

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNDE MİTOZ ANALİZİ VE MEME
KANSERİ TESPİTİ

Nooshin NEMATI TOLAKAN

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA
2025

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Doktora Tezi

HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNDE MİTOZ ANALİZİ VE MEME KANSERİ TESPİTİ

Nooshin NEMATİ TOLAKAN

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Refik SAMET

Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize edilen ve tümör oluşumuna yol açabilen ciddi bir hastalık grubudur. Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biri olup, erken tanı ve doğru tedavi ile yaşam kalitesi artırılabilir. Histopatoloji, biyopsi ile alınan doku örneklerinin mikroskop altında incelenmesiyle kanser tanısında kritik rol oynar. Bu süreçte H&E tüm slayt görüntüleri, hücre ve doku yapılarının detaylı analizini sağlayarak, tanı ve hastalığın derecesinin belirlenmesi için temel bir kaynak sunar. Ancak el ile analiz zaman alıcı, zahmetli ve sübjektif olduğu için bilgisayar destekli yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışmasında meme kanseri tanısında histopatoloji görüntüleri üzerinde mitoz analizi ve meme kanseri tespiti için yenilikçi bir metodoloji önerilmiştir. Önerilen metodoloji: 1) Veri seti oluşturma; 2) Ön işleme; 3) Mitoz tespiti ve sınıflandırılması; 4) Mitoz segmentasyonu; 5) Kanserli alanın tespiti, 6) Kanser derecelendirmesi ve 7) Değerlendirme metrikleri olmak üzere yedi adım içermektedir. İlk adımda MiDeSeC veri setleri oluşturulmuştur. İkinci adım kapsamında renk normalizasyonu için CD-SNMF yöntemi önerilmiştir. Üçüncü adımda mitoz tespiti ve sınıflandırılması için YOLOv8 ile bulanık mantık tekniklerinin kullanıldığı bir yöntem önerilmiştir. Ayrıca, bu adım kapsamında mitoz tespiti performansını artırmak amacıyla derin evrişimli segmentasyon mimarisi olan DeepLabv3+ modeli iyileştirilerek kullanılmıştır. Dördüncü adımda, mitoz segmentasyonu için KANs tabanlı model önerilmiştir. Beşinci adımda kanserli alan tespiti için MST algoritması önerilmiştir. Altıncı adımda kanser derecelendirmesi için Mitoz Alan Oranı yaklaşımı önerilmiştir. Sonuncu adımda ise önceki adımlarda elde edilecek sonuçları değerlendirmek için kullanılacak metrikler özetlenmiştir. Önerilen metodoloji, tez kapsamında oluşturulan MiDeSeC ve literatürde bilinen MIDOG21, ICPR12 ve ICPR14 veri setleri üzerinde uygulanmış ve elde edilen sonuçlar metodolojinin başarılı olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, tanı süreçlerini objektif ve tekrarlanabilir hale getirerek, patoloğların iş yükünü azaltmakta ve tanıda güvenilirliği artırmaktadır.

Eylül 2025, 127 sayfa

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Histopatoloji Görüntü, Mitoz Analizi, Mitoz Tespiti ve Sınıflandırılması, Meme Kanseri Tespiti, Derin Öğrenme, Bulanık Mantık Sınıflandırıcı

ABSTRACT

PhD Thesis

MITOSIS ANALYSIS AND BREAST CANCER DETECTION IN HISTOPATHOLOGY IMAGES

Nooshin NEMATİ TOLAKAN

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Computer Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Refik SAMET

Cancer is a serious group of diseases characterized by the uncontrolled proliferation of cells, which can lead to tumor formation. Breast cancer is the most common type of cancer in women, and early diagnosis and appropriate treatment can improve quality of life. Histopathology plays a critical role in cancer diagnosis by examining tissue samples obtained through biopsy under a microscope. In this process, H&E-stained whole slide images provide detailed analysis of cellular and tissue structures, serving as a fundamental resource for diagnosis and determining the grade of the disease. However, manual analysis is time-consuming, labor-intensive, and subjective, creating a need for computer-aided methods.

In this thesis, an innovative methodology is proposed for mitosis analysis and cancerous region detection in histopathology images for breast cancer diagnosis. The proposed methodology consists of seven steps: 1) Dataset creation; 2) Preprocessing; 3) Mitosis detection and classification; 4) Mitosis segmentation; 5) Cancerous region detection; 6) Cancer grading; and 7) Evaluation metrics. In the first step, MiDeSeC datasets were created. In the second step, the CD-SNMF method was proposed for color normalization. In the third step, a method utilizing YOLOv8 and fuzzy logic techniques was proposed for mitosis detection and classification. Additionally, to enhance mitosis detection performance, the deep convolutional segmentation architecture DeepLabv3+ was improved and employed. In the fourth step, a KANs-based model was proposed for mitosis segmentation. In the fifth step, the MST algorithm was proposed for detecting cancerous regions. In the sixth step, the Mitosis Area Rate approach was proposed for cancer grading. In the final step, the metrics to be used for evaluating the results obtained in the previous steps were summarized. The proposed methodology was applied to the MiDeSeC dataset created within the scope of the thesis, as well as to publicly available datasets such as MIDOG21, ICPR12, and ICPR14, and the results demonstrated the success of the methodology. This study makes diagnostic processes objective and reproducible, reduces the workload of pathologists, and enhances reliability in diagnosis.

September 2025, 127 pages

Keywords: Breast Cancer, Histopathology Images, Mitosis Analysis, Mitosis Detection and Classification, Breast Cancer Detection, Deep Learning, Fuzzy Logic Classifier

TEŞEKKÜR

Tez alıőmamın hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen bilgi ve tecrübeleriyle çalıőmam boyunca bana rehberlik eden, sabır ve anlayıőla her aşama da yol gösteren danıőmanım Sayın Prof. Dr. Refik Samet'e en içten teőekkürlerimi sunarım.

