

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DİJİTAL HİSTOPATOLOJİDE BOYA NORMALİZASYONU İÇİN DALGACIK
BİLGİ DAMITMA UYGULAMA VE ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sefa KEKLİK

TEMMUZ 2024

TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**DİJİTAL HİSTOPATOLOJİDE BOYA NORMALİZASYONU İÇİN DALGACIK
BİLGİ DAMITMA UYGULAMA VE ANALİZİ**

Sefa KEKLİK

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
" BİLGİSAYAR YÜKSEK MÜHENDİSİ "**
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 03 / 07 / 2024

Tezin Savunma Tarihi : 23 / 07 / 2024

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Murat EKİNCİ

Trabzon 2024

ÖNSÖZ

“Dijital Histopatolojide Boya Normalizasyonu için Dalgacık Bilgi Damıtma Uygulama ve Analizi” isimli bu tez Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Programı’nda hazırlanmıştır.

Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen ve kıymetli bilgileriyle ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan danışman hocam Prof. Dr. Murat EKİNCİ’ye teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, önerileri ile tezime büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Elif BAYKAL KABLAN’na ve eğitim öğretim hayatımda katkısı olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim öğretim hayatım boyunca, benden maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana olan güvenlerini hiç kaybetmeyen babam Kadir KEKLİK, annem Filiz KEKLİK ve kardeşim Merve KEKLİK’e teşekkür eder, minnettarlığımı sunarım.

Bu tez çalışmasının bundan sonraki çalışmalara katkı sağlamasını temenni ederim.

Sefa KEKLİK

Trabzon 2024

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Dijital Histopatolojide Boya Normalizasyonu için Dalgacık Bilgi Damıtma Uygulama ve Analizi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Murat EKİNCİ’nin sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 23/07/2024

Sefa KEKLİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XI
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Hematoksilen ve Eozin Boyama	4
1.3. Boya Normalizasyonu	5
1.3.1. Boya Ayrıştırma Tabanlı Normalizasyon	5
1.3.2. Şablon Renk Eşleştirme Tabanlı Normalizasyon.....	7
1.3.3. Üretken Modellerle Stil Transferi Tabanlı Normalizasyon	7
1.4. Temel Kavramlar ve Modeller	8
1.4.1. Otokodlayıcılar.....	8
1.4.2. Varyasyonel Otokodlayıcılar	10
1.4.3. U-Net.....	12
1.4.4. Üretken Çekişmeli Ağlar	13
1.4.5. Bilgi Damıtma.....	15
1.5. Performans Değerlendirme Ölçütleri	18
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	21
2.1. Pix2Pix ile Boya Normalizasyonu	21
2.2. Dalgacık Bilgi Damıtma ile Boya Normalizasyonu.....	24
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	29
3.1. MITOS-ATYPIA Veri Seti	29
3.2. Model Eğitimi ve Test Sonuçları.....	30
3.3. Yöntemlerin Değerlendirilmesi.....	37
3.4. Ablasyon Çalışmaları	38
4. SONUÇLAR.....	41
5. ÖNERİLER.....	42
6. KAYNAKLAR	43

ÖZGEÇMİŞ



Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

DİJİTAL HİSTOPATOLOJİDE BOYA NORMALİZASYONU İÇİN DALGACIK BİLGİ DAMITMA UYGULAMA VE ANALİZİ

Sefa KEKLİK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Murat EKİNCİ
2024, 48 Sayfa

Boya normalizasyonu, özellikle histolojik görüntülerde renk farklılıklarının minimize edilmesi ve görüntülerin tutarlılığının artırılması açısından kritik bir öneme sahiptir. Koşullu Üretken Çekişmeli Ağ modellerinden olan Pix2Pix modelinin, Dalgacık Bilgi Damıtma yöntemi temel alınarak, karmaşık modellerin sıkıştırılması ve verimli hale getirilmesi amaçlanmıştır. Dalgacık Bilgi Damıtma yöntemi, öğretmen modelden öğrenci modele bilgi aktarımını yüksek ve düşük frekanslı bileşenlere ayrıştırarak gerçekleştirir. Yüksek frekanslı bileşenler detaylı yapısal bilgileri taşırken, düşük frekanslı bileşenler genel renk ve şekil bilgilerini içermektedir. Öğretmen ve öğrenci modellerinin boya normalizasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Aynı numunenin iki farklı tarayıcıdan alınan görüntülerini barındıran MITOS-ATYPIA veri seti kullanılarak gerçekleştirilen deneyler sonucunda, Dalgacık Bilgi Damıtma yönteminin öğrenci modelinin öğretmen modeline yakın performans gösterdiği ve daha hızlı sonuçlar ürettiği gözlemlenmiştir. Özellikle gerçek zamanlı uygulamalar için umut verici olan bu yöntem, Bilgisayar Destekli Tanı sistemlerinde boya normalizasyonunun etkin bir şekilde uygulanmasına olanak tanımaktadır. Dalgacık Bilgi Damıtma yöntemi ile boya normalizasyonunun daha verimli hale getirilmesi sağlanmış, model boyutuna göre yüksek ve düşük frekanslı bileşenlerin etkili bir şekilde ayrıştırılması ile modelin performansı artırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dalgacık Bilgi Damıtma, Boya Normalizasyonu, Dijital Histopatoloji, Üretken Çekişmeli Ağ, Pix2Pix

Master Thesis

SUMMARY

APPLICATION AND ANALYSIS OF WAVELET KNOWLEDGE DISTILLATION
FOR STAIN NORMALIZATION IN DIGITAL HISTOPATHOLOGY

Sefa KEKLİK

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Computer Engineering Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Murat EKİNCİ
2024, 48 Pages

Stain normalization has a critical importance in terms of minimizing colour differences and increasing the consistency of images, especially in histological images. The Pix2Pix model, which is one of the Conditional Generative Adversarial Network models, is based on the Wavelet Knowledge Distillation method, and it is aimed to compress complex models and make them efficient. The Wavelet Knowledge Distillation method carries out the knowledge transfer from the teacher model to the student model by decomposing it into high and low frequency components. High frequency components carry detailed structural information, while low frequency components contain general colour and shape information. The effect of teacher and student models on stain normalization was evaluated. As a result of the experiments carried out using the MITOS-ATYPIA dataset, which contains images of the same sample taken from two different scanners, it was observed that the student model of the Wavelet Knowledge Distillation method performs close to the teacher model and produces faster results. This method, which is especially promising for real-time applications, enables the effective application of stain normalization in Computer Aided Diagnosis systems. With the Wavelet Knowledge Distillation method, stain normalization is made more efficient and the performance of the model is improved by effectively separating high and low frequency components according to the model size.

Key Words: Wavelet Knowledge Distillation, Stain Normalization, Digital Histopathology, Generative Adversarial Network, Pix2Pix

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hücre yapılarındaki anomalilerin tespiti (Leica Biosystems, 2024).	2
Şekil 2. Hastadan alınan parçanın dijital görüntüye dönüşme ve tanılama süreci (Abmgood, 2024).....	3
Şekil 3. Alınan numunelerin kalınlık ve inceliklerine göre renk değişimleri. (Leica Biosystems, 2024)	3
Şekil 4. Aynı kesitin iki farklı tarayıcıdan alınan görüntüsü. (Inoue & Yagi, 2020).....	4
Şekil 5. AE genel mimarisi (Weng, 2018).....	10
Şekil 6. VAE genel mimarisi (Weng, 2018).....	11
Şekil 7. U-Net mimarisi (Ronneberger, Fischer, & Brox, 2015).....	13
Şekil 8. Temel GAN mimarisi (Goodfellow, ve diğerleri, 2020)	14
Şekil 9. Sınıflandırma problemi için Hinton Bilgi Damıtma yöntemi mimarisi (Hinton, Vinyals, & Dean, 2015).....	16
Şekil 10. Pix2Pix mimarisi (Haiku Tech Center, 2020)	22
Şekil 11. PatchGAN mimarisi (Demir & Unal, 2018).....	24
Şekil 12. GAN modeline Bilgi Damıtma yönteminin uygulanması	25
Şekil 13. Kameraman görüntüsü için dalgacık katsayıları (daha kolay görselleştirme için her bir alt bant bağımsız olarak normalleştirilmiştir) (PyWavelets, 2024).....	26
Şekil 14. Daubechies 2 seviyeli dalgacık katsayılarının Aperio ve Hamamatsu Tarayıcı görüntülerine uygulanması.	27
Şekil 15. Aynı kesite ait, soldaki Aperio, sağdaki Hamamatsu tarayıcısına ait görüntü.....	27
Şekil 16. Dalgacık dönüşümü yüksek ve düşük frekanslı bileşenleri kullanılarak Bilgi Damıtma yöntemine uygulanması	28
Şekil 17. MITOS-ATYPIA veri setinden örnek görüntüler. Üstteki görüntüler Hamamatsu tarayıcısından, aşağıdakiler ise Aperio tarayıcısından taratılmış aynı örneklerdir. (Roux, ve diğerleri, 2014).....	30
Şekil 18. GAN'ların Frekans Bantlarındaki Performans Karşılaştırması	31
Şekil 19. Aperio tarayıcısıyla alınmış görüntü farklı yöntemlerle Hamamatsu tarayıcı hedef görüntüsüne dönüştürülmüştür.	34
Şekil 20. MACs ve FLOPS sayılarının FPS üzerindeki etkisi.....	38

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Yüksek ve düşük frekans özelliklerin bilgi damıtma başarımına etkisi.	32
Tablo 2. Öğretmen modelin, Reinhard (Reinhard, Adhikhmin, Gooch, & Shirley, 2001), Vahadane (Vahadane, ve diğerleri, 2016), StainGAN (Shaban, Baur, Navab, & Albarqouni, 2019), STST (Salehi & Chalechale, 2020), RestainNET (Zhao, ve diğerleri, 2022), RRAGAN (Baykal Kablan, 2023) karşılaştırılması (Ortalama±Standart Sapma)	35
Tablo 3. Öğretmen, Öğrenci ve Temel modellerin performans karşılaştırması.....	36
Tablo 4. Veri setindeki kaynak ve hedef görüntüler arasındaki benzerlik metriklerinin değerleri	36
Tablo 5. Üretici filtre sayısına göre ileri yayılım için gerekli Parametre sayısı, MACs, FLOPs ve FPS değerleri.....	38
Tablo 6. Ayrıştırıcı filtre sayılarına göre başarımlar.....	39
Tablo 7. Üretici filtre sayılarına göre başarımlar.	39
Tablo 8. Öğrenci modellerin başarımlarının karşılaştırması.....	39
Tablo 9. Yüksek ve düşük frekans özelliklerin bilgi damıtma başarımına etkisi.	40
Tablo 10. Öğretmen modelin Ayrıştırıcısı kullanılmadığında düşük ve yüksek frekans kayıp fonksiyonlarının başarıma etkisi.	40

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<i>AE</i>	: Otokodlayıcı (Autoencoder)
<i>VAE</i>	: Varyasyonel Otokodlayıcı (Variational Autoencoder)
<i>GAN</i>	: Üretken Çekişmeli Ağ (Generative Adversarial Network)
<i>SSIM</i>	: Yapısal Benzerlik İndeksi (Structural Similarity Index)
<i>FSIM</i>	: Özellik Benzerlik İndeksi (Feature Similarity Index)
<i>PSNR</i>	: Tepe Sinyal-Gürültü Oranı (Peak Signal-to-Noise Ratio)
<i>MSE</i>	: Ortalama Kare Hata (Mean Squared Error)
<i>MSSSIM</i>	: Çok Ölçekli Yapısal Benzerlik İndeksi (Multi Scale Structural Similarity Index)
<i>UQI</i>	: Evrensel Kalite İndeksi (Universal Quality Index)
<i>RASE</i>	: Bağıl Ortalama Spektral Hata (Relative Average Spectral Error)
<i>FID</i>	: Fréchet Inception Uzaklığı (Fréchet Inception Distance)
<i>cGAN</i>	: Koşullu Üretken Çekişmeli Ağlar (Conditional Generative Adversarial Network)
<i>GGD</i>	: Görüntüden Görüntüye Dönüşüm (Image to Image Translation)
<i>KD</i>	: Bilgi Damıtma (Knowledge Distillation)
<i>WKD</i>	: Dalgacık Bilgi Damıtma (Wavelet Knowledge Distillation)
<i>H&E</i>	: Hematoksilin ve Eozin (Haematoxylin and Eosin)
<i>WSI</i>	: Bütün Numune Görüntü (Whole Slide Image)
<i>CAD</i>	: Bilgisayar Destekli Tanı (Computer Aided Diagnosis)
<i>FFPE</i>	: Formalin-Fixation and Paraffin-Embedding
<i>DDPM</i>	: Gürültü Gideren Difüzyon Olasılık Model (Denoising Diffusion Probabilistic Models)
<i>SVD</i>	: Tekil Değer Ayrışımı (Singular Value Decomposition)
<i>GMM</i>	: Gauss Karışım Modeli (Gaussian Mixture Model)
<i>EM</i>	: Beklenti Maksimizasyonu (Expectation-maximization)
<i>CNN</i>	: Evrişimli Sinir Ağı (Convolutional Neural Network)
<i>CCE</i>	: Kategorik Çapraz Entropi (Categorical Crossentropy)

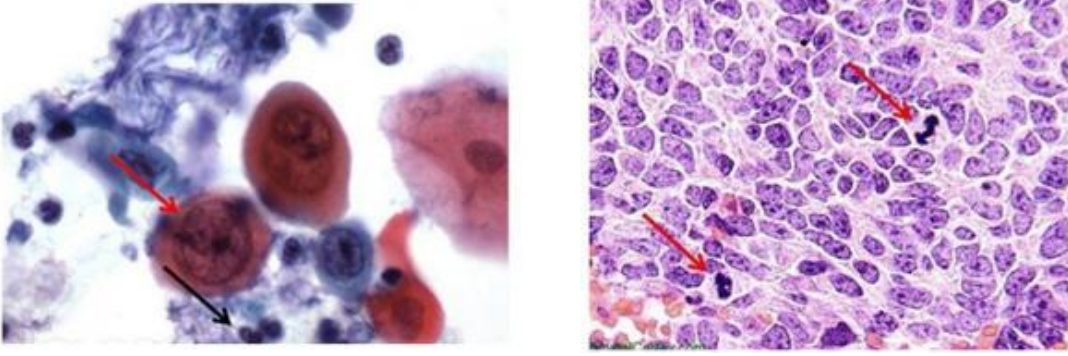
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Dijital histopatolojide boya normalizasyonu, farklı doku örnekleri ve boyama süreçlerinin yol açtığı renk varyasyonlarını ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Boyama süreci, kanser riski taşıyan organlarda hastalıkların tespiti için kritik bir rol üstlenmektedir (Kumar, Srivastava, & Srivastava, 2015). Tanı süreci, ilgili bölgeden alınan doku örneklerinin mikroskopik incelemeye tabi tutulması ve daha kesin tanısal değerlendirmeler için bu örneklerin çeşitli kimyasal boya ile boyanması ile başlamaktadır. Hematoksilin ve Eozin (H&E) gibi boyalar, hücre çekirdeğini ve sitoplazmayı farklı renklerde boyayarak dokuların mikroskop altında daha kolay analiz edilmesini sağlamaktadır. Şekil 1 'de soldaki görüntüde kırmızı ok, çok az sitoplazmaya sahip bir kanser hücresi çekirdeğini göstermektedir. Siyah ok ise, normal boyutlu bir hücreyi işaret etmektedir. Kanserli hücre çekirdeğinin, normal hücre çekirdeklerine kıyasla daha büyük olduğu fark edilmektedir. Sağdaki görüntüde okların bulunduğu bölgede hücre çekirdeklerinin anormal bir şekilde bölünerek çoğaldığı görülmektedir.

Boyanmış doku örnekleri, yüksek çözünürlüklü tarayıcılar ve diğer ileri görüntüleme cihazları kullanılarak dijital hale getirilmektedir. Elde edilen dijital patolojik görüntüler, telepatoloji yöntemleriyle deneyimli patoloğlara ulaştırılmaktadır. Bu dijital görüntüler üzerinde yapılan incelemeler, patoloğların daha kesin ve hızlı tanı koymasına olanak tanımaktadır. Patoloğlar, doku yapılarındaki mikroskopik değişiklikleri değerlendirerek, kanserin varlığını, yayılımını ve evresini tespit etmektedirler (Dimitriou, Arandjelović, & Caie, 2019). Bu süreç, sadece hastalıkların erken teşhisi için değil, aynı zamanda tedavi planlaması için de kritik bir rol oynamaktadır. Erken teşhis edilen kanser vakalarında, tedavi seçenekleri daha geniş ve başarı oranı daha yüksek olabilmektedir. Doğru ve zamanında yapılan tanı, hastanın yaşam kalitesini artırmakta ve gereksiz tedavi maliyetlerinin önüne geçmektedir. Bu nedenle, patolojik analizlerin doğruluğu ve güvenilirliği, modern tıpta büyük önem taşımaktadır.

Sitoplazma ve hücre çekirdeğinin patolojik görüntülerdeki görünümü, uygulanan boyama teknikleri ve kullanılan görüntüleme cihazlarına bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik göstermektedir (Inoue & Yagi, 2020).

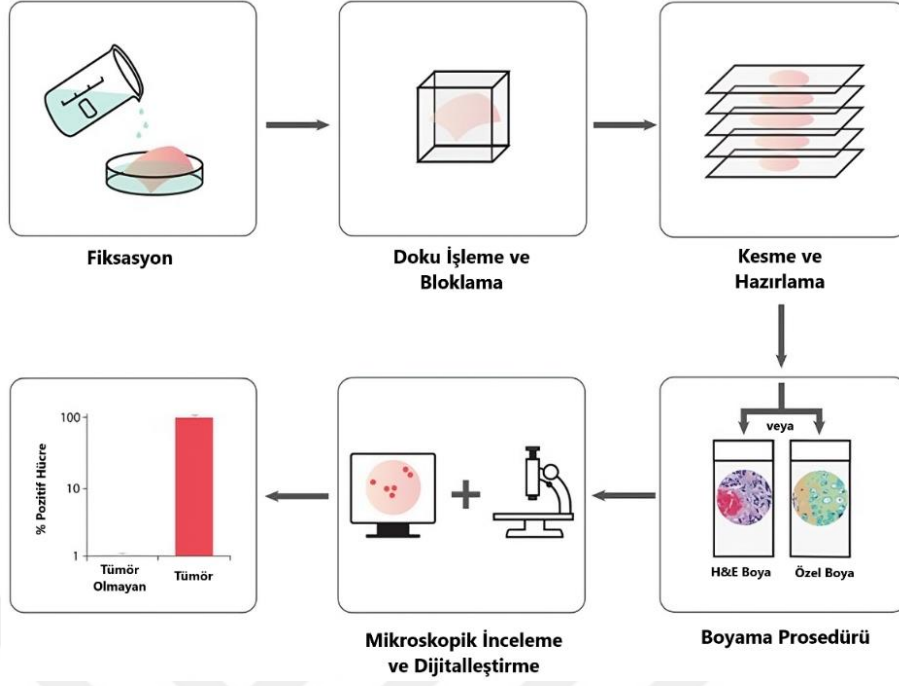


Şekil 1. Hücre yapılarındaki anomalilerin tespiti (Leica Biosystems, 2024).

Özel boyama yöntemleri ve çeşitli görüntüleme cihazlarının her biri, doku örneklerinin farklı özelliklerini ve renk varyasyonlarının oluşmasına neden olmaktadır. Numune kalınlığı, boyama, tarayıcılar, görüntüleyiciler ve ekranlar gibi farklılıklar patolojik görüntülerdeki renk temsillerinde tutarsızlıklara neden olabilir ve bu durum tanı sürecini olumsuz etkileyebilir. Örneğin, bir görüntüleme cihazı tarafından üretilen görüntüler, bir diğerine göre daha belirgin kontrastlar veya renk varyasyonları gösterebilmektedir. Bu nedenle, patoloğlar ve bilgisayar destekli tanılama (CAD) sistemleri için tutarlı ve doğru tanı koymak zorlaşabilmektedir (Inoue & Yagi, 2020). Teknik farklılıkların etkisini en aza indirmek ve tanı süreçlerini iyileştirmek için, standartlaştırılmış boyama ve görüntüleme protokollerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Yapay zekâ ve makine öğrenimi teknikleri kullanılarak, bu renk tutarsızlıklarının etkilerini azaltmak, patoloğlara, karar destek sistemlerine ve bilgisayar destekli teşhis sistemlerine daha tutarlı ve doğru veriler sağlamak mümkündür.

