmekte ve bunların toplamı bir aktivasyon fonksiyonu f 'den geçmektedir. Sonuç olarak girdi ve çıktı arasındaki ilişki denklem 2.1'deki gibi açıklanabilmektedir [81]. Bu matematiksel model Şekil 2.3'te görselleştirilmiştir [82].

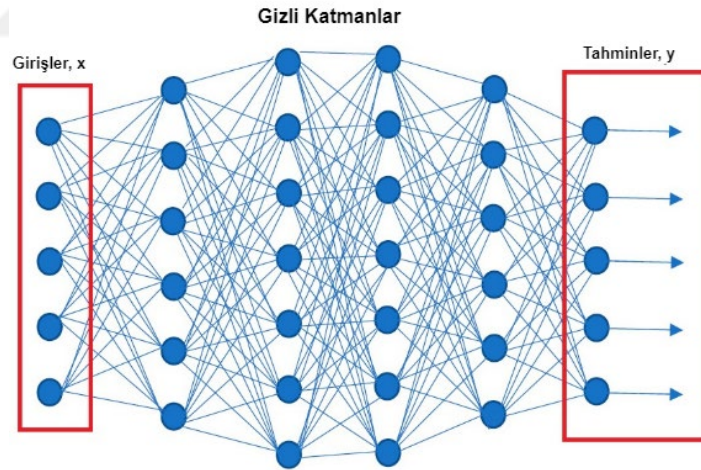
$$Y = f\left(\sum_i^n w_i x_i + b\right) \quad (2.1)$$



Şekil 2.3. Bir yapay nöronun matematiksel modeli

Yapay nöron olarak da adlandırılan algılayıcı (perceptron), her birine belirli bir ağırlık verilen bir girdi koleksiyonundan bilgi olarak gerçek bir nöronun davranışını taklit etmektedir. Nöron bu ağırlıklı girdileri bir fonksiyonu hesaplamak ve bir çıktı sağlamak için kullanmaktadır. Şekil 2.3'te görüldüğü üzere, nörona n giriş (her özellik için bir tane)

gönderilmekte ve sonrasında girdiler toplanmaktadır. Bunlar üzerinde aktivasyon işlemi gerçekleştirilmekte ve çıktı üretilmektedir. Bir girdinin önemi onun ağırlığıyla ölçülmektedir. Sinir ağı, daha fazla ağırlık taşıyan girdilere daha fazla önem vermektedir. Sinir ağının çıkışı, bias parametresi ayarlanarak her bir algılayıcı için ince ayar yapılabilmektedir. Mümkün olan en iyi model-veri uyumunu sağlamaktadır. Aktivasyon fonksiyonu, girdiler ve sonuçlar arasında bir eşiktir ve bu eşğin uygulanması ile bir çıktı elde edilmektedir. Tek bir nöron birçok girdiyi işleyemediği için bir sonuca varmak amacıyla birden fazla nöron kullanılmaktadır. Şekil 2.4'te görüldüğü gibi bir sinir ağı, farklı şekillerde bağlanan ve farklı aktivasyon fonksiyonları üzerinde çalışan algılayıcılardan oluşmaktadır. İki den fazla katmanı olan herhangi bir sinir ağı, derin öğrenme modeli olarak kabul edilmektedir. Veri işlemede “gizli katmanlar”, girdi ve çıktı arasındaki ara seviyeleri ifade etmektedir. Bu katmanlar hassasiyeti (precision) geliştirme potansiyeline sahiptir. Hesaplamalı bilimin en hızlı genişleyen alt alanlarından biri olan derin öğrenme, verilerdeki üst düzey kalıpları modellemek için çok katmanlı büyük ağlardan yararlanmaktadır.



Şekil 2.4. Bir sinir ağının tanımı.

2.2.1.1. Kayıp Fonksiyonu

Her bir sinir ağı, ağın en iyi performansına ulaşmak amacıyla en uygun değerleri aramak için gerekli olan yüzlerce, binlerce veya milyonlarca eğitim parametresine (derinliğe bağlı olarak) sahip olabilmektedir. Bu süreç, en iyi şekilde model uygunluk

fonksiyonunun bir ölçüsünün belirlenmesiyle gerçekleştirilmektedir. Kayıp fonksiyonu, gerçek ve tahmin edilen değerler arasındaki mesafeyi ölçmektedir. Genel olarak kayıp, daha küçük değerlerin daha iyi tahminler ürettiği veya modelin aşırı uyuma gitmemesi koşuluyla sıfıra ulaşarak mükemmel bir tahmin elde ettiği pozitif bir sayıdır. Regresyon problemlerinde en yaygın kayıp fonksiyonlarından biri karesel hata veya ortalama karesel hatadır. i . gözlem için y_i gerçek değer ve $\hat{y}_i$ tahmini için karesel hata değeri denklem 2.2.'deki gibidir [80].

$$l(\theta) \frac{1}{2} = (\hat{y}_i(x, \theta) - y_i)^2 \quad (2.2)$$

Kuadratik hata en eski kayıp fonksiyonlarından biri olmasına rağmen, birçok kayıp fonksiyonunun segmentasyon veya sınıflandırma problemlerinde daha kayda değer özelliklere sahip olması nedeniyle regresyon modellerinde kullanımı daha yaygındır.

2.2.1.2. Kayıp Fonksiyonu Türleri

Kayıp fonksiyonu, modeli verimli bir şekilde eğitmek için temel unsurlardan biridir. Fonksiyon seçimi, ağın performansında önemli farklılıklar yaratabilmektedir. Örneğin sınıflandırma yapıldığında ortalama kare hatasının kullanılması, bir örneğin diğerlerinden daha yüksek olması durumunda yanlış performanslar üretecektir. Benzer şekilde, segmentasyon görevi pikselleri genellikle arka plan ve ilgilenilen nesne (örneğin beyin tümörü) olarak farklı öğeler halinde sınıflandırmaktan oluşmaktadır. Öğelerin kapsadığı bölgeler arasındaki fark (veri dengesizliği) genellikle ağların daha önemli öğeye yönelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle bu tür veri dengesizliklerini dikkate alan kayıp fonksiyonunun seçilmesi gerekmektedir [7, 10]. Aşağıdaki en çok kullanılan kayıp fonksiyonları açıklanmıştır.

İkili çapraz entropi (binary cross-entropy): İkili çapraz entropi, iki modlu problemlerde en çok kullanılan kayıp fonksiyonlarından biridir. Tam olarak, fonksiyon her bir sınıf veya öğeyle ilişkili entropiyi hesaplayarak iki olasılık dağılımı arasındaki farkı ölçmektedir. Bu prensip, her pikselin iki dağılım öğesinden (örneğin, arka plan ve ilgili doku) biri olarak kabul edildiği görüntülere uygulanabilmektedir [84]. Fonksiyon, eğitim modellerinde oldukça verimli olmasına rağmen sınıf dengesizliğine duyarlı olduğundan bu gibi durumlarda kullanılması önerilmemektedir. Denklem 2.3'te ikili çapraz

entropinin matematiksel gösterimi verilmiştir. Burada y gerçek veri seti ve $\hat{y}$ tahmin edilen veri setidir [80].

$$L_{BCE}(y, \hat{y}) = -(y \log \hat{y} + (1 - y) \log(1 - \hat{y})) \quad (2.3)$$

Ağırlıklandırılmış ikili çapraz entropi: İkili çapraz entropide olduğu gibi iki dağılım arasındaki farkı ölçmek için kullanılmaktadır. Ancak bu varyant, veri dengesizliğindeki biasın ortadan kaldırılmasına olanak tanıyarak grupları ağırlıklandırmaktadır [85]. Ağırlıklandırılmış ikili çapraz entropi matematiksel olarak denklem 2.4'teki gibi ifade edilmektedir. Burada y gerçek veri seti ve $\hat{y}$ tahmin edilen veri seti ve β yanlış pozitifleri veya yanlış negatifleri ayarlamak için kullanılan ağırlıklandırma katsayısıdır [80].

$$L_{WBCE}(y, \hat{y}) = -(\beta y \log \hat{y} + (1 - y) \log(1 - \hat{y})) \quad (2.4)$$

Dice kaybı (Dice loss): Zar katsayısı, iki örnek arasındaki benzerliği hesaplamak için kullanılan bir istatistiktir. Uzamsal olarak eşleşen pikseller arasındaki benzerliği karşılaştırmaktadır [86]. Medikal görüntü segmentasyon görevlerinde veri dengesizliği problemini ele almak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [87]. Dice kaybı matematiksel olarak Denklem 2.5'teki şekilde tanımlanmaktadır. Burada y gerçek veri seti ve $\hat{y}$ tahmin edilen veri setidir.

$$DL(y, \hat{y}) = 1 - \frac{2y\hat{y} + 1}{y + \hat{y} + 1} \quad (2.5)$$

Tversky kaybı: Tversky indeksi kümeler arasındaki asimetrik benzerliğin bir ölçüsüdür [88]. Bu fonksiyon, Denklem 2.6'da gösterildiği gibi, dice katsayısının matematiksel olarak ifade edilen bir genellemesi olarak görülebilmektedir.

$$Tl(y, \hat{y}) = \frac{y\hat{y}}{y\hat{y} + \beta(1 - y)\hat{y} + (1 - \beta)y(1 - \hat{y})} \quad (2.6)$$

Denklem 2.5, yanlış pozitifleri ve yanlış negatifleri β katsayısı aracılığıyla ağırlıklandırmaktadır. Dice katsayısı gibi, Tversky indeksi de Denklem 2.7'de gösterildiği gibi bir kayıp fonksiyonuna dönüştürülebilmektedir. Değerlendirme ölçütleri olan duyarlılık ve kesinlik arasında bir denge oluşturarak medikal görüntülerin segmentasyonunda kullanılmaktadır [89].

$$TL = 1 - Tl \quad (2.7)$$

Kayıp fonksiyonu, Denklem 2.8'de gösterildiği gibi, tek tek örneklerin ağırlıkları azaltılarak ve eğitimin bir modülasyon faktörü γ [90] aracılığıyla sıkı negatifler üzerine odaklanarak odak kaybına (focal loss) doğru değiştirilebilmektedir. Burada modülasyon faktörünün $\gamma > 0$ koşulunu sağlaması gerekmektedir.

$$FTL = \sum_c (1 - Tl_c)^\gamma \quad (2.8)$$

2.2.1.3. Aktivasyon Fonksiyonu

Yapay sinir ağları biyolojik nöronu taklit eder ve işlemin kopyalanmasını sağlayan temel unsurlardan biri de aktivasyon fonksiyonudur. Bir sinir ağının çıktısını belirleyen matematiksel denklemler aktivasyon fonksiyonları olarak bilinmektedir. Fonksiyon, ağdaki her bir nörona uygulanmaktadır. Her bir nöronun girişinin modelin tahminiyle alakalı olup olmadığına bağlı olarak etkinleştirilmesi gerekip gerekmediğini belirlemektedir. Aktivasyon fonksiyonları ayrıca her nöronun çıktısını $(-1,1)$ veya $(1,0)$ arasındaki belirli bir aralığa normalleştirmeye yardımcı olmaktadır. Aktivasyon fonksiyonları her veri örneği için binlerce veya milyonlarca nöron üzerinden hesaplandığı için hesaplama açısından verimli olması gerekmektedir. Sinir ağları, aktivasyon fonksiyonu ve onun türev fonksiyonu üzerinde artan hesaplama yükü oluşturan modeli eğitmek için bir geri yayılım tekniği kullanmaktadır [91].

Aktivasyon fonksiyonunun aynı zamanda türev alınma yeteneğine de sahip olması gerekmektedir. Ağ eğitmek için hatanın geriye yayılmasını sağlaması açısından bu son derece önemli bir özelliktir. Mevcut aktivasyon fonksiyonları farklı bir matematiksel

yapıya sahiptir. En yaygın olanları sigmoid, hiperbolik tanjant (tanh), ReLU (doğrultulmuş lineer birim), Leaky ReLU, ELU (üstel lineer birim) ve softmax fonksiyonudur [92].

- **Sigmoid:** Bu aktivasyon fonksiyonunun girişi gerçek sayılardır, çıkışı ise (0,1) arasında sınırlıdır. Sigmoid fonksiyon eğrisi “S” şeklindedir ve matematiksel olarak Denklem 2.9 ile ifade edilmektedir. Bu aktivasyon fonksiyonu, sonucun bir olasılık veya ikili sonuç olduğu, yapay sinir ağları ve derin sinir ağlarını oluşturmak için kullanılan en yaygın aktivasyon fonksiyonu türlerinden biridir.

$$f(x)_{\text{sigm}} = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (2.9)$$

- **tanh:** Girişi gerçek sayılar olduğundan sigmoid fonksiyonuna benzer, ancak çıkışı (-1,1) arasında sınırlıdır. Matematiksel gösterimi Denklem 2.10’da verilmiştir.

$$f(x)_{\text{tanh}} = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (2.10)$$

- **ReLU:** Evrişimli sinir ağlarında en sık kullanılan ve en popüler fonksiyonudur. ReLU, yalnızca girdi belirli bir miktarın üzerindeyse bir düğümü etkinleştirmektedir. Giriş sıfırın altında olduğunda çıkış sıfırdır, ancak giriş belirli bir eşiğin üzerine çıktığında, Denklem 2.11’de gösterildiği gibi doğrusal bir ilişkiye sahiptir. Daha düşük hesaplama yükü, ReLU’nun diğerlerine göre temel avantajıdır.

$$f(x)_{\text{ReLU}} = \max(0, x) \quad (2.11)$$

Bir ReLU’nun gradyanı sıfır veya sabit olduğundan, "ölen ReLU (dying ReLU)" sorunu olarak da bilinen kaybolan gradyan (vanishing gradient) sorunu ortaya çıkmaktadır. Bu sorunu çözmek için bazı ReLU alternatifleri mevcuttur.

- **Leaky ReLU:** Leaky ReLU negatif girişlerin göz ardı edilmemesini sağlamaktadır. “Dying ReLU” problemini çözmek için kullanılmaktadır. $x < 0$ olduğunda

fonksiyonun sıfır olmasının aksine, Leaky ReLU bunun yerine küçük bir negatif eğime (α) sahip olmaktadır. Burada α , (0, 1) arasında bir değerdir. Denklem 2.12'de Leaky ReLU formülize edilmiştir.

$$f(x)_{LeakyReLU} = \begin{cases} x, & x > 0 \\ \alpha x, & x \leq 0 \end{cases} \quad (2.12)$$

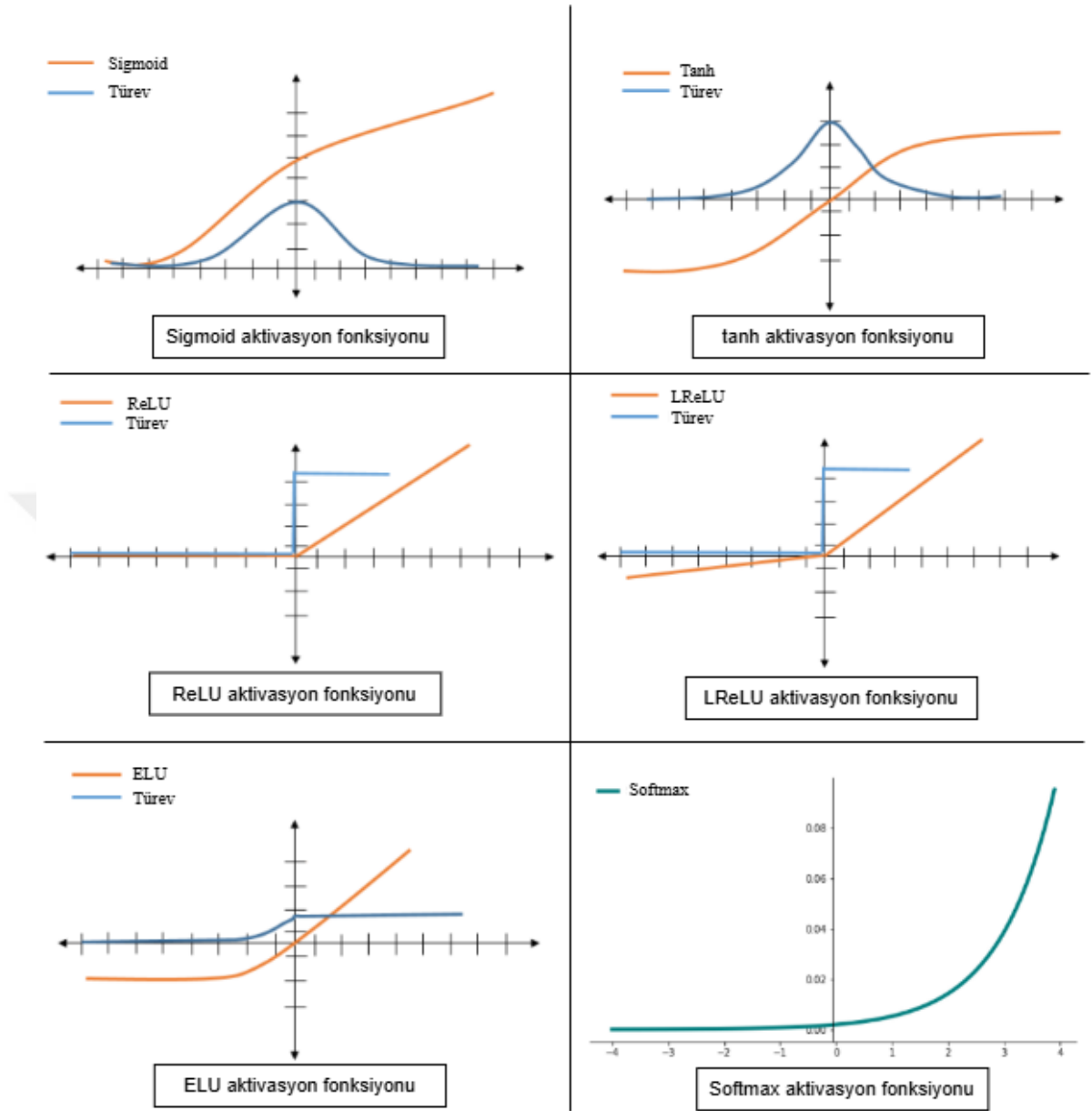
- **ELU** (Exponential Linear Unit): ELU ilk olarak Clevert ve ark. [93] tarafından ReLU geliştirilerek önerilmiştir. Geleneksel ReLU'ya göre daha yüksek sınıflandırma sonuçlarına ulaştığı gösterilmiştir. Denklem 2.13'te ifade edildiği üzere $x \geq 0$ için ReLU ile aynı kuralı izlemekte ve $x < 0$ için üstel olarak artmaktadır. α parametresi bir ELU'nun negatif ağ girişleri için doyduğu değeri yönetmektedir.

$$f(x)_{ELU} = \begin{cases} x, & x \geq 0 \\ \alpha(e^x - 1), & x < 0 \end{cases} \quad (2.13)$$

- **Softmax**: Softmax, sigmoid aktivasyon fonksiyonunun bir genellemesidir ve kategorik sonuçlara uygundur. İki den fazla kategoriye sahip bir sınıflandırıcının çıktı katmanında sıklıkla karşılaşılan fonksiyondur. Kategorik sınıflandırma probleminde n sınıf için olasılık üretmektedir ve tüm sınıfların olasılıkları toplamı 1'dir. Softmax fonksiyonu Denklem 2.14'teki gibi tanımlanmaktadır. Güçlü bir tahminde, vektörde 1'e yakın tek bir girdi bulunurken geri kalan girdiler 0'a yakın olmaktadır. Zayıf bir tahminde, aşağı yukarı eşit olasılığa sahip birden fazla olası kategoriye (etikete) sahip olmaktadır. Sigmoid ve softmax aktivasyon fonksiyonları, çıktının sınıfların olasılıksal bir dağılımı olması nedeniyle olasılıksal yorumlamaya uygundur. Bu aktivasyon fonksiyonu çoğunlukla hedef değişkeni kategorik olduğunda çıktı katmanları için önerilmektedir [94].

$$f(x_i)_{softmax} = \frac{\exp(x_i)}{1 + \sum_{i=1}^n \exp(x_i)} \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.14)$$

Yukarıda tanımlanan aktivasyon fonksiyonlarının grafikleri Şekil 2.5'te sunulmuştur [95].

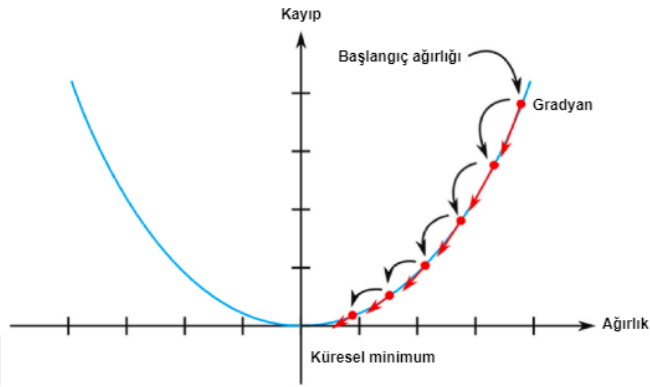


Şekil 2.5. Aktivasyon fonksiyonlarının grafikleri.

2.2.1.4. Geri Yayılım Algoritması

Gradyan iniş (gradient descent), kaybın minimuma ulaşılıncaya kadar yinelemeli olarak azaltılmasından oluşmaktadır. Tek eğitim parametresi w olan Şekil 2.6'daki gibi bir kayıp fonksiyonunun olduğu varsayılırsa başlangıçta w için rastgele bir değer seçildiğinde kayıp fonksiyonu yüksek bir değere sahip olabilmektedir. Öte yandan, seçilen aynı noktada, fonksiyonun pozitif mi yoksa negatif bir eğime mi sahip olduğunu, yani artan

mı yoksa azalan mı olduğunu gösteren türev hesaplanmaktadır. Bu nedenle, daha düşük bir kayıp üreten yeni bir w değeri elde etmek için başlangıç değeri türevin bir kısmı kadar azaltılmaktadır. İşlem, kayıp fonksiyonunun mümkün olan en düşük değeri elde edilene kadar yinelemeli olarak tekrarlanmaktadır [80].



Şekil 2.6. Tek eğitim parametresi için gradyan inişin tanımı.

Sinir ağlarında öğrenme süreci, bir kayıp fonksiyonunu en aza indirmek için ağırlıkların yinelemeli bir optimizasyonu olarak modellenmektedir. Ağ performansına bağlı olarak, ağırlıklar eğitim setine ait bir dizi örnek üzerinde güncellenmektedir. Eğitim süreci iki aşamadan oluşmaktadır: ileri yayılım ve geri yayılım. Sinir ağı eğitiminde, ileri yayılımda aktivasyon fonksiyonlarından herhangi biri seçilmekte ve ağırlıkların güncellenmesi için geri yayılım kullanılmaktadır. Geri yayılım algoritması, çok katmanlı bir ileri beslemeli sinir ağının eğitim örneklerinden giriş-çıkış eşlemelerini öğrenmesine yardımcı olmaktadır [96]. Gradyan inişi en uygun model parametrelerini bulmak için çok faydalı olsa da hatayı model boyunca yaymak için büyük miktarda hesaplama gerekmektedir. Geri yayılım tekniği sayesinde bu durum önemli ölçüde azaltılmaktadır. Geri yayılım, sinir ağı parametrelerinin gradyanının hesaplanması yöntemini ifade etmektedir.

Özetlemek gerekirse, sinir ağlarının eğitiminde ilk olarak giriş verileri, çıkış verileri elde edilene kadar ağ üzerinden katman katman iletilmektedir. Bu işlem sırasında her nöronun aktivasyonu hesaplanmakta ve saklanmaktadır. Bu aşama ileri yayılım aşamasıdır. Kayıp hesabı için tahmin edilen çıktı ile gerçek çıktı arasındaki hatayı ölçen kayıp fonksiyonu kullanılarak ağdan gelen çıktı gerçek etiketlerle karşılaştırılmaktadır. Geriye yayılım aşamasında çıkış katmanından başlayarak algoritma, zincir kuralını kullanarak ağdaki her

bir ağırlığa göre kaybın gradyanını (kısmi türev) hesaplamaktadır. Kayıp gradyan hesabı, ağırlıklardaki değişikliklerin kaybı nasıl etkilediğinin hesaplanmasını içermektedir. Bu gradyanlar ağ boyunca çıkış katmanından giriş katmanına doğru geriye yayılmaktadır. Her katmanda, kaybı en aza indirmek amacıyla ağırlıkları güncellemek için gradyanlar kullanılmaktadır. Ağırlıklar, ağın tahminlerindeki hatayı azaltmak için bir optimizasyon algoritması kullanılarak ayarlanmaktadır. Zincir kuralını uygulayarak geri yayılım, ağırlıkların güncellenmesi için gereken gradyanları verimli bir şekilde hesaplayarak ağın eğitim verilerinden öğrenmesine olanak tanımaktadır.

2.2.1.5. Eğitimde Kullanılan Optimizasyon Algoritmaları

Bir sinir ağını optimize etmek için optimizasyon algoritmasının seçimi en önemli adımlardan biridir. Optimizasyon algoritmaları, deneyim yoluyla öğrenebilmenin temelini oluşturmaktadır. Gradyanları hesaplarlar ve kayıp fonksiyonunu en aza indirmeye çalışmaktadırlar. Yaygın olarak kullanılan optimizasyon algoritmaları aşağıda verilmiştir [97].

Stokastik gradyan iniş (Stochastic gradient descent, SGD): Gradyan inişin en yaygın varyasyonu ve uygulamasıdır. Gradyan inişinde, güncellemeleri ağırlıklara uygulamadan önce eğitim veri setindeki tüm örnekler işlenmektedir. SGD'deyken güncellemeler, n sayıda örnekten oluşan mini bir grup üzerinden çalıştırıldıktan sonra uygulanmaktadır. Ağırlıkları SGD'de gradyan inişe göre daha sık güncellediği için global minimuma çok daha hızlı yakınsayabilmektedir [98].

Momentum: Fizikte momentum kavramını kullanan momentum algoritması, gradyanın üstel olarak azalan ortalaması olarak yapılandırılmış bir hız v değişkeni sunmaktadır [98].

Adagrad: Öğrenme oranını duruma göre seçen bir yöntemdir. Yani gerçek oran parametrelere göre belirlendiği için öğrenme oranları adaptiftir [97].

Adadelat: Adagrad'ın bir uzantısıdır. Gradyanları toplamak yerine, Adadelat sabit boyutlu bir pencere kullanmakta ve yalnızca pencere içindeki mevcut gradyanları izlemektedir [97].

RMSProp: Adagrad'ı gradyanların toplanma şekli bakımından değiştirmektedir. Gradyanlar üstel ağırlıklı ortalama da toplanmaktadır. RMSProp geçmiş saklamamakta ve yalnızca son gradyan bilgilerini korumaktadır [97].

Adam (Adaptive moment estimation): Adam, derin öğrenmede en yaygın kullanılan optimizasyon algoritmalarından biridir. Gradyanların birinci ve ikinci momentlerinin tahminlerinden farklı parametreler için bireysel adaptif öğrenme oranlarını hesapladığı için Adam ismi adaptif moment tahmininden türetilmiştir. Adagrad ve RMSProp'un avantajlarını birleştirmektedir [97].

2.2.2. Derin Öğrenme Ağları

Derin öğrenme ağlarının en yaygın türleri özyinelemeli sinir ağları (recursive neural networks, RvNNs), tekrarlayan sinir ağları (Recurrent neural networks, RNNs) ve evrişimli sinir ağlarıdır (Convolutional neural networks, CNNs). Bu bölümde RvNN'ler ve RNN'ler kısaca açıklanmış, CNN'ler ise bu türün önemi nedeniyle derinlemesine açıklanmıştır. Ayrıca CNN'ler diğer ağlar arasında birçok uygulamada en çok kullanılanıdır [92].

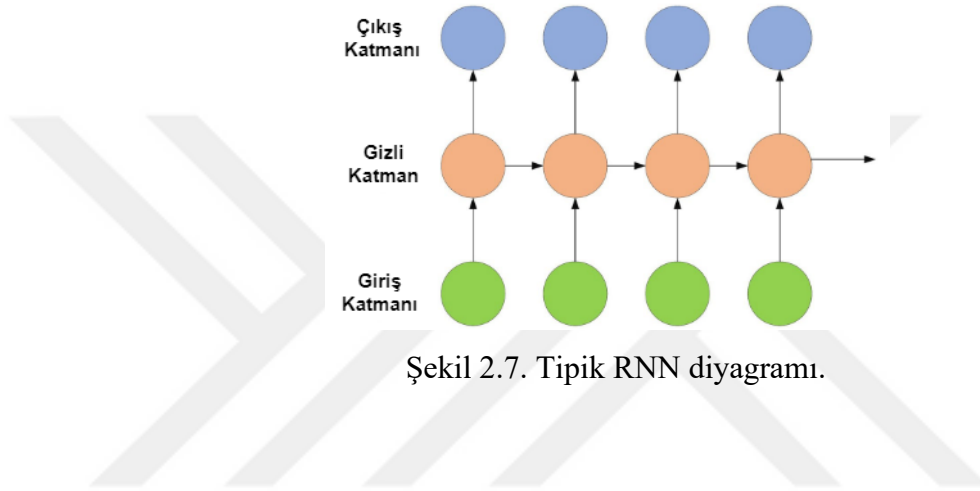
2.2.2.1. Özyinelemeli Sinir Ağları

RvNN, özellikle hiyerarşik veya yapılandırılmış verilerin işlenmesi için uygun bir sinir ağı türüdür. Diziler yerine ağaçlar gibi veri yapılarını işlerler. RNN'lerin genelleştirilmiş halidir. RvNN'ler, cümlelerin sözdizimsel yapıları veya görüntülerdeki hiyerarşik yapılar gibi ağaç olarak temsil edilebilecek verileri işlemek için tasarlanmıştır. Verileri sabit boyutlu bir vektör biçiminde işleyen geleneksel sinir ağlarının aksine, RvNN'ler, alt düğümleri ana düğümlerle birleştirmek için aynı ağırlık kümesini yinelemeli olarak uygulayarak verilerdeki hiyerarşik ilişkileri etkili bir şekilde yakalar. Ayrıştırma (parsing) ve duygu analizi gibi görevler için doğal dil işleme (NLP) ve manzara anlama için bilgisayarlı görü dahil olmak üzere çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır [92].

2.2.2.2. Tekrarlayan Sinir Ağları

RNN'ler, DL disiplinde yaygın olarak kullanılan algoritmalarındandır. Geleneksel ağlardan farklı olarak RNN, ağdaki sıralı verileri kullanır. Bir veri dizisinde gömülü

yapılar değerli bilgiler sağladığından, RNN'in bu özelliği farklı uygulamalar için temel oluşturmaktadır. Cümle içindeki belirli bir kelimenin anlamını belirlemek için cümlenin bağlamını anlama kısmında RNNlerin kullanımı örnek olarak verilebilir. RNN'lerde, x 'in giriş katmanı, y 'nin çıkış katmanı ve s 'nin gizli (durum) katmanı temsil ettiği bir kısa süreli bellek birimi olarak düşünmek mümkündür. Belirli bir giriş dizisi için tipik RNN diyagramı Şekil 2.7'de gösterilmektedir. RNN esas olarak ses işleme ve NLP alanında uygulanmaktadır [92].



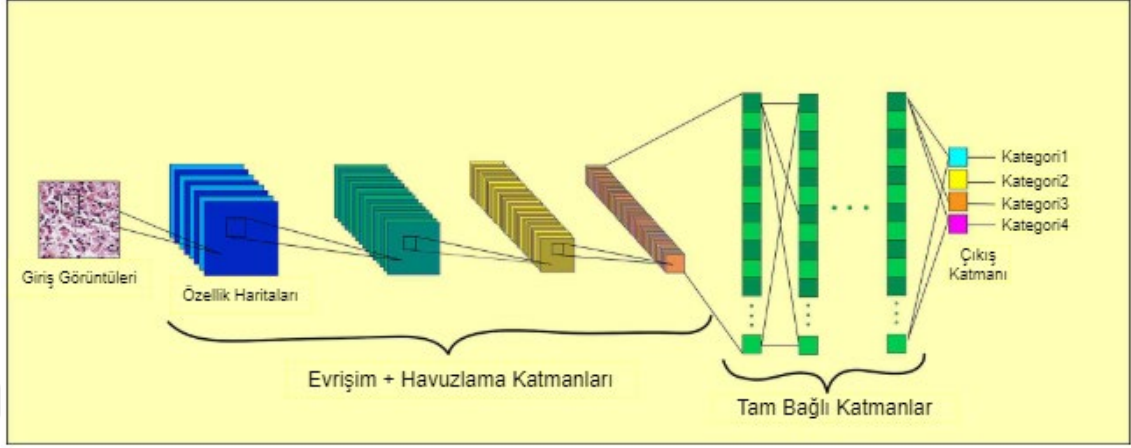
Şekil 2.7. Tipik RNN diyagramı.

2.2.2.3. Evrişimli Sinir Ağları

DL alanında CNN'ler en öne çıkan ve en yaygın kullanılan algoritmadır. Bilgisayarlı görü, konuşma işleme, yüz tanıma gibi birçok farklı alanda kullanılan CNN, özellikle medikal görüntü örüntülerinin tanımlanmasına yönelik önemli bir yapay görsel ağıdır. CNN modelleri, CAD sistemlerinde WSI için de en yaygın kullanılan denetimli makine öğrenmesi modelidir.

CNN'ler giriş görüntüsünden ilgili özellikleri çıkaran bir dizi evrişim ve havuzlama katmanından ve ardından bu özellikleri tahmin etmek için kullanılan bir veya daha fazla tam bağlantılı (TB) katmandan oluşur. Görüntü tanıma amacıyla bir CNN kullanmak için öncelikle ilgilenilen nesneleri içeren etiketli görüntülerden oluşan geniş bir veri kümesi üzerinde eğitilmesi gerekir. Eğitim sırasında CNN, geriye yayılım ve optimizasyon süreci aracılığıyla çıkarılan özellikleri doğru etiketlerle ilişkilendirmeyi öğrenir. CNN eğitildikten sonra, görüntüyü ağdan geçirerek ve tahmin edilen en yüksek olasılığa sahip etiketi seçerek yeni, görülmemiş görüntüler hakkında tahminlerde bulunmak için

kullanılabilir [99]. Görüntü sınıflandırmasına yönelik bir CNN mimarisinin basitleştirilmiş örneği Şekil 2.8’da gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Tipik bir CNN mimarisinin yapısı.

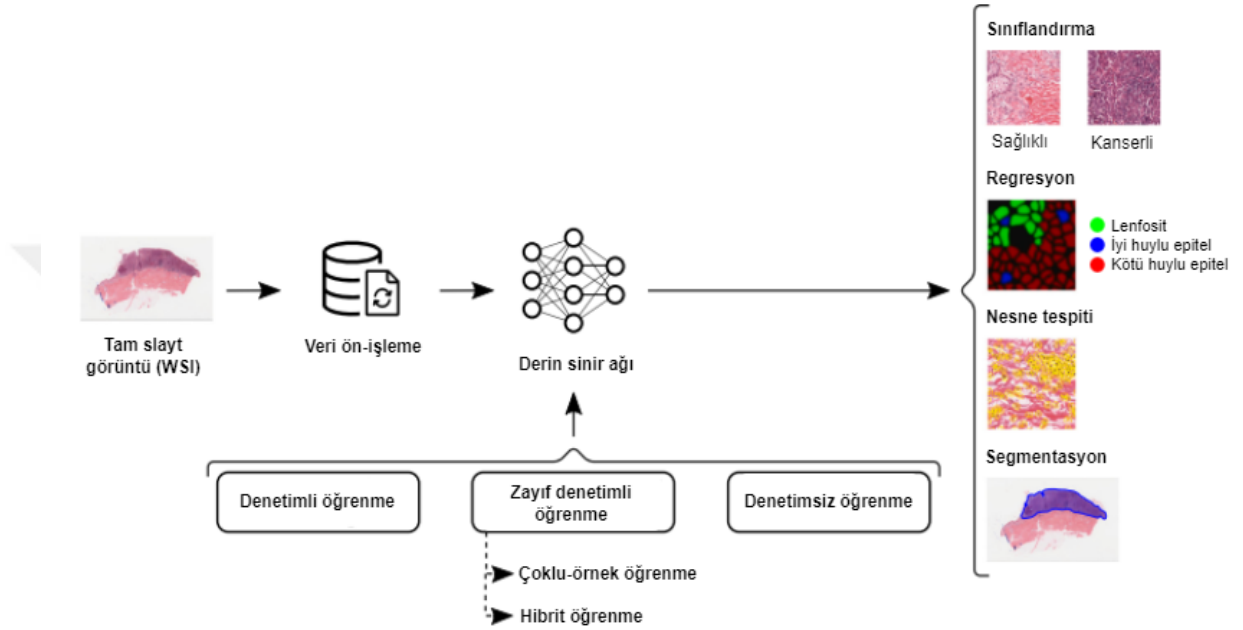
2.2.3. Öğrenme Modelleri

Makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarında eğitim genel olarak üç ana kategoride sınıflandırılmaktadır: denetimli öğrenme, zayıf-denetimli öğrenme ve denetimsiz öğrenme. Şekil 2.9’da histopatolojide uygulanan derin öğrenme algoritmalarının eğitim türleri kategorize edilmiştir ve uygulandıkları görevler görselleştirilmiştir. Ayrıca pekiştirmeli (reinforcement) öğrenme ve transfer öğrenme diğer eğitim türleridir.

2.2.3.1. Denetimli Öğrenme

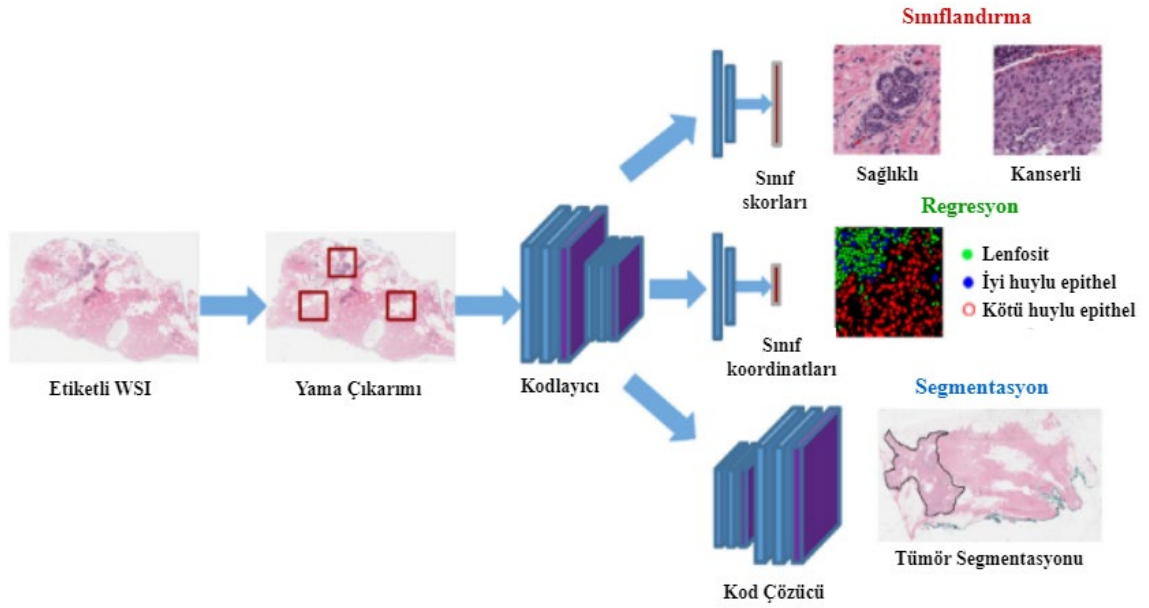
Denetimli öğrenmede, makine öğrenmesi ya da derin öğrenme algoritmaları etiketli görüntüler kullanılarak eğitilmektedir. Her eğitim görüntüsüne karşılık bir görüntü etiketi mevcut olduğu için eğitim verisi giriş ve hedef vektörlerin örneklerinden oluşmaktadır. Her $x_i \in \mathbb{R}^{C_h \times H \times W}$ örneğinin giriş görüntüsü olduğu $\{(x_i, y_i)\}_{i=1}^N$ şeklinde N tane eğitim örneği bulunmaktadır. Burada giriş görüntüsü C_h kanallı, $H \times W$ piksel boyutundaki bir WSI varsayılmaktadır. Giriş görüntüsü C olası sınıflı $y_i = \mathbb{R}^C$ sınıf etiketiyle ilişkilendirilmektedir. İkili sınıflandırmada C skaler form olarak $\{0,1\}$ değerini alırken, regresyon görevinde $\mathbb{R}$ kümesinden değer alır. Amaç $\mathcal{L}$ kayıp fonksiyonuna dayalı olarak

bilinmeyen bir test görüntüsü için etiketi en iyi tahmin eden $f_{\theta}: x \rightarrow y$ modelini eğitmektir. Örneğin, x 'ler WSI'dan çıkarılan yamalardır ve y 'ler patolog tarafından kanserli veya normal olarak işaretlenen etiketlerdir. Çıkarım esnasında model, daha önce görülmemiş bir test setinden bir yamanın etiketini tahmin etmektedir [100].



Şekil 2.9. Histopatolojide derin öğrenme türlerinin kategorizasyonu.

Denetimli öğrenme teknikleri arasında, dijital histopatolojide çözülen görevlerin doğasına bağlı olarak Şekil 2.10'da görüldüğü üzere üç temel derin öğrenme modeli tanımlanmaktadır: sınıflandırma, regresyon ve segmentasyona dayalı modeller. Modellerin ilk kategorisi, bilgisayarlı görü literatüründe geleneksel olarak nesne tespiti veya görüntü sınıflandırma görevleri olarak formüle edilen piksel tabanlı veya kayan pencere sınıflandırmasına dayalı yaklaşımlarla ilgili yöntemleri içermektedir. İkinci model kategorisi, derin sinir ağı modellerinde topolojik/uzamsal kısıtlamaları uygulayarak nesnelerin konumunu tahmin etmeye veya bazen kanser ciddiyet skorunu tahmin etmeye odaklanmaktadır. Son olarak, modellerin son kategorisi, bilgisayarlı görü ve medikal görüntüleme senaryolarındaki semantik veya örnek segmentasyonu sorunlarını çözmek için yaygın olarak benimsenen tam evrişimli ağ (Fully convolutional network, FCN) tabanlı yaklaşımlarla ilgilidir [100].



Şekil 2.10. Denetimli öğrenme modellerine genel bakış.

2.2.3.1.1. Sınıflandırma Modelleri

Denetimli öğrenmeye ilişkin araştırmaların neredeyse dörtte üçü histopatolojik görüntü verilerinin sınıflandırılmasına odaklanmaktadır [101]. Bu yöntem kategorisi, hücreler, bezler, çekirdekler gibi nesneleri tanımlamak veya hastalık tanısı ve prognoz gibi görüntü düzeyinde tahminler yapmak için kayan pencere yaklaşımını (yani ilgilenilen bir piksele odaklanan yama) kullanmaktadır. Bu kategori içerisinde ayrıca iki alt kategori tanımlanmaktadır: (i) yerel düzey görevler ve (ii) küresel düzey görevler. İlkinde yöntem akışı, nesneleri tanımlamayı veya lokalize etmeyi amaçlayarak uzamsal olarak havuzlanmış özellik temsilleri veya puanlarla temsil edilen bir bölgeye (yani hücre, çekirdek) dayanmaktadır. İkincisi, tam slayt düzeyinde hastalık derecelendirmesi gibi görüntü düzeyinde tahmin görevleriyle ilgili yöntemlerden oluşmaktadır. Özetle, ilki daha küçük görüntü alanlarına odaklanırken ikincisi WSI'nın tamamını içermektedir [81, 82].

2.2.3.1.2. Regresyon Modelleri

Bu yöntem kategorisi, bir pikselin bir nesnenin merkezi olma olasılığını doğrudan regresyona tabi tutarak nesnelerin tespitine veya lokalizasyonuna odaklanmaktadır. Histopatoloji görüntülerinde hücrelerin veya çekirdeklerin tespiti, oldukça düzensiz görünüşleri ve üst üste binen kümeler halinde oluşma eğilimleri nedeniyle zor olarak değerlendirilmektedir ve görüntünün doğası, tek bir hücre veya çekirdek olarak ayırmayı zorlaştırmaktadır. Bu görev için piksel bazlı sınıflandırma yaklaşımlarının kullanılması, nesne merkezinde bulunan pikseller ile komşularındaki pikseller arasındaki topolojik ilişkiyi dikkate almadıkları için optimal olmayan performansla sonuçlanabilmektedir. Bu sorunu çözmek için birçok araştırmacı, nesne merkezlerine yakın piksellerin daha uzaktaki piksellere göre daha yüksek olasılık değerlerine sahip olmasını sağlayacak şekilde topolojik kısıtlamalar uygulayarak nesne tespit görevini bir regresyon problemi olarak ele almaktadır. Bu yaklaşımın hem nesne görünümünde hem de görüntülerdeki konumlarında önemli değişkenlik olsa bile nesnelerin daha iyi tespit edilmesini veya konumlandırılmasını sağladığı ileri sürülmektedir [100].

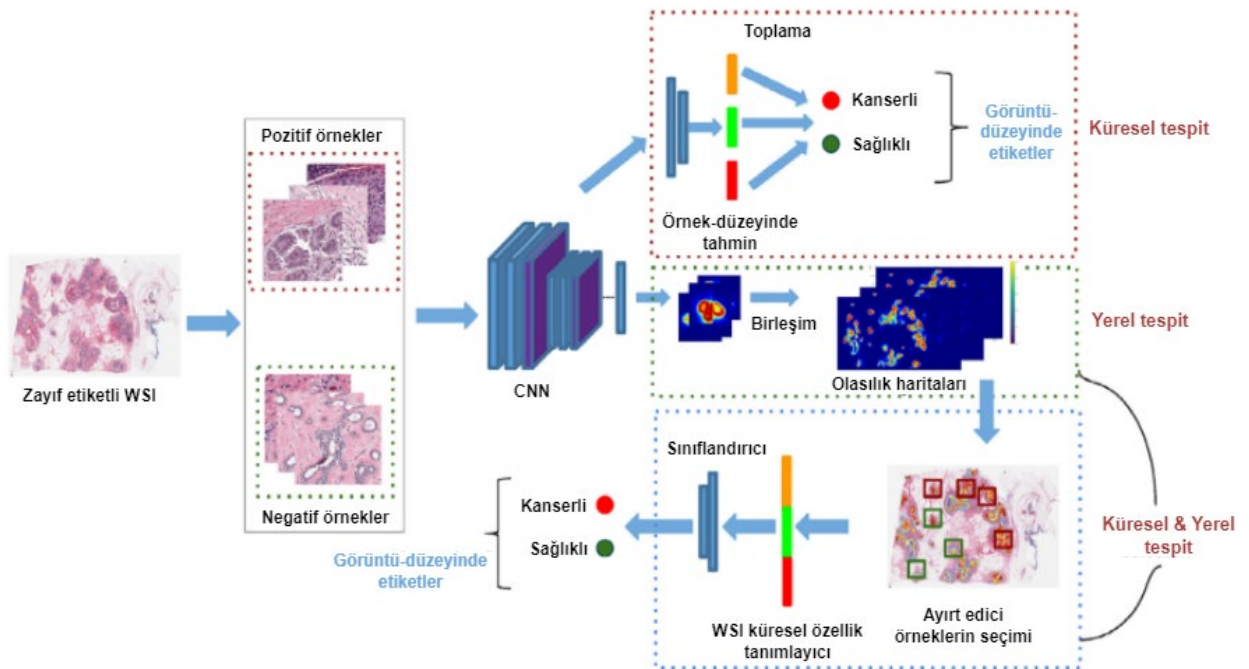
2.2.3.1.3. Segmentasyon Modelleri

Hücreler, bezler, çekirdekler ve diğer doku bileşenleri gibi histolojik yapıların segmentasyonu, çeşitli karsinomların malignitesini değerlendirmek amacıyla güvenilir morfolojik ölçümlerin elde edilmesini sağlayan önemli bir ön koşuldur. Yapıların histoloji görüntülerinden doğru bir şekilde segmente edilmesi, sıklıkla nesne konturunun veya ilgilenilen nesnenin tüm iç kısmının piksel düzeyinde tanımlanmasını gerektirmektedir. İlgili piksele odaklanan her bir yamayı ön plan veya arka plan olarak sınıflandırmak üzere eğitilmiş CNN'ler, kayan pencere yaklaşımı kullanılarak segmentasyon görevleri için kullanılabilir. Bununla birlikte, giga pikseli WSI'ların büyük boyutu göz önüne alındığında, yama tabanlı yaklaşımlar örtüşen bölgelerde çok sayıda gereksiz hesaplama yapma yol açmakta ve bunun sonucunda hesaplama karmaşıklığında ciddi bir artışa ve bağlamsal bilgi kaybına yol açmaktadır. Diğer alternatif ise girdi olarak rastgele boyutlu bir görüntüyü (veya bir yamayı) alan ve tek bir ileri yayılımında benzer boyutlu bir görüntüyü çıkaran tam evrişimli ağırları (FCN) kullanmaktır. FCN modelinin tamamı uçtan uca geri yayılım yoluyla eğitilebilmekte ve doğrudan piksel başına yoğun bir tahmin puanı haritası çıkarmaktadır. Bu nedenle, histopatolojideki segmentasyon modelleri esas olarak FCN'nin ve WSI'lardaki

çekirdek/bez/kanal segmentasyonu gibi farklı uygulamalarda genellikle semantik bir segmentasyon görevi olarak formüle edilen varyantlarının temsil gücü üzerine inşa edilmektedir [100].

2.2.3.2. Zayıf Denetimli Öğrenme

Zayıf denetimli öğrenmede (weakly supervised learning, WSL) amaç, ince taneli (piksel/yama) seviyeli etiketler olan c_i 'yi otomatik olarak tahmin etmek için hazırda bulunan kaba taneli (görüntü seviyesi) ek açıklamalar olan C_i 'yi kullanarak bir f_θ modelini eğitmektir. Histopatolojide bir patolog, bir görüntü küçük bir kısmı kanserli bölge içerdiğinde, tam yerini belirtmeden WSI'yi kanser olarak etiketlemektedir. Genellikle "zayıf etiketler" olarak adlandırılan bu tür görüntü düzeyindeki açıklamaların pratikte elde edilmesi, denetimli yöntemler için kullanılan pahalı piksel bazlı etiketlere kıyasla nispeten daha kolay olduğu düşünülmektedir. Şekil 2.11'de WSL şeması görselleştirilmektedir.



Şekil 2.11. Zayıf denetimli öğrenmeye genel bakış.

2.2.3.2.1. Çoklu-Örnek Öğrenme

Çoklu-örnek öğrenme (Multiple-instance learning, MIL), zayıf etiketli veri kümesini kullanarak bir modeli eğitmeyi amaçlamaktadır. MIL’de eğitim verisi pozitif veya negatif olarak etiketlenen torbalardan (bag) oluşmaktadır. Her torba, etiketi tahmin edilen veya bilinmeyen birçok örnek içermektedir. Örneğin, kanser veya kanser olmayan etiketine sahip her histoloji görüntüsü bir torba oluşturmaktadır. Bu görüntüye karşılık gelen görüntüden çıkarılan her yama veya piksel bir *örnek (instance)* olarak adlandırılmaktadır. Burada asıl amaç, eğitim verisinde yalnızca torba düzeyindeki etiketler verilirken hem torba düzeyinde hem de örnek düzeyinde etiketleri tahmin edecek bir sınıflandırıcı eğitmektir. MIL yaklaşımları üç kategoriye ayrılmaktadır: i) küresel tespit (kanserin varlığı veya yokluğu gibi bir histoloji görüntüsündeki (torba düzeyinde) hedef örüntünün tanımlanması), ii) yerel tespit (kanserli doku veya hücreleri vurgulama gibi bir görüntü yaması veya bir pikseldeki (örnek düzeyinde) hedef örüntünün tanımlanması), iii) küresel ve yerel tespit (Bir görüntüde kanser olup olmadığının tespit edilmesi ve görüntü içinde meydana geldiği koordinatların belirlenmesi). Şekil 2.11’de bu kategoriler gösterilmektedir. Histopatolojide her görüntüde kanserli bölgenin yüzdesi, poligonlar, sınırlayıcı kutular, noktalar gibi çeşitli zayıf etiketler dahil edilerek minimal etiketleme çabasıyla klinik olarak tatmin edici performanslar elde etmek için araştırmalar devam etmektedir [100].

2.2.3.2.2. Hibrit Öğrenme Modelleri

Yarı-denetimli öğrenme (Semi-supervised learning: Hem etiketli hem de etiketlenmemiş örnekleri kullandığı için denetimli ve denetimsiz öğrenme arasında yer almaktadır. Bu öğrenme türü, verileri eğitirken çok sayıda etiketlenmemiş örnek ve az sayıda sınıflandırılmış örnek kullanmaktadır. Denetimli öğrenme gibi yalnızca etiketli verilerle sınırlı değil, tüm verilerin verimli bir şekilde uygulanması amaçlanmaktadır. Ayrıca etiketlenmemiş verileri kullanmak için denetimsiz öğrenmenin kümeleme ve yoğunluk tahmin yöntemlerini taklit edebilmektedir. Örüntüleri veya grupları belirledikten sonra, kesin tahminlere ulaşmak amacıyla etiketlenmemiş verileri işaretlemek veya etiketlenmemiş olanlara etiket eklemek için denetimli öğrenmeden elde edilen teknikler kullanılmaktadır [102].

Öz-denetimli öğrenme (Self-supervised learning): Büyük miktarda açıklamasız veri ve az miktarda açıklamalı veri kullanarak veya veriler için etiketler oluşturmak için bir bahane (pretext) görevi kullanarak derin öğrenme modellerini eğitme tekniğidir. Genellikle büyük veri kümelerindeki modelleri önceden eğitmek ve daha sonra farklı bir görev göz önünde bulundurularak daha küçük bir veri kümesinde bunlara ince ayar yapmak için kullanılmaktadır. Öz-denetimli öğrenme, modellerin büyük miktardaki açıklamasız verilerden yararlı özellikleri öğrenmesine olanak tanıdığı ve daha sonra hedef görev için daha küçük bir veri kümesinde ince ayar yapılabileceği için açıklamalı verilerin az veya elde edilmesinin pahalı olduğu durumlarda yararlı bir çözüm olabilmektedir. Model, eğitim sırasında daha geniş bir veri çeşitliliğine maruz kaldığından, daha sağlam ve genelleştirilebilir özellikleri öğrenmek için de kullanılabilir.

2.2.3.3. Denetimsiz Öğrenme

Denetimsiz öğrenme, bir girdi görüntüsü örneğini önceden tanımlanmış bir çıktı kümesine (etikete) eşlemeden görüntüdeki örüntüleri tanımlamayı amaçlamaktadır. Bu tür modeller, ham verilerin herhangi bir uzman tarafından etiketlenmemiş görüntülerden oluştuğu, tamamen denetimsiz yöntemleri içermektedir. Denetimsiz öğrenmede yaygın bir teknik, giriş verilerini daha düşük boyutlu bir alt uzaya dönüştürmek ve ardından bu düşük boyutlu temsilleri (ör. gizli vektör), bir kümeleme tekniğine dayalı olarak hiyerarşik gruplar halinde gruptandırmaktır. Denetimsiz öğrenme şemasının bir örneği Şekil 2.12'de gösterilmektedir [100].

Denetimsiz öğrenmenin amacı, etiketler kullanılmadan temel veri yapısı hakkında yararlı bir şeyler öğrenmektir. "Denetimsiz" terimi, dijital patoloji topluluğunda tamamen denetimsiz olmayan yaklaşımlar için esnek bir şekilde kullanılabilir. Örneğin, alanlar (domain) iki ayrı veri kümesi için etiket olarak kabul edilmesine rağmen eşleştirme olmadan boya aktarımı veya özellik dağılımı eşleştirme yoluyla yapılan alan adaptasyonu denetimsiz olarak kabul edilebilmektedir [100].



Şekil 2.12. Denetimsiz öğrenme modellerine genel bakış.

2.2.3.4. Diğer Öğrenme Türleri

2.2.3.4.1. Transfer Öğrenme

Transfer öğrenme, minimum eğitim veya ince ayar ile yeni bir görevi çözmek için önceden öğrenilen model bilgisini etkili bir şekilde kullanmaya yönelik bir tekniktir. Transfer öğrenmede amaç, eğitim ve test setinin bağımsız ve aynı şekilde dağıtılmış olması gerektiği varsayımını hafifleterek bilgiyi bir alandan (kaynaktan) başka bir alana (hedefe) aktarmaktır. Tipik makine öğrenimi teknikleriyle karşılaştırıldığında, derin öğrenme büyük miktarda eğitim verisi almaktadır. Önemli miktarda etiketlenmiş veriye duyulan ihtiyaç, özellikle büyük ölçekli, yüksek kalitede açıklamalı tıbbi veya sağlık veri kümeleri oluşturmanın hem zor hem de maliyetli olduğu medikal alanda, bazı temel alana özgü görevlerin yerine getirilmesinde önemli bir engel oluşturmaktadır. Ayrıca standart derin öğrenme modeli, araştırmacıların onu geliştirmek için çok çalışmasına rağmen, GPU sunucu gibi çok sayıda hesaplama kaynağına ihtiyaç duymaktadır. Sonuç olarak, derin öğrenme tabanlı bir transfer öğrenme yöntemi bu sorunun çözümünde faydalı olmaktadır [103].