Tez çalıőmalarımın her aşamasında titizlikle inceleyip değerli yorumlarıyla katkıda bulunan tez izleme komitemin saygıdeğer üyeleri Sayın Prof. Dr. őahin Emrah, Dr. Öğr. Üyesi Semra Aydın ve bilimsel gelişimime katkı sağlayan Doç. Dr. Emrah Hançer'e teşekkür ederim.

Kalbimde hep benimle olan ve dualarıyla yolumu aydınlatan sevgili anneme minnetle...

Nooshin NEMATİ TOLAKAN
Ankara, Eylül 2025

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Genel Bilgi.....	1
1.2 Tezin Kapsamı.....	3
1.3 Tezin Önemi.....	5
1.4 Tezin Katkısı	6
1.5 Tezin Yapısı	14
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	15
2.1 Histopatoloji Veri Setleri.....	15
2.1.1 Mitoz veri setleri.....	15
2.1.2 Kanserli alanı tespiti veri setleri	19
2.2 Önışleme.....	22
2.3 Mitoz Tespiti ve Sınıflandırılması	27
2.4 Mitoz Segmentasyon	31
2.5 Kanserli Alan Tespiti	32
2.6 Genel Değerlendirme	36
3. HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNDE MİTOZ ANALİZİ VE MEME KANSERİ TESPİTİ METODOLOJİSİ.....	39
3.1 Veri Seti Oluşturulması	39
3.2 Önışleme.....	43
3.3 Mitoz Tespiti ve Sınıflandırması.....	49
3.3.1 YOLO tabanlı mitoz tespiti ve bulanık mantık sınıflandırıcısı	49
3.3.2 DeepLabv3+ ve MobileNetV2 ile mitoz tespiti	51
3.4 Mitoz Segmentasyonu	53
3.4.1 XAI destekli ensemble KANs	54
3.5 Kanserli Alan Tespiti	58
3.5.1 YOLOv5 ve Mask R-CNN ile kanserli alan tespiti	59
3.5.2 HR-YOLOv8 ve MST algoritması ile kanseri alanın tespiti	61
3.6 Kanser Derecelendirme	66
3.7 Değerlendirme Metrikleri	69

3.8 Genel Değerlendirme	74
4. BULGULAR VE TARTIşMA	77
4.1 Veri Setleri	77
4.2 Önişleme.....	79
4.3 Mitoz Tespiti ve Sınıflandırması.....	85
4.4 Mitoz Segmentasyonu	90
4.5 Kanserli Alan Tespiti	93
4.6 Kanser Derecelendirme	99
4.7 Genel Değerlendirme	103
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	109
KAYNAKLAR	114
ÖZGEÇMİş.....	125

KISALTMALAR DİZİNİ

AMIDA13	Mitoz Tespit Algoritmalarının Değerlendirilmesi 2013(Assessment of
AMi-Br	Atipik Mitoz – Meme (Atypical Mitosis – Breast)
ASPP	Atrous Mekânsal Piramit Havuzu (Atrous Spatial Pyramid Pool)
CAD	Bilgisayar Destekli Tanı (Computer-Aided Diagnosis)
CCMCT	Köpek Kutanöz Mast Hücre Tümörü (Canine Cutaneous Mast Cell Tumor)
CDSA	Kanser Dijital Slayt Arşivi (Cancer Digital Slide Archive)
CD-SNMF	Renk Ayırıştırıcı Seyrek Olmayan Matris Çarpanlarına Ayırma (Color Separator Non-Sparse Matrix Factorization)
CLBP	Tamamlanmış Yerel İkili Örüntü (Completed Local Binary Pattern)
CNN	Evrişim Sinir Ağı (Convolutional Neural Network)
CRF	Koşullu Rastgele Alan (Conditional Random Field)
CRF	Koşullu Rastgele Alanlar (Conditional Random Fields)
CWRU	Case Western Rezerv Üniversitesi (Case Western Reserve University)
DCNN	Derin Evrişimli Sinir Ağları (Deep Convolutional Neural Networks)
DDPM	Gürültü Giderici Difüzyon Olasılıksal Modeli (Denoising Diffusion Probabilistic Model)
DVM	Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machines)
FKNN	Bulanık K-En Yakın Komşu (Fuzzy K-Nearest Neighbor)
FMM	Bulanık Min-Max (Fuzzy Min-Max)
FRF	Bulanık Rastgele Orman (Fuzzy Random Forest)
GLCM	Gri Seviye Ortaklık Matrisi (Gray Level Partnership Matrix)
GMM	Gauss karışım modeli (Gaussian mixture model)
H&E	Hematoksilen & Eosin (Hematoxylin & Eosin)
HyperCS	Hiper-Hücrel Stroma (Hypercellular Stroma)
HypoCS	Hipo-Hücrel Stroma (Hypocellular Stroma)
ICPR12	2012 Uluslararası Örüntü Tanıma Konferansı (International Conference on Pattern Recognition 2012)
I-MRCNN	Geliştirilmiş Mask R-CNN (Improved Mask R-CNN)
ISBI	Uluslararası Biyomedikal Görüntüleme Sempozyumu (International Biomedical Imaging Symposium)
KANs	Kolmogorov–Arnold Ağları (Kolmogorov–Arnold Networks)
LIME	Yerel Yorumlanabilir Modelden Bağımsız Açıklamalar (Local Interpretable Model-agnostic Explanations)
MIDOG	Mitoz Alanı Genelleştirme Yarışması (Mitosis Domain Generalization Challenge)