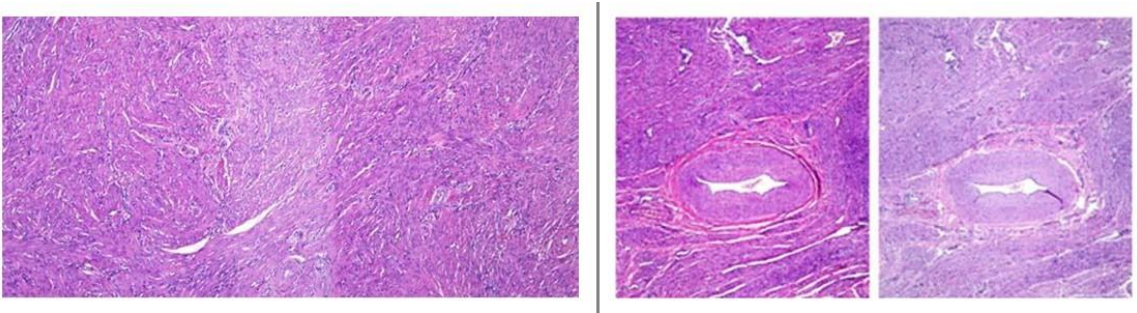
Dijital patolojik görüntüler, patoloğlara ulaştırılarak tanı sürecinde kullanılmaktadır. Patoloğlar, bu dijital görüntüler üzerinden hastalıkları teşhis etmekte ve tedavi planlarını belirlemektedir. Şekil 2’de gösterilen dijitalleştirme süreci, görüntülerin paylaşılmasını, arşivlenmesini ve bilgisayar destekli tanı (CAD) sistemleri ile analiz edilmesini kolaylaştırmaktadır.

Renk tutarsızlıklarının giderilmesi, histolojik detayların daha net ve standart bir şekilde görüntülenmesine olanak tanımaktadır. Bu sayede CAD sistemlerinin doğruluğu artmakta ve patoloğların tanı süreçlerinde tutarlılık sağlanmaktadır. CAD sistemlerindeki renk varyasyonlarına sahip görüntülerin iyileştirilmesi amacıyla boya normalizasyonu yöntemleri kullanılmaktadır.



Şekil 2. Hastadan alınan parçanın dijital görüntüye dönüşme ve tanılama süreci (Abmgood, 2024)

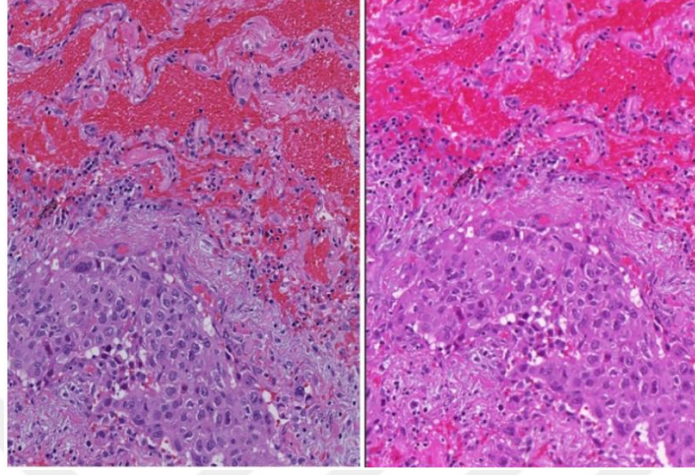
Şekil 3'te soldaki örnekte, alınan kesitin her bölgesinin aynı kalınlıkta olmamasından dolayı renk farklılıkları görülmektedir. Sağdaki örneklerde ise aynı numuneden alınan iki farklı kesitin farklı kalınlıkta olması nedeniyle renk farklılıkları ortaya çıkmaktadır. Patolojik



Şekil 3. Alınan numunelerin kalınlık ve inceliklerine göre renk değişimleri. (Leica Biosystems, 2024)

kesitler için çok sayıda tarayıcı mevcut olup, her biri tarama sürecindeki farklılıklar nedeniyle farklı renk görünümleri üretmektedir. Bir tarayıcı, optikler, görüntü alma cihazı ve görüntü alma algoritması dahil olmak üzere çeşitli bileşenlerden oluşmaktadır. Her satıcı, renk standardizasyonunu karmaşık bir görev haline getiren tescilli bir renk kalibrasyon algoritması kullanmaktadır. Şekil 4'te, aynı kesiti görüntüleyen iki tarayıcı arasındaki renk

farklılıkları gösterilmektedir; bu durum, aynı üreticinin farklı modelleri arasında da ortaya çıkmaktadır.



Şekil 4. Aynı kesitin iki farklı tarayıcıdan alınan görüntüsü. (Inoue & Yagi, 2020)

1.2. Hematoksilen ve Eozin Boyama

Hematoksilen ve eozin (H&E) boyama yöntemi, histopatolojide en yaygın kullanılan boyama tekniklerindedir. Bu yöntem, doku örneklerinin mikroskop altında incelenmesini sağlayarak hüresel yapıların ve dokuların detaylı bir şekilde gözlemlenmesine olanak tanımaktadır. Şekil 2’de hastadan alınan bir parçanın dijital görüntüye dönüştürülme süreci basit bir şekilde gösterilmektedir. Aşağıda, H&E boyama yönteminin detaylı açıklaması sunulmaktadır:

- Doku örneği alma işlemi, biyopsi veya cerrahi müdahalelerle gerçekleştirilmektedir. Bu aşamada alınan doku örnekleri, formalin gibi fiksatiflerle sabitlenmektedir. Fiksasyon işlemi, dokunun yapısını korumakta ve bozulmasını önlemektedir.
- Dehidrasyon aşamasında, doku örneklerinden su, alkol serileri kullanılarak uzaklaştırılmaktadır. Şeffaflaştırma işlemi ise alkolle dehidrate edilen dokuların, ksilen gibi şeffaflaştırıcı bileşenlerin işlenmesiyle gerçekleştirilmektedir. Bu aşamaların ardından, şeffaflaştırılan dokular erimiş parafin içine gömülerek sertleştirilmekte ve kesilebilir hale getirilmektedir.
- Parafin bloklar, mikrotom adı verilen özel cihazlarla 4-5 mikron kalınlığında ince kesitler halinde kesilmektedir. Kesilen doku kesitleri, lam adı verilen cam plakalara alınarak boyama işlemine hazır hale getirilmektedir.

- Hematoksilen boyaması aşamasında, lamalar hematoksilen çözeltisine daldırılmaktadır. Hematoksilen, hücre çekirdeklerini mavi renkte boyayarak çekirdek yapısının vurgulanmasını sağlamaktadır. Bu aşamanın ardından lamalar, su ile iyice yıkanarak hematoksilen fazlası uzaklaştırılmaktadır. Maviye çevirme işlemi, hematoksilenin mavi rengine dönmesi için amonyak suyu veya lityum karbonat gibi bir bazik solüsyonda işlenmesiyle gerçekleştirilmektedir. Sonrasında lamalar, eozin çözeltisine daldırılmaktadır. Eozin, sitoplazmayı ve diğer hücresel yapıları pembe-kırmızı renkte boyamaktadır. Bu aşamadan sonra lamalar, su ile yıkanarak eozin fazlası uzaklaştırılmaktadır.
- Dehidrasyon aşamasında lamalar, alkol serileri kullanılarak yeniden sudan ayrıştırılmaktadır. Şeffaflaştırma aşamasında ise ksilen ile işlenen lamalar, montaj için hazır hale getirilmektedir. Montaj işlemi, lamaların bir kapatıcı madde ile kapatılması ve mikroskop altında incelenmek üzere hazırlanması ile tamamlanmaktadır.
- Boyanmış lamalar, mikroskop altında incelenmektedir. Hematoksilen, hücre çekirdeklerini mavi renkte, eozin ise sitoplazmayı ve hücrelerarası maddeyi pembe-kırmızı tonlarda göstermektedir. Bu kontrast, hücresel yapıların ve dokuların detaylı bir şekilde gözlemlenmesini sağlamaktadır.

1.3. Boya Normalizasyonu

Histopatoloji alanında boya normalizasyonu genel olarak üç kategoride sınıflandırılmaktadır: boya ayrıştırma, şablon renk eşleştirme ve üretici modellerle stil aktarımına dayalı boya normalizasyonu. Bu bölümlerde, boya normalizasyon tekniklerinin genel bir literatür taraması verilmektedir. Farklı veri kümelerindeki ve kullanılan değerlendirme metriklerindeki farklılıklar nedeniyle nicel sonuçlar doğrudan karşılaştırılmamaktadır.

1.3.1. Boya Ayrıştırma Tabanlı Normalizasyon

Boya-ayrıştırma teknikleri, histopatolojik görüntülerdeki boyaları kendi bileşenlerine ayırtmaya çalışmaktadır. Bu süreç üç ana adımdan oluşmaktadır:

- Kaynak görüntü ve hedef görüntünün boya bileşenlerine ayrılması.

- Bu bileşenlerin analiz edilerek kaynak ve hedef görüntüler arasında bir eşleşme kurulması.
- Haritalanan bileşenlerin hedef boyama stili ile birleştirilerek kaynak görüntünün boya normalizasyonunun sağlanması.

Renk ayırıştırma yöntemlerinde önemli bir zorluk, her bir boyanın referans boya vektörlerinin önceden bilinmesi gerekliliğidir. (Ruifrok & Johnston, 2001), her boya türü için temsili örnek pikseller seçerek boya-spesifik vektörlerin tahmini için manuel bir teknik önermiştir. Ancak, bu yarı otomatik yaklaşım, büyük veri kümeleri için uygulanması zor olup, boya vektörlerinin doğru ve güvenilir bir şekilde tahmin edilmesine büyük ölçüde bağlıdır. Otomatik boya vektör tahmini için Tekil Değer Ayrışımı (SVD) (Macenko, ve diğerleri, 2009), denetimli ilgililik vektör makinesi (Khan, Rajpoot, Treanor, & Magee, 2014) ve seyrek negatif olmayan matris çarpanlarına ayırma (Vahadane, ve diğerleri, 2016) gibi tamamen otomatik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, yarı otomatik yaklaşımlara kıyasla daha iyi boya tahmini sağlamakta, ancak yalnızca görüntünün renk bilgilerini dikkate almaktadır.

(Hoque, Keskinarkaus, Nyberg, & Seppänen, 2021), boyalı görüntülerin bölgesel segmentasyonuna dayalı Retinex modelini önermiş ve her boya bileşenini bağımsız olarak değerlendirmiştir. Ancak, bu model, her boyayla ilişkilendirilen bölgelerin segmentasyonunu gerektirdiği için uygulanmasında zorluklar oluşturmaktadır. (Salvi, ve diğerleri, 2023), uzman patoloğların boya bileşenlerini tahmin ederken renk bilgilerini ve doku yapıların mekânsal bağımlılığını dikkate aldığını gözlemleyerek uyarlanabilir bir boya ayırıştırma stratejisi SCAN'ı tanıtmışlardır. Bu teknik, önce segmentasyon ve kümeleme tekniklerini kullanarak çekirdek ve sitoplazma bölgelerinin segmentasyon maskelerini oluşturmakta ve ardından bu maskeleri kullanarak renk ayırıştırma uygulamaktadır.

Boya ayırıştırma tabanlı yöntemlerinin başlıca sınırlamaları arasında, görüntüde mevcut olan boyaların önceden bilinmesini gerektirmesi ve bu bilginin her zaman mevcut olmaması bulunmaktadır. Bu yöntemler, boyama protokollerindeki varyasyonlara karşı hassas olup, bu durum yanlış renk ayrışmasına yol açabilmektedir. Büyük ölçekli görüntüye sahip çalışmalar veya gerçek zamanlı uygulamalar için kullanımlarını sınırlayan şekilde hesaplama açısından maliyetli ve zaman alıcı olabilmektedir.

1.3.2. Şablon Renk Eşleştirme Tabanlı Normalizasyon

Şablon renk eşleştirme tabanlı normalizasyon, görüntü renklerini, önceden tanımlanmış bir şablon görüntüye göre standartlaştırmaktadır. İlk yöntem, (Reinhard, Adhikhmin, Gooch, & Shirley, 2001) tarafından önerilmiş olup, Lab renk modelinde bir kaynak görüntünün ortalamasını ve standart sapmasını bir şablon görüntü ile hizalamaktadır. Ancak, her kanal için tek bir dönüşüm fonksiyonu kullanmak, boya bileşenlerinin normalizasyon sırasında yanlış renk eşlemesine neden olabilmektedir. Bu sorunu çözmek için araştırmacılar, farklı boya sınıflarına (Magee, ve diğerleri, 2009) veya doku sınıflarına (Basavanhally & Madabhushi, 2013) ayrı dönüşümler uygulamayı önermiştir (Magee, ve diğerleri, 2009), her boya sınıfı için ayrı dönüşümler kullanarak bir olasılıksal Gauss Karışım Modeli (GMM) tabanlı renk segmentasyon yöntemi önermiş, ancak bu yöntem boyama varyasyonlarının yüksek olduğu durumlarda etkili değildir. (Basavanhally & Madabhushi, 2013), histolojik görüntüleri doku sınıflarına ayırmak için Beklenti Maksimizasyonu (EM) algoritmasını kullanmış ve her sınıf için ayrı dönüşümler uygulayarak, yalnızca görüntülerin tüm ilgili doku sınıflarını içerdiği durumlarda iyi sonuçlar elde etmiştir. (Bejnordi, ve diğerleri, 2015), her boya sınıfı için ayrı dönüşümler kullanmanın, kaynak ve şablon görüntülerde dengeli dağılım ve eşit sayıda boya sınıfı gerektirdiğini bulmuşlardır. Diğer çalışmalar, renk özelliklerine ek olarak doku yapıların mekânsal bilgilerini (Bejnordi, ve diğerleri, 2015) içermekte, Seyrek Otokodlayıcılar ile kümeleme (Janowczyk, Basavanhally, & Madabhushi, 2017) ve görüntü artırma ve normalizasyon için Multimarginal Wasserstein Barycenter yöntemi (Nadeem, Hollmann, & Tannenbaum, 2020) kullanmaktadır.

Şablon renk eşleştirme tabanlı boya normalizasyonu, uygun şablonları seçmek için büyük ölçüde uzman bilgisine dayanmakta olup, bu süreç öznel ve zaman alıcı olabilmektedir. Hedef görüntüde şablonda bulunmayan boya veya dokular varsa, bu yöntemlerin etkinliği sınırlı kalmaktadır. Hedef görüntüdeki yanlış veya dengesiz boyama ile başa çıkmakta zorlanabilmektedir.

1.3.3. Üretken Modellerle Stil Transferi Tabanlı Normalizasyon

Üretken modeller, özellikle Üretken Çekişmeli Ağlar, stil transferi yoluyla boya normalizasyonu için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu modeller, farklı boyama stilleri arasında karmaşık eşlemeler öğrenerek stil transferinde iyi sonuçlar vermektedirler. (Zanjani, Zinger, Bejnordi, van der Laak, & de With, 2018), Lab renk uzayının ışıklık kanalı (L) kullanılarak

tek bir boya transferi için uçtan uca bir InfoGAN tabanlı model önermiştir. (Shaban, Baur, Navab, & Albarqouni, 2019), görüntü çiftleri veya ek görev etiketleri gerektirmeyen ve üretilen ve hedef görüntülerin içerik yapıları arasındaki farkları döngü tutarlılık kaybı kullanarak koruyan StainGAN'ı tanıtmıştır. (Salehi & Chalechale, 2020), gri tonlamalı görüntüleri hedef boya stiline dönüştürmek için koşullu bir GAN (cGAN) tabanlı yöntem olan Pix2Pix'i sunmuştur. (Liang, Plataniotis, & Li, 2020), histolojik bilgilerin daha iyi korunması için yönlü istatistiksel renk benzerlik indeksi (DSCSI) ile GAN'ları kullanmışlardır. (Kang, ve diğerleri, 2021), derin öğrenme yöntemlerinin karmaşıklığını azaltmak için bilgi damıtma yöntemini kullanan ve hızlı bir model olan StainNet'i tanıtmıştır. (Zhao, ve diğerleri, 2022), boya normalizasyonunu dijital bir boyama süreci olarak ele alan ve yeniden boyama sürecinde boya yoğunluğunu korumak için yeni bir kayıp fonksiyonu kullanan kendi kendine denetimli bir model olan RestainNet'i tanıtmıştır. (Baykal Kablan, 2023) önerdiği bölgesel gerçekliğe duyarlı RRAGAN yöntemi bir görüntü içinde gerçeğe yakın olan bölgeleri, olmayanlardan etkili bir şekilde ayıran, gerçekliğe duyarlı bir ayrıştırıcı model kullanmaktadır. (Kablan & Ayas, 2024)'ın önerdiği StainSWIN, histopatoloji görüntü analizinde Görü Dönüştürücü (SWIN) modülünü kullanarak boya normalizasyonunda yüksek başarı elde etmişlerdir.

Üretken Çekişmeli Ağlar gibi üretken modelleri kullanan makine öğrenimi tabanlı yöntemler, farklı boyama stilleri arasında karmaşık eşlemeleri öğrenerek stil transferinde yüksek performans göstermektedir. Bu yaklaşımlar, boya normalizasyon sürecini otomatikleştirir ve farklı boyama stillerine ve koşullarına uyum sağlar. Üretken modeller, histopatolojik görüntü analizinin doğruluğunu, tutarlılığını ve verimliliğini artırarak tanı ve araştırma sonuçlarının iyileştirilmesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

1.4. Temel Kavramlar ve Modeller

1.4.1. Otokodlayıcılar

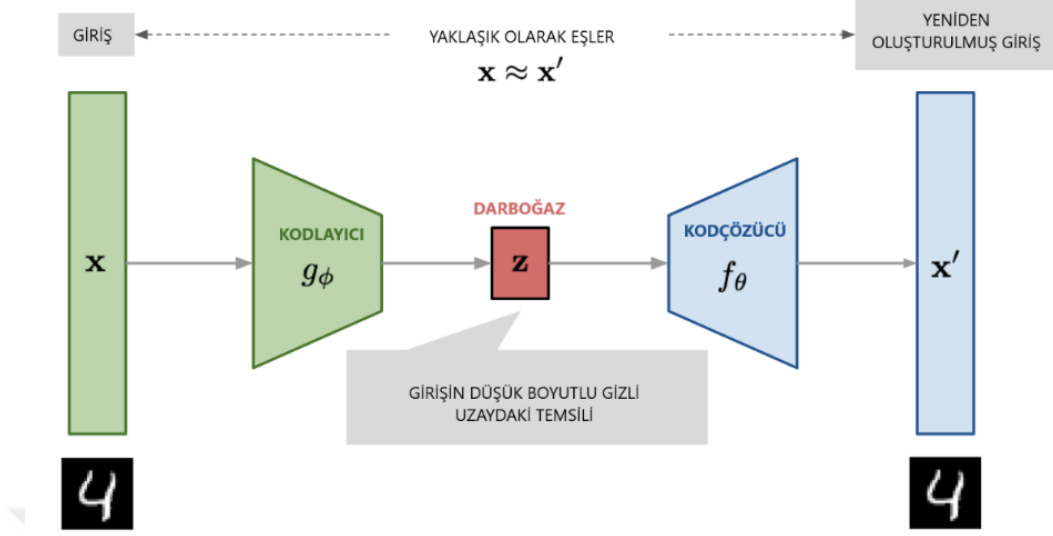
Otokodlayıcılar (AE), sinir ağları temelinde çalışan ve veriyi daha düşük boyutlu, sıkıştırılmış bir temsile dönüştürerek yeniden yapılandırmayı amaçlayan denetimsiz öğrenme modelleridir. Bir otokodlayıcı, temel olarak iki ana bileşenden oluşmaktadır: kodlayıcı ve kod çözücü. Kodlayıcı, giriş verisini alıp, verinin daha kompakt ve anlamlı bir temsili olan gizli uzaya dönüştürmektedir. Kod çözücü ise, bu gizli temsili alarak orijinal

veriye en yakın olacak şekilde yeniden yapılandırmaktadır. Otokodlayıcılar, gürültü giderme, veri sıkıştırma ve özellik öğrenimi gibi çeşitli uygulama alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle, büyük veri kümelerindeki karmaşık yapıların ve ilişkilerin anlaşılması ve modellenmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu modeller, verinin özünü yakalayıp veriyi anlamlı ve kullanılabilir bir şekilde temsil etmeyi mümkün kılmaktadır.