Dijital patolojide yaygın olarak benimsenen teknik, transfer öğrenme yaklaşımının kullanılmasıdır. Histopatolojide transfer öğrenme genellikle VGGNet [104], InceptionNet [86, 87], ResNet [107], MobileNet [108], DenseNet [109] gibi ImageNet üzerinde önceden eğitilmiş modeller ve bu modellerin çeşitli diğer varyantları

kullanılarak yapılmaktadır. Bu önceden eğitilmiş modeller, çeşitli kanser sınıflandırma ve prognoz görevlerine yaygın olarak uygulanmaktadır [100].

2.2.3.4.2. Pekiştirmeli Öğrenme

Pekiştirmeli öğrenmede bir öğrenme ajanına olumlu bir yorum (ödül) veya olumsuz bir yorum (ceza) olarak geri bildirim verilmektedir. Mevcut bilgi, ödül veya ceza sinyalleriyle güçlendirilmekte veya zayıflatılmaktadır. Denetimli öğrenmenin aksine, pekiştirmeli öğrenmede bir ajana her durumda doğru aksiyonun ne olduğu asla söylenmemektedir. Bunun yerine, bir ajana bir aksiyonun ne kadar iyi veya kötü olduğunu söylemek için bir kriter kullanılmaktadır. Bu yöntemde sistem, verileri yinelemeli olarak gözlemlemekte ve bir veri parçası üzerinde belirli bir aksiyon gerçekleştirmektedir. Daha sonra sistem bu aksiyon için belirli bir ödül almaktadır. Böyle bir sistemin nihai amacı gelecekte maksimum ödülü alabilecek bir aksiyonu seçmektir [110].

Derin pekiştirmeli öğrenme, bir ajanın çevreyle olan etkileşimlerinden beklenen kümülatif getiriyi maksimize ederek belirli bir görevin performansını artırmaktadır. Derin pekiştirmeli öğrenme, önceki pekiştirmeli öğrenmeyle çözülmesi zor olan yüksek boyutlu sorunları çözmektedir. Hastalık sınıflandırması ve tespiti, görüntü segmentasyonu, görüntü elde etme ve yeniden yapılandırma ve görüntü hizalama gibi medikal alanlarda kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Derin pekiştirmeli öğrenme tabanlı yöntemlerin radyolojik tanıda geniş uygulamaları olmasına rağmen patolojik doku görüntüleri üzerinde daha az araştırma yapıldığı görülmektedir [111].

2.4. Evrişimli Derin Sinir Ağlarının Temelleri

2.4.1. Evrişimli Sinir Ağlarının Katmanları

CNN mimarisi çoklu yapı (multi-building) blokları olarak adlandırılan bir dizi katmandan oluşur. Bu katmanların her biri ağda belirli bir işleve sahiptir. CNN mimarisindeki her katman ve işlevi aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

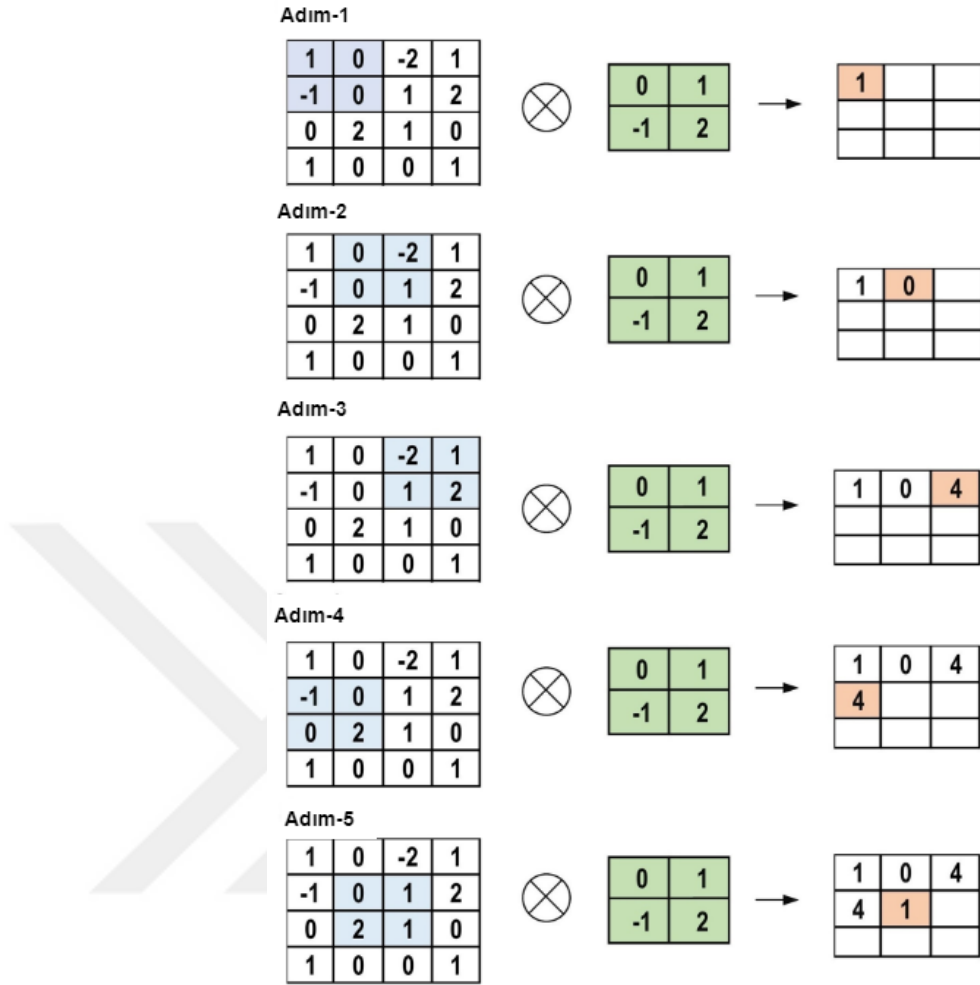
2.4.1.1. Evrişim Katmanı

Evrişim katmanı bir CNN'in temel yapı taşı olduğundan dolayı en önemli bileşenidir. Bir dizi öğrenilebilir filtre (çekirdek) ile giriş görüntüsü üzerinde bir evrişim işlemi gerçekleştirmektedir. Giriş görüntüsü, bu konvolüsyonel filtrelerle evrilerek çıkışta giriş

görüntüsündeki farklı özellikleri temsil eden bir dizi özellik haritası oluşturmaktadır [139, 147].

- **Filtre (Çekirdek):** Ayırık sayılar veya değerlerden oluşan bir ızgara ile filtre tanımlanmakta ve her bir değere filtre ağırlığı adı verilmektedir. CNN eğitiminin başlangıcında filtrenin ağırlıklarına rasgele sayılar atanmaktadır. Ağırlıkları başlatmak için kullanılan farklı yöntemler de bulunmaktadır. Daha sonra bu ağırlıklar eğitimin her iterasyonunda ayarlanmaktadır ve böylece filtre önemli özellikleri çıkarmayı öğrenmektedir [92].
- **Evrışim (Konvolüsyon) İşlemi:** Evrişim işlemi, sinyal işleme, görüntü işleme ve bilgisayarlı görüde yaygın kullanılan bir matematiksel işlemidir. Bilgisayarlı görüde, görüntülerden özellikler çıkarmak için kullanılmaktadır. Bir filtrenin veya çekirdeğin bir giriş görüntüsü üzerinde kaydırılmasını ve bir çıkış özellik haritası oluşturmak için her konumdaki nokta çarpımının hesaplanmasını içeren temel bir işlemdir.

Evrışim işlemi, giriş görüntüsünün her kanalına ayrı ayrı uygulanmaktadır ve elde edilen özellik haritaları, çıktıyı oluşturmak için birleştirilmektedir. Giriş görüntüsündeki belirli bir alanda çıktıya etki edecek bölgeyi (receptive) belirlemek açısından filtrenin boyutu önemlidir. Örnek ile ifade edilirse, evrişim işleminde 2×2 rasgele ağırlıkla başlatılmış filtreye sahip 4×4 gri tonlamalı bir görüntüde ilk olarak filtre görüntünün tamamı üzerinde yatay ve dikey olarak kaymaktadır. Giriş görüntüsü ile filtre arasındaki nokta çarpımı belirlenir, karşılık gelen değerler çarpılır ve tek bir skaler değer oluşturmak için toplanmaktadır. Daha sonra tüm süreç, daha fazla kayma mümkün olmayana kadar tekrarlanmaktadır. Hesaplanan nokta çarpım değerleri çıktının özellik haritasını temsil etmektedir. Şekil 2.13, her adımda yürütülen temel hesaplamaları göstermektedir. Şekilde açık yeşil renk 2×2 filtreyi, mavi açık renk ise giriş görüntüsünün benzer boyuttaki alıcı alanını ifade etmektedir. Her ikisinin çarpılıp, elde edilen değerlerin toplanmasından sonraki turuncu renkle boyanan nihai sonuç, çıktı özellik haritasına bir girdi değerini temsil etmektedir.



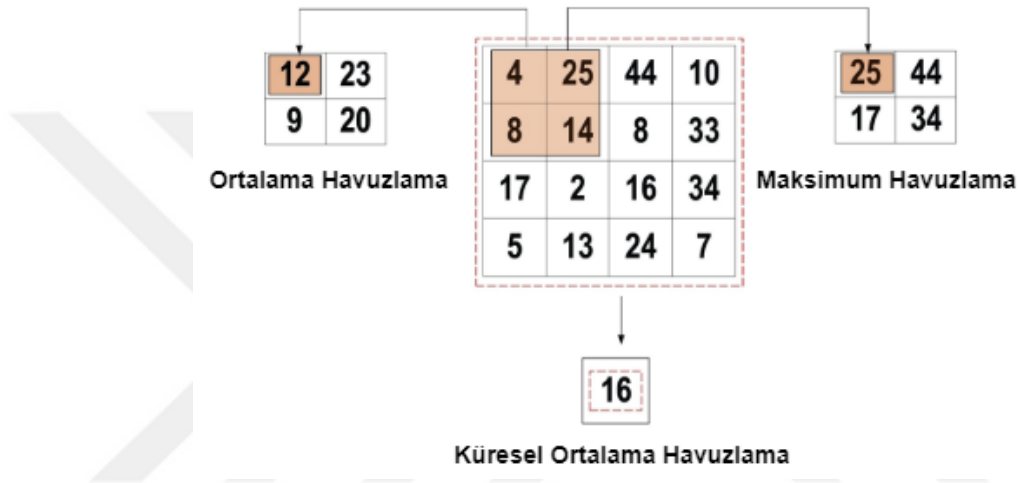
Şekil 2.13. Evrişim katmanının her adımında yapılan temel hesaplamalar.

Verilen örnekte giriş görüntüsüne dolgulama (padding) uygulanmazken filtreye bir adım büyüklüğü (stride) uygulanmaktadır. Adım büyüklüğü, bitişik filtre konumları arasındaki mesafeyi belirlemektedir. Filtre boyutu, adım büyüklüğü ve sıfır dolgulama, çıkış özellik haritasının boyutunu ve çözünürlüğünü kontrol etmek için kullanılan ayarlanabilir parametrelerdir [139, 147].

2.3.1.2. Havuzlama Katmanı

Havuzlama katmanının ana görevi, evrişim işleminin ardından özellik haritalarının alt-örneklenmesidir. Başka bir deyişle, bu yaklaşım daha küçük özellik haritaları oluşturmak için kullanılmaktadır. Her özellik haritası üzerinde bağımsız olarak çalışmaktadır. Havuzlama aşamasında baskın bilgiler veya özelliklerin çoğunluğu korunmaktadır.

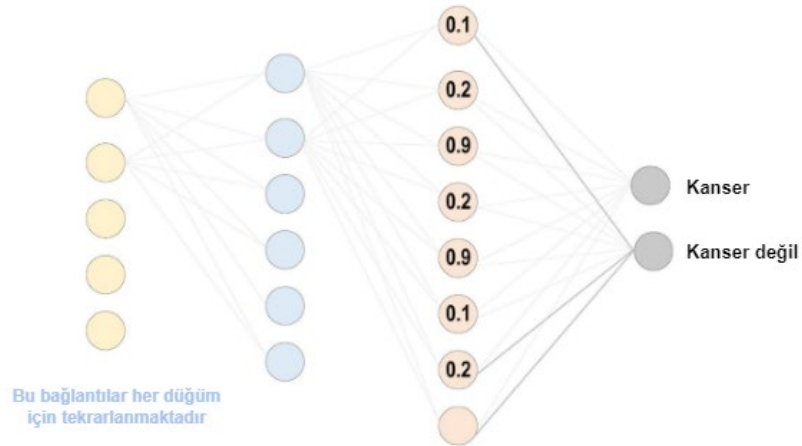
Havuzlama, ağıın hesaplama karmaşıklığını azaltmaya yardımcı olmakta ve aynı zamanda ağı, giriş görüntüsündeki küçük ötelemelere karşı daha dayanıklı (robust) hale getirmektedir. Havuzlama katmanlarında kullanılan çeşitli havuzlama yöntemleri mevcuttur. Ağaç havuzlama, ortalama havuzlama, minimum havuzlama, maksimum havuzlama, küresel ortalama havuzlama (global average pooling, GAP) ve global maksimum havuzlama bu yöntemler arasında yer almaktadır. Şekil 2.14'te sıklıkla kullanılan havuzlama yöntemleri ve işlemlerinin örneği yer almaktadır [139, 147].



Şekil 2.14. Örnek havuzlama yöntemleri

2.3.1.3. Tam Bağlı Katman

Bu katman her CNN mimarisinin sonunda bulunmaktadır. Tam bağlantılı yaklaşım gereğince bu katmanın içindeki her bir nöron, bir önceki katmanın tüm nöronlarına bağlanmaktadır. Genellikle ağıın sonunda nihai çıktıyı üretmek için CNN sınıflandırıcısı olarak kullanılmaktadır. Bir tür ileri beslemeli YSA olduğundan, geleneksel MLP'nin temel yöntemini izlemektedir. Tam bağlı katmanın girişi son havuzlama ya da evrişim katmanından gelmektedir. Bu girdi, düzleştirme sonrasında özellik haritalarından oluşturulan bir vektör şeklindedir. Tam bağlı katmanın çıkışı Şekil 2.15'te gösterildiği gibi CNN'in son çıkışını temsil etmektedir [92].



Şekil 2.15. Tam bağlı katman.

2.3.1.4. Diğer Katmanlar

- **Aktivasyon Katmanı:** Aktivasyon katmanı, önceki katmanın çıkışına doğrusal olmayan bir aktivasyon fonksiyonu uygulamaktadır. Bu, ağı doğrusal olmamayı getirerek daha karmaşık özellikleri öğrenmesine olanak tanımaktadır [99].
- **Toplu Normalizasyon (Batch Normalization) Katmanı:** Ağı her katmanının daha bağımsız öğrenmesini sağlayan bir katmandır. Önceki katmanların çıktısını normalleştirmek için kullanılmaktadır. Giriş katmanı normalizasyondaki aktivasyonla ölçeklenmektedir. Toplu normalizasyon kullanarak öğrenme daha verimli hale gelmektedir. Ayrıca, bir modelin ezberlemesini (overfitting) önlemek için bir düzenleme olarak uygulanmaktadır. Giriş veya çıkışları standartlaştırmak için ardışıl modele katman olarak eklenmektedir. Modelin katmanları arasında birkaç noktada kullanılabilir. Ardışıl model tanımlandıktan hemen sonra, evrişim katmanları ve havuzlama katmanlarından sonra yerleştirilmektedir [112].
- **Seyreltme (Dropout) Katmanı:** Seyreltme terimi, bir sinir ağındaki "birimlerin bırakılması" ile ilgilidir. Bir birimi devre dışı bırakmak, birimin geçici olarak ağından çıkarılması ve gelen veya giden tüm bağlantıların kaldırılması anlamına gelmektedir. Sinir ağlarının ezberlemesini önlemek için *dropout yöntemi* kullanılmaktadır. Basit bir şekilde seyreltmede, sistem eğitim süresi boyunca birimleri göz ardı etmektedir [113].

Tablo 2.1, CNN'lerde yaygın olarak kullanılan katmanların ve bunların ağıdaki ilgili işlevlerinin bir özetini sunmaktadır. Genel olarak, bir CNN'deki farklı katman türleri, giriş görüntüsünden özellikleri öğrenmek veya çıkarmak için birlikte çalışmakta ve çıkışta doğru bir tahmin veya sınıflandırma üretmektedir.

Tablo 2.1. CNN katmanları ve işlevlerinin özeti.

Katman	İşlevi
Evrişim Katmanı	Bir dizi özellik haritası oluşturmak için bir dizi öğrenilebilir filtreyle giriş görüntüsü üzerinde bir evrişim işlemi gerçekleştirmektedir.
Havuzlama Katmanı	Örtüşmeyen bölgelerin maksimum veya ortalama değerini alarak evrişim katmanı tarafından üretilen özellik haritalarının uzamsal boyutlarını azaltmaktadır.
Tam Bağlı Katman	Önceki katmandaki her nöronu mevcut katmandaki her nörona bağlamaktadır, tipik olarak nihai çıktıyı üretmek için ağın sonunda kullanılmaktadır.
Aktivasyon Katmanı	Ağa doğrusal olmayan bir özellik katmak için önceki katmanın çıktısına doğrusal olmayan bir aktivasyon fonksiyonu uygulamaktadır.
Toplu Normalizasyon Katmanı	Her bir mini-batch için ortalamayı çıkarıp standart sapmaya bölerek önceki katmanın çıktılarını normalleştirir ve böylece yakınsamayı iyileştirmektedir.
Seyreltme Katmanı	Ezberlemeyi önlemek ve ağı daha sağlam özellikler öğrenmeye zorlamak için eğitim sırasında bir önceki katmandaki nöronların bir yüzdesini rastgele bırakmaktadır.

2.4.2. Özellik Haritaları

CNN'lerde bir özellik haritası, bir evrişim katmanının çıktısını temsil eden çok önemli bir bileşendir. Özellik haritası, giriş görüntüsünün yerel bölgelerinin kendilerine uygulanan filtrelerle eşleşme derecesini yansıtan iki boyutlu bir dizidir. Özellik haritasının her bir ögesi katmandaki bir nöronun aktivasyonuna karşılık gelmektedir ve giriş görüntüsünün belirli bir yönünü yakalamaktadır. Aynı katmandaki farklı filtreler tarafından üretilen özellik haritaları, giriş görüntüsünün farklı yönlerini yakalayan çok kanallı bir özellik haritası oluşturmak için bir araya getirilebilmektedir.

Genel olarak, özellik haritası, CNN'lerin giriş görüntüsünden önemli özellikleri çıkarmasına ve yakalamasına olanak tanıyan ve çok çeşitli görsel tanıma görevlerini gerçekleştirmelerine olanak tanıyan güçlü bir CNN aracıdır [99].

2.4.3. Dolgulama, Adım Büyüklüğü ve Filtreler

Dolgulama, adım büyüklüğü ve filtreler, CNN'lerde çıkış özellik haritalarının boyutunu ve çözünürlüğünü belirleyen önemli parametrelerdir. Bu parametreler, özellik haritasında tutulan bilgi miktarının kontrol edilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır ve ağın performansını büyük ölçüde etkileyebilmektedir.

Dolgulama, filtreleri uygulamadan önce giriş görüntüsünün etrafına fazladan sıfır satırları ve sütunları eklemeyi içermektedir. Bu işlem, evrişim katmanlardan geçerken görüntünün uzamsal boyutlarının korunmasına yardımcı olabilmektedir. Dolgulama genellikle çıkış özellik haritasının giriş görüntüsüyle aynı uzamsal boyutlara sahip olmasını sağlamak veya çıkış özellik haritasının boyutunu kontrol etmek için kullanılmaktadır.

Adım büyüklüğü, filtre giriş görüntüsü üzerinde kaydırıldığında komşu filtre konumları arasındaki mesafeyi belirleyen CNN'lerdeki bir diğer önemli parametredir. Adımı ayarlayarak özellik haritasının çıkışının çözünürlüğünü kontrol etmek mümkündür. Daha büyük bir adım büyüklüğü, daha düşük çözünürlüklü bir çıkış özellik haritası ile sonuçlanırken, daha küçük bir adım büyüklüğü, daha yüksek çözünürlüklü bir çıkış özellik haritasına yol açmaktadır.

Filtreler, özellik haritası oluşturmak için giriş görüntüsüne uygulanan küçük matrislerdir. Filtreler ağ eğitimi sırasında öğrenilir ve değerleri geriye yayılım kullanılarak güncellenmektedir. Filtrenin boyutu, filtrenin yakalayabileceği özelliklerin boyutunu ve karmaşıklığını belirleyen önemli bir parametredir. Daha büyük filtreler daha karmaşık özellikleri yakalayabilir ancak daha fazla hesaplama gerektirmektedir ve ezberlemeye daha yatkındır.

Dolgulama, adım büyüklüğü ve filtre boyutunu ayarlamak, giriş görüntüsünün özelliklerini etkili bir şekilde yakalayabilen ve yüksek kaliteli özellik haritaları üretebilen bir CNN mimarisi tasarlamının önemli bir parçasıdır. Bu parametreler, evrişim katmanlarının tasarımında bir dereceye kadar esneklik sağlayarak ağın belirli göreve göre uyarlanmasına olanak tanımaktadır. Örneğin, görüntü sınıflandırması için tasarlanmış bir

ağ, daha karmaşık özellikleri yakalamak için daha büyük filtreler ve daha küçük adım büyüklüğü kullanabilirken, nesne tespiti için tasarlanmış bir ağ, gerekli hesaplamayı azaltmak ve algılama sürecini hızlandırmak için daha küçük filtreler ve daha büyük adım büyüklüğü kullanabilmektedir.

Genel olarak, CNN'lerdeki dolgulama, adım büyüklüğü ve filtrelerin rolünü anlamak, görüntülerdeki ve diğer sinyallerdeki karmaşık görsel örüntüleri doğru bir şekilde yakalayabilen ve sınıflandırabilen etkili sinir ağı mimarilerinin tasarlanması için kritik öneme sahiptir [99].

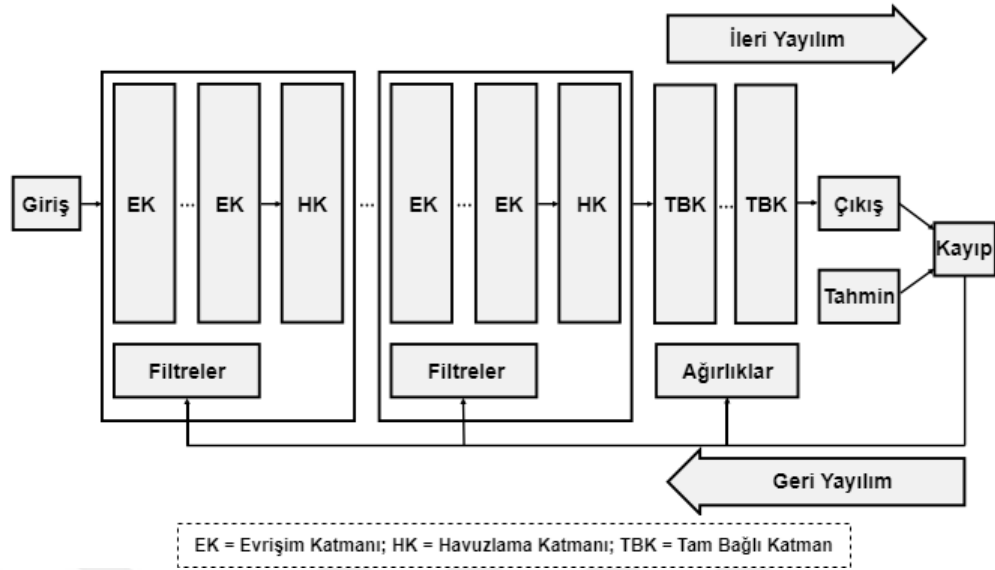
2.4.4. Evrişimli Sinir Ağlarının Eğitimi

Bir CNN'in eğitilmesi, eğitim verileri üzerinde doğru tahminler üretmesi için modelin ağırlıklarının ve biaslarının ayarlanmasını içermektedir. Bu, modelin tahmin edilen çıktısı ile gerçek çıktı arasındaki farkı ölçen kayıp fonksiyonunu en aza indiren bir optimizasyon algoritması kullanılarak elde edilmektedir. CNN'leri eğitmek için en yaygın olarak kullanılan optimizasyon algoritması, kayıp fonksiyonunun gradyanına dayalı olarak modelin ağırlıklarını ve biaslarını küçük adımlarla güncelleyen SGD'dir. Önceki bölümde belirtildiği üzere gradyanı kullanarak ağırlıkların ve biasın güncellenmesi işlemine geri yayılım adı verilmektedir. Çıkış katmanındaki hatayı ağ boyunca geriye doğru ileterek çalışmaktadır ve her katmanın ağırlıklarının ve biaslarının güncellenmesini sağlamaktadır. Bu güncelleme işlemi, ağıdaki her bir parametreye göre kayıp fonksiyonunun türevini hesaplamak için zincir kuralı uygulanarak gerçekleştirilmektedir. Öğrenme oranı (learning rate), optimizasyon algoritmasının her iterasyonunda ağırlıklara ve biaslara yapılan güncellemelerin boyutunu kontrol eden bir hiper-parametredir. Uygun bir öğrenme oranının seçilmesi önemlidir. Çok küçük bir değer seçilirse, optimizasyon algoritmasının yavaş yakınsamasına neden olabilirken, çok büyük bir değer seçilirse, algoritmanın optimal ağırlıkları ve biasları aşmasına ve ıraksamasına neden olabilmektedir. Modelin performansını artırmak için ayarlanabilecek diğer hiper-parametreler arasında ağıdaki katman sayısı, filtrelerin boyutu, her katmandaki filtre sayısı, kullanılan aktivasyon fonksiyonunun türü ve evrişim katmanlarında ve havuzlama katmanlarında kullanılan adım büyüklüğü ve dolgulama miktarı yer almaktadır [99].

2.4.5. Öğrenme Süreci ve Optimizasyon Algoritmasının Seçimi

Öğrenme sürecine iki önemli konu dahil edilmektedir: birinci konu öğrenme algoritması seçimi (optimizer), ikinci konu ise çıktıyı geliştirmek için öğrenme algoritması ile birçok iyileştirmenin (AdaDelta, Adagrad ve momentum gibi) kullanılmasıdır. Çok sayıda öğrenilebilir parametre (bias, ağırlıklar vb.) veya hatayı (gerçek ve tahmin edilen çıktı arasındaki değişim) en aza indirme üzerine kurulan kayıp fonksiyonlarımızın optimizasyonu, tüm denetimli öğrenme algoritmalarının temel amacıdır. Bir CNN için gradyan tabanlı öğrenme teknikleri olağan seçim olarak görünmektedir. Ağ parametrelerinin her zaman tüm eğitim iterasyonları boyunca güncellenmesi, aynı zamanda ağı da hatayı en aza indirmek için tüm eğitim iterasyonlarında yerel olarak optimize edilmiş yanıtı araması gerekmektedir. Öğrenme oranı, parametre güncellemesinin adım boyutu olarak tanımlanmaktadır. Eğitim iterasyonu, bir kerede tüm eğitim veri setini içeren parametre güncellemesinin tam bir tekrarını temsil etmektedir. Bir hiper-parametre olarak öğrenme sürecini olumsuz bir şekilde etkilememesi için öğrenme oranı dikkatli seçilmelidir.

CNN modellerde gradyan iniş veya gradyan tabanlı öğrenme algoritması eğitim hatasını en aza indirmek için, her eğitim iterasyonunda ağ parametrelerini tekrar tekrar güncellemektedir. Daha önceden de yapay sinir ağları bölümünde anlatıldığı gibi, parametreleri doğru bir şekilde güncellemek için, ağ parametrelerine göre birinci dereceden türev uygulayarak amaç fonksiyonunun gradyanını (eğimini) hesaplaması gerekmektedir. Daha sonra parametre, hatayı azaltmak için eğimin tersi yönünde güncellenmektedir. Parametre güncelleme işlemi, her nörondaki gradyanın önceki katmandaki tüm nöronlara geri yayıldığı geri yayılım algoritması yoluyla gerçekleştirilmektedir. CNN'lerdeki geri yayılım algoritması Şekil 2.16'da görselleştirilmektedir.



Şekil 2.16. CNN geri yayılımın gösterimi.

Matematiksel olarak, geri yayılım algoritmasının adımları aşağıda belirtilmektedir.

1. Belirli bir giriş için ağırlık çıkışı hesaplanmaktadır.
2. Tahmin edilen çıktı ile gerçek çıktı arasındaki hata hesaplanmaktadır.
3. Ağ çıkışına göre kayıp fonksiyonunun gradyanı hesaplanmaktadır.
4. Ağdaki her katmanın ağırlıklarına ve biaslarına göre kayıp fonksiyonunun gradyanını hesaplamak için Denklem 2.15'te verilen zincir kuralı uygulanır. Formülasyonda L , kayıp fonksiyonu; $w_{i,j}^{(l)}$, $l - 1$. katmandaki i nöronunu l . katmandaki j nöronuna bağlayan ağırlık; $b_i^{(l)}$, l . katmandaki i nöronunun biası ve $z_i^{(l)}$, l . katmandaki i nöronuna girişlerin ağırlıklı toplamıdır.

$$\frac{\partial L}{\partial w_{i,j}^{(l)}} = \frac{\partial L}{\partial z_i^{(l)}} \cdot \frac{\partial z_i^{(l)}}{\partial w_{i,j}^{(l)}} \quad (2.15)$$

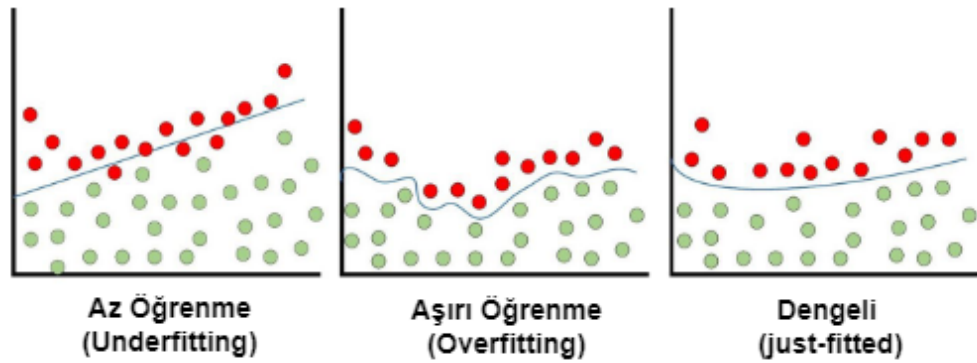
$$\frac{\partial L}{\partial b_i^{(l)}} = \frac{\partial L}{\partial z_i^{(l)}} \cdot \frac{\partial z_i^{(l)}}{\partial b_i^{(l)}}$$

5. Bir optimizasyon algoritması kullanılarak ağırlıklar ve biasları güncellenmektedir.

6. Her eğitim örneği için 1-5 adımları tekrarlanmaktadır.
7. Sabit sayıda iterasyon veya yakınsama sağlanana kadar 1-6 arasındaki adımlar tekrarlanmaktadır.

2.4.6. Evrişimli Sinir Ağlarını Düzenleme Teknikleri

CNN modelleri için ezberleme, iyi bir genelleme elde etme ile ilgili temel sorunu temsil etmektedir. Modelin eğitim verileri üzerinde özellikle iyi çalıştığı ve test verileri (görünmeyen veriler) üzerinde başarılı olamadığı durumlarda model aşırı öğrenmiş veya ezberlemiş demektir. Yeterince öğrenememiş (underfitting) bir model bunun tam tersidir. Bu durum, modelin eğitim verilerinden yeterli miktarda öğrenmemesi durumunda ortaya çıkmaktadır. Model hem eğitim hem de test verilerinde iyi bir şekilde çalışıyorsa "tam uyumlu (just-fitted)" olarak adlandırılmaktadır. Bu üç tür Şekil 2.17'de gösterilmektedir. Ezberlemeyi önlemek amacıyla ağıza bazı düzenleme (regularization) teknikleri uygulanmaktadır [92].



Şekil 2.17. Aşırı öğrenme ve az öğrenme sorunları.

Düzenleme teknikleri, modeli daha basit ağırlıklara sahip olmaya veya ağırlıkların büyüklüğünü azaltmaya teşvik eden kayıp fonksiyonuna bir ceza terimi ekleyerek çalışmaktadır. Aşağıda yaygın kullanılan düzenleme teknikleri açıklanmaktadır [99].

- **L1 regularization:** Bu teknik, kayıp fonksiyonuna ağırlıkların mutlak değeriyle orantılı bir ceza ekleyerek modelin seyrek ağırlıklara sahip olmasını ve önemli özellik seçimini sağlamaktadır.

- **L2 regularization:** Bu teknik, kayıp fonksiyonuna ağırlıkların karesiyle orantılı bir ceza eklemektedir ve bu ceza modelin küçük ağırlıklara sahip olmasını teşvik ederek ezberlenmenin önlenmesine yardımcı olabilmektedir.
- **Dropout:** Bu teknik, eğitim sırasında ağıdaki bazı nöronları rastgele çıkarmaktadır. Böylece modelin herhangi bir özelliğe çok fazla yanlılık oluşturmamasını önlemeye yardımcı olarak genelleme performansını artırabilmektedir.
- **Erken durdurma (Early stopping):** Doğrulama seti performans metriğine dayalı olarak eğitim sürecinin erken durdurulmasını sağlayan tekniktir. Böylece modelin eğitim verilerini gereğinden fazla öğrenmesini önlemeye yardımcı olmaktadır.

2.5. Sınıflandırmada Güncel CNN Modelleri

Medikal görüntü sınıflandırması, sabit bir kümedeki medikal görüntülere etiketlerin atanmasını içermektedir. Sınıflandırma görevi, görüntüden özelliklerin çıkarılmasına ve çıkarılan özellikleri kullanarak etiketlerin atanmasına dayanmaktadır. I piksellerden oluşan bir görüntüyü ve $c_1, c_2, \dots, c_r$ etiketleri ifade etmek üzere, her x pikseli için denklem 2.16 kullanılarak $N(x)$ komşuluğunda $f(x_i)$ değerlerini içeren ζ özellik vektörü çıkarılmaktadır. ζ özellik vektörüne dayanarak görüntüye $c_1, c_2, \dots, c_r$ etiket listesinden bir etiket atanmaktadır [114].

$$x_i \in N(x), \quad i = 0, 1, \dots, k \quad (2.16)$$

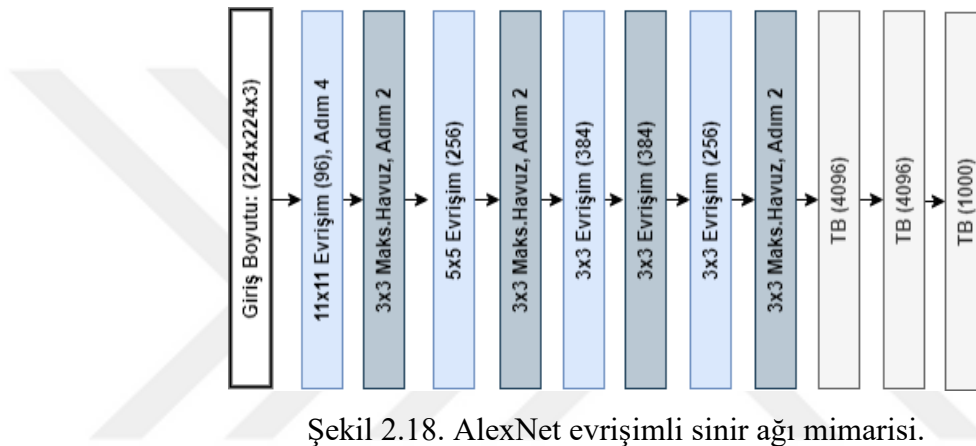
$$\zeta = (f(x_0), f(x_1), \dots, f(x_k))$$

Sınıflandırma görevleri için, DL ile ilgili araştırmalarda AlexNet, VGGNet, GoogLeNet, ResNet, MobileNet ve EfficientNet gibi çeşitli CNN tabanlı sınıflandırma modelleri geliştirilmiştir. Bu bölümde sınıflandırma için yaygın kullanılan CNN modeller açıklanmaktadır.

2.5.1. AlexNet

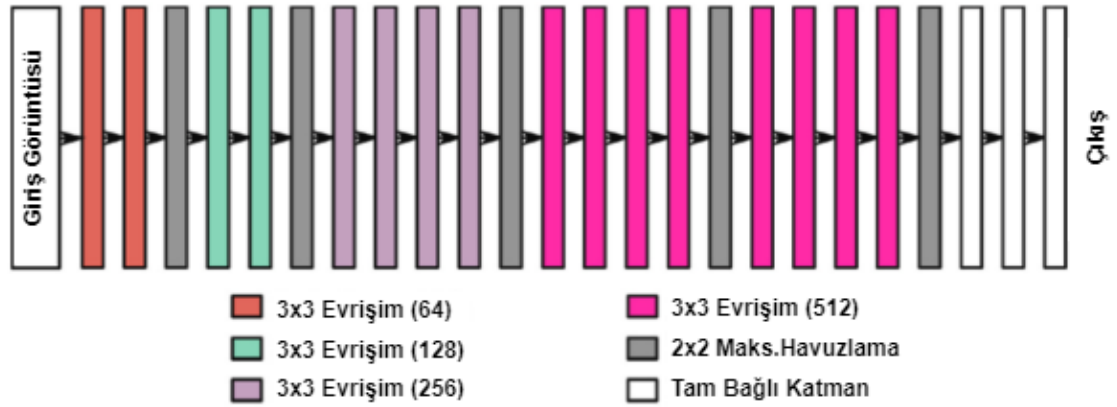
CNN'lerin tarihi 1998 yılında LeNet [115] mimarisi ile başlamıştır ve ardından 2012 yılında Krizhevsky ve ark. tarafından önerilen AlexNet [116] mimarisi tanıtılmıştır. Üç tam bağlantılı katman ve beş evrişim katmanı olmak üzere toplamda sekiz katman

mimariyi oluşturmaktadır. Evrişim katmanlarının bazılarının ardından maksimum havuzlama katmanı yer almaktadır. AlexNet mimarisi Şekil 2.18’de gösterilmektedir. Daha derin bir mimariye dönüştürülerek öğrenme yeteneği geliştirilen AlexNet, kullandığı dropout ve ReLU [117] ile ezberleme ve gradyanların yok olması sorunlarını aşmaya çalışmıştır. AlexNet’in ILSVRC201 yarışmasını [118] kazanmasıyla derin sinir ağı mimarilerine olan ilgi artmıştır. AlexNet mimarisinden sonra Zeiler ve Fergus [119] tarafından tanıtılan ters evrişim sinir ağını kullanan ZFNet mimarisi, ILSVRC2013 yarışmasını kazanmıştır.



2.5.2. VGG

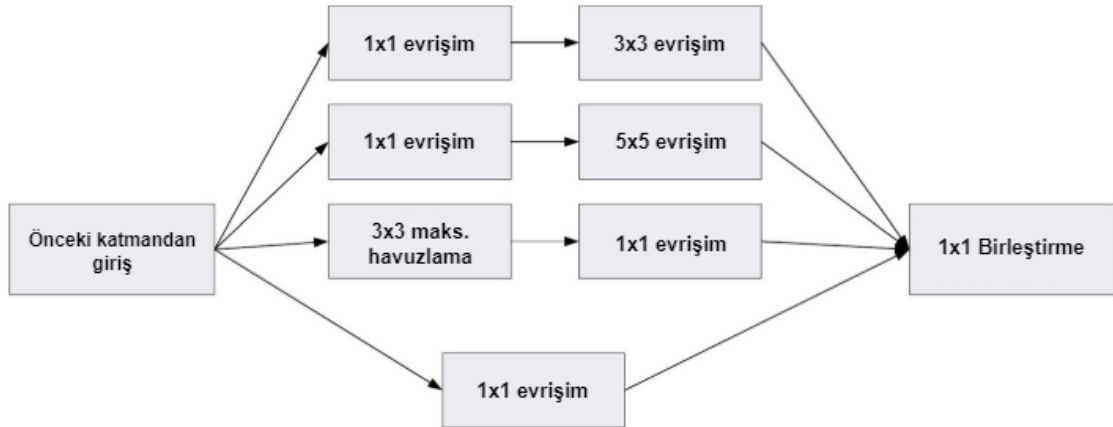
CNN'in görüntü tanıma alanında etkili olduğunun belirlenmesinin ardından Simonyan ve Zisserman [104] tarafından Görsel Geometri Grubu (Visual Geometry Group, VGG) adı verilen kolay ve verimli bir tasarım önerilmiştir. Çok katmanlı bir model olan VGG, ağ temsil kapasitesinin ilişkilerini derinlemesine simüle etmek için ZFNet ve AlexNet'ten on dokuz daha fazla katmana sahiptir. VGG mimarisi 16 katmandan oluşmaktadır: 13 evrişimli katman, 5 havuzlama katmanı ve 3 tam bağlı katman. LSVRC2014 yarışmasını %7,3 hata oranıyla tamamlayan VGG mimarisi, AlexNet mimarisine göre filtre boyutunu küçültmüştür. Küçük boyutlu filtre ile parametre sayısını azaltarak hesaplama maliyetini düşürmektedir. VGG19 mimarisi, VGG16'ya kıyasla üç ek evrişim katmanına daha sahiptir. Lokalizasyon ve sınıflandırma görevlerinde VGG mimarileri iyi performansa sahiptir. VGG19 mimarisi Şekil 2.19'da gösterilmektedir [80].



Şekil 2.19. VGG19 mimarisinin genel yapısı

2.5.3. GoogLeNet

Çoğu CNN tasarımı, daha önemli sayıda özelliğin çıkarılmasını sağlayıp daha iyi performans elde etmeyi amaçlayarak, katmanları ardı ardına sıralamayı temel almaktadır. Ancak bu şekilde bir tasarım iki temel dezavantajı beraberinde getirmektedir. Birinci dezavantaj, çok fazla eğitim parametresinin modelin ezberlemesine yol açması ve ikinci dezavantaj ise derin modellerde geri yayılım algoritmasında türev hesabının zorluğu nedeniyle modelin eğitilmesinin zorlaşmasıdır. Bu dezavantajları ortadan kaldırmak için Szegedy ve ark. [105] ağ içi ağ (network-in-network, NiN) bloklarını ve tekrarlanan blok havuzlamasını birleştiren bir yapı önermiştir. Bloklara başlangıç (inception) adı verilmektedir ve Şekil 2.20'de gösterildiği gibi dört paralel evrişimsel yoldan oluşmaktadır. İlk yol yalnızca 1×1 evrişim katmanına sahiptir. İkinci ve üçüncü yol 1×1 evrişime ve ardından sırasıyla 3×3 ve 5×5 evrişime sahiptir. Dördüncü yol, havuzlama katmanı ve 1×1 evrişimden oluşmaktadır ve son olarak tüm yol çıktılarıyla birleşmektedir [80].



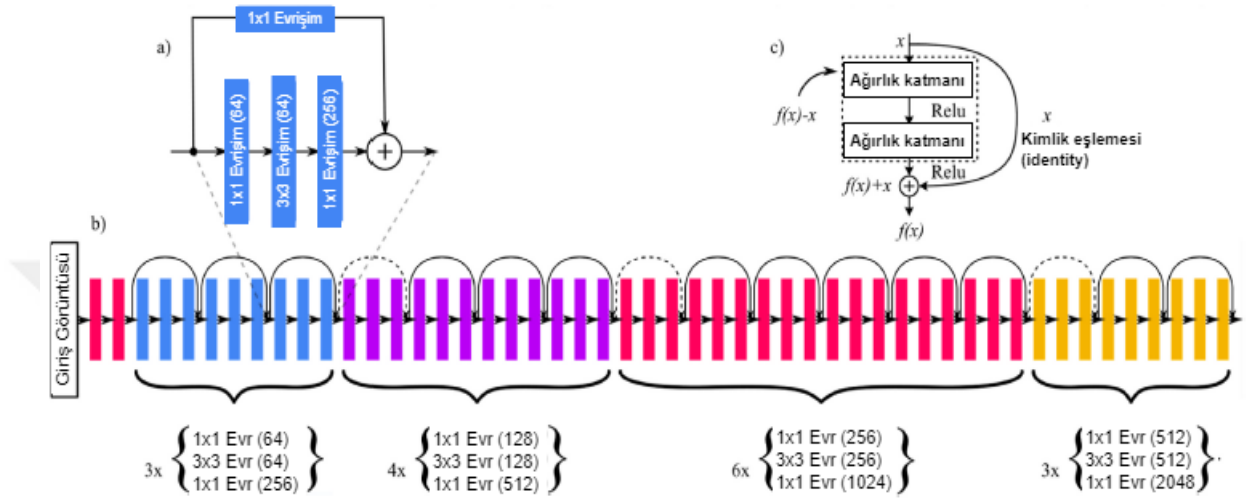
Şekil 2.20. Başlangıç bloğunun temel yapısı.

GoogLeNet'in motivasyonu, CNN parametrelerinin verimliliğinin artırılması ve aynı zamanda öğrenme kapasitesinin artırılmasıdır. Ayrıca, büyük boyutlu filtrelerin kullanılmasından önce darboğaz katmanı olarak 1×1 evrişimli filtre ekleyerek hesaplamayı düzenlemektedir. GoogleNet, gereksiz bilgi sorununun üstesinden gelmek için seyrek bağlantılar kullanmaktadır. İlgisiz kanalları ihmal ederek maliyeti düşürmektedir. Ek olarak, son katmanda tam bağlı bir katman yerine küresel ortalama havuzlama katmanının kullanılması, parametre sayısının azaltılmasına olanak tanımaktadır. Inception-v1 olarak da adlandırılan GoogLeNet [105] mimarisi, ILSVRC 2014 yarışmasını %6.67 hata oranıyla kazanmıştır [92].

2.5.4. ResNet

He ve ark. [107] tarafından geliştirilen ResNet (Residual Network) mimarisi LSVRC2015 yarışmasında sınıflandırma görevinde birinci olmuştur. Derin ağlarda kaybolan gradyan sorununu çözmek için Şekil 2.21-(c)'de sunulan artık bağlantılar (residual connection) kavramını ortaya koyan bir CNN mimarisidir. ResNet mimarisi, her biri birden fazla evrişim katmanı ve evrişim katmanlarını atlayan ve orijinal girişi bloğun çıkışına ekleyen kısayol bağlantılarını (shortcut connections) içeren birden fazla artık bloktan oluşmaktadır. Tam bağlı katmanlar, olası sınıflar üzerinde bir olasılık dağılımının çıktısını almak için softmax aktivasyonunu kullanmaktadır. Kısayol bağlantıları derin ağ yakınsamasını hızlandırdığından gradyanların yok olması sonunu önleme potansiyeline sahiptir [92], [99].

Artık bağlantıların kullanılması daha derin ağların oluşturulmasını sağlamaktadır. Örneğin 152 katmana kadar ulaşan ResNet mimarileri (ResNet-18, ResNet-34, ResNet-50, ResNet-101 ve ResNet152) arasında en yaygın kullanılan mimarilerden biri, Şekil 21b'de gösterildiği gibi 50 evrişimli katmandan oluşan ResNet50'dir [80].

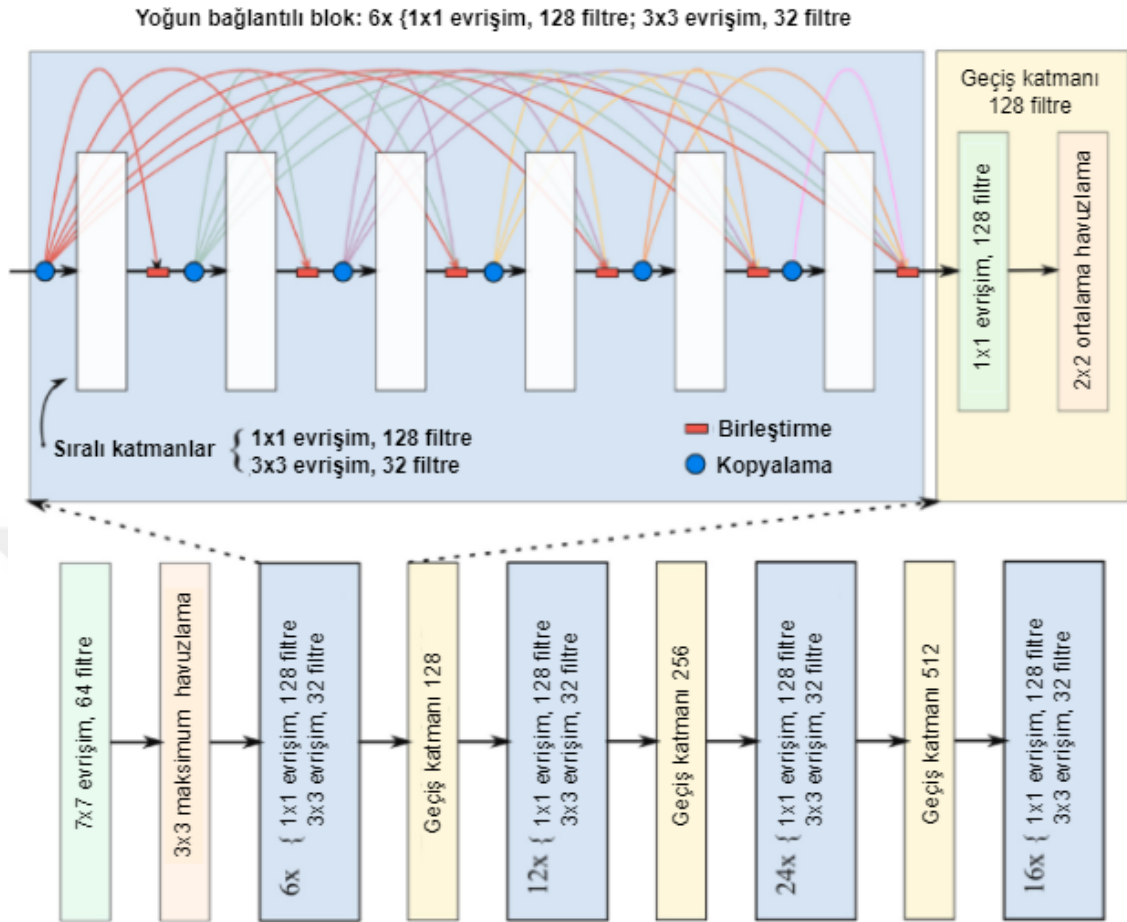


Şekil 2.21. a) Artık bağlantıda evrişimsel bir katmana sahip artık blok. b) ResNet-50 mimarisi. c) Artık bağlantı

2.5.5. DenseNet

Huang ve ark., bir katman dizisi arasındaki doğrudan bağlantı, gradyanın azalmasını ve ağı daha hızlı eğitilmesini önleyorsa, birden fazla bağlantının daha iyi sonuçlar üreteceği varsayımında bulunarak DenseNet ağını geliştirmiştir [109]. Ancak DenseNet'in ana fikri doğrudan bağlantı olsa da ResNet'lerden farkı, bağlantının özellik haritalarının toplanmasıyla değil birleştirme yoluyla yapılmasıdır.

Şekil 2.22 yoğun şekilde birbirine bağlı dört bloktan oluşan DenseNet-121 ağına tasarımını göstermektedir. Her blok, çıkışın önceki girişle birleştirildiği 1x1 ve 3x3 filtreli evrişimli katmanlardan oluşmaktadır. Ayrıca, ağ tüm özellik haritalarına evrişim uygulamak ve ortalama havuzlama katmanı kullanarak çözünürlüklerini azaltmak için geçiş katmanlarını (transition layer) kullanmaktadır [120].



Şekil 2.22. Yoğun bağlı evrişimli sinir ağı (DenseNet).

2.5.6. Inception-v2/v3

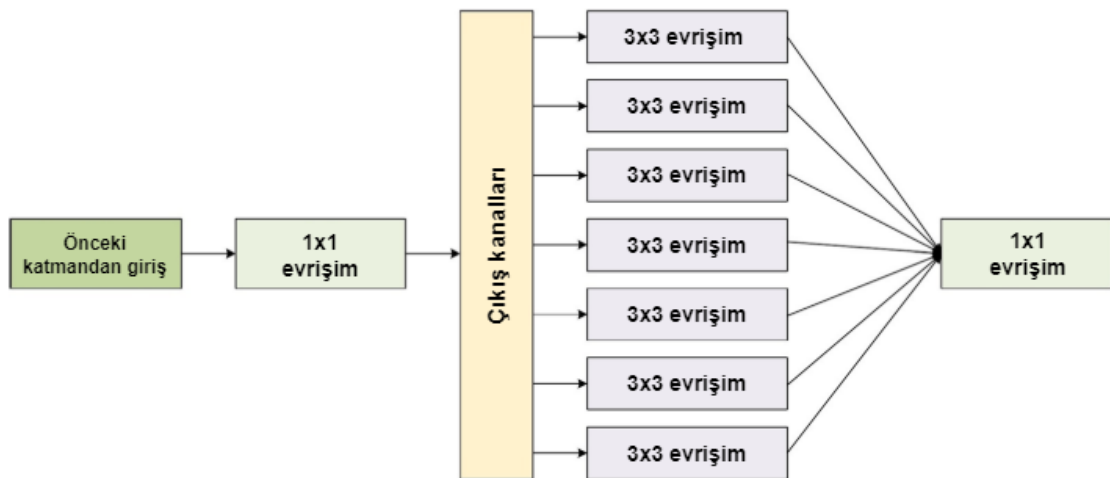
Her iki mimari de Szegedy ve ark. [106] tarafından 2016 yılında sunulmuştur. Inception-v2 mimarisi, GoogLeNet mimarisine benzer şekilde çalışmaktadır ancak daha verimli ve hesaplama açısından daha az maliyetli hale getirmek için birkaç değişiklikle geliştirilmiştir. İki adet 3x3 filtreyle yapılan evrişimler, 5x5 filtrelerle yapılan evrişimlerle değiştirilmiştir. Model parametrelerinin sayısını azaltmak amacıyla bazı filtreler faktörize edilmiş formda kullanılmıştır. Inception-v3 mimarisinde ikinci versiyona ek olarak RMSProp Optimizer, yardımcı sınıflandırıcılarda BatchNorm ve ezberlemeyi önleyen Label Smoothing uygulamaları devreye alınmıştır.

2.5.7. MobileNet-v1/v2

MobileNet, mobil görüntü uygulamalarında kullanılan verimli ve hafif bir CNN mimarisidir. Derinlik (depthwise) ve noktasal (pointwise) evrişim işlemlerini birleştiren derinlemesine ayrılabilir (depth-separable) evrişim, MobileNet-v1 mimarisinde [108] standart evrişimin yerini alan bir yeniliktir. MobileNet-v2 mimarisi [121], MobileNet-v1'de tanımlanan derinlemesine ayrılabilir evrişim üzerine inşa edilen, ters çevrilmiş artık bloklar ve doğrusal darboğazlar adı verilen yeni bir evrişim katmana dayanmaktadır. Ayrıca MobileNet-v2, ReLU yerine ReLU6 aktivasyon fonksiyonunu kullanmaktadır.

2.5.8. Xception

Xception, Francois Chollet tarafından tanımlanan bir CNN modelidir. Ekstrem başlangıç mimarisi, Xception'ın temel özelliğidir. Xception mimarisinin arkasındaki ana fikir, derinlemesine ayrılabilir evrişimdir [122]. Xception modeli, orijinal başlangıç bloğunu daha geniş hale getirmektedir ve tek bir boyuta (3x3) ayarlamaktadır. Ardından hesaplama karmaşıklığını azaltmak için 1x1 evrişim yapılmaktadır. Şekil 2.23 Xception blok mimarisini göstermektedir. Xception ağı, ayrıştırma kanalı ve uzamsal uyumun kullanılmasıyla hesaplama açısından etkili hale gelmektedir. Ayrıca ilk olarak 1x1 evrişim uygulayarak evrişimli çıktıya boyut azaltma uygulamaktadır ve ardından k uzamsal dönüşüm gerçekleştirmektedir. Burada k , Xception'daki dönüşüm sayısı yoluyla elde edilen genişliği tanımlayan önem derecesini temsil etmektedir.



Şekil 2.23. Xception mimarisinin temel blok diyagramı.

genişliğini ve r ise ağıın çözünürlüğünü temsil etmektedir. Öte yandan, α , β ve γ sabit değerleri, ızgara araması olarak bilinen bir hiper-parametre optimizasyon yöntemi aracılığıyla oluşturulmaktadır. Bu sabitler, ağıdaki boyutlara ek kaynakların nasıl atanacağını tanımlamaktadır. Ana katkısı, bir sinir ağıının üç boyutunun (genişlik, derinlik, çözünürlük) bileşik bir katsayı kullanılarak akıllı ve kontrollü bir şekilde genişletilmesidir.

$$\begin{aligned}
 d &= \alpha^\phi \\
 w &= \beta^\phi \\
 r &= \gamma^\phi \\
 \alpha \cdot \beta^2 \cdot \gamma^2 &\approx 2 \\
 \alpha \geq 1, \beta \geq 1, \gamma \geq 1
 \end{aligned} \tag{2.17}$$

Ağıın derinliği iki katına çıkarsa gereken FLOPS sayısı da iki katına çıkmaktadır. Ağıın genişliği veya çözünürlüğü iki katına çıkarsa, gereken FLOPS sayısı dört katına çıkmaktadır. Dolayısıyla Denklem 2.17'deki kısıtlama, ϕ 'deki herhangi bir artış için yeni flop sayısının 2^ϕ artacağını göstermektedir. Bu yöntemin amacı ağı derinliğini, çözünürlüğünü ve genişliğini ölçeklendirerek bellek tüketimini ve ağıın doğruluğunu mevcut kaynaklara göre optimize etmektir [43]. Bu ölçeklendirme yaklaşımına dayanarak, Tan ve Le [123] EfficientNet-B0 adında bir CNN modeli önermiştir. EfficientNet-B0, EfficientNet'lerin temel modelidir ve bu temel model, bileşik ölçeklendirme yaklaşımı kullanılarak ölçeklendiğinde EfficientNet B1-B7 elde edilmektedir. EfficientNet, MobileNet-v2 [121] mimarisinde tanıtılan ters çevrilmiş artık blokları kullanmaktadır. Ters çevrilmiş artık bloklar, sıkıştırma ve uyarma (squeeze-and-excitation, SE) optimizasyonundan [124] ve swish aktivasyonundan [125] oluşmaktadır.