MIWM	Maksimize Edilmiş Sınıflar Arası Ağırlıklı Ortalama (Maximized Inter-Class Weighted Average)
MiDeSeC	Mitoz Tespit, Segmentasyon ve Sınıflandırma (Mitosis Detection)
MSE	Ortalama Kare Hata (Mean Squared Error)
MSFF	Çok Ölçekli Özellik Birleştirme (Multi-Scale Feature Fusion)
MST	Minimum Örtünme Ağacı (Minimum Covering Tree)
MST	Minimum Örtücü Ağacı (Minimum Spanning Tree)
NBF	Nötral Tamponlu Formalin (Neutral Buffered Formalin)
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)
NHGRI	Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü (National Human Genome Research Institute)
NMS	Maksimum Olmayan Bastırma (Non-Maximum Suppression)
OD	Optik Yoğunluk (Optical Density)
PCA	Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis)
PSNR	Tepe Sinyal-Gürültü Oranı (Peak Signal-to-Noise Ratio)
RAG	Bölge Bitişiklik Grafiği (Region Adjacency Graph)
RF	Random Forest (Rastgele orman)
RGB	Kırmızı-Yeşil-Mavi (Red-Green-Blue)
RNN	Artık Evrişim Sinir Ağlarına (Residual Convolutional Neural Networks)
ROI	İlgi Alanlar (Region of Interest)
RPN	Bölge Öneri Ağı (Region Proposal Network)
SHAP	SHapley Eklemeli Açıklamaları (SHapley Additive exPlanations)
SLIC	Basit Doğrusal Yinelemeli Kümeleme (Simple Linear Recursive Clustering)
SSIM	Yapısal Benzerlik İndeksi (Structural Similarity Index)
SSL	Kendiliğinden Denetimli Öğrenme (Self-Supervised Learning)
TCGA	Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas)
TUPAC16	Tümör Proliferasyonu Değerlendirme Yarışması 2016 (Tumor Proliferation Assessment Challenge 2016)
WSI	Tam Slayt Görüntüleme (Whole Slide Imaging)
XAI	Açıklanabilir Yapay Zekâ (Explainable Artificial Intelligence)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 MiDeSeC veri seti oluşturma aşamaları	7
Şekil 1.2 H&E histopatoloji görüntüleri	8
Şekil 1.3 H&E histopatoloji görüntüsünde mitoz fazları	10
Şekil 1.4 Histopatoloji görüntülerde kanserli alan ve işaretlenmiş mitoz örnekleri ..	11
Şekil 3.1 Önerilen metodolojinin blok şeması	39
Şekil 3.2 H&E görüntüleri elde etme adımları.....	40
Şekil 3.3 MiDeSeC veri seti oluşturma aşamaları	42
Şekil 3.4 Önerilen renk normalizasyon yöntemi.....	48
Şekil 3.5 Mitoz tespit ve sınıflandırma için önerilen yöntem	51
Şekil 3.6 Mitoz tespiti için önerin DeepLabv3+ mimarisi.....	53
Şekil 3.7 XAI destekli ensemble KANs yönteminin aşamaları	55
Şekil 3.8 Önerilen yöntem çıktıları	58
Şekil 3.9 Kanseri alanın tespiti için önerilen yöntem	61
Şekil 3.10 YOLOv8 mimarisi ve omurgası	62
Şekil 3.11 HR-Net mimarisi.....	63
Şekil 3.12 Önerilen HR-YOLOv8 mimarisi	64
Şekil 3.13 Mitoz ve kanseri alan tespiti için önerilen yöntem	66
Şekil 4.1 MiDeSeC veri setinden işaretli mitozlardan örnek görüntüler.	78
Şekil 4.2 MiDeSeC veri seti üzerinde uygulanan yöntemler performansı.....	78
Şekil 4.3 Önerilen önileme yönteminin çıktı görüntüleri	80
Şekil 4.4 Önerilen önileme görüntülerin performansı	82
Şekil 4.5 Önerilen önileme performansı.....	84
Şekil 4.6 Önerilen ve diğer renk normalizasyon yöntemlerin çıktı sonuçları.....	84
Şekil 4.7 Önerilen yöntemlerin sonuç performansları	86
Şekil 4.8 Önerilen yöntem sonuç performansları.....	89
Şekil 4.9 LIME ile elde edilen örnek görseller	90
Şekil 4.10 Mitoz segmentasyonu için ensemble KANs yönteminin performansı	92
Şekil 4.11 LIME uygulama sonuçları	92
Şekil 4.12 (a) BreakHis veri setinden görüntü örnekleri; (b) İşaretlenen alan.....	94
Şekil 4.13 Meme kanser alan tespiti performansı	95
Şekil 4.14 Veri Setler üzerinde yöntem performansları.....	97
Şekil 4.15 Farklı veri setlerinde kanser alanları tanımlama performansı.....	98

Şekil 4.16 H&E görüntü boyutu ve AI tabanlı mitoz tespiti örneği.....	102
Şekil 4.17 AI ve Ki-67 tabanlı derecelendirmeyi karşılaştıran ROC eğrisi.....	102

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Mevcut literatürde olan mitoz veri setleri	18
Çizelge 2.2 Literatürde araştırılan meme kanseri veri setleri	21
Çizelge 4.1 MiDeSeC veri seti için tespit ve sınıflandırma sonuçları	78
Çizelge 4.2 Farklı referans ve test görüntülerde benzerlik karşılaştırması	81
Çizelge 4.3 MIDOG21 üzerindeki renk normalizasyon sonuçları.....	83
Çizelge 4.4 CCMCT üzerindeki renk normalizasyon sonuçları	83
Çizelge 4.5 Mitoz tespiti için elde edilen sonuçlar	86
Çizelge 4.6 DeepLabv3+ ile kullanılan omurgaların sonuçları	88
Çizelge 4.7 Segmentasyon Mimarilerinin Sonuçları	88
Çizelge 4.8 Mitoz segmentasyonu için ensemble KANs yöntemin sonuçları	91
Çizelge 4.9 Segmentasyon sonuçların karşılaştırılması	93
Çizelge 4.10 BreakHis veri seti için meme kanser alan tespiti sonuçları	94
Çizelge 4.11 BreCaHAD veri seti için meme kanser alan tespiti sonuçları.....	94
Çizelge 4.12 Farklı veri setlerin mitoz tespit sonuçları.....	96
Çizelge 4.13 Farklı veri setlerinde kanserli alan tespit sonuçları.....	98
Çizelge 4.14 ICPR12 veri seti için yapay zekâ tabanlı sistemin sonuçları	99
Çizelge 4.15 MiDeSeC veri seti için yapay zekâ tabanlı sistemin sonuçları	100
Çizelge 4.16 MIDOG21 veri seti için yapay zekâ tabanlı sistemin sonuçları	101