Otokodlayıcıların bir diğer önemli özelliği, veriyi sıkıştırırken veri kaybının minimize edilmesini sağlamalarıdır. Bu sayede, yüksek boyutlu veri kümelerinin daha düşük boyutlu fakat anlamlı temsillerle işlenmesi ve analizi mümkün hale gelmektedir. Otokodlayıcılar, derin öğrenme mimarileriyle birlikte kullanıldıklarında, daha karmaşık ve zengin özelliklerin öğrenilmesine olanak tanımaktadır. Örneğin, görsel veriler üzerinde çalışırken, otokodlayıcılar, görüntülerin belirli özelliklerini öğrenerek bu özellikleri daha küçük ve yönetilebilir boyutlarda temsil edebilmektedir. Bu sayede, veri analizi, model eğitimi ve diğer makine öğrenmesi görevleri daha verimli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Otokodlayıcıların sunduğu bu avantajlar, onları modern veri bilimi ve yapay zekâ çalışmalarında vazgeçilmez araçlardan biri haline getirmiştir. Şekil 5'te otokodlayıcıların genel mimarisi gösterilmiştir; x girişi, x' yeniden oluşturulmuş girişi, z girişin öğrenilmiş darboğazdaki düşük boyutlu temsilini, g_ϕ ϕ ile parametrelendirilen kodlama fonksiyonu, f_θ " θ " ile parametrelendirilen kod çözücü fonksiyonunu ifade etmektedir.

Denklem (1)'de Otokodlayıcı (AE) için kayıp fonksiyonunu temsil etmekte olup, giriş verilerini ne kadar iyi yeniden yapılandırdığını ölçmektedir. Bu formül, veri kümesindeki tüm örnekler arasındaki orijinal veri örnekleri ile bunların yeniden yapılandırmaları arasındaki kare farkların ortalamasını almaktadır. Özellikle, $x^{(i)}$ i-inci giriş veri örneğini, g_ϕ girdileri gizli temsillere dönüştüren kodlayıcıyı ve f_θ bu gizli temsillerden veriyi yeniden yapılandıran kod çözücü temsil etmektedir. $\left(x^{(i)} - f_\theta(g_\phi(x^{(i)}))\right)^2$ terimi, her bir örnek için yeniden yapılandırma hatasını ölçmektedir. Eğitim sırasında bu kayıp fonksiyonunu minimize etmeyi amaçlayarak, kodlayıcı ve kod çözücü parametreleri ϕ ve θ 'yı optimize ederek veri yeniden yapılandırmasının doğruluğunu artırmak hedeflenmektedir.

$$L_{AE}(\theta, \phi) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(x^{(i)} - f_\theta(g_\phi(x^{(i)}))\right)^2 \quad (1)$$



Şekil 5. AE genel mimarisi (Weng, 2018)

1.4.2. Varyasyonel Otokodlayıcılar

Üretken modellerin temel örneklerinden biri olan otokodlayıcılar, bir kodlayıcı ve bir kod çözücünden oluşmaktadır. Kodlayıcı ağ yapısı, girişten gelen bilgiyi sıkıştırarak "dar boğaz" olarak da adlandırılan bir uzaya indirgemektedir. Bilginin sıkıştırılmış haliyle tekrar bilginin kendisi oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla kod çözücü mimarisi kullanılmaktadır. Tekrar oluşturulan bilgi ile ağın girişine verilen bilgi arasındaki mesafe veya farklı ölçüm metrikleri kullanılarak hata ölçülmektedir. Ağın parametreleri bu hataya göre güncellenmektedir. Otokodlayıcıların tek başına üretken model olarak kullanılamamasının sebebi, kullanılan dar boğazda girişten verilen bilginin yeniden oluşturulurken ezberlenmesi ve aşırı uyuma sebep olmasıdır. Bunun önüne geçmek için Varyasyonel Otokodlayıcılarda (Kingma & Welling, 2013) dar boğazda veriler bir dağılımın üzerine kodlanarak indirgenmektedir. Böylelikle dar boğazdan alınan bir gizli uzay örnekleme ile ağımızı eğittiğimiz örneklerin uzayındaki, ağın hiç görmediği benzer örnekler de üretilebilir. Denklem (2)'de, $C||x - \hat{x}||^2$ yeniden oluşturma kaybını ifade etmektedir. $D_{KL}(\mathcal{N}(\mu_x, \sigma_x), \mathcal{N}(0,1))$ ise gizli uzayı temsil eden μ_x ortalamaya sahip, σ_x standart sapmaya sahip dağılımın, 0 ortalamasına sahip ve 1 standart sapmaya sahip normal

dağılım arasındaki Kullback-Leibler İraksamasından yola çıkarak düzenleme kaybını ifade eder.

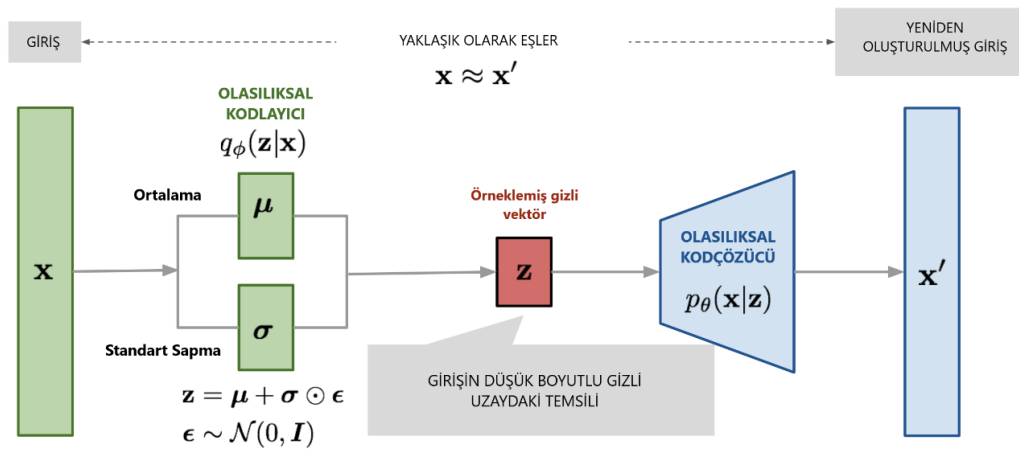
$$L_{VAE} := ||x - x'||^2 + D_{KL}(\mathcal{N}(\mu_x, \sigma_x), \mathcal{N}(0,1)) \quad (2)$$

Varyasyonel Otokodlayıcılarda yeniden parametrelendirme yöntemi kullanarak gizli uzaydan türevlenebilir örnekleme yapılabilmesini sağlamıştır.

$$\epsilon \sim \mathcal{N}(0,1) \quad (3)$$

$$z = \mu + \sigma \odot \epsilon \quad (4)$$

Varyasyonel Otokodlayıcılar (VAE) içinde kullanılan ve stokastik değişkenlerin varlığında gradyan tabanlı optimizasyonu mümkün kılan bir teknik olan yeniden parametrelendirme yöntemi, VAE'lerdeki temel sorun olan, örnekleme sürecinin türevlenemez olmasından dolayı geri yayılım algoritmasının doğrudan uygulanamamasını rastgele değişkenleri deterministik bileşenler olarak ifade ederek çözmektedir: ortalama ve standart sapma (öğrenilen parametreler) ve sabit standart normal değişken (gürültü). Özellikle, örneklenen z değişkeni Denklem (4)'te gösterilmektedir. Şekil 6'daki μ ve σ kodlayıcı ağı çıktılarıdır ve ϵ standart normal bir değişkendir. Bu dönüşüm, geri yayılım sırasında ağ üzerinden gradyanların akmasına izin vererek VAE'nin verimli bir şekilde eğitilmesini sağlamaktadır.



Şekil 6. VAE genel mimarisi (Weng, 2018)

1.4.3. U-Net

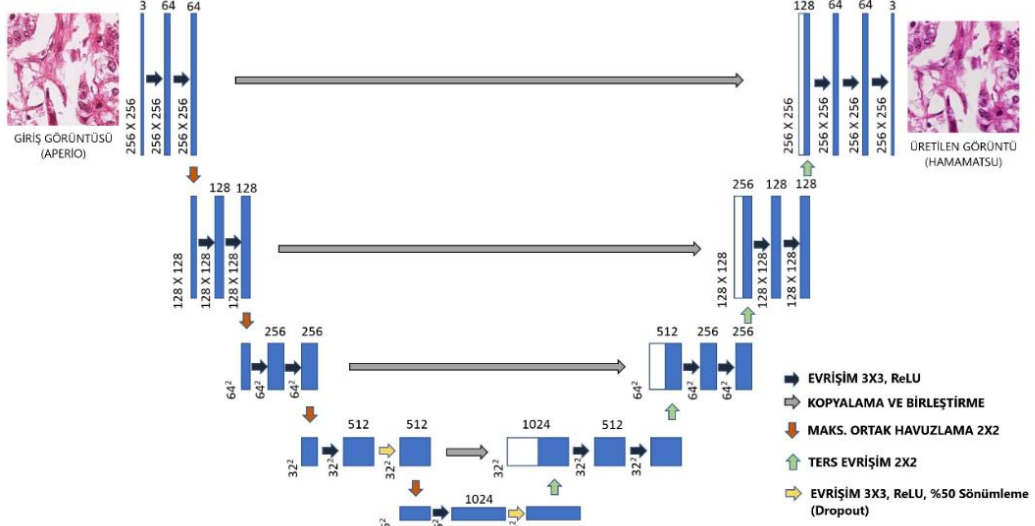
U-Net (Ronneberger, Fischer, & Brox, 2015), tıbbi görüntü segmentasyonu için derin öğrenme alanında çığır açan bir sinir ağı mimarisidir. U-Net mimarisi, özellikle biyomedikal görüntü işleme alanında önemli bir yere sahiptir. U-Net'in başarısı, simetrik yapısı ve verimli katman geçişlerine dayanmaktadır. Şekil 7'deki U-Net, temel olarak iki ana kısımdan oluşur: kodlayıcı ve kod çözücü. Yapısı, U harfine benzediği için "U-Net" olarak adlandırılmıştır. Kodlayıcı yolu, geleneksel bir evrişimli sinir ağı (CNN) gibi çalışmakta olup, ardışık evrişim ve maksimum havuzlama katmanlarından oluşmaktadır. Her evrişim katmanı, giriş görüntüsünden özellik haritalarını çıkarmaktadır. Havuzlama katmanları ise uzamsal çözünürlüğü azaltarak, önemli bilgilerin daha küçük boyutlarda temsil edilmesini sağlamaktadır. Bu yol boyunca, özellik haritalarının sayısı katlanarak artmakta ve bu da ağın daha karmaşık özellikleri öğrenmesini sağlamaktadır.

Kod çözücü ise, bilgi kodlayıcı ile kodlanırken kaybolan uzamsal çözünürlüğü geri kazanmak için kullanılmaktadır. Bu yol, transpoze(ters) evrişim veya yukarı örnekleme katmanları ve ardından evrişim katmanları ile inşa edilmektedir. Bu aşamada, kodlayıcı yolundan gelen özellik haritaları, karşılık gelen katmanlardaki özellik haritaları ile birleştirilmektedir (atlama bağlantıları). Şekil 7'de gri oklarla belirtilen atlama bağlantıları, ayrıntıların korunmasını ve daha hassas dönüşüm yapılmasını sağlamaktadır. Atlama bağlantıları, U-Net'in temel özelliklerinden biridir. Bu bağlantılar, kodlayıcı yolundaki yüksek çözünürlüklü özellik haritalarını, kod çözücü yolundaki ilgili katmanlarla birleştirmektedir.

Atlama bağlantıları sayesinde, ağ hem yerel (ince) hem de genel (kaba) özellikleri aynı anda öğrenebilmekte ve kullanabilmektedir. U-Net, tıbbi görüntü segmentasyonu ve daha geniş anlamda görüntü işleme alanında devrim niteliğinde bir yenilik sunmuştur. Simetrik yapısı, atlama bağlantıları ve etkili kodlayıcı-kod çözücü yolları sayesinde hem akademik araştırmalarda hem de endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu mimari, özellikle küçük veri setleriyle çalışırken üstün performans göstermekte ve hassas segmentasyon gerektiren uygulamalarda güvenilir sonuçlar sunmaktadır.

Şekil 7'de giriş görüntüsünün ilk katmanında 3x3 filtre boyutuna sahip evrişim işleminde 64 adet filtre kullanılmaktadır. Modelin ilerleyen katmanlarında bu filtre sayısı her katmanda 2 kat artacak şekilde devam etmektedir. Ters evrişim katmanlarında ise iki kat

azalmaktadır. Böylelikle modelin çıktı üretmeden hemen önceki katmanında da 64 filtre sayısına sahip bir özellik tensörü vardır.



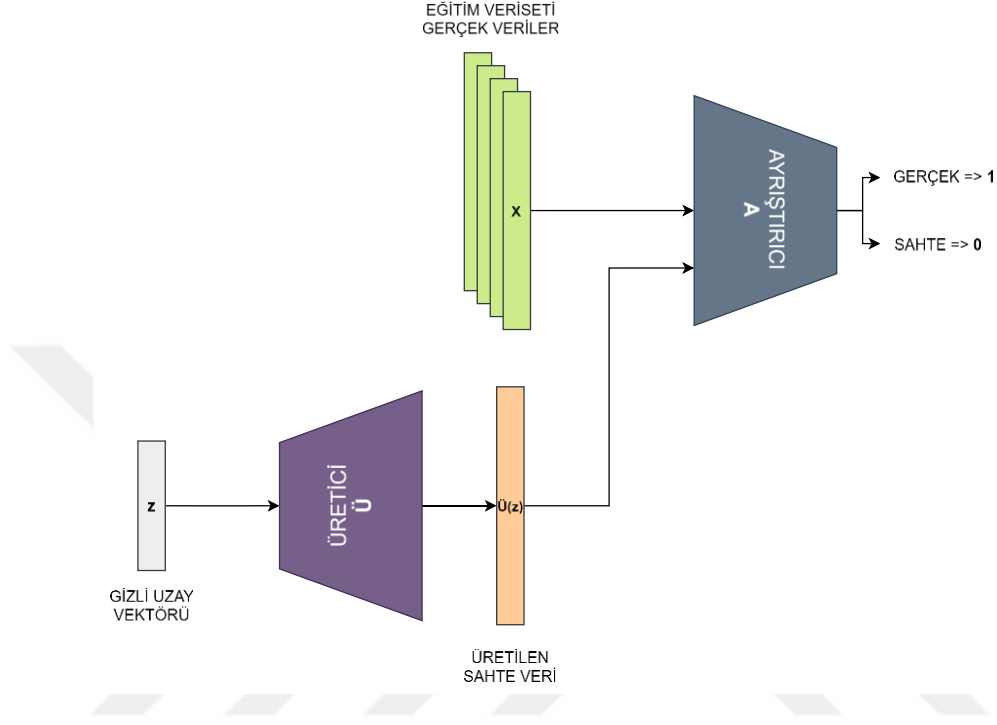
Şekil 7. U-Net mimarisi (Ronneberger, Fischer, & Brox, 2015).

1.4.4. Üretken Çekişmeli Ağlar

Üretken Çekişmeli Ağlar (Goodfellow, ve diğerleri, 2020), iki farklı ağ modelinin birbirleriyle çekişerek eğitilmesi üzerine kurulu bir derin öğrenme yöntemidir. Oyun teorisindeki min-maks oyununa benzer bir şekilde; bir taraf kullanılan kayıp fonksiyonunu en aza indirmeye çalışırken, karşı taraf bunu maksimize etmeye çalışır. GAN iki ayrı modelden oluşmaktadır: Üretici ve Ayırıştırıcı. Üreticinin girişinden, önceden belirlenmiş bir dağılımdan örneklenerek alınan bir gizli uzay vektörü ile çıkışta sentetik bir örnek oluşturulması istenmektedir. Ayırıştırıcının girişine ise gerçek örneklerle birlikte oluşturulan örnekler verilir. Ayırıştırıcı, bu örneklerin hangisinin sahte, hangisinin gerçek olduğunu ayırt etmeye çalışmaktadır.

Bu süreci bir lisansüstü öğrencinin araştırma projesi ve tez yazım sürecinde akademik danışmanından rehberlik almasına benzetebiliriz. İlk çalışmalarında hatalar ve eksiklikler bulunabilir. Danışmanın görevi, öğrencinin çalışmalarını inceleyerek geri bildirimde bulunmak ve gelişmesini sağlamaktır. Öğrenci, danışmanın geri bildirimlerini dikkate alarak çalışmalarını sürekli geliştirir. Bu geri bildirim döngüsü, öğrencinin araştırma becerilerini

artırır ve yüksek kaliteli bir tez üretmesini sağlar. Sonuç olarak, öğrenci bilimsel standartlara uygun ve katkı sağlayan bir tez sunar. Şekil 8’de GAN mimarisinin genel gösterimi mevcuttur.



Şekil 8. Temel GAN mimarisi (Goodfellow, ve diğerleri, 2020)

Bu süreç, Üretken Çekişmeli Ağ (GAN) modellerinin çalışma prensibini yansıtmaktadır: Öğrenci (Üretici), danışmanın (Ayrıştırıcı) geri bildirimleri ile kendini geliştirir ve sonunda yüksek kaliteli sonuçlar üretir. GAN'lar da bu şekilde birbirlerini eğiterek ve zorlayarak daha gerçekçi ve kaliteli veriler üretmektedir.

$$L_A = -E_{x \sim p_{\text{veri}}(x)} [\log A(x)] - E_{z \sim p_z(z)} [\log (1 - A(\hat{U}(z)))] \quad (5)$$

$$L_{\hat{U}} = -E_{z \sim p_z(z)} [\log A(\hat{U}(z))] \quad (6)$$

Ayrıştırıcının kayıp fonksiyonu, sahte ve gerçek veriyi ayırt etme yeteneğini optimize etmeyi amaçlamaktadır. Bu kayıp fonksiyonu iki terimden oluşmaktadır. İlk terim, gerçek veri dağılımından p_{data} gelen örneklerin ayrıştırıcı tarafından doğru bir şekilde gerçek olarak sınıflandırılmasını sağlamaktadır. $A(x)$ değeri, gerçek veri örneği x için ayrıştırıcının

verdiği olasılık değeridir. Ayırıştırıcının amacı, gerçek veri örnekleri için bu olasılığı maksimuma çıkarmaktır. İkinci terim, gizli uzaydan p_z gelen rastgele örneklerin üretici tarafından üretilen sahte verilerin $\hat{U}(z)$ ayırıştırıcı tarafından doğru bir şekilde sahte olarak sınıflandırılmasını sağlamaktadır. $1 - A(\hat{U}(z))$ değeri, sahte veri örneği $\hat{U}(z)$ için ayırıştırıcının verdiği olasılık değeridir. Ayırıştırıcının amacı, sahte veri örnekleri için bu olasılığı minimuma indirmektir. Üreticinin kayıp fonksiyonu, üreticinin ürettiği sahte verilerin ayırıştırıcıyı kandırma yeteneğini optimize etmeyi amaçlamaktadır. Tek bir terimden oluşmaktadır: Bu terim, gizli uzaydan p_z gelen rastgele örneklerin üretici tarafından üretilen sahte verilerin $\hat{U}(z)$ ayırıştırıcı tarafından gerçek olarak sınıflandırılmasını sağlamaktadır. $A(\hat{U}(z))$ değeri, sahte veri örneği $\hat{U}(z)$ için ayırıştırıcının verdiği olasılık değeridir. Üreticinin amacı, sahte veri örnekleri için bu olasılığı maksimuma çıkarmaktır. Bu kayıp fonksiyonları, GAN'ların üretici ve ayırıştırıcı arasındaki etkileşimi ve eğitim sürecini belirlemektedir. Üretici, ayırıştırıcıyı kandırarak kadar gerçekçi veriler üretmeye çalışırken, ayırıştırıcı da sahte ve gerçek verileri ayırt etmeyi öğrenmektedir. Bu rekabetçi eğitim süreci, her iki ağın da yeteneklerini sürekli olarak geliştirmesini sağlamaktadır.