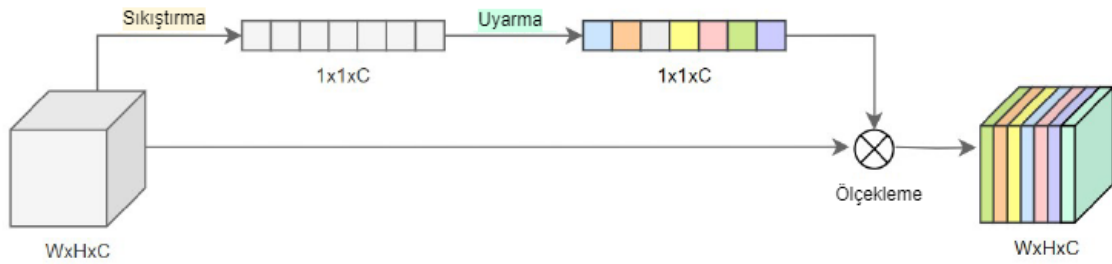


Şekil 2.25. EfficientNet-B0 mimarisinin blok diyagramı.

Mobil ters darboğaz evrişimi (MBConv), EfficientNet mimarisinin temelini oluşturmaktadır. Şekil 2.25, 7 MBConv bloğundan oluşan EfficientNet-B0 mimarisinin blok diyagramını göstermektedir. Tablo 2.2'de, başlangıç modeli EfficientNet-B0 mimarisinin yapısı ayrıntılı olarak gösterilmektedir. Tablo ve şekilde görüldüğü gibi mimari MBConv1 ve MBConv6 blokları kullanılarak oluşturulmuştur. Bu bloklar, parametre sayısını azaltan derinlemesine ayrılabilir evrişim [122] ve kanal bazında özellikleri dinamik olarak yeniden kalibre eden SE birimi [124] kullanmaktadır. Derinlemesine ayrılabilir evrişim iki aşamada gerçekleştirilir: derinlemesine ve noktasal evrişim. Derinlemesine evrişimde her kanaldaki özellikler bir filtre uygulanarak ayrı ayrı öğrenilirken, noktasal evrişimde her noktaya 1×1 filtre uygulanarak kanallardan öğrenilen özellikler birleştirilmektedir. SE birimi Şekil 2.26'da gösterildiği gibi iki parçadan oluşmaktadır. Sıkıştırma (squeeze) kısmından başlayarak; küresel havuzlama katmanı her kanala uygulanmaktadır ve bunun sonucunda $1 \times 1 \times C$ vektörü oluşturulmaktadır. Daha sonra tam bağlı katman, swish, tam bağlı katman ve sigmoid blok uygulanmaktadır (uyarma kısmı, excitation part). Bu yaklaşımla her kanal diğer kanallarla ilgili tamamlayıcı detaylarla geliştirilmektedir. Son olarak uyarma kısmından elde edilen çıktı orijinal girdiyle çarpılmaktadır [126, 127].

Tablo 2.2. EfficientNet-B0 mimarisinin temel ağı yapısı.

Adım i	İşlem F_i	Çözünürlük $H_i \times W_i$	Kanal C_i	Katman L_i
1	Evr. 3x3	224x224	32	1
2	MBConv1, k3x3	112x112	16	1
3	MBConv6, k3x3	112x112	24	2
4	MBConv6, k5x5	56x56	40	2
5	MBConv6, k3x3	28x28	80	3
6	MBConv6, k5x5	14x14	112	3
7	MBConv6, k5x5	14x14	192	4
8	MBConv6, k3x3	7x7	320	1
9	Evre. 1x1, Havuzlama, TB	7x7	1280	1



Şekil 2.26. SE birim. W , H ve C özellik haritasının uzamsal boyutları olarak sırasıyla genişlik, yükseklik ve kanalı ifade eder.

2.6. CNN'lerin Avantajları ve Sınırlamaları

2.6.1. Avantajları

Görsel ve sıralı verileri analiz etmek için CNN'leri güçlü bir araç haline getiren çeşitli avantajları vardır. CNN'lerin ana avantajlarından biri, yüksek seviyeli özelliklerin daha düşük seviyeli özellikler üzerine inşa edildiği giriş verilerinin hiyerarşik temsillerini öğrenme yetenekleridir. Bu özellikleri, modelin verilerdeki karmaşık kalıpları anlamasına ve doğru tahminler yapmasına olanak tanımaktadır.

CNN'lerin bir diğer avantajı, evrişim katmanlarının yer değiştirme-değişmezliği (translation-invariant) olan özellikleri öğrenebilmesi sayesinde değişen boyut ve en boy

oranlarındaki girdileri işleyebilme yetenekleridir. Bu yetenek, girişteki konumundan bağımsız olarak aynı örüntüyü tanıyabilecekleri anlamına gelmektedir. Ayrıca, girdiyi alt örneklemek için maksimum havuzlama katmanları kullanılabilmesi sayesinde modelin farklı boyut ve en boy oranlarındaki girdileri işlemesine olanak tanımaktadır.

CNN'ler yeni verilere iyi bir şekilde genelleme yapma yeteneği sayesinde önceden görmedikleri veriler üzerinde doğru tahminler yapabilmektedirler. Bunun nedeni, modellerin eğitim verilerinden belirli örnekleri ezberlemek yerine görevle ilgili özellikleri öğrenmesidir. Bilgiyi önceden eğitilmiş modellerden yeni görevlere aktarmak için transfer öğreniminden yararlanılabilmektedir. Böylece modelin doğruluğu artırabilmekte ve gerekli eğitim verisi miktarı azaltılabilmektedir [99].

2.6.2. Sınırlamaları

CNN'lerin çeşitli avantajları olmasına rağmen, onları kullanırken dikkate alınması gereken bazı sınırlamaları da vardır. CNN'lerin bir sınırlaması, iyi performans göstermeleri için büyük miktarda etiketli eğitim verisine ihtiyaç duymalarıdır. Bunun nedeni, modellerin verilerden öğrenmesi gereken milyonlarca parametreye sahip olması ve ezberlemeyi önlemek için verilerde önemli miktarda varyasyon gerektirmesidir. Büyük miktarda eğitim verisinin toplanması ve etiketlenmesi, özellikle ayrıntılı sınıflandırma veya segmentasyon gerektiren görevler için zaman alıcı ve maliyetli olabilmektedir.

CNN'lerin bir diğer sınırlaması da eğitim verilerinin kalitesine duyarlı olabilmeleridir. Veriler gürültülüysen veya biaslar içeriyorsa model, verilerdeki temel örüntüler yerine bu artefaktları tanımayı öğrenebilmektedir. Bu nedenle, eldeki görevi temsil ettiğinden emin olmak için eğitim verilerinin dikkatli bir şekilde düzenlenmesi ve ön işlemeden geçirilmesi önemlidir.

CNN'lerin eğitilmesi için genellikle çok fazla bellek ve işlem gücüne ihtiyaç duyulduğundan CNN'lerin eğitilmesi ve değerlendirilmesi, özellikle çok katmanlı büyük modellerde hesaplama açısından maliyetli olabilmektedir. Öte yandan, donanım ve yazılımdaki son gelişmeler, büyük CNN'lerin tek bir GPU üzerinde veya birden fazla GPU'da paralel olarak eğitilmesini mümkün kılmaktadır [99].

2.7. Sınıflandırma Modellerinin Değerlendirilmesi

Sınıflandırma, görüntüdeki nesneleri anlamayı ve kategorize etmeyi amaçlayan bilgisayarlı görüde önemli bir görevdir. Medikal görüntülerin analizinde önemli bir yere sahip olan sınıflandırma görevleri, dijital histopatolojide kanserin var olup olmadığının belirlenmesinin yanı sıra kanserli dokuların alt tiplerinin belirlenmesi, ilgili bölge (RoI) seçimi ve lezyonların tanınması gibi amaçlarla da sıklıkla kullanılmaktadır. Hata matrisi olarak da adlandırılan karışıklık matrisi, bu görevlerde kullanılan sınıflandırıcının performansını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Karışıklık matrisi aracılığıyla yalnızca doğru ve yanlış tahminler belirlenmez, aynı zamanda yapılan belirli hata türlerine ilişkin öngörüler de elde edilebilmektedir. Bir sınıflandırma modelinin test verileri üzerinde nasıl performans gösterdiğini açıklayan karışıklık matrisi Tablo 2.3'te gösterilmektedir. Gerçek sınıf tablodaki satırda, tahmin edilen sınıf ise sütunda gösterilmektedir. Karışıklık matrisine uygun olarak, TP ve TN sırasıyla doğru şekilde tahmin edilen pozitif ve negatif örneklerin sayısını belirtirken, FP ve FN hatalı olarak tahmin edilen negatif ve pozitif örneklerin sayısını göstermektedir [128, 129].

Tablo 2.3. Karışıklık Matrisi.

	Tahmin Edilen Pozitif Sınıf	Tahmin Edilen Negatif Sınıf
Gerçek Pozitif Sınıf	Doğru Pozitif (TP)	Yanlış Negatif (FN)
Gerçek Negatif Sınıf	Yanlış Pozitif (FP)	Doğru Negatif (TN)

Doğruluk (accuracy), hem ikili sınıflandırma hem de çok sınıflı sınıflandırma problemlerinde en sık kullanılan sınıflandırıcı performans ölçüm metriğidir. Doğruluğun yanı sıra duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity), kesinlik (precision), hatırlama (recall) ve F1-skor da yaygın olarak kullanılan metriklerdir. Tablo 2.4 bu metriklerin formülasyonunu özetlemektedir. Doğruluk, tüm örnekler arasındaki doğru tahminlerin oranını göstermektedir. Kesinlik, pozitif sınıflardan kaçının pozitif olarak tahmin edildiğini vermektedir. Doğru şekilde sınıflandırılan pozitif vakaların yüzdesi duyarlılık ya da hatırlama, doğru şekilde sınıflandırılan negatif vakaların yüzdesi ise özgüllükle

sağlanmaktadır. F1-skor, hatırlama (duyarlılık) ve kesinlik değerlerinin harmonik ortalaması ile bulunmaktadır. Gerçek Pozitif Oranı (TPR) değeri kesinlik ile aynı şekilde hesaplanırken Yanlış Pozitif Oranı (FPR), yanlışlıkla pozitif olarak sınıflandırılan negatif örneklerin oranını vermektedir. Sınıflandırma problemlerinde performans karşılaştırması için kullanılan diğer metrikler ROC eğrisi ve AUC değeridir. ROC eğrisinin x ve y eksenleri, sırasıyla FPR ve TPR'yi temsil etmektedir. ROC eğrisinin altındaki alanı bulmak AUC değerini vermektedir [128, 129].

Tablo 2.4. Değerlendirme Metrikleri.

Metrikler	Formül	Metrikler	Formül
Doğruluk	$\frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$	Hatırlama	$\frac{TP}{TP + FN}$
Kesinlik	$\frac{TP}{TP + FP}$	F1-Skor	$\frac{2 * Kesinlik * Duyarlılık}{Kesinlik + Duyarlılık}$
Duyarlılık	$\frac{TP}{TP + FN}$	TPR	$\frac{TP}{TP + FN}$
Özgüllük	$\frac{TN}{TN + FP}$	FPR	$\frac{FP}{TN + FP}$

3. BÖLÜM

HİSTOPATOLOJİDE DERİN ÖĞRENME VE LİTERATÜR İNCELEMESİ

3.1. Giriş

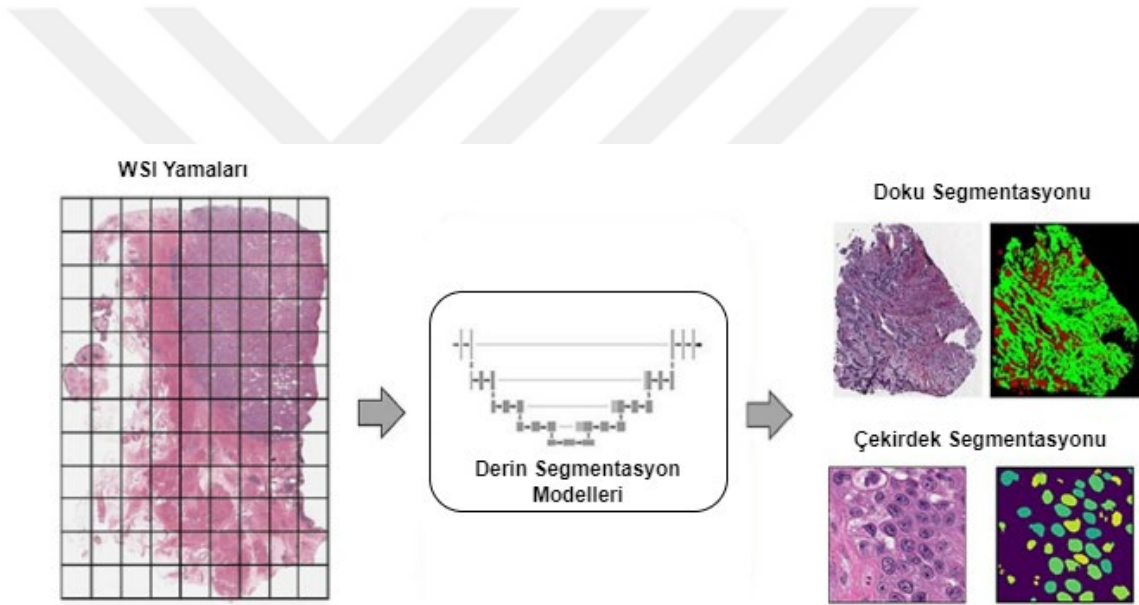
Bu bölümde bu tezin konusu olan ve histopatolojik görüntü analizinde kullanılan derin öğrenme uygulamalarının dayandığı temeller kapsamlı bir şekilde ele alınmaktadır. Bunu takiben tez kapsamında incelenen histopatolojik görüntü sınıflandırması konusunda literatürde geline noktaı gösteren çalışmalar sunulmaktadır.

3.2. Histopatolojide Derin Öğrenme Uygulamaları

3.2.1. WSI Segmentasyonu

Bir görüntünün her pikseline veya belli bir bölgesine bir sınıf etiketi atamayı amaçlayan segmentasyon görevi, patoloji görüntü analizinde yaygın bir görev olarak yer almaktadır [130]. Farklı çekirdeklerin, glandüler yapıların ve farklı görsel özelliklere sahip anatomik bölgelerin tanımlanması ve ölçülmesi, WSI görüntülerinin klinik analizi için önemlidir. Patologların genellikle biyolojik kanıtların veya klinik semptomların belirtilerini sağlayan bölgeleri açıklamaları gerekmektedir. WSI görüntüleri içerisinde farklı görsel özelliklere sahip moleküler nesnelerin segmentasyonu, bu nesnelerin görsel karakterizasyonunu ve analitik tanımını kolaylaştırmaktadır [4]. Histopatolojik görüntülerdeki segmentasyon görevi, Şekil 3.1’de gösterildiği gibi çekirdek (nuclei)

segmentasyonu ve doku segmentasyonu olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Çekirdek segmentasyonu görevi, kanser histolojisi tanısı için en sık kullanılan biyobelirteçler olarak geniş çapta kabul edilen, histopatolojik görüntülerdeki çekirdek özelliklerinin araştırılmasına odaklanmaktadır. Öte yandan doku segmentasyon görevi, histopatoloji görüntüsünü girdi olarak almakta ve girdi görüntüsündeki belirli özellik ve yapılar sahip bir grup hücreden oluşan dokuları (bez, tümöre infiltrate eden lenfositler vb.) bölümlere ayırmaktadır. Kantitatif olarak ölçülen bu dokular aynı zamanda kanserlerin teşhisi ve prognozu için de önemli bir göstergedir [15]. Segmentasyon görevinde CNN'ler temel alınarak FCN [131], U-Net [132] ve Mask R-CNN [133] mimarileri yaygın olarak kullanılmaktadır.

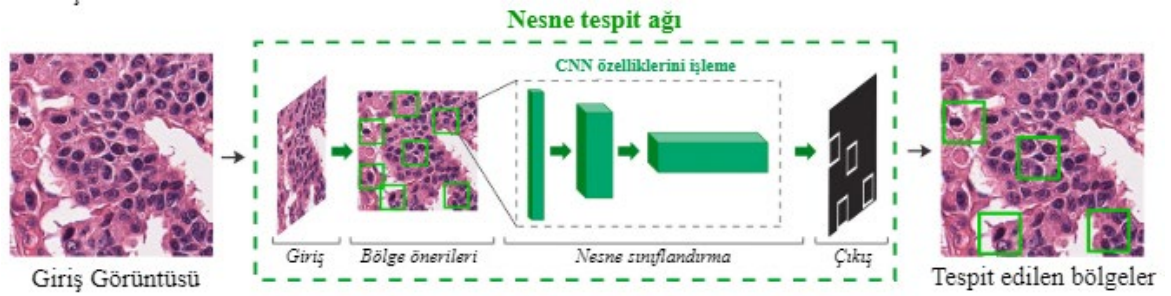


Şekil 3.1. Derin öğrenme ile WSI segmentasyonu.

3.2.2. WSI'da Çekirdek (Nuclei) Tespiti ve Sınıflandırılması

Çeşitli histopatoloji değerlendirme görevleri, bazı biyobelirteçlerin belirlenmesi, T hücrelerinin tanımlanması ve lokalizasyonu, tümör immün infiltratlarının ölçülmesi ve kanser prognozu için gerekli olan diğer patolojik analiz türlerinin belirlenmesi doku örneklerindeki hücre çekirdeklerinin miktarının ölçülmesine dayanmaktadır [134]. İnsan gözüyle yapılan tahmin yoğun emek gerektirir, zaman alıcıdır ve gözlemciler arası yüksek değişkenliğe eğilimlidir. Farklı çekirdek tipleri arasındaki benzerlik, boyama varyasyonları ve doku hazırlama koşulları, çekirdeklerin otomatik tespiti ve

sınıflandırılmasının karmaşıklığını artırmaktadır [135]. Bu nedenle, WSI'lardaki çekirdeklerin otomatik tespiti ve miktarının belirlenmesi, değerlendirme güvenilirliğini ve verimliliğini artırmaktadır. Literatürde çekirdek tespiti ve sınıflandırmasında morfolojik özellikler ve otomatik özellikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Derin öğrenme modelleri tarafından çıkarılan özellikler, geleneksel manuel özellik çıkarma yöntemlerine kıyasla daha yüksek düzeyde çekirdek tespit doğruluğu sağlamaktadır [4]. Çekirdeklerin sınıflandırılması ise kanserin tespiti ve sınıflandırılması için gerekmektedir. Sınıflandırma için CNN'ler, nesne tespiti için ise Faster R-CNN [136], YOLO [137], Tek Atış Çoklu Kutu Algılama (Single-shot multi-box detector, SSD) [138] ve RetinaNet [139] yaygın kullanılan derin öğrenme mimarileridir. Şekil 3.2'de derin öğrenme ile nesne tespiti görselleştirilmektedir.

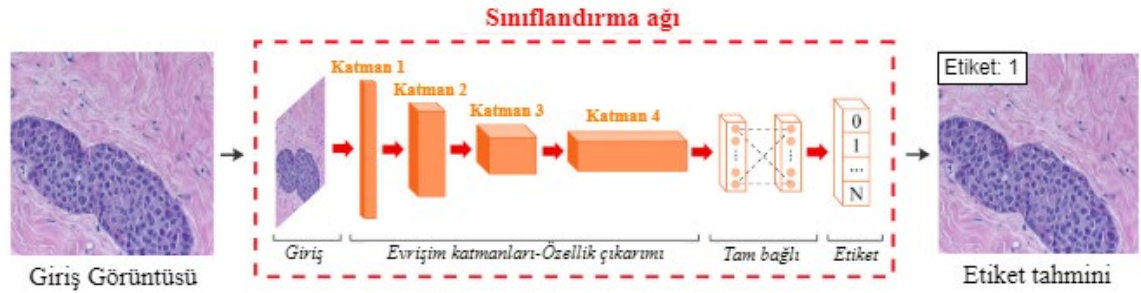


Şekil 3.2. Derin öğrenme modeli ile histopatolojik görüntüde nesne tespiti.

3.2.3. WSI'dan Kanser Tanısı ve Prognoz

Kanser, ortalama hayatta kalma oranı düşük olan agresif bir hastalıktır. Yüksek nüks ve mortalite oranları nedeniyle tedavi süreci uzun ve çok maliyetlidir. Kanserın doğru erken tanısı ve prognoz tahmini, hastanın hayatta kalma oranını arttırmak için önemlidir. Histopatolojik görüntüler, kanserlerin tanısı ve prognozu için altın standart olarak kabul edilmektedir. Zaman tasarrufu yapmak, verimi artırmak ve yanlış negatif oranları azaltarak tespit sürecinin kalitesini artırmak için kanserin otomatik tespitine olan ihtiyaç artmaktadır. Histopatoloji görüntü sınıflandırması ve tahmini ile ilgili önceki çalışmalar esas olarak manuel özellik çıkarımına odaklanmıştır. Son zamanlarda, çeşitli bilgisayarlı görü görevlerinde derin öğrenmenin başarısıyla birlikte, histopatolojik görüntü analizi görevleri için özellikleri manuel olarak çıkarmadan uçtan uca derin öğrenme modellerinin eğitimi öne çıkmaktadır. Derin öğrenme modellerini kullanarak WSI görüntülerinden

özelliik çıkarmak, kanser teşhisinde kayda değer sonuçlar üretmektedir [94, 95]. Şekil 3.3'te derin öğrenme uygulanarak yapılan histopatolojik görüntü sınıflandırması gösterilmektedir.



Şekil 3.3. Derin öğrenme modeli ile histopatolojik görüntü sınıflandırma.

Genel olarak, WSI sınıflandırması ve tahmini için derin öğrenme algoritmalarının uygulanmasındaki ana zorluk, WSI'nın büyük boyutudur ve bu büyük görüntüleri, model eğitimi için doğrudan derin sinir ağına beslemek zordur. Bu zorluğun üstesinden gelmek için yama tabanlı ve WSI tabanlı yöntemler olmak üzere iki ana yaklaşım vardır [15].

Yama tabanlı yöntemler: WSI'nın büyük boyutuyla ilgili olarak yama tabanlı yöntemler, patoloğun WSI'daki temsili ilgi alanlarını seçmesine dayanmaktadır. Seçilen bölgeler, derin model eğitimi için önemli ölçüde daha küçük boyutlu yamalara bölünmektedir. CNN'lere dayalı mimariler ve transfer öğrenme yaklaşımları sıklıkla kullanılmaktadır [15]. VGG [104], ResNet [107], DenseNet [109], Inception-v2/v3 [106], MobileNet [108], EfficientNet [140] mimarileri sınıflandırmada yaygın kullanılan evrişimli sinir ağlarıdır.

WSI tabanlı yöntemler: Yama tabanlı yöntemlerin avantajlarının yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Yama tabanlı yöntemler, patoloğun iş yükünü artıran ve iş gücüne dayanan yama düzeyinde açıklama gerektirmektedir. Mevcut yama bazlı yöntemlerin çoğu, genellikle rastgele seçilen her bir yamanın, tanı veya hayatta kalma bilgilerinin, ona karşılık gelen WSI ile aynı olduğunu varsaymaktadır. WSI'lar genellikle büyük heterojen kalıplara sahip olduğu ve yama düzeyi etiket her zaman WSI düzeyi etiket ile eşleşmediği için derin öğrenme çalışmalarında WSI tabanlı metotlar

kullanılmaktadır. WSI tabanlı yöntemler arasında MIL çerçevesi en etkin yöntemlerdendir [15].

3.2.4. WSI'da Kanser Derecelendirme ve Hayatta Kalma Tahmini

Kanser tedavisi farklı aşamalardan oluşmaktadır ve bu aşamalarda hastalara çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Kanser evresinin ve derecesinin tespiti en uygun tedaviyi belirlemektedir. Aynı zamanda hastalığın ciddiyetinin ve hastanın hayatta kalma süresinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır [141]. Kanserin evresi, tümörün büyüklüğü ve yayılımını ifade ederken; derece, tümör hücrelerinin görünümüyle ilgilidir. Kanser derecesini belirlemek için histolojik tarama ve hücre görünümü testleri yapılması gerekmektedir. Bu süreç manueeldir, öznel, kişisel görüş ve deneyime bağlıdır. Bu durum skorlamada oldukça değişkenliğe neden olmaktadır. Vakalarda doğru klinik sonuçlara ihtiyaç vardır ve kanser tanısında farklı dokular arasındaki heterojenite dikkate alınmalıdır. Bu sorunların üstesinden gelmek için görüntü işleme tekniklerini ve yapay zekâ yöntemlerini kullanan çözümler teşhis sürecine dahil edilebilmektedir. Sürecin otomasyonuna katkıda bulunmak için çeşitli çözümler geliştirilmektedir. Derin öğrenme modelleri kullanılarak teşhis doğruluğunu artırmak için araştırmalar yapılmaktadır. Graf tabanlı derin modeller ve CNN'ler kanser derecelendirmesinde kullanılan mimarilerdendir. Derin modeller kullanılarak WSI'daki heterojenliğin tanımlanması ve morfolojik özelliklerin çıkarılması kanser derecelendirmesinde faydalı bulunmaktadır [4].

3.2.5. WSI'da Tümör Bölgesi Rekonstrüksiyonu

Tümör bölgesi rekonstrüksiyonu, bir tümörün üç boyutlu yapısının tıbbi görüntülerden yeniden oluşturulması işlemidir. Tümörün boyutu ve şekli, kanser prognozu ve tedavisinde iki kritik unsurdur. Bu iki unsur, otomatik tümör bölgesi tespiti aracılığıyla tahmin edilebilmektedir. Radyografi görüntülerinde, meme kanserindeki kötü huylu tümörler, kaba sınırlarıyla belirlenebilmektedir. Öte yandan, WSI'lar daha yüksek uzamsal bağlam ve çözünürlüğe sahip olduğu için daha yüksek doğrulukta tümör bölgesi tespitine olanak tanımaktadır. Tümör bölgesi rekonstrüksiyonu ile tedavi sürecinin daha hassas yürütülmesi sağlanmaktadır. WSI'lar kullanılarak tümör şeklinin, sınır tespitinin ve tanımlanmasının geliştirilmesi, dijital patolojide büyüyen bir araştırma alanıdır. WSI'lar, tümör bölgesinin şeklini ve sınırını karakterize etmek için kullanılabilecek

zengin bir bilgi kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Araştırmalar, renk ve doku gibi temel görüntü özelliklerinin tümör bölgelerini karakterize etmek için yeterli olabileceğini göstermektedir [4].

3.2.6. WSI Çakıştırma

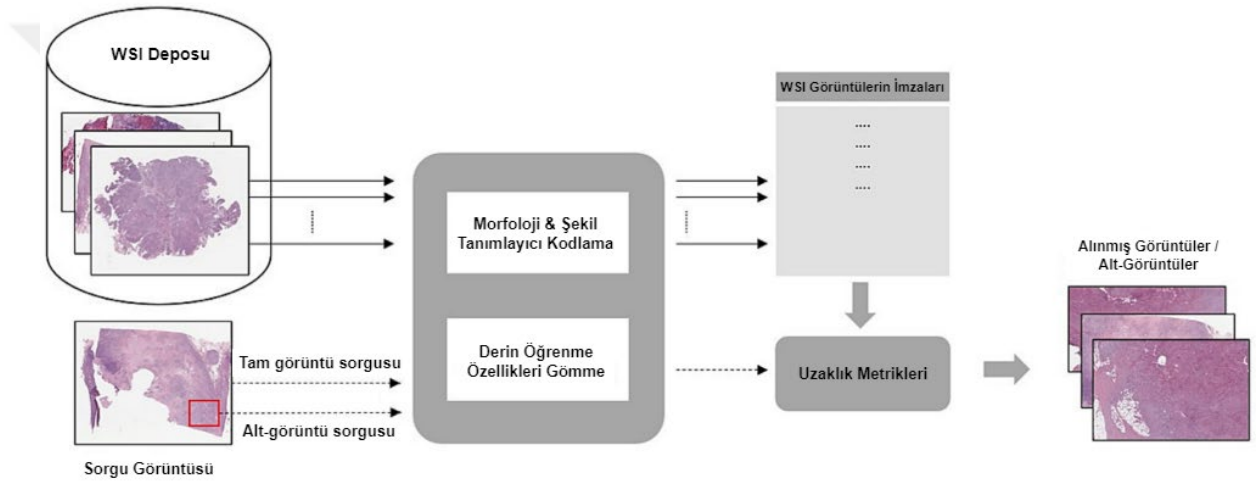
Çoğu durumda patologların değerlendirme ve karşılaştırma amacıyla birden fazla doku taramasını aynı anda görüntülemesi ve hizalaması gerekebilmektedir. Özellikle farklı örneklerin taramalarını karşılaştırırken, benzer bölgeleri manuel olarak bulmaları ve eşleştirmeleri zaman almaktadır [142]. Görüntü çakıştırma, morfolojik benzerliğe dayalı olarak birden fazla WSI'yı hizalamak için kullanılabilir [143]. Ancak tarama işleminin oluşturduğu artefaktların yanı sıra, büyük görüntü boyutlarından ve boyama gibi farklı tarama parametrelerinden ortaya çıkan WSI'ların karmaşıklığı işlemi zorlaştırmaktadır [144]. Görüntü hizalaması, özellik ve yoğunluk bazlı teknikler kullanılarak sağlanabilmektedir. Çakıştırma (Registration) işlemi, kaynak veya hareketli görüntüyü sabit tekli veya çoklu görüntülerle eşleştirecek bir dönüştürme işlemi bulmayı amaçlamaktadır. Kaynak görüntüyü hedef görüntüye eşlemek için farklı uzamsal dönüşüm işlemleri gerçekleştirilmektedir. Özellik tabanlı eşleştirmede, hizalama için hem kaynak hem de hedef görüntülerden noktalar, çizgiler ve konturlar gibi bir dizi şekil özelliği çıkarılmaktadır. Yoğunluğa dayalı çakıştırma yaklaşımları, görüntünün tamamına veya alt görüntüye dayalı korelasyon ve uzamsal moment ölçümlerini kullanmaktadır. Özellikler eşleştirildikten sonra kaynak görüntü üzerinde hedef görüntüye geometrik dönüşüm uygulanmaktadır [145].

3.2.7. WSI Görüntüye Erişim

Birçok WSI deposunun mevcut olması, büyük çözünürlükleri ve boyama farklılıkları bu tür görüntülerin yönetimiyle ilgili birçok zorluğa neden olmaktadır. Bu zorluklar, görüntü depolarında benzer görüntülerin eşleştirilmesi için aramayı karmaşık bir görev haline getirmektedir. WSI görüntüye erişim (retrieval), yönetilebilir çözünürlük ve içeriğe sahip basit doğal görüntüler için kullanılan yöntemlerden daha etkili çözümlere ihtiyaç duymaktadır. Görüntülerin eşleştirilmesi ve karşılaştırılması, farklı görüntü analiz yöntemleri kullanılarak oluşturulan özellik vektörleri aracılığıyla görüntülerin görsel özelliklerini tanımlayan içerik tabanlı görüntü erişim (content-based image retrieval, CBIR) [146] algoritmalarına dayalı olarak gerçekleştirilmektedir. Özellik vektörleri, en

yakın komşu eşleştirme gibi benzerlik eşleştirme algoritmaları kullanılarak eşleştirilebilmektedir [4].

Görüntülerin içerikleri, benzerlik eşleştirmesi gerçekleştirmek için kullanılabilecek özellik vektörleri oluşturmak üzere görüntü dokusu, renk histogramı, Fourier ve wavelet katsayıları gibi çeşitli yöntemler kullanılarak kodlanabilmektedir. Derin öğrenme özelliklerinin daha iyi görüntü kodlaması ve daha yüksek indeksleme doğruluğu sağlaması beklenmektedir. Şekil 3.4, WSI'da görüntü erişiminin tipik bir iş akışını göstermektedir [4].



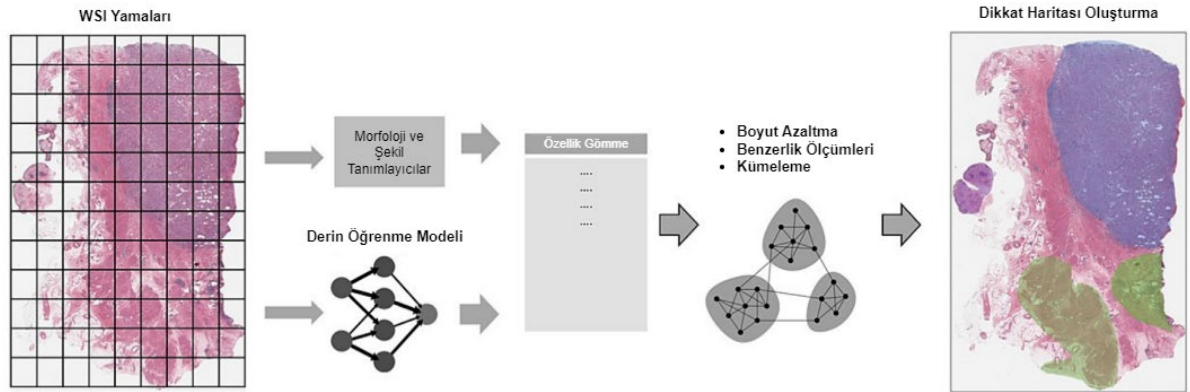
Şekil 3.4. WSI görüntü erişim uygulamalarının tipik akış şeması.

3.2.8. WSI Görselleştirme

Doku hastalıklarının klinik analizi ve tanısı, farklı tipteki çekirdeklerin dikkatli bir şekilde incelenmesini ve miktarının belirlenmesini, biyopsi, rezeksiyon, eksfoliasyon veya sıvı dokularda olağandışı değişiklikler ve anormal kalıpların aranmasını içermektedir. Bu bilgilerin WSI'lardan çıkarılması, manuel inceleme ve klinik analiz için faydalıdır. Ancak, WSI'ların manuel olarak incelenmesi, patologların çekirdek sayısını veya diğer niteliksel/niceliksel ölçümleri incelemek için harcadığı çaba göz önüne alındığında zorlu bir görev olarak varsayılmaktadır. WSI'ların hızlı bir şekilde manuel olarak incelenmesini sağlamak için literatürde birçok WSI görselleştirme çözümü önerilmektedir [112-114]. Görselleştirme çözümleri temel olarak WSI görüntülerinde ROI'nin yoğunluğunun tahmin edilmesini kolaylaştırmaktadır. WSI görselleştirme sistemleri, görsel niteliklere

ve bağlamsal analize dayalı olarak WSI içindeki farklı bölgeleri tanımlayabilmektedir. Kümeleme teknikleri ve benzerlik yaklaşımı çözümleri genellikle kanserli veya kanserli olmayan bölgelerin daha yüksek düzeyde temsilini sağlayan çekirdekleri gruplamak için kullanılmaktadır [4].

WSI'ların görselleştirilmesi, WSI görüntü içeriklerinin hücresel, bölgesel ve hiyerarşik mimarisi arasındaki temel bağlamsal şekil ve yapı ilişkisini yakalamaktadır. Bu ilişki, açıklamaları, görüntü segmentasyonu, hücresel tanımlama, bölgesel toplama, temsil ve görsel analizle başlayan karmaşık bir işlem sürecini içermektedir. WSI'ların öğeleri arasındaki ilişkilerin temsili, görüntülerin daha küçük bileşenlere bölündüğü, görsel niteliklere ve bağlamsal analize dayalı olarak bağlandığı topolojik analiz kullanılarak tanımlanabilmektedir. Şekil 3.5, WSI görselleştirmesinin tipik sürecini göstermektedir. CNN'ler, WSI görselleştirmede kullanılmaktadır [4].



Şekil 3.5. WSI görselleştirmenin tipik akış şeması.

3.2.9. WSI Görüntü İyileştirme

Dijital slaytlardaki renk farklılıkları, derin öğrenme algoritmalarının doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Doku lamı hazırlama sürecinde kullanılan biyokimyasal boyama, boyama protokollerindeki farklılıklar ve boyama miktarı veya süresindeki değişkenliğe bağlı olarak farklı fiziksel renk varyasyonları üretmektedir. Diğer görüntüleme ve sayısallaştırma parametreleri de renk farklılıklarına neden olabilmektedir. Bu nedenle, dijital slaytların renk normalizasyonu, WSI'ların ön işleme için dijital patoloji uygulamalarında önemli bir adımdır. Histopatolojik WSI'ların ön

işlenmesi, yapay zekâ öğrenme algoritmalarını uygulamadan önce görüntü kalitesini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir [150].

Üretken çekişmeli ağ (generative adversarial network, GAN) tabanlı yaklaşımlar, stil transfer yöntemine dayalı olarak WSI'ların renk normalizasyonu için kullanılan güncel derin öğrenme modelidir. Giriş görüntüsünün yapısal ayrıntıları korunurken başka bir formdaki giriş görüntüsü kullanılarak, giriş görüntüsünden hedef görüntü oluşturulmaktadır [4].

3.2.10. Diğer Uygulamalar

Yeni yapay zekâ teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, bu teknolojilerin WSI'ların analizinde ve özellik çıkarımında uygulanması giderek artmaktadır. Son uygulamalarda patoloji görüntülerinden gen mutasyon tahmini ve doku tipi tahmini yapılmaktadır [116, 117].

WSI, birçok nefropatoloji çalışmasında anahtar prosedür olan glomerüllerin tespiti ve karakterizasyonu için kullanılabilmektedir [153]. Glomerüller, insan vücudunun ihtiyaç duymadığı atık ve fazla sıvıların atılmasından sorumlu olan kılcak damar kümeleridir. Böbrek biyopsisinde toplam glomerülün miktarının belirlenmesi böbreğin klinik durumu hakkında fikir vermektedir. WSI analizine dayalı olarak glomerüllerin ölçülmesinde manuel özellik çıkarma yöntemleri ve derin öğrenme teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca insan böbrek biyopsilerinden işlenen WSI'lara dayalı olarak interstisyel fibrozis ve tübüler atrofinin derecelendirilmesi, derin öğrenme teknikleri kullanılarak yürütülmektedir [4].

Mitotik olayların tespiti, biyolojik araştırma ve medikal teşhis dahil olmak üzere birçok biyomedikal aktivitede kritik öneme sahiptir. Hücre bölünmesi, hücrenin yaşam döngüsünde önemli bir aşamadır ve mitoz tespiti, hücre faaliyetleri hakkında değerli bilgileri ortaya çıkarabilmektedir. Farklı kanserlerin çoğalması, tipik olarak WSI'lardaki mitotik rakamların sayılmasıyla değerlendirilen en önemli prognostik belirteçlerden biridir. Bununla birlikte, mitotik sayma süreci hataya meyilli ve subjektif olmasının yanı sıra zaman alıcı bir işlemdir. Dolayısıyla bilgisayarlı görü teknolojilerini kullanarak otomatik analiz için yeni bir araştırma alanı sağlamaktadır [119-121].

3.3. Derin Öğrenmeye Dayalı Histopatolojik Görüntü Sınıflandırma ile ilgili Literatür İncelemesi

Bu tez çalışmasında histopatolojik görüntüler kullanılarak hastalıkların tanısı için geliştirilen denetimli derin öğrenme yaklaşımlarıyla sınıflandırma görevlerinin gerçekleştirilmesi ve uzman doktor ya da patolojlara yardımcı CAD sistemlerinin oluşturulması hedeflenmiştir. Karaciğer histoloji verilerini kullanarak radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığının (RILD) teşhisi için literatürde bu tez kapsamında önerilen sistem dışında derin öğrenme uygulayan bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle RILD tanısı üzerine yapılan çalışmalardan ziyade karaciğer histopatoloji görüntüleri üzerinde sınıflandırma yapan çalışmalar açıklanmıştır. Bunu takiben prostat kanserinin tanısında histopatolojik görüntüler kullanarak derin öğrenme tabanlı sınıflandırma çalışmalarına yer verilmiştir. Son olarak mide histopatoloji görüntüleri kullanarak mide kanseri ve helikobakter piloriyi teşhis etmek amacıyla derin öğrenme yöntemlerini kullanan sınıflandırma çalışmaları sunulmuştur.

3.3.1. Karaciğer Histopatoloji Görüntüleri Kullanarak Derin Öğrenme ile Sınıflandırma Yapan Çalışmalar

Günümüzde hassas radyasyon uygulamalarının gelişmesiyle stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (RT) ve yoğunluk ayarlı RT gibi tedaviler uygulanmaktadır. Bu gelişmelerin bir sonucu olarak, dünya çapında kanserden ölümlerin üçüncü en sık nedeni olan non-operatif hepatoselüler karsinomun (HCC) tedavisinde radyoterapi daha önemli hale gelmektedir [157, 158]. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Kılavuzlarında [159] RT, ameliyatsız HCC için bölgesel bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmesine rağmen, karaciğerin büyük hacmi ve gastrointestinal sisteme yakınlığı nedeniyle, HCC tedavisi sırasında veya tüm vücut RT'si sırasında karaciğer radyasyona maruz kalmaktadır [160-162]. Kazara veya tedavi amaçlı olsun, radyasyona maruz kalma sonucu oluşan hasar, karaciğerin hayati işlevlerinde bozulmaya neden olmaktadır [159]. RT uygulanmasının radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD) gibi bazı olumsuz yan etkileri vardır ve bunların belirlenmesi için ışınlanmış karaciğerde belirli periyotlarda meydana gelen patolojik değişiklikler incelenerek patolojik analiz yapılmaktadır [162].

Patolojik analizlerden elde edilen görüntüler kullanılarak çoğu hastalığın otomatik teşhisinde kullanılan CAD sistemlerinde derin öğrenme yaygın olarak kullanılmaktadır. RILD'ın derin öğrenme ile tanısında bu tez kapsamında yapılan çalışma dışında literatürde yayınlanmış bir çalışma mevcut değildir. Dolayısıyla RILD tanısında sınıflandırma yapan çalışmalar yerine bu bölümde karaciğer histopatolojik görüntüleri kullanılarak sınıflandırma yapan derin öğrenme tabanlı çalışmalar açıklanmaktadır.

Arjmand ve ark. [163] karaciğer biyopsi dokusundaki değişiklikleri ayırt etmek için CNN mimarisini uygulamıştır. Önerilen mimari, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına ve alkolsüz steatohepatitin yayılmasına neden olan hepatosit balonlaşması ve yağ damlacık dokusunun sınıflandırılmasına odaklanmıştır. Wang ve ark. [164] karaciğer sirozunun erken dönemde teşhis edilmesinde patoloğlara yardımcı olacak bir sistem önermiştir. Farelerin hepatik granülomasını içeren mikroskop görüntülerini üç tipe ayırmak için bir CNN geliştirmiştir: normal, granüloma-fibrozis1 ve granüloma-fibrozis2. Sun ve ark. [165] transfer öğrenme ve MIL kullanarak histopatolojik karaciğer kanseri görüntülerini sınıflandırmak için derin bir öğrenme yaklaşımı uygulamıştır. Yazarlar patolojik tam slayt bir görüntüyü daha küçük bölümlere ayıran bir yaklaşım olan yama (patch) tabanlı bir yöntem kullanmıştır. Wang ve ark. [166] karaciğer patolojik görüntülerindeki lezyonların ciddiyetini sınıflandırmak için CNN'i kullanmıştır. Şiddet derecelerini şiddetli, hafif ve sağlıklı lezyonlar olarak üç gruba ayırmıştır. Zhu ve ark. [167] RILD'ı tahmin etmek amacıyla bir yapay sinir ağı modeli kullanmıştır.

Kiani ve ark. [168], patoloğların benzer karaciğer kanseri türleri arasında, özellikle de HCC ve kolanjiyokarsinom arasında ayırım yapmalarına yardımcı olacak bir DL yöntemi oluşturmaya odaklanmıştır. Bulutta çalışan bir DL modeli kullanmışlar ve bu modeli HCC ve kolanjiyokarsinom WSI'larından oluşan bir veri kümesi kullanarak eğitmişlerdir. Ayrıca WSI taramalarının yüklenebildiği ve yapay zekanın daha sonra teşhis ve önerilerini sunacağı bir teşhis aracında CNN kullanmıştır. Lu ve ark. [169] HCC histopatolojik görüntülerinden elde edilen görüntü özelliklerini kullanarak normal örnekleri kanser örneklerinden doğru bir şekilde ayırt etmek için önceden eğitilmiş CNN modellerinden VGG16, Inception-v3 ve ResNet-50'yi kullanmıştır. Aatresh ve ark. [170], karaciğer HCC tümör histopatoloji görüntülerinin çok sınıflı kanser sınıflandırmasını gerçekleştirmek için LiverNet adı verilen bir derin öğrenme sistemi önermiştir. Yazarlar karaciğer histopatoloji verilerini kanserli olmayan sınıf, düşük alt tip karaciğer HCC

tümörü, orta alt tip karaciğer HCC tümörü ve yüksek alt tip karaciğer HCC tümörü olmak üzere dört sınıfa sınıflandırmıştır.

Dong ve ark. [171] tarafından önerilen çalışma, çoklu farklılaşmış (multi-differentiated) karaciğer kanseri için sınıflandırma performansını artırmak amacıyla ResNet-50, VGG-16, DenseNet-201 ve InceptionResNet-V2 dahil olmak üzere önceden eğitilmiş birkaç popüler modelin füzyonunu araştırmıştır. Çalışma, füzyon stratejilerinin seçimini ve etkili sınıflandırıcıların seçimini kapsayan, bir dizi deneyi içermektedir. Deneysel sonuçlar, ResNet-50, VGG-16 ve DenseNet-201'in birleşiminin, diğer sınıflandırıcılardan daha iyi performans gösteren bir dikkat mekanizması ve yığınlama tabanlı topluluk öğrenme (stacking-based ensemble learning) sınıflandırıcı ile entegre edildiğinde en iyi genelleme performansına sahip olduğunu göstermiştir. Dikkat mekanizmalarının DL modellerinin genelleştirilmesi üzerindeki etkisini belirlemek için Chen ve ark. [172] karşılaştırmalı bir çalışma yürütmüştür. Çalışmalarında üç farklı sınıfa (az farklılaşmış, orta derecede farklılaşmış ve iyi farklılaşmış) ait karaciğer kanseri histopatolojik görüntüsünü ayırt etmek için VGG-16, ResNet-50, ResNet-50_CBAM, SKNet ve SENet gibi birkaç popüler DL modelini değerlendirmişlerdir.

Rukmangad ve ark. [173] şiddet düzeyine göre 3 kanser tipini içeren açık TCGA-LIHC veri setini kullanarak HCC'nin tanısı için DL tabanlı topluluk (ensemble) modeli önermiştir. Topluluk modeli oluşturmak için transfer öğrenme yaklaşımlarını benimseyen önceden eğitilmiş dört CNN modeli AlexNet, VGG16, Inception-v3 ve ResNet-50 kullanılmıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış steatotik karaciğer hastalığına sahip hastalarda HCC'nin gelişme riskini tahmin etmek için Nakatsaku ve ark. [174] bir DL model sunmuştur. Kullanılan EfficientNet-B0 model ile 5-katlı çapraz doğrulama yapılarak yama-tabanlı sınıflandırma ile test verisindeki yamalar için kanser olasılığı hesaplanmıştır. Fu ve ark. [175] karaciğer fibrozu, kanser ve metabolik bozukluklara yol açan alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına (non-alkoholic fatty liver disease, NAFLD) yönelik fare karaciğer WSI'larını kullanan DL tabanlı bir değerlendirme sistemi geliştirmiştir. Geliştirilen sistem NAFLD skorlarını tahmin etmek için inflamasyon sınıflandırıcı olarak IFNet ve steosis sınıflandırıcı olarak ResNet34 mimarilerini paralel bir şekilde eğitmiştir. Taylor-Weiner ve ark. [176] insan histopatoloji kesitlerinde hepatik steatoz, inflamatuvar hücre odakları ve hepatosit balon benzeri değişiklikleri değerlendirmek için CNN'lere dayalı bir derin öğrenme modeli kullanmıştır. Yan ve ark.

[177] karaciğer histopatoloji bölümünde NAS skarlama metriklerini değerdendirmek için geliştirilmiş bir Swin transformer modeli tanıtılmıştır. Karagoz ve ark. [178] NAFLD'nin yaygın bir türü olan alkolik olmayan steatohepatitin (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) skarlamaı için bir derin öğrenme yaklaşımı geliştirmiştir. Yazarlar ilk aşamada evrişimli otomatik kodlayıcı ile özellik çıkarımı yapmıştır ve sonrasında NASH skarlamaı ve fibrozis evrelemesi için transfer öğrenme uygulamıştır. Heinemann ve ark. [179] NAFLD/NASH skorlarını elde etmek amacıyla fibrozis, balonlaşma, inflamasyon ve steatoz gibi her histolojik özellik için ayrı bir CNN modeli eğitmiştir. Inception-v3 eğitimde kullanılan derin modeldir. CNN sınıflandırması sonucu özelliklerin doku üzerinde nasıl dağıldığını gösteren histopatolojik özellik haritaları elde edilmiştir. Qu ve ark. [180] histopatoloji slaytlarından NAFLD aktivite skoru (NAS skor-steatoz, lobular inflamasyon ve balonlaşma) ve fibrozis evrelemesini tahmin etmek için DL tabanlı bir CAD sistemi önermiştir. Önerilen sistemde ilk olarak ResNet-18 özellik çıkarıcı olarak kullanılarak yerel özelliklerin çıkarılması sağlanmıştır ve ardından küresel özelliklerin çıkarımı ve tahmin için 2-katmanlı tam bağlı katman ve küresel havuzlamadan oluşan sıralı yapı kullanılmıştır.

3.3.2. Prostat Kanseri Histopatoloji Görüntüleri Kullanarak Derin Öğrenme Tabanlı Sınıflandırma Çalışmaları

Prostat kanseri (PCa), tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olup, 2022 yılı GLOBOCAN (Küresel Kanser Gözlemevi) istatistiklerine göre 55 yaş üstü erkeklerde birinci sırada yer almaktadır [181]. PCa'nın kesin tanısı için en doğru yöntem prostat biyopsilerinin histopatolojik olarak değerdendirilmesidir [182]. Bir tümörün farklılaşma derecesini derecelendiren Gleason derecelendirme sistemi, prostat biyopsisinde hem tümörün varlığını hem de tümörün agresifliğini belirlemek için kullanılmaktadır [183].

Patologların biyopsi görüntülerini manuel olarak değerdendirme süreci hataya meyilli ve değerdendiren kişinin uzman bilgisine bağlı olarak subjektif olduğu için CAD sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. DL yöntemlerine dayanan CAD sistemleri, prostat biyopsilerinin analizinde kayda değerdere çözümler sunmaktadır. Aşağıda PCa'nın tanısında histopatolojik görüntüleri kullanarak sınıflandırma ya da derecelendirme yapan DL tabanlı çalışmalar açıklanmaktadır.

Behzadi ve ark. [184] prostat kanseri teşhisinde zayıf denetimli bir DL algoritması sunmuşlardır. Görüntü temsilleri MIL ile çıkarılmış, ayırt edici yamalar graf yapısı aracılığıyla bağlanmış ve Gleason derecesi sınıflandırması için kapılı bir dikkat mekanizması (gated attention mechanism) ile bir Grafik Evrişimli Sinir Ağı (GCN) kullanılmıştır. Nishio ve ark. [185], DL model ve etiket dağılımlı öğrenme (label distribution learning, LDL) kullanarak prostat kanserinin histopatolojik görüntülerini derecelendirmek için otomatik bir tahmin sistemi önermiştir. Muller ve ark. [186], prostat kanseri sınıflandırması için DeepGleason adlı DL tabanlı açık kaynaklı bir sistem geliştirmiştir. ConvNeXt'e dayalı olarak geliştirilen mimariyi güncel mimarilerle karşılaştırmışlardır.

Xiang ve ark. [187], MIL ve GCN (MIL-GCN) birleştiren, zayıf denetimli bir modelle PCa'nın teşhisini ve derecelendirmesini gerçekleştirmiştir. Slayt düzeyindeki görüntüler kullanılarak eğitilen MIL-GCN modeli, kanser tanısında (2 sınıflı sınıflandırma) ortalama 0.985 eğri altındaki alan (AUC) ve kanser sınıflandırmasında (6 sınıflı sınıflandırma) 0.931 ikinci dereceden ağırlıklandırılmış kappa değerini elde etmiştir. Fogarty ve ark. [188] DL modeli kullanarak prostat WSI'da en baskın Gleason desenlerini bulmayı amaçlamıştır. Performansı karşılaştırmak için çeşitli DL mimarilerine (EfficientNet, ResNet ve VGG16-VGG19) patolojik kalıpları daha iyi öğrenmek amacıyla ImageNet'i kullanan transfer öğrenme yaklaşımı ve histoloji örneklerini kullanan ince ayar yaklaşımı uygulanmıştır. En iyi performansa sahip model ile önerilen sistem, iyi huylu sınıftan kanser derecesini (GS3/4) ayırt etmede %91'lik bir doğruluğa ulaşırken, GS3'ü GS4'ten ayırmada %68'lik bir doğruluğa ulaşmıştır.

Hammouda ve ark. [189], prostat biyopsi örneklerini içeren 3080 WSI kullanarak Gleason desenlerini tanımlamak için çok-düzeyle (multi-level) ikili sınıflandırma uygulamıştır. Önerilen sistemde özellik çıkarımı üç düzeyde gerçekleştirilmiş ve her düzeyde dört ayrı CNN kullanılarak ayırt edilmesi zor olan desenler tanımlanmıştır. Her pikselin nihai tanısı çoğunluk füzyonu kullanılarak elde edilmiştir. Yazarlar gleason gruplarını derecelendirmede hatırlama ve kesinlik sonuçlarının %50 ile %92 arasında değiştiğini raporlamıştır. Kott ve ark. [190] patolojik görüntüler kullanılarak PCa'nın tanısı ve Gleason derecelendirmesi için 18 katmanlı bir ResNet kullanmıştır. Patolojik görüntü yamalarını kullanarak kaba (iyi huylu ve kötü huylu) ve ince (iyi huylu ve

Gleason 3, 4 ve 5) olmak üzere iki seviyede sınıflandırarak sırasıyla %91.5 ve %85.4 doğruluk elde edilmiştir.

Mun ve ark. [191], Yet Another Automated Gleason Grading System adını verdikleri CNN tabanlı model ile PCa derece grubunu iki aşamada tahmin etmiştir. İlk aşamada, WSI seviyesindeki giriş görüntüsünün MIL kullanılarak CNN'e beslenmesi ile özellik vektörleri elde edilmiştir. İkinci aşamada bu vektörleri girdi olarak alan CNN modeli, iyi huylu, GG 1, GG 2, GG 3, GG 4 ve GG 5 olmak üzere 6 sınıflı bir sınıflandırma gerçekleştirmiş ve önerilen sistem, grupları derecelendirmede %77.5 doğruluk elde etmiştir. Melo ve ark. [192] radikal prostatektomi örneklerinde PCa'yı tespit etmek ve derecelendirmek için Inception-V3 mimarisini uygulamıştır. Görüntüler yamalara bölünmüş ve stroma, normal bezler ve Gleason desenleri 3, 4 ve 5 olarak etiketlenmiştir. İyi huylu, GP3, GP4, GP5 etiketli görüntüler üzerinde uygulanan kategorik görüntü sınıflandırma yöntemi test verilerinde %44 doğruluk elde ederken, stroma, normal bezler, GP3, GP4, GP5 etiketli görüntüler üzerinde uygulanan görüntü tarama yöntemi test verilerinde %89 doğruluk elde etmiştir. Marginean ve ark. [193], önerilen DL çerçevesinin, prostat biyopsisinde prostat kanserinin tespit edilmesinde ve derecelendirilmesinde patoloğlar tarafından konulan tanıya benzer doğruluk elde edildiğini raporlamıştır. Biyopsinin kanser olup olmadığını belirlemede %100 duyarlılık ve %68 özgüllük ve Gleason desenini (iyi huylu, G3-5) doğru tahmin etmede %80-91 duyarlılık ve %68-98 özgüllük elde edilmiştir.

Şerbănescu ve ark. [194] çalışmalarında, PCa histopatoloji görüntülerini sınıflandırmak için transfer öğrenmeyi kullanmıştır. Giriş görüntülerini 4 sınıflı sınıflandırmada Gleason desenlerini 2'den 5'e kadar sınıflandırmayı amaçlamıştır. Sonuç olarak, transfer öğrenme yoluyla uygulanan AlexNet mimarisi için 61.17 ± 7 ve GoogleNet mimarisi için 60.9 ± 7.4 ortalama ve standart sapmaya sahip doğruluk değerine ulaşılmıştır. Wang ve ark. [195] doku mikro dizilerinde (TMA) Gleason skorlarını yüksek riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırmak için zayıf denetimli bir sistem sunmuştur. Gleason skoru 6 veya daha az olan TMA'ları düşük riskli, Gleason skoru 6'dan büyük olan TMA'ları ise yüksek riskli olarak değerlendirmişlerdir. Grafik evrişimli ağları ve kontrast öngörücü kodlama (contrastive predictive coding) kullanan sistem ile %88.61 sınıflandırma doğruluğu elde edilmiştir.