1. GİRİŞ

1.1 Genel Bilgi

Meme kanseri, kadınlar arasında en çok görülen kanser türüdür. Meme kanseri kadınların yaşamını tehdit eden bir hastalıktır ve kadınlar arasında ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Meme kanseri vakalarının 2011'den 2030'a kadar yaklaşık %50 oranında artacağı öngörülmektedir (Balkenhol vd. 2019). Meme kanserinin birçok farklı türü bulunmakla birlikte, genellikle iki ana grupta incelenir: duktal karsinom ve lobüler karsinom. Duktal karsinom, süt kanallarını çevreleyen hücrelerde gelişirken; lobüler karsinom, süt bezlerindeki hücrelerde ortaya çıkar (Crystal vd. 2003). Yayılma özelliği göstermeyen kanser türleri 'invaziv olmayan', yayılma eğiliminde olanlar ise 'invaziv' olarak tanımlanır. Tanı süreci genellikle mamografi ve ultrason gibi görüntüleme yöntemleriyle başlatılır. Yüksek risk taşıyan kadınlarda ise manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging, MRI) yöntemine başvurulmaktadır. Bu yöntemler hastalığın tespitinde kullanılan birincil tekniklerdir. Şüpheli bir doku varsa tanıyı doğrulamak için hastaya biyopsi uygulanır. Hastalığın yayılımını takip etmek için hastanın meme kenarlarında bulunan lenf düğümlerinden de biyopsi alınır. Lenf düğümleri lenfatik sisteminde küçük, yuvarlak doku kümeleridir. Cerrahi yöntemle alınan meme lenf düğümleri incelenmesi için patolojiye gönderilir (Wellings vd. 2016).

Kanser, tümör adı verilen bir kitlenin gelişmesi nedeniyle anormal hücre bölünmesidir. Tümörler, kötü huylu (malign) yani kanserli ya da iyi huylu (benign) yani kanserli olmayan yapıda olabilir. Meme kanseri, meme hücrelerinde gelişen kötü huylu bir tümördür. Artan meme kanseri sayısı göz önüne alındığında, kanserin güvenilir tanısı için geleneksel yöntemler yeterli değildir. Doku örneklerinin histopatoloji incelemesi kanser tanısı için daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Biyopsi, tanı için vücudun farklı bölgelerinden örnek ya da doku alma işlemidir. Biyopsi dokusunun cam slaytlar üzerinde sabitlenerek mikroskop altında hastalığın belirtilerinin incelenmesine histopatoloji denilmektedir (Gurcan vd. 2009). Patologlar, hastalığın sınıflandırılmasında hücre çekirdeklerinin morfolojik özelliklerini ve hücre ile doku bezlerinin yapılarını analiz ederler. Bu doku analizi süreci oldukça zahmetli ve zaman gerektiren bir işlemdir.

Ayrıca bu süreç zordur, çünkü farklı patolojik kriterler, patologlar arasında yorum farklılıklarına yol açabilmektedir. Bu nedenle, Bilgisayar Destekli Tanı (BDT) sistemleri, medikal görüntülerin yorumlanmasında uzmanlara destek sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Patologların inceleme işlemlerinden önce BDT sistemleri ile görüntülerin ön işlenmesi, nesnelerin sınıflandırılması ve segmentasyonu uzmanların iş yükünü hafifletecektir (Bejnordi vd. 2016).

Son yıllarda, dijital histopatoloji görüntüleri üzerinde BDT ile kanser tanısına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar patologların el ile yapmış oldukları analizi büyük ölçüde azaltmaktadır. Mevcut araştırmalar, ağırlıklı olarak geleneksel yapay sinir ağları ve derin öğrenme yapıları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapay sinir ağları uygulandığında, ilk olarak görüntüler ön işleme tabi tutularak renk normalizasyonu yapılmaktadır (Kong vd. 2020). İkinci adımda doku içerisinde olan yapıların (gland, stroma, vb. gibi) tespiti ve segmentasyonu yapılmaktadır. Bir sonraki aşamada, doku yapısını sınıflandırmak amacıyla renk, doku ve şekil gibi çeşitli özellikler çıkarılmaktadır. Bu aşamayı, uygun özelliklerin seçimi ve boyut indirgeme işlemleri takip eder. Son aşamada ise doğrusal veya doğrusal olmayan sınıflandırma algoritmaları uygulanır. Derin öğrenme yöntemlerinin kullanımında, ilk olarak elde edilen görüntüler eğitim ve test veri setlerine ayrılır. Eğitim veri seti ağın öğrenmesi için kullanılırken, test veri seti ağın performansını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Daha sonra veri seti artırma işlemi gerçekleştirilir; bu işlem, görüntülerin kırılması, kenarlarının doldurulması, yatay veya dikey çevrilmesi ile renk ve parlaklık değerlerinin rastgele değiştirilmesi gibi adımları içerir. Ardından derin öğrenme ağı eğitilir ve son aşamada modelin başarımı değerlendirilir (Wang vd. 2018).