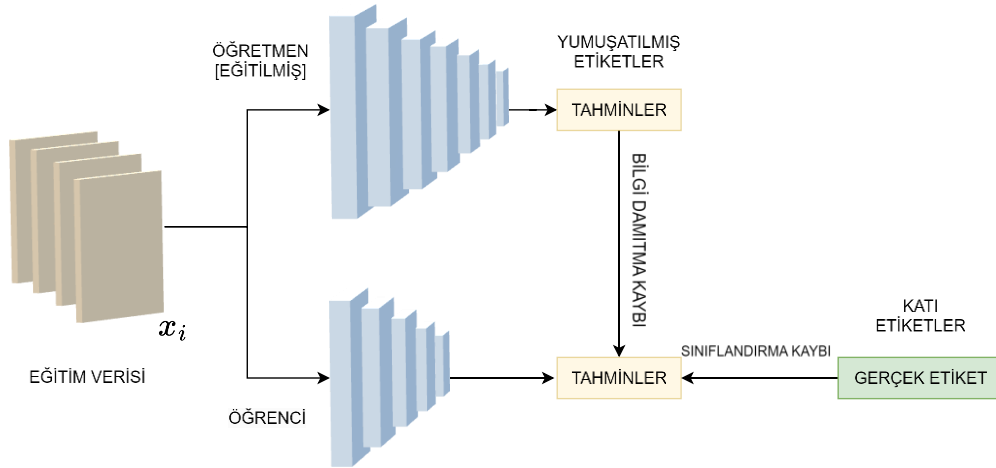
1.4.5. Bilgi Damıtma

Bilgi damıtma süreci, büyük ve yüksek performanslı bir öğretmen modelinin bilgeliğini daha küçük ve verimli bir öğrenci modeline aktararak model boyutunu küçültürken doğruluğu koruma veya artırma hedefini taşımaktadır. Bu süreç, makine öğrenimi ve yapay zekâ modellerinde daha hafif ve hızlı modellerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Öğretmen model, genellikle geniş veri kümeleri üzerinde eğitilmiş ve yüksek doğrulukla sonuçlar üreten karmaşık bir modeldir. Öğrenci model ise bu bilgiyle donatılarak, daha küçük boyutta ve daha az hesaplama gerektiren bir yapıdadır, ancak performans açısından öğretmen modeline yakın ya da eşit sonuçlar vermektedir. Şekil 9'da sınıflandırma probleminde önceden eğitilmiş öğretmen modelinin bilgisinin, öğretmen modelin eğitim veri setindeki örneklere ürettiği etiketlerin kullanılarak öğrenci modelin bu etiketleri kullanarak kendini eğittiği ifade edilmiştir. Katı etiketler (gerçek etiketler), veri setinde her örnek için belirli ve kesin sınıfları temsil etmektedir. Bu etiketler, genellikle sınıflandırma görevlerinde kullanılır ve modelin belirli bir sınıfa ait olup olmadığını belirlemek için kullanılmaktadır. Her örnek için bir sınıf etiketi örneğin, resimlerin sınıflandırılmasında "kedi" veya "köpek" belirlenmektedir. Daha sonra model, verilen örneklerin doğru sınıflarını tahmin etmeye

çalışmaktadır. Bu süreçte, modelin tahminleri ile katı etiketler arasındaki fark minimize edilmeye çalışılmaktadır. En yaygın kullanılan kayıp fonksiyonlarından biri, Kategorik Çapraz Entropi (CCE) kaybıdır. Bu kayıp fonksiyonu, modelin tahmin ettiği olasılıklar ile gerçek sınıf etiketleri arasındaki farkı hesaplar ve bu farkı minimize etmeye çalışır. Yumuşatılmış etiketler, her örnek için sınıf olasılıklarının bir dağılımını temsil etmektedir. Bu etiketler, bir öğretmen modelin çıktıları olarak kullanılır ve genellikle bilgi damıtma süreçlerinde kullanılmaktadır. Eğitim süreci, öğretmen modelin eğitilmesi ile başlar. İlk olarak, büyük ve karmaşık bir öğretmen model, geleneksel yöntemlerle eğitilir ve yüksek doğruluk elde eder. Öğretmen model, eğitim veri setindeki her örnek için bir olasılık dağılımı üretir. Bu dağılım, öğretmen modelin her sınıfa olan güvenini göstermektedir.

Öğrenci model hem öğretmen modelin yumuşatılmış etiketlerini hem de veri setindeki gerçek etiketleri kullanarak eğitilmektedir. Bu süreçte, öğrenci modelin çıktıları ile öğretmen modelin yumuşatılmış etiketleri arasındaki farkı minimize eden damıtma kaybı ve öğrenci modelin çıktıları ile gerçek etiketler arasındaki farkı minimize eden sınıflandırma kaybı kullanılmaktadır.

Bilgi damıtma sürecinde, uygun öğretmen ve öğrenci modelleri seçilir. Öğretmen modeli, karmaşık yapısıyla yüksek performans sağlarken; öğrenci modeli genellikle daha küçük bir model veya aynı boyuttaki modelin daha küçük örnekleme yapılmaktadır. Gradyan hesaplarında kullanılacak veri tipi olarak float16 seçilmesi buna örnektir.



Şekil 9. Sınıflandırma problemi için Hinton Bilgi Damıtma yöntemi mimarisi (Hinton, Vinyals, & Dean, 2015)

Seçim sürecinde, öğretmen modelinin sunduğu bilgiyi en etkili şekilde öğrenci modeline aktarabilecek kapasitede bir yapı aranır. Bu aşama, bilgi damıtma sürecinin temelini oluşturmakta ve başarısı, nihai modelin etkinliği açısından kritik öneme sahiptir. Bu süreçte kullanılan damıtma kayıp fonksiyonları, öğretmen ve öğrenci modellerinin performansını optimize etmek için kritik bir rol oynar. Öğretmen modelinin ürettiği çıktılar ile öğrenci modelinin ürettiği çıktılar arasındaki farkı en aza indirmek amacıyla çeşitli kayıp fonksiyonları birleştirilir. Klasik Hinton Bilgi Damıtma yönteminde kullanılan Kullback-Leibler ıraksaması (KL), genellikle bu tür farkları ölçmek için tercih edilir. Denklem (7)'de sınıflandırma görevlerinde kullanılan bilgi damıtma kayıp fonksiyonunu göstermektedir. Bu kayıp, öğretmen ve öğrenci modellerinin yumuşatılmış çıktıları (olasılık dağılımları) arasındaki ortalama Kullback-Leibler (KL) sapmasını ifade etmektedir. Matematiksel olarak, burada n , veri örneklerinin sayısını; x_i , i -inci giriş veri örneğini; f_t ve f_s sırasıyla öğretmen ve öğrenci modellerinin çıktıları olarak temsil etmektedir. τ , softmax fonksiyonunun ürettiği olasılık dağılımlarını yumuşatan sıcaklık parametresidir. Bu kaybın amacı, öğretmen ve öğrenci modellerinin tahminleri arasındaki farkı minimize ederek bilgiyi öğretmenden öğrenciye aktarmaktır.

$$\mathcal{L}_{KD} = \frac{1}{n} \sum_i KL \left(\text{softmax} \left(\frac{f_t(x_i)}{\tau} \right), \text{softmax} \left(\frac{f_s(x_i)}{\tau} \right) \right) \quad (7)$$

$$\mathcal{L}_{KD} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \| f_t(x_i) - f_s(x_i) \|_1 \quad (8)$$

Ancak bazı durumlarda KL sapmasının yeterli olmadığı ve alternatif metriklerin kullanılmasının gerektiği görülmektedir. Klasik Hinton Bilgi Damıtma (Hinton, Vinyals, & Dean, 2015) yönteminde kullanılan Kullback-Leibler ıraksaması yerine iki modelin çıktıları arasındaki L1 normu hesaplanmaktadır. Denklem (8)'de öğretmen model f_t ile öğrenci model f_s arasındaki farkı ölçmek için L1 normu kullanılmaktadır. L1 normu, iki modelin ürettiği çıktılar arasındaki mutlak farkın ortalamasını alarak, öğrenci modelinin öğretmen modeline ne kadar yakın olduğunu belirler. Burada x_i i 'inci girdi örneğini ve n toplam örnek sayısını temsil etmektedir. Bu yaklaşım, öğrenci modelinin performansını artırırken daha verimli ve hesaplama açısından daha az maliyetli çözümler sunmaktadır.

Bilgi damıtma yönteminde öğretmen modelinin tahminlerini doğru kabul edip eşleştirilmiş veri setindeki tüm örnekleri buna göre etiketlemek yerine veri setindeki temel doğruluk etiketlerini kullanmak modeli yakınsamak için daha mantılı gelmektedir. Öğrenci modelini neden öğretmen modelinin çıktısını kullanarak eğitmek daha iyi yakınsamasına neden olduğu şu şekilde açıklanmaktadır: Bilgi damıtma sürecinde, öğrenci modelinin öğretmen modelin çıktıları kullanılarak eğitilmesinin birkaç nedeni bulunmaktadır. Öğretmen modelin çıktıları genellikle sınıflar üzerindeki olasılık dağılımlarıdır ve bu yumuşatılmış öğrenci modelin daha iyi genelleme yapmasına yardımcı olabilecek çeşitli sınıfların göreceli olasılıkları hakkında bilgi içermektedir. Bu ek bilgi, öğrenci modelin karar sınırlarını daha düzgün hale getirerek aşırı uyum sağlamasını önleyebilmektedir. Ayrıca, öğretmen model genellikle daha büyük ve karmaşık olduğu için, öğrenci modelin yalnızca sert etiketlerle eğitilmesi durumunda kaçırabileceği karmaşık desenleri ve ilişkileri yakalayabilmektedir.

Deneysel sonuçlar, bilgi damıtma ile eğitilen öğrenci modellerinin yalnızca gerçek verilerle eğitilenlere göre daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur (De Angeli, ve diğerleri, 2022; Wang, ve diğerleri, 2022). Bu süreç, öğrenci modelin genellikle daha yüksek doğruluk veya daha iyi performans metriklerine sahip olan öğretmen modelin davranışını taklit etmesine olanak tanımaktadır. Öğretmen modelin tahminlerini kullanarak, öğrenci modelin öğretmen ile tutarlı olmayı öğrenmesi, özellikle öğretmen modelin büyük ve potansiyel olarak gürültülü bir veri kümesinde eğitildiği senaryolarda faydalı olabilmektedir. Bilgi damıtma, genellikle hem gerçek etiketli veriler hem de öğretmen modelin yumuşatılmış etiket kombinasyonunu kullanmakta olup, bu da öğrenci modelin öğretmen modeldeki yumuşatılmış etiketlerdeki ek bilgiden yararlanmasına ve aynı zamanda gerçek etiketlere dayalı olmasına olanak tanımaktadır.

1.5. Performans Değerlendirme Ölçütleri

Üretilen görüntü kalitesi ve benzerliğinin çeşitli yönlerini incelemek üzere kapsamlı bir metrik seti kullanılmaktadır. Bu ölçütler arasında Yapısal Benzerlik İndeksi (SSIM) (Wang, Bovik, Sheikh, & Simoncelli, 2004) bulunmaktadır. SSIM, iki görüntü arasındaki yapısal benzerliği ölçmekte olup, değeri 1'e ne kadar yakınsa, görüntüler o kadar benzerdir. Özellik Benzerlik İndeksi (Zhang, Zhang, Mou, & Zhang, 2011) (FSIM) ise, görüntülerin algısal benzerliğini değerlendirmekte ve insan gözünün özellik algılamasına dayanmaktadır.

Tepe Sinyal-Gürültü Oranı (PSNR), bir görüntünün maksimum sinyal gücünün, gürültüye oranını belirlemekte olup, daha yüksek PSNR değerleri, daha iyi görüntü kalitesini işaret etmektedir. Ortalama Kareysel Hata (Willmott & Matsuura, 2005) (MSE), iki görüntü arasındaki ortalama karesel farkı hesaplamakta ve düşük MSE değerleri, daha az hata anlamına gelmektedir. Kök Ortalama Kareysel Hata (Willmott & Matsuura, 2005) (RMSE), MSE'nin karekökü olarak tanımlanmakta ve hata büyüklüğünü ifade etmektedir.

Çok Ölçekli Yapısal Benzerlik İndeksi (Wang, Simoncelli, & Bovik, Multiscale structural similarity for image quality assessment, 2003) (MSSSIM), farklı ölçeklerdeki yapısal benzerlikleri değerlendirmekte olup, SSIM'in daha kapsamlı bir versiyonudur. Evrensel Kalite İndeksi (Wang & Bovik, A universal image quality index, 2002) (UQI), görüntü kalitesini küresel bir perspektiften değerlendiren bir metriktir. Bağlı Ortalama Spektral Hata (RASE), spektral görüntüleme alanında spektral bantlar arasındaki ortalama hata oranını ölçmekte olup, düşük RASE değerleri spektral doğruluğun yüksek olduğunu göstermektedir.

Önceki boya normalizasyonu çalışmalarından farklı olarak, gerçek ve üretilen görüntülerin dağılımları arasındaki farkı değerlendirmede etkili olduğunu kanıtlayan Fréchet Inception Uzaklığı (FID) metriği kullanılmıştır (Heusel, Ramsauer, Unterthiner, Nessler, & Hochreiter, 2017). FID, üretilen görüntülerin gerçek görüntülere ne kadar benzediğini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. FID, iki veri kümesinin (gerçek görüntüler ve üretilen görüntüler) dağılımlarını karşılaştırmaktadır. Bu karşılaştırma, Inception-v3 modelinin ara katmanlarından alınan özellikler (aktivasyonlar) kullanılarak yapılmaktadır. FID'nin formülü şu şekildedir:

$$\text{FID}(x, g) = \|\mu_x - \mu_g\|_2^2 + \text{Tr}(\Sigma_x + \Sigma_g - 2(\Sigma_x \Sigma_g)^{1/2}) \quad (9)$$

Burada μ_x ve μ_g , sırasıyla gerçek ve üretilen görüntülerin özellik vektörlerinin ortalamalarını temsil etmektedir. Σ_x ve Σ_g , sırasıyla gerçek ve üretilen görüntülerin özellik vektörlerinin kovaryans matrislerini temsil etmektedir. $\|\mu_x - \mu_g\|_2^2$, iki ortalama arasındaki Öklid uzaklığını ifade eder ve Tr , matrislerin izini (trace) ifade eder.

FID hesaplaması için öncelikle gerçek ve üretilen görüntüler, genellikle Inception-v3 gibi önceden eğitilmiş bir sınıflandırma sinir ağına geçirilir. Bu ağın ara katmanlarından birinde elde edilen aktivasyonlar (özellik vektörleri) kullanılır. Bu katman genellikle son sınıflandırma katmanından önceki ortalama havuzlama katmanıdır. Hem gerçek hem de

üretilen görüntüler için bu özellik vektörlerinin ortalamaları (μ_x ve μ_g) ve kovaryans matrisleri (Σ_x ve Σ_g) hesaplanır. Ortalama vektörler, veri kümesindeki tüm örneklerin ortalama aktivasyonlarını temsil ederken, kovaryans matrisleri bu aktivasyonların nasıl dağıldığını ve birbirleriyle nasıl ilişkili olduğunu göstermektedir. FID, bu ortalama ve kovaryans değerlerini kullanarak iki veri kümesi arasındaki Fréchet Uzaklığı'nı hesaplar. Denklem (7)'de, bu hesaplama iki terimden oluşmaktadır: İlk terim ($\|\mu_x - \mu_g\|_2^2$), iki ortalama vektör arasındaki Öklid uzaklığıdır. İkinci terim ise, kovaryans matrislerinin izlerini ve bu matrislerin karışımını $Tr(\Sigma_x + \Sigma_g - 2(\Sigma_x \Sigma_g)^{1/2})$ içermektedir. Bu terim, dağılımların şekil ve yayılımlarını dikkate almaktadır. Düşük FID değerleri, üretilen görüntülerin gerçek görüntülere daha yakın olduğunu, yani daha yüksek kaliteli ve gerçekçi olduğunu göstermektedir. Yüksek FID değerleri ise, üretilen görüntülerin gerçek görüntülerden daha fazla farklılık gösterdiğini ifade etmektedir.

MACs (Çarp ve Topla İşlemleri) ve FLOPs (Kayan Nokta İşlemleri), sinir ağları ve sinyal işleme gibi yoğun hesaplama gerektiren uygulamalarda modelin hesaplama maliyetini ve performansını değerlendiren kritik metriklerdir. MACs, iki sayının çarpılması ve bu çarpımın bir birikime eklenmesini içeren işlemleri ifade etmektedir. Sinir ağlarında, özellikle evrişimli katmanlarda, giriş verilerinin her pikseliyle ilgili ağırlıklarla çarpılması ve sonuçların toplanması gibi çok sayıda MAC işlemi gerçekleştirilmektedir. FLOPs ise, bir bilgisayarın belirli bir süre içinde gerçekleştirebileceği kayan nokta aritmetik işlemlerinin sayısını ifade etmekte olup, modelin hesaplama karmaşıklığını, hızını ve enerji tüketimini tahmin etmek için kullanılmaktadır. Yüksek FLOPs sayısı, daha karmaşık ve daha fazla bilgi işlem gücü gerektiren modelleri işaret etmektedir. Her iki metrik de modellerin eğitim sürecinde ve gerçek zamanlı uygulamalarda performans değerlendirmesi için önem arz etmektedir.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Pix2Pix ile Boya Normalizasyonu

Salehi ve arkadaşları (Salehi & Chalechale, 2020), Pix2Pix çerçevesinin boya normalizasyonu için kullanımını önermişlerdir. Pix2Pix, Koşullu Üretken Çekişmeli Ağ (cGAN) (Isola, Zhu, Zhou, & Efros, 2017) modelinin bir genişlemesi olup iki ana bileşenden oluşmaktadır: üretici ve ayırıştırıcı. Üretici, verilen bir giriş görüntüsünü hedeflenen çıkış görüntüsüne dönüştürmekle görevlidir ve bu dönüşümde, hedef görüntüye yüksek derecede benzeyen sonuçlar üretmeye çalışmaktadır. Bu süreç, üretilen görüntü ile hedef görüntü arasındaki farkı en aza indiren bir kayıp fonksiyonu tarafından yönlendirilmektedir. Pix2Pix modelinin eğitimi, üretici ve ayırıştırıcı arasında çekişmeli bir eğitim süreciyle gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmada kullanılan kayıp fonksiyonu, cGAN kaybı $\mathcal{L}_{cGAN}(\tilde{U}, A)$ ile L1 kaybının $\mathcal{L}_{L1}(\tilde{U})$ toplamından oluşmaktadır.

$$\mathcal{L}(\tilde{U}, A) = \mathcal{L}_{cGAN}(\tilde{U}, A) + \lambda \mathcal{L}_{L1}(\tilde{U}) \quad (10)$$

Denlem (10)'deki, λ parametresi, her iki kayıp fonksiyonunun etkisini dengelemek için kullanılan bir hiperparametredir.

$$\mathcal{L}_{L1}(\tilde{U}) = E_{x,y,z} [\|x - \tilde{U}(z, y)\|_1] \quad (11)$$

Denklem (11)'de $\mathcal{L}_{L1}(\tilde{U})$, üretici fonksiyon \tilde{U} için L1 kaybını ifade etmektedir. Burada x , gerçek veri setini, y , koşul verilerini ve z ise girdi gürültüsünü temsil eder. $(E_{x,y,z}[\cdot])$ ifadesi, tüm x, y ve z üzerinden beklenen değeri ifade eder. $\tilde{U}(z, y)$ ile üretilen çıktı ile gerçek x değeri arasındaki mutlak farkların toplamı alınarak, üretilen çıktıların gerçek veriye olan benzerliği artırılmaktadır.

$$\mathcal{L}_{cGAN}(\tilde{U}, A) = E_{x,y} [\log A(x, y)] + E_{x,z} \left[\log \left(1 - A(x, \tilde{U}(x, z)) \right) \right] \quad (12)$$

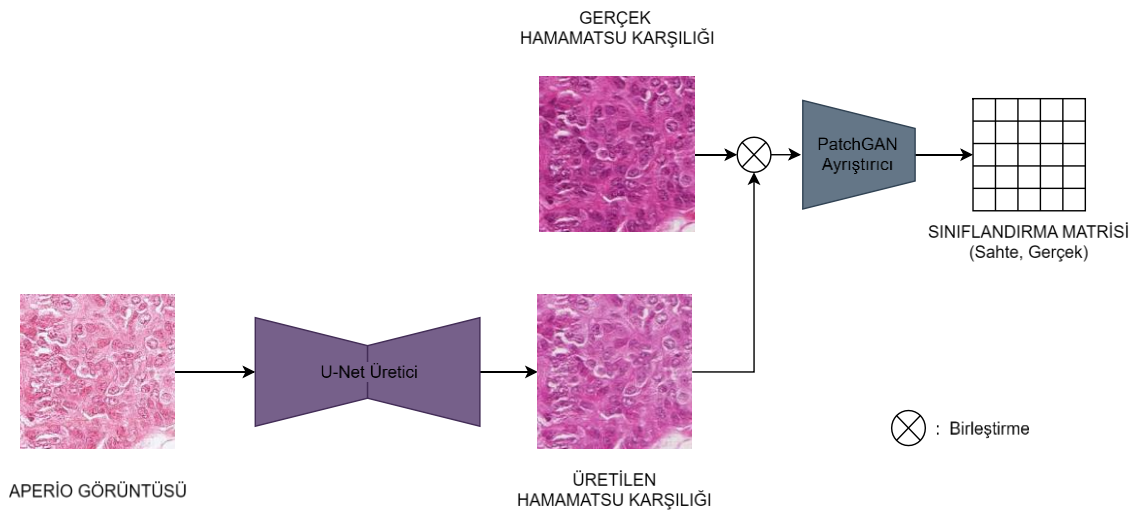
Denklem (12)'de $E_{x,y} [\log A(x, y)]$, ayırıştırıcı A 'nın gerçek veri x ve koşul y verildiğinde, gerçek veriyi doğru olarak sınıflandırma olasılığının logaritmasının beklenen

değerini hesaplamaktadır. Bu, A 'nın gerçek veriyi ne kadar iyi tanıyabildiğini ölçmektedir. $E_{x,z} \left[\log \left(1 - A(x, \hat{U}(x, z)) \right) \right]$ ise, ayrıştırıcı A 'nın, üretici \hat{U} tarafından üretilen sahte veriyi $\hat{U}(x, z)$ yanlış olarak sınıflandırma olasılığının logaritmasının beklenen değerini hesaplamaktadır ve \hat{U} 'nün A 'yı ne kadar iyi kandırabildiğini göstermektedir.