Silva-Rodriguez ve ark. [196] tam slayt görüntü analizinde PCa derecelendirmesini ve kribriform desenlerin tespitini ele almıştır. Gleason derecelendirmesi için CNN temel alan yama tabanlı sınıflandırma uygulanmıştır. 4 sınıflı sınıflandırma için (kanserli olmayan, Grade 3, Grade 4 (kribriform) ve Grade 5), önerilen model, test setinde %77 Cohen quadratik kappa ve %67 doğruluk değerlerini elde etmiştir. Chen ve ark. [197] tam slayt prostat patolojisi görüntülerini segmente eden ve ardından sınıflandıran derin bir sistem önermiştir. Yazarlar DenseNet ağını, dokunun kötü huylu mu yoksa iyi huylu mu olduğunu tahmin edecek şekilde eğitmiştir. Eğitilen model ile test setinde %95 doğruluk elde etmiştir. Lokhande ve ark. [198] tarafından yapılan çalışmada, yazarlar prostat biyopsilerinin Gleason derecelendirmesi için Carcino-Net adlı yeni bir mimari geliştirmiştir. Piksel düzeyinde etiketlenen görüntüler, ortalama %75 sınıflandırma doğruluğu ile iyi huylu, derece 3, 4 ve 5 olarak sınıflandırılmıştır.

Duran-Lopez ve ark. [199] prostat histopatoloji görüntülerinde ikili sınıflandırma için özel bir CNN modeli sunmuştur. Yama tabanlı sınıflandırmada PROMETEO adı verilen CNN modeli %99.98 doğruluk elde etmiştir. Swiderska-Chadaj ve ark. [200] prostat biyopsilerinin kanser mi yoksa normal mi olduğunu belirlemek için DL modellerinin etkinliğini ve yeniden tarama (rescanning) ve normalizasyonun etkisini araştırmıştır. U-Net, DenseNet ve EfficientNet mimarilerini kullanmışlardır ve aralarında U-Net ile en yüksek AUC değeri (0,98) elde edilmiştir. Pantanowitz ve ark. [201] prostat çekirdek iğne biyopsilerinde kanser tespiti ve Gleason derecelendirmesi için DL tabanlı bir sistem önermiştir. CNN topluluğu (Ensemble CNN) kullanan sistem, iç ve dış veri setlerinde kansere karşı iyi huylu sınıflandırmada ortalama 0.994 AUC, atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) veya Gleason skoru 6'ya karşı Gleason skoru 7-10 için 0.941 AUC ve ASAP veya Gleason deseni 3-4'e karşı Gleason deseni 5 için 0.971 AUC elde etmiştir. Lucas ve ark. [202] atipik olmayan doku, Gleason deseni 3 ve Gleason deseni 4 arasında ayırım yapmayı amaçlamıştır. Bu nedenle, prostat WSI görüntülerini yamalara ayırmışlar ve InceptionV3 ağı üzerinde eğitmişlerdir. Atipik olmayan ve kötü huylu ($GP \geq 3$) sınıflandırması sonucunda %92 doğruluk elde edilirken, $GP \geq 4$ ve $GP \leq 3$ sınıflandırmasında %90 doğruluk elde edilmiştir.

Ryu ve ark. [203] prostat çekirdek iğne biyopsi örneklerinin Gleason derecelendirmesi için derin bir sinir ağı kullanmıştır. Patolog tanısı ile uyumlu olan iki aşamalı derecelendirme sisteminde CNN ve çoğunluk oylaması (majority voting) uygulanmıştır.

Yama düzeyinde yapılan ilk adımda, her yama için segmentasyon yapılmış ve bir Gleason deseni ataması yapılmıştır. İkinci adımda ise görüntü düzeyinde bir ısı haritası (heatmap) oluşturularak görüntüdeki en yüksek orana sahip desene göre nihai Gleason skoru ataması yapılmıştır. Sistem, Gleason derecelendirmesinde (kanserli olmayan; Gleason desenleri 3, 4 ve 5; ve prostatın intraduktal karsinomu (IDC-P)) %59 doğruluk elde etmiştir.

Bulten ve ark. [204] prostat biyopsilerinin derecelendirilmesinde 15 patologun 10'undan daha iyi performans gösteren tam otomatik bir DL sistemi (U-Net kullanarak) geliştirmiştir. Buna ek olarak, geliştirilen sistem iyi huylu ve kötü huylu sınıflandırma için %99'luk bir AUC elde etmiştir. Ancak iyi huylu, G3, G4 ve G5 dereceleri de dahil olmak üzere Gleason derecelendirmesinde %61.33 doğruluk oranına ulaşmıştır. Nagpal ve ark. [205] prostatektomilerin tam slayt görüntülerinin Gleason skorlaması için iki aşamadan oluşan bir sistem önermişlerdir. İlk aşamada kullanılan CNN ile özellik çıkarımını yerine getiren görüntüdeki her bölge için tümör olmayan veya Gleason paterni olarak sınıflandırılmıştır. İkinci aşamada ise kNN kullanılarak Gleason derecelendirmesi (1, 2, 3 veya 4-5) yapılmıştır. Önerilen yaklaşımın doğruluğu %70'tir. Li ve ark. [206] tarafından yapılan çalışmada, yazarlar tam slayt görüntülerinde hem epitelyal hücre tespiti hem de Gleason derecelendirme görevlerini ele almışlardır. ResNet mimarisinin omurga olarak kullanıldığı çerçevede elde edilen özellikler iki kola beslenmiştir. İlk dalda Bölge Öneri Ağı (Region Proposal Network), Gleason derecelendirmesi için odaklanılacak bölgeler önerilmiş, Derecelendirme Ağı Başlığı (Grading Network Head) ise bu bölgelere Gleason derecelendirmesi atamak için kullanılmıştır. Diğer dalda, Epitel Ağ Başlığı (Epithelial Network Head) görüntüde epitel doku olup olmadığını belirlemek için kullanılmıştır. Epitelyal hücre tespiti ve Gleason derecelendirmesinin (stroma, iyi huylu, düşük dereceli veya yüksek dereceli) doğruluğu sırasıyla %99.07 ve %89.40 olarak raporlanmıştır.

Garcia ve ark. [207] prostat segmentli bezlerin sınıflandırılması için VGG19 sinir ağını değiştirmiştir. VGG19 üzerine geliştirilen bir CNN kullanarak, artefaktlara karşı bezler, sağlıklı bezlere karşı patolojik bezler ve çoklu sınıf (artefaktlar, sağlıklı bezler ve patolojik bezler) için sırasıyla %95.4, %88.3 ve %87.6'lık ortalama sınıflandırma doğruluğuna ulaşmışlardır. Arvaniti ve ark. [208] çalışmalarında transfer öğrenme kullanarak yama düzeyindeki görüntüler üzerinde Gleason derecelerini (iyi huylu, GG3, GG4 veya GG5) sınıflandırmıştır. Değerlendirme aşamasında MobileNet mimarisi ile her

sınıf için piksel düzeyinde bir olasılık haritası oluşturulmuş ve %65'e yakın doğruluk elde edilmiştir. Del Toro ve ark. [209] prostat histopatoloji slaytlarını sınıflandırmak için çeşitli DL modellerinin performansını karşılaştırmıştır. Düşük dereceli ve yüksek dereceli Gleason derecelerinin ikili sınıflandırması için üç CNN modeli olan LeNet, AlexNet ve GoogleNet'in etkinliğini karşılaştırmışlar ve genel performans olarak %78 doğruluk oranı elde etmişlerdir.

3.3.3. Mide Kanseri ve Helikobakter Piloni Histopatoloji Görüntüleri Kullanarak Derin Öğrenme Tabanlı Sınıflandırma Çalışmaları

En yaygın beşinci kanser mide kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin beşinci en büyük nedenidir [181]. Mide kanseri (MK), vücudun en yaygın kötü huylu bölgelerinden biri olan mide mukozasındaki anormal hücrelerden kaynaklanan bir kanser türüdür [210]. Ülser ve gastrite sebep olarak sonrasında MK'ye neden olan diğer risk ise helicobakter pilori (HP) virüsüdür [211]. MK'nin erken teşhisi önemli olmakla birlikte, kanserin asemptomatik seyri nedeniyle hastalarda ilk teşhis gecikmektedir [212]. Ölüm oranını düşürmek için erken tanı ve uygun tedavi şarttır. Mikroskop kullanılarak yapılan biyopsi veya cerrahi numunenin histopatolojik taraması yoluyla kanserli hücrelerin tespit edilmesi, mide kanseri teşhisinde standart uygulamadır [213].

Yapay zekâ, dijital patolojinin gelişen kullanımı sayesinde gigapiksel boyutundaki görüntülerde patolojik lezyonların düşük hesaplama maliyetleriyle tanımlanmasını mümkün kılmaktadır. Yapay zekanın, özellikle de DL algoritmalarının, H&E boyalı WSI'ler üzerinde çoğu alanda insan patoloğlara benzer veya daha iyi performans gösterdiği belirtilmektedir [214]. DL teknikleri ham histopatolojik verilerdeki temsili özellikleri keşfedebildiğinden ve histopatolojik görüntülerdeki belirli doku özelliklerini tanıma zorluğunun üstesinden gelebildiğinden, mide kanseri dokularının sınıflandırılması, tespiti ve segmentasyonu dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için DL tabanlı CAD sistemleri geliştirilmektedir. Aşağıda MK ve HP teşhisinde histopatolojik görüntüler kullanarak sınıflandırma yapan DL tabanlı çalışmalar açıklanmaktadır.

Histopatoloji WSI kategorizasyonu için bir çekirdek dikkat dönüştürücü (Kernel attention transformer, KAT) Zheng ve ark. [215] tarafından önerilmiştir. Yama düzeyindeki özellikler ve WSI'lardaki yamaların uzamsal ilişkisiyle ilgili çekirdekler arasındaki

çapraz dikkatten yararlanarak hiyerarşik bağlam bilgisini çıkarılmıştır. Önerilen KAT, mide WSI'ların altı sınıfa ayrılmasında %82.3 doğruluk elde etmiştir. Yong ve ark. [216] MK teşhisi için bir topluluk modeli sunmuştur. Önerilen sınıflandırma sistemi dört aşamadan oluşmaktadır: veri ön işleme/veri artırma, önceden eğitilmiş ağlarda ince ayar, topluluk modeli için en iyi modellerin seçimi ve model değerlendirme. InceptionV3, Xception, DenseNet121, DenseNet169, MobileNet, MobileNetV2, EfficientNetB0 ve EfficientNetB1 modelleri kullanılarak analizler yapılmış ve en iyi beş modelin sonuçlarının ağırlıksız ortalaması alınarak %99.20 doğrulukla en iyi sınıflandırma sonucu elde edilmiştir. Veldhuizen ve ark. [217], MK alt tiplerini sınıflandırmak için DL'ye dayalı ikili bir sınıflandırıcı geliştirmiştir. MK histoloji görüntülerini dikkat tabanlı MIL kullanarak intestinal veya diffuse tip olarak sınıflandırmışlardır. TCGA-STAD veri kümesinde %93 AUROC elde edilmiştir.

Oh ve ark. [218] MK'nin alt sınıflandırması için çok ölçekli bir Hibrit Görme Dönüştürücüsü (Hybrid Vision Transformer) geliştirmiştir. Önerilen sistem, çok ölçekli öz-dikkat mekanizması (self-attention mechanism) aracılığıyla temsili özelliği piksel düzeyinde öğrenebilen iki aşamalı bir ViT (vision transformer) mimarisinden oluşmuştur. İlk aşamada, RoI düzeyindeki ağ, yama düzeyinde öğrenme gerçekleştirmiş ve ikinci aşamada, yama düzeyinde öğrenilen özelliklere dayalı olarak, slayt düzeyindeki ağ nihai teşhis için eğitilmiştir. Önerilen sistem, dahili test setinde 0.97 doğruluk elde etmiştir. Fu ve ark. [219], MK görüntülerini sınıflandırmak için çok boyutlu bir evrişimli hafif ağ olan MCLNet'i önermiştir. Önerilen MCLNet'in, ShuffleNetV2'ye dayandığı belirtilmiştir. MCLNet verimli bir şekilde özellik çıkarımı yapmak için bir boyutlu ve iki boyutlu evrişimleri uygulamıştır. GasHisSDB veri kümesinde MCLNet 160x160, 120x120 ve 80x80 boyutlarında sırasıyla %97.85, %97.95 ve %96.28 doğruluk elde etmiştir. Beuque ve ark. [220], özofagus ve mide kanseri (OeGC) hastaları için hayati bir tedavi faktörü olan lenf nodlarının (LN) durumunu belirlemek için bir DL çerçevesi önermiştir. Bu çerçeve, LN içeren görüntülerin tanınmasını sağlamıştır. Önerilen çerçeve, LN'leri tespit etmek için ResNet-50'yi omurga olarak kullanan UNet mimarisini ve aday görüntülerin LN olup olmadığını sınıflandırmak için XGBoost algoritmasını kullanmıştır. Çerçeve, LN'lerin durumunu belirlemek için 0.83 dengeli doğruluk elde etmiştir.

Zhu ve ark. [221] endoskopik gastrik biyopsi örneklerinin WSI'larını sınıflandırmak için bir endoskopik gastrik biyopsi asistan sistemi (EGBAS) geliştirmiştir. EGBAS,

DCNN'leri ve GCN'leri kullanmıştır. DCNN'ler kullanılarak bir olasılık haritası ve yamaların özellik haritası çıkarılmıştır. Olasılık haritası, ayırt edici yamaları seçmek için kullanılmıştır. Ayırt edici yamalar ve ilgili özellik haritaları tarafından oluşturulan WSI'ların grafiği GCN'lerle eğitilmiş ve MK'nin nihai kararı %86.95'lik genel doğrulukla elde edilmiştir. Vuong ve ark. [222] MK biyopsisinin patoloji görüntülerini üç sınıfa (EBV-GC, non-EBV-GC ve iyi huylu) sınıflandırmayı amaçlamıştır. Yazarlar üç CNN tabanlı modeli (ResNet, MobileNet ve EfficientNet) ve bir ViT tabanlı modeli (DeiT) eğitmişlerdir. En iyi sınıflandırma sonucunu elde eden EfficientNet modelini seçmişler ve optimize etmişlerdir. EfficientNet, EBV durumunun tahmininde %97.70 doğruluk elde etmiştir. Li ve Liu. [223], MK görüntülerini normal ve anormal olarak sınıflandırmayı sağlayan iki dallı bir ağ geliştirmiştir. İki paralel daldan (ResNet18 ve PVT-Tiny) ve bunlar arasında bir bilgi alışverişi modülünden oluşan ağa LGFFN-GHI adı verilmiştir. Resnet18 yerel bilgileri çıkarırken, PVT-Tiny küresel bilgileri çıkarır. Daha sonra, elde edilen bilgi çıkarımlarını birleştirmek için özellik harmanlama (feature blending) modülü kullanılmıştır. Ortaya çıkan model, MK'nin ikili sınıflandırmasında %96.81 doğruluk elde etmiştir.

Ko ve ark. [224] gastrointestinal biyopsi WSI'larının tanınması için yapay zekaya dayalı bir kalite kontrol sistemi geliştirmeyi amaçlamıştır. WSI düzeyinde bir sınıflandırıcı, bir yama üretici ve bir yama düzeyinde sınıflandırıcıdan oluşan sistemi önermişlerdir. Mide biyopsi örneklerini sınıflandırmak için eğitilen DenseNet-201 mimarisi, 3 sınıfı (displazi, displazi için negatif ve kötü huylu) ayırt etmek için %96 doğruluk elde etmiştir. Jeong ve ark. [225] WSI'dan EBV'yi tespit etmek için bir DL modeli oluşturmuştur. EBVNet olarak adlandırılan model, iki ikili sınıflandırıcıdan oluşuyordu: bir tümör sınıflandırıcı (ResNet-50) ve bir EBV sınıflandırıcı (Inception-v3). Abe ve ark. [226] mide biyopsilerinin patolojik teşhisi için bir DL sistemi önermiştir. Bu çalışmada, PB AI-G olarak adlandırılan yama tabanlı sistem ile MSP AI-G olarak adlandırılan çok aşamalı segmentasyon tabanlı sistemin performansı karşılaştırılmıştır. PB AI-G'de özellik çıkarma ve sınıflandırıcı olarak GoogLeNet, MSP AI-G'de ise segmentasyon görevi için U-Net kullanılmıştır. Chen ve ark. [227] karmaşık histopatolojik görüntülerde özellik çıkarımının önemini vurgulayarak ViT ve CNN'i entegre eden hibrit bir model önermişlerdir. Böylece histopatolojik görüntüde hem yerel hem de global özelliklerin daha iyi çıkarıldığının altını çizmişlerdir. MK'nin tespit edilmesini sağlayan GasHis-

Transformer adlı dönüştürücü model iki modülden oluşmuştur: BoTNet-50 modeline dayalı küresel bilgi çıkarımını gerçekleştiren Küresel Bilgi Modülü ve Inception-V3'ün paralel yapısına dayalı çok ölçekli yerel bilgi çıkarımını gerçekleştiren Yerel Bilgi Modülü. Ayrıca, eğitim süresini ve model parametre boyutunu azaltmak için LW-GasHis-Transformer adlı hafif bir model önerilmiştir. GasHis-Transformer ve LW-GasHis-Transformer, histopatolojik veri kümesinde MK tespit görevleri için test edilmiş ve sırasıyla %97.97 ve %96.43 doğruluk elde edilmiştir.

Flinner ve ark. [228], MK histopatolojik görüntülerinde DL tabanlı bir analiz kullanarak hastaların immünoterapi ve kemoterapiye yanıt verip vermediğinin anlaşılmasını sağlayan dört moleküler alt sınıfı sınıflandırmıştır. Yazarlar, alt sınıfları tahmin etmek için torbalama (bagging) yaklaşımına sahip topluluk CNN kullanmışlardır. Fu ve ark. [229], MK histopatoloji görüntülerinde çoklu sınıflandırma yapan ilk çalışmayı sunmuştur. Yazarlar, çoklu sınıflandırma amacıyla Transformer ve CNN'i entegre eden StoHisNet adında yeni bir model geliştirmişlerdir. StoHisNet, Chen ve ark. [227] tarafından geliştirilen GasHis-Transformer ile benzerlik gösterse de sınıflandırma türleri farklı olarak geliştirilmiştir. Kanser için önemli bir prognostik gösterge olan MSI (microsatellite instable) durumunun tespiti MK için önemli olduğundan Lee ve ark. [230] MSI tespiti için üç sınıflandırma işlemi uygulamıştır. Bunlardan ilkinde, WSI'dan çıkarılan doku veya doku olmayan yamaların basit bir CNN ile ayrılmıştır. Ardından, seçilen doku yamalarında Inception-v3 ile normal veya tümör sınıflandırması yapılmış ve tümör olma olasılığı daha yüksek olan yamalar ayırt edilmiştir. Son olarak MSS (microsatellite stable)/MSI sınıflandırması da Inception-v3 ile yapılmıştır.

Matsushima ve ark. [231] mide adenokarsinomun LN metastazını tespit etmek için bir DL modeli kullanmıştır. MK'nin ana alt tiplerinden biri olan gastrik tübüler karsinomu içeren özel bir veri kümesi kullanılmıştır. ImageNet üzerinde önceden eğitilmiş olan ResNet-152 mimarisinin metastaz tespit performansı analiz edilmiştir. Nihai teşhis için 0.99 AUC sonucu elde edilmiştir. Shi ve ark. [232], mide epitelyal tümörleri üç kategoride sınıflandırmak için alan uyarlaması (domain adaption, DA), yani DLDA kullanan bir DL sistemi tasarlamıştır: displazi için negatif (NFD), yüksek dereceli displazi (HGD)/intramukozal invazyon neoplazisi (IMN) ve düşük dereceli displazi (LGD). Resnet50 mimarisinin omurga olarak kullanıldığı sistemde DA ile yama düzeyinde ve WSI düzeyinde sınıflandırma olmak üzere iki modül geliştirilmiştir. Yama tabanlı

sistemden elde edilen sonuçlar kullanılarak her bir WSI için oluşturulan olasılık haritaları WSI tabanlı sınıflandırmada girdi olarak kullanılmıştır. Yama tabanlı modül, alan uyarlaması kullanarak etiketlenmiş kaynak alandan sözde etiketler aracılığıyla öğrenilen bilgilerin etiketsiz hedef alana aktarılmasını amaçlamıştır. WSI düzeyindeki modül nihai sınıflandırma sonucunu vermiştir.

Wang ve ark. [233], gastrik adenokarsinomun moleküler alt tiplerini belirlemek için DEMoS adlı bir DL topluluk yöntemi oluşturmuştur. Topluluk modeli, 10 kat çapraz doğrulama kullanılarak ayrı ayrı eğitilen EfficientNet-B1'den oluşmuş ve nihai sonucu elde etmek için optimize edilmiş bu 10 modelin ortalaması hesaplanmıştır. MK'nin dört moleküler alt tipi (CIN, EBV, MSI ve GS) için DEMoS kullanılarak hasta düzeyinde elde edilen AUROC değerleri sırasıyla 0.897, 0.764, 0.890 ve 0.898'dir. Xue ve ark.[234] MK uzak metastaz tahmini için bir topluluk derin öğrenme modeli oluşturmuştur. Önerilen sistemde ilk olarak veriler 512x512 yamalara bölünmüştür. Elde edilen yamalardaki tümör bölgelerini tespit etmek için ResNet mimarisi kullanılmış ve gereksiz yamalar çıkarılarak doğruluğun artırılması hedeflenmiştir. Elde edilen veri kümesi ResNet-18, MobileNet-Small ve EfficientNetV2-S ile ayrı ayrı eğitilmiştir. Elde edilen bireysel sonuçlar çoğunluk oylaması kullanılarak birleştirilmiş ve MK uzak metastazlarını tahmin etmek için önerilen bu topluluk modeli ile %84.0 doğruluk elde edilmiştir. MK histopatoloji verilerinde EBV ile ilişkili MK'nin tanımlanması için Zheng ve ark. [235] topluluk CNN yöntemini önermiş ve bu yöntem EBVNet olarak adlandırılmıştır.

Chen ve ark. [236] MK'nin immün alt tiplerinin sınıflandırılması için bir DL model kullanmışlardır. Bu alt tiplerin öngörülmesi farklı immünoterapi stratejilerinin önerilmesine olanak sağlamıştır. ResNet-18 mimarisini, bağışıklık alt türlerinin (IS1, IS2 ve IS3) tanımlanması için eğitmişler ve WSI'larda tümör olarak açıklanan ROI'den çıkarılan yamaları kullanarak transfer öğrenimi yoluyla temsili özellikleri öğrenmişlerdir. Sonuç olarak, ResNet-18 ile üç alt türden birinin tahmini için test grubunda %76.47 doğruluk elde etmişlerdir. Hinata ve Ushiku [237] DL ile MK'nin moleküler alt tiplerini tespit etmeyi amaçlamıştır. Sınıflandırma sonuçları VGG16, VGG19, ResNet50 ve EfficientNetB0 mimarileri kullanılarak analiz edilmiştir. VGG16 en iyi sonuçları veren temel model olarak seçilerek farklı sınıflandırma görevlerine tekrar uygulanmıştır. Jang ve ark. [238] WSI görüntülerine DL uygulayarak MK alt dokularını sınıflandırmak için otomatik bir sistem önermiştir. TCGA-STAD veri kümesi üzerinde Inception-v3

algoritması kullanılarak eğitilen sistem, MK dokularını normal/tümör, müsinöz olmayan/müsinöz ve farklılaşmış/farklılaşmamış olarak ayırt etmeyi öğrenmiştir.

Kanavati ve ark. [239] taşlı yüzük hücreli karsinomu (SRCC) tespit etmek için farklı öğrenme yaklaşımlarının performansını analiz etmiştir. Transfer öğrenme, zayıf denetimli öğrenme (MIL) ve tam denetimli öğrenme (EfficientNet-B1) yaklaşımlarını kullanan DL modelleri, WSI'da SRCC'yi tespit etmek amacıyla ikili sınıflandırma (SRCC/SRCC olmayan) için eğitilmiştir. Jang ve ark. [240] DL ile H&E boyalı MK dokularında mutasyonun tahmin edilebilirliğini göstermek için bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu araştırma, DL tabanlı sınıflandırıcıların uygun verilerle eğitildiğinde MK WSI'larından belirli mutasyonları doğru bir şekilde tahmin edebildiğini göstermiştir. Kanavati ve Tsuneki [241] gastrik diffüz tip adenokarsinomu (ADC) ayırt etmek için bir DL modeli geliştirmiştir. Az farklılaşmış tip (poorly-differentiated type) ve SRCC tipini içeren yaygın tipi sınıflandırmak için iki yaklaşım kullanılmıştır: tek aşamalı ve iki aşamalı. Tek aşamalı yaklaşımda kullanılan EfficientNet-B1 modeli ImageNet ile önceden eğitilmiştir ve diffüz tip ADC'yi doğrudan ikili (pozitif/negatif) olarak sınıflandırmıştır. İki aşamalı yaklaşımda ise mevcut sınıflandırma modelinin çıktısı, diffüz tip ADC ile diğer ADC'leri ayırt eden bir modelle birleştirilerek sınıfları kategorize etmiştir. Geliştirilen model, beş test verisinde 0.95-0.99 aralığında AUC değerine ulaşmıştır.

Khvostikov ve ark. [242], WSI'da otomatik doku tanımlamasını için CNN tabanlı modeli uygulamıştır. Seçilen DenseNet-121 mimarisi ile üç aşamadan oluşan eğitim gerçekleştirilmiştir. İlk olarak ImageNet üzerinde eğitilen bir model olan DenseNet'e NCT-CRC-HE-100K veri kümesi kullanılarak ince ayar yapılmıştır. İkinci olarak, histolojik görüntüyü daha iyi öğrenmek için NCT-CRC-HE-100K veri kümesi üzerinde eğitilmiştir. Son olarak, PATH-DT-MSU veri kümesinde ince ayar yapılarak eğitim aşaması tamamlanmıştır. Önerilen model hem MK hem de kolon adenokarsinom verilerinin yama tabanlı sınıflandırmasında %90'ın üzerinde doğruluk elde etmiştir. Liu ve ark. [243] DenseNet-121 mimarisini MK patolojik görüntülerinden MK'yi tanımak için kullanmıştır. İki aşamalı ön eğitim ve kanal dikkat modülü eklenerek geliştirilmiş DenseNet ile etkili sonuçlar elde edilmiştir. Park ve ark. [244] mide epitelyal tümörleri kategorize etmek için CNN tabanlı bir model oluşturmuştur. Önerilen model mide biyopsilerini üç sınıfa ayırmıştır: karsinom (CA), displazi (NFD) veya tübüler adenom (TA) için negatif. Rasmussen ve ark. [245] DL ile kalıtsal diffüz MK teşhisi probleminin

çözülebileceğini göstermiştir. DenseNet-169 mimarisi, CDH1 geninde germline mutasyonları olan hastalardan oluşan özel veri kümesinden çıkarılan yamanın kanser (SRCC) mi yoksa normal mi olduğunu tespit etmek için ikili sınıflandırma görevinde kullanılmıştır.

Zhang ve ark. [246] H&E slaytlarını analiz ederek MK'li bir hastanın EBV durumunu tahmin etmek için bir DL yöntemi önermiştir. Yazarlar, EBV- ve EBV+ mide tümörlerini ayırt etmek için değiştirilmiş ResNet-18 mimarisini kullanmışlardır. Iizuka ve ark. [247] H&E mide biyopsi WSI'larını adenom (AD), neoplastik olmayan ve adenokarsinom (ADC) kategorilerine sınıflandırmak için Inception-v3 ve RNN birlikte kullanılarak DL tabanlı bir yöntem önermiştir. Steinbuss ve ark. [248] MK gelişme olasılığı hakkında bilgi sağlamak amacıyla bir DL yöntemi kullanarak gastrit alt tiplerini sınıflandırmıştır. Özellikle otoimmün gastrit (tip A), bakteriyel gastrit (tip B) ve kimyasal gastrit (tip C) olmak üzere üç gastrit sınıfının kategorizasyonu için Xception mimarisini kullanmışlardır. Kather ve ark. [249] histolojik görüntülerden MK ve kolorektal kanser gibi gastrointestinal kanserlerde MSI durumunu tahmin etmek için bir DL çerçevesi sunmuşlardır. Önerilen çerçeve iki aşamadan oluşmaktadır: tümör tespiti ve MSI tahmini. Yazarlar başlangıçta normal doku ile tümör dokusunu ayırt etmek için ResNet-18 mimarisini eğitmiştir. Bu tümör bölgelerinden çıkarılan yamalar, MSI ve MSS sınıflandırmak için başka bir ResNet-18 mimarisine beslendi. Liu ve ark. [250], MK patolojik dokusunun sınıflandırılması için 50 katmanlı bir ResNet mimarisi kullanmıştır. ResNet'in ezberlemeden kaçınması için erken durdurma stratejisiyle eğitmişler ve ImageNet üzerinde önceden eğitilmiş model parametrelerini aktararak ince ayar uygulamışlardır. Geliştirdikleri model, mide dokusunun normal mi yoksa kanserli mi olduğunu belirlemede %96 F1-Skoru elde etmiştir.

Ibrahim ve ark. [251] HP'nin teşhisinde histopatolojik görüntülerin HP+ ve HP- olarak ikili sınıflandırmasında DL yöntemlerini benimsemiştir. ImageNet üzerinde önceden eğitilmiş MobileNet-v2, ResNet-101, DenseNet-201, Xception, ve EfficientNet-B0 mimarilerini sınıflandırma görevi için kullanmışlardır. Gonçalves ve ark. [252] histopatolojik görüntüler kullanarak HP'nin tanısı için VGG16, ResNet-50 ve Inception-v3 mimarileri ile sınıflandırma yapmıştır. Transfer öğrenme ve ince ayar yaklaşımlarıyla mimarilerin performansı incelenmiştir. Ayrıca çalışmalarında DeepHP adında yeni bir veri seti paylaşılmış ve deneysel çalışmalarda bu veri seti kullanılmıştır. Klein ve ark.

[253] mide biyopsisinde HP tanısı koymaya yardımcı bir sistem geliştirmişlerdir. DL tabanlı geliştirilen sistem VGG mimarisini kullanmıştır. Farklı boyama teknikleriyle oluşturulan görüntüler içeren veri seti üzerinde eğitim yapılarak ağın öğrenme yeteneği geliştirilmiştir. Zhou ve ark. [254] HP'nin teşhisinde üç DenseNet-121 ve üç ResNet-18 mimarisiyle bir topluluk model oluşturmuş ve DL'nin teşhisteki verimliliğini araştırmıştır. Martin ve ark. [255] mide biyopsi görüntülerini sınıflandırmak için DL'yi kullanmıştır. Mide biyopsi görüntüleri HP ile ilişkili olan gastrit, reaktif gastropati ve normal mide mukozası sınıflarından oluşmuştur. Bu görüntülerde tanı koyabilme potansiyeline sahip CNN tabanlı HALO-AI yazılımı geliştirilmiştir.

Literatürde incelenen ve açıklanan çalışmaların ışığında genel bir özetleme yapılırsa, DL tabanlı CAD sistemlerinin karaciğer, prostat ve mide dahil olmak üzere çoğu organda histopatolojik tanı için kullanıldığı görülmektedir. Geliştirilen bu sistemler patoloğların iş yükünü hafifleten, zaman kaybını önleyen ve patoloğlara göre daha subjektif karar verebilen sistemlerdir. Ayrıca elde edilen başarılar da göz önün alındığında DL tabanlı sistemlerin uzmanlara yakın ya da benzer düzeyde tanı koyduğu belirtilmektedir. Uzmanlara yardımcı olarak geliştirilen CAD sistemleri performans verimliliğiyle medikal alanda umut vericidir.

Kanser gibi erken tanının önemli olduğu hastalıklarda uzman patoloğların eksikliği veya bilgi eksikliğini gidermek amacıyla otomatik tanı koyan CAD sistemlerine olan ihtiyaç kaçınılmazdır. Dolayısıyla artan insan popülasyonu ile artan hastalık oranları göz önüne alındığında yardımcı ya da kesin tanı koyan sistemler, DL alanındaki gelişmelerle birlikte araştırmaya değer bir alandır.

4. BÖLÜM

HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNDEN RADYASYONLA TETİKLENEN KARACİĞER HASTALIĞININ TEŞHİSİ İÇİN HAFİF YAPILI DERİN ÖĞRENME MODELİ GELİŞTİRİLMESİ

4.1. Giriş

Radyasyon tedavisi (radyoterapi, RT), iyonlaştırılmış ışınların tıpta tedavi amaçlı kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde radyoterapideki gelişmelerle birlikte birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle dünyada kanser ölümlerinin üçüncü en yaygın nedeni olan HCC tedavisinde radyoterapi önemli bir konumda yer almaktadır [256, 257]. Ancak RT'nin uygulanmasının RILD gibi bazı olumsuz yan etkileri bulunmaktadır [258, 259]. Radyasyonun yol açtığı olumsuz etkileri belirlemek amacıyla yapılan patolojik analizde karaciğerde belirli zaman dilimlerinde meydana gelen patolojik değişimler incelenmektedir. Patolojik değişiklikler 3 fazda ele alınmaktadır: akut (1-3 ay), subakut (3-6 ay) ve kronik (>6 ay) faz. Akut fazda hasar RT sırasında veya birkaç hafta sonra oluşmaktadır. Bu hasar çoğunlukla bölge (zone) III civarında, yani hepatik asinüsün sentrilobüler alanları civarındadır. Bölge 3'te ortaya çıkan bazı hasarlar şunlardır: hepatositlerin dejenerasyonu, reaktif hiperemi, perisinüzoidal kanamalar, atrofi, sinüzoitler içinde fibrin trombüsleri, sistemik venöz konjesyon ve masif portal konjesyon. Akut fazda görülen bulgulara ek olarak subakut fazda subblobüler venlerin tıkanması görülmektedir. Kronik faz, RT uygulamasından sonra geç yanıt olarak ortaya çıkmakta ve santral venlerin tıkanmasıyla sonuçlanmaktadır. Sinüzoitlerde ve santral venlerde fibrin birikiminin artmasıyla birlikte kolajen birikimi de artmaktadır. Bu artışlar portal basıncında artışa neden olmaktadır. Bu klinik bulgular RILD'yi işaret etmekte olup, uzun vadede fibrotik hasara ve karaciğer

yetmezliğine yol açabilmektedir [267, 269-274]. Karaciğer kanseri hastalarında yüksek mortaliteye neden olan en ciddi komplikasyon, karaciğer kanseri radyoterapisi sırasında oluşan şiddetli radyasyon kaynaklı karaciğer hasarıdır [266, 267]. Riskler göz önüne alındığında, tümör dışı çevre dokudaki radyotoksisite, RT uygulamasında doz sınırlamasını gerektirmektedir.

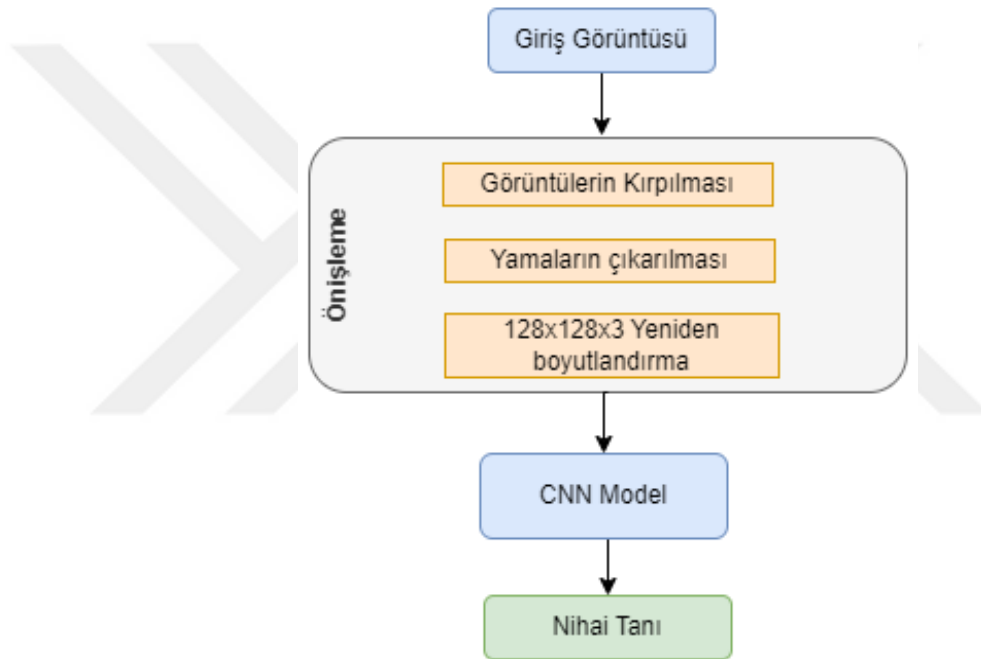
RILD için henüz bir tedavi olmadığından, radyasyon kaynaklı hepatik fibrozis, RILD'den muzdarip hastalarda radyasyonla ilişkili yaşamı tehdit eden en önemli komplikasyondur [268]. RILD'nin patolojik incelemesi sonucunda, bu hasarın veya bu hasara neden olan bulguların erken tespiti hem RILD'nin yayılmasını önlemek hem de RT'nin terapötik etkisini artırmak için klinik olarak önemlidir [269, 270]. Bu nedenle, RILD tahmini, RT'ye giren hastalarda uygulanan radyasyonun tedavi planlaması veya doz ayarlaması için hayati öneme sahiptir.

Karaciğer dokusu histopatolojisinde radyasyonun neden olduğu dört tip hasar vardır: hepatositlerin nekrozu, hepatositlerin vakuolizasyonu, portal alan kan damarlarında konjesyon (tıkanıklık) ve sinüzoidlerde dilatasyon. Karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olan bu hasarları tespit etmek hayati öneme sahiptir. Burada, RILD histopatoloji görüntülerindeki hasarları sınıflandırmak amacıyla bir DL çerçevesi geliştirilmesi hedeflenmektedir. DL ağlarında yüksek başarımlar elde edilirken ağır karmaşıklık yüksek olabilmektedir. Dolayısıyla yüksek başarımlar korunarak daha az karmaşıklığa sahip hafif yapıları (lightweight) modelin geliştirilmesine odaklanılmaktadır. Ayrıca RILD veri setinde histopatolojik sınıflandırma için DL kullanılan ilk çalışmayı sunarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

4.2. Önerilen Hafif Yapılı Derin Öğrenme Modeli

CNN mimarileri, eğitim aşamasında ileri ve geri yayılım algoritması kullanarak ağıdaki parametreleri optimize etmekte ve minimum hata ile sınıflandırmayı mümkün kılmaktadır. Bu şekilde, giriş görüntüsünün ayırt edici özelliklerini etkili bir şekilde öğrenebilmektedir. CNN yapısı, tıbbi görüntü sınıflandırma görevlerinde özellikle histopatoloji görüntüleri gibi yüksek karmaşıklığa sahip görüntülerin sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. CNN'ler iyi bir özellik çıkarıcıdır ve sınıflandırma görevlerinde performansı ile öne çıkmaktadır.

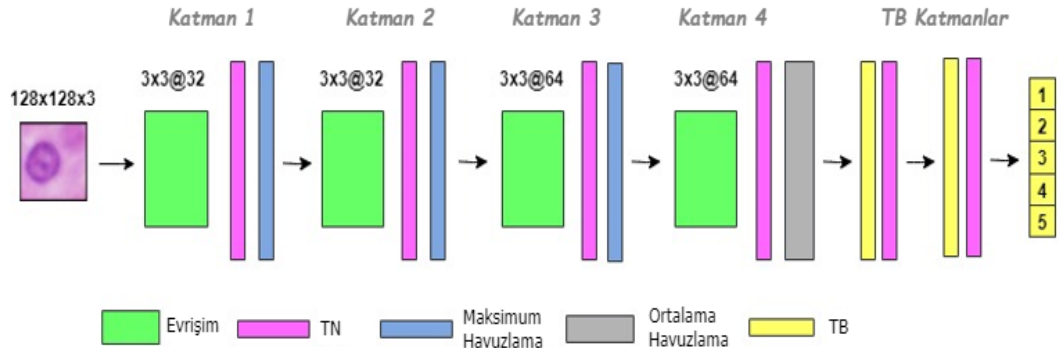
Histopatoloji görüntülerinin sınıflandırılması amacıyla, CNN tabanlı hafif bir model geliştirilmiştir. Radyasyon sonucu hasar görmüş histopatoloji karaciğer dokusunun sınıflandırılması için önerilen sistemin blok diyagramı Şekil 4.1’de gösterilmektedir. Ön-ışleme aşaması, yama çıkarılması, görüntünün yeniden boyutlandırılması ve normalizasyon olmak üzere üç adımdan oluşmaktadır. Bu adımların ayrıntıları Bölüm 4.3 Deneysel Kurulum’da belirtilmiştir. Şekil 4.1’de görüldüğü gibi, giriş görüntüleri hazırlanmış ve ön-ışlemeden sonra CNN’e beslenmiştir. CNN, görüntülerden en iyi temsil özelliklerini öğrenmek için eğitilmiştir. Son olarak, eğitilen CNN modelinin performansı daha önce görülmemiş test görüntüleri üzerinde değerlendirilmiştir.



Şekil 4.1. Sınıflandırma için önerilen mimarinin blok diyagramı.

Önerilen CNN mimarisi, Shabbeer Basha ve ark. [271] tarafından histolojik kolon kanseri görüntülerinin sınıflandırılması için önerilen RCCNet mimarisi üzerine kurulmuştur. Sınıflandırma görevinde daha iyi sonuçlar elde etmek ve RCCNet mimarisine kıyasla daha az eğitilebilir parametre kullanmak için temel modelde bazı değişiklikler yapılmıştır. Önerilen hafif yapılı derin ağıın amacı, daha az maliyet ile 5 sınıflı bir sınıflandırma problemini çözmektir: hepatositlerde nekroz, hepatositlerde vakuolizasyon, portal alan kan damarlarında konjesyon, sinüzoidlerde dilatasyon ve normal karaciğer.

Şekil 4.2, bu çalışmada önerilen değiştirilmiş CNN mimarisinin her katmanını göstermektedir.



Şekil 4.2. Önerilen CNN mimarisi. (TN: Toplu normalizasyon, TB: Tam bağlı katman)

Önerilen mimaride, ağa beslenen giriş görüntülerinin boyutu 128x128x3 olarak ayarlanmıştır. Ağdaki dört evrişim katmanından biri hariç diğerlerinin hepsinden sonra toplu normalizasyon ve maksimum havuzlama gelmektedir. Geriye kalan diğer katmanı ise toplu normalizasyon ve küresel ortalama havuzlama katmanı takip etmektedir. Havuzlama katmanının temel amacı, komşu pikselleri kullanarak giriş görüntüsünün, yani özellik haritasının boyutunu küçültmektir. Toplu normalizasyon, modeli düzenleyerek eğitimi hızlandırmaktadır. Tüm evrişim katmanlarında ReLU aktivasyon fonksiyonu olarak seçilmiştir ve adım büyüklüğü 1 olarak ayarlanmıştır. Katman 1 ve Katman 3'te her yönde 1 piksellik sıfır dolgulama uygulanmış, Katman 2 ve Katman 4'te dolgulama uygulanmamıştır. İlk evrişim katmanında, girişe 3x3 piksel boyutunda 32 filtre uygulanmaktadır. Bu katmanı toplu normalizasyon ve bir maksimum havuzlama katmanı izlemektedir. Toplu normalizasyon ile evrişim değerleri normalleştirilmiştir. Sonrasında, maksimum havuzlama katmanı, özellik haritası boyutunu ve yüksek hesaplama yükünü azaltmak için 2 piksel adımlarla 2x2 bölgenin maksimum değerini almaktadır. Katman 2 ile Katman 1 aynıdır. Katman 3'ün diğer iki katmandan tek farkı, 64 olan filtre sayısıdır. Katman 4, Katman 3'ten yalnızca havuzlama katmanı açısından farklılaşmaktadır. Katman 4'te küresel ortalama havuzlama kullanılmaktadır. Sonraki üç katman, TB katmanlardır. İlk iki TB katmanında, dropout ve ReLU kullanılmaktadır ve ardından toplu normalizasyon uygulanmaktadır. Son katmanda 5-sınıflı sınıflandırma için TB softmax katmanı eklenmiştir.

Burada geliştirilen sistemin temel katkısı, sınıflandırma görevini daha hafif bir ağ ile gerçekleştirmektir. Bu amaçla, iki havuzlama katmanına sahip RCCNet modelinden farklı olarak, her bir evrişim katmanından sonra havuzlama katmanları eklenerek önerilen hafif model oluşturulmuştur. Şekil 4.2'de görüldüğü gibi, özellik çıkarımı, ilk üç evrişim işleminin ardından maksimum havuzlama ve Katman 4'teki son evrişim katmanının ardından küresel ortalama havuzlama ile gerçekleştirilmektedir. Maksimum havuzlama işlemi girdilerin maksimumunu alırken, ortalama havuzlama fonksiyonu girdilerin ortalamasını almaktadır. $n \times n$ görüntü boyutu ve d filtre sayısı olmak üzere $n \times n \times d$ boyutlu çıktının (özellik haritası) boyutu, küresel ortalama havuzlama ile $1 \times d$ 'ye düşürülmektedir. Böylece düzleştirilmiş bir katman yerine tek boyutlu özellik vektörü elde edilmektedir. Küresel ortalama havuzlama aşamasının kritik avantajları bulunmaktadır. Avantajlarından biri, parametre optimizasyonuna ihtiyaç duymaması sayesinde ezberlemeyi önlemektir. Bir diğer avantajı, kategoriler ve özellik haritaları arasında eşleşmeleri zorlayabilme yeteneği nedeniyle daha doğal bir evrişim süreci sunmasıdır [272]. Eğitilebilir parametrelerin sayısı ve her katmanın çıktısında üretilen özellik haritalarının boyutu Tablo 4.1'de sunulmuştur. Tabloya göre önerilen modelin hesaplama karmaşıklığı açısından avantajlı olduğu görülmektedir.

Adam optimizasyon algoritması, 0.001 öğrenme oranıyla eğitim sırasında ağı parametrelerini optimize etmek için uygulanmıştır. Kategorik-çapraz entropi kaybı, kayıp fonksiyonu olarak kullanılmıştır. Standart kategorik-çapraz entropi kaybının matematiksel formülasyonu Denklem 4.1'de gösterilmiştir. Bu formülasyondaki değişkenler şu şekilde ifade edilmektedir: k , M , x , y_m^k ve h_θ sırasıyla, sınıf sayısı, eğitim örneği sayısı, m eğitim örneği için girdi, k sınıfı için m eğitim örneği için hedef etiket ve θ sinir ağı ağırlıklarına sahip modeldir. Son olarak, daha doğru bir değerlendirme için önerilen modelin performansı görülmemiş test verileri üzerinde değerlendirilmektedir.

$$J_{KCE} = -\frac{1}{M} \sum_{k=1}^K \sum_{m=1}^M y_m^k \times \log(h_\theta(x_m, k)) \quad (4.1)$$

Tablo 4.1. Önerilen modelin her katmanının çıkışında oluşturulan özellik haritasının boyutu ve eğitilebilir parametre sayısı.

Katman Türü	Filtre boyutu/Adım	Çıkış boyutu	Eğitilebilir parametre sayısı
Evrişim1	3x3x3x32/1	128x128x32	896
Havuzlama1 (Maks)	2x2/2	64x64x32	-
Evrişim2	3x3x3x32/1	62x62x32	9248
Havuzlama2 (Maks)	2x2/2	31x31x32	-
Evrişim3	3x3x3x64/1	31x31x64	18496
Havuzlama3 (Maks)	2x2/2	15x15x64	-
Evrişim4	3x3x3x64/1	13x13x64	36928
Havuzlama4 (Ort)	-	64	-
TB1	-	512	33280
TB2	-	512	262656
TB3	-	5	2565

4.3. Deneysel Kurulum

Bu bölümde çalışmada kullanılan özel veri seti hakkında detaylı açıklamalar verilmiştir. Deneysel çalışmalarda kullanılan veri setine uygulanan ön-işleme, veri artırma ve deneysel parametreler açıklanmıştır.

4.3.1. Veri Setinin Hazırlanması

4.3.1.1. Deneysel Tasarım

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden alınan toplam 20 adet erkek Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Çalışmanın etik onayı Erciyes Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan (Karar numarası; 19/032) alınmış ve kurumsal yönergeler takip edilmiştir. Tüm hayvanlara standart yönergeler göre insancıl bakım uygulanmıştır. Sıçanlar 12 saat aydınlık:karanlık

döngüsüne sahip bir odada, iyi havalandırılan bir sıçan evinde plastik kafeslerde tutulmuş ve ad libitum yiyecek ve suya erişimlerine izin verilmiştir.

4.3.1.2. Radyasyon Uygulama Prosedürü

Çalışmaya başlamadan önce, sıçanlar her biri on sıçan içeren iki gruba rasgele seçilerek ayrılmıştır. Çalışmada radyasyonun karaciğer dokusu üzerindeki akut etkisi değerlendirilmiştir. Deney grupları şu şekilde belirlenmiştir; 1) Kontrol grubu: Hiçbir uygulama yapılmamıştır, 2) Radyasyon grubu: Sıçanlar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde bulunan Kobalt-60 teleterapi (GWXJ80-Co60 Teleterapi Ünitesi) X-ray cihazı kullanılarak ışınlanmıştır. Işınlama sırasında sıçanların nefes almasına izin vermek ve sabit kaynak cilt mesafesi sağlamak için kutunun üst ve alt kısmının yoğunluğu delikli tepsiye yerleştirilmiştir. Radyasyon dozunun fiziksel hesaplaması, 28.5x28.5'lik bir alanda ve 5 cm derinlikte iki karşılıklı ve iki arka alandan 10 Gy'lik tek bir doz olarak hesaplanmıştır. Işınlama süresi hesaplanırken tepsi faktörü göz önünde bulundurulmuştur.

4.3.1.3. H&E Boyama

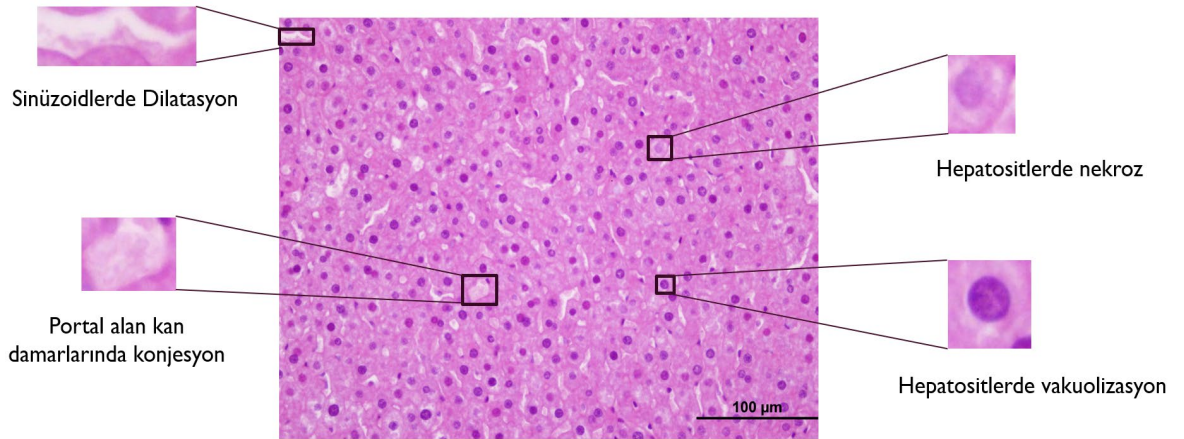
Radyasyonun dokular üzerindeki akut etkisini değerlendirmek için, radyasyon uygulamasından bir gün sonra, sıçanlar intraperitoneal ketamin (50 mg/kg) + ksilazin (10 mg/kg) anestezisi altında dekapitasyon yoluyla öldürülmüştür. Dekapitasyondan sonra, karaciğer dokuları hızla çıkarılmış ve histolojik inceleme için %10 formaldehit solüsyonunda fiksasyon yapılmıştır. Dokular dehidratasyon ve temizlikten sonra parafine gömülmüştür. Kesitler H&E ile boyanmış ve fotoğraflar ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) ile çekilmiştir.

4.3.1.4. Karaciğerde Patolojik Değişiklikleri

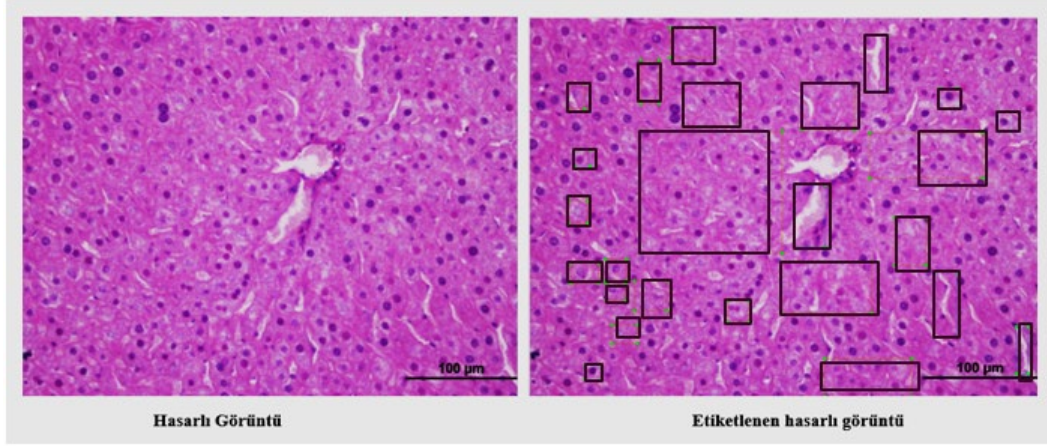
Deney gruplarından sıçanların hepatik lezyonlarının varlığı ve yoğunluğu için histolojik analizler yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirme, kontrol grubunun neredeyse tamamen korunmuş karaciğer histolojisine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, karaciğer kesitlerinin hepatositlerin normal yapısı ve yerleşimi ile normal histolojik mimariye sahip olduğu görülmüştür. 10 Gy gama ışınlarına maruz kalma, deneysel sıçan grubunun karaciğer parankimasında inflamatuvar reaksiyon, sinüzoidal dilatasyonlar, vakuolizasyon ve hepatik parenkim nekrozu gibi değişikliklere neden olmuştur.

4.3.2. Veri Etiketleme

İnsanlara anatomik ve genetik benzerliklerinden dolayı, RILD için yaygın olarak kullanılan hayvanlar sıçanlardır [273]. Erciyes Üniversitesi'nden temin edilen sıçanlara ait özel RILD veri kümesi 55 normal karaciğer görüntüsü (kontrol grubu) ve 500 hasarlı karaciğer görüntüsünden (radyasyon grubu) oluşmaktadır. Toplamda 555 görüntü içeren veri kümesi kullanılmıştır. Radyasyon kaynaklı hasarlı grup Şekil 4.3'te görüldüğü üzere 4 farklı sınıf içermektedir: hepatositlerde nekroz, hepatositlerde vakuolizasyon, portal alan kan damarlarında konjesyon ve sinüzoidlerde dilatasyon. Tüm slaytlar $\times 100$ büyütmede tam slayt tarayıcısı aracılığıyla dijitalleştirilmiştir. Etiketler uzman patologların kontrolü altında manuel olarak çizilmiştir. Hasarlı bir görüntüdeki etiketleme örneği Şekil 4.4'te yer almaktadır.



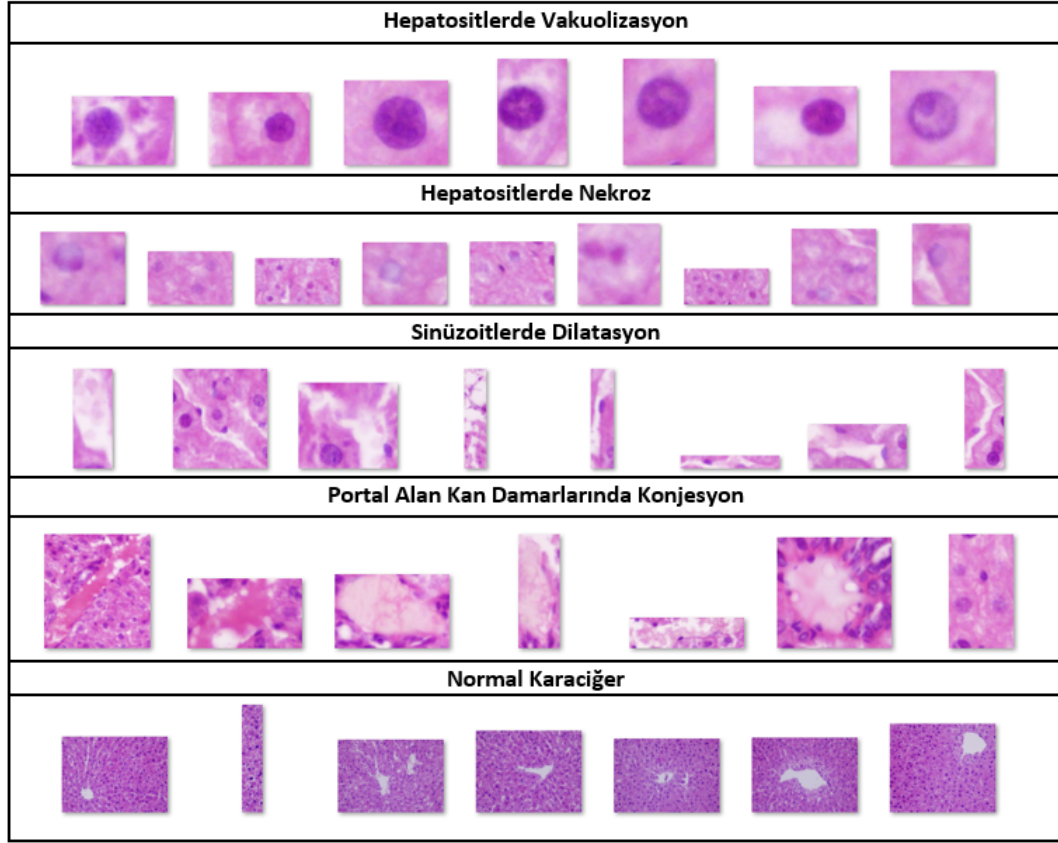
Şekil 4.3. Radyasyon kaynaklı hasar grubunda yer alan sınıflar.