Meme kanseri analizinde çekirdek, tübüler oluşum ve mitoz olmak üzere üç morfolojik özellik kullanılmaktadır. Bu tez kapsamında dijital patoloji görüntüleri kullanılarak mitoz analizi ve kanserli alanı tespitinin yapılması planlanmaktadır. Mitoz tespiti, meme kanserinin ilerleme düzeyini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biridir. Meme histopatoloji görüntüleri üzerinde mitoz analizi yapmak, mitoz şekillerindeki değişim ve çekirdek ve tübüler gibi morfolojik özelliklere benzerlik nedeniyle zorlu bir işlemdir (Paeng vd. 2017). Genel mitoz (iki yeni çekirdeğe bölünme) değerlendirmek için,

Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanmış dokuya karşılık gelen Tüm Slayt Görüntü (TSG) mitozlar patologlar tarafından mikroskop altında incelenmektedir. Tek bir TSG on binlerce çekirdek içerebilir. TSG'lerin büyük alana ve çekirdeklerin ve mitozların küçük alana sahip olmaları patologların mitoz bulma sürecini çok sıkıcı ve zaman alıcı kılmaktadır. Ayrıca, mitozlar, çekirdekler, lenfositler, vb. gibi dokudaki diğer nesnelere çok benzer olabilir, bu da patologların mitoz tespit işlemini zorlaştırabilir. Mevcut literatürde meme kanseri tespitinde yoğun olarak kullanılan mitoz analizi (yapısı, sayısı, veri seti, vb.) ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup bu alanda mitoz tespitini daha güvenilir ve yüksek doğrulukta yapmak için yeni nitelikli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tez kapsamında, meme kanseri tespitinde ve değerlendirilmesinde yoğun olarak kullanılan mitoz analizi için araştırmalar yapmak, kanserli alanları belirlemek, kanserli alanlarda mitoz sayımı yapmak, kanserin evresini belirlemek için yöntemler önermek ve bu yöntemleri mevcut ve tez kapsamında oluşturulacak veri setlerine uygulayarak elde edilen sonuçların değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

1.2 Tezin Kapsamı

Tez çalışmasında araştırma, tasarım ve uygulama olmak üzere üç aşamalı bir yöntemin gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Araştırma aşamasında mevcut akademik çalışmalar ve diğer kaynaklar araştırılıp incelenmiş tez konusu ile ilgili mevcut durum ve çözülmemiş problemler tespit edilmiştir. Tasarım aşamasında tez konusu problemin çözümü için katkı sağlayacak metotların, tekniklerin, algoritmaların, vb. geliştirilmesi veya mevcut metotların, tekniklerin, algoritmaların iyileştirilmesi hedeflenmiştir. Uygulama aşamasında ise önerilen veya iyileştirilen metotlar, teknikler, algoritmalar, vb. bilinen veri setleri ve tez kapsamında Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı (ABD) ile iş birliği kapsamında oluşturulacak veri setleri üzerinde denenmesi ve sonuçların mevcut çalışmalarla karşılaştırılması hedeflenmiştir. Yukarıda da belirtildiği gibi bu tez çalışmasının amacı, histopatoloji görüntüleri üzerinde kanserli alanı sınıflandırmak, kanserli alandaki mitozları tespit etmek, mitoz segmentasyonu ve kanseri derecelendirerek evresini tahmin etmektir. Bu

görüntüler çok sayıda hücre, çeşitli doku yapıları ve farklı hücre türleri içerdikleri için analizleri yoğun bir emek gerektirmektedir. Tıbbi görüntü analizi çalışmaları kapsamında kullanmak için yeteri kalitede etiketlenmiş verilerin olmaması ve araştırmacıların el ile oluşturdukları küçük kapasiteli veri setlerini kullanmalarından dolayı, literatürde bilinen yöntemlerin performansları da yeterli değildir (Nemati vd. 2025). Bu nedenlerden dolayı daha büyük ve kaliteli veri setlerine ve dijital patoloji görüntüleri analiz etmek için otomatik, etkili ve verimli, doğruluk oranı yüksek yöntemlerin geliştirilmesine ve uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Meme kanseri kadınların yaşamını tehdit eden bir hastalıktır ve kadınlar arasında ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Tanı süreci, mamografi ve ultrason görüntüleme teknikleri kullanılarak başlamaktadır. Şüpheli bir doku varsa tanısını doğrulamak için hastaya biyopsi uygulanır. Biyopsiden elde edilen TSG üzerinde meme dokuları mikroskop altında dikkatli bir şekilde patolog tarafından incelenir. Bu işlem zahmetli, zaman alıcı ve sübjektif bir yöntemdir. Bu yöntemle koyulan tanı patologların uzmanlık derecesine göre değişiklik gösterebilir. Bu süreci standartlaştırmak ve patolojlara yardımcı olmak amacıyla BDT teknikleri geliştirilmiştir. Görüntü işlemeyle dayalı otomatik teknikler kanserli alanın tespiti için uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak, otomatikleştirilmiş yöntemlerin insan düzeyinde iyi performansa sahip olması son on yıllarda TSG ve görüntü işleme teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak mümkün olmuştur. Meme kanserinin derecesinin/evresinin tahmin edilmesi için mitoz analizi önem arz etmektedir. Mitoz ve diğer çekirdeklerin benzerlik oranının yüksek olması mitozun tespitini ve segmentasyonu zorlaştırır. Literatürde bilinen yaklaşımlar yüksek doğrulukta kanser derecelendirilmesi ve evre tanısı için yeterli değildir. Meme kanseri derecesinin/evresinin yüksek doğrulukta yapılabilmesi için yüksek kaliteli görüntülere, bu görüntülerden oluşturulan veri setlerine ve bu verileri işleyecek verimli yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışmasında, meme kanseri alanın tespiti, mitoz tespitini, sınıflandırmasını ve segmentasyonunu otomatik olarak gerçekleştirip kanserin derecesini ve evresini yüksek doğrulukla tahmin etmek için bir metodoloji önerilecek ve literatürde bilinen ve tez çalışması kapsamında oluşturulacak veri setleri üzerinde uygulanıp sonuçlar karşılaştırılacaktır.

1.3 Tezin Önemi

Meme kanseri kadınların yaşamını tehdit eden bir hastalıktır ve kadınlar arasında ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Hastalığın erken tanısı önem arz etmektedir. Tanı süreci, mamografi ve ultrason görüntüleme teknikleri kullanılarak başlamaktadır. Şüpheli bir doku varsa tanıyı doğrulamak için hastaya biyopsi uygulanır. Biyopsiden elde edilen TSG üzerinde meme dokuları mikroskop altında dikkatli bir şekilde patoloğ tarafından manuel olarak incelenmektedir. Bu işlem zahmetli, zaman alıcı ve sübjektif bir yöntemdir. Bu yöntemle koyulan tanı patoloğların uzmanlık derecesine göre değişiklik gösterebilir. Bu süreci standartlaştırmak ve patoloğlara yardımcı olmak amacıyla BDT teknikleri geliştirilmiştir. Görüntü işleme dayalı otomatik teknikler kanserli alanın tespiti için uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak, otomatikleştirilmiş yöntemlerin insan düzeyinde iyi performansa sahip olması son on yıllarda TSG ve görüntü işleme teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak mümkün olmuştur.