Pix2Pix yöntemi, boya normalizasyonunda iki farklı histolojik görüntüyü birbiriyle uyumlu hale getirmek için kullanılmaktadır. H&E boyalı doku kesitlerinde, farklı laboratuvarlar veya hatta aynı laboratuvardaki farklı günlerde yapılan boyama işlemleri sonucu oluşan renk varyasyonları, patolojik analizlerin doğruluğunu etkileyebilmektedir. Pix2Pix modeli, bu varyasyonları ortadan kaldırmak için giriş görüntüsünü (orijinal boyalı doku görüntüsü) alır ve hedeflenen normalleştirilmiş boyama stiline dönüştürmektedir. Bu sayede, farklı boyama koşullarından kaynaklanan renk farklılıkları minimize edilerek, tutarlı ve karşılaştırılabilir görüntüler elde edilmektedir.

Boya normalizasyon sürecinde, Pix2Pix modeli, orijinal ve hedef boyama stilleri ile eğitilmektedir. Eğitim sürecinde, model, giriş görüntüsünü hedef stile dönüştürmek için gerekli olan dönüşümleri öğrenmektedir. Üretici, orijinal görüntüyü hedef stile en yakın şekilde yeniden üretmeye çalışırken, ayrıştırıcı, gerçek ve sahte (üretilmiş) görüntüleri ayırt etmeye çalışmaktadır.

Şekil 10'da Pix2Pix ile farklı tarayıcı görüntüleri kullanılarak boya normalizasyonu problemi ifade edilmektedir.



Şekil 10. Pix2Pix mimarisi (Haiku Tech Center, 2020)

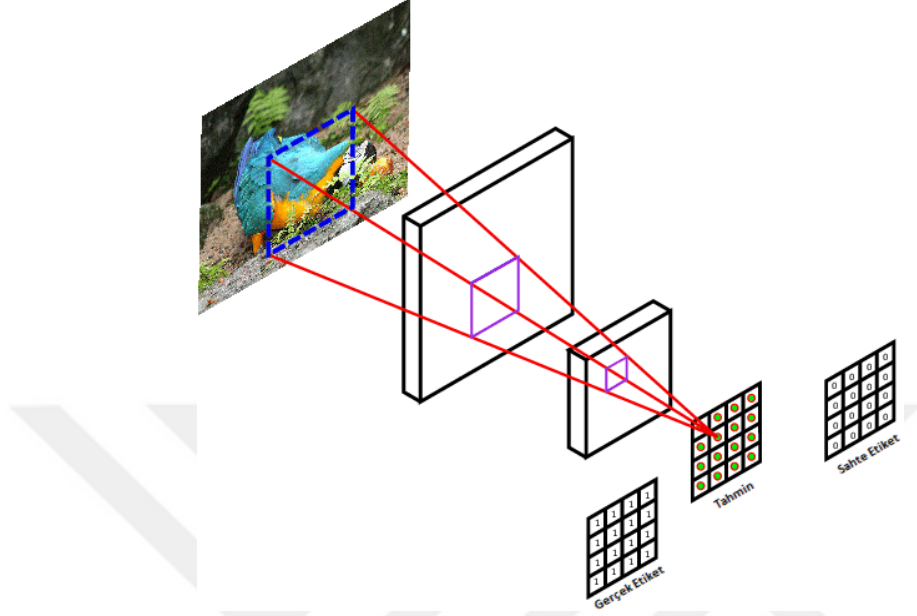
Bu çekişmeli süreç, üreticinin daha gerçekçi ve doğru sonuçlar üretmesini sağlamaktadır. Boya normalizasyonu, özellikle büyük veri setleri ile çalışan ve farklı kaynaklardan gelen histolojik görüntüleri analiz eden araştırmalarda büyük önem taşımaktadır. Pix2Pix'in bu alandaki kullanımı, görüntü analizinde standardizasyonu artırarak, daha güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesine olanak tanımaktadır. Üretici, rastgele gürültü veya diğer girdilerden gerçekçi görüntüler üretirken, ayrıştırıcı gerçek görüntülerle üretilmiş görüntüler arasındaki farkı anlamaya çalışmaktadır. PatchGAN ayrıştırıcı, bir giriş görüntüsünü daha küçük parçalara bölerek her bir parçayı ayrı ayrı değerlendirmektedir. Geleneksel CNN'lerin, tüm görüntünün gerçek veya sahte olduğunu belirten tek bir skaler çıktı üretmesi yerine, PatchGAN, her biri farklı bir görüntü parçasını temsil eden bir çıktı ızgarası oluşturmaktadır. 1x1 PixelGAN, her bir pikseli bağımsız olarak değerlendirerek yalnızca yerel ayrıntılara odaklanan 1x1 piksel algılama alanı (receptive field) kullanmaktadır. Bu yaklaşım basit olmakla birlikte, komşu piksellerin bağlamını yakalayamadığı için karmaşık desenler veya dokuları yakalayamamaktadır; bu da tutarsız üretilen görüntülerle sonuçlanmaktadır. Buna karşılık, 70x70 PatchGAN, 70x70 piksel algılama alanı kullanarak her bir parçada daha fazla bağlam yakalamaktadır. Bu yöntem, yerel ayrıntılar ve daha geniş bağlam arasında denge sağlayarak dokuları ve yapıları yakalamada daha etkili olmaktadır. Genellikle, görüntüden-görüntüye dönüşüm gibi yerel özelliklerin tutarlılığının gerekli olduğu görevlerde kullanılmaktadır. Farklı yama boyutlarına sahip PatchGAN, yerel ayrıntılar ve bağlamsal bilgi arasında denge sağlama esnekliği sunmaktadır. Şekil 11'de çıktısındaki her bir gerçek/sahte sınıf etiketinin girişteki görüntünün hangi bölgesiyle ilişkili olduğu gösterilmektedir. Giriş görüntüsündeki mavi ile işaretlenen alan algılama alanını ifade etmektedir.

Daha küçük yamalar ince ayrıntılara odaklanırken, daha geniş bağlamı kaçırmakta, 70x70 gibi daha büyük yamalar ise daha fazla bağlam yakalayarak yerel doku ve yapısal tutarlılık gerektiren uygulamalar için uygun hale gelmektedir.

PatchGAN, bozulmuş görüntülerin düzeltilmesi veya eksik bölgelerin doldurulması gibi görüntü restorasyon görevlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca, bir görüntünün tarzını başka bir görüntüye transfer etmede ve düşük çözünürlüklü görüntülerin çözünürlüğünü artırmada etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

Üretici, girdi görüntüsünü almakta ve hedef görüntüye benzer bir görüntü üretmeye çalışmaktadır. Bu süreçte bir tür kodlayıcı-kod çözücü veya U-Net yapısı kullanılabilir.

Üretici, detaylı ve gerçekçi görüntüler üretmek için çeşitli katmanlar ve atlama bağlantıları kullanmaktadır.



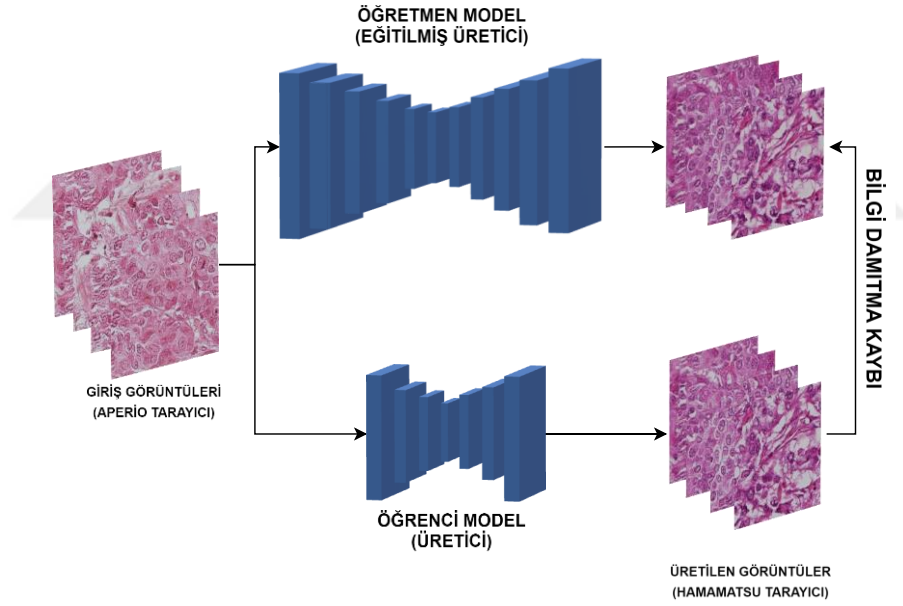
Şekil 11. PatchGAN mimarisi (Demir & Unal, 2018)

Ayrıştırıcı, giriş görüntüsünü belirli boyutlardaki yamalara bölmekte ve her bir yamayı analiz etmektedir. Her yama için gerçek veya sahte kararını vermekte ve tüm yamaların ortalamasını alarak genel bir değerlendirme yapmaktadır. Bu süreçte genellikle evrimsel sinir ağları (CNN) kullanılarak yamalar üzerinde çeşitli evrimsel işlemler uygulanmaktadır. PatchGAN, özellikle yerel özelliklerin önemli olduğu görüntü işleme görevlerinde etkili bir şekilde çalışmaktadır. Diğer GAN tabanlı yöntemlerle karşılaştırıldığında, PatchGAN'ın ayrıştırıcı bileşeni daha basit ve yerel özellikleri yakalamada daha başarılıdır. Bu da özellikle yüksek çözünürlüklü ve detaylı görüntülerin üretiminde avantaj sağlamaktadır. PatchGAN, genellikle cGAN yapısında kullanılmakta olup, üretici belirli bir koşullu girdi (örneğin, bir sınıf etiketi veya başka bir görüntü) olarak görüntü üretmektedir. Bu, belirli bir tarz veya yapıya sahip görüntülerin üretilmesini sağlamaktadır.

2.2. Dalgacık Bilgi Damıtma ile Boya Normalizasyonu

Zhang ve arkadaşları (Zhang, ve diğerleri, 2022), bilgiyi dalgacık dönüşümleri kullanarak aktaran ve karmaşık derin öğrenme modellerini sıkıştırmayı hedefleyen yenilikçi

bir yaklaşım olan WKD'yi önermiştir. WKD yönteminin ana amacı, öğretmen ve öğrenci modelleri arasındaki yüksek frekanslı farklılıkları en aza indirmektir. WKD bağlamında, yüksek frekanslı özellikler karmaşık şekil detaylarını aktarırken, öğrenci modelin öğretmen modelden ince taneli ve yapısal bilgileri öğrenmesini sağlamaktadır. Düşük frekanslı özellikler ise renk özniteliklerini temsil etmekte ve öğrenci modelin geniş ölçekli bilgileri edinmesine yardımcı olmaktadır. Bilgi aktarım sürecini kolaylaştırmak için WKD, eşleştirilmiş veri setlerinin dönüşümü için Pix2Pix çerçevesini kullanmaktadır. WKD, üretici ve ayrıştırıcıdaki filtre sayılarını değiştirerek, öğrenci ve öğretmen modellerinde bilgi damıtma sürecine farklı karmaşıklık seviyelerinde uyum sağlayabilmektedir. Denklem (13)'de WKD kayıp fonksiyonu \mathcal{L}_{WKD} , orijinal makaledekinden farklı olarak yüksek frekanslı Ψ^Y ve düşük frekanslı Ψ^D iki ana bileşene ayrılmıştır. Şekil 12'de Dalgacık kullanılmadan üretici modeller arasında bilgi damıtmanın uygulanması gösterilmiştir.

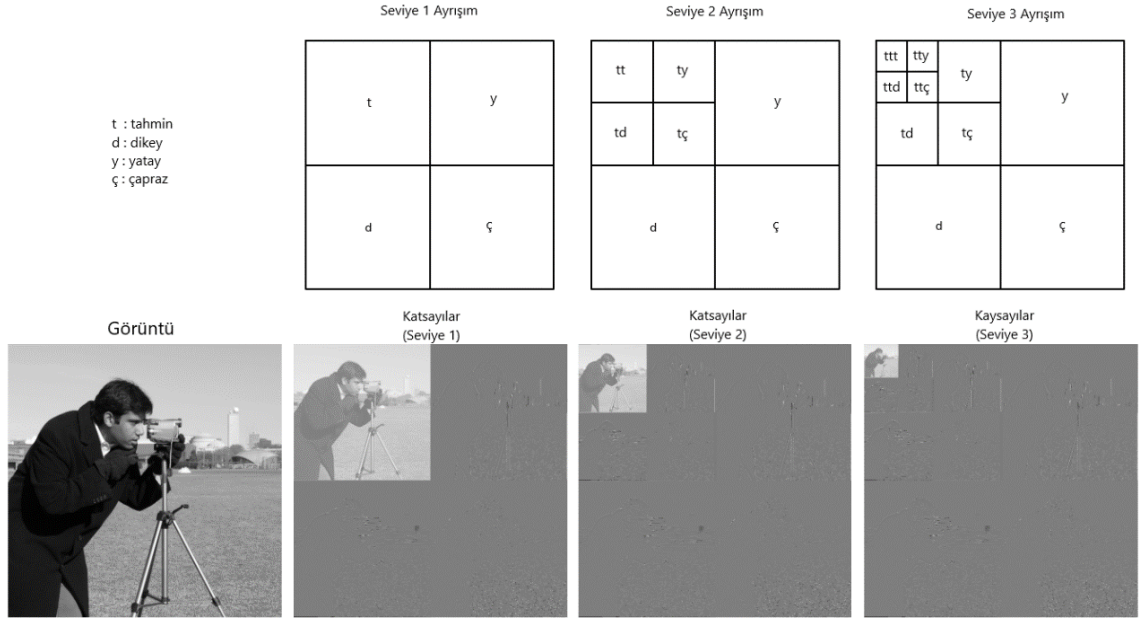


Şekil 12. GAN modeline Bilgi Damıtma yönteminin uygulanması

Şekil 13'de gri görüntüye uygulanan dalgacık dönüşümünün birden fazla seviyedeki çıktıları gösterilmektedir. Şekil 14'de ise tezde kullanılan MITOS-ATYPIA veri setindeki örneklere 2 seviyeli Daubechies dalgacık dönüşümünün uygulandıktan sonraki hali bulunmaktadır.

Denklem (13)'de öğrenci modelin f_s öğretmen model f_t tarafından üretilen çıktıların hem yüksek hem de düşük frekanslı bileşenlerini daha iyi öğrenmesi için her bir girdi

örneğin x_i , öğretici ve öğrenci modellere verilmesi sonucunda üretilen çıktılar arasındaki farkın mutlak değeri hesaplanmıştır. Bu değerlerin hem yüksek hem de düşük frekanslı bileşenler için birleştirilerek hesaplanmaktadır. Bu toplamların n girdi örneği üzerinden ortalaması alınarak elde edilen sonuç modelin genel kaybı ile birleştirilmiştir. Bilgi damıtma, derin öğrenme modellerinin daha küçük ve daha verimli modeller elde etmek amacıyla büyük ve karmaşık öğretmen modellerden bilgi aktarmasını içermektedir. Bu süreç, öğrenci modelin öğretmen modelin performansına yakın bir performans sergilemesini sağlamayı hedeflemektedir.

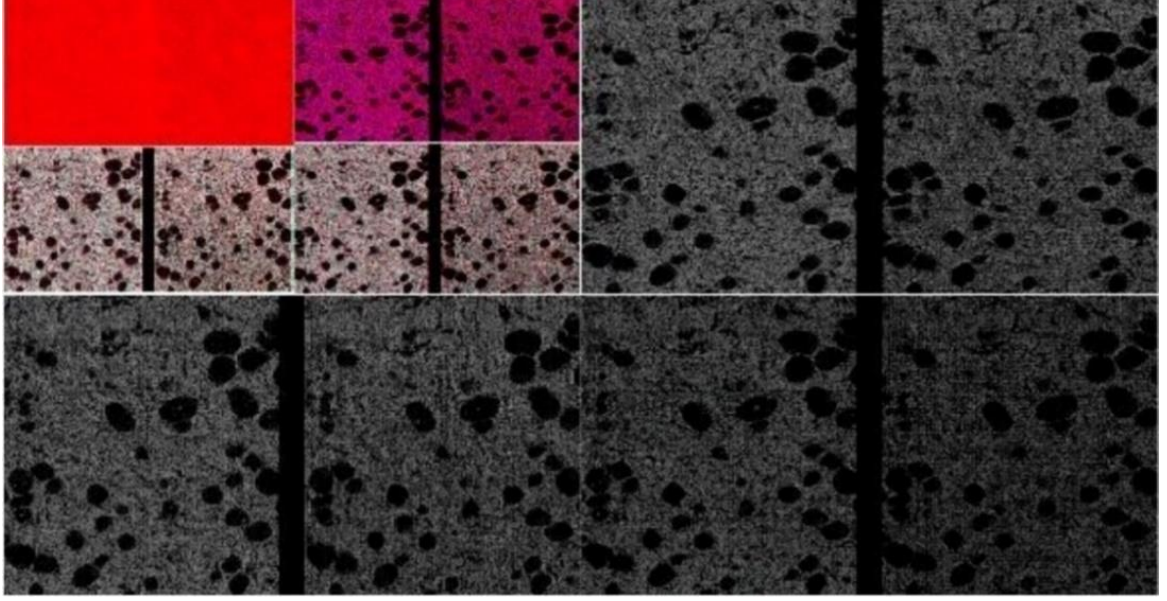


Şekil 13. Kameraman görüntüsü için dalgacık katsayıları (daha kolay görselleştirme için her bir alt bant bağımsız olarak normalleştirilmiştir) (PyWavelets, 2024)

$$\mathcal{L}_{WKD} = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n [||(\Psi^Y \circ f_t)(x_i) - (\Psi^Y \circ f_s)(x_i)|| + ||(\Psi^D \circ f_t)(x_i) - (\Psi^D \circ f_s)(x_i)||] \quad (13)$$

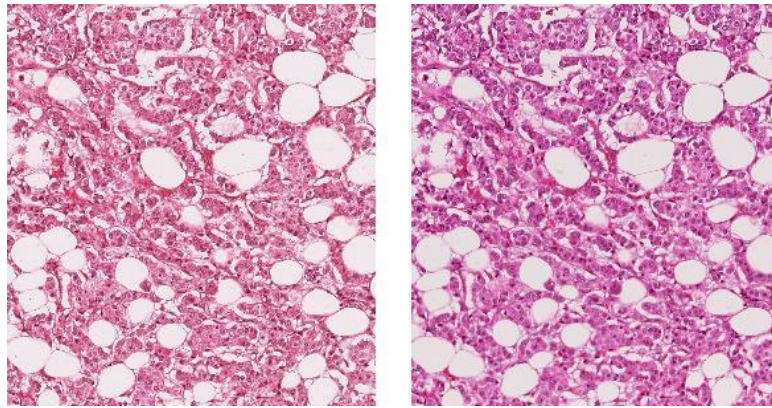
Bilgi damıtma, öğrenci modelin daha hızlı ve daha az hesaplama kaynağı kullanarak çalışmasına olanak tanımaktadır; bu da özellikle gerçek zamanlı uygulamalarda büyük bir avantaj sağlamaktadır. Öğretmen modelin karmaşıklığı ve derinliği, öğrenci modele aktarılırken önemli özellikler ve bilgiler korunmaktadır. Dalgacık dönüşümleri, bu süreçte

yüksek ve düşük frekanslı bileşenleri ayrıştırarak bilgi aktarımını daha verimli hale getirmektedir. Yüksek frekanslı bileşenler detaylı yapısal bilgileri taşırken, düşük frekanslı bileşenler genel renk ve şekil bilgilerini içermektedir. Bu ayrıştırma, öğrenci modelin hem detaylı hem de genel bilgileri etkili bir şekilde öğrenmesini sağlamaktadır. WKD yöntemi, öğrenci modelin öğretmen modelin ince taneli ve yapısal bilgilerini öğrenmesini sağlayarak, daha küçük ve verimli modellerin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.