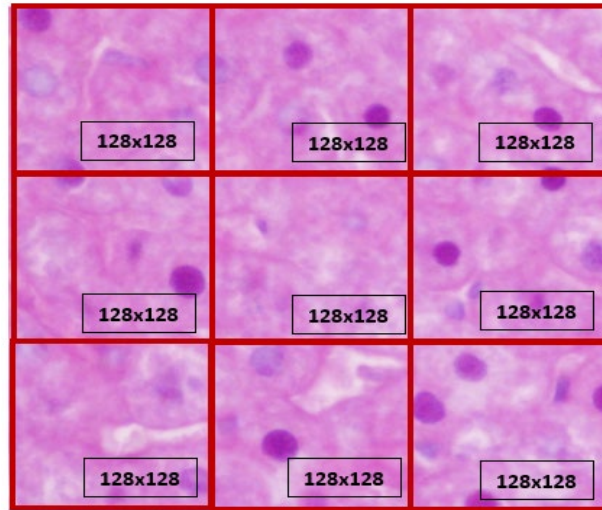
Şekil 4.4. Görüntü üzerinde etiketlenen alanların gösterimi.

3.2.3. Veri Ön-işleme

Ağ üzerinde eğitime başlamadan önce görüntüye uygulanan birkaç ön-işleme adımı bulunmaktadır. İlk olarak, patologlar tarafından etiketlenen görüntüler belirtilen koordinatlara göre kırılmıştır. Farklı boyutlardaki görüntülerden rastgele seçilen görüntüler Şekil 4.5'te örnek olarak sunulmuştur. Görüntüler büyük ve farklı boyutlardan oluşması nedeniyle eğitim için yamalara bölünmüştür. Küçük yamalar oluşturmak için kırılan görüntüde kayan pencere yaklaşımı kullanılmıştır. Yama boyutu, görüntüdeki etiket bölgesini içerebilecek şekilde ayarlanmıştır. Seçilen boyut artırıldığında, tek bir yamada farklı etiketler yer alabilmekte ve azaltıldığında, yama bir etiketi düzgün bir şekilde içermeyebilmektedir. Bu nedenle, seçilen boyut sınıflandırma doğruluğu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Seçilen boyutta patolojik ayrıntılar yeterince korunduğu için yama boyutu 128x128 olarak seçilmiştir. Kayan pencere yaklaşımıyla yamaların elde edilmesinin gösterimi Şekil 4.6'da verilmiştir. Orijinal veri setinde 555 örnek varken, yama tabanlı veri setinde 42.667 örnek bulunmaktadır. Görüntüler ağa beslenmeden önce normalizasyon uygulanmıştır. Giriş görüntüleri min-max normalizasyonu ile [0-1] yoğunluk aralığına normalize edilmiştir. Normalizasyon ile her bir girdi görüntüsünün aynı değer aralığında elde edilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, verileri doğrusal olarak normalleştiren min-max normalizasyonu, orijinal veri değerleri arasındaki ilişkileri koruma avantajına sahiptir [274]. Böylece, modelin yakınsaması hızlanmaktadır.



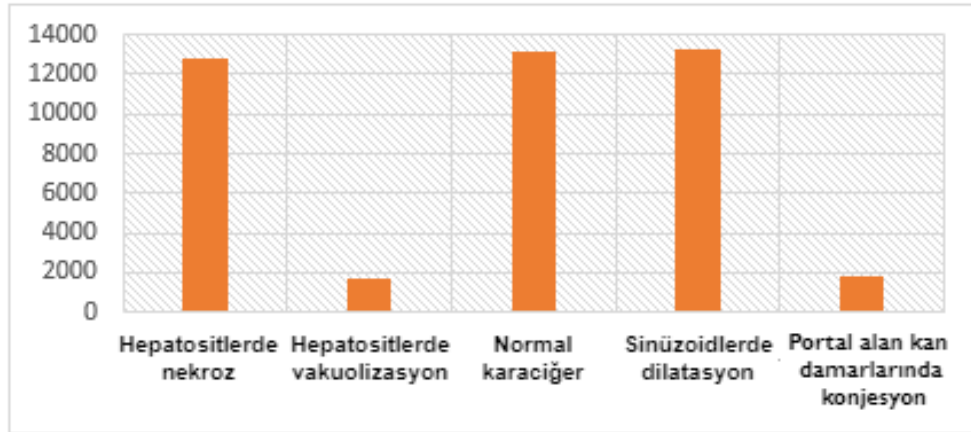
Şekil 4.5. Veri setinde kırılan görüntülerden rasgele seçilen örnekler.



Şekil 4.6. Kayan pencere yaklaşımıyla yamaların elde edilmesi.

4.3.3. Veri Artırma

CNN modellerinde küçük ve dengesiz veri kümeleri için eğitim örneklerinin sayısını artırmak fayda sağlamaktadır. Veri eksikliği sorununa bir çözüm sağlayan veri artırma, derin modelim ezberlemesini önlemek ve görülmemiş görüntüler üzerinde genelleme yapma yeteneğini artırmak için uygulanmaktadır. Bu uygulamada, sınıflandırmanın doğruluğunu iyileştirme amacıyla eğitim verisini artırılmıştır. Veri artırma iki farklı şekilde uygulanmıştır. Birincisi kaydırma, yakınlaştırma, döndürme ve çevirme gibi afin dönüşümleri içeren geleneksel veri artırmadır. Bu artırma yöntemi, tüm eğitim verisinde uygulanmıştır. Diğer, dengesiz sınıfları dengelemek için kullanılan veri artırmadır. Veri kümesindeki sınıf sayısı, Şekil 4.7'de verilen grafikte gösterilmiştir. Bu şekilden veri kümesinin dengesiz bir veri kümesi olduğu açıktır. Veri artırma, dengesiz sınıf dağılımına sahip veri kümesindeki ağ tarafından, diğerlerinden daha az sayıda olan sınıfı öğrenememe sorununu azaltmak için uygulanmıştır. Augmentor [275], dengesiz veri setindeki eksik sınıfları artırmak için kullanılmıştır. Augmentor ayrıca geleneksel artırma gibi görüntüyü çevirme, döndürme, yeniden boyutlandırma ve kırpma gibi basit teknikler de uygulamaktadır. Bu yapının seçilmesinin nedeni yalnızca belirli sınıflarda artış yapamaya imkân vermesidir.



Şekil 4.7. Veri setindeki sınıflarda örnek sayısı.

4.3.4. Deneysel Parametreler

Bu uygulamada, RILD histopatolojik görüntülerinin sınıflandırılması için derin bir ağ tasarlanmıştır. Tasarlanan mimarinin detayı Şekil 4.2'de gösterilmektedir. Ağa beslenen giriş görüntülerinin boyutu 128x128x3'tür. Yığın (batch) boyutu 64 olarak ayarlanmıştır. Eğitim sırasında, ağ ağırlıklarını iteratif olarak güncellemek için Adam optimizasyon

algoritması kullanılmıştır. Adam optimizasyon algoritması için β_1 , β_2 ve öğrenme oranı sırasıyla 0.6, 0.8 ve 0.001 olarak ayarlanmıştır. TB katmanlarında kullanılan dropout değeri 0.25 olarak seçilmiştir. Ağ eğitimi 500 iterasyonda tamamlanmıştır. Bazı modellerde ve öğrenme algoritmalarında, analiz edilen veriye bağlı olarak yavaş yakınsama hızı sorunu ortaya çıkabilmektedir. Bu problemin önüne geçmek için deneylerde iterasyon sayısı 500 gibi yeterince büyük bir sayı seçilmiştir. Hiper-parametre değerleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Önerilen CNN mimarisi, Ubuntu 20.04.2 LTS platformu, CPU Intel (R) Core (TM) i7-7820X, 3.60 GHz, 64 GB DDR4 RAM, GPU NVIDIA GeForce RTX 2080 Ti üzerinde eğitim ve test sürecinde Tensorflow çerçevesi ile Keras paketi kullanılarak Python'da uygulanmıştır.

Tablo 4.2. Önerilen ağda kullanılan hiper-parametrelerin değerleri.

Hiper-parametre	Değeri
Optimizasyon algoritması	Adam
Öğrenme oranı	0.001
Batch boyutu	64
Dropout	0.25
İterasyon sayısı	500

Önerilen sınıflandırma modelinin performansını değerlendirmek için doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1-Skor metrikleri kullanılmıştır.

4.4. DeneySEL Çalışmalar ve Bulgular

Ham veriler üzerinde iki farklı sınıflandırma görevi gerçekleştirilmektedir: ikili sınıflandırma ve çoklu sınıflandırma. İkili sınıflandırma için, yama tabanlı veri kümesi hasarlı (RILD) ve normal grup (No RILD) olarak ayrılmaktadır. Bu durumda, eğitim, doğrulama ve test için veri kümesine dahil edilen örnek sayısı Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Çoklu sınıflandırma için, yama tabanlı veri kümesi eğitim ve doğrulama için sırasıyla 25,598 ve 8,538 örnek içermektedir. Eğitim kümesi için toplamda 34,136 örnek kullanılırken kalan 8,531 örnek test kümesine aittir. Tablo 4.4, 5 sınıftaki yama sayısını göstermektedir.

Tablo 4.3. İkili sınıflandırmada eğitim için veri setinin ayrılmasıyla elde edilen her bir sınıf için yama sayısı.

	RILD	No RILD	Toplam
Eğitim	17,736	7,862	25,598
Validasyon	5,916	2,622	8,538
Test	5,911	2,620	8,531

Tablo 4.4. Çoklu sınıflandırmada eğitim için veri setinin ayrılmasıyla elde edilen her bir sınıfa ait yama sayısı.

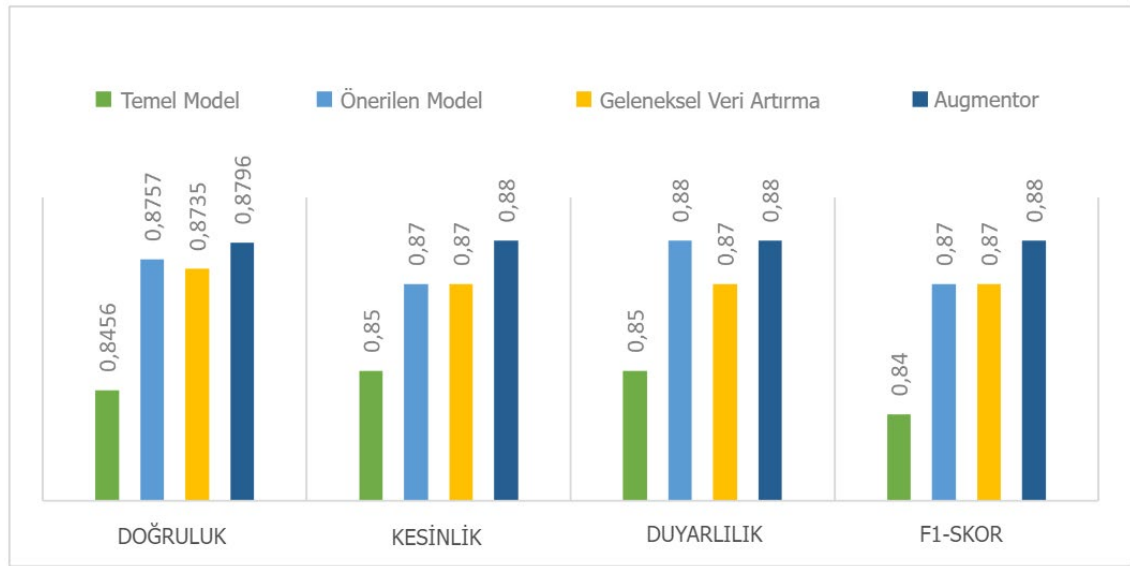
	Hepatositler de nekroz	Hepatositlerde vakuolizasyon	Normal karaciğer	Portal alan kan damarlarında konjesyon	Sinüzoidler de dilatasyon	Toplam
Eğitim	7,652	1,038	7,862	1,62	7,984	25,598
Validasyon	2,552	347	2,622	354	2,663	8,538
Test	2,550	346	2,620	354	2,661	8,531

Ağ iki farklı şekilde artırılan verilerle eğitilmiştir. Geleneksel artırma için, kesme aralığı, yakınlaştırma aralığı, yatay çevirme ve dikey çevirme parametreleri sırasıyla 0.2, 0.2, Doğru ve Doğru olarak ayarlanmıştır. Augmentor kütüphanesi tarafından görüntü üzerinde uygulanan bir diğer artırma işleminde ise; giriş görüntüsü 90 ve 270 derece döndürülmüş, görüntü 0.8 olasılıkla sağa-sola çevrilmiş, 0.3 olasılıkla üst-alt çevrilmiş ve görüntü 0.5 ve 1 olasılıkla kırılmıştır. Daha sonra, giriş görüntüsü 128x128x3 boyutunda yeniden boyutlandırılmıştır. Bu tekniklerle, mevcut eğitim verilerinden daha fazla eğitim verisi elde edilmiştir.

Tablo 4.5 ve Şekil 4.8 önerilen CNN mimarisinden elde edilen karşılaştırmalı sınıflandırma sonuçlarını sunmaktadır. Tablo her modelin doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1-Skor değerlerini içermektedir. [271] referans numaralı çalışmada sınıflandırma için önerilen model, bu tabloda temel model olarak adlandırılmaktadır. Ham ve artırılmış verilerden elde edilen sonuçlar tabloda yer almaktadır. Tablo 3.5'te öne çıkan, önerilen CNN modelin ikili sınıflandırmada %100 test doğruluğu elde etmiş olmasıdır. Önerilen mimari hasarlı ve sağlıklı doku arasında ayırım yapmada oldukça başarılıdır.

Tablo 4.5. RILD veri setinde sınıflandırma sonuçları.

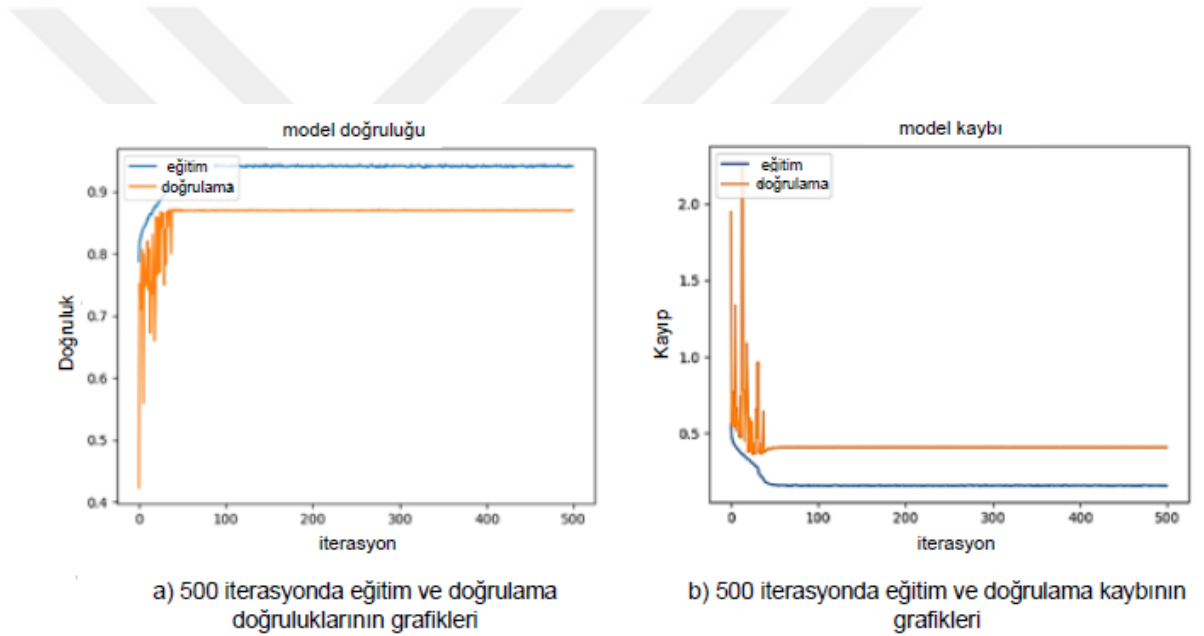
Sınıflandırma	Model	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor
İkili sınıflandırma	Önerilen CNN	1	1	1	1
Çoklu sınıflandırma	Temel model	0.8456	0.85	0.85	0.84
	Önerilen CNN	0.8757	0.87	0.88	0.87
	Önerilen CNN + Geleneksel Veri Artırma	0.8735	0.87	0.87	0.87
	Önerilen CNN + Augmentor	0.8796	0.88	0.88	0.88



Şekil 4.8. Önerilen modelin çoklu sınıflandırmada doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1-Skor değerleri.

Çoklu sınıflandırma tarafında, temel model ve önerilen model sırasıyla 0.8456 ve 0.8757 doğruluk elde etmiştir. Her iki veri artırma durumunda da 0.87'lik ortalama doğrulukla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Dengesiz sınıflardaki veri eksikliğini gidererek Augmentor ile yapılan sınıflandırmanın sonucu, ham veri kullanılarak yapılan sınıflandırmadan biraz daha iyidir. Tablo 4.5'ten, temel modelin değiştirilmesi ve

geliştirilmesiyle RILD veri setinde dikkate değer bir sınıflandırma başarısının elde edildiği açıktır. Tablo 4.5 'e ek olarak, RILD veri setinin eğitiminden elde edilen doğruluk ve kayıp grafikleri Şekil 4.9'da sunulmuştur. Tablo 4.6, ham RILD veri setinde çoklu sınıflandırma için önerilen CNN modelinin karışıklık matrisini göstermektedir. Tablonun daha yakından incelenmesiyle, modelin 1 doğruluk elde ettiği ikili sınıflandırma performansına, çoklu sınıflandırmalarda sağlıklı dokuyu ayırt etme performansının benzer olduğu görülmektedir. Ancak hasarlı dokulardaki dokusal benzerlikler nedeniyle ağın doğru bir şekilde ayırt etmesi zorlaşmaktadır. Verileri artırarak performansın iyileştirilmesi hedeflense de ham verilerle elde edilen sonuçlar, artırılmış verilerle elde edilen sonuçlara benzerdir. Öte yandan bu sonuç modelin tutarlılığını göstermektedir.



Şekil 4.9. RILD veri setinin eğitimiyle elde edilen doğruluk (a) ve kayıp (b) grafikleri.

Tablo 4.6. RILD veri setindeki 8.533 test örneği üzerinde çoklu sınıflandırma için önerilen modelin karışıklık matrisi.

Tahmin Edilen Sınıf Gerçek Sınıf	Hepatositlerde nekroz	Hepatositlerde vakuolizasyon	Normal karaciğer	Portal alan kan damarlarında konjesyon	Sinüzoidlerde dilatasyon
Hepatositlerde nekroz	2191	15	0	28	316
Hepatositlerde vakuolizasyon	23	243	1	6	73
Normal karaciğer	0	0	2620	0	0
Portal alan kan damarlarında konjesyon	32	8	0	186	128
Sinüzoidlerde dilatasyon	325	50	0	55	2231

Son adımda, önerilen mimarinin RILD verilerinin sınıflandırılması için etkinliğini gösterme amacıyla, güncel mimariler olan ResNet-50 [107], AlexNet [116], Vgg16 [104] ve GoogleNet [105] ile karşılaştırılmıştır. Tablo 4.7'de ResNet-50, AlexNet, Vgg16 ve GoogleNet için doğruluk değerleri sırasıyla 0.8271, 0.8363, 0.3119 ve 0.7946 olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar, önerilen CNN mimarisinin, diğer dört mimariye kıyasla RILD veri kümesinin sınıflandırılmasında doğruluk açısından en yüksek performansı sağladığını göstermektedir. Bu tabloda yer alan rakamlarda dikkat çekici olan, ağdaki eğitilebilir parametre sayısıdır. Ağın eğitilebilir parametrelerinin az olması, ağın karmaşıklığının ve hesaplama maliyetinin düşük olduğu anlamına gelmektedir. Hem performans hem de hesaplama maliyeti açısından değerlendirildiğinde, önerilen modelin sonuçlarının en iyi olduğu sonucuna varılabilmektedir.

Tablo 4.7. Diğer CNN mimarileriyle karşılaştırmalı analiz.

Model	Doğruluk	Eğitilebilir parametre sayısı
Önerilen model	0.8758	368,933
ResNet-50	0.8271	38, 203, 269
AlexNet	0.8363	37, 332, 741
Vgg16	0.3119	65, 075, 013
GoogLeNet	0.7946	660, 085

4.5. Değerlendirme

Histopatolojik görüntüde bulunan dokusal farklılıklar ve heterojenlik, görüntü işleme görevlerinde dezavantajlardır. Bu dezavantajlar DL ile ortadan kaldırılmakta ve histopatolojik sınıflandırma görevlerinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmada radyasyona bağlı karaciğer dokusunu 5 sınıfa (hepatositlerde nekroz, hepatositlerde vakuolizasyon, normal karaciğer, portal alan kan damarlarında konjesyon ve sinüzoidlerde dilatasyon) kategorize etmek amaçlanmaktadır. Literatür taramasında (Bölüm 3.3.1) da belirtildiği gibi ANN kullanarak RILD tahmini üzerinde daha önceden çalışılmıştır. RILD veri setini kullanarak DL ile çoklu sınıflandırma yapan ilk çalışma olan önerilen model, daha yüksek performansa ve daha az hesaplama maliyetine sahiptir.

Önerilen mimaride, her evrişim katmanından sonra kullanılan toplu normalizasyon, giriş verilerini standartlaştırarak ağı hızlandırmakta ve sağlam bir ağ yapısının oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, son evrişim katmanından sonra kullanılan küresel ortalama havuzlama daha temsili özellik çıkarımı sağlamakta ve modelin genelleştirme yeteneğine katkıda bulunmaktadır. Güncel mimariler çok yüksek parametre sayısına sahip olduğu için bu modeller yüksek başarıya ulaşmak için ImageNet gibi milyonlarca örnekle veri kümelerine ihtiyaç duymaktadır. Az sayıda örnek içeren veri kümelerinde, bu modellerde ezberleme meydana gelebildiği için RILD veri kümesinde önerilen mimariden daha düşük doğruluğa ulaşmaktadırlar. Kullanılan veri kümesinde histopatolojik görüntüdeki etiketlerin spesifik varyasyonu ve kontrast farklılıkları da önerilen modelin yüksek doğruluk oranına etki etmiştir. Önerilen modelin görüntüdeki bu spesifik farklılıklara göre etiketler arasında etkili bir şekilde ayırım yaptığı görülmektedir.

Önerilen model ikili sınıflandırma görevlerinde %100 doğrulukla en iyi performansı elde etmektedir. Çoklu sınıflandırmada, önerilen model yaklaşık %87 doğruluk sağlamaktadır ve diğer modellerden daha iyi performans göstermektedir. Eğitim örneklerinin yetersizliğinden kaynaklanan ezberleme sorununu önlemek için veri artırma kullanılmıştır. Ancak, ham ve artırılmış verilerle benzer sonuçlar elde edildiği raporlanmıştır.

Yapılan çalışma literatürde RILD veri setinde histopatolojik sınıflandırma için DL kullanılan ilk çalışmadır. Hasarlı/hasarsız dokuları ayıran ikili sınıflandırma görevinde ve normal doku dahil olmak üzere hasarlı doku tiplerini sınıflandıran çoklu sınıflandırma görevinde kayda değer sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, önerilen çoklu sınıflandırma çerçevesinin, patologların histopatolojik görüntüleri analiz etme ve yorumlama konusunda yardımcı bir sistem olduğunu göstermektedir. Patologların daha doğru kararlar almasını destekleyen bu sistem, iş yüklerini azaltmakta ve tanı için harcanan zaman kaybını önlemektedir. Doku hasarının tanısına ek olarak, radyasyona maruz kalan bir karaciğer için tedavi sürecine katkıda bulunabilmektedir.

5. BÖLÜM

HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNİN SINIFLANDIRILMASI İÇİN DİKKAT MEKANİZMALI DERİN ÖĞRENME MODELLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

5.1. Giriş

Bu bölümde dikkat mekanizmaları kullanılarak etkin derin modellerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. İlk olarak çalışmalarda kullanılan dikkat mekanizmaları tanımlanmıştır. Sonrasında PCa'nın teşhisi ve derecelendirilmesi için geliştirilen kanal dikkatli DL model sunulmuştur. Ardından HP'nin tanısında DL modeline entegre edilen çeşitli dikkat mekanizmalarının performansı incelenmiş ve tanı için en etkin model belirlenmiştir.

5.2. Dikkat Mekanizmaları

Dikkat mekanizmaları, görüntüdeki alakasız kısımların elimine edilmesini sağlayarak önemli kısımları vurgulayan yöntemlerdir. Karmaşık görüntülerdeki nesneleri ayırt etme yeteneğine sahip insan görsel sistemi ilham alınmış ve bilgisayarlı görü sistemlerinde kullanılmıştır. Dikkat mekanizması, görsel bir sistemde, girdinin önemine göre özelliklere adaptif bir şekilde ağırlık atayan dinamik bir seçim sürecidir. Dikkat mekanizmaları son on yılda bilgisayarlı görü alanında giderek daha önemli hale gelmiştir. Görüntü sınıflandırması, nesne tespiti, anlamsal segmentasyon, yüz tanıma, tıbbi görüntü işleme, görüntü yeniden yapılandırma ve süper çözünürlük dahil olmak üzere çok sayıda görsel görevde dikkat mekanizmalarının avantajlı olduğu görülmüştür [276].

Mevcut dikkat mekanizmalarının dört ana kategorisi bulunmaktadır: kanal (channel) dikkati, uzamsal (spatial) dikkat, zamansal (temporal) dikkat ve dal (branch) dikkati. Ek olarak kanal-uzamsal (channel&spatial) dikkat ve uzamsal-zamansal (spatial&temporal)

dikkat olmak üzere iki hibrit kategori vardır [276]. Tablo 5.1 dikkat mekanizmalarının sınıflandırılmasının özetini sunmaktadır.

Tablo 5.1. Dikkat mekanizmalarının sınıflandırılması.

Dikkat Mekanizmaları	Kanal Dikkati	Uzamsal Dikkat	Zamansal Dikkat	Dal Dikkati
Temel Sorusu	Neye dikkat edilmeli?	Nereye dikkat edilmeli?	Ne zaman dikkat edilmeli?	Hangisine dikkat edilmeli?
Örnek	SENet, FcaNet, ECANet, SRM, GCT vb.	DRAW, DCN, DETR, ViT vb.	TAM, GLTR vb.	SKNet, ReNest vb.
Hibrit	Kanal&Uzamsal		Uzamsal&Zamansal	

5.2.1. Kanal Dikkati

Bir görüntüde istenen özelliklerin çıkarılması için neye dikkat edilmeli sorusundan yola çıkmaktadır ve bu amaçla özelliklerin ait olduğu kanalları adaptif bir şekilde ağırlıklandırarak özellikleri vurgulanmasını sağlamaktadır. EfficientNet mimarisinin temel yapı taşı olan MBConv bloklarında bulunan SENet, Hu ve ark. [124] tarafından geliştirilen ilk kanal dikkati mekanizmasıdır.

5.2.2. Kanal Dikkat Mekanizmaları

5.2.2.1. SENet

SENet, kanallar arasındaki ilişkileri yakalamak için tasarlanmış ve sıkıştırma ve uyarma blokları içeren kanal dikkat mekanizmalarında öncü modellerden biridir. SENet bloğu, her kanala GAP katmanının uygulandığı sıkıştırma kısmıyla başlar. Bunu, bir dizi katman içeren uyarma kısmı izler: TB katman, swish aktivasyonu, başka bir TB katman ve son olarak bir sigmoid blok. Bu adımlarla, her kanaldan çıkarılan bilgi geliştirilir ve son çıktı orijinal girdiyle çarpılır [124]. SENet dikkat mekanizmasının iç yapısı Şekil 5.1-a'da gösterilmiştir.

SENet bloğunun önemli kanalları vurgulama konusunda bazı dezavantajları vardır. TB katmanların kullanımının modelin karmaşıklığını artırması önemli bir sorundur. Bunu ele almak amacıyla karmaşıklığı azaltırken kanal dikkatini artırmak için iyileştirilmiş kanal

dikkat mekanizmaları geliştirilmiştir. Geliştirilen örnekler arasında FcaNet, ECANet ve GCT mekanizmaları bulunmaktadır.

5.2.2.2. FcaNet

Qin ve ark. [277] tarafından tanıtılan FcaNet (Frekans Kanalı Dikkat Ağı), SENet blogundaki sıkıştırma modülünü geliştirerek kanal dikkatini geliştirmeyi amaçlamaktadır. Yazarlar, frekans alanında analiz edildiğinde GAP işleminin esasen ayırık kosinüs dönüşümünün (DCT) belirli bir durumu olduğunu keşfetmişlerdir. Bu keşfi değerlendirerek, SENet blogundaki GAP adımı DCT ile değiştirilmiş ve böylece yeni bir frekans kanalı dikkat ağı önerilmiştir. Bu yeni ağda, önce DCT uygulanmaktadır, ardından TB katman gelmektedir. Daha sonra, bir ReLU aktivasyon fonksiyonu kullanılmaktadır, ardından başka bir TB katman ve son olarak bir sigmoid aktivasyon fonksiyonu gelmektedir. Son çıktı, bu sonucun girdiyle çarpılmasıyla üretilmektedir. Bu adımlar Şekil 5.1-b'de görselleştirilmiştir.

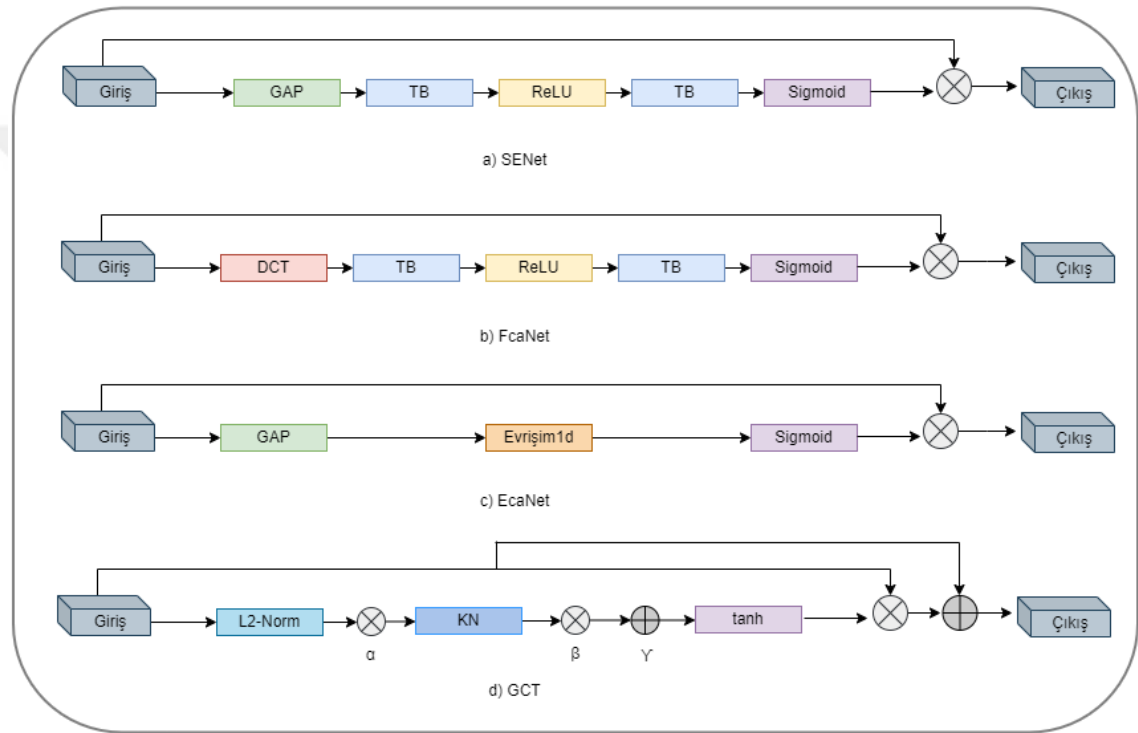
5.2.2.3. ECANet

Wang ve ark. [278] tarafından önerilen Etkili Kanal Dikkat Ağı (ECA), SENet blogundaki uyarma modülünü geliştirmek için tasarlanmış bir kanal dikkat yöntemidir. Birincil amacı, model karmaşıklığını azaltmak ve SENet'in hesaplama dezavantajlarını ele almaktır. SENet blogunun aksine, ECA bloğu uyarma modülündeki TB katmanları ve ReLU aktivasyon fonksiyonunu ortadan kaldırmaktadır ve bunun yerine, 1 boyutlu bir evrişim kullanmaktadır. Bu evrişim süreci sırasında, k adet komşuluk dikkate alınmaktadır ve k boyutlu filtrelerin kullanımıyla çapraz kanal etkileşimi sağlanmaktadır. Burada, k parametresi adaptiftir. Özetle, Şekil 5.1-c'de gösterildiği gibi, ECANet, GAP, ardından 1 boyutlu evrişim ve ardından sigmoid aktivasyon fonksiyonunu içermektedir. Son çıktı, bu sonucun girdiyle çarpılmasıyla üretilmektedir.

5.2.2.4. GCT

SENet blogunun hem sıkıştırma hem de uyarma modüllerini iyileştirmeye yönelik bir yaklaşım Yang ve ark. [279] tarafından önerilmiştir. SENet blogundaki TB katmanlarla ilişkili hesaplama maliyetini azaltmak ve kanal ilişkilerinin daha verimli bağlamsal modellemesini sağlamak için Kapılı Kanal Dönüşümü (GCT) tanıtılmıştır. GCT, küresel bilgileri toplamak için ek parametre içermeyen L2-normalizasyonunu kullanarak diğer

yöntemlerden ayrılmaktadır. Bu normalizasyondan sonra, bir ölçekleme vektörü (α) uygulanmaktadır, ardından kanal normalizasyonu ve yeniden ölçekleme (β ve γ) yapılmaktadır. GCT, önceki yöntemlerde kullanılan sigmoid aktivasyon fonksiyonu yerine tanh aktivasyon fonksiyonunu kullanmaktadır. Elde edilen çıktı, girdiyle çarpılmaktadır ve daha sonra nihai çıktıyı hesaplamak için girdiye eklenmektedir. GCT dikkat mekanizmasının ayrıntılı yapısı Şekil 5.1-d'de gösterilmektedir.



Şekil 5.1. Kanal dikkat mekanizmaları (GAP: küresel ortalama havuzlama, TB: Tam bağlı katman, DCT: Ayrık kosinüs dönüşümü, Evrişim1d: 1-boyutlu evrişim, KN: Kanal normalizasyonu.)

5.2.3. Kanal & Uzamsal Dikkat

Hem kanal dikkati hem de uzamsal dikkatin birlikte kullanıldığı dikkat mekanizmasıdır. Bu hibrit kullanım hem önemli nesnelerin hem de önemli bölgelerin görüntü üzerinde vurgulanmasını mümkün kılarak her iki dikkat mekanizmasının görüntüde sağladığı katkıdan faydalanılmasını sağlamaktadır. Bu alandaki öncü çalışma Artık dikkat ağıdır (Residual attention network, RAN) [280] ve ardından Evrişimsel Blok Dikkat Modülü

(Convolutional block attention module, CBAM) [281], Darboğaz Dikkat Modülü (Bottleneck Attention Module, BAM) [282] ve Basit, Parametresiz Dikkat Modülü (A Simple, Parameter-Free Attention Module, SimAM) [283] gibi hibrit dikkat mekanizmaları geliştirilmiştir.

5.2.4. Kanal & Uzamsal Dikkat Mekanizmaları

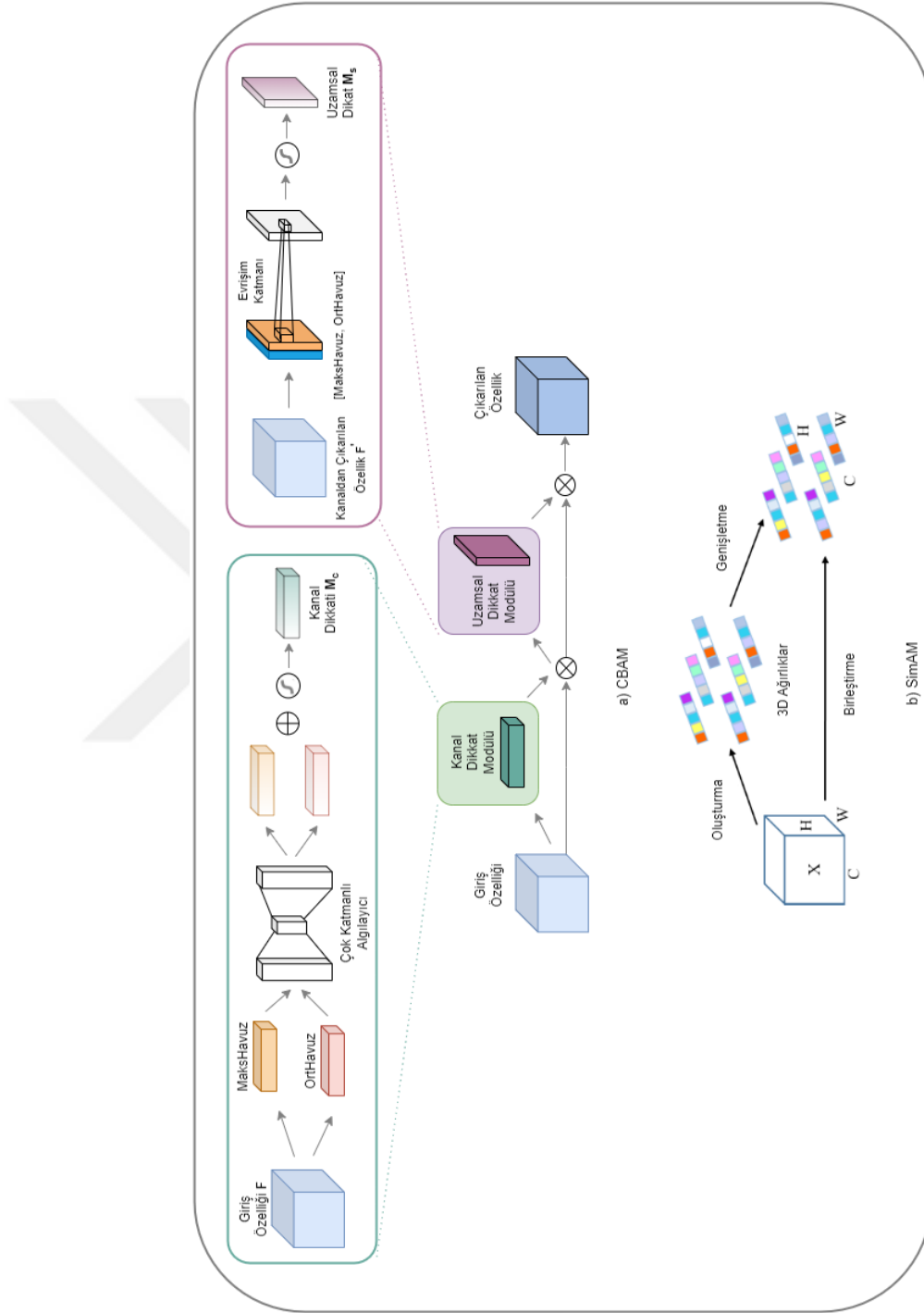
5.2.4.1. CBAM

Woo ve ark. [281] tarafından tanıtılan CBAM, kanal dikkatini ve uzamsal dikkati sırayla uygulayan bir dikkat yöntemidir. Bu yaklaşım, iki ayrı boyutta dikkat haritaları çıkarmayı içermektedir. Dolayısıyla, CBAM iki alt modülden oluşmaktadır: kanal dikkat modülü ve uzamsal dikkat modülü. Kanal dikkat modülü, özellik temsillerini çıkarmak için maksimum havuzlama ve ortalama havuzlama kullanmaktadır. Ardından MLP kullanılarak iki havuzlamadan gelen özellikler birleştirilmektedir. MLP'deki TB katmanların piksel bazında çıktısı, kanal dikkat haritasını oluşturmak için sigmoid aktivasyon fonksiyonu aracılığıyla işlenmektedir. Uzamsal dikkat alt modülünde, maksimum havuzlama ve ortalama havuzlama, MLP kullanılmadan uygulanmaktadır. Havuzlama işleminden elde edilen özellikler, kanal sayısını azaltmak için evrişim katmanından geçirilmektedir. Daha sonra, uzamsal dikkat haritası sigmoid aktivasyon fonksiyonu uygulanarak üretilmektedir. Özetle, CBAM kanal dikkatiyle neye odaklanılacağını ve uzamsal dikkat ile nereye odaklanılacağını belirlemek için hem kanallar arası hem de uzamsal ilişkilerden yararlanmaktadır. CBAM dikkat mekanizmasının adım adım işleyişi Şekil 5.2-a'da gösterilmektedir.

5.2.4.2. SimAM

SimAM dikkat mekanizması, sinirbilim teorisinden ilham alan bir yaklaşımdır. Amacı, insan görsel işlemlerini taklit ederek hem kanal hem de uzamsal özellik çıkarımını aynı anda gerçekleştirmektir. Yang ve ark. [283] tarafından önerilen SimAM mekanizması, kanal ve uzamsal dikkati 3 boyutlu ağırlıklı dikkat modülünde birleştirerek her nöronun benzersiz bir ağırlık almasını sağlamaktadır. Etkili dikkat için bireysel nöronların önemini tahmin etmek zor olduğu için yazarlar, görsel sinirbilimden en bilgilendirici nöronların genellikle çevredeki nöronlardan farklı ateşleme desenlerine sahip oldukları bilgisini kullanmaktadır. Her nöron için bir enerji fonksiyonu tanımlanarak, sistemin ağa yeni parametreler eklemeyen basit bir şekilde önemli bilgilere odaklanması

sağlanmaktadır. Çeşitli görsel görevlerde uygulanan enerji fonksiyonunu kullanarak nöronlara 3 boyutlu ağırlıklar atama işlemi Şekil 5.2-b'de gösterilmektedir.

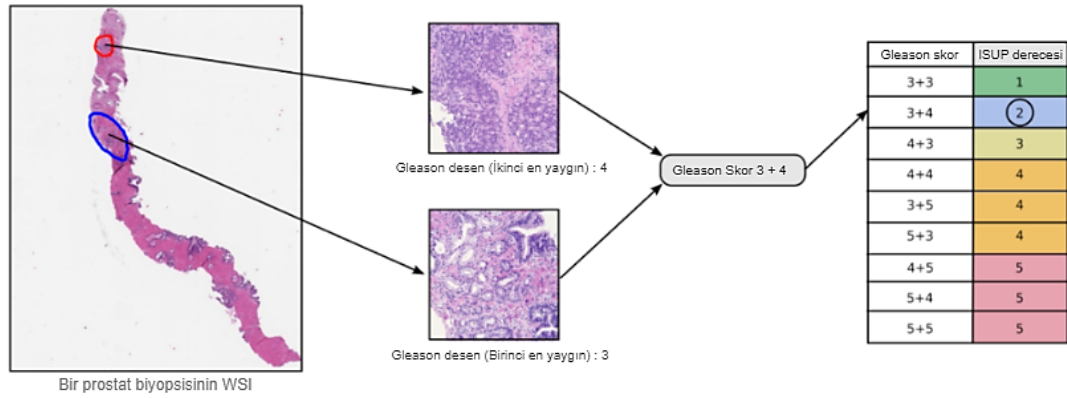


Şekil 5.2. Kanal&Uzamsal dikkat mekanizmaları (MaksHavuz: Maksimum Havuzlama Katmanı; OrtHavuz: Ortalama Havuzlama Katmanı; C , W ve H görüntü boyutlarını (Kanal, genişlik ve yükseklik) temsil eder.)

5.3. Prostat Kanserinin Teşhisi ve Derecelendirilmesi İçin Kanal Dikkatli Etkin Derin Öğrenme Modelinin Geliştirilmesi

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde en sık görülen kanserlerden biridir. Son beş yılda PCa tanısı konmuş ve halen hayatta olan tahmini hasta sayısı göz önüne alındığında, toplam kanser vakalarının %23.6'sına karşılık gelen yaklaşık 5 milyon hasta olduğu bildirilmiştir. PCa vakalarının sayısının 2040 yılında iki kat artması beklendiğinden, erken teşhisi önem taşımaktadır [284]. Bununla birlikte, PCa'lı hastalarda ciddi klinik semptomlar görülmediğinden, hastalığın erken evrelerde tespit edilmesi zor olabilmektedir. Bu nedenle, doğru ve zamanında yapılan tanı testleri, hastalığın risk analizi, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve hastalığın ilerlemesinin (özellikle kanser metastazı) önlenmesi için hayati önem taşımaktadır. PCa'nın ilk tanısı için klinik veriler ve prostat spesifik antijen (PSA) kullanılsa da kesin tanısı için kullanılan en doğru yöntem prostat biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesidir [285].

Histopatolojik analiz amacıyla H&E ile boyanmış prostat biyopsileri patoloğlar tarafından mikroskop altında incelenmektedir. İncelenen prostat biyopsileri patoloğlara tümör hakkında doğru tanı bilgisi sağlamaktadır. Tümörün farklılaşma derecesini sınıflandıran Gleason derecelendirme sistemi, prostat biyopsisinde hem tümörün varlığını hem de tümörün agresifliğini belirlemek için kullanılmaktadır. Tümörün risk değerlendirmesi, 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Gleason Derecelendirme Konferansı [286] tarafından bildirilen Gleason derecelendirme sistemine göre yapılmaktadır ve bunun sonucunda tedavi yaklaşımlarının klinik olarak belirlenmesi mümkün olmaktadır.



Şekil 5.3. Gleason skoru hesabı ve ISUP derecesinin belirlenmesi.

Gleason derecelendirme sistemi Gleason desenlerini 1 (düşük risk) ile 5 (yüksek risk) arasında sınıflandırmaktadır. Gleason skoru hesaplanırken öncelikle patologlar tarafından slaytta 3 ile 5 arasında değişen en belirgin iki desen belirlenmektedir. Daha sonra bu iki desen dereceleri toplanarak Gleason skoru hesaplanmaktadır (örn. 3+4=7). Son olarak 6 ile 10 arasında elde edilen skor dokunun Gleason skoru olarak hesaplanmaktadır ve altı veya üzeri olması kanser varlığının güçlü bir işareti olarak kabul edilmektedir. Şekil 5.3'te örnek Gleason skor ve ISUP derecesinin belirlenmesi gösterilmektedir [287]. Prostat dokusunun risk durumunu belirten Gleason Derece Grubu, patolojik özelliklerin incelenmesiyle elde edilen Gleason skorlarına göre riski beş kategoriye ayırmaktadır [286, 288-290]. Tablo 5.2'de yaygın desenlerin birleşimiyle hesaplanan skora göre derece grubu ve risk seviyesi gösterilmektedir.

Tablo 5.2. Gleason derecelendirme sistemi ve prostat kanserinin risk seviyesi.

Derece Grubu	Gleason Skor	Risk Seviyesi
1	3+3	Düşük
2	3+4	Orta
3	4+3	Orta
4	4+4 veya 3+5 veya 5+3	Yüksek
5	4+5 veya 5+4 veya 5+5	Yüksek

DL metotlarına dayalı CAD sistemleri, patoloğların yorumlama süresinden tasarruf ederek nesnel, doğru ve daha hızlı tanı koyulmasını ve histopatolojik görüntü analizi görevlerinde tatmin edici çözümler elde edilmesini sağlamaktadır. Bugüne kadar prostat histopatoloji görüntüsünün analizi ile tümör tespiti ve Gleason derecelendirmesi görevlerinin gerçekleştirilmesinde uygulanan derin öğrenme teknikleriyle elde edilen başarılar ümit vericidir. Prostat biyopsisinde kanserin varlığını veya yokluğunu doğrulamak hayati önem taşımaktadır. Kanser varlığında, Gleason derecelendirmesi ile kanserin agresifliğini belirlemek tedavi değerlendirmesi için önemlidir. Bu çalışmada, prostat histopatoloji görüntülerinde kanser tespiti konusu araştırılmıştır. Derin evrişimli bir ağ kullanarak prostat histopatolojisinin sınıflandırılması için bir sistem önerilmiştir. DL bağlamında önerilen değiştirilmiş Efficient-Net mimarisi, farklı Gleason derecelerini içeren prostat veri setindeki PCa ile ilişkili doku desenlerini öğrenmektedir. Bu çalışma ile PCa histopatoloji görüntü sınıflandırması için görüntülerdeki en temsili özellikleri vurgulayarak daha iyi özellik çıkarımı sağlayan EfficientNet-B4 mimarisinde Etkili Kanal Dikkati (ECA) [278] bloğunun tanıtılması, açık olarak paylaşılan DiagSet veri seti ve orijinal veri setinin daha dengeli bir versiyonu üzerinde deneysel çalışmalar yürütülerek sınıflardaki veri dağılımının etkisinin araştırılması ve hesaplama maliyeti açısından avantajlı, yüksek sınıflandırma doğruluğu elde eden bir sistemin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

5.3.1. Önerilen Dikkat Mekanizmalı Derin Öğrenme Modeli

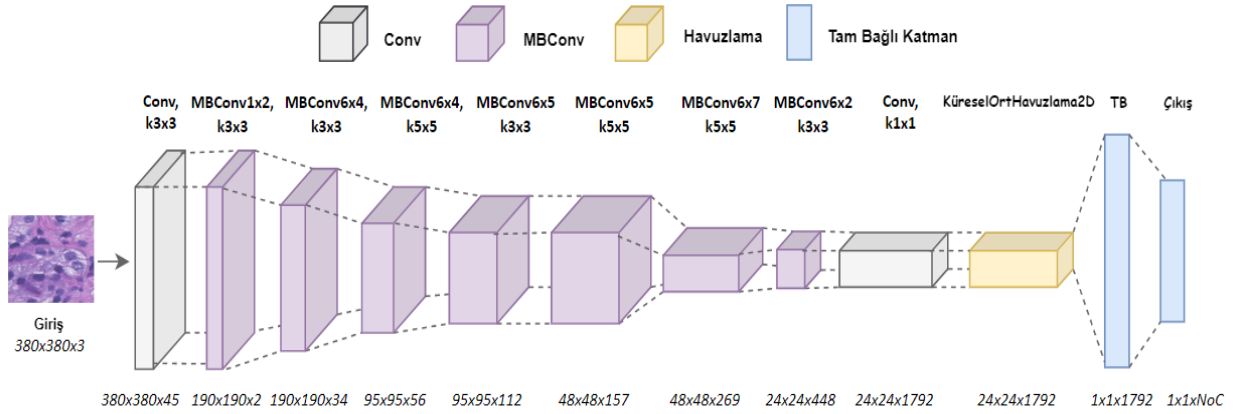
Bu çalışmada, DL yöntemlerinin PCa histopatoloji görüntülerindeki başarısına dayanarak görüntüdeki ayırt edici özelliklerin otomatik olarak belirlenmesini sağlamak için derin CNN'ler kullanılmıştır. Bu bölümde, DL sistemi kullanılarak PCa görüntü sınıflandırması için önerilen yönteme genel bir bakış sunulmaktadır. PCa görüntüsünü sınıflandırmak için etkili CNN mimarilerinden biri olan EfficientNet mimarisi kullanılmıştır. Dikkat (attention) blok yapısı değiştirilerek daha doğru sonuçlar elde edilmesi amaçlanmıştır. Eff4-Attn olarak adlandırılan önerilen mimari, EfficientNet-B4 ve ECA bloğunun bir kombinasyonunu içermektedir. EfficientNet-B4'teki SE bloğu kaldırılarak yerine ağırlı görüntüdeki en temsili özelliklere odaklanmasını sağlayarak öğrenme kabiliyetini artıran ve daha hafif bir ağ sağlayan ECA bloğu getirilmiştir. Böylece, deneysel sonuçlar prostat kanseri dokularındaki ayırt edilmesi zor temsillerin başarıyla tespit edildiğini göstermiştir.

EfficientNet mimarisinin varyantlarında B0'dan B7'ye doğru modelin karmaşıklığı ve hesaplama maliyeti artmasına rağmen doğruluk doğru orantılı olarak artmayabilmektedir. Ayrıca kullanılan veri setine bağlı olarak değişmekle birlikte çoğu çalışmada EfficientNet-B4 mimarisinin daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür [291-293]. Bu nedenle bu çalışmada önerilen model mimarisi EfficientNet-B4 modeli temel alınarak oluşturulmuştur.

EfficientNet-B0 mimarisinin detayları Bölüm 2.5.9'da verilmiştir. EfficientNet-B4'ün ölçekleme katsayıları w ve d değerleri sırasıyla 1.4 ve 1.8'dir ve bu model 380×380 boyutunda bir giriş görüntüsü kullanmaktadır. EfficientNet-B4'ün temel ağı MBConv1, MBConv6 ve Conv bloklarından oluşmaktadır. Tablo 5.3, EfficientNet-B4 temel ağ yapısını göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan EfficientNet-B4, 29 MBConv, 2 evrişim katmanı, 1 küresel ortalama havuzlama (GAP) katmanı ve 1 sınıflandırma katmanından oluşmaktadır. EfficientNet-B4 mimarisi Şekil 5.4'te görselleştirilmiştir. MBConv, noktasal (pointwise) evrişim, derinlemesine (depthwise) evrişim ve SE bloğu olmak üzere üç ana aşamayı yerine getirmektedir. MBConv, genişleme oranına göre kanal boyutunu değiştiren 1×1 filtre kullanarak girişe noktadan noktaya evrişim uygulayarak başlamaktadır. Daha sonra $k \times k$ filtre kullanarak derinlemesine bir evrişim gerçekleştirmeye devam etmektedir. Daha ileri işleme ve ağ optimizasyonu için bir SE bloğu içermektedir. Daha sonra, önceki adımda elde edilen özellik haritasının boyutu, 1×1 noktasal evrişim yoluyla orijinal boyutuna geri döndürülmektedir. Yani, MBConv'un girdisi ve MBConv çıktısı aynı boyutlardadır. Son olarak, girdi, atlama bağlantısı (skip connection) kullanılarak çıktıyla birleştirilmektedir.

Tablo 5.3. EfficientNet-B4 mimarisinin yapısı.