Meme kanserinin derecesinin tahmin edilmesi için mitoz analizi önem arz etmektedir. Mitoz ve diğer çekirdeklerin benzerlik oranının yüksek olması mitozun tespitini ve bölünmesini zorlaştırmaktadır. Literatürde bilinen yaklaşımlar yüksek doğrulukta kanser derecelendirilmesi ve evre tanısı için yeterli değildir. Meme kanseri derecesinin/evresinin yüksek doğrulukta yapılabilmesi için yüksek kaliteli görüntülere, bu görüntülerden oluşturulan veri setlerine ve bu verileri işleyecek verimli yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışmasında, meme kanserli alan, mitoz tespiti, sınıflandırması ve mitozların segmentasyonunu otomatik olarak gerçekleştirip kanserin derecesini yüksek doğrulukla tahmin etmek için bir metodoloji önerilecek, literatürde bilinen ve tez çalışması kapsamında oluşturulacak veri seti üzerinde uygulanıp sonuçlar karşılaştırılacaktır.

Özetle, tezin önemi, el ile yapılan TSG'nin incelenmesini bilgisayar desteği ile yapay zeka teknolojileri kullanılarak yüksek doğrulukta ve hızlı bir şekilde yaparak patoloğların iş yükünün azaltılmasına, tanı koyma sürecinde patoloğlara yardımcı olarak tanı hatalarını azaltmak ve daha doğru tanı koymalarına katkı sağlamaktır. Ayrıca, tez

kapsamında oluşturulacak veri setlerinin açık paylaşılması araştırmacıların daha verimli yöntemler geliştirmelerine katkı sağlayacaktır.

1.4 Tezin Katkısı

Bu tez çalışması, meme kanseri tanı ve hastalığın derecesinin belirlenmesi süreçlerinde, patoloğlara karar destek sağlamak amacıyla geliştirilen otomatik ve yarı otomatik analiz yaklaşımlarıyla bilimsel ve uygulamalı anlamda önemli katkılar sunmaktadır. Tez kapsamında sunulan katkılar aşağıda özetlenmiştir:

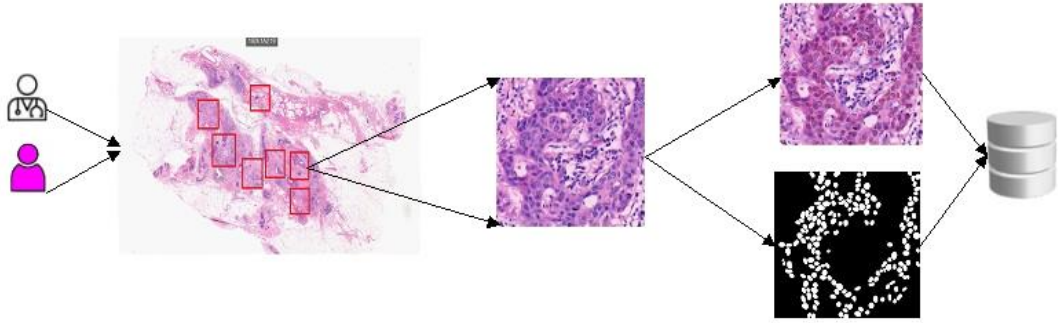
Veri Seti Oluşturma: Son yıllarda, histopatoloji görüntülerine dayalı BDT sistemlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak bu alandaki en büyük engellerden biri, erişime açık ve standartlaştırılmış veri setlerinin eksikliğidir. Mevcut çalışmalar çoğunlukla bireysel araştırma grupları tarafından toplanan ve birbirinden bağımsız olan görüntülerle yürütölmektedir. Bu durum, farklı gruplar tarafından geliştirilen mitoz tespiti gibi algoritmaların doğruluğunun objektif biçimde analiz edilmesini ve karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Mitoz tespiti gibi hassas görevlerde geliştirilen yöntemlerin etkinliğini karşılaştırmak ve değerlendirmek için, çeşitli kaynaklardan elde edilen histopatoloji görüntülerini içeren, işaretlenmiş ve standartlaştırılmış veri setlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür veri setleri, mitozları belirgin şekilde işaretlendiği ortak bir değerlendirme platformu sunarak algoritma performanslarını nesnel bir şekilde ölçme imkânı tanır. Böylece araştırma çıktılarının genelleme ve güvenilirliği artar.

Ancak, histopatoloji görüntülerde meme dokusu içeren mitoz veri setleri oluşturmak ciddi zorluklar barındırmaktadır. İlk olarak, dijital ortama aktarılan TSG yüksek çözünürlükte oldukları için dosya boyutları oldukça büyüktür ve bu da veri saklama maliyetini artırmaktadır. İkinci olarak, mitozların mikroskobik düzeyde seğilmesi ve doğru şekilde işaretlenmesi, görsel karmaşıklık ve hücreler arası benzerlik nedeniyle oldukça güçtür.

Üçüncü olarak, işaretleme işlemi tamamlandıktan sonra, verilerin uzman patoloğlar tarafından denetlenmesi hem zaman alıcıdır hem de dikkat gerektirir.

Tüm bu nedenlerle, mitoz odaklı histopatoloji veri setlerinin oluşturulması; tanısal süreçlerin standardizasyonunu sağlamak, BDT algoritmalarının gelişimini desteklemek ve patoloğların karar süreçlerine yardımcı olmak adına büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu veri setleri, tıbbi araştırmaların tekrarlanabilirliğini artırarak daha güvenilir bilimsel sonuçların elde edilmesine katkı sunar. Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD tarafından tasarlanan veri seti oluşturma aşamalarını örnek olarak Şekil 1.1’de sunmaktadır.