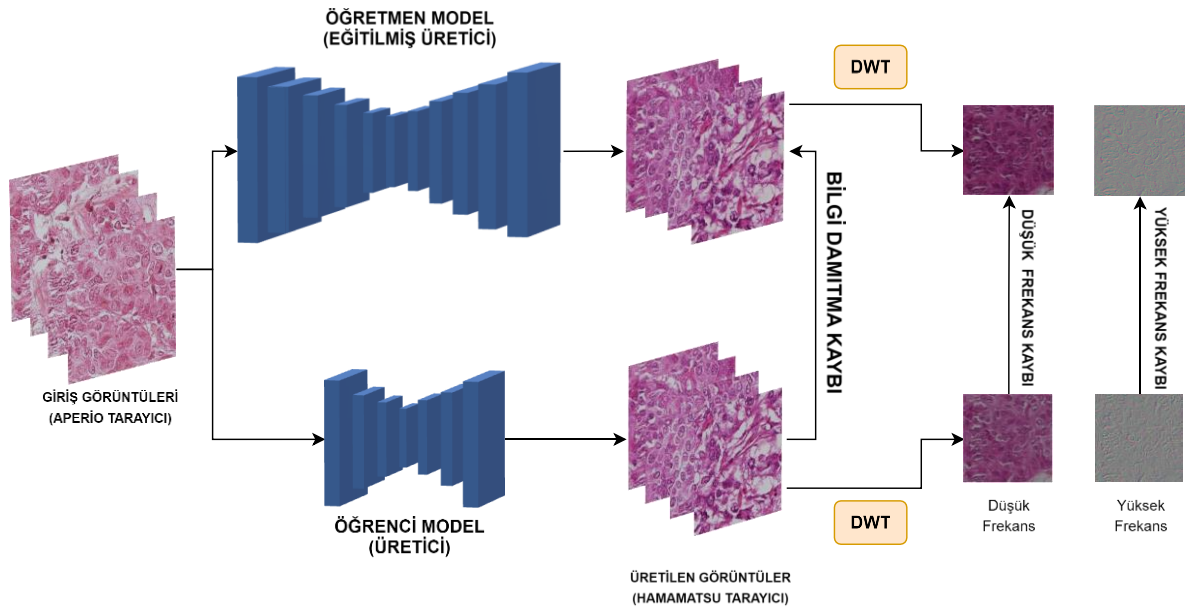
Şekil 14. Daubechies 2 seviyeli dalgacık katsayılarının Aperio ve Hamamatsu Tarayıcı görüntülerine uygunlanması.

Şekil 15’de aynı kesitin iki farklı tarayıcı tarafından tarandıktan sonraki görüntüleri mevcuttur.



Şekil 15. Aynı kesite ait, soldaki Aperio, sağdaki Hamamatsu tarayıcısına ait görüntü

Şekil 16'da WKD yöntemindeki öğretmen ve öğrenci üreticilerinin çıktılarının arasındaki L1 kaybı Bilgi Damıtma Kaybı olarak ifade edilmiştir. Üreticilerin çıktılarının dalgacık dönüşümüyle yüksek ve düşük frekanslı bileşenlerinin arasındaki L1 kaybı ise Düşük Frekans Kaybı ve Yüksek Frekans Kaybı olarak ifade edilmektedir. Yüksek ve düşük frekanslı kayıpların genel kayıp formülüne etki katsayıları ayarlanabilir. WKD yönteminde öğrenci modelin eğitim aşamasında, öğretmen modelin eğitilmiş ayrıştırıcısı kullanılabilir.



Şekil 16. Dalgacık dönüşümü yüksek ve düşük frekanslı bileşenleri kullanılarak Bilgi Damıtma yöntemine uygulanması

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. MITOS-ATYPIA Veri Seti

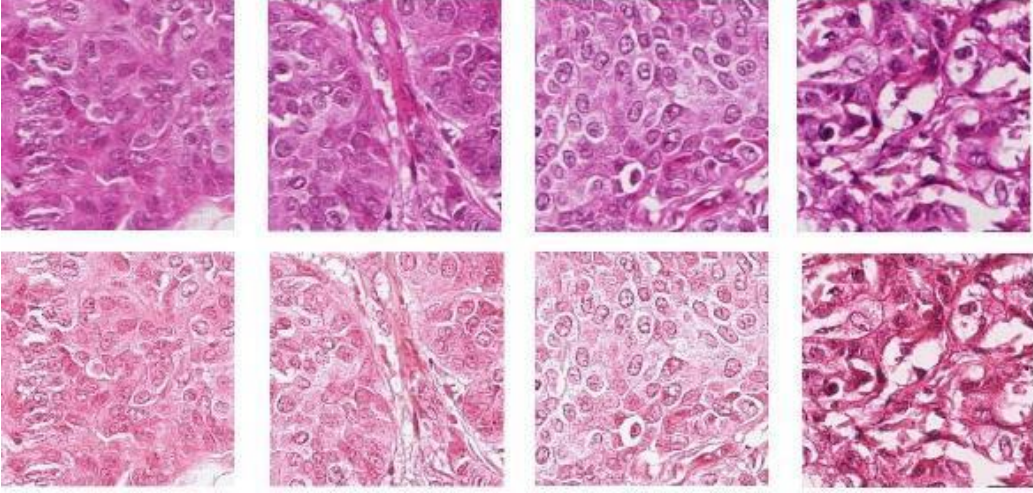
MITOS-ATYPIA (Roux, ve diğeri, 2014) veri seti, meme kanseri teşhisinde kullanılan patolojik görüntülerin analizine yönelik olarak geliştirilmiştir. Veri seti, standart Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyaları kullanılarak boyanmış 16 doku kesitinden oluşmaktadır. Hematoksilen, çekirdekleri maviye, eozin ise sitoplazmayı pembe/kırmızıya boyayarak hücrel yapıların net bir şekilde görüntülenmesini sağlamaktadır. Kesitler daha sonra iki farklı tarayıcı kullanılarak taranmıştır: Aperio Scanscope XT ve Hamamatsu Nanozoomer 2.0-HT. Bu iki tarayıcı, yüksek çözünürlük ve renk doğruluğu sunarak, patolojik değerlendirmeler için kritik olan detayların korunmasını sağlamaktadır.

Veri seti, eğitim için 300 görüntü ve test için 124 olmak üzere 20x büyütülmüş toplam 424 görüntüden oluşmaktadır. Görüntüler, kanserli hücrelerin mitoz bölünme aşamalarını ve atipik hücrel yapıları tespit etmeye yönelik olarak seçilmiştir. Her bir görüntü, mikroskobik düzeyde detaylar içermekte olup, bu detaylar derin öğrenme modellerinin eğitimi ve doğrulanması için oldukça değerlidir. Her bir kareden örtüşmeyen 256x256 piksel yamalar çıkarılarak 3720 test ve 9000 eğitim görüntüsü içeren bir veri kümesi elde edilmiştir. Bu yamalar, orijinal görüntülerin kritik özelliklerini taşıyarak, model eğitimi için gerekli olan veri çeşitliliğini sağlamaktadır.

Veri seti ayrıca, her bir yamanın mitoz veya atipik hücre içerip içermediğine dair etiketler de içermektedir. Bu etiketler, modelin doğruluğunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Veri setinin oluşturulması, uzman patoloğlar tarafından yapılan titiz incelemeler ve açıklamalarla desteklenmiştir. Bu sayede, elde edilen veri seti, biyomedikal görüntü analizinde yüksek doğruluk ve güvenilirlik sunmaktadır. MITOS-ATYPIA veri seti, kanser teşhisinde otomatikleştirilmiş görüntü analiz sistemlerinin geliştirilmesi ve test edilmesi için önemli bir kaynaktır.

Şekil 17’de veri setindeki iki farklı tarayıcıya ait eşleştirilmiş görüntü örnekleri gösterilmektedir.

Tüm deneyler Nvidia Geforce RTX 3060 12 GB VRAM grafik kartına sahip bir bilgisayarda yapılmıştır.



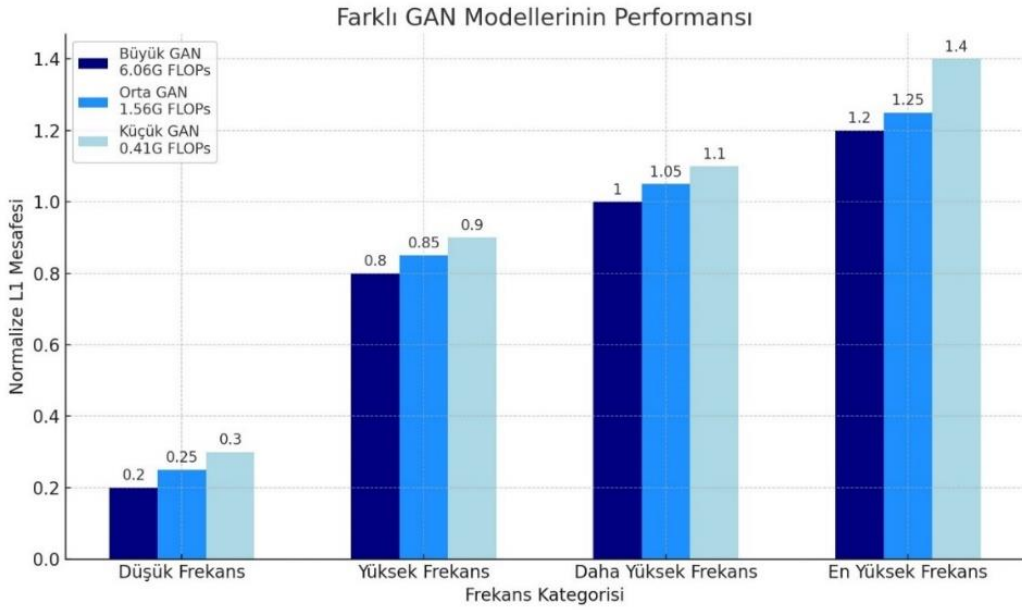
Şekil 17. MITOS-ATYPIA veri setinden örnek görüntüler. Üstteki görüntüler Hamamatsu tarayıcısından, aşağıdakiler ise Aperio tarayıcısından taratılmış aynı örneklerdir. (Roux, ve diğerleri, 2014)

3.2. Model Eğitimi ve Test Sonuçları

Çalışmada hem öğretmen hem de öğrenci modelleri için Pix2Pix çerçevesi kullanılmıştır. Öğretmen modeli, 64 Üretici Filtre Sayısına (ngf) sahip bir U-Net üretici ve 16 Ayırıştırıcı Filtre Sayısına (ndf) sahip 70x70 PatchGAN ayırıştırıcıdan oluşmaktadır. Öğretmen modelinin danışmanlığında eğitilen, en iyi performans gösteren öğrenci modeli ise öğretmen modelinin üreticisinin 32 ngf ve ayırıştırıcısının 16 ndf halini kullanmaktadır.

Tüm deneylerde, 100 epok boyunca 2×10^{-4} başlangıç öğrenme katsayısı kullanılmış ve daha sonra öğrenme katsayısı doğrusal olarak azaltılmıştır. Maksimum epok sayısı 200, momentum parametresi ise 0,5 olarak belirlenmiştir. Öğretmen modelin çıktısını öğrenciye damıtmak için dalgacık dönüşümü kullanılmıştır. Bu öğrenci modelleri, 3 seviyeli Daubechies dalgacık dönüşümünden elde edilen düşük frekans ve yüksek frekans bilgilerinin ortalaması alınarak eğitilmiştir. Yapılan deneylerde kullanılan dalgacık aileleri Haar veya Daubechies'dir. Tablo 1'de ngf 64 ndf 64 24,196 PSNR, 19,121 FID skoruna sahip bir öğretmen model (buradaki öğretmen model en yüksek başarıma sahip olan model değildir) ile WKD yöntemi kullanılarak eğitilen öğrenci modeller yer almaktadır. Tablodaki tüm Öğrenci modelleri 16 ngf'ye sahiptir. LF-Ağırlığı, öğretmen modelin çıktısında kullanılan Dalgacık dönüşümünün Düşük Frekanslı özelliklerin, HF-Ağırlığı ise Yüksek frekanslı özelliklerin kayıp fonksiyonuna ne kadar etki edeceğini belirtmektedir. WKD makalesinde yalnızca yüksek frekanslı özellikler kullanılarak bilgi damıtma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yüksek ve düşük frekanslı özellikler birlikte kullanılarak,

öğretmen ve öğrenci modellerinin çıktıklarına dalgacık dönüşümü uygulanarak aralarındaki kayıp değeri ile öğrenci modeli eğitilmiştir. Görüntüye uygulanan dalgacık dönüşümü görüntüyü düşük ve yüksek frekanslı bileşenlere ayırır. Düşük frekanslı bileşenler, görüntünün genel yapısını ve büyük ölçekli özelliklerini temsil eder, daha bulanık ve büyük desenlere sahip olup, geniş aydınlık ve karanlık alanları içerir. Yüksek frekanslı bileşenler ise detayları ve keskin kenarları içerir; 3 seviyeli bir dalgacık dönüşümünde, en ince detaylar ve yüksek frekanslı bilgiler Seviye 1'de bulunurken, daha büyük ölçekli detaylar Seviye 3'te yer alır. Her seviyede yatay, dikey ve çapraz detaylar bulunur, bu da her yön ve ölçekteki detayların ortaya çıkarılmasını sağlar. Tablo 1'de görüldüğü üzere düşük ve yüksek frekanslı özelliklerin ortalaması alındığında, tek başına düşük veya yüksek frekanslı özelliklerin kullanılmasından daha iyi sonuç vermiştir.



Şekil 18. GAN'ların Frekans Bantlarındaki Performans Karşılaştırması

GAN'lar düşük frekans bandında çok düşük hata oranıyla başarılı sonuçlar verirken, yüksek frekans bantlarında ürettikleri görüntülerde başarısız olurlar. Bu durum, GAN'lar tarafından oluşturulan görüntülerin ince detaylar açısından yetersiz olması düşüncesini onaylayıcı bir göstergedir. Ayrıca, büyük GAN'lara kıyasla küçük GAN'ların düşük frekans bandında benzer performans gösterdiği, ancak yüksek frekans bantlarında çok daha kötü

sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Bu iki bulgu, GAN sıkıştırması sırasında yüksek frekanslara daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Tablo 1. Yüksek ve düşük frekans özelliklerin bilgi damıtma başarımına etkisi.

LF-Ağırlığı	HF-Ağırlığı	ngf	ndf	PSNR \uparrow	PSNR_STD \downarrow	FID \downarrow
0	1	16	64	24,049	3,560	17,881
1	0	16	64	23,626	2,730	20,420
0,5	0,5	16	64	24,018	2,6871	16,510

Sadece yüksek frekanslı özelliklerin kullanıldığı durumda FID değerı 17,881, PSNR değerı 24,049 lmlmüştir. Yalnızca düşük frekanslı özelliklerin kullanıldığı durumda FID 20,420, PSNR değerı 23,626 lmlmüştir. Düşük ve yüksek frekanslı özelliklerin ortalaması alındığında ise FID değerı 16,510 ile en iyi sonucu, 24,018 PSNR ile en iyi sonuca yakın bir değer lmlmüştir.

GAN kaybına (10) ek olarak, eğitim sırasında Dalgacık Bilgi Damıtma Kaybı (13) ve Bilgi Damıtma Kaybı (8) için sırasıyla 0,4 ve 0,0 değerleri parametre olarak seçilmiştir. Tablo 2’de verilen ğretmen modeli, literatürdeki 6 farklı yöntem (Baykal Kablan, 2023; Salehi & Chalechale, 2020; Shaban, Baur, Navab, & Albarqouni, 2019; Zhao, ve diğerleri, 2022; Reinhard, Adhikhmin, Gooch, & Shirley, 2001; Vahadane, ve diğerleri, 2016) ile karşılaştırılmıştır. Model MITOS-ATYPIA veri kümesi üzerinde değerlendirilmiş ve yöntemin etkinliği karşılaştırılmıştır:

Reinhard’ın yöntemi (Reinhard, Adhikhmin, Gooch, & Shirley, 2001), ncelikle RGB renk uzayındaki görüntülerin bağımsız LMS koni uzayına dönüştürülmesiyle başlar. LMS uzayında veriler logaritmik alana geçirilerek daha kompakt ve simetrik hale getirilir. Ardından, ana bileşenler analizi (PCA) kullanılarak eksenler maksimum derecede dekorrele edilir ve lβ renk uzayına dönüştürülür. Bu renk uzayı, kırmızı, yeşil ve mavi renk kanallarının yanı sıra sarı-mavi ve kırmızı-yeşil karşıt renk kanallarını içerir ve dekorrelasyon işlemi, renk kanallarının ayrı ayrı işlenmesini mümkün kılar. Kaynak ve hedef görüntülerin her bir eksenindeki ortalama ve standart sapmaları hesaplanır, ardından bu istatistikler kullanılarak hedef görüntüye renk transferi gerçekleştirilir. Bu süreç, renk transferinin doğal ve tutarlı olmasını sağlar ve çeşitli uygulamalarda başarılı sonuçlar verir. Yöntemin basitliği

ve etkinliği nedeniyle yaygın olarak benimsenmiş ve birçok takip çalışmasına ilham vermiştir.

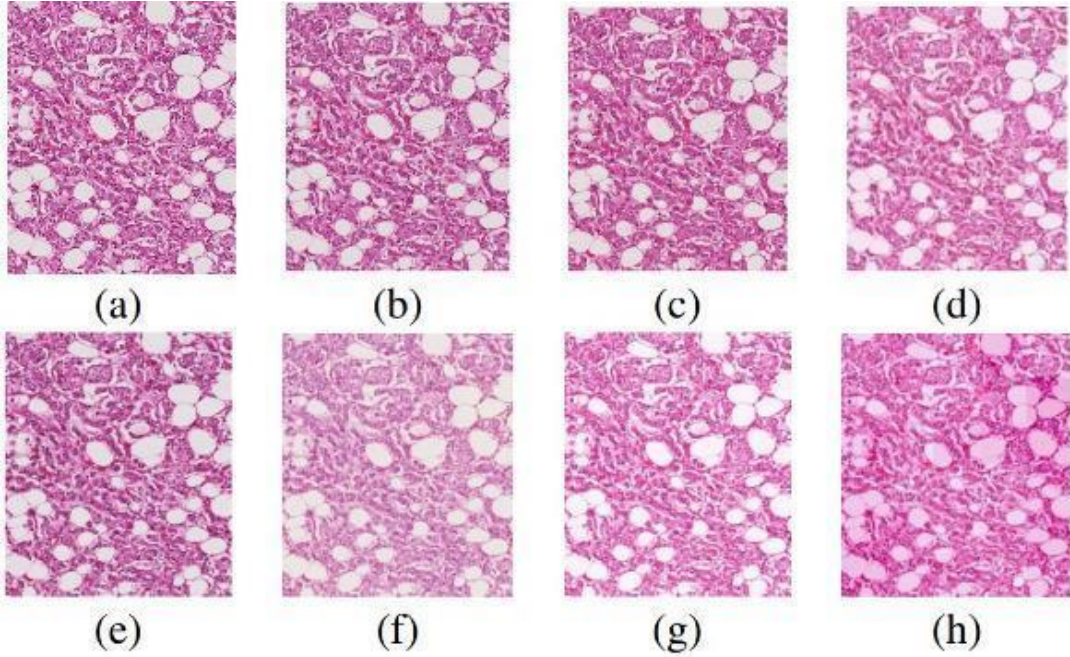
Vahadane ve arkadaşlarının (Vahadane, ve diğerleri, 2016) çalışmasında, histolojik görüntülerdeki renk değişimlerini normalize etmek ve boyaların seyreltilmesini sağlamak amacıyla yapı koruyucu bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde, boyama ve tarama işlemleri sırasında oluşan istenmeyen renk varyasyonlarının giderilmesi hedeflenmiştir. Çalışmada, görüntüler, boya yoğunluk haritalarına ayrılarak bu haritaların seyrek ve pozitif olduğu varsayılmıştır. Renk normalizasyonu, patoloğun tercih ettiği hedef bir görüntünün boya renk temelini kullanarak yapılmış ve bu sayede görüntülerin yapısı korunmuştur. Yöntem, boya yoğunluk haritalarını hesaplamak için pozitif olmayan matris faktörizasyonu ve seyrek düzenleme kullanılarak gerçekteştirilmiştir. Ayrıca, büyük ölçekli görüntülerde hesaplama hızını artırmak için bir yama tabanlı hızlandırma şeması önerilmiştir.