Adım i	İşlem F_i	Çözünürlük $H_i \times W_i$	Kanal C_i	Katman L_i
1	Evr. 3×3	380×380	45	1
2	MBConv1, $k3 \times 3$	190×190	22	2
3	MBConv6, $k3 \times 3$	190×190	34	4
4	MBConv6, $k5 \times 5$	95×95	56	4
5	MBConv6, $k3 \times 3$	95×95	112	5
6	MBConv6, $k5 \times 5$	48×48	157	5
7	MBConv6, $k5 \times 5$	48×48	269	7
8	MBConv6, $k3 \times 3$	24×24	448	2
9	Evr. 1×1 , Havuzlama, TB	24×24	1792	1



Şekil 5.4. EfficientNet-B4 mimarisi. (NoC: Sınıf sayısı)

Dikkat mekanizmaları (attention mechanism), bir görüntüdeki alakasız bilgileri eleyerek en temsili bölgeye odaklanmaktadır. Dikkat mekanizmasında ayırt edici bölgelere odaklanmanın genel formülasyonu Denklem 5.1'de verilmiştir. Bu formülasyonda $f(x)$ dikkati ayırt edici bölgelere çeken dikkat oluşturma sürecini ifade ederken, $A(f(x), x)$ ifadesi x girdisinin oluşturulan dikkat ile birlikte işlenmesini ifade etmektedir [294].

$$Attention = A(f(x), x) \quad (5.1)$$

Dikkat mekanizmaları kanal, uzamsal ve zamansal gibi işlevlerine göre gruplandırılmaktadır. Hu ve ark. [124] tarafından kanal dikkat mekanizması önerilmiş ve ardından SE bloğu veya SE ağı (SENet) geliştirilmiştir. MBConv bloğundaki SE bloğu veya SE ağı (SENet) bir dikkat mekanizmasıdır ve SENet kanal dikkat mekanizmalarının öncüsü olarak kabul edilmektedir. SENet'in dikkat süreci Denklem 5.1'de verilen genel formüle göre ifade edildiğinde Denklem 5.2'deki formül elde edilmektedir.

$$Attention = A\left(\text{Sigmoid}\left(MLP(GAP(X))\right), x\right) \quad (5.2)$$

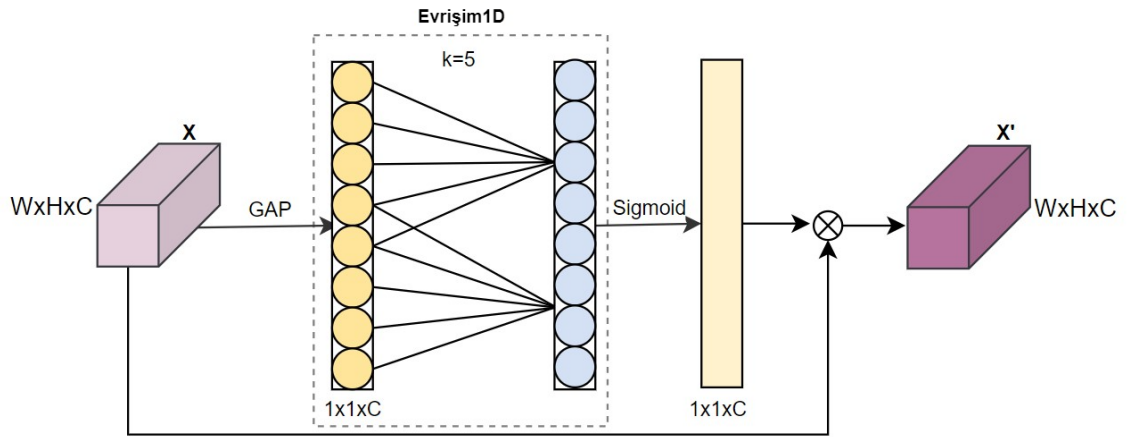
SENet her kanalı önemine göre ağırlıklandırmaktadır ve önemli kanalları vurgularken önemsiz kanalları elimine etmektedir. Şekil 5.6-b'de görüldüğü gibi SENet bu mekanizmayı sıkıştırma (squeeze) ve uyarma (excitation) modülleri ile uygulamaktadır. İlk olarak, sıkıştırma modülünde GAP kullanılarak $W \times H \times C$ boyutundaki özellik haritası $1 \times 1 \times C$ 'ye indirilerek global bilgi sıkıştırılmaktadır. Uyarma modülünde ise aslında bir MLP darboğaz yapısı bulunmaktadır. Bu MLP yapısı her kanal için ağırlık üretimini

sağlamaktadır. MLP yapısında sırasıyla TB katman ve swish fonksiyonu uygulanmaktadır ve böylece kanal çıktısının karmaşıklığı azaltılmaktadır. Bir sonraki TB ve sigmoid fonksiyonları sırayla uygulanarak yeniden ağırlıklandırılmış dikkat vektörü ($1 \times 1 \times C$) elde edilmektedir. Ardından, dikkat vektörünün girişin her bir kanalıyla eleman bazında çarpılmasıyla oluşan ölçeklendirilmiş çıkış bir sonraki bloğa aktarılmaktadır.

SE bloğunun bazı dezavantajları bulunmaktadır. SE bloğunda TB katmanların kullanılması ve boyutsallık azaltma işleminin uygulanması nedeniyle model daha karmaşık hale gelmekte ve hesaplama yükünü artırmaktadır. Bu dezavantajları önlemek için kanal dikkatini geliştirmeye yönelik çeşitli dikkat mekanizmaları önerilmiştir. SENet'ten sonra ortaya konan modeller özellikle bu karmaşıklığı azaltmayı amaçlamıştır. ECA [278], uyarma modülünü geliştirerek bu sorunu ele alan dikkat mekanizmalarından biridir. ECA bloğu, SENet'te bulunan TB katmanları kaldırarak bunun yerine 1 boyutlu evrişim kullanmaktadır. Bu evrişim, boyutsallık azaltma işlemi yerine kanallar arasındaki etkileşimi gerçekleştirmektedir. SENet bloğunun aksine, ECA boyutsallık azaltma işleminden kaçınmaktadır. Boyutu korurken kanallar arası etkileşim sağlamak ve etkili özellik çıkarma aracılığıyla model doğruluğunu artırmaya önemli bir katkı sağlamaktadır. ECA bloğu tarafından gerçekleştirilen kanal tabanlı dikkat işleminin genel formülasyonu Denklem 5.3'te gösterilmektedir.

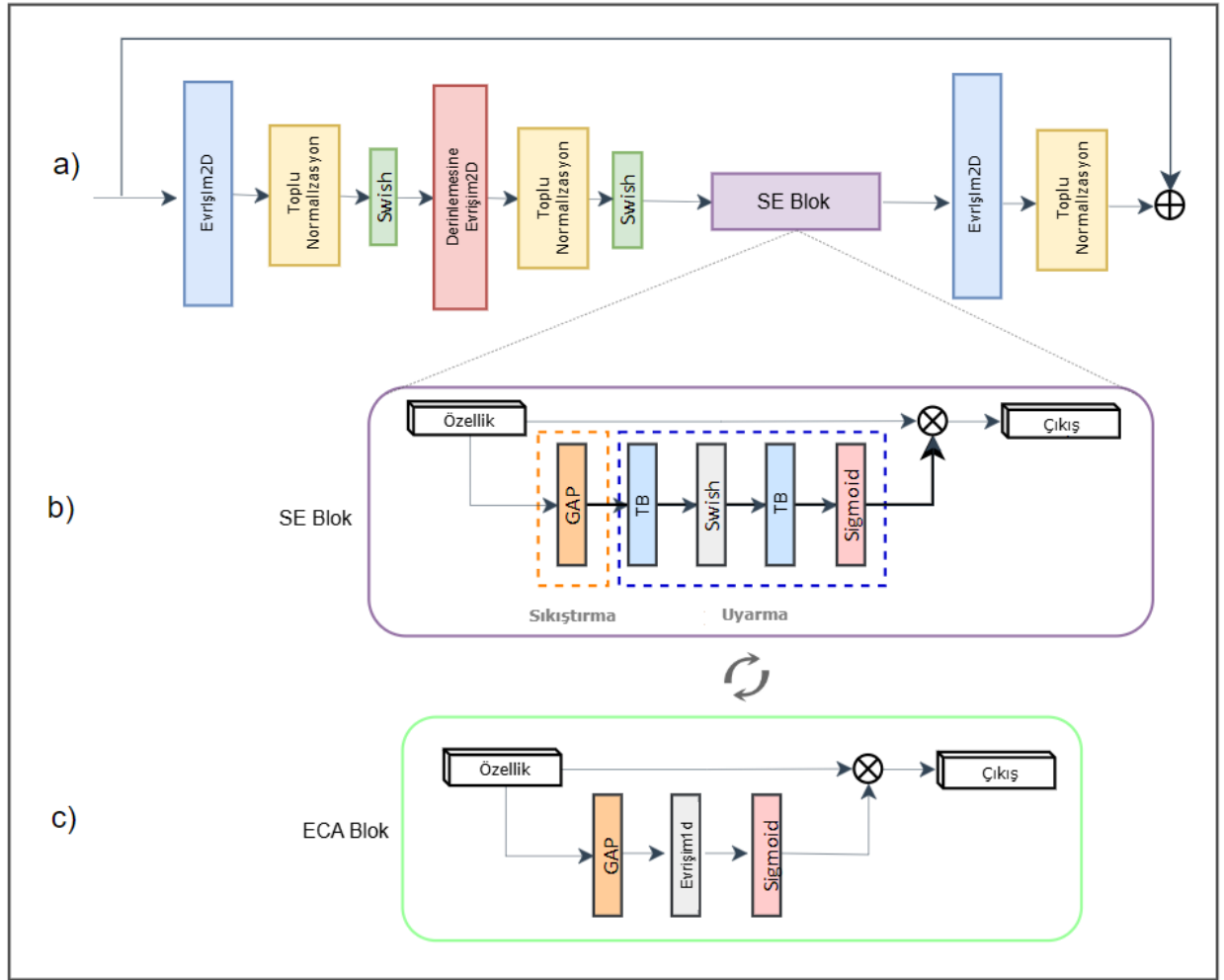
$$Attention = A\left(Sigmoid\left(Evrişim1D(GAP(X))\right), x\right) \quad (5.3)$$

Şekil 5.5'te detaylı olarak verilen ECA modülünün yapısı incelendiğinde sırasıyla GAP, 1 boyutlu evrişim işlemi ve sigmoid aktivasyon fonksiyonunun uygulandığı görülmektedir. Boyutu küçültmeden önemli kanalları öne çıkaran ECA modülünde ilk olarak $W \times H \times C$ girişine GAP uygulanarak $1 \times 1 \times C$ 'lik bir özellik vektörü elde edilmektedir. Ardından, ECA modülünün bir yeniliği olan ve yerel kanal etkileşimini sağlayan 1 boyutlu evrişim gerçekleştirilmektedir. Evrişim işleminde kanal etkileşim aralığını belirleyen k parametresi filtre boyutudur ve adaptif olarak belirlenebilmektedir. Yerel kanal etkileşimi tamamlandıktan sonra, kanal ağırlıklarına doğrusal olmayan bir özellik kazandırmak için sigmoid fonksiyonundan geçirilmektedir ve $1 \times 1 \times C$ boyutunda ağırlıklı bir vektör elde edilmektedir. $W \times H \times C$ boyutlu ECA modülünün çıktısı, sigmoid fonksiyonunun çıktısı ile giriş kanalının eleman bazında çarpılmasıyla elde edilmektedir.



Şekil 5.5. ECA blok yapısı.

EfficientNet'in dikkate değer verimliliğinden yararlanarak, ECA modülü ile birleştirilmiş EfficientNet-B4'ü kullanarak PCa görüntüleri için bir sınıflandırma modeli sunulmuştur. SENet bloğunu iyileştiren ECA bloğunun yukarıda belirtilen özelliklerine dayanarak, orijinal EfficientNet-B4 modelinin her MBConv modülündeki SENet bloğu bir ECA bloğu ile değiştirilmiştir. Bu değişim, ağına daha az sayıda parametre ile etkin kanal bilgisi elde etmesini sağlamıştır. SENet ve ECA bloklarının iç mekanizması MBConv6 yapısı üzerinde Şekil 5.6'da detaylandırılmıştır. Özetle, prostat histopatoloji görüntülerini sınıflandırmak için 'Eff4-Attn' adında yeni bir EfficientNet modeli önerilmiştir. Bu çalışmanın temel amacı, zorlu bir görev olan Gleason desenlerini derecelendirmektir.



Şekil 5.6. MBConv6 yapısı: a) Orijinal MBConv yapısının diyagramı, b) SE bloğunun gösterimi, c) SE blok ile ECA bloğun değişimi.

5.3.2. DeneySEL Kurulum

Bu bölümde prostat kanseri sınıflandırması için veri seti, uygulama detayları ve eğitim stratejisi ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

5.3.2.1. Kullanılan Veri Seti

Bu çalışmada kullanılan veri seti, Koziarski ve arkadaşları tarafından yayınlanan yeni bir halka açık PCa histopatolojik görüntü veri setidir [295]. DiagSet adı verilen veri setinin hazırlanması birkaç aşamadan oluşmaktadır: prostat adenokarsinomlu hastaların prostat tümörlerinden alınan biyopsi örneklerinin mikroskopik örneklerinin rastgele seçilmesi, klasik formalin-parafin tekniğiyle mikroskopik slaytların hazırlanması, biyopsilerin

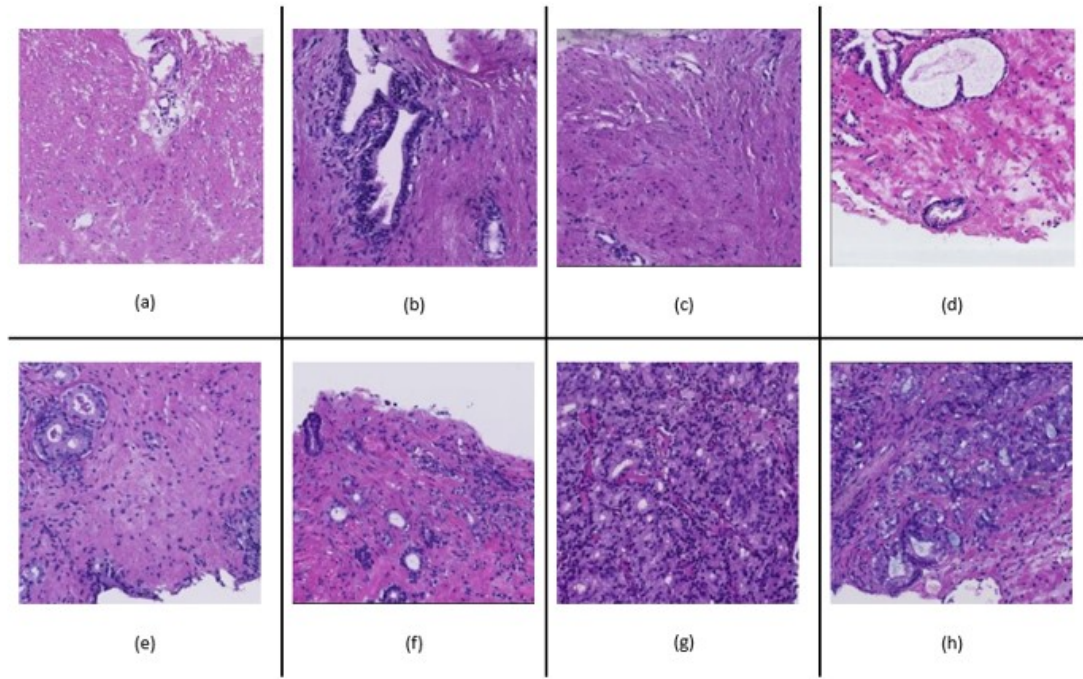
parafin bloklara gömülmesi ve ardından H&E boyaması yapılarak preparatların hazırlanması. İki bağımsız patolog H&E ile boyanmış her preparatı değerlendirmiştir. Beş binden fazla tarama patomorfolojik değerlendirmeye tabi tutulmuş ve tüm taramalar Hamamatsu C12000-22 dijital slayt tarayıcı ile elde edilmiştir. Slayt görüntülerine, açıklamalara ve kapsamlı slayt verilerine (büyütme, tarama bilgileri, barkod etiketleri vb.) NDP.Server yazılım API'si aracılığıyla erişilmiştir. NDP tiles sunucu API'si kullanılarak JPG slayt görüntüleri elde edilmiştir. Veri kümesinin elde edilmesiyle ilgili daha fazla açıklama [295] çalışmasında yer almaktadır.

DiagSet veri seti üç bölümden oluşmaktadır: DiagSet-A, DiagSet-B ve DiagSet-C. İlk bölüm olan DiagSet-A, WSI taramalarından çıkarılan 256x256 görüntü yamasından oluşmaktadır. DiagSet-A dört farklı büyütmeye oranındaki görüntüleri içermektedir: 40x, 20x, 10x ve 5x. 9 sınıf vardır ve her yama tek bir sınıfa aittir. Bu sınıflar tarama arka planı (BG), doku arka planı (T), normal, sağlıklı doku (N), elde etme artefaktı (A) ve 1-5 Gleason derecesinden (R1-R5) biridir. DiagSet-A ayrıca 238 WSI içeren DiagSet-A.1 ve 430 WSI içeren DiagSet-A.2 olarak ikiye ayrılmıştır. Toplam 4675 WSI içeren ikinci bölüm DiagSet-B kanserli/kansersiz olarak sınıflandırılmıştır. Üçüncü bölüm olan DiagSet-C, 9 patolog tarafından ayrı ayrı teşhis edilen 46 WSI'dan oluşmaktadır. Bu çalışmada DiagSet-A bölümü kullanılmıştır. Ancak hesaplama kısıtlamaları nedeniyle sınıflandırma sonuçları DiagSet-A.1 alt bölümü kullanılarak elde edilmiştir.

Diagset-A.1 veri kümesinde eğitim, doğrulama ve test için kullanılacak taramalar [295] çalışması tarafından sağlanmıştır. DiagSet-A.1 veri kümesi eğitim için 156 WSI, doğrulama için 41 WSI ve test için 41 WSI içermektedir. Tablo 5.4, DiagSet-A.1 kısmı BG sınıfını içermediği için arka plan (BG) hariç 8 sınıftaki taramaların yüzdesini göstermektedir. Tablodaki her bir sınıfın sayısına dikkat edilirse, veri kümesinde yüksek bir sınıf dengesizliği olduğu oldukça açıktır. Şekil 5.7'de, 5x büyütmeye oranında her sınıftan görüntü örnekleri bulunmaktadır.

Tablo 5.4. DiagSet-A.1 veri setindeki sınıflarda veri dağılımı.

Sınıf	A	N	T	R1	R2	R3	R4	R5
Yüzdesi	%2.0	%44.6	%24.8	%0.6	%0.8	%6.6	%17.1	%3.4



Şekil 5.7. 5x büyütme oranında her sınıftan görüntü örnekleri: (a) A, (b) N, (c) T, (d) R1, (e) R2, (f) R3, (g) R4 ve (h) R5.

PCa verilerini sınıflandırarak kanserin derecelendirilmesini sağlamak için kullanılan DiagSet-A.1 veri setinde üç farklı sınıflandırma görevi gerçekleştirilmiştir. Bu üç sınıflandırma görevi için gruplandırılmış sınıf bilgileri Tablo 5.5'te verilmiştir. İkili sınıflandırmada kanser varlığının tespiti ön plandadır ve doku sağlıklı veya kanserli olarak sınıflandırılmaktadır. 4-sınıflı sınıflandırma, kanserin ciddiyetini sınıflandırmaktadır ve diğer dokular arasında ayırım yapılmasını mümkün kılmaktadır. 8-sınıflı sınıflandırmada ise tüm sınıfların tanımlanması amaçlanmaktadır. Tablo 5.6, üç sınıflandırma görevi için tüm sınıflardaki toplam yama sayısını göstermektedir. Her sınıftaki örnek sayısının dengeli olmadığı görülmektedir.

Tablo 5.5. Sınıflandırma görevleri ve bu görevler için gruplanan sınıf bilgileri.

Sınıflandırma Görevi	Gruplanan Sınıflar
2-sınıflı sınıflandırma	A-N-T / R1-5
4-sınıflı sınıflandırma	A-N-T-R1-R2 / R3 / R4 / R5
8-sınıflı sınıflandırma	A / N / T / R1 / R2 / R3 / R4 / R5

Tablo 5.6. Tüm sınıflardaki yamaların toplam sayısı.

Sınıf	Büyütme	Sınıflar							
Sayısı	Oranı	A	N	T	R1	R2	R3	R4	R5
8-sınıf									
	5x	2,795	23,711	7,470	479	662	4,374	10,029	2,342
	10x	5,129	64,759	28,289	1,135	1,581	10,915	25,638	5,434
	20x	10,187	188,670	108,262	2,922	3,813	29,090	72,710	14,568
	40x	21,879	596,257	341,307	7,770	9,414	84,793	227,509	44,693
4-sınıf		A+N+T+R1+R2					R3	R4	R5
	5x	35,117					4,374	10,029	2,342
	10x	100,893					10,915	25,638	5,434
	20x	313,854					29,090	72,710	14,568
	40x	976,627					84,793	227,509	44,693
2-sınıf		A+N+T			R1+R2+R3+R4+R5				
	5x	33,976			17,886				
	10x	98,177			44,703				
	20x	307,119			123,103				
	40x	959,443			374,179				

5.3.2.2. Deneysel Parametreler

Önerilen Eff4-Attn mimarisi, TensorFlow çerçevesi ile Keras paketi kullanılarak Python'da geliştirilmiştir. Bu çalışmadaki deneyleri gerçekleştirmek için yüksek performanslı bir hesaplama platformu kullanılmıştır. Model Ubuntu 20.04.4 LTS platformuna sahip bir bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. Bilgisayar, CPU Intel (R) Core (TM) i7-7820X, 3.60 GHz, 64 GB DDR4 RAM, GPU NVIDIA Quadro RTX 8000 gibi özelliklere sahiptir. Giriş görüntüleri, eğitim ve test için 380x380 piksele antialiased interpolasyon kullanılarak yeniden boyutlandırılmıştır. Yığın boyutu 32 olarak ayarlanmıştır. Model parametrelerini güncellemek için uygulanan optimizasyon algoritması, 0.001 öğrenme oranıyla Adam'dır. EfficientNet ve Eff4-Attn, DiagSet-A.1 veri kümesinde 50 iterasyon eğitilmiştir. Eğitilen tüm modeller sıfırdan eğitilmiştir ve önceden eğitilmiş modeller kullanılmamıştır.

DiagSet-A.1'in sınıfları, eğitim ve test için belirli görüntüleri kullandığından dengeli değildir. Bu nedenle, sınıfları dengelemek ve ağırlık daha iyi öğrenmesine katkıda bulunmak için veri kümesi eğitim, doğrulama ve test için rastgele 8:1:1 şeklinde bölünmüştür. Önerilen mimari hem orijinal veri kümesi hem de bölünmüş veri kümesi ile eğitimden sonra test edilmiştir. Orijinal DiagSet-A.1 ve rastgele bölünmüş DiagSet-A.1 için eğitim, doğrulama ve test için 8 sınıfın yama sayıları sırasıyla Tablo 5.7 ve Tablo 5.8'de verilmiştir.

Tablo 5.7. Eğitim, doğrulama ve test için orijinal veri kümesindeki her sınıf için yama sayısı.

Büyütme oranı		Sınıflar							
		A	N	T	R1	R2	R3	R4	R5
5x	eğitim	1,533	14,050	4,912	332	358	2,517	7,211	2,068
	validasyon	486	4,406	988	60	196	1,139	963	136
	test	776	5,255	1,570	87	108	718	1,855	138
	Toplam	2,795	23,711	7,470	479	662	4,374	10,029	2,342
10x	eğitim	2,727	38,015	18,376	758	844	6,388	18,657	4,981
	validasyon	919	12,241	4,040	150	479	2,780	2,345	235
	test	1,483	14,503	5,873	227	258	1,747	4,636	218
	Toplam	5,129	64,759	28,289	1,135	1,581	10,915	25,638	5,434
20x	eğitim	5,122	110,037	69,376	1,860	2,070	17,188	53,941	13,727
	validasyon	1,963	36,180	16,207	410	1,195	7,293	6,308	457
	test	3,102	42,453	22,679	652	548	4,609	12,461	384
	Toplam	10,187	188,670	108,262	2,922	3,813	29,090	72,710	14,568
40x	eğitim	10,372	345,141	220,599	4,804	5,348	50,052	171,545	42,999
	validasyon	4,193	116,008	49,403	1,104	2,949	21,465	18,987	962
	test	7,314	135,108	71,305	1,862	1,117	13,276	36,977	732
	Toplam	21,879	596,257	341,307	7,770	9,414	84,793	227,509	44,693

Deneyisel sonuçlar, PCa patoloji görüntülerinin sınıflandırılması görevi için doğruluk, özgüllük, duyarlılık, kesinlik ve F1-Skor kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tablo 5.8. Eğitim, doğrulama ve test için rastgele bölünmüş veri kümesindeki her sınıf için yama sayısı.

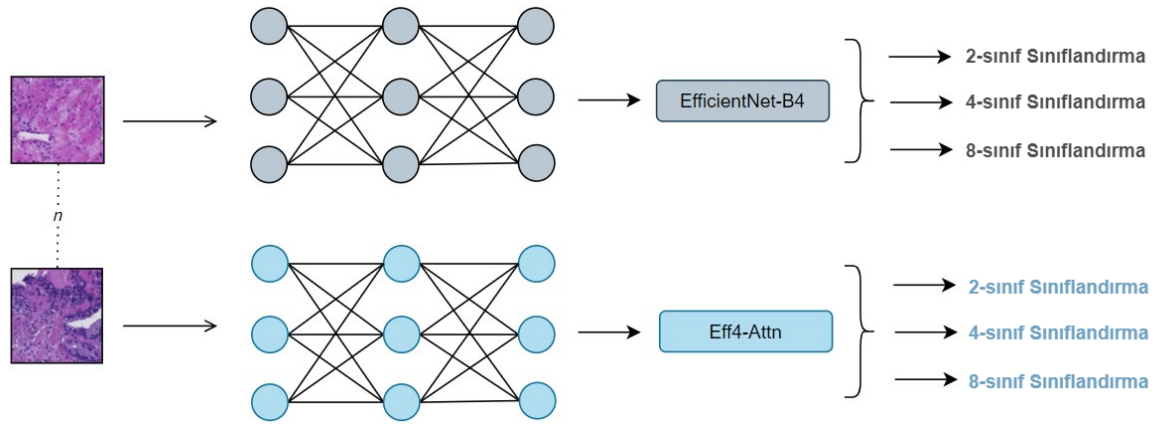
Büyütme oranı		Sınıflar							
		A	N	T	R1	R2	R3	R4	R5
5x	eğitim	2,236	18,968	5,976	383	529	3,499	8,023	1,873
	validasyon	280	2,372	747	49	67	438	1,004	235
	test	279	2,371	747	47	66	437	1,002	234
	Toplam	2,795	23,711	7,470	479	662	4,374	10,029	2,342
10x	eğitim	4,103	51,807	22,631	908	1,264	8,732	20,510	4,347
	validasyon	514	6,477	2,830	114	159	1,092	2,565	544
	test	512	6,475	2,828	113	158	1,091	2,563	543
	Toplam	5,129	64,759	28,289	1,135	1,581	10,915	25,638	5,434
20x	eğitim	8,149	150,936	86,609	2,337	3,050	23,272	58,168	11,654
	validasyon	1,020	18,867	10,827	293	382	2,909	7,271	1,458
	test	1,018	18,867	10,826	292	381	2,909	7,271	1,458
	Toplam	10,187	188,670	108,262	2,922	3,813	29,090	72,710	14,568
40x	eğitim	17,503	477,005	273,045	6,216	7,531	67,834	182,007	35,754
	validasyon	2,189	59,627	34,132	777	942	8,480	22,752	4,470
	test	2,187	59,625	34,130	777	941	8,479	22,750	4,469
	Toplam	21,879	596,257	341,307	7,770	9,414	84,793	227,509	44,693

5.3.2.3. Eğitim Stratejisi

Bu çalışma, PCa'nın derecelendirilmesini kolaylaştırmayı amaçlayan üç farklı sınıflandırma görevinin tamamlanmasını içermektedir. Bu görevleri yerine getirmek için daha verimli ve hafif bir ağ önerilmiştir. DiagSet-A.1 veri kümesi kullanılarak kanserin tanınmasında 2-sınıf sınıflandırma, 4-sınıf sınıflandırma ve 8-sınıf sınıflandırma görevleri gerçekleştirilmiştir. 2 sınıflı sınıflandırma sürecinde, veri kümesindeki kanserli dokular (R1-5) kanserli doku için tek bir sınıf oluşturmak üzere gruplandırılırken, kalan sınıflar (A, N, T) tek bir sağlıklı sınıf oluşturmak üzere birleştirilmektedir. 2-sınıf sınıflandırmanın amacı görüntüdeki dokunun kanserli olup olmadığını belirlemektir. 4-sınıf sınıflandırma görevinde, veri kümesindeki sınıflar kanserin ciddiyetini belirlemek için birleştirilmektedir. Kanserinin ciddiyetinin hayati önem taşıdığı üç sınıf, R3, R4 ve R5,

bireysel sınıflardır. Kalan sınıflar (A, N, T, R1, R2) birleştirilerek dördüncü sınıf oluşturulmaktadır. Yani 4-sınıf sınıflandırmada A/N/T/R1/R2, R3, R4 ve R5 sınıflarının tanınması amaçlanmaktadır. 8-sınıf sınıflandırma ise her bir sınıfın (A, N, T, R1, R2, R3, R4, R5) ayırt edilmesini içermektedir.

Deneyisel çalışmalar hem orijinal veri kümesi üzerinde hem de orijinal veri kümesinin rastgele bölünmüş bir versiyonunda gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, DiagSet-A.1 veri kümesinde eğitim, doğrulama ve test için belirlenen görüntüler kullanılarak EfficientNet-B4 temel mimarisi ve önerilen Eff4-Attn mimarisi eğitilmiş ve ağırlıklı değerlendirme sonuçları elde edilmiştir. Sonrasında, orijinal veri kümesindeki sınıfları daha dengeli hale getirmek ve ağırlıklı öğrenmesini iyileştirmek amacıyla DiagSet-A.1 veri kümesi eğitim, doğrulama ve test için sırasıyla %80, %10 ve %10 oranlarında ayrılmıştır. Efficient-B4 ve Eff4-Attn mimarilerinin rastgele bölünmüş veri kümesi üzerindeki performansları analiz edilmiştir. Prostat kanseri dokularını sınıflandırmayı amaçlayan genel çerçeve Şekil 5.8'de özetlenmiştir.

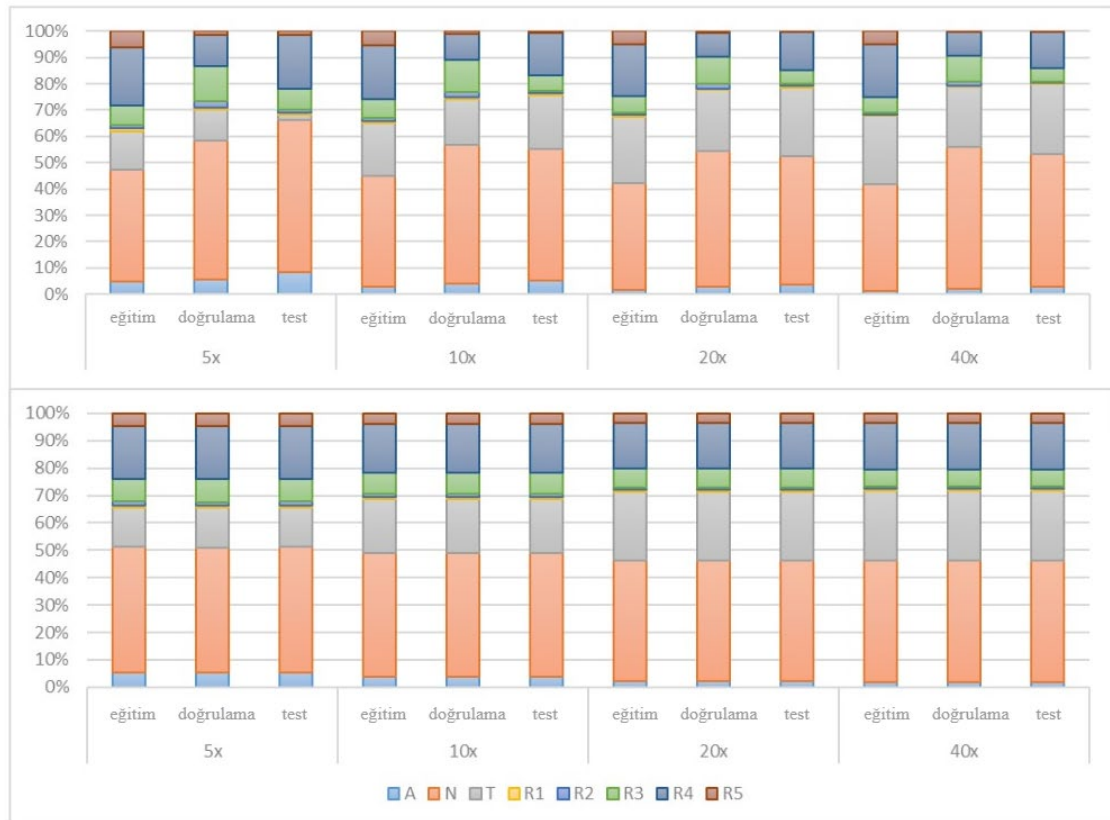


Şekil 5.8. Prostat kanseri histopatolojisi görüntü sınıflandırmasının genel çerçevesi.

5.3.3. Deneyisel Çalışmalar ve Bulgular

Bu bölümde, H&E boyalı histopatoloji görüntüleri üzerinde PCa'nın derecelendirilmesi ve teşhisi için yapılan deneylerin sonuçlarına kapsamlı bir genel bakış sunulmaktadır. EfficientNet-B4 ve önerilen Eff4-Attn mimarileri, orijinal DiagSet-A1 veri kümesi ve ardından eğitim, doğrulama ve test için sınıfları 8:1:1 oranında rastgele bölünmüş

DiagSet-A1 veri kümesi kullanılarak eğitilmiştir. Verilerin sınıflara dağılımındaki farklılık Şekil 5.9'da gösterilen grafiklerde açıkça görülmektedir.



Şekil 5.9. Sınıflardaki veri dağılımı orijinal Diagset-A.1 veri seti (üst) ve rastgele bölünmüş DiagSet-A.1 (alt).

5.3.3.1. Orijinal Veri Setinin Sınıflandırma Sonuçları

PCa veri setinde üç farklı sınıflandırma görevi gerçekleştirilmiştir: 2-sınıf sınıflandırma, 4-sınıf sınıflandırma ve 8-sınıf sınıflandırma. Bu görevler 5x, 10x, 20x ve 40x olmak üzere dört farklı büyütme oranındaki görüntüler için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Tablo 5.9 Vgg19, temel EfficientNet-B4 ve geliştirilen model Eff4-Attn'nin sınıflandırma performanslarını sunmaktadır. Tabloda her modelin eğitim doğruluğu, doğrulama doğruluğu ve test doğruluğu değerleri yer almaktadır. Ayrıca, elde edilen sonuçları, [295] çalışmasında en iyi sonucun elde edildiği Vgg19 [104] mimarisi ile elde edilen doğrulama doğruluğu ile de karşılaştırmaktadır. EfficientNet-B4 ve Eff4-Attn'ın sınıflandırma sonuçları karşılaştırıldığında, veri kümesindeki sınıflardaki dengesiz veri dağılımının

özellikle Eff4-Attn mimarisinde öğrenme sürecini olumsuz etkilediği görülebilmektedir. Ancak [295] çalışmasında sadece doğrulama doğruluğu yayınlanmış, test doğruluğu paylaşılmamıştır. 5x büyütme oranında, EfficientNet-B4'ün tüm sınıflandırma görevlerindeki test doğruluğu [295]'de bildirilene benzerdir, ancak Eff4-Attn biraz geride kalmıştır.

Tablo 5.9. Orijinal veri seti DiagSet-A.1 ile sınıflandırma sonuçları.

Büyütme Oranı	Sınıflandırma Görevi	Vgg19	EfficientNet-B4				Eff4-Attn	
		valAcc (%)	trainAcc (%)	valAcc (%)	testAcc (%)	trainAcc (%)	valAcc (%)	testAcc (%)
5x	8-sınıf	63.44	78.43	63.25	64.58	83.59	59.58	61.05
	4-sınıf	81.62	87.59	76.45	81.35	89.91	80.97	80.97
	2-sınıf	90.24	94.34	89.38	90.37	95.95	88.05	88.32
10x	8-sınıf	63.21	82.80	63.20	64.37	90.42	62.05	62.31
	4-sınıf	83.89	91.92	80.72	82.96	89.57	82.88	85.78
	2-sınıf	91.86	94.23	88.30	89.59	97.22	90.10	90.16
20x	8-sınıf	62.51	94.76	60.48	56.80	94.02	60.02	57.32
	4-sınıf	85.26	97.03	84.37	86.04	96.51	83.60	86.71
	2-sınıf	92.39	97.76	89.46	90.02	97.60	91.45	91.02
40x	8-sınıf	62.89	90.49	63.88	58.73	94.27	62.35	55.86
	4-sınıf	85.81	94.96	84.15	87.45	98.29	82.92	83.88
	2-sınıf	92.89	97.35	88.33	89.06	97.55	80.16	79.45

5.3.3.2. Rastgele Bölünmüş Veri Setinin Sınıflandırma Sonuçları

Orijinal veri kümesinde, belirli 156 WSI eğitimde, belirli 41 WSI doğrulamada ve belirli 41 WSI testte kullanılmıştır. Bu nedenle, eğitim, doğrulama ve testte tek tip bir dağılım yoktur ve görüntünün doğası nedeniyle bu durum öğrenmeyi olumsuz etkilemiştir. Orijinal veri seti, görüntüye bağlı olarak sınıflarda sıralı örneklerle sahip olmamak, bazı sınıflara yönelik önyargıyı azaltmak ve sınıflarda daha dengeli ve rastgele bir dağılıma sahip olmak için belirli bir oranda rastgele bölünmüştür. Tablo 5.10, sınıflardaki veri dağılımı dengeli olan DiagSet-A.1 veri kümesi ile elde edilen sonuçları göstermektedir. 5x büyütme oranında, önerilen Eff4-Attn mimarisi 8-sınıf, 4-sınıf ve 2-sınıf sınıflandırma görevleri için sırasıyla %74.97, %86.22 ve %94.15 test doğruluğuna sahiptir. Eff4-Attn

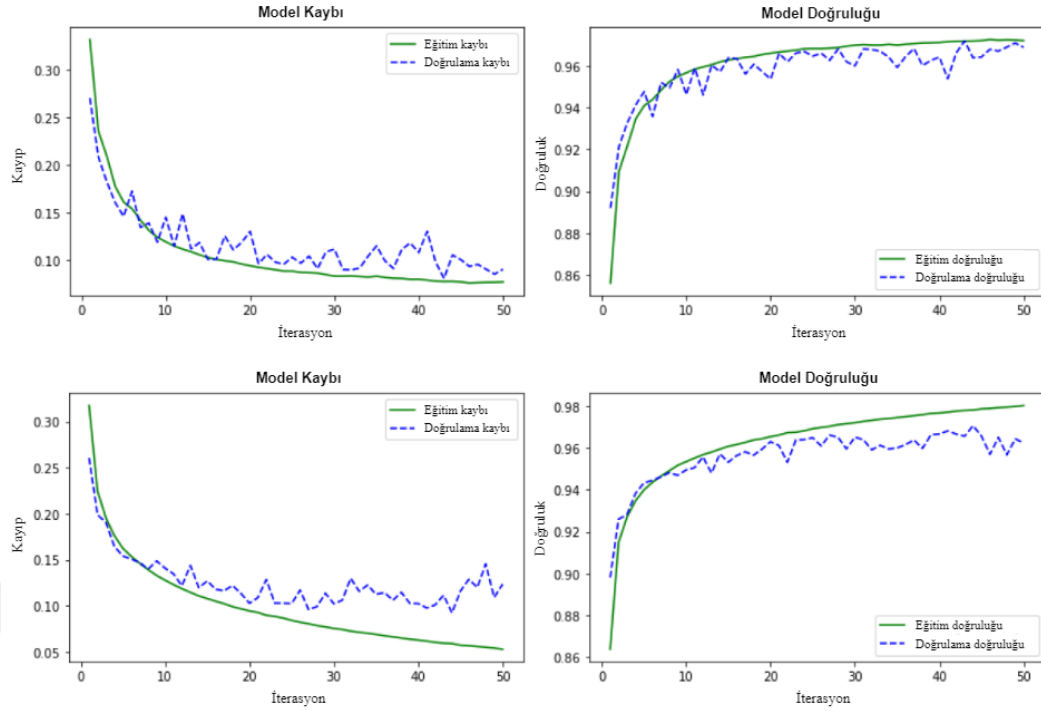
mimarisi, [295] çalışmasındaki doğruluk değerlerinden daha iyi doğruluk elde etmiştir. 2-sınıf ve 8-sınıf sınıflandırma görevleri için Eff4-Attn mimarisi, temel EfficientNet-B4 mimarisinden daha iyi sonuçlar elde etmiştir. 4-sınıf sınıflandırma görevi için elde edilen sonuç oldukça yakındır. 10x büyütme oranında, 8-sınıf sınıflandırma görevinde, Tablo 5.9'da sonuçları verilen VGG19'dan (%63.21) daha iyi olan Eff4-Attn ve EfficientNet-B4 mimarileri, %81.50 ve %81.83 olmak üzere benzer doğruluk elde etmiştir. 4-sınıf ve 2-sınıf sınıflandırma görevlerinde Eff4-Attn mimarisi her iki mimariden de daha iyi performans göstererek sırasıyla %91.34 ve %94.79 doğruluk elde etmiştir. 20x büyütme oranında, Eff4-Attn üç sınıflandırma görevinde VGG19'dan daha iyi sınıflandırma doğruluğuna sahiptir. 8-sınıf sınıflandırmada EfficientNet-B4 ile aynı doğruluk değerine (%87.71'e karşı %87.70) ulaşırken, 4-sınıf sınıflandırmada yakın doğruluğa (93.44'e karşı 93.92) ulaşmıştır. 2-sınıf sınıflandırmada ise %96.03 doğrulukla EfficientNet-B4'ü geride bırakmıştır. Son olarak, 40x büyütme oranında Eff4-Attn 8-sınıf, 4-sınıf ve 2-sınıf sınıflandırma görevlerinde sırasıyla %93.32, %94.86 ve %96.18 test doğruluğu elde etmiştir. Üç sınıflandırma görevinde VGG19'dan daha iyi sınıflandırma doğruluğuna sahipken, 8-sınıf ve 4-sınıf sınıflandırma görevlerinde EfficientNet-B4'ten daha iyi sınıflandırma doğruluğuna sahiptir. 2-sınıf sınıflandırmada ise %96.18 doğruluk değeri ile EfficientNet-B4'e oldukça yakındır. EfficientNet-B4 ve Eff4-Attn mimarilerinin 40x büyütme oranındaki eğitim doğruluğu ve kayıp grafikleri Şekil 5.10, Şekil 5.11 ve Şekil 5.12'de sunulmuştur. Şekillerden, DL modellerinin eğitim verilerine kıyasla doğrulama verilerinde daha yüksek bir kayıpla sonuçlandığı çıkarılabilmektedir. Eğitim kaybı her grafikte genellikle kademeli olarak azalmıştır; ancak doğrulama verileri çok fazla salınım göstermektedir. 4-sınıf ve 8-sınıf sınıflandırmalarında Eff4-Attn modelinin eğitim ve doğrulama doğruluğunun EfficientNet-B4'ten daha iyi olduğu, 2-sınıf sınıflandırmasında ise çok küçük bir farkla benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca, Eff4-Attn mimarisinin en yüksek doğruluğun elde edildiği 2-sınıf sınıflandırma için diğer sınıflandırma metriklerinin karşılaştırması Tablo 5.11'de gösterilmiştir.

Tablo 5.10. Rastgele bölünmüş veri setinin sınıflandırma sonuçları.

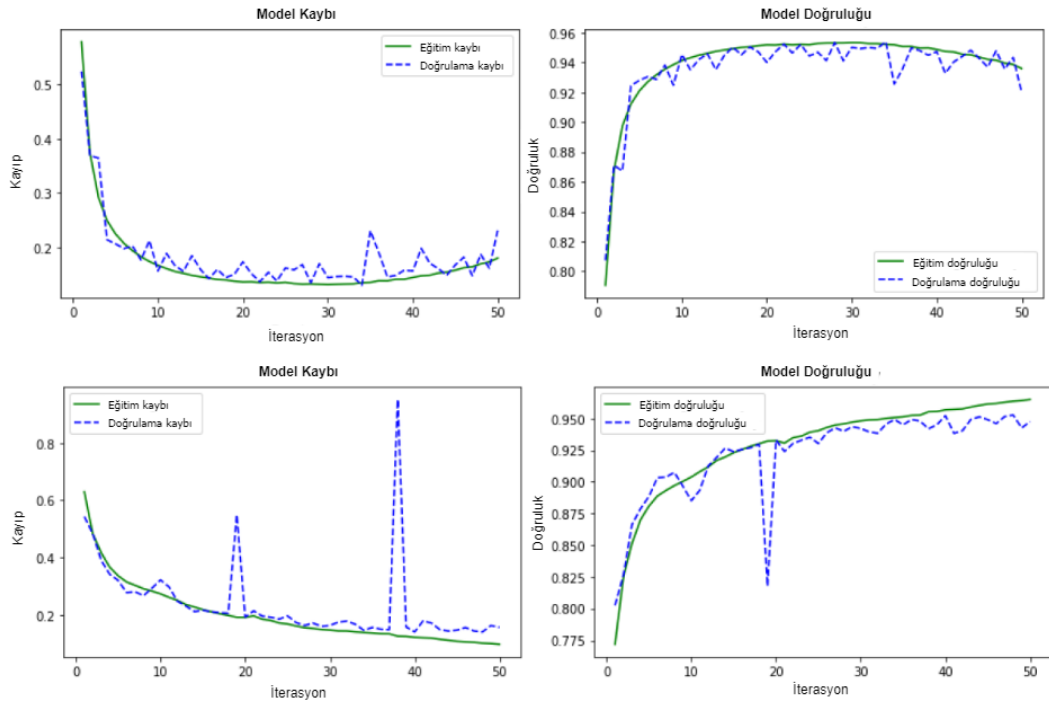
Büyütme Oranı	Sınıflandırma Görevi	EfficientNet-B4			Eff4-Attn		
		trainAcc (%)	valAcc (%)	testAcc (%)	trainAcc (%)	valAcc (%)	testAcc (%)
5x	8-sınıf	76.85	69.45	70.09	82.09	75.73	74.97
	4-sınıf	90.12	85.77	86.35	90.29	85.01	86.22
	2-sınıf	92.10	89.81	90.10	94.23	94.17	94.15
10x	8-sınıf	87.53	81.78	81.83	86.34	81.18	81.50
	4-sınıf	89.87	90.09	90.23	94.09	91.70	91.34
	2-sınıf	96.60	92.94	92.58	96.55	95.12	94.79
20x	8-sınıf	92.96	87.64	87.70	93.53	87.45	87.71
	4-sınıf	96.03	93.95	93.92	95.53	93.50	93.44
	2-sınıf	97.05	95.99	95.78	97.18	96.00	96.03
40x	8-sınıf	92.20	91.72	91.77	96.55	93.18	93.32
	4-sınıf	93.59	91.98	91.96	96.48	94.73	94.86
	2-sınıf	97.19	96.87	96.78	98.03	96.23	96.18

Tablo 5.11. 2-sınıf sınıflandırmasında Eff4-Attn mimarisinin orijinal ve rasgele bölünmüş veri setlerinde diğer performans metriklerinin karşılaştırılması.

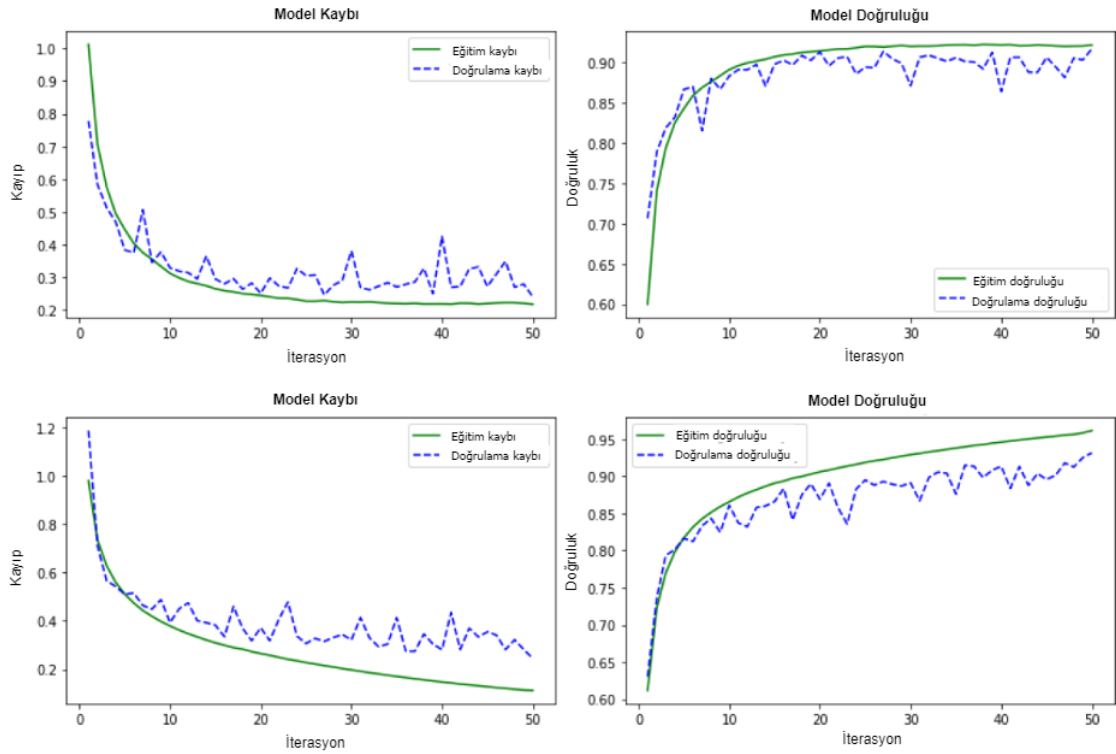
Orijinal Veri						Rasgele Bölünmüş Veri			
Büyütme Oranı	Sınıf Sayısı	Kesinlik (%)	Duyarlılık (%)	F1-Sk (%)	Özgüllük (%)	Kesinlik (%)	Duyarlılık (%)	F1-Sk (%)	Özgüllük (%)
5x	2-sınıf	92.10	78.62	84.83	96.33	92.66	90.54	91.59	96.11
10x	2-sınıf	86.20	90.82	88.45	93.37	90.91	92.64	91.76	95.78
20x	2-sınıf	91.24	94.33	92.76	96.36	93.02	93.13	93.07	97.20
40x	2-sınıf	93.35	95.33	94.33	97.55	89.97	97.24	93.46	95.77



Şekil 5.10. EfficientNet-B4 hem de Eff4-Attn mimarilerinin 40x büyütme oranında 2-sınıf sınıflandırma görevi için eğitim doğruluğu ve kayıp grafikleri (üst, EfficientNet-B4; alt, Eff4-Attn).



Şekil 5.11. EfficientNet-B4 hem de Eff4-Attn mimarilerinin 40x büyütme oranında 4-sınıf sınıflandırma görevi için eğitim doğruluğu ve kayıp grafikleri (üst, EfficientNet-B4; alt, Eff4-Attn).



Şekil 5.12. EfficientNet-B4 hem de Eff4-Attn mimarilerinin 40x büyütme oranında 8-sınıf sınıflandırma görevi için eğitim doğruluğu ve kayıp grafikleri (üst, EfficientNet-B4; alt, Eff4-Attn).

5.3.4. Değerlendirme

Temel model olan EfficientNet-B4 mimarisi, MBConv bloklarında kanal etkileşimi sağlayan SENet bloğunu kullanmaktadır. Çalışmada önerilen Eff4-Attn mimarisi ise kanal etkileşimini iyileştiren ve hesaplama yükünü azaltan ECA bloğunu kullanmaktadır. Tablo 5.9 'da orijinal veri kümesi ile sunulan sonuçlarda, öğrenme sürecinin sınıflardaki veri dağılımının etkisinden olumsuz etkilendiği görülmüştür. Tablo 5.10'da ise rastgele ayrılmış verilerin, görüntü tabanlı ayırma ortaya çıkan sorunları ortadan kaldırdığı ve bu sayede modellerin daha iyi öğrenme gerçekleştirdiği görülmektedir. Ayrıca, 5x, 10x, 20x ve 40x büyütme oranlarında sırasıyla toplam 51862, 142880, 430222 ve 1333622 görüntü yaması bulunmaktadır. Sonuçlar incelendiğinde, zor bir problem olan 8-sınıf sınıflandırma görevinde, büyütme oranı azaldıkça ve örnek sayısı azaldıkça modelin öğrenme yeteneği azalmaktadır. Veriye özgü sınıfları ayırt etme probleminin üstesinden gelinmeye çalışılmış ve önerilen modelde ECA bloğu ile elde edilen görüntü temsilleri daha iyi öğrenme sağlanmıştır. Tablo 5.10'da 40x büyütme oranında, önerilen kanal

dikkatli DL modeli Eff4-Attn, özellikle 8-sınıf sınıflandırma problemi için sınıfların ayırt edici özelliklerini daha iyi öğrendiği görülmüştür.

Önerilen mimari, PCa'nın derecelendirilmesi ve teşhisinde umut verici sonuçlar elde etmiştir. Değiştirilmiş EfficientNet-B4 mimarisindeki dikkat mekanizması ECANet'in etkisi açıktır. Yalnızca EfficientNet-B4 ve Eff4-Attn sınıflandırma sonuçları Tablo 5.10'da koyu olarak gösterilen dört sonuçta birbirine çok yakındır ve EfficientNet-B4 mimarisi önerilen Eff4-Attn mimarisinin önündedir. EfficientNet ve Eff4-Attn mimarilerinin her büyütme oranında, her sınıflandırma görevi için bir iterasyonun tamamlanması için gereken eğitim süreleri Tablo 5.12'de sunulmuştur. Ayrıca yaklaşık 14 milyon parametreye sahip önerilen mimari, parametre sayısı bakımından Vgg19 (≈ 144 milyon) ve EfficientNet-B4 (≈ 19 milyon) mimarilerinden daha az parametreye sahiptir ve hesaplama maliyetleri bakımından daha avantajlıdır.

Tablo 5.12. EfficientNet-B4 ve Eff4-Attn mimarilerinin eğitim süresi.

Büyütme Oranı	Sınıflandırma Görevi	Eğitim Süresi (dakika/iterasyon)		
		VGG19	EfficientNet-B4	Eff4-Attn
5x	2-sınıf	27.59	22.16	22.09
	4-sınıf	38.22	22.18	21.95
	8-sınıf	33.23	28.25	27.66
10x	2-sınıf	103.29	68.69	66.46
	4-sınıf	113.26	67.49	65.64
	8-sınıf	105.12	66.99	65.63
20x	2-sınıf	331.10	210.39	206.17
	4-sınıf	318.15	197.89	194.76
	8-sınıf	351.34	212.47	207.55
40x	2-sınıf	792.40	610.80	606.08
	4-sınıf	749.29	611.80	610.10
	8-sınıf	713.25	621.21	608.79

Özetle, orijinal veri setinde eğitim, doğrulama ve test için seçilen belirli WSI'ların kullanılmasıyla sınıflardaki veri dağılımı dengesizleşmiş ve bu durum modellerin performansını olumsuz etkilemiştir. Tablo 5.8 ve Tablo 5.9'da gösterilen sonuçlar, sınıflar belirli bir oranda bölündüğünde önerilen Eff4-Attn'ın özelliklerin temsiliyi öğrenmede

daha başarılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca genel olarak temel EfficientNet-B4 mimarisinin elde ettiği doğruluktan daha yüksek doğruluk elde etmiştir. Buradan da anlaşılacağı üzere dikkat mekanizması eklenerek geliştirilen Eff4-Attn mimarisi özellik çıkarma konusunda yüksek bir yeteneğe sahiptir. Tablo 5.9'da göze çarpan şey, büyütme oranı arttıkça sınıflandırma performansının da artmasıdır. Bu durum veri sayısının önemini vurgulamaktadır. Sınıflandırma ile ilgili bir diğer önemli konu da önerilen mimarinin 2-sınıf sınıflandırma görevinde tüm büyütme oranlarında en iyi doğruluğu elde etmesidir. Bu başarı, dokuda kanser varlığını tespit etmek için hayati önem taşımaktadır. Kanserinin ciddiyetinin belirlendiği 4-sınıf sınıflandırmada ise önerilen model farklı büyütme oranlarında ortalama %91.46 doğrulukla tıbbi açıdan değerli bir oran elde etmiştir. Bu nedenle Eff4-Attn, PCa teşhisinde doktorlar için yardımcı bir sistem olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir.

5.4. Helikobakter Pilonin Teşhisi İçin Dikkat Mekanizmalı Derin Öğrenme Modelinin Geliştirilmesi

Helikobakter pilori (HP) dünya nüfusunun yarısından fazlasını enfekte eden bakteriyel bir enfeksiyondur [296]. Enfeksiyon, gastritten mide kanserine kadar gastrointestinal hastalıklarla bağlantılıdır. Dünya Sağlık Örgütü, HP'yi Grup I kanserojenler arasına almıştır. Ayrıca kanser kılavuzlarında mide kanserini önlemek için birincil strateji olarak HP'nin yok edilmesi önerilmiştir [297].

HP enfeksiyonuyla ilişkili hastalıkları önlemek ve tedavi planlaması için, HP'nin tespiti ve yok edilmesi çok önemlidir. Ancak, hızlı üreaz testi, histoloji, kültür ve seroloji gibi HP tespiti için kullanılan geleneksel yöntemler, duyarlılık, özgüllük, maliyet ve erişim açısından optimum değildir. Bu nedenle, mide biyopsilerinde HP tanımlaması için daha güvenilir ve etkili yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır [251, 298].