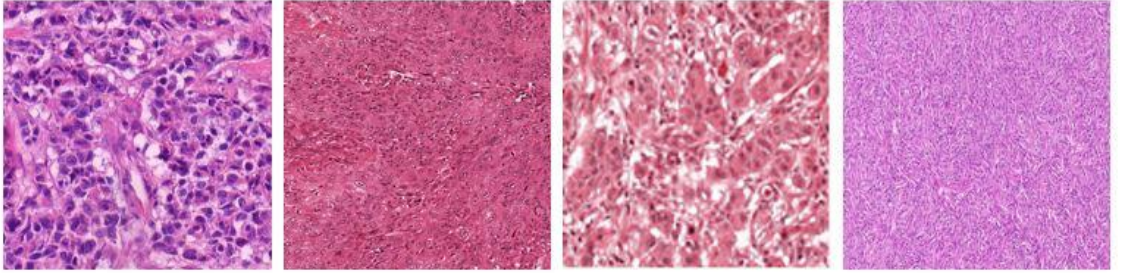


Şekil 1.1 MiDeSeC veri seti oluşturma aşamaları

Tez kapsamında, yukarıda sunulan aşamaları kullanılarak MiDeSeC veri seti oluşturulmuştur. Özetle, sunulan tez çalışmasının en önemli katkılarından biri oluşturulan kapsamlı veri setidir.

Önişleme: Histopatoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan H&E boyama işlemi, farklı zaman dilimlerinde ya da farklı laboratuvar ortamlarında gerçekleştirildiğinde belirgin renk varyasyonlarına yol açabilmektedir. Bu varyasyonlar; mikroskop ayarları, renk protokollerindeki farklılıklar ve doku örneklerinin hazırlanma teknikleri gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Oluşan bu renk farklılıkları, aynı dokunun farklı görünümde algılanmasına neden olarak görüntü analizinde önemli sorunlara yol açmaktadır.

Bu tür tutarsızlıkların önüne geçebilmek için renk normalizasyonu işlemi büyük önem taşımaktadır (Yıldırım vd. 2022). Renk normalizasyonu, histopatoloji görüntülerinde renk tutarlılığı sağlayarak hem görsel hem de sayısal analizlerin daha güvenilir bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak tanır. Özellikle derin öğrenme temelli tespit ve segmentasyon yöntemlerinin başarıyla uygulanabilmesi için görüntülerdeki renk dağılımının mümkün olduğunca standart hale getirilmesi gerekmektedir. Histopatoloji görüntülerinden örnekler Şekil 1.2’de sunmaktadır.



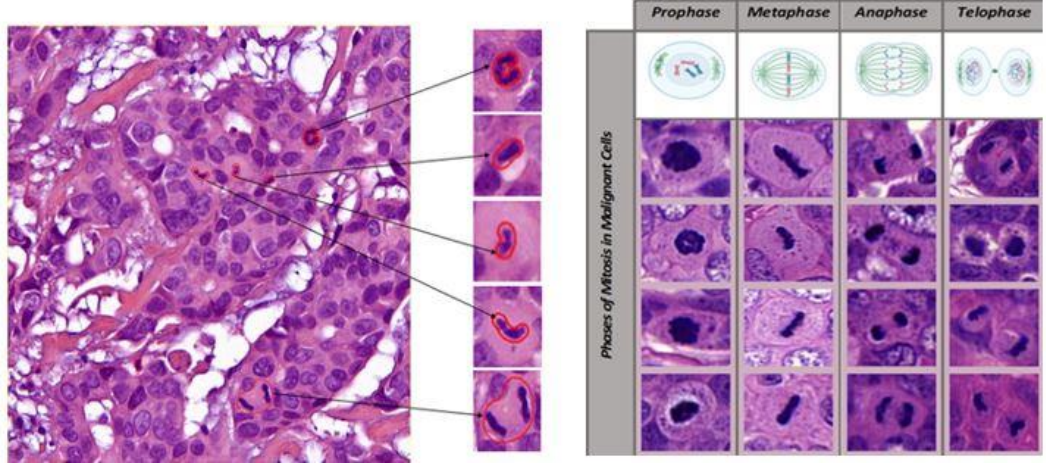
Şekil 1.2 H&E histopatoloji görüntüleri

Tez kapsamında uygulanacak derin öğrenme algoritmaları, belirli veri setleri üzerinde eğitilip test edilmektedir. Ancak, eğitim veri setinde yer alan renk varyasyonları modelin genelleme kabiliyetini sınırlayarak sonuçların doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, renk normalizasyonu işlemi yalnızca bir ön işleme adımı değil, aynı zamanda model performansını artırmak ve veri tutarlılığını sağlamak açısından da vazgeçilmez bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır (Samet vd. 2024).

Özetle, tez çalışmasının katkısı renk normalizasyonu için önerilen yöntem CD-SNMF (Lee ve Seung 1999), renk normalizasyonu için DDPM modeli ile birleştirilmiştir. Bu teknik, histopatoloji görüntülerde hematoksilin gibi renk profillerini kullanarak temel bileşenleri izole eder. Matris sütunları renkleri, satırları ise piksel başına düşen renk miktarını temsil eder. DDPM’de ise İleri zincir (forward chain) veriyi basit bir önsel dağılıma (Gaussian) dönüştürürken, ters zincir (reverse chain) bu süreci tersine çevirmek için derin sinir ağları ile parametrelendirir.