Shaban ve arkadaşları (Shaban, Baur, Navab, & Albarqouni, 2019), eşleştirilmiş görüntülere veya göreve özgü etiketlere ihtiyaç duymamak için döngü tutarlılığı kayıp fonksiyonunu kullanan CycleGAN tabanlı eşleştirilmemiş bir görüntüden görüntüye çeviri modeli önermiştir. Üretici olarak ResNet, ayrıştırıcı olarak ise 70x70 PatchGAN kullanmışlardır.

Salehi ve arkadaşları (Salehi & Chalechale, 2020) Pix2Pix tabanlı GAN modeli olan STST'yi önermişlerdir. STST, U-Net üretici ve PatchGAN ayrıştırıcı ağ modellerini kullanmaktadır. Histopatoloji örneklerinin gri seviyeli hallerini üretici ağ ile renklendirilmiş hallerine dönüştürerek, ayrıştırıcıya verir. Ayrıştırıcı ise gri görüntüyle birlikte gerçek ve sahte örneği alarak ağın eğitilmesini sağlar.

Zhao ve arkadaşları (Zhao, ve diğerleri, 2022) RestainNet modelinde boya normalizasyonu sürecinde giriş görüntüsü gri görüntüye dönüştürülerek boyadan renklerinden arındırılır. Orijinal görüntünün yapısını korumak için Lab renk uzayındaki L kanalı çıkarılır. Bu renk uzayı, insan gözünün renk farklılıklarını algılama şekline daha yakın olduğundan, renk yönetimi ve dönüşüm işlemlerinde sıkça tercih edilir. Ardından, her pikselin boya yoğunluğu haritalarını temsil eden iki dijital boya, Hematoksilin (H) ve Eosin (E), Beer-Lambert Yasası (Swinehart, 1962) kullanılarak çıkarılır. Eğitim aşamasında, model, hedef domainin iç özelliklerini kendiliğinden denetimli bir şekilde öğrenir ve yeniden boyanmış görüntüyü üretir. Test aşamasında ise, herhangi bir kaynaktan gelen görüntüler hedef domainine yeniden boyanabilir. RestainNet, U-Net mimarisi kullanarak yüksek frekanslı bilgileri korur ve yapı koruyucu bir normalizasyon sağlar. Modelin başarısı, renk

tutarlılığını ve yapı bilgisini koruyarak boyama yoğunluğunu doğru bir şekilde yeniden üretmesine dayanmaktadır. Önerilen boya kayıp fonksiyonu ile modelin doğruluğu artırılır ve eğitim için eşleştirilmiş görüntülere ihtiyaç duyulmaz, bu da pratik kullanımda büyük esneklik sağlar. Kablan'nın yöntemi (Baykal Kablan, 2023) RRAGAN modelinde kullanılan ayrıştırıcı, PatchGAN mimarisi üzerine kuruludur ve giriş görüntüsünün yerel bölgelerini değerlendiren bir $N \times N$ matris çıktısı üretir. Beş katmanlı konvolüsyon katmanları, batch normalization ve LeakyReLU aktivasyon fonksiyonlarından oluşmaktadır. PatchGAN, giriş görüntüsünü 30×30 boyutlarında bir matrise dönüştürerek yerel bozulmaları tespit eder ve düzeltir. Pix2Pix'den farklı olarak, RRAGAN modelinde PatchGAN'ın 4. konvolüsyon katmanının çıktısı, üreticinin girişiyle birleştirilerek üreticinin gerçek olmayan bölgelere daha fazla ağırlık vermesini sağlamıştır ve birleştirilen maskeyi "Bölgesel Gerçekliğe Duyarlı Maske" olarak adlandırmıştır. Bu maske, üreticiye hatalı bölgeleri göstererek daha gerçekçi görüntüler üretmesini sağlar. Şekil 19'da Öğretmen modeli, hücre çekirdeklerini vurgulamak için çekirdeklerin renk yoğunluğunu arttırdığı gözlemlenmiştir. Sırasıyla: (a) Hamamatsu Tarayıcısının görüntüsü (b) Öğretmen model, (c) RRAGAN, (d) RestainNet, (e) StainGAN, (f) STST, (g) Vahadane ve ark. yöntemi ve (h) Reinhard ve ark. yöntemleri ile elde edilen boya normalizasyonu sonuçları yer almaktadır.



Şekil 19. Aperio tarayıcısıyla alınmış görüntü farklı yöntemlerle Hamamatsu tarayıcı hedef görüntüsüne dönüştürülmüştür.

Karşılaştırma yapılan yöntemler kodlarının herkese açık olması ve literatürde en çok kıyaslama yapılan çalışmalardır. Adil bir karşılaştırma için, RestainNET'deki ile aynı veri kümesi konfigürasyonu kullanılmıştır. Öğretmen model, piksel tabanlı metriklerde 25,559 PSNR, 0,242E3 MSE, 7,270 RMSE ile en iyi sonuçları vermiştir. Yapısal benzerlikleri ölçen SSIM metriğinde model 0,934 ile en iyi sonucu verirken, MSSSIM metriğinde model 0,972 elde ederek en iyi MSSSIM değerine (0,976) sahip RestainNet yöntemine yaklaşmıştır. FSIM metriğinde 0,921 ile en iyi sonuç veren RRAGAN'a yakın bir sonuç (0,914) aldığı gözlemlenmiştir. Son zamanlardaki çalışmalardan olan StainSWIN modeli 26.667 ± 3.492 PSNR, 0.943 ± 0.037 SSIM ve 6.206 ± 1.973 RMSE değerlerine ulaşarak literatürdeki en iyi PSNR, SSIM ve RMSE değerlerini elde etmişlerdir. Tablo 3'te öğretmen modeli kullanılarak eğitilen öğrenci modeli ile elde edilen sonuçları göstermektedir. Tablodaki temel model, öğrenci modelinin bilgi damıtma yöntemi kullanılmadan eğitilmiş versiyonudur.

Tablo 2. Öğretmen modelin, Reinhard (Reinhard, Adhikhmin, Gooch, & Shirley, 2001), Vahadane (Vahadane, ve diğerleri, 2016), StainGAN (Shaban, Baur, Navab, & Albarqouni, 2019), STST (Salehi & Chalechale, 2020), RestainNET (Zhao, ve diğerleri, 2022), RRAGAN (Baykal Kablan, 2023) karşılaştırılması (Ortalama±Standart Sapma)

Metrik	Öğretmen Model	Reinhard	Vahadane	StainGAN	STST	RestainNET	RRAGAN
FSIM ↑	0,914±0,028	0,872±0,060	0,884±0,053	0,904±0,023	0,878±0,052	0,917±0,019	0,921±0,024
PSNR ↑	25,559±2,862	19,384±2,772	18,571±2,864	20,689±3,422	18,627±2,731	21,550±3,665	24,109±1,984
SSIM ↑	0,934±0,035	0,843±0,05	0,863±0,079	0,916±0,018	0,842±0,102	0,916±0,018	0,933±0,029
UQI ↑	0,990±0,012	0,964±0,038	0,96±0,045	0,966±0,056	0,951±0,043	0,973±0,042	0,987±0,011
MSSSIM ↑	0,972±0,049	0,941±0,061	0,947±0,061	0,954±0,024	0,924±0,066	0,976±0,006	0,965±0,046
MSE ↓	0,242E3±0,269E3	0,95E3±0,77E3	1,23E3±1,30E3	0,85E3±0,82E3	1,19E3±1,25E3	0,76E3±0,77E3	0,288E3±0,205E3
RMSE ↓	7,270±2,372	28,938±10,582	32,096±13,982	25,764±14,12	31,728±13,415	23,770±14,02	8,3576±2,8989
RASE ↓	5,52E2±2,59E2	1,00E3±3,65E2	1,05E3±4,01E2	1,02E2±4,02E2	1,03E3±3,92E2	8,12E2±4,10E2	6,18E2±2,15E2

Tablo 3'te ayrıca FID metriği de eklenmiştir. FID metriği, insan algısal değerlendirmeleriyle daha yakından uyum sağlayan bir benzerlik değerlendirmesi sunmaktadır. Öğretmen modeli FID metriğinde 13,6962 değer alırken, Temel model 14,6649, Öğrenci model ise 11,7596 değer almaktadır. FID metriğinde daha düşük puanlar daha iyi sonuçlar anlamına gelmektedir. Diğer metrikler açısından Temel ve Öğrenci modelleri arasında önemli bir fark bulunmazken, FID metriğinde Öğrenci model, Temel ve Öğretmen modelinden RMSE metriğinde 0,232 fark ile, daha iyi performans göstermiştir.

WKD GAN modelinin başarımını ölçerken FID metriği kullanılmıştır (Zhang, ve diğerleri, 2022). GAN modellerinin ürettiği görüntülerin kalitesini ölçme yöntemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. FID değeri InceptionV3 (Szegedy, Vanhoucke, Ioffe, Shlens, & Wojna, 2016) 30000'den fazla görüntü ile eğitilmiş sınıflandırma modelinin kaynak ve hedef görüntülerin özellik uzayları arasındaki Kullback-Leibler ıraksamasına bakılarak hesaplanmaktadır. Ancak FID metriğin bir dezavantajı InceptionV3 modelinin eğitildiği 200 adet sınıfın dışındaki bir veri setinde değerlendirme yaparken daha yüksek sonuçlar verebilmektedir. Tablo 4'te üretilen görüntülerin FID metriği ile daha anlamlı karşılaştırılması açısından MITOS-ATYPIA eşleştirilmiş veri setinin Aperio tarayıcısına ait görüntülerin karşılığındaki Hamamatsu tarayıcısına ait 3720 adet test görüntüsünün arasındaki FID değeri 32,4036 ölçülmüştür.

Tablo 3. Öğretmen, Öğrenci ve Temel modellerin performans karşılaştırması

Öğretmen Model	Metrik	Temel Model	Öğrenci Model
0,9140±0,028	FSIM ↑	0,9107±0,028	0,9105±0,028
25,5596±2,862	PSNR ↑	25,1332±2,862	25,0745±2,682
0,9345±0,035	SSIM ↑	0,9313±0,036	0,9175±0,041
0,990±0,012	UQI ↑	0,989±0,013	0,989±0,012
0,9721±0,049	MSSSIM ↑	0,9708±0,049	0,9713±0,048
0,242E3±0,269E3	MSE ↓	0,264E3±0,279E3	0,260E3±0,262E3
7,270±2,372	RMSE ↓	7,745±2,556	7,977±2,467
5,52E2±2,59E2	RASE ↓	5,79E2±2,63E2	5,80E2±2,50E2
13,6962	FID ↓	14,6649	11,7596

Tablo 4. Veri setindeki kaynak ve hedef görüntüler arasındaki benzerlik metriklerinin değerleri

Metrik	Kaynak-Hedef	Öğrenci Model
FSIM ↑	0,8827±0,048	0,9105±0,028
PSNR ↑	21,3695±3,454	25,0745±2,682
SSIM ↑	0,855±0,089	0,9175±0,041
MSSSIM ↑	0,9535±0,061	0,9713±0,048
MSE ↓	0,771E3±1,085E3	0,260E3±0,262E3
RMSE ↓	5,630±1,843	7,977±2,467
FID ↓	32,4036	11,7596

Tablo 4’te Kaynak-Hedef test kümesinde 0,8827 FSIM, 21,3695 PSNR, 0,855 SSIM, 0,9535 MSSSIM, 0,771E3 MSE, 5,630 RMSE değerleri ölçülmüştür. Öğrenci modelin ile Kaynak-Hedef sonuçları karşılaştırıldığında üretilen görüntülerin hedef görüntülerle olan benzerliğini sayısal olarak en anlamlı şekilde ifade eden metriklerin FSIM, PSNR, SSIM ve FID olduğu ortaya çıkmaktadır.

3.3. Yöntemlerin Değerlendirilmesi

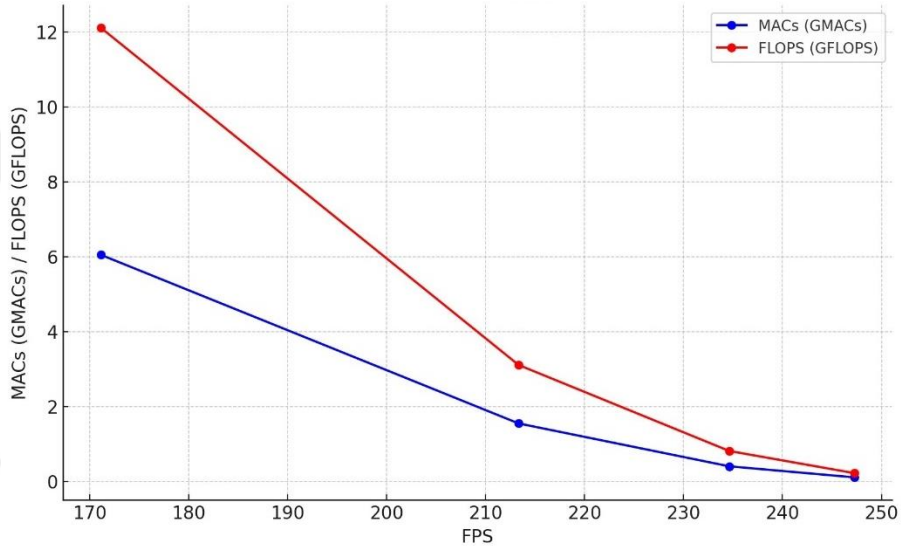
Şekil 19’da modellerden Öğretmen modeli, öğrenilmiş bir özellik olarak hücre çekirdeklerini vurgulamak için renk yoğunluğunu artırmaktadır. Gerçek görüntüdeki, renk tonlarını ve dokularını etkili bir şekilde kopyalamasına rağmen, hücre detaylarında ve doku matrisinde küçük tutarsızlıklar belirgindir. Genel yapıya odaklanan GAN modelleri, hücresel düzeydeki ayrıntıları oluşturma konusunda zorlanabilir. Reinhard ve ark. (Reinhard, Adhikhmin, Gooch, & Shirley, 2001) ve Vahadane ve ark. (Vahadane, ve diğerleri, 2016) yöntemleri yapısal bütünlüğü korurken tek bir örnek görüntüye dayandığından renk dönüşümünde dezavantaja sahiptir. STST orijinal boya renklerini yeterince koruyamadığı ve StainGAN’ın ise açık renklere sahip bölgelerde koyu renkli lekelerin ve bozulmaların olduğu gözlemlenmiştir. RRAGAN’da renkler, orijinaline kıyasla daha az doygun mavi-mor çekirdekler ve pembe-kırmızı sitoplazma ile daha soluk görünmektedir. Bununla birlikte, kullanılan yöntemin çıktısı renk doygunluğu ve tonları bakımından orijinal örnekle yakından eşleşmektedir.

Kullanılan öğretmen modeli, 25,559 PSNR, 0,934 SSIM ve 7,270 RMSE gibi yüksek performans metrikleri elde etmiştir. Öğrenci modeli ise FID metriğinde 11,7596 değeri ile hem öğretmen modelini hem de literatürdeki birçok yöntemi geride bırakmayı başarmıştır.

Tablo 5’de görüldüğü üzere 64 ngf’ye sahip model ile 32 ngf’ye sahip model arasında yaklaşık 4x Parametre, 3.9x MACs, 3.89x FLOPs fark vardır. 32 ile 16 ngf arasında 3,63x Parametre, 3,81x MACs, 3,81x FLOPs fark bulunmaktadır. 16 ile 8 ngf arasında 4x Parametre, 3,65x MACs, 3,65x FLOPs fark vardır. Şekil 20’de saniye başına kare (FPS) değerinin hesaplama maliyetini gösteren MACs ve FLOPs ile olan ilişkisinin grafiği verilmiştir. StainNET makalesinde (Kang, ve diğerleri, 2021) önerilen modelin Nvidia 1080 Ti grafik kartı ile 512x512x3 boyutundaki bir görüntü için alınan FPS değeri 883,8 olarak ölçülmüştür. Tez çalışmasında Nvidia RTX 3060 12 GB grafik kartında alınan en iyi FID değerine sahip modelin FPS değeri yaklaşık olarak 200 olarak ölçülmüştür.

Tablo 5. Üretici filtre sayısına göre ileri yayılım için gerekli Parametre sayısı, MACs, FLOPs ve FPS değerleri

ngf	Parametre (M)	MACs (GMACs)	FLOPs (GFLOPs)	FPS ↑
64	54,41	6,05	12,11	171,11
32	13,61	1,55	3,11	213,33
16	3,404	0,406	0,815	234,62
8	0,852	0,111	0,223	247,27



Şekil 20. MACs ve FLOPs sayılarının FPS üzerindeki etkisi

3.4. Ablasyon Çalışmaları

Bu bölümdeki ablasyon çalışmaları modelin farklı bölümlerinin katkılarının belirlenmesine yardımcı olarak her modülün rolünün etkili bir şekilde anlaşılmasını sağlar. Yapılan deneylerde Öğretmen model eğitilirken kullanılan Ayrıştırıcının boyutu düştükçe modelin başarısı da artmaktadır. Tablo 6'da görüldüğü üzere öğretmen modelinin ayrıştırıcının filtre sayısı yüksek olduğu durumlarda FID değeri yükselmiştir ve PSNR değeri düşmüştür. Problem için ayrıştırıcı modelinin son katmanındaki filtre sayısının 16 olduğu durumda hem PSNR hem de FID değerinin genel olarak iyi geldiği gözlemlenmiştir. Tablo 7'de ise ayrıştırıcı filtre sayısı sabit tutularak eğitim yapılmıştır. Sırasıyla 64, 32, 16, 8 üretici filtre sayısına sahip modelleri değerlendirdiğimizde öğretmen model için en uygun üretici filtre sayısının 64 olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 6. Ayırıştırıcı filtre sayılarına göre başarımlar.

ngf	ndf	PSNR \uparrow	PSNR_STD \downarrow	FID \downarrow
64	64	24,196	2,416	19,12
64	32	24,528	3,102	11,65
64	16	25,556	2,859	13,696

Tablo 7. Üretici filtre sayılarına göre başarımlar.

ngf	ndf	PSNR \uparrow	PSNR_STD \downarrow	FID \downarrow
64	16	25,560	2,8619	13,696
32	16	25,133	2,8622	14,665
16	16	24,532	3,1817	20,370
8	16	22,819	2,6424	34,989

Tablo 8’de görüldüğü üzere üretici boyutu azaldıkça FID metriğinde hızlı bir yükselme görülmüştür. Bu tablodaki modellerin hepsi öğretmen modelden bilgi damıtılarak eğitilmiştir.

Tablo 8. Öğrenci modellerin başarımlarının karşılaştırması.

ngf	ndf	Öğretmen_D	PSNR \uparrow	PSNR_STD \downarrow	FID \downarrow
32	16	χ	25,075	2,8619	11,760
16	8	χ	25,433	2,9538	19,975
8	4	χ	24,442	2,8109	22,984

Tablo 9’da yüksek ve düşük frekans özelliklerinin öğrenci modeli üzerindeki etkisini gösterilmiştir. Şekil 18’de belirtilen grafikteki yoruma göre küçük GAN modeli olarak sayılabilecek 8 ngf ve 16 ndf sayılarına sahip bu modellerin düşük frekansın kayıp fonksiyonundaki ağırlığını belirten LF-Ağırlığı katsayısı yüksek olduğu durumlarda daha iyi FID değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Öğretmen modelin ayırıştırıcısı kullanılmı-

aynı parametrelerle eğitilen model 24,116 PSNR, 2,6795 PSNR_STD, 36,710 FID başarımına sahiptir.