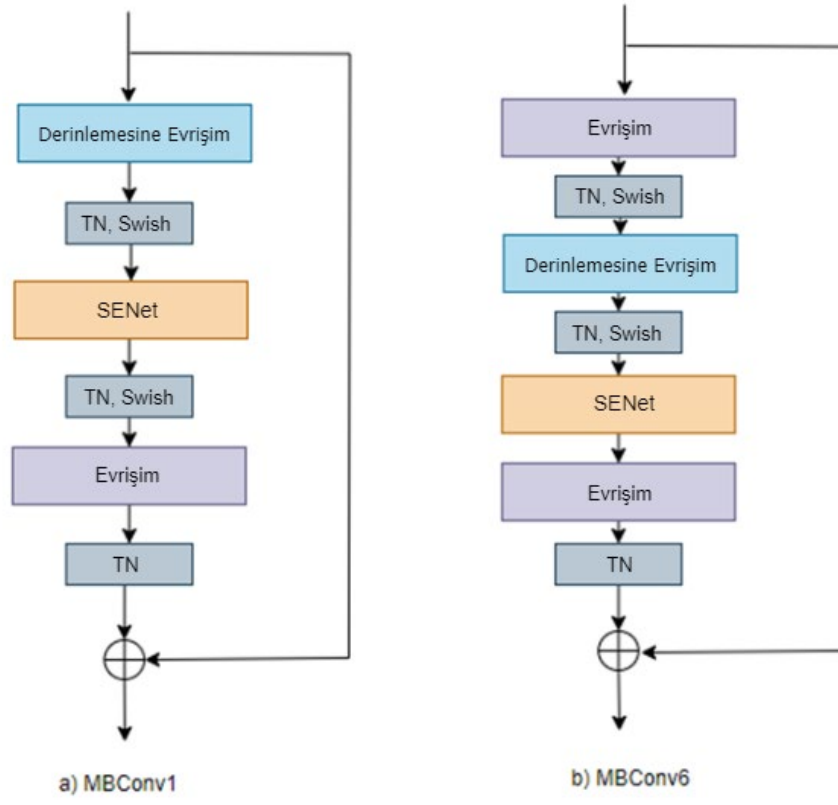
Histolojik değerlendirme HP'nin tanısında altın standart olarak görülmektedir. Histolojik tanının sunduğu yüksek büyütme ve boyama etkisiyle birçok organizmanın tespiti yapılabilmektedir. HP'nin histolojik tanısı HP enfeksiyonunun tespitini sağlarken inflamasyon derecesi, gastrit gibi HP ilişkili diğer patolojiler hakkında bilgi edilmesine imkân sağlamaktadır. Ancak teşhiste uzman patalog eksikliği, patologlar arası görüş ayrılığı, yüksek maliyet gibi kısıtlamalar bulunmaktadır [299-302].

Mide biyopsisinde HP'nin varlığının veya yokluğunun otomatik, hızlı ve düşük maliyetli tespiti büyük öneme sahiptir. Patolog ya da uzman tarafından HP'nin gigapiksel boyutundaki WSI'larda manuel olarak tespitinin zor olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, histopatolojik görüntü kullanılarak DL modeli ile HP'nin tespiti için uçtan-uca bir sistem önerilmektedir. EfficientNet mimarisi kullanılarak CNN'in görüntü temsillerini çıkarabilme özelliğinden yararlanılmaktadır. Modelin performansını iyileştirmek ve daha yüksek tanı doğruluğu elde etmek amacıyla EfficientNet mimarisine çeşitli dikkat mekanizmaları entegre edilerek performansları incelenmiş ve patolojlara tanı koymada destek olacak etkin bir sistem geliştirilmesi hedeflenmiştir.

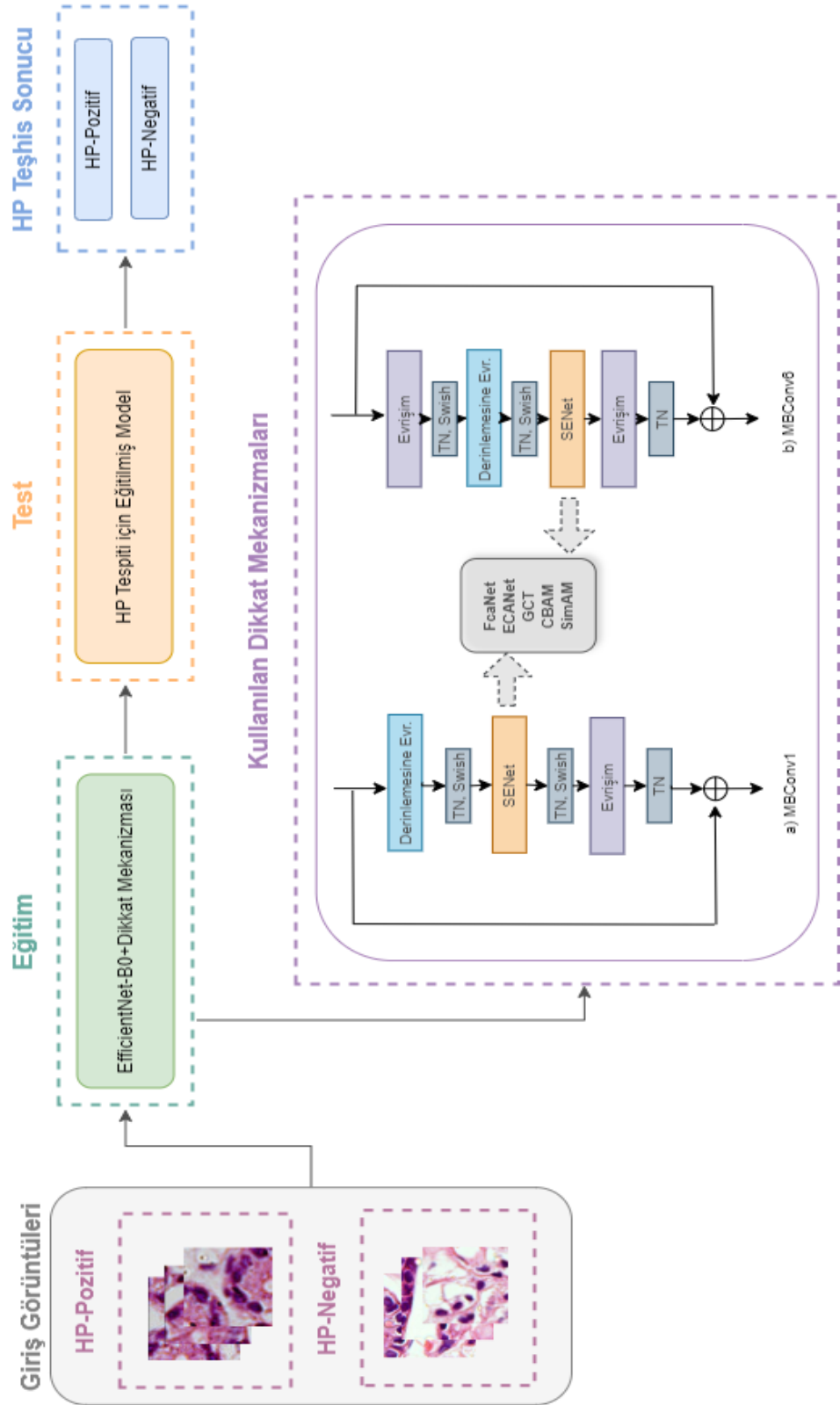
5.4.1. Önerilen Dikkat Mekanizmalı Derin Öğrenme Mimarisi

Bu çalışmada EfficientNet temel varyantı olan EfficientNet-B0 mimarisi kullanılmıştır. Bu mimarinin yapısı detaylı olarak Bölüm 2.5.9'da açıklanmıştır. EfficientNet-B0 mimarisiyle birlikte çeşitli dikkat mekanizmalarının performans analizi yapılmış ve en yüksek doğruluk elde edilen birleşim sunulmuştur.

Histopatolojik görüntüler kullanılarak HP'nin tanısı için CNN mimarisinin sınıflandırma görevlerindeki başarısından yararlanılmıştır. EfficientNet-B0 mimarisinde çeşitli dikkat mekanizmalarından yararlanarak görüntü sınıflandırma doğruluğunun artırılmasına odaklanılmıştır. Etkili ve hafif bir CNN mimarisi olarak bilinen EfficientNet-B0 bu amaç için seçilmiştir. EfficientNet-B0 mimarisini oluşturan MBConv blokları, Şekil 5.13'te gösterildiği gibi SENet bloğu içerir ve EfficientNet-B0 mimarisinin yapısı Bölüm 2 Tablo 2.2'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır. SENet bloğunun dezavantajlarını gidermek için, FcaNet, ECANet, GCT, CBAM ve SimAM gibi çeşitli dikkat mekanizmalarını EfficientNet-B0 mimarisine entegre ederek performans analizleri yapılmıştır. MBConv bloklarındaki her SENet bloğu, HP'yi tespit etme performansı incelenmek üzere yeni bir dikkat mekanizması ile değiştirilmiştir. Değiştirilen mimarilerin (EfficientNet-B0+FcaNet, EfficientNet-B0+ECANet, EfficientNet-B0+GCT, EfficientNet-B0+CBAM ve EfficientNet-B0+SimAM) teşhis performansları gözlemlenmiştir. Değiştirilen her mimari, DeepHP veri setinin eğitim verileri kullanılarak ayrı ayrı eğitilmiş ve ardından test verileri ile test edilmiştir. Bu çalışmada HP tespiti için uygulanan metodoloji Şekil 5.14'te özetlenmiştir.



Şekil 5.13. a) MBConv1 ve b) MBConv6 bloklarının yapısı.



Şekil 5.14. HP'nin teşhis metodolojisi.

5.4.2. Deneysel Kurulum

5.4.2.1. Kullanılan Veri Seti

Bu çalışmada, herkese açık DeepHP veri seti HP enfeksiyonunu teşhis etmek için kullanılmıştır. DeepHP veri seti, H&E boyalı mide biyopsi histopatolojik incelemelerinden elde edilen görüntülerden oluşmaktadır. Her bir yama 256x256 piksel boyutunda olmak üzere toplam 394,926 görüntü yaması içermektedir. Bu görüntüler arasında 283,921'i HP enfeksiyonu açısından negatifken, 111,005'i HP enfeksiyonu açısından pozitifdir.

Görüntüler, EfficientNet-B0 mimarisinin girdi gereksinimlerine uyacak şekilde 224x224 boyutuna yeniden boyutlandırılmıştır ve ardından deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Veri setinden rasgele bir şekilde, veri setinin %70'i eğitim için, %15'i doğrulama için ayrıldı ve kalan %15'i test için ayrılmıştır. Tablo 5.13, veri seti bölümü ve yama sayısı hakkında ayrıntılar sağlamaktadır.

Tablo 5.13. Deneysel çalışmalarda kullanılan DeepHP veri setinin dağılımı.

Sınıf	Eğitim	Doğrulama	Test	Toplam
Negatif HP	198.744	42.589	42.588	283.921
Pozitif HP	77.703	16.652	16.650	111.005
Toplam	276.447	59.241	59.238	394.926

5.4.2.2. Uygulama Detayları

Bu çalışmada, modeller TensorFlow kütüphanesi ve Keras paketi kullanılarak, Python dilinde kodlanmıştır. Deneyler, Linux 20.04.4 LTS işletim sistemine sahip yüksek performanslı bir bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. Bu bilgisayarda 3,60 GHz hızında Intel Core i7-7820X CPU, 64 GB DDR4 RAM ve NVIDIA Quadro RTX 8000 GPU donanımları bulunmaktadır. Giriş görüntüleri, EfficientNet-B0 mimarisiyle uyumlu olması için 224x224 piksele yeniden boyutlandırılmıştır. Her iterasyon sırasında, 32 rastgele seçilmiş örnek işlenmiştir. Öğrenme oranı 0.001 olan Adam optimizasyon algoritması, model parametrelerini güncellemek için kullanılmıştır. Eğitim, önceden eğitilmiş ağırlıklar kullanılmadan sıfırdan eğitilen tüm modeller için 20 iterasyondur.

Veri setindeki her sınıf için yeterli sayıda yama olması nedeniyle, veri artırmaya ihtiyaç duyulmamıştır. Her modele ait parametre sayısı Tablo 5.14'te gösterilmektedir.

Tablo 5.14. Modellerin parametre sayıları.

Model	Parametre Sayısı (Milyon, M)
EfficientNet-B0	5.3 M
EfficientNet-B0+GCT	3.4 M
EfficientNet-B0+ECA	3.4 M
EfficientNet-B0+FCA	4.3 M
EfficientNet-B0+CBAM	18.5 M
EfficientNet-B0+SimAM	4.3 M

Çalışmada geliştirilen modellerin sınıflandırma performanslarını değerlendirmek amacıyla doğruluk, kesinlik, özgüllük, duyarlılık, F1-Skor ve Matthews korelasyon katsayısı (MCC) kullanılmıştır. Gerçek değer ve tahmin edilen değer arasındaki bir korelasyon katsayısı olan MCC'nin aralığı +1 ve -1 arasındadır. +1 olduğunda tahminin iyi olduğunun, 0 olduğunda ortalama rasgele tahmin olduğunun ve -1 olduğunda ise kötü tahminin göstergesidir. Denklem 5.4'te MCC'nin nasıl hesaplandığını gösteren formülasyon verilmiştir.

$$MCC = \frac{(TP \times TN - FP \times FN)}{\sqrt{(TP + FP) \times (TP + FN) \times (TN + FN) \times (TN + FN)}} \quad (5.4)$$

5.4.3. Deneysel Çalışmalar ve Bulgular

Bu bölüm, herkese açık DeepHP veri setinden alınan histopatolojik görüntü yamaları kullanılarak HP'yi tespit etmek üzere eğitilen modellerden elde edilen deneysel sonuçları sunmaktadır. HP'nin teşhisinde kullanılan EfficientNet-B0, EfficientNet-B0+FcaNet, EfficientNet-B0+ECANet, EfficientNet-B0+GCT, EfficientNet-B0+CBAM ve EfficientNet-B0+SimAM modelleri eşit koşullar altında eğitilmiştir. Eğitim ve test için her modelde aynı eğitim, doğrulama ve test verileri kullanılmıştır. Bu modellerin eğitim, doğrulama ve test doğrulukları Tablo 5.15'te gösterilmiştir.

Tablo 5.15. EfficientNet-B0 ile entegre edilen dikkat mekanizmalarının eğitim, doğrulama ve test doğrulukları.

Model	Eğitim Doğruluğu	Doğrulama Doğruluğu	Test Doğruluğu
EfficientNet-B0	0.99901	0.98695	0.98592
EfficientNet-B0+GCT	0.99931	0.99320	0.99372
EfficientNet-B0+ECA	0.99855	0.99537	0.99494
EfficientNet-B0+FCA	0.99872	0.99843	0.99835
EfficientNet-B0+CBAM	0.99632	0.98351	0.98413
EfficientNet-B0+SimAM	0.99872	0.99224	0.99230

Modellerin performansı, DeepHP veri setinin tanıtıldığı temel çalışma olan [252] numaralı referansta elde edilen en iyi sonuçla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu temel çalışmada, HP tespiti transfer öğrenme ve ince ayar yaklaşımları kullanılarak analiz edilmiştir ve VGG16 ince ayar yaklaşımı ile 0,98'lik en yüksek doğruluğa ulaşmıştır.

Mevcut çalışmada, temel çalışmada [252] elde edilen doğruluğu aşmak için farklı dikkat mekanizmalarını içeren EfficientNet-B0 mimarisi kullanılarak elde edilen karşılaştırmalı sonuçlar Tablo 5.16'da sunulmaktadır. En iyi değerler koyu olarak vurgulanmıştır. Bulgular, en yüksek test doğruluğunun, kanal tabanlı dikkati artıran EfficientNet-B0 ve FCA kombinasyonu ile elde edildiğini göstermektedir. Bu kombinasyon, temel çalışmadaki VGG16 sonuçlarını geride bırakmıştır. Ayrıca, 1'e yakın olan yüksek MCC değeri, tahmin doğruluğunu doğrulamaktadır.

Tablo 5.16. Çeşitli dikkat mekanizmaları entegre edilen EfficientNet-B0 mimarilerinin test verisi üzerinde diğer performans metriklerinin karşılaştırılması.

Model	Doğruluk	Kesinlik	Hassasiyet	Özgüllük	F1-Skor	MCC
VGG16 [252]	0.98	0.94	0.99	0.98	0.96	0.95
EfficientNet-B0	0.98592	0.98899	0.96060	0.99582	0.97459	0.9651
EfficientNet-B0+GCT	0.99372	0.99279	0.98480	0.99721	0.98878	0.9844
EfficientNet-B0+ECA	0.99494	0.99982	0.98216	0.99993	0.99091	0.9875
EfficientNet-B0+SimAM	0.99230	0.97529	0.99790	0.99011	0.98646	0.9812
EfficientNet-B0+CBAM	0.98413	0.99359	0.94413	0.99760	0.97113	0.9607
EfficientNet-B0+FCA	0.99835	0.99557	0.99856	0.99826	0.99706	0.9958

VGG16 mimarisi yaklaşık 140 milyon parametre içerirken, EfficientNet-B0 ve dikkat mekanizmalarına sahip kombinasyonları Tablo 5.14'te gösterildiği gibi önemli ölçüde daha az parametreye sahiptir. Dolayısıyla, önerilen mimariler azaltılmış parametre sayısı nedeniyle daha uygun maliyetlidir. Bu mimariler, veri setinde herhangi bir değişiklik yapılmadan doğrudan eğitilebilen ve önceden eğitilmiş ağırlıklara ihtiyaç duymayan uçtan uca sistemlerdir ve HP'yi verimli bir şekilde teşhis edebilmektedir.

Özetle, HP'nin teşhis edilmesi için önerilen EfficientNet-B0 mimarisi ile dikkat mekanizmalarının birlikte kullanılan versiyonları görüntüdeki önemli temsillerin öğreniminde yüksek performans göstermiştir. Dikkat mekanizmalarının görüntüdeki özellikleri vurgulamadaki katkısı açıktır. Doğruluk metriğine ek olarak diğer metrikler incelendiğinde kesinlik değerinde en yüksek değeri 0.99982 ile ve özgüllük değerinde en yüksek değeri 0.99993 ile EfficientNet-B0+ECA kombinasyonu elde etmiştir. F1-Skor metriği model performansını değerlendirme önemli bir metriktir ve 0.99706 değeriyle en yüksek değere EfficientNet-B0+FCA kombinasyonu ile ulaşılmıştır. Ek olarak, Tablo 5.17, farklı dikkat mekanizmalarıyla birleştirilen EfficientNet-B0 mimarisinin kombinasyonları için karışıklık matrislerini sunmaktadır. Sonuçlar, EfficientNet-B0+FCA sisteminin, kanal ve uzamsal dikkati geliştirmek için kullanılan GCT, ECA, CBAM ve SimAM gibi diğer dikkat mekanizmalarıyla karşılaştırıldığında en düşük toplam yanlış oranına sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, EfficientNet-B0+FCA sistemi, gerçek dünya değerlendirmelerinde önemli bir faktör olan yanlış pozitiflerin sayısını en aza indirmede başarılıdır.

Tablo 5.17. Performans analizi yapılan modellerin karışıklık matrisleri.

EfficientNet-B0 (Doğruluk: 0.98592)				EfficientNet-B0+GCT (Doğruluk: 0.99372)			
Gerçek Sınıf	Negatif	42410	178	Gerçek Sınıf	Negatif	42469	119
	Pozitif	656	15994		Pozitif	253	16397
	Negatif	Pozitif			Negatif	Pozitif	
	Tahmini Sınıf				Tahmini Sınıf		
EfficientNet-B0+ECA (Doğruluk: 0.99494)				EfficientNet-B0+FCA (Doğruluk: 0.99835)			
Gerçek Sınıf	Negatif	42585	3	Gerçek Sınıf	Negatif	42514	74
	Pozitif	297	16353		Pozitif	24	16626
	Negatif	Pozitif			Negatif	Pozitif	
	Tahmini Sınıf				Tahmini Sınıf		
EfficientNet-B0+SimAM (Doğruluk: 0.99230)				EfficientNet-B0+CBAM (Doğruluk: 0.98413)			
Gerçek Sınıf	Negatif	42569	19	Gerçek Sınıf	Negatif	42486	102
	Pozitif	135	16515		Pozitif	838	15812
	Negatif	Pozitif			Negatif	Pozitif	
	Tahmini Sınıf				Tahmini Sınıf		

5.4.4. Değerlendirme

Mide kanseri dünyada yaygın kanserler arasındadır. HP, mide kanserinin yaygın sebeplerinden biridir. HP'nin erken teşhisi hastanın tedavi planlamasını ve hayatta kalma süresini doğrudan etkilemektedir. Patologlar tarafından koyulan teşhis, insan eliyle manuel olarak yapıldığı için hataya meyilli, subjektif ve patoloğun mesleki bilgisine dayanmaktadır. Bu çalışmada HP'nin teşhisi için hızlı ve doğru tanı koyan bir CAD sisteminin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Derin öğrenme modelinin önemli özelliklere yönelmesini sağlamak ve özellik çıkarma yeteneğini artırmak için dikkat mekanizmaları derin modele entegre edilerek performansları incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda HP'nin teşhisi için EfficientNet-B0+FCA, EfficientNet-B0+ECA, EfficientNet-B0+GCT, EfficientNet-B0+CBAM ve EfficientNet-B0+SimAM mimarilerinden en iyi performans gösterenin EfficientNet-B0+FCA birleşiminin olduğu görülmüştür. Bu

birleşim ile HP'nin tanısında, test doğruluğunda 0.99835'e ulaşarak tıbbi anlamda anlamlı bir sonuç alınmıştır.



6. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Tartışma ve Sonuç

Bu tez çalışmasında histopatoloji görüntüleri kullanılarak çeşitli sınıflandırma görevlerini yerini getirmek için derin öğrenme tabanlı hafif ve etkin modeller geliştirilmiştir. Ele alınan problemler ve bu problemlere yönelik geliştirilen yöntemler ile medikal alana katkı sağlanması amaçlanmıştır. Medikal alanda geliştirilmeye açık bir alan tespit edilmiş ve bu doğrultuda güncel yöntemler ile çözüm üretilmiştir. Histopatoloji görüntü analizinde önerilen yöntemlerin, tıbbi açıdan anlamlı ve yardımcı sistem olarak büyük potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

Tez kapsamında üç farklı organa ait histopatolojik görüntü analizi yapılmıştır. Her organ doğası gereği kendine özgü histopatolojik karakteristiklere sahiptir. Bu karakteristik özellikleri öğrenmek amacıyla derin öğrenme modellerinde daha iyi özellik çıkarımını mümkün kılan yöntemler önerilmiştir. Ayrıca önerilen yöntemlerde hesaplama süresi göz önünde bulundurularak daha az maliyetli hafif ağlar geliştirilmiştir. İlk olarak radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığının (RILD) teşhisi için hafif yapılı bir CNN model geliştirilmiştir. Bu çalışma literatürde RILD'nin teşhisinde derin öğrenme uygulayan ilk çalışma olması sebebiyle öneme sahiptir. Kullanılan özel RILD veri seti üzerinde derin öğrenme ile karaciğerde oluşan hasarların tespiti başarıyla gerçekleştirilmiştir. Önerilen sistemde GAP'ın özellik çıkarımında sağladığı avantajdan yararlanılmıştır. Ayrıca havuzlama katmanının etkisiyle parametre sayısı azaltılmış ve daha düşük maliyetli hafif bir model oluşturulmuştur. Hafif model, karaciğer hasarının tespitinde güncel CNN mimarilerine (Resnet-50, AlexNet, Vgg16 ve GoogleNet) kıyasla daha yüksek doğruluk elde etmiştir. İkili sınıflandırmada, sağlıklı ve hasarlı doku ayırımında %100 doğruluk elde etmesi tıbbi açıdan öneme sahiptir. Çoklu sınıflandırmada

hasarların ayrı ayrı tespitinde ise %87.57 doğruluk elde ederek doktorlara yardımcı bir sistem olarak sunulmaktadır. Bu çalışmadaki sınırlamalardan birisi veri setinde bazı sınıflardaki örnek sayısının yetersiz olmasıdır. Bu durum modelin az sayıda olan sınıfı öğrenmesini olumsuz etkilemiştir. Ayrıca dokuya özgü olarak hasar tiplerinin görsel olarak birbirine çok benzer olması modelin ayırt etmesini zorlaştırmıştır. Diğer sınırlama ise veri setindeki toplam örnek sayısının yetersiz olmasıdır. Veri artırma ile bu problemler elimine edilmeye çalışılmıştır. Veri etiketleme kısmında etiketlerin hasarlı doku dışında farklı dokuları içermesi de model doğruluğunu düşürebilmektedir.

Tez çalışmasında yer alan diğer uygulama prostat kanserinin tespiti ve derecelendirilmesidir. Prostat kanseri histopatoloji görüntüsünde, manuel olarak kanser tespitinin yapılması ve baskın desenlerin belirlenerek kanser ciddiyetinin belirlenmesi yani derecelendirilmesi zordur. Prostat kanserinin derecelendirilmesi çok sınıflı bir problemdir. Çalışmada yer alan DiagSet veri setinde 2-sınıf sınıflandırmaya ek olarak 8-sınıf sınıflandırma ve 4-sınıf sınıflandırma görevleri gerçekleştirilmiştir. Prostat kanserinin tanısında çok sınıflı problemlerde, özellikle 8-sınıf sınıflandırma, yüksek başarı elde edilmiştir. Literatürde çok sınıflı problemlerde başarımın düşük olması sebebiyle daha iyi performans elde etmek için CNN modelin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan CNN modeli geliştirmek amacıyla son yıllarda sıklıkla kullanılan dikkat mekanizmaları ele alınmıştır. Prostat kanserine özgü histopatolojik karakteristiklerin doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlamak için EfficientNet-B4 mimarisinde kanal dikkati ECA bloğu ile geliştirilerek yeni bir model önerilmiştir. Yeni model 'Eff4-Attn' olarak adlandırılmıştır. Eff4-Attn mimarisi tüm görüntüyü işlemek yerine önemli bölgelere odaklanılmasını sağlayarak hesaplama maliyetini düşürmektedir. Prostat derecelendirmesinde elde edilen sonuçlara dayalı olarak Gleason skorlarının hesaplanmasında dikkat mekanizmalarının etkisi oldukça açıktır. Önemli özelliklerin öğrenilmesinde modelin yeteneğini geliştirmiştir. Ayrıca, farklı büyütme oranlarında (5x, 10x, 20x ve 40x) veri kümesindeki sınıflardaki veri dağılımının performans üzerindeki etkisi incelenmiştir ve belirli oranlarda ayrılan verilerde daha verimli sonuçlar elde edilmiştir. Yaklaşık 14 milyon eğitilebilir parametreye sahip olan Eff4-Attn mimarisi, 40x büyütme oranında en iyi sonuçlara ulaşmıştır. 8-sınıf, 4-sınıf ve 2-sınıf sınıflandırma görevlerinde sırasıyla %93.32, %94.86 ve %96.18 test doğruluğu elde ederek prostat kanserini tespit etmedeki başarısı ile CAD sistemlerinde kanser tanısında doktorlara

zaman kazandırma potansiyeline sahiptir. Ayrıca uzman patoloğ/doktor eksikliğini gideren bir sistem olması sayesinde iş yükünü hafifletmekte umut vadetmektedir. Prostat kanseri çalışmasında yer alan sınırlamalar büyük veri setine rağmen sınıf dengesizliği ve büyük veriyi işlemedeki donanım eksikliğidir.

Tez çalışmasında ele alınan bir diğer problem ise histopatolojik görüntüde mide kanserinin önemli sebeplerinden biri olan *Helicobacter pylori*'nin teşhis edilmesidir. Bu uygulamada *Helicobacter pylori*'nin varlığı ya da yokluğunun tespit edildiği ikili sınıflandırma üzerine odaklanılmıştır. Bu amaçla açık veri seti olan DeepHP veri seti kullanılmıştır. DeepHP veri seti kullanarak CNN modellerin eğitimi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada veri seti üzerinde EfficientNet-B0 mimarisi temel alınarak farklı dikkat mekanizmalarının performans analizi yapılmıştır. EfficientNet-B0+FCA, EfficientNet-B0+ECA, EfficientNet-B0+GCT, EfficientNet-B0+CBAM ve EfficientNet-B0+SimAM birleşimlerinin *Helicobacter pylori*'nin teşhisinde mimarilerin doğrulukları ve diğer performans metrikleri incelenmiştir. Herkese açık histopatolojik mide görüntülerini içeren DeepHP veri seti üzerinde en iyi sonuç EfficientNet-B0+FCA mimarisiyle alınmıştır. Bu birleşim 0.99835 test doğruluğu elde ederek literatürde aynı veri setiyle alınan en iyi doğruluk değerini geçmiştir. Bu sonuç tıbbi anlamda önemlidir ve teşhis için kullanılabilecek CAD sisteminde umut vadedicidir.

Özetle, bu tez kapsamında radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığı, prostat kanseri ve mide kanseri sebeplerinden *Helicobacter pylori*'nin histopatolojik görüntü analizinde derin öğrenme ile teşhisine dayalı CAD sistemleri geliştirilmiştir. Alınan sonuçlar tıbbi olarak anlamlıdır ve erken teşhiste doktorlara yardımcıdır. Ayrıca optimum tedavilerin seçilmesinde yönlendirme yaparak tedavi planlamasına katkı sağlayabilmektedir.

6.2. Öneriler

Tez kapsamındaki uygulamalar değerlendirildiğinde derin öğrenme ile etkin sonuçlar alabilmek için yapılabilecekler açık bir araştırma alanıdır. Özellikle tıbbi veri üzerinde çalışıldığında erken teşhis sistemleri gibi önemli sistemlerde etkin, hızlı, güvenilir ve az maliyetli sonuç almak hayati derecede önemlidir. Dolayısıyla daha doğru sonuç alan modeller geliştirmek için veri kalitesi, veri seti büyüklüğü, kullanılan görüntü işleme yöntemleri, modellerin koşulduğu donanım özellikleri önemli faktörlerdir.

Verinin kalitesi veya kullanılabilirliği derin öğrenme modellerinin doğruluğunu etkileyen önemli koşullardan biridir. Verinin doğasına ve özelliklerine uygun tasarımlar yapılabilmesi için veri ön-işlemeye yönelik verimli yöntemlere ihtiyaç vardır. Farklı veri-ön işleme teknikleri kullanılarak veri üzerindeki endişeler giderilebilir.

Modelleri eğitmek ve bilinmeyen verileri tahmin etmek için derin öğrenme büyük veri kümelerine ihtiyaç duyar. Az sayıda veri kümesinin mevcut olduğu durumlarda özellikle medikal verilerde veriyi öğrenmek zordur. Son yıllarda yetersiz veri durumu için çözümler geliştirilmiştir. Veri artırma yöntemleri bu konuda ilk çözüm seçeneğidir. Veri artırmak için geliştirilen derin öğrenme yöntemlerinden Üretken Çekişmeli Ağlar (GAN), Varyasyonel Otokodlayıcılar (VAE) ve difüzyon modeller veri artırımı için kullanılarak model doğruluğu artırılabilir. Verinin az olduğu durumlarda denetimli öğrenme yerine yarı denetimli veya denetimsiz öğrenme kullanmak diğer öneridir. Ayrıca transfer öğrenme teknikleri kullanılarak sınırlı sayıda etiketli görüntü üzerinde daha verimli sonuç alınabilir.

Derin öğrenme modellerinde doğruluk artırmak için son zamanlarda topluluk öğrenme sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak bu durumlarda problemin karmaşıklığına bağlı olarak işlenecek veri miktarı artmakta ve daha uzun eğitim süreleri gerektirmektedir. Donanımına bağlılığı azaltacak, derin öğrenme modelleri geliştirilerek hızın artırılması farklı bir araştırma konusu olabilir.

Sınıf dengesizliği öğrenme sürecini etkileyen başka bir problemdir. Genellikle çoğunluk sınıfın örneklerine doğru önyargı (bias) olduğundan derin model örnek sayısı az olan sınıfları iyi bir şekilde öğrenemez. Dolayısıyla özellikle az olan sınıfı artırarak veri seti sınıf dağılımı dengeli hale getirecek çözüm yöntemleri araştırılabilir.

Son zamanlarda kullanılmaya başlanan transformer mimarileri ile histopatoloji görüntülerinde etkin sonuç almak için kullanılabilir. Ayrıca ağ optimizasyonu ile parametreler optimize edilerek doğruluk üzerinde katkı sağlanabilir.

KAYNAKÇA

- [1] Serte, S., A. Serener, and F. Al-Turjman, 2022. “Deep learning in medical imaging: A brief review,” **Transactions on Emerging Telecommunications Technologies**, **33**, no. 10, pp. 1–14.
- [2] Zhou, S. K., H. Greenspan, C. Davatzikos, J. S. Duncan, B. Van Ginneken, A. Madabhushi, J. L. Prince, D. Rueckert, and R. M. Summers, 2021. “A Review of Deep Learning in Medical Imaging: Imaging Traits, Technology Trends, Case Studies with Progress Highlights, and Future Promises,” **Proceedings of the IEEE**, **109**, no. 5, pp. 820–838.
- [3] de Matos, J., S. T. M. Ataky, A. de S. Britto, L. E. S. de Oliveira, and A. L. Koerich, 2021. “Machine learning methods for histopathological image analysis: A review,” **Electronics (Switzerland)**, **10**, no. 5, pp. 1–42.
- [4] Al-Thelaya, K., N. U. Gilal, M. Alzubaidi, F. Majeed, M. Agus, J. Schneider, and M. Househ, 2023. “Applications of discriminative and deep learning feature extraction methods for whole slide image analysis: A survey,” **J Pathol Inform**, **14**, no. July, p. 100335.
- [5] Jahn, S. W., M. Plass, and F. Moinfar, 2020. “Digital pathology: Advantages, limitations and emerging perspectives,” **J Clin Med**, **9**, no. 11, pp. 1–17.
- [6] Lézoray, O., M. Gurcan, A. Can, and J. C. Olivo-Marin, 2011. “Special issue on whole slide microscopic image processing,” **Computerized Medical Imaging and Graphics**, **35**, no. 7–8, pp. 493–495.
- [7] Liu, Y. and L. Pantanowitz, 2019. “Digital pathology: Review of current opportunities and challenges for oral pathologists,” **Journal of Oral Pathology and Medicine**, **48**, no. 4, pp. 263–269.
- [8] Madabhushi, A. and G. Lee, 2016. “Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities,” **Med Image Anal**, **33**, pp. 170–175.

- [9] Angel Arul Jothi, J. and V. Mary Anita Rajam, 2017. “A survey on automated cancer diagnosis from histopathology images,” **Artif Intell Rev**, **48**, no. 1, pp. 31–81.
- [10] Esteva, A., K. Chou, S. Yeung, N. Naik, A. Madani, A. Mottaghi, Y. Liu, E. Topol, J. Dean, and R. Socher, 2021. “Deep learning-enabled medical computer vision,” **NPJ Digit Med**, **4**, no. 1, pp. 1–9.
- [11] Mosquera-Lopez, C., S. Agaian, A. Velez-Hoyos, and I. Thompson, 2015. “Computer-Aided Prostate Cancer Diagnosis from Digitized Histopathology: A Review on Texture-Based Systems,” **IEEE Rev Biomed Eng**, **8**, pp. 98–113.
- [12] Jing, Y., C. Li, T. Du, T. Jiang, H. Sun, J. Yang, L. Shi, M. Gao, M. Grzegorzec, and X. Li, 2023. “A comprehensive survey of intestine histopathological image analysis using machine vision approaches,” **Comput Biol Med**, **165**, no. August, p. 107388.
- [13] Hu, W., X. Li, C. Li, R. Li, T. Jiang, H. Sun, X. Huang, M. Grzegorzec, and X. Li, 2023. “A state-of-the-art survey of artificial neural networks for Whole-slide Image analysis: From popular Convolutional Neural Networks to potential visual transformers,” **Comput Biol Med**, **161**, no. April, p. 107034.
- [14] Bera, K., K. A. Schalper, D. L. Rimm, V. Velcheti, and A. Madabhushi, 2019. “Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology,” **Nat Rev Clin Oncol**, **16**, no. 11, pp. 703–715.
- [15] Wu, Y., M. Cheng, S. Huang, Z. Pei, Y. Zuo, J. Liu, K. Yang, Q. Zhu, J. Zhang, H. Hong, D. Zhang, K. Huang, L. Cheng, and W. Shao, 2022. “Recent Advances of Deep Learning for Computational Histopathology: Principles and Applications,” **Cancers (Basel)**, **14**, no. 5.
- [16] Lee, C. H. and H. J. Yoon, 2017. “Medical big data: Promise and challenges,” **Kidney Res Clin Pract**, **36**, no. 1, pp. 3–11.
- [17] Chen, M., S. Mao, and Y. Liu, 2014. “Big data: A survey,” **Mobile Networks and Applications**, **19**, no. 2, pp. 171–209.

- [18] Schaekermann, M., G. Beaton, M. Habib, L. I. M. Andrew, K. Larson, and L. A. W. Edith, 2019. "Understanding expert disagreement in medical data analysis through structured adjudication," **Proc ACM Hum Comput Interact**, **3**, no. CSCW.
- [19] Chen, M., Y. Hao, K. Hwang, L. Wang, and L. Wang, 2017. "Disease Prediction by Machine Learning over Big Data from Healthcare Communities," **IEEE Access**, **5**, pp. 8869–8879.
- [20] Muhammad, S., A. Muhammad, M. Adnan, Q. Muhammad, A. Majdi, and M. K. Khan, 2018. "Medical image analysis using convolutional neural networks a review," **J Med Syst**, **42**, no. 11, pp. 1–13.
- [21] Ker, J., L. Wang, J. Rao, and T. Lim, 2017. "Deep Learning Applications in Medical Image Analysis," **IEEE Access**, **6**, pp. 9375–9379.
- [22] Bushberg, J. T., J. A. Seibert, E. M. Leidholdt, J. M. Boone, and E. J. Goldschmidt, 2003. "The Essential Physics of Medical Imaging," **Med Phys**, **30**, no. 7, pp. 1936–1936.
- [23] Webb, A., 2002. *Introduction to biomedical imaging*. 2002.
- [24] Mazonakis, M. and J. Damilakis, 2016. "Computed tomography: What and how does it measure?," **Eur J Radiol**, **85**, no. 8, pp. 1499–1504.
- [25] Seletchi, E. D. and O. G. Dului, 2007. "Image processing and data analysis in computed tomography," **Romanian Journal Of Physics**, **52**, no. 5–7, pp. 667–675. Accessed: Feb. 22, 2024. [Online]. Available: https://rjp.nipne.ro/2007_52_5-6/0667_0677.pdf
- [26] Kulikowski, C. A., 1997. "Medical imaging informatics: challenges of definition and integration.," 1997.
- [27] Lakkaraju, A. and R. K. P. Vijay, 2011. "MRI of the Musculoskeletal System," 2011.

- [28] Markl, M., A. Frydrychowicz, S. Kozerke, M. Hope, and O. Wieben, 2012. “4D flow MRI,” **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, **36**, no. 5, pp. 1015–1036.
- [29] Panayides, A. S., A. Amini, N. D. Filipovic, A. Sharma, S. A. Tsaftaris, A. Young, D. Foran, N. Do, S. Golemati, T. Kurc, K. Huang, K. S. Nikita, B. P. Veasey, M. Zervakis, J. H. Saltz, *et al.*, 2020. “AI in Medical Imaging Informatics: Current Challenges and Future Directions,” **IEEE J Biomed Health Inform**, **24**, no. 7, pp. 1837–1857.
- [30] Brixtel, R., S. Bougleux, O. Lezoray, Y. Caillot, B. Lemoine, M. Fontaine, D. Nebati, and A. Renouf, 2022. “Whole Slide Image Quality in Digital Pathology: Review and Perspectives,” **IEEE Access**, **10**, no. November, pp. 131005–131035.
- [31] Weinstein, R. S., 1986. “Prospects for telepathology,” **Hum Pathol**, **17**, no. 5, pp. 433–434.
- [32] Ho, J., A. V. Parwani, D. M. Jukic, Y. Yagi, L. Anthony, and J. R. Gilbertson, 2006. “Use of whole slide imaging in surgical pathology quality assurance: design and pilot validation studies,” **Hum Pathol**, **37**, no. 3, pp. 322–331.
- [33] Weinstein, R. S., A. R. Graham, L. C. Richter, G. P. Barker, E. A. Krupinski, A. M. Lopez, K. A. Erps, A. K. Bhattacharyya, Y. Yagi, and J. R. Gilbertson, 2009. “Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: prospects for the future,” **Hum Pathol**, **40**, no. 8, pp. 1057–1069.
- [34] McCann, M. T., J. A. Ozolek, C. A. Castro, B. Parvin, and J. Kovačević, 2015. “Automated Histology Analysis: Opportunities for signal processing,” **IEEE Signal Process Mag**, **32**, no. 1, pp. 78–87.
- [35] BenTaieb, A. and G. Hamarneh, 2019. “Deep Learning Models for Digital Pathology,” **arXiv preprint arXiv:1910.12329**. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1910.12329>
- [36] Gurcan, M. N., L. E. Boucheron, A. Can, A. Madabhushi, N. M. Rajpoot, and B. Yener, 2009. “Histopathological Image Analysis: A Review,” **IEEE Rev Biomed Eng**, **2**, pp. 147–171.

- [37] Kovach, A. E., 2008. “Rubin’s Pathology, Clinicopathologic Foundations of Medicine,” **American Journal of Surgical Pathology**, **32**, no. 9, p. 1427.
- [38] Velez, N., D. Jukic, and J. Ho, 2008. “Evaluation of 2 whole-slide imaging applications in dermatopathology,” **Hum Pathol**, **39**, no. 9, pp. 1341–1349.
- [39] Velez, N., D. Jukic, and J. Ho, 2008. “Evaluation of 2 whole-slide imaging applications in dermatopathology,” **Hum Pathol**, **39**, no. 9, pp. 1341–1349.
- [40] Huisman, A., A. Looijen, S. M. van den Brink, and P. J. van Diest, 2010. “Creation of a fully digital pathology slide archive by high-volume tissue slide scanning,” **Hum Pathol**, **41**, no. 5, pp. 751–757.
- [41] Fuchs, T. J. and J. M. Buhmann, 2011. “Computational pathology: Challenges and promises for tissue analysis,” **Computerized Medical Imaging and Graphics**, **35**, no. 7–8, pp. 515–530.
- [42] Nam, S., Y. Chong, C. K. Jung, T. Y. Kwak, J. Y. Lee, J. Park, M. J. Rho, and H. Go, 2020. “Introduction to digital pathology and computer-aided pathology,” **J Pathol Transl Med**, **54**, no. 2, pp. 125–134.
- [43] Barbieri, A. L., O. Fadare, L. Fan, H. Singh, and V. Parkash, 2018. “Challenges in communication from referring clinicians to pathologists in the electronic health record era,” **J Pathol Inform**, **9**, no. 1, pp. 18–19.
- [44] Louis, D. N., M. Feldman, A. B. Carter, A. S. Dighe, J. D. Pfeifer, L. Bry, J. S. Almeida, J. Saltz, J. Braun, J. E. Tomaszewski, J. R. Gilbertson, J. H. Sinard, G. K. Gerber, S. J. Galli, J. A. Golden, *et al.*, 2016. “Computational pathology: A path ahead,” **Arch Pathol Lab Med**, **140**, no. 1, pp. 41–50.
- [45] Abels, E., L. Pantanowitz, F. Aeffner, M. D. Zarella, J. van der Laak, M. M. Bui, V. N. P. Vemuri, A. V. Parwani, J. Gibbs, E. Agosto-Arroyo, A. H. Beck, and C. Kozlowski, 2019. “Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association,” **Journal of Pathology**, **249**, no. 3, pp. 286–294.

- [46] Cui, M. and D. Y. Zhang, 2021. "Artificial intelligence and computational pathology," **Laboratory Investigation**, **101**, no. 4, pp. 412–422.
- [47] Li, C., H. Chen, X. Li, N. Xu, Z. Hu, D. Xue, S. Qi, H. Ma, L. Zhang, and H. Sun, 2020. *A review for cervical histopathology image analysis using machine vision approaches*, **53**, no. 7. 2020.
- [48] Baker, M. J., E. Gazi, M. D. Brown, J. H. Shanks, N. W. Clarke, and P. Gardner, 2009. "Investigating FTIR based histopathology for the diagnosis of prostate cancer," **J Biophotonics**, **2**, no. 1–2, pp. 104–113.
- [49] Song, Z., S. Zou, W. Zhou, Y. Huang, L. Shao, J. Yuan, X. Gou, W. Jin, Z. Wang, X. Chen, X. Ding, J. Liu, C. Yu, C. Ku, C. Liu, *et al.*, 2020. "Clinically applicable histopathological diagnosis system for gastric cancer detection using deep learning," **Nat Commun**, **11**, no. 1, pp. 1–9.
- [50] Bayramoglu, N., J. Kannala, and J. Heikkila, 2016. "Deep learning for magnification independent breast cancer histopathology image classification," **Proceedings - International Conference on Pattern Recognition**, **0**, pp. 2440–2445.
- [51] Yang, H., J. Y. Kim, H. Kim, and S. P. Adhikari, 2020. "Guided Soft Attention Network for Classification of Breast Cancer Histopathology Images," **IEEE Trans Med Imaging**, **39**, no. 5, pp. 1306–1315.
- [52] Aksac, A., D. J. Demetrick, T. Ozyer, and R. Alhajj, 2019. "BreCaHAD: A dataset for breast cancer histopathological annotation and diagnosis," **BMC Res Notes**, **12**, no. 1, pp. 10–12.
- [53] Goggin, L. S., R. H. Eikelboom, and M. D. Atlas, 2007. "Clinical decision support systems and computer-aided diagnosis in otology," **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, **136**, no. 4 SUPPL., pp. 21–26.
- [54] Doi, K., 2007. "Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential," **Computerized Medical Imaging and Graphics**, **31**, no. 4–5, pp. 198–211.

- [55] Kiszka, K., J. Haduch, and M. Pasowicz, 2009. "Application of computer aided diagnosis (CAD) in clinical imaging. Presentation of the value and current directions in CAD development in various imaging techniques based on literature review," Jan. 01, 2009. Accessed: Mar. 05, 2024. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/20043591>
- [56] Mori, Y., S. Kudo, T. M. Berzin, M. Misawa, K. Takeda, Y. Hospital, B. I. Deaconess, Y. Mori, and Y. Hospital, 2017. "Computer-aided diagnosis for colonoscopy What can we expect of CAD in clinical Automated detection of colorectal polyps," **Endoscopy**, pp. 813–819.
- [57] Shiraishi, J., Q. Li, D. Appelbaum, and K. Doi, 2011. "Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging," **Semin Nucl Med**, **41**, no. 6, pp. 449–462.
- [58] Pallua, J. D., A. Brunner, B. Zelger, M. Schirmer, and J. Haybaeck, 2020. "The future of pathology is digital," **Pathol Res Pract**, **216**, no. 9, p. 153040.
- [59] Hanna, M. G., A. Parwani, and S. J. Sirintrapun, 2020. "Whole Slide Imaging: Technology and Applications," **Adv Anat Pathol**, **27**, no. 4, pp. 251–259.
- [60] Barisoni, L., K. J. Lafata, S. M. Hewitt, A. Madabhushi, and U. G. J. Balis, 2020. "Digital pathology and computational image analysis in nephropathology," **Nat Rev Nephrol**, **16**, no. 11, pp. 669–685.
- [61] Yao, X., 1999. "Evolving artificial neural networks," **Proceedings of the IEEE**, **87**, no. 9, pp. 1423–1447.
- [62] McCarthy, J., M. L. Minsky, N. Rochester, and C. E. Shannon, 2006. "A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence," **AI Mag**, **27**, no. 4, pp. 12–14. Accessed: Mar. 01, 2024. [Online]. Available: <https://ojs.aaai.org/aimagazine/index.php/aimagazine/article/view/1904>
- [63] Deng, L. and D. Yu, 2013. "Deep learning: Methods and applications," **Foundations and Trends in Signal Processing**, **7**, no. 3–4, pp. 197–387.
- [64] Lecun, Y., Y. Bengio, and G. Hinton, 2015. "Deep learning," 2015.

- [65] Abdel-Nabi, H., M. Ali, A. Awajan, M. Daoud, R. Alazrai, P. N. Suganthan, and T. Ali, 2023. *A comprehensive review of the deep learning-based tumor analysis approaches in histopathological images: segmentation, classification and multi-learning tasks*, **26**, no. 5. Springer US, 2023.
- [66] Komura, D. and S. Ishikawa, 2018. “Machine Learning Methods for Histopathological Image Analysis,” Jan. 01, 2018, *Elsevier*.
- [67] Marée, R., L. Rollus, B. Stévens, R. Hoyoux, G. Louppe, R. Vandaele, J. M. Begon, P. Kainz, P. Geurts, and L. Wehenkel, 2016. “Collaborative analysis of multi-gigapixel imaging data using Cytomine,” **Bioinformatics**, **32**, no. 9, pp. 1395–1401.
- [68] Nalisnik, M., M. Amgad, S. Lee, S. H. Halani, J. E. Velazquez Vega, D. J. Brat, D. A. Gutman, and L. A. D. Cooper, 2017. “Interactive phenotyping of large-scale histology imaging data with HistomicsML,” **Sci Rep**, **7**, no. 1, pp. 1–12.
- [69] Deng, J., W. Dong, R. Socher, L.-J. Li, Kai Li, and Li Fei-Fei, 2010. “ImageNet: A large-scale hierarchical image database,” Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), Mar. 2010, pp. 248–255.
- [70] Kieffer, B., M. Babaie, S. Kalra, and H. R. Tizhoosh, 2017. “Convolutional neural networks for histopathology image classification: Training vs. Using pre-trained networks,” in *Proceedings of the 7th International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications, IPTA 2017*, 2017, pp. 1–6.
- [71] Research, N., J. N. Weinstein, E. A. Collisson, G. B. Mills, K. R. Shaw, B. A. Ozenberger, K. Ellrott, I. Shmulevich, C. Sander, and J. M. Stuart, 2013. “Cancer Genome Atlas The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project.,” **Nat Genet**, **45**, no. 10, pp. 1113–1120. Accessed: May 31, 2024. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/ng.2764>.
- [72] Janowczyk, A. and A. Madabhushi, 2016. “Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases,” **J Pathol Inform**, **7**, no. 1, p. 29.

- [73] Shmatko, A., N. Ghaffari Laleh, M. Gerstung, and J. N. Kather, 2022. “Artificial intelligence in histopathology: enhancing cancer research and clinical oncology,” 2022.
- [74] Xie, Y., M. He, T. Ma, and W. Tian, 2022. “Optimal distributed parallel algorithms for deep learning framework Tensorflow,” **Applied Intelligence**, **52**, no. 4, pp. 3880–3900.
- [75] Ghaffar Nia, N., E. Kaplanoglu, and A. Nasab, 2023. “Evaluation of artificial intelligence techniques in disease diagnosis and prediction,” **Discover Artificial Intelligence**, **3**, no. 1.
- [76] Theodosiou, A. A. and R. C. Read, 2023. “Artificial intelligence, machine learning and deep learning: Potential resources for the infection clinician,” Oct. 01, 2023, *W.B. Saunders*.
- [77] Dastres, R. and M. Soori, 2021. “Artificial Neural Network Systems,” **International Journal of Imaging and Robotics (IJIR)**, **2021**, no. 2, pp. 13–25. Accessed: Jun. 19, 2024. [Online]. Available: www.ceserp.com/cp-jour
- [78] Mall, P. K., P. K. Singh, S. Srivastav, V. Narayan, M. Paprzycki, T. Jaworska, and M. Ganzha, 2023. “A comprehensive review of deep neural networks for medical image processing: Recent developments and future opportunities,” **Healthcare Analytics**, **4**, p. 100216.
- [79] Wolberg, W. H., W. N. Street, and O. L. Mangasarian, 1994. “Machine learning techniques to diagnose breast cancer from image-processed nuclear features of fine needle aspirates,” **Cancer Lett**, **77**, no. 2–3, pp. 163–171.
- [80] Anaya-Isaza, A., L. Mera-Jiménez, and M. Zequera-Diaz, 2021. “An overview of deep learning in medical imaging,” **Inform Med Unlocked**, **26**.
- [81] Jiang, J., P. Trundle, and J. Ren, 2010. “Medical image analysis with artificial neural networks,” **Computerized Medical Imaging and Graphics**, **34**, no. 8, pp. 617–631.

- [82] Taye, M. M., 2023. "Understanding of Machine Learning with Deep Learning : Architectures, Workflow, Applications and Future Directions," **Computers MDPI**, **12**, no. 91, pp. 1–26.
- [83] Wang, Q., Y. Ma, K. Zhao, and Y. Tian, 2022. "A Comprehensive Survey of Loss Functions in Machine Learning," **Annals of Data Science**, **9**, no. 2, pp. 187–212.
- [84] Ma, Y. De, Q. Liu, and Z. B. Qian, 2004. "Automated image segmentation using improved PCNN model based on cross-entropy," in *2004 International Symposium on Intelligent Multimedia, Video and Speech Processing, ISIMP 2004*, 2004, pp. 743–746.
- [85] Pihur, V., S. Datta, and S. Datta, 2007. "Weighted rank aggregation of cluster validation measures: A Monte Carlo cross-entropy approach," **Bioinformatics**, **23**, no. 13, pp. 1607–1615.
- [86] Sudre, C. H., W. Li, T. Vercauteren, S. Ourselin, and M. Jorge Cardoso, 2017. "Generalised dice overlap as a deep learning loss function for highly unbalanced segmentations," in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, Springer Verlag, 2017, pp. 240–248.
- [87] Zhao, R., B. Qian, X. Zhang, Y. Li, R. Wei, Y. Liu, and Y. Pan, 2020. "Rethinking dice loss for medical image segmentation," in *Proceedings - IEEE International Conference on Data Mining, ICDM*, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., Nov. 2020, pp. 851–860.
- [88] Tversky, A., 1977. "Features of similarity.," **Psychol Rev**, **84**, no. 4, pp. 327–352.
- [89] Salehi, S. S. M., D. Erdogmus, and A. Gholipour, 2017. "Tversky loss function for image segmentation using 3D fully convolutional deep networks," in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, Springer Verlag, 2017, pp. 379–387.

- [90] Lin, T. Y., P. Goyal, R. Girshick, K. He, and P. Dollar, 2020. "Focal Loss for Dense Object Detection," **IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell**, **42**, no. 2, pp. 318–327.
- [91] Dubey, S. R., S. K. Singh, and B. B. Chaudhuri, 2022. "Activation functions in deep learning: A comprehensive survey and benchmark," **Neurocomputing**, **503**, pp. 92–108.
- [92] Alzubaidi, L., J. Zhang, A. J. Humaidi, A. Al-Dujaili, Y. Duan, O. Al-Shamma, J. Santamaría, M. A. Fadhel, M. Al-Amidie, and L. Farhan, 2021. "Review of deep learning: concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions," **J Big Data**, **8**, no. 1, pp. 1–74.
- [93] Clevert, D. A., T. Unterthiner, and S. Hochreiter, 2016. "Fast and accurate deep network learning by exponential linear units (ELUs)," in *4th International Conference on Learning Representations, ICLR 2016 - Conference Track Proceedings*, 2016.
- [94] Montesinos López, O. A., A. Montesinos López, and J. Crossa, 2022. *Multivariate Statistical Machine Learning Methods for Genomic Prediction*. 2022.
- [95] KILIÇARSLAN, S., K. ADEM, and M. ÇELİK, 2021. "An overview of the activation functions used in deep learning algorithms," **Journal of New Results in Science**, **10**, no. 3, pp. 75–88.
- [96] Puttagunta, M. and S. Ravi, 2021. "Medical image analysis based on deep learning approach," **Multimed Tools Appl**, **80**, no. 16, pp. 24365–24398.
- [97] Zaheer, R. and H. Shaziya, 2019. "A Study of the Optimization Algorithms in Deep Learning," **Proceedings of the 3rd International Conference on Inventive Systems and Control, ICISC 2019**, no. Icisc, pp. 536–539.
- [98] Shrestha, A. and A. Mahmood, 2019. "Review of deep learning algorithms and architectures," **IEEE Access**, **7**, pp. 53040–53065.
- [99] Krichen, M., 2023. "Convolutional Neural Networks: A Survey," **Computers**, **12**, no. 8, pp. 1–41.

- [100] Srinidhi, C. L., O. Ciga, and A. L. Martel, 2021. “Deep neural network models for computational histopathology: A survey,” **Med Image Anal**, **67**, p. 101813.
- [101] Sauter, D., G. Lodde, F. Nensa, D. Schadendorf, E. Livingstone, and M. Kukuk, 2023. “Deep learning in computational dermatopathology of melanoma: A technical systematic literature review,” 2023.
- [102] Alzubaidi, L., J. Bai, A. Al-Sabaawi, J. Santamaría, A. S. Albahri, B. S. N. Al-dabbagh, M. A. Fadhel, M. Manoufali, J. Zhang, A. H. Al-Timemy, Y. Duan, A. Abdullah, L. Farhan, Y. Lu, A. Gupta, *et al.*, 2023. “A survey on deep learning tools dealing with data scarcity: definitions, challenges, solutions, tips, and applications,” **J Big Data**, **10**, no. 1.
- [103] Sarker, I. H., 2021. “Deep Learning: A Comprehensive Overview on Techniques, Taxonomy, Applications and Research Directions,” Nov. 01, 2021, *Springer*.
- [104] Simonyan, K. and A. Zisserman, 2015. “Very deep convolutional networks for large-scale image recognition,” **3rd International Conference on Learning Representations, ICLR 2015 - Conference Track Proceedings**, pp. 1–14.
- [105] Szegedy, C., W. Liu, Y. Jia, P. Sermanet, S. Reed, D. Anguelov, D. Erhan, V. Vanhoucke, and A. Rabinovich, 2015. “Going deeper with convolutions,” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2015, pp. 1–9.
- [106] Szegedy, C., V. Vanhoucke, S. Ioffe, J. Shlens, and Z. Wojna, 2016. “Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision,” in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016, pp. 2818–2826.
- [107] He, K., X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, 2016. “Deep residual learning for image recognition,” in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016, pp. 770–778.