Tablo 9. Yüksek ve düşük frekans özelliklerin bilgi damıtma başarımına etkisi.

ngf	ndf	LF-Ağırlığı	HF-Ağırlığı	Öğretmen_D	PSNR ↑	PSNR_STD ↓	FID ↓
8	16	0	1	✓	24,077	2,7161	25,291
8	16	0.3	0.7	✓	24,033	2,8199	22,404
8	16	0,5	0,5	✓	24,845	3,0852	20,586
8	16	0,7	0,3	✓	23,719	2,8326	23,323
8	16	1	0	✓	24,666	3,0359	18,419
8	16	1	0	✗	24,116	2,6795	36,710

Tablo 10’da öğretmen modelin ayrıştırıcısı yerine ndf değeri 4 olan ayrıştırıcı ile dalgacık bilgi damıtma yöntemiyle öğrenci modeller eğitilmiştir. Sadece yüksek frekans özelliklerinin kullanıldığı öğrenci modelinin 25,198 PSNR ve 20,173 FID değerleri ile en iyi başarıma sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 10. Öğretmen modelin Ayrıştırıcısı kullanılmadığında düşük ve yüksek frekans kayıp fonksiyonlarının başarıma etkisi.

ngf	ndf	LF-Ağırlığı	HF-Ağırlığı	Öğretmen_D	PSNR ↑	PSNR_STD ↓	FID ↓
8	4	0	1	✗	25,198	3,0720	20,173
8	4	0,5	0,5	✗	24,442	2,8109	22,984
8	4	1	0	✗	20,736	2,6871	20,040

4. SONUÇLAR

Tez çalışması kapsamında, boya normalizasyonu problemini Pix2Pix tabanlı görüntü görüntü dönüşümü şeklinde ele alarak literatürdeki çalışmalarda kullanılan ortak veri seti üzerinde eğitim yapılmış ve kullanılan yaklaşımların ortak test veri kümelerine uygulanması ile çeşitli sayısal ve görsel sonuçlar elde edilmiştir. Dalgacık Bilgi Damıtma (WKD) yöntemi kullanılarak öğretmen ve öğrenci model MITOS-ATYPIA veri setinde birçok metrikte literatürdeki yöntemlerin başarımına yaklaşmıştır.

Çalışmadaki kullanılan yöntemin başarısı ince taneli ve karmaşık yapısal bilgileri öğrenirken yüksek frekanslı özellikleri, renk özniteliklerini öğrenirken ise düşük frekanslı özellikleri kullanarak veriyi geniş kapsamlı temsil etme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Literatürdeki WKD çalışmasında bahsedilen küçük boyutlu GAN modellerinin yüksek frekanslı özellikleri öğrenmede zorluk çekmesinden kaynaklı, yalnızca dalgacık dönüşümüyle elde edilen yüksek frekanslı özelliklerin kullanılmasının performansı arttırdığı çıkarımının aksine çalışmada yapılan deneylerle düşük frekans özelliklerinin küçük GAN modellerinin başarımını arttırdığı görülmektedir. Bunun sebebi boya normalizasyonu probleminin daha çok görüntünün düşük frekanslı özellikleriyle ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır.

Öğrenci modelinin daha az parametre sayısına sahip olması, CAD sistemleri için kritik olan hız açısından da umut verici bir sonuç sunmaktadır. Çalışmadaki FPS değerlerini 256x256 3 kanallı görüntüler kullanılarak alınmıştır. Patolojik görüntüleri WSI olarak CAD sistemlerinde ön işlem uygulaması olarak boya normalizasyonunu düşünüldüğünde, önemli etmenlerden birisi de gerçek zamanlı olarak yapılabilmesidir. WSI'ların yüksek çözünürlüklere sahip olduğundan, parçalara ayrılmış görüntülerin her biri için ayrı ayrı boya normalizasyonunun yapılması gerekir. Örneğin 512x512 3 kanallı bir görüntü kümesi en az parametreye sahip öğrenci modeliyle işlenirse; 3 kanallı 256x256'lık bir görüntüde saniyede 247 normalizasyon işlemi yapan ağımız artık yaklaşık olarak 200 kare işleyebilmektedir.

5. ÖNERİLER

Gelecek çalışmalarda, bu modelin parametre sayısını minimuma indirerek, CAD sistemlerindeki patolojik görüntüleri gerçek zamanlı bir ön işlem olarak uygulanması için farklı bilgi damıtma yöntemleri kullanılarak eğitim yapılacaktır. Bu, CAD sistemlerinin verimliliğini artıracak ve daha hızlı tanı koyma süreçlerine katkıda bulunacaktır. Ayrıca, farklı dalgacık ailelerinin normalizasyon başarısına olan etkisi de incelenecektir. Bu incelemeler, yöntemin farklı patolojik görüntü türlerine ve koşullarına daha iyi uyum sağlamasını ve genel performansını artırmasını sağlayabilir.

Modelin daha geniş veri setleri üzerinde test edilmesi ve farklı patolojik görüntü türlerine adaptasyonu da gelecekteki araştırma alanları arasında yer alacaktır. Tüm bu çalışmalar, CAD sistemlerinin doğruluğunu ve hızını artırarak, klinik uygulamalarda daha etkili ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. CAD sistemlerindeki tanılama görevlerinde ön işlem olarak kullanıldığındaki başarımı ölçülecektir ve karşılaştırılacaktır.

Görüntü görüntü dönüşümündeki son çalışmalarda Gürültü Gideren Difüzyon Olasılık Modelleri (Ho, Jain, & Abbeel, 2020) (DDPM) kullanılmaktadır. Boya transferi veya normalizasyonu alanlarında bu modeller GAN'lara göre daha yavaş örnekleme hızlarına sahiptir. İlerleyen zamanlardaki gelişmelerle hızlı örnekleme yapabilir hale gelebilir ve bu alanda daha etkin kullanılabilir.

Veri setindeki 256x256 RGB görüntüler için Ayrıştırıcı modeli olarak PatchGAN mimarisindeki 70x70'lik algılama alanı yerine daha küçük bir alanı kapsayan algılama alanı seçilerek Üretici modelin yerel özellikleri daha gerçekçi üretmesi sağlanabilir.

İlerleyen çalışmalarda farklı dalgacık ailelerinin farklı seviyelerde uygulanması benzerlik metrikleri üzerindeki etkisi araştırılacaktır.

Farklı boya türlerini içeren veri setleri kullanılarak boya transferi problemi WKD kullanılarak ele alınabilir.

6. KAYNAKLAR

- Abmgood. (2024, 07 16). *H&E and Special Staining*. Abmgood: <https://www.abmgood.com/H-and-E-and-Special-Staining.html> adresinden alındı
- Basavanhally, A., & Madabhushi, A. (2013). EM-based segmentation-driven color standardization of digitized histopathology. *Medical Imaging 2013: Digital Pathology*, 8676, s. 152–163.
- Baykal Kablan, E. (2023). Regional realness-aware generative adversarial networks for stain normalization. *Neural Computing and Applications*, 35, 17915–17927.
- Bayramoglu, N., Kaakinen, M., Eklund, L., & Heikkila, J. (2017). Towards virtual H&E staining of hyperspectral lung histology images using conditional generative adversarial networks. *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision workshops*, (s. 64–71).
- Bejnordi, B. E., Litjens, G., Timofeeva, N., Otte-Höller, I., Homeyer, A., Karssemeijer, N., & Van Der Laak, J. A. (2015). Stain specific standardization of whole-slide histopathological images. *IEEE transactions on medical imaging*, 35, 404–415.
- Boyd, J., Villa, I., Mathieu, M.-C., Deutsch, E., Paragios, N., Vakalopoulou, M., & Christodoulidis, S. (2022). Region-guided cycleconsistency for stain transfer in whole slide images. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, (s. 356–365).
- Choi, Y., Choi, M., Kim, M., Ha, J.-W., Kim, S., & Choo, J. (2018). StarGAN: Unified generative adversarial networks for multi-domain image-to-image translation. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, (s. 8789–8797).
- De Angeli, K., Gao, S., Blanchard, A., Durbin, E. B., Wu, X.-C., Stroup, A., . . . others. (2022). Using ensembles and distillation to optimize the deployment of deep learning models for the classification of electronic cancer pathology reports. *JAMIA open*, 5, ooac075.
- de Haan, K., Zhang, Y., Zuckerman, J. E., Liu, T., Sisk, A. E., Diaz, M. F., . . . others. (2021). Deep learning-based transformation of H&E stained tissues into special stains. *Nature communications*, 12, 1–13.
- Demir, U., & Unal, G. (2018). Patch-based image inpainting with generative adversarial networks. *arXiv preprint arXiv:1803.07422*.
- Dimitriou, N., Arandjelović, O., & Caie, P. D. (2019). Deep learning for whole slide image analysis: an overview. *Frontiers in medicine*, 6, 264.
- Goodfellow, I., Pouget-Abadie, J., Mirza, M., Xu, B., Warde-Farley, D., Ozair, S., . . . Bengio, Y. (2020). Generative adversarial networks. *Communications of the ACM*, 63, 139–144.

- Haiku Tech Center. (2020). Pix2Pix GAN Architecture for Image-to-Image Translation. *Pix2Pix GAN Architecture for Image-to-Image Translation*. <https://www.haikutechcenter.com/2020/10/pix2pix-gan-architecture-for-image-to.html> adresinden alındı
- Heusel, M., Ramsauer, H., Unterthiner, T., Nessler, B., & Hochreiter, S. (2017). Gans trained by a two time-scale update rule converge to a local nash equilibrium. *Advances in neural information processing systems*, 30.
- Hinton, G., Vinyals, O., & Dean, J. (2015). Distilling the knowledge in a neural network. *arXiv preprint arXiv:1503.02531*.
- Ho, J., Jain, A., & Abbeel, P. (2020). Denoising diffusion probabilistic models. *Advances in neural information processing systems*, 33, 6840–6851.
- Hoque, M. Z., Keskinarkaus, A., Nyberg, P., & Seppänen, T. (2021). Retinex model based stain normalization technique for whole slide image analysis. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 90, 101901.
- Inoue, T., & Yagi, Y. (2020). Color standardization and optimization in whole slide imaging. *Clinical and diagnostic pathology*, 4.
- Isola, P., Zhu, J.-Y., Zhou, T., & Efros, A. A. (2017). Image-to-image translation with conditional adversarial networks. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, (s. 1125–1134).
- Janowczyk, A., Basavanthally, A., & Madabhushi, A. (2017). Stain normalization using sparse autoencoders (StaNoSA): application to digital pathology. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 57, 50–61.
- Kablan, E. B., & Ayas, S. (2024). StainSWIN: Vision transformer-based stain normalization for histopathology image analysis. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 133, 108136.
- Kang, H., Luo, D., Feng, W., Zeng, S., Quan, T., Hu, J., & Liu, X. (2021). Stainnet: a fast and robust stain normalization network. *Frontiers in Medicine*, 8, 746307.
- Khan, A. M., Rajpoot, N., Treanor, D., & Magee, D. (2014). A nonlinear mapping approach to stain normalization in digital histopathology images using image-specific color deconvolution. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 61, 1729–1738.
- Kim, T., Cha, M., Kim, H., Lee, J. K., & Kim, J. (2017). Learning to discover cross-domain relations with generative adversarial networks. *International conference on machine learning*, (s. 1857–1865).
- Kingma, D. P., & Welling, M. (2013). Auto-encoding variational bayes. *arXiv preprint arXiv:1312.6114*.
- Kumar, R., Srivastava, R., & Srivastava, S. (2015). Detection and classification of cancer from microscopic biopsy images using clinically significant and biologically interpretable features. *Journal of medical engineering*, 2015, 457906.

- Leica Biosystems. (2024). H&E Staining Overview: A Guide to Best Practices. *H&E Staining Overview: A Guide to Best Practices*. <https://www.leicabiosystems.com/knowledge-pathway/he-staining-overview-a-guide-to-best-practices/> adresinden alındı
- Li, B., Xue, K., Liu, B., & Lai, Y.-K. (2023). Bbdm: Image-to-image translation with brownian bridge diffusion models. *Proceedings of the IEEE/CVF conference on computer vision and pattern Recognition*, (s. 1952–1961).
- Li, D., Hui, H., Zhang, Y., Tong, W., Tian, F., Yang, X., . . . Tian, J. (2020). Deep learning for virtual histological staining of bright-field microscopic images of unlabeled carotid artery tissue. *Molecular imaging and biology*, 22, 1301–1309.
- Liang, H., Plataniotis, K. N., & Li, X. (2020). Stain style transfer of histopathology images via structure-preserved generative learning. *Machine Learning for Medical Image Reconstruction: Third International Workshop, MLMIR 2020, Held in Conjunction with MICCAI 2020, Lima, Peru, October 8, 2020, Proceedings 3*, (s. 153–162).
- Liu, G.-H., Vahdat, A., Huang, D.-A., Theodorou, E. A., Nie, W., & Anandkumar, A. (2023). I²SB: Image-to-Image Schrödinger Bridge. *arXiv preprint arXiv:2302.05872*.
- Liu, M.-Y., Breuel, T., & Kautz, J. (2017). Unsupervised image-to-image translation networks. *Advances in neural information processing systems*, 30.
- Macenko, M., Niethammer, M., Marron, J. S., Borland, D., Woosley, J. T., Guan, X., . . . Thomas, N. E. (2009). A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. *2009 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro*, (s. 1107–1110).
- Magee, D., Treanor, D., Crellin, D., Shires, M., Smith, K., Mohee, K., & Quirke, P. (2009). Colour normalisation in digital histopathology images. *Proc Optical Tissue Image analysis in Microscopy, Histopathology and Endoscopy (MICCAI Workshop)*, 100, s. 100–111.
- Mirza, M., & Osindero, S. (2014). Conditional generative adversarial nets. *arXiv preprint arXiv:1411.1784*.
- Nadeem, S., Hollmann, T., & Tannenbaum, A. (2020). Multimarginal wasserstein barycenter for stain normalization and augmentation. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2020: 23rd International Conference, Lima, Peru, October 4–8, 2020, Proceedings, Part V 23*, (s. 362–371).
- Özbey, M., Dalmaz, O., Dar, S. U., Bedel, H. A., Öztürk, Ş., Güngör, A., & Çukur, T. (2023). Unsupervised medical image translation with adversarial diffusion models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*.
- Ozyoruk, K. B., Can, S., Gokceler, G. I., Basak, K., Demir, D., Serin, G., . . . others. (2021). Deep learning-based frozen section to FFPE translation. *arXiv preprint arXiv:2107.11786*.

- Pang, Y., Lin, J., Qin, T., & Chen, Z. (2021). Image-to-image translation: Methods and applications. *IEEE Transactions on Multimedia*, 24, 3859–3881.
- PyWavelets. (2024). 2D Decompositions Overview. *2D Decompositions Overview*. <https://pywavelets.readthedocs.io/en/latest/ref/2d-decompositions-overview.html>
adresinden alındı
- Reinhard, E., Adhikhmin, M., Gooch, B., & Shirley, P. (2001). Color transfer between images. *IEEE Computer graphics and applications*, 21, 34–41.
- Rivenson, Y., Wang, H., Wei, Z., de Haan, K., Zhang, Y., Wu, Y., . . . others. (2019). Virtual histological staining of unlabelled tissue-autofluorescence images via deep learning. *Nature biomedical engineering*, 3, 466–477.
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *Medical image computing and computer-assisted intervention—MICCAI 2015: 18th international conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, proceedings, part III* 18, (s. 234–241).
- Roux, L., Racoceanu, D., Capron, F., Calvo, J., Attieh, E., Le Naour, G., & Gloaguen, A. (2014). Mitos & atypia. Image Pervasive Access Lab (IPAL), Agency Sci. *Technol. & Res. Inst. Infocom Res., Singapore, Tech. Rep*, 1, 2.
- Ruifrok, A. C., & Johnston, D. A. (2001). Quantification of histochemical staining by color deconvolution. *Analytical and quantitative cytology and histology*, 23, 291–299.
- Saharia, C., Chan, W., Chang, H., Lee, C., Ho, J., Salimans, T., . . . Norouzi, M. (2022). Palette: Image-to-image diffusion models. *ACM SIGGRAPH 2022 conference proceedings*, (s. 1–10).
- Sahil. (2020, 5 28). *Understanding PatchGAN*. Medium: <https://sahiltinky94.medium.com/understanding-patchgan-9f3c8380c207>
adresinden alındı
- Salehi, P., & Chalechale, A. (2020). Pix2pix-based stain-to-stain translation: A solution for robust stain normalization in histopathology images analysis. *2020 International conference on machine vision and image processing (MVIP)*, (s. 1–7).
- Salvi, M., Caputo, A., Balmativola, D., Scotto, M., Pennisi, O., Michielli, N., . . . Fraggetta, F. (2023). Impact of stain normalization on pathologist assessment of prostate cancer: a comparative study. *Cancers*, 15, 1503.
- Sampias, C. (2024, 7 12). *H&E Basics Part 4: Troubleshooting H&E*. Leicabiosystems: <https://www.leicabiosystems.com/knowledge-pathway/he-basics-part-4-troubleshooting-he/> adresinden alındı
- Science, T. D. (2020). Knowledge Distillation Simplified. *Knowledge Distillation Simplified*. <https://towardsdatascience.com/knowledge-distillation-simplified-dd4973dbc764> adresinden alındı

- Shaban, M. T., Baur, C., Navab, N., & Albarqouni, S. (2019). Staingan: Stain style transfer for digital histological images. *2019 Ieee 16th international symposium on biomedical imaging (Isbi 2019)*, (s. 953–956).
- Swinehart, D. F. (1962). The beer-lambert law. *Journal of chemical education*, *39*, 333.
- Szegedy, C., Vanhoucke, V., Ioffe, S., Shlens, J., & Wojna, Z. (2016). Rethinking the inception architecture for computer vision. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, (s. 2818–2826).
- Vahadane, A., Peng, T., Sethi, A., Albarqouni, S., Wang, L., Baust, M., . . . Navab, N. (2016). Structure-preserving color normalization and sparse stain separation for histological images. *IEEE transactions on medical imaging*, *35*, 1962–1971.
- Wagner, S. J., Khalili, N., Sharma, R., Boxberg, M., Marr, C., De Back, W., & Peng, T. (2021). Structure-preserving multi-domain stain color augmentation using style-transfer with disentangled representations. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2021: 24th International Conference, Strasbourg, France, September 27–October 1, 2021, Proceedings, Part VIII 24*, (s. 257–266).
- Wang, S., Narasimhan, H., Zhou, Y., Hooker, S., Lukasik, M., & Menon, A. K. (2022). Robust distillation for worst-class performance. *arXiv preprint arXiv:2206.06479*.
- Wang, Z., & Bovik, A. C. (2002). A universal image quality index. *IEEE signal processing letters*, *9*, 81–84.
- Wang, Z., Bovik, A. C., Sheikh, H. R., & Simoncelli, E. P. (2004). Image quality assessment: from error visibility to structural similarity. *IEEE transactions on image processing*, *13*, 600–612.
- Wang, Z., Simoncelli, E. P., & Bovik, A. C. (2003). Multiscale structural similarity for image quality assessment. *The Thrity-Seventh Asilomar Conference on Signals, Systems & Computers, 2003*, *2*, s. 1398–1402.
- Weng, L. (2018). From Autoencoder to Beta-VAE. *lilianweng.github.io*. <https://lilianweng.github.io/posts/2018-08-12-vae/> adresinden alındı
- Willmott, C. J., & Matsuura, K. (2005). Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance. *Climate research*, *30*, 79–82.
- Xu, Z., Huang, X., Moro, C. F., Bozóky, B., & Zhang, Q. (2019). GAN-based virtual restaining: a promising solution for whole slide image analysis. *arXiv preprint arXiv:1901.04059*.
- Yi, Z., Zhang, H., Tan, P., & Gong, M. (2017). DualGAN: Unsupervised dual learning for image-to-image translation. *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, (s. 2849–2857).
- Zanjani, F. G., Zinger, S., Bejnordi, B. E., van der Laak, J. A., & de With, P. H. (2018). Stain normalization of histopathology images using generative adversarial networks. *2018*

IEEE 15th International symposium on biomedical imaging (ISBI 2018), (s. 573–577).

Zhang, L., Chen, X., Tu, X., Wan, P., Xu, N., & Ma, K. (2022). Wavelet knowledge distillation: Towards efficient image-to-image translation. *Proceedings of the IEEE/CVF conference on computer vision and pattern recognition*, (s. 12464–12474).

Zhang, L., Zhang, L., Mou, X., & Zhang, D. (2011). FSIM: A feature similarity index for image quality assessment. *IEEE transactions on Image Processing*, 20, 2378–2386.

Zhao, B., Han, C., Pan, X., Lin, J., Yi, Z., Liang, C., . . . others. (2022). RestainNet: a self-supervised digital re-stainer for stain normalization. *Computers and Electrical Engineering*, 103, 108304.

Zhu, J.-Y., Park, T., Isola, P., & Efros, A. A. (2017). Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks. *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, (s. 2223–2232).

ÖZGEÇMİŞ

Sefa KEKLİK, 2016-2017 öğretim yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği bölümünde lisans eğitimine başladı. 2021 yılında bölümden mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim dalında tezli yüksek lisans programına başladı. 2022 yılından itibaren Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır. İyi derece İngilizce bilmektedir.

Keklik, S., Ekinci, M., & Baykal Kablan, E. (2024). Dijital Histopatolojide Etkin Boya Normalizasyonu için Dalgacık Bilgi Damıtma. 32. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Konferansı Bildirileri (SIU 2024). Tarsus Üniversitesi, Tarsus, Türkiye.