- [108] Howard, A. G., M. Zhu, B. Chen, D. Kalenichenko, W. Wang, T. Weyand, M. Andreetto, and H. Adam, 2017. “MobileNets: Efficient Convolutional Neural Networks for Mobile Vision Applications,” **arXiv preprint arXiv:1704.04861**.
- [109] Huang, G., Z. Liu, L. Van Der Maaten, and K. Q. Weinberger, 2017. “Densely connected convolutional networks,” in *Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017*, 2017, pp. 2261–2269.
- [110] Bagherzadeh, J. and H. Asil, 2019. “A review of various semi-supervised learning models with a deep learning and memory approach,” **Iran Journal of Computer Science**, **2**, no. 2, pp. 65–80.
- [111] Zheng, T., W. Chen, S. Li, H. Quan, M. Zou, S. Zheng, Y. Zhao, X. Gao, and X. Cui, 2023. “Learning how to detect: A deep reinforcement learning method for whole-slide melanoma histopathology images,” **Computerized Medical Imaging and Graphics**, **108**, p. 102275.
- [112] Santurkar, S., D. Tsipras, A. Ilyas, and A. Madry, 2018. “How does batch normalization help optimization?,” in *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2018, pp. 2483–2493.
- [113] Li, Z., B. Gong, and T. Yang, 2016. “Improved dropout for shallow and deep learning,” in *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2016, pp. 2531–2539.
- [114] Sarvamangala, D. R. and R. V. Kulkarni, 2022. “Convolutional neural networks in medical image understanding: a survey,” **Evol Intell**, **15**, no. 1, pp. 1–22.
- [115] LeCun, Y., L. Bottou, Y. Bengio, and P. Haffner, 1998. “Gradient-based learning applied to document recognition,” **Proceedings of the IEEE**, **86**, no. 11, pp. 2278–2323.
- [116] Krizhevsky, A., I. Sutskever, and G. E. Hinton, 2012. “ImageNet classification with deep convolutional neural networks,” **Adv Neural Inf Process Syst**, **25**.
- [117] Xu, B., N. Wang, T. Chen, and M. Li, 2015. “Empirical Evaluation of Rectified Activations in Convolutional Network”.

- [118] Deng, J., A. Berg, S. S. H. Su, A. Khosla, and L. Fei-Fei, “ILSVRC-2012,” ILSVRC-2012.
- [119] Zeiler, M. D. and R. Fergus, 2014. “Visualizing and understanding convolutional networks,” **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**, 8689 LNCS, no. PART 1, pp. 818–833.
- [120] Zhu, Y. and S. Newsam, 2017. “DenseNet for dense flow,” in *Proceedings - International Conference on Image Processing, ICIP*, IEEE Computer Society, Jul. 2017, pp. 790–794.
- [121] Sandler, M., A. Howard, M. Zhu, A. Zhmoginov, and L. C. Chen, 2018. “MobileNetV2: Inverted Residuals and Linear Bottlenecks,” in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2018, pp. 4510–4520.
- [122] Chollet, F., 2017. “Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions,” in *Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017*, 2017, pp. 1800–1807.
- [123] Tan, M. and Q. V Le, 2019. “EfficientNet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks,” in *36th International Conference on Machine Learning, ICML 2019*, 2019, pp. 10691–10700.
- [124] Hu, J., L. Shen, and G. Sun, 2018. “Squeeze-and-excitation networks,” **Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition**, pp. 7132–7141. [Online]. Available: http://openaccess.thecvf.com/content_cvpr_2018/html/Hu_Squeeze-and-Excitation_Networks_CVPR_2018_paper.html
- [125] 2018. “Searching for activation functions,” in *6th International Conference on Learning Representations, ICLR 2018 - Workshop Track Proceedings*, International Conference on Learning Representations, ICLR, 2018.

- [126] Kallipolitis, A., K. Revelos, and I. Maglogiannis, 2021. “Ensembling EfficientNets for the Classification and Interpretation of Histopathology Images,” **Algorithms** **2021**, Vol. 14, Page 278, 14, no. 10, p. 278.
- [127] Munien, C. and S. Viriri, 2021. “Classification of Hematoxylin and Eosin-Stained Breast Cancer Histology Microscopy Images Using Transfer Learning with EfficientNets,” **Comput Intell Neurosci**, **2021**, no. 1, p. 5580914.
- [128] Mohamed, H. and S. Md Nasir, 2015. “A Review on Evaluation Metrics for Data Classification Evaluations,” **International Journal of Data Mining & Knowledge Management Process**, **5**, no. 2, pp. 01–11.
- [129] Grandini, M., E. Bagli, and G. Visani, 2020. “Metrics for Multi-Class Classification: an Overview,” **arXiv preprint arXiv:2008.05756**.
- [130] Chan, L., M. Hosseini, C. Rowsell, K. Plataniotis, and S. Damaskinos, 2019. “HistoSegNet: Semantic segmentation of histological tissue type in whole slide images,” in *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, 2019, pp. 10661–10670.
- [131] Long, J., E. Shelhamer, and T. Darrell, 2015. “Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation,” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2015, pp. 3431–3440.
- [132] Ronneberger, O., P. Fischer, and T. Brox, 2015. “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*, Springer International Publishing, 2015, pp. 234–241.
- [133] He, K., G. Gkioxari, P. Dollár, and R. Girshick, 2017. “Mask r-cnn,” in *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, 2017, pp. 2961–2969.

- [134] Höfener, H., A. Homeyer, N. Weiss, J. Molin, C. F. Lundström, and H. K. Hahn, 2018. “Deep learning nuclei detection: A simple approach can deliver state-of-the-art results,” **Computerized Medical Imaging and Graphics**, **70**, pp. 43–52.
- [135] Shi, J., R. Wang, Y. Zheng, Z. Jiang, H. Zhang, and L. Yu, 2021. “Cervical cell classification with graph convolutional network,” **Comput Methods Programs Biomed**, **198**.
- [136] Ren, S., K. He, R. Girshick, and J. Sun, 2015. “Faster r-cnn: Towards real-time object detection with region proposal networks,” **Adv Neural Inf Process Syst**, **28**.
- [137] Redmon, J., S. Divvala, R. Girshick, and A. Farhadi, 2016. “You only look once: Unified, real-time object detection,” in *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016, pp. 779–788.
- [138] Liu, W., D. Anguelov, D. Erhan, C. Szegedy, S. Reed, C. Y. Fu, and A. C. Berg, 2016. “SSD: Single shot multibox detector,” **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**, **9905 LNCS**, pp. 21–37.
- [139] Lin, T., P. Goyal, R. Girshick, K. He, and P. Dollar, 2017. “Focal Loss for Dense Object Detection,” in *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, 2017, pp. 2980–2988.
- [140] Tan, M. and Q. Le, 2019. “EfficientNet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks,” in *International conference on machine learning*, PMLR, 2019, pp. 6105–6114.
- [141] Tabesh, A., M. Teverovskiy, H. Y. Pang, V. P. Kumar, D. Verbel, A. Kotsianti, and O. Saidi, 2007. “Multifeature prostate cancer diagnosis and gleason grading of histological images,” **IEEE Trans Med Imaging**, **26**, no. 10, pp. 1366–1378.
- [142] West, J., J. M. Fitzpatrick, M. Y. Wang, B. M. Dawant, C. R. Maurer, R. M. Kessler, R. J. Maciunas, C. Barillot, D. Lemoine, A. Collignon, F. Maes, P. Suetens, D. Vandermeulen, P. A. Van Den Elsen, S. Napel, *et al.*, 1997.

- “Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques,” **J Comput Assist Tomogr**, **21**, no. 4, pp. 554–566.
- [143] Borovec, J., 2019. “BIRL: Benchmark on Image Registration methods with Landmark validation,” **arXiv preprint arXiv:1912.13452**. Accessed: Jun. 10, 2024. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1912.13452>
- [144] Solorzano, L., G. M. Almeida, B. Mesquita, D. Martins, C. Oliveira, and C. Wählby, 2018. “Whole Slide Image Registration for the Study of Tumor Heterogeneity,” in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, Springer Verlag, 2018, pp. 95–102.
- [145] Zitová, B. and J. Flusser, 2003. “Image registration methods: A survey,” **Image Vis Comput**, **21**, no. 11, pp. 977–1000.
- [146] Caicedo, J. C., F. A. Gonzalez, and E. Romero, 2008. “A semantic content-based retrieval method for histopathology images,” in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 2008, pp. 51–60.
- [147] Falk, M., A. Ynnerman, D. Treanor, and C. Lundström, 2019. “Interactive Visualization of 3D Histopathology in Native Resolution,” **IEEE Trans Vis Comput Graph**, **25**, no. 1, pp. 1008–1017.
- [148] Levy, J., C. Haudenschild, C. Barwick, B. Christensen, and L. Vaickus, 2021. “Topological Feature Extraction and Visualization of Whole Slide Images using Graph Neural Networks,” in *Pacific Symposium on Biocomputing*, World Scientific, 2021, pp. 285–296.
- [149] Nagase, A., M. Takahashi, and M. Nakano, 2015. “Automatic calculation and visualization of nuclear density in whole slide images of hepatic histological sections,” **Biomed Mater Eng**, **26**, no. s1, pp. S1335–S1344.
- [150] Yagi, Y., 2011. “Color standardization and optimization in Whole Slide Imaging,” **Diagn Pathol**, **6**, no. SUPPL. 1, pp. 1–12.

- [151] Jiang, Y., C. K. W. Chan, R. C. K. Chan, X. Wang, N. Wong, K. F. To, S. S. M. Ng, J. Y. W. Lau, and C. C. Y. Poon, 2022. “Identification of Tissue Types and Gene Mutations from Histopathology Images for Advancing Colorectal Cancer Biology,” **IEEE Open J Eng Med Biol**, **3**, pp. 115–123.
- [152] Qu, H., M. Zhou, Z. Yan, H. Wang, V. K. Rustgi, S. Zhang, O. Gevaert, and D. N. Metaxas, 2021. “Genetic mutation and biological pathway prediction based on whole slide images in breast carcinoma using deep learning,” **NPJ Precis Oncol**, **5**, no. 1, pp. 1–11.
- [153] Bueno, G., M. M. Fernandez-Carrobles, L. Gonzalez-Lopez, and O. Deniz, 2020. “Glomerulosclerosis identification in whole slide images using semantic segmentation,” **Comput Methods Programs Biomed**, **184**, p. 105273.
- [154] Nateghi, R., H. Danyali, and M. S. Helfroush, 2021. “A deep learning approach for mitosis detection: Application in tumor proliferation prediction from whole slide images,” **Artif Intell Med**, **114**, p. 102048.
- [155] Tellez, D., M. Balkenhol, I. Otte-Höller, R. Van De Loo, R. Vogels, P. Bult, C. Wauters, W. Vreuls, S. Mol, N. Karssemeijer, G. Litjens, J. Van Der Laak, and F. Ciompi, 2018. “Whole-Slide Mitosis Detection in H&E Breast Histology Using PHH3 as a Reference to Train Distilled Stain-Invariant Convolutional Networks,” **IEEE Trans Med Imaging**, **37**, no. 9, pp. 2126–2136.
- [156] Veta, M., P. J. van Diest, S. M. Willems, H. Wang, A. Madabhushi, A. Cruz-Roa, F. Gonzalez, A. B. L. Larsen, J. S. Vestergaard, A. B. Dahl, D. C. Cireşan, J. Schmidhuber, A. Giusti, L. M. Gambardella, F. B. Tek, *et al.*, 2015. “Assessment of algorithms for mitosis detection in breast cancer histopathology images,” **Med Image Anal**, **20**, no. 1, pp. 237–248.
- [157] Weiner, A. A., J. Olsen, D. Ma, P. Dyk, T. DeWees, R. J. Myerson, and P. Parikh, 2016. “Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies – Report of a phase I/II institutional study,” **Radiotherapy and Oncology**, **121**, no. 1, pp. 79–85.

- [158] Rio, E., F. Mornex, D. Peiffert, and A. Huertas, 2016. “Radiothérapie des tumeurs hépatiques,” Aug. 09, 2016, *Elsevier Masson SAS*.
- [159] Du, S., G. Chen, B. Yuan, Y. Hu, P. Yang, Y. Chen, Q. Zhao, J. Zhou, J. Fan, and Z. Zeng, 2020. “DNA sensing and associated type 1 interferon signaling contributes to progression of radiation-induced liver injury,” **Cellular & Molecular Immunology** 2020 18:7, 18, no. 7, pp. 1718–1728.
- [160] Pan, C. C., B. D. Kavanagh, L. A. Dawson, X. A. Li, S. K. Das, M. Miften, and R. K. Ten Haken, 2010. “Radiation-Associated Liver Injury,” **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, 76, no. 3, pp. S94–S100.
- [161] Li, G., J. Wang, W. Hu, and Z. Zhang, 2015. “Radiation-Induced Liver Injury in Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) for Postoperative or Locoregional Recurrent Gastric Cancer: Risk Factors and Dose Limitations,” **PLoS One**, 10, no. 8, p. e0136288.
- [162] Benson, R., R. Madan, R. Kilambi, and S. Chander, 2016. “Radiation induced liver disease: A clinical update,” **J Egypt Natl Canc Inst**, 28, no. 1, pp. 7–11.
- [163] Arjmand, A., C. T. Angelis, V. Christou, A. T. Tzallas, M. G. Tsipouras, E. Glavas, R. Forlano, P. Manousou, and N. Giannakeas, 2020. “Training of deep convolutional neural networks to identify critical liver alterations in histopathology image samples,” **Applied Sciences (Switzerland)**, 10, no. 1, p. 42.
- [164] Wang, Y., Y. Chen, N. Yang, L. Zheng, N. Dey, A. S. Ashour, V. Rajinikanth, J. M. R. S. Tavares, and F. Shi, 2019. “Classification of mice hepatic granuloma microscopic images based on a deep convolutional neural network,” **Applied Soft Computing Journal**, 74, pp. 40–50.
- [165] Sun, C., A. Xu, D. Liu, Z. Xiong, F. Zhao, and W. Ding, 2020. “Deep Learning-Based Classification of Liver Cancer Histopathology Images Using Only Global Labels,” **IEEE J Biomed Health Inform**, 24, no. 6, pp. 1643–1651.

- [166] Wang, Y., J. Liu, and B. Yu, 2018. "Application of Deep Learning in Liver Pathological Image Diagnosis," in *MATEC Web of Conferences*, EDP Sciences, Nov. 2018, p. 02051.
- [167] Zhu, J., X. D. Zhu, S. X. Liang, Z. Y. Xu, J. D. Zhao, Q. F. Huang, A. Y. Wang, L. Chen, X. L. Fu, and G. L. Jiang, 2006. "Prediction of radiation induced liver disease using artificial neural networks," **Jpn J Clin Oncol**, **36**, no. 12, pp. 783–788.
- [168] Kiani, A., B. Uyumazturk, P. Rajpurkar, A. Wang, R. Gao, E. Jones, Y. Yu, C. P. Langlotz, R. L. Ball, T. J. Montine, B. A. Martin, G. J. Berry, M. G. Ozawa, F. K. Hazard, R. A. Brown, *et al.*, 2020. "Impact of a deep learning assistant on the histopathologic classification of liver cancer," **NPJ Digit Med**, **3**, no. 1, pp. 1–8.
- [169] Lu, L. and B. J. Daigle, 2020. "Prognostic analysis of histopathological images using pre-trained convolutional neural networks: Application to hepatocellular carcinoma," **PeerJ**, **2020**, no. 3, p. e8668.
- [170] Aatresh, A. A., K. Alabhya, S. Lal, J. Kini, and P. P. Saxena, 2021. "LiverNet: efficient and robust deep learning model for automatic diagnosis of sub-types of liver hepatocellular carcinoma cancer from H&E stained liver histopathology images," **Int J Comput Assist Radiol Surg**, **16**, no. 9, pp. 1549–1563.
- [171] Dong, X., M. Li, P. Zhou, X. Deng, S. Li, X. Zhao, Y. Wu, J. Qin, and W. Guo, 2022. "Fusing pre-trained convolutional neural networks features for multi-differentiated subtypes of liver cancer on histopathological images," **BMC Med Inform Decis Mak**, **22**, no. 1, pp. 1–27.
- [172] Chen, C., C. Chen, M. Ma, X. Ma, X. Lv, X. Dong, Z. Yan, M. Zhu, and J. Chen, 2022. "Classification of multi-differentiated liver cancer pathological images based on deep learning attention mechanism," **BMC Med Inform Decis Mak**, **22**, no. 1, pp. 1–13.
- [173] Rukmangad, A., A. Deshpande, A. Jamthikar, D. Gupta, A. Bhurane, and N. B. Meshram, 2024. *Classification of H&E Stained Liver Histopathology Images*

Using Ensemble Learning Techniques for Detection of the Level of Malignancy of Hepatocellular Carcinoma (HCC). Springer, Cham, 2024.

- [174] Nakatsuka, T., R. Tateishi, M. Sato, N. Hashizume, A. Kamada, H. Nakano, Y. Kabeya, S. Yonezawa, R. Irie, H. Tsujikawa, Y. Sumida, M. Yoneda, N. Akuta, T. Kawaguchi, H. Takahashi, *et al.*, 2024. “Deep learning and digital pathology powers prediction of HCC development in steatotic liver disease,” **Hepatology**, no. April.
- [175] Fu, Y., D. Zang, B. Lin, Q. He, Y. Xie, B. Zhang, Y. Liu, Y. Jin, Y. He, and T. Guan, 2024. “A Deep Learning Method Enables Quantitative and Automatic Measurement of Rat Liver Histology in NAFLD,” **Int J Imaging Syst Technol**, **34**, no. 4.
- [176] Taylor-Weiner, A., H. Pokkalla, L. Han, C. Jia, R. Huss, C. Chung, H. Elliott, B. Glass, K. Pethia, O. Carrasco-Zevallos, C. Shukla, U. Khetry, R. Najarian, R. Taliano, G. M. Subramanian, *et al.*, 2021. “A Machine Learning Approach Enables Quantitative Measurement of Liver Histology and Disease Monitoring in NASH,” **Hepatology**, **74**, no. 1, pp. 133–147.
- [177] Yan, R., Q. He, Y. Liu, J. Gou, Q. Sun, G. Zhou, Y. He, and T. Guan, 2022. “DEST: Deep Enhanced Swin Transformer Toward Better Scoring for NAFLD,” **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**, **13535 LNCS**, pp. 204–214.
- [178] Karagoz, M. A., B. Akay, A. Basturk, D. Karaboga, and O. U. Nalbantoglu, 2023. “An unsupervised transfer learning model based on convolutional auto encoder for non-alcoholic steatohepatitis activity scoring and fibrosis staging of liver histopathological images,” **Neural Comput Appl**, **35**, no. 14, pp. 10605–10619.
- [179] Heinemann, F., G. Birk, and B. Stierstorfer, 2019. “Deep learning enables pathologist-like scoring of NASH models,” **Scientific Reports** **2019 9:1**, **9**, no. 1, pp. 1–10.
- [180] Qu, H., C. D. Minacapelli, C. Tait, K. Gupta, A. Bhurwal, C. Catalano, R. Dafalla, D. Metaxas, and V. K. Rustgi, 2021. “Training of computational algorithms to

predict NAFLD activity score and fibrosis stage from liver histopathology slides,” **Comput Methods Programs Biomed**, **207**, p. 106153.

- [181] Bray, F., M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, I. Soerjomataram, and A. Jemal, 2024. “Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” **CA Cancer J Clin**, **74**, no. 3, pp. 229–263.
- [182] Raja, J., N. Ramachandran, G. Munneke, and U. Patel, 2006. “Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer,” **Clin Radiol**, **61**, no. 2, pp. 142–153.
- [183] Epstein, J. I., L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, J. R. Srigley, P. A. Humphrey, T. Al-Hussain, F. Algaba, M. Aron, D. Berman, D. Berney, F. Brimo, D. Cao, J. Cheville, D. Clouston, *et al.*, 2016. “The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system,” **American Journal of Surgical Pathology**, **40**, no. 2, pp. 244–252.
- [184] Behzadi, M. M., M. Madani, H. Wang, J. Bai, A. Bhardwaj, A. Tarakanova, H. Yamase, G. H. Nam, and S. Nabavi, 2024. “Weakly-supervised deep learning model for prostate cancer diagnosis and Gleason grading of histopathology images,” **Biomed Signal Process Control**, **95**, p. 106351.
- [185] Nishio, M., H. Matsuo, Y. Kurata, O. Sugiyama, and K. Fujimoto, 2023. “Label Distribution Learning for Automatic Cancer Grading of Histopathological Images of Prostate Cancer,” **Cancers (Basel)**, **15**, no. 5, p. 1535.
- [186] Müller, D., P. Meyer, L. Rentschler, R. Manz, J. Bäcker, S. Cramer, C. Wengenmayr, B. Märkl, R. Huss, I. Soto-Rey, and J. Raffler, 2024. “DeepGleason: a System for Automated Gleason Grading of Prostate Cancer using Deep Neural Networks,” **arXiv preprint arXiv:2403.16678**. Accessed: Jul. 21, 2024. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/2403.16678v1>

- [187] Xiang, J., X. Wang, X. Wang, J. Zhang, S. Yang, W. Yang, X. Han, and Y. Liu, 2023. “Automatic diagnosis and grading of Prostate Cancer with weakly supervised learning on whole slide images,” **Comput Biol Med**, **152**, p. 106340.
- [188] Fogarty, R., D. Goldgof, L. Hall, A. Lopez, J. Johnson, M. Gadara, R. Stoyanova, S. Punnen, A. Pollack, J. Pow-Sang, and Y. Balagurunathan, 2023. “Classifying Malignancy in Prostate Glandular Structures from Biopsy Scans with Deep Learning,” **Cancers (Basel)**, **15**, no. 8, p. 2335.
- [189] Hammouda, K., F. Khalifa, N. S. Alghamdi, H. Darwish, and A. El-Baz, 2022. “Multi-Stage Classification-Based Deep Learning for Gleason System Grading Using Histopathological Images,” **Cancers 2022, Vol. 14, Page 5897**, **14**, no. 23, p. 5897.
- [190] Kott, O., D. Linsley, A. Amin, A. Karagounis, C. Jeffers, D. Golijanin, T. Serre, and B. Gershman, 2021. “Development of a Deep Learning Algorithm for the Histopathologic Diagnosis and Gleason Grading of Prostate Cancer Biopsies: A Pilot Study,” **Eur Urol Focus**, **7**, no. 2, pp. 347–351.
- [191] Mun, Y., I. Paik, S. J. Shin, T. Y. Kwak, and H. Chang, 2021. “Yet Another Automated Gleason Grading System (YAAGGS) by weakly supervised deep learning,” **npj Digital Medicine** **2021 4:1**, **4**, no. 1, pp. 1–9.
- [192] Melo, P. A. de S., C. L. N. Estivallet, M. Srougi, W. C. Nahas, and K. R. M. Leite, 2021. “Detecting and grading prostate cancer in radical prostatectomy specimens through deep learning techniques,” **Clinics**, **76**, p. e3198.
- [193] Marginean, F., I. Arvidsson, A. Simoulis, N. Christian Overgaard, K. Åström, A. Heyden, A. Bjartell, and A. Krzyzanowska, 2021. “An Artificial Intelligence–based Support Tool for Automation and Standardisation of Gleason Grading in Prostate Biopsies,” **Eur Urol Focus**, **7**, no. 5, pp. 995–1001.
- [194] Șerbănescu, M. S., N. C. Manea, L. Streba, S. Belciug, I. E. Pleșea, I. Pirici, R. M. Bungărdean, and R. M. Pleșea, 2020. “Automated Gleason grading of prostate cancer using transfer learning from general-purpose deep-learning networks,” **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, **61**, no. 1, p. 149.

- [195] Wang, J., R. J. Chen, M. Y. Lu, A. Baras, and F. Mahmood, 2020. “Weakly Supervised Prostate Tma Classification Via Graph Convolutional Networks,” in *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*, IEEE Computer Society, Apr. 2020, pp. 239–243.
- [196] Silva-Rodríguez, J., A. Colomer, M. A. Sales, R. Molina, and V. Naranjo, 2020. “Going deeper through the Gleason scoring scale: An automatic end-to-end system for histology prostate grading and cribriform pattern detection,” **Comput Methods Programs Biomed**, **195**, p. 105637.
- [197] Chen, C. M., Y. S. Huang, P. W. Fang, C. W. Liang, and R. F. Chang, 2020. “A computer-aided diagnosis system for differentiation and delineation of malignant regions on whole-slide prostate histopathology image using spatial statistics and multidimensional DenseNet,” **Med Phys**, **47**, no. 3, pp. 1021–1033.
- [198] Lokhande, A., S. Bonthu, and N. Singhal, 2020. “Carcino-Net: A Deep Learning Framework for Automated Gleason Grading of Prostate Biopsies,” **Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2020-July**, pp. 1380–1383.
- [199] Duran-Lopez, L., J. P. Dominguez-Morales, A. F. Conde-Martin, S. Vicente-Diaz, and A. Linares-Barranco, 2020. “PROMETEO: A CNN-Based Computer-Aided Diagnosis System for WSI Prostate Cancer Detection,” **IEEE Access**, **8**, pp. 128613–128628.
- [200] Swiderska-Chadaj, Z., T. de Bel, L. Blanchet, A. Baidoshvili, D. Vossen, J. van der Laak, and G. Litjens, 2020. “Impact of rescanning and normalization on convolutional neural network performance in multi-center, whole-slide classification of prostate cancer,” **Scientific Reports 2020 10:1**, **10**, no. 1, pp. 1–14.
- [201] Pantanowitz, L., G. M. Quiroga-Garza, L. Bien, R. Heled, D. Laifenfeld, C. Linhart, J. Sandbank, A. Albrecht Shach, V. Shalev, M. Vecsler, P. Michelow, S. Hazelhurst, and R. Dhir, 2020. “An artificial intelligence algorithm for prostate

cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study,” **Lancet Digit Health**, **2**, no. 8, pp. e407–e416.

- [202] Lucas, M., I. Jansen, C. D. Savci-Heijink, S. L. Meijer, O. J. de Boer, T. G. van Leeuwen, D. M. de Bruin, and H. A. Marquering, 2019. “Deep learning for automatic Gleason pattern classification for grade group determination of prostate biopsies,” **Virchows Archiv**, **475**, no. 1, pp. 77–83.
- [203] Ryu, H. S., M. S. Jin, J. H. Park, S. Lee, J. Cho, S. Oh, T. Y. Kwak, J. Isaacwoo, Y. Mun, S. W. Kim, S. Hwang, S. J. Shin, and H. Chang, 2019. “Automated Gleason Scoring and Tumor Quantification in Prostate Core Needle Biopsy Images Using Deep Neural Networks and Its Comparison with Pathologist-Based Assessment,” **Cancers** **2019**, Vol. **11**, Page **1860**, **11**, no. 12, p. 1860.
- [204] Bulten, W., H. Pinckaers, H. van Boven, R. Vink, T. de Bel, B. van Ginneken, J. van der Laak, C. H. de Kaa, and G. Litjens, 2019. “Automated Gleason Grading of Prostate Biopsies using Deep Learning,” **Lancet Oncol**, **21**, no. 2, pp. 233–241.
- [205] Nagpal, K., D. Foote, Y. Liu, P. H. C. Chen, E. Wulczyn, F. Tan, N. Olson, J. L. Smith, A. Mohtashamian, J. H. Wren, G. S. Corrado, R. MacDonald, L. H. Peng, M. B. Amin, A. J. Evans, *et al.*, 2019. “Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer,” **npj Digital Medicine** **2019** **2:1**, **2**, no. 1, pp. 1–10.
- [206] Li, W., J. Li, K. V. Sarma, K. C. Ho, S. Shen, B. S. Knudsen, A. Gertych, and C. W. Arnold, 2019. “Path R-CNN for Prostate Cancer Diagnosis and Gleason Grading of Histological Images,” **IEEE Trans Med Imaging**, **38**, no. 4, pp. 945–954.
- [207] García, G., A. Colomer, and V. Naranjo, 2019. “First-Stage Prostate Cancer Identification on Histopathological Images: Hand-Driven versus Automatic Learning,” **Entropy** **2019**, Vol. **21**, Page **356**, **21**, no. 4, p. 356.
- [208] Arvaniti, E., K. S. Fricker, M. Moret, N. Rupp, T. Hermanns, C. Fankhauser, N. Wey, P. J. Wild, J. H. Rüschoff, and M. Claassen, 2018. “Automated Gleason

- grading of prostate cancer tissue microarrays via deep learning,” **Scientific Reports** **2018** **8:1**, **8**, no. 1, pp. 1–11.
- [209] Jiménez del Toro, O., M. Atzori, S. Otálora, M. Andersson, K. Eurén, M. Hedlund, P. Rönquist, and H. Müller, 2017. “Convolutional neural networks for an automatic classification of prostate tissue slides with high-grade Gleason score,” in *Medical Imaging 2017: Digital Pathology*, SPIE, Mar. 2017, p. 101400O.
- [210] Bhardwaj, P., G. Bhandari, Y. Kumar, and S. Gupta, 2022. “An Investigational Approach for the Prediction of Gastric Cancer Using Artificial Intelligence Techniques: A Systematic Review,” **Archives of Computational Methods in Engineering**.
- [211] Rawla, P. and A. Barsouk, 2019. “Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention,” 2019.
- [212] Wanebo, H. J., B. J. Kennedy, J. Chmiel, G. Steele, D. Winchester, and R. Osteen, 1993. “Cancer of the stomach A patient care study by the American college of surgeons,” **Ann Surg**, **218**, no. 5, pp. 583–592.
- [213] Yasui, W., N. Oue, H. Kuniyasu, R. Ito, E. Tahara, and H. Yokozaki, 2001. “Molecular diagnosis of gastric cancer: Present and future,” **Gastric Cancer**, **4**, no. 3, pp. 113–121.
- [214] Topol, E. J., 2019. “High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence,” **Nat Med**, **25**, no. 1, pp. 44–56.
- [215] Zheng, Y., J. Li, J. Shi, F. Xie, J. Huai, M. Cao, and Z. Jiang, 2023. “Kernel Attention Transformer for Histopathology Whole Slide Image Analysis and Assistant,” **IEEE Trans Med Imaging**, **42**, no. 9, pp. 2726–2739.
- [216] Yong, M. P., Y. C. Hum, K. W. Lai, Y. L. Lee, C. H. Goh, W. S. Yap, and Y. K. Tee, 2023. “Histopathological Gastric Cancer Detection on GasHisSDB Dataset Using Deep Ensemble Learning,” **Diagnostics**, **13**, no. 10, p. 1793.
- [217] Veldhuizen, G. P., C. Röcken, H. M. Behrens, D. Cifci, H. S. Muti, T. Yoshikawa, T. Arai, T. Oshima, P. Tan, M. P. Ebert, A. T. Pearson, J. Calderaro, H. I. Grabsch,

- and J. N. Kather, 2023. “Deep learning-based subtyping of gastric cancer histology predicts clinical outcome: a multi-institutional retrospective study,” **Gastric Cancer**, **26**, no. 5, pp. 708–720.
- [218] Oh, Y., G. E. Bae, K. H. Kim, M. K. Yeo, and J. C. Ye, 2023. “Multi-Scale Hybrid Vision Transformer for Learning Gastric Histology: AI-Based Decision Support System for Gastric Cancer Treatment,” **IEEE J Biomed Health Inform**, **27**, no. 8, pp. 4143–4153.
- [219] Fu, X., S. Liu, C. Li, and J. Sun, 2023. “MCLNet: An multidimensional convolutional lightweight network for gastric histopathology image classification,” **Biomed Signal Process Control**, **80**, p. 104319.
- [220] Beuque, M., D. R. Magee, A. Chatterjee, H. C. Woodruff, R. E. Langley, W. Allum, M. G. Nankivell, D. Cunningham, P. Lambin, and H. I. Grabsch, 2023. “Automated detection and delineation of lymph nodes in haematoxylin & eosin stained digitised slides,” **J Pathol Inform**, **14**, p. 100192.
- [221] Zhu, Y., W. Yuan, C. M. Xie, W. Xu, J. P. Wang, L. Feng, H. L. Wu, P. X. Lu, Z. H. Geng, C. F. Lv, Q. L. Li, Y. Y. Hou, W. F. Chen, and P. H. Zhou, 2022. “Two-step artificial intelligence system for endoscopic gastric biopsy improves the diagnostic accuracy of pathologists,” **Front Oncol**, **12**, p. 1008537.
- [222] Vuong, T. T. Le, B. Song, J. T. Kwak, and K. Kim, 2022. “Prediction of Epstein-Barr Virus Status in Gastric Cancer Biopsy Specimens Using a Deep Learning Algorithm,” **JAMA Netw Open**, **5**, no. 10, p. E2236408.
- [223] Li, S. and W. Liu, 2022. “LGFFN-GHI: A Local-Global Feature Fuse Network for Gastric Histopathological Image Classification,” **Journal of Computer and Communications**, **10**, no. 11, pp. 91–106.
- [224] Ko, Y. S., Y. M. Choi, M. Kim, Y. Park, M. Ashraf, W. R. Q. Robles, M. J. Kim, J. Jang, S. Yun, Y. Hwang, H. Jang, and M. Y. Yi, 2022. “Improving quality control in the routine practice for histopathological interpretation of gastrointestinal endoscopic biopsies using artificial intelligence,” **PLoS One**, **17**, no. 12, p. e0278542.

- [225] Jeong, Y., C. E. Cho, J. E. Kim, J. Lee, N. Kim, W. Y. Jung, J. Sung, J. H. Kim, Y. J. Lee, J. Jung, J. Pyo, J. Song, J. Park, K. M. Moon, and S. Ahn, 2022. “Deep learning model to predict Epstein–Barr virus associated gastric cancer in histology,” **Sci Rep**, **12**, no. 1, p. 18466.
- [226] Abe, H., Y. Kurose, S. Takahama, A. Kume, S. Nishida, M. Fukasawa, Y. Yasunaga, T. Ushiku, Y. Ninomiya, A. Yoshizawa, K. Murao, S. Sato, M. Kitsuregawa, T. Harada, M. Kitagawa, *et al.*, 2022. “Development and multi-institutional validation of an artificial intelligence-based diagnostic system for gastric biopsy,” **Cancer Sci**, **113**, no. 10, pp. 3608–3617.
- [227] Chen, H., C. Li, G. Wang, X. Li, M. Mamunur Rahaman, H. Sun, W. Hu, Y. Li, W. Liu, C. Sun, S. Ai, and M. Grzegorzec, 2022. “GasHis-Transformer: A multi-scale visual transformer approach for gastric histopathological image detection,” **Pattern Recognit**, **130**, p. 108827.
- [228] Flinner, N., S. Gretser, A. Quaas, K. Bankov, A. Stoll, L. E. Heckmann, R. S. Mayer, C. Doering, M. C. Demes, R. Buettner, J. Rueschoff, and P. J. Wild, 2022. “Deep learning based on hematoxylin–eosin staining outperforms immunohistochemistry in predicting molecular subtypes of gastric adenocarcinoma,” **Journal of Pathology**, **257**, no. 2, pp. 218–226.
- [229] Fu, B., M. Zhang, J. He, Y. Cao, Y. Guo, and R. Wang, 2022. “StoHisNet: A hybrid multi-classification model with CNN and Transformer for gastric pathology images,” **Comput Methods Programs Biomed**, **221**, p. 106924.
- [230] Lee, S. H., Y. Lee, and H. J. Jang, 2023. “Deep learning captures selective features for discrimination of microsatellite instability from pathologic tissue slides of gastric cancer,” **Int J Cancer**, **152**, no. 2, pp. 298–307.
- [231] Matsushima, J., T. Sato, T. Ohnishi, Y. Yoshimura, H. Mizutani, S. Koto, J. I. Ikeda, M. Kano, H. Matsubara, and H. Hayashi, 2023. “The Use of Deep Learning-Based Computer Diagnostic Algorithm for Detection of Lymph Node Metastases of Gastric Adenocarcinoma,” **Int J Surg Pathol**, **31**, no. 6, pp. 975–981.

- [232] Shi, Z., C. Zhu, Y. Zhang, Y. Wang, W. Hou, X. Li, J. Lu, X. Guo, F. Xu, X. Jiang, Y. Wang, J. Liu, and M. Jin, 2022. “Deep learning for automatic diagnosis of gastric dysplasia using whole-slide histopathology images in endoscopic specimens,” **Gastric Cancer**, **25**, no. 4, pp. 751–760.
- [233] Wang, Y., C. Hu, T. Kwok, C. A. Bain, X. Xue, R. B. Gasser, G. I. Webb, A. Boussioutas, X. Shen, R. J. Daly, and J. Song, 2022. “DEMoS: A deep learning-based ensemble approach for predicting the molecular subtypes of gastric adenocarcinomas from histopathological images,” **Bioinformatics**, **38**, no. 17, pp. 4206–4213.
- [234] Xue, F., H. Jin, Z. Li, and H. Tao, 2022. “Novel prediction model of gastric cancer distant metastases based on ensemble deep learning,” in *Proceedings - 2022 3rd International Conference on Electronic Communication and Artificial Intelligence, IWECAI 2022*, 2022, pp. 435–440.
- [235] Zheng, X., R. Wang, X. Zhang, Y. Sun, H. Zhang, Z. Zhao, Y. Zheng, J. Luo, J. Zhang, H. Wu, D. Huang, W. Zhu, J. Chen, Q. Cao, H. Zeng, *et al.*, 2022. “A deep learning model and human-machine fusion for prediction of EBV-associated gastric cancer from histopathology,” **Nat Commun**, **13**, no. 1, p. 2790.
- [236] Chen, Y., Z. Sun, W. Chen, C. Liu, R. Chai, J. Ding, W. Liu, X. Feng, J. Zhou, X. Shen, S. Huang, and Z. Xu, 2021. “The Immune Subtypes and Landscape of Gastric Cancer and to Predict Based on the Whole-Slide Images Using Deep Learning,” **Front Immunol**, **12**, p. 685992.
- [237] Hinata, M. and T. Ushiku, 2021. “Detecting immunotherapy-sensitive subtype in gastric cancer using histologic image-based deep learning,” **Sci Rep**, **11**, no. 1, p. 22636.
- [238] Jang, H. J., I. H. Song, and S. H. Lee, 2021. “Deep learning for automatic subclassification of gastric carcinoma using whole-slide histopathology images,” **Cancers (Basel)**, **13**, no. 15, p. 3811.

- [239] Kanavati, F., S. Ichihara, M. Rambeau, O. Iizuka, K. Arihiro, and M. Tsuneki, 2021. “Deep Learning Models for Gastric Signet Ring Cell Carcinoma Classification in Whole Slide Images,” **Technol Cancer Res Treat**, **20**.
- [240] Jang, H. J., A. Lee, J. Kang, I. H. Song, and S. H. Lee, 2021. “Prediction of genetic alterations from gastric cancer histopathology images using a fully automated deep learning approach,” **World J Gastroenterol**, **27**, no. 44, pp. 7687–7704.
- [241] Kanavati, F. and M. Tsuneki, 2021. “A deep learning model for gastric diffuse-type adenocarcinoma classification in whole slide images,” **Sci Rep**, **11**, no. 1, p. 20486.
- [242] Khvostikov, A., A. Krylov, I. Mikhailov, P. Malkov, and N. Danilova, 2021. “Tissue type recognition in whole slide histological images,” in *CEUR Workshop Proceedings*, 2021.
- [243] Liu, B., Y. Zhao, B. Yang, S. Zhao, R. Gu, and M. Gahegan, 2021. “A gastric cancer recognition algorithm on gastric pathological sections based on multistage attention-DenseNet,” **Concurr Comput**, **33**, no. 10, p. e6188.
- [244] Park, J., B. G. Jang, Y. W. Kim, H. Park, B. H. Kim, M. J. Kim, H. Ko, J. M. Gwak, E. J. Lee, Y. R. Chung, K. Kim, J. K. Myung, J. H. Park, D. Y. Choi, C. W. Jung, *et al.*, 2021. “A prospective validation and observer performance study of a deep learning algorithm for pathologic diagnosis of gastric tumors in endoscopic biopsies,” 2021.
- [245] Rasmussen, S. A., T. Arnason, and W. Y. Huang, 2021. “Deep learning for computer-assisted diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer,” **J Pathol Transl Med**, **55**, no. 2, pp. 118–124.
- [246] Zhang, B., K. Yao, M. Xu, J. Wu, and C. Cheng, 2021. “Deep learning predicts ebv status in gastric cancer based on spatial patterns of lymphocyte infiltration,” **Cancers (Basel)**, **13**, no. 23, p. 6002.

- [247] Iizuka, O., F. Kanavati, K. Kato, M. Rambeau, K. Arihiro, and M. Tsuneki, 2020. “Deep Learning Models for Histopathological Classification of Gastric and Colonic Epithelial Tumours,” **Sci Rep**, **10**, no. 1, p. 1504.
- [248] Steinbuss, G., K. Kriegsmann, and M. Kriegsmann, 2020. “Identification of gastritis subtypes by convolutional neuronal networks on histological images of antrum and corpus biopsies,” **Int J Mol Sci**, **21**, no. 18, pp. 1–16.
- [249] Kather, J. N., A. T. Pearson, N. Halama, D. Jäger, J. Krause, S. H. Loosen, A. Marx, P. Boor, F. Tacke, U. P. Neumann, H. I. Grabsch, T. Yoshikawa, H. Brenner, J. Chang-Claude, M. Hoffmeister, *et al.*, 2019. “Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer,” **Nature Medicine** **2019 25:7**, **25**, no. 7, pp. 1054–1056.
- [250] Liu, B., K. Yao, M. Huang, J. Zhang, Y. Li, and R. Li, 2018. “Gastric Pathology Image Recognition Based on Deep Residual Networks,” in *2018 IEEE 42nd Annual Computer Software and Applications Conference (COMPSAC)*, IEEE, 2018, pp. 408–412.
- [251] Ibrahim, A. U., F. Dirilenoğlu, U. P. Hacısalıhoğlu, A. İlhan, and O. Mirzaei, 2024. “Classification of H. pylori Infection from Histopathological Images Using Deep Learning,” **Journal of Imaging Informatics in Medicine**, **37**, no. 3, pp. 1177–1186.
- [252] Gonçalves, W. G. e., M. H. P. dos Santos, L. M. Brito, H. G. A. Palheta, F. M. F. Lobato, S. Demachki, Â. Ribeiro-dos-Santos, and G. S. de Araújo, 2022. “DeepHP: A New Gastric Mucosa Histopathology Dataset for Helicobacter pylori Infection Diagnosis,” **Int J Mol Sci**, **23**, no. 23.
- [253] Klein, S., J. Gildenblat, M. A. Ihle, S. Merkelbach-Bruse, K. W. Noh, M. Peifer, A. Quaas, and R. Büttner, 2020. “Deep learning for sensitive detection of Helicobacter Pylori in gastric biopsies,” **BMC Gastroenterol**, **20**, no. 1, pp. 1–11.
- [254] Zhou, S., H. Marklund, O. Blaha, M. Desai, B. Martin, D. Bingham, G. J. Berry, E. Gomulia, A. Y. Ng, and J. Shen, 2020. “Deep learning assistance for the

- histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*,” **Intell Based Med**, **1–2**, no. August, p. 100004.
- [255] Martin, D. R., J. A. Hanson, R. R. Gullapalli, F. A. Schultz, A. Sethi, and D. P. Clark, 2020. “A deep learning convolutional neural network can recognize common patterns of injury in gastric pathology,” **Arch Pathol Lab Med**, **144**, no. 3, pp. 370–378.
- [256] Rio, E., F. Mornex, D. Peiffert, and A. Huertas, 2016. “Radiothérapie des tumeurs hépatiques,” **Cancer/Radiothérapie**, **20**, pp. S174–S178.
- [257] Weiner, A. A., J. Olsen, D. Ma, P. Dyk, T. DeWees, R. J. Myerson, and P. Parikh, 2016. “Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies – Report of a phase I/II institutional study,” **Radiotherapy and Oncology**, **121**, no. 1, pp. 79–85.
- [258] Benson, R., R. Madan, R. Kilambi, and S. Chander, 2016. “Radiation induced liver disease: A clinical update,” **J Egypt Natl Canc Inst**, **28**, no. 1, pp. 7–11.
- [259] Guha, C. and B. D. Kavanagh, 2011. “Hepatic Radiation Toxicity: Avoidance and Amelioration,” **Semin Radiat Oncol**, **21**, no. 4, pp. 256–263.
- [260] Pan, C. C., B. D. Kavanagh, L. A. Dawson, X. A. Li, S. K. Das, M. Miften, and R. K. Ten Haken, 2010. “Radiation-Associated Liver Injury,” **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, **76**, no. 3, pp. S94–S100.
- [261] Tai, A., B. Erickson, and X. A. Li, 2009. “Extrapolation of Normal Tissue Complication Probability for Different Fractionations in Liver Irradiation,” **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, **74**, no. 1, pp. 283–289.
- [262] Lee, I. J., J. Seong, S. J. Shim, and K. H. Han, 2009. “Radiotherapeutic Parameters Predictive of Liver Complications Induced by Liver Tumor Radiotherapy,” **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, **73**, no. 1, pp. 154–158.

- [263] Kalogeridi, M. A., A. Zygogianni, G. Kyrgias, J. Kouvaris, S. Chatziioannou, N. Kelekis, and V. Kouloulis, 2015. "Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review," <http://www.wjgnet.com/>, **7**, no. 1, pp. 101–112.
- [264] Olsen, C. C., J. Welsh, B. D. Kavanagh, W. Franklin, M. McCarter, H. R. Cardenes, L. E. Gaspar, and T. E. Schefter, 2009. "Microscopic and Macroscopic Tumor and Parenchymal Effects of Liver Stereotactic Body Radiotherapy," **International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics**, **73**, no. 5, pp. 1414–1424.
- [265] Herfarth, K. K., H. Hof, M. L. Bahner, F. Lohr, A. Höss, G. Van Kaick, M. Wannenmacher, and J. Debus, 2003. "Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors," **International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics**, **57**, no. 2, pp. 444–451.
- [266] Li, G., J. Wang, W. Hu, and Z. Zhang, 2015. "Radiation-Induced Liver Injury in Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) for Postoperative or Locoregional Recurrent Gastric Cancer: Risk Factors and Dose Limitations," **PLoS One**, **10**, no. 8, p. e0136288.
- [267] Toesca, D. A. S., B. Ibragimov, A. J. Koong, L. Xing, A. C. Koong, and D. T. Chang, 2018. "Strategies for prediction and mitigation of radiation-induced liver toxicity," **J Radiat Res**, **59**, no. suppl_1, pp. i40–i49.
- [268] Lee, I. J., J. Seong, S. J. Shim, and K. H. Han, 2009. "Radiotherapeutic Parameters Predictive of Liver Complications Induced by Liver Tumor Radiotherapy," **International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics**, **73**, no. 1, pp. 154–158.
- [269] Takamatsu, S., K. Kozaka, S. Kobayashi, N. Yoneda, K. Yoshida, D. Inoue, A. Kitao, T. Ogi, T. Minami, W. Kouda, T. Kumano, N. Fuwa, O. Matsui, and T. Gabata, 2018. "Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article," **Jpn J Radiol**, **36**, no. 4, pp. 241–256.

- [270] Kim, J. and Y. Jung, 2017. "Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives," **Experimental & Molecular Medicine** 2017 49:7, 49, no. 7, pp. e359–e359.
- [271] Shabbeer Basha, S. H., S. Ghosh, K. Kishan Babu, S. Ram Dubey, V. Pulabaigari, and S. Mukherjee, 2018. "RCCNet: An Efficient Convolutional Neural Network for Histological Routine Colon Cancer Nuclei Classification," in *2018 15th International Conference on Control, Automation, Robotics and Vision, ICARCV 2018*, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., Dec. 2018, pp. 1222–1227.
- [272] Lin, M., Q. Chen, and S. Yan, 2013. "Network In Network," **2nd International Conference on Learning Representations, ICLR 2014 - Conference Track Proceedings**. Accessed: Jul. 27, 2024. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/1312.4400v3>
- [273] Lossi, L., L. D'Angelo, P. De Girolamo, and A. Merighi, 2016. "Anatomical features for an adequate choice of experimental animal model in biomedicine: II. Small laboratory rodents, rabbit, and pig," Mar. 01, 2016, *Urban & Fischer*.
- [274] Manikandan, G., N. Sairam, S. Sharmili, and S. Venkatakrishnan, 2013. "Achieving privacy in data mining using normalization," **Indian J Sci Technol**, 6, no. 4, pp. 4268–4272.
- [275] Bloice, M. D., P. M. Roth, and A. Holzinger, 2019. "Biomedical image augmentation using Augmentor," **Bioinformatics**, 35, no. 21, pp. 4522–4524.
- [276] Guo, M. H., T. X. Xu, J. J. Liu, Z. N. Liu, P. T. Jiang, T. J. Mu, S. H. Zhang, R. R. Martin, M. M. Cheng, and S. M. Hu, 2022. "Attention mechanisms in computer vision: A survey," Sep. 01, 2022, *Tsinghua University*.
- [277] Qin, Z., P. Zhang, F. Wu, and X. Li, 2021. "FcaNet: Frequency Channel Attention Networks," in *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, 2021, pp. 763–772.

- [278] Wang, Q., B. Wu, P. Zhu, P. Li, W. Zuo, and Q. Hu, 2020. “ECA-Net: Efficient channel attention for deep convolutional neural networks,” in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2020, pp. 11531–11539.
- [279] Yang, Z., L. Zhu, Y. Wu, and Y. Yang, 2020. “Gated Channel Transformation for Visual Recognition,” in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2020, pp. 11791–11800.
- [280] Wang, F., M. Jiang, C. Qian, S. Yang, C. Li, H. Zhang, X. Wang, and X. Tang, 2017. “Residual attention network for image classification,” in *Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017*, 2017, pp. 6450–6458.
- [281] Woo, S., J. Park, J. Y. Lee, and I. S. Kweon, 2018. “CBAM: Convolutional block attention module,” in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 2018, pp. 3–19.
- [282] Park, J., S. Woo, J. Y. Lee, and I. S. Kweon, 2019. “BAM: Bottleneck attention module,” in *British Machine Vision Conference 2018, BMVC 2018*, BMVA Press, 2019.
- [283] Yang, L., R. Y. Zhang, L. Li, and X. Xie, 2021. “SimAM: A Simple, Parameter-Free Attention Module for Convolutional Neural Networks,” in *Proceedings of Machine Learning Research*, 2021, pp. 11863–11874. [Online]. Available: <https://proceedings.mlr.press/v139/yang21o>
- [284] “Ferlay: Global cancer observatory: cancer today - Google Scholar.” Accessed: Jul. 27, 2024. [Online]. Available: https://scholar.google.com/scholar?cluster=14384031105482231898&hl=en&as_sdt=2005&sciodt=0,5
- [285] Raja, J., N. Ramachandran, G. Munneke, and U. Patel, 2006. “Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer,” **Clin Radiol**, **61**, no. 2, pp. 142–153.

- [286] Epstein, J. I., L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, J. R. Srigley, P. A. Humphrey, T. Al-Hussain, F. Algaba, M. Aron, D. Berman, D. Berney, F. Brimo, D. Cao, J. Cheville, D. Clouston, *et al.*, 2016. “The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system,” **American Journal of Surgical Pathology**, **40**, no. 2, pp. 244–252.
- [287] “PANDA Challenge Starting EDA.” Accessed: Jun. 27, 2024. [Online]. Available: <https://www.kaggle.com/code/gpreda/panda-challenge-starting-eda>
- [288] Epstein, J. I., W. C. Allsbrook, M. B. Amin, L. L. Egevad, S. Bastacky, A. López Beltrán, A. Berner, A. Billis, L. Boccon-Gibod, L. Cheng, F. Civantos, C. Cohen, M. B. Cohen, M. Datta, C. Davis, *et al.*, 2005. “The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma,” **American Journal of Surgical Pathology**, **29**, no. 9, pp. 1228–1242.
- [289] Rice-Stitt, T., A. Valencia-Guerrero, K. M. Cornejo, and C. L. Wu, 2020. “Updates in Histologic Grading of Urologic Neoplasms,” **Arch Pathol Lab Med**, **144**, no. 3, pp. 335–343.
- [290] DeMarzo, A. M., W. G. Nelson, W. B. Isaacs, and J. I. Epstein, 2003. “Pathological and molecular aspects of prostate cancer,” **The Lancet**, **361**, no. 9361, pp. 955–964.
- [291] Zhu, S., B. Lu, C. Wang, M. Wu, B. Zheng, Q. Jiang, R. Wei, Q. Cao, and W. Yang, 2022. “Screening of Common Retinal Diseases Using Six-Category Models Based on EfficientNet,” **Front Med (Lausanne)**, **9**, p. 808402.
- [292] Zhang, P., L. Yang, and D. Li, 2020. “EfficientNet-B4-Ranger: A novel method for greenhouse cucumber disease recognition under natural complex environment,” **Comput Electron Agric**, **176**, p. 105652.
- [293] Zhu, X., X. Zhang, Z. Sun, Y. Zheng, S. Su, and F. Chen, 2021. “Identification of Oil Tea (*Camellia oleifera* C.Abel) Cultivars Using EfficientNet-B4 CNN Model with Attention Mechanism,” **Forests** **2022**, Vol. **13**, Page **1**, **13**, no. 1, p. 1.

- [294] Guo, M. H., T. X. Xu, J. J. Liu, Z. N. Liu, P. T. Jiang, T. J. Mu, S. H. Zhang, R. R. Martin, M. M. Cheng, and S. M. Hu, 2022. “Attention mechanisms in computer vision: A survey,” **Comput Vis Media (Beijing)**, **8**, no. 3, pp. 331–368.
- [295] Koziarski, M., B. Cyganek, P. Niedziela, B. Olborski, Z. Antosz, M. Żydak, B. Kwolek, P. Wąsowicz, A. Buwała, J. Swadźba, and P. Sitkowski, 2024. “DiagSet: a dataset for prostate cancer histopathological image classification,” **Scientific Reports** **2024 14:1**, **14**, no. 1, pp. 1–14.
- [296] Hooi, J. K. Y., W. Y. Lai, W. K. Ng, M. M. Y. Suen, F. E. Underwood, D. Tanyingoh, P. Malfertheiner, D. Y. Graham, V. W. S. Wong, J. C. Y. Wu, F. K. L. Chan, J. J. Y. Sung, G. G. Kaplan, and S. C. Ng, 2017. “Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis,” **Gastroenterology**, **153**, no. 2, pp. 420–429.
- [297] Deng, L., X. Y. He, B. Tang, Y. Xiang, and J. J. Yue, 2020. “An improved quantitative real-time polymerase chain reaction technology for *Helicobacter pylori* detection in stomach tissue and its application value in clinical precision testing,” **BMC Biotechnol**, **20**, no. 1, pp. 1–9.
- [298] Bosch, D. E., N. Krumm, M. H. Wener, M. M. Yeh, C. D. Truong, D. M. Reddi, Y. Liu, P. E. Swanson, R. A. Schmidt, and A. Bryan, 2020. “Serology Is More Sensitive Than Urea Breath Test or Stool Antigen for the Initial Diagnosis of *Helicobacter pylori* Gastritis When Compared With Histopathology,” **Am J Clin Pathol**, **154**, no. 2, pp. 255–265.
- [299] Lee, J. Y. and N. Kim, 2015. “Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: Histology,” **Ann Transl Med**, **3**, no. 1, pp. 1–8.
- [300] Faigel, D. O., M. Childs, E. E. Furth, A. Alavi, and D. C. Metz, 1996. “New Noninvasive Tests for *Helicobacter pylori* Gastritis: Comparison with Tissue-Based Gold Standard,” 1996, *Kluwer Academic/Plenum Publishers*.
- [301] Aydin, O., R. Egilmez, T. Karabacak, and A. Kanik, 2003. “Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis,” **World J Gastroenterol**, **9**, no. 10, pp. 2232–2235.

- [302] Dickey, W., B. Kenny, and J. McConnell, 1996. "Effect of proton pump inhibitors on the detection of," **Aliment Pharmacol Ther**, **10**, no. 3, pp. 289–293.



EKLER

Histopatolojik Görüntü Analizi için Derin Öğrenme Yöntemlerinin Geliştirilmesi adlı tez çalışması için yapılan deneysel hesaplamalar Erciyes Üniversitesi, Yapay Zekâ ve Büyük Veri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan hesaplama birimleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığı (RILD) veri setinin kullanımı için Erciyes Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 19/032 karar numaralı etik onayı alınmıştır.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Demet ALICI KARACA
Uyruğu: Türkiye (T.C)
e-mail:

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği	2019
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği	2015
Lise	Sivas Anadolu Lisesi, Sivas	2009

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2023- Halen	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği	Araştırma Görevlisi
2016-2023	Erciyes Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği	Araştırma Görevlisi
2016-2016	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

SCI, SSCI, AHCI 'İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Alici-Karaca, D., Akay, B., Yay, A., Suna, P., Nalbantoglu, O. U., Karaboga, D., ... & Baran, M. (2022). A new lightweight convolutional neural network for radiation-induced liver disease classification. Biomedical Signal Processing and Control, 73, 103463.

2. Alici-Karaca, D., & Akay, B. (2024). An efficient deep learning model for prostate cancer diagnosis. IEEE Access, doi: 10.1109/ACCESS.2024.3472209.

SCI, SSCI, AHCI 'İndekslerine Giren Dergilerde Sistemlerine Y  klenen ve İncelemedeki Makaleler

1. Alici-Karaca, D., Akay, B., Karaboga, D., Basturk, A., Nalbantoglu, O. U. Deep learning based gastric cancer diagnosis using H&E-stained histopathology images: A Systematic Review

TR Dizinli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Alici Karaca, D., Ba  t  rk Akay, B., Karaboga, D., Ba  t  rk, A., et al. (2024). Geli  tirilmi   EfficientNet-B0 mimarisi ile Helikobakter Pilonin Te  hisi. Gazi University Journal of Science Part C: Design and Technology, 12(2), 729-742. <https://doi.org/10.29109/gujsc.1441289>