Mitoz Tespiti ve Sınıflandırması: Mitoz, hücrelerin bölünerek çoğalmasını sağlayan temel biyolojik işlemdir ve mitoz dağılımının yüksekliği genellikle hızlı hücre çoğalmasına işaret eder. H&E ile hazırlanmış histopatoloji görüntülerde mitozun doğru bir şekilde tespit edilmesi ve segmentasyonu, kanserli hücrelerin hızlı çoğalma eğilimlerini ortaya koyarak erken ve isabetli tanıya katkı sunar. Mitoz sayımı, tümör derecelendirme kriterleri arasında kritik bir yer tutar; yüksek mitoz oranı, tümörün daha saldırgan ve hızlı büyüyen bir yapıya sahip olduğunu gösterir. Bu nedenle, mitoz tespiti ve sınıflandırması; hücresel dinamiklerin nicel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyarak tümörün derecesini belirlemede, hastalığın seyrini öngörmeye ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında temel bir rol oynar. Ayrıca, hastanın tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde de önemli bir göstergedir; mitoz oranlardaki değişiklikler, tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılır.

Mitoz tespiti ve sınıflandırması yalnızca tanı ve tedavi süreçleri için değil, aynı zamanda kanser araştırmalarında hücre biyolojisinin ve tümör davranışlarının anlaşılması açısından da önemli bir yöntemdir. Bu süreç, kanser hücrelerinin ne şekilde ve ne hızda bölündüğünü ortaya koyarak hem yeni stratejilerin geliştirilmesine hem de mevcut tedavi protokollerinin performansının ölçülmesine değerli katkılar sağlar. Mitoz sürecindeki çekirdeklerin tespiti, bu hücrelerin yapısal olarak belirgin bir morfolojik kalıba uymaması ve biçimsel çeşitlilik göstermesi nedeniyle oldukça zorlu bir görevdir. Mitoz, çeşitli fazlardan oluşan dinamik bir süreçtir (Şekil 1.3). Profaz fazında kromozomlar yoğunlaşarak görünür hale gelir, iç iplikleri oluşur ve çekirdek zarı parçalanır. Metafazda kromozomlar hücrenin ekvator düzleminde hizalanırken, anafaz fazında kardeş kromatitler zıt kutuplara çekilir. Telofaz aşamasında çekirdek zarı yeniden oluşarak her kromozom setini çevreler ve sitokinez ile sitoplazma bölünerek iki yeni hücre meydana gelir. Bu fazların herhangi birinde bulunan hücre çekirdekleri, mitoz halinde kabul edilir.



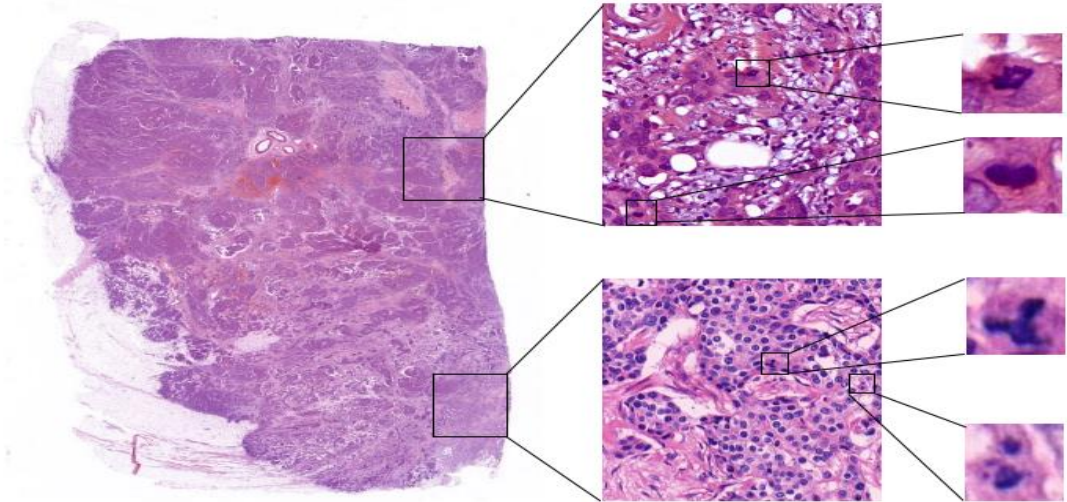
Şekil 1.3 H&E histopatoloji görüntüsünde mitoz fazları (İbrahim vd. 2022)

El ile gerçekleştirilen mitoz tespiti ve sınıflandırması, yoğun emek ve zaman gerektiren bir süreçtir. Bu nedenle, otomatik mitoz tespiti ve segmentasyon yöntemleri, analiz sürecini önemli ölçüde hızlandırmakta, patoloğların iş yükünü azaltmakta ve gözlemlerin tutarlılığını artırmaktadır. Otomatik sistemler, analizlerin standardizasyonunu ve tekrarlanabilirliğini sağlayarak, manuel gözlemlerde sıkça karşılaşılan kullanıcı kaynaklı farklılıkları en aza indirir. Bu sayede daha güvenilir, nesnel ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesine olanak tanır. Özetle, tez çalışmasının diğer katkısı mitoz tespiti için önerilen YOLO tabanlı yöntem ve sınıflandırmak için bulanık mantık yönteminin uygulanması önerilmiştir.

Mitoz Segmentasyonu: Mitoz segmentasyonu, histopatoloji görüntülerde mitozların sınırlarının yüksek hassasiyetle belirlenmesini amaçlayan temel bir görüntü işleme problemidir. Bu süreç, yalnızca hücrelerin mitoz olup olmadığını tespitiyle sınırlı kalmayıp, hücrelerin boyut, şekil ve morfolojik özelliklerinin ayrıntılı olarak çıkarılmasına da olanak tanımaktadır. Segmentasyon sonucunda elde edilen veriler; hücresel çoğalma oranlarının hesaplanması, tümör derecelendirmesi ve hastalık yayılması daha doğru tahmin edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Ancak, mitozların boyut, şekil, doku yoğunluğu ve renk varyasyonları bakımından yüksek çeşitlilik göstermesi, bu görevi karmaşık ve hata eğilimli bir hale getirmektedir.

Özetle tez kapsamında, mitoz segmentasyonu için Ensemble KANs tabanlı bir derin öğrenme mimarisi önerilmektedir. Önerilen model, histopatoloji görüntülerinde hücre sınırlarını hassas bir biçimde çıkararak, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarını minimize etmeyi hedeflemektedir. Böylelikle, segmentasyon doğruluğu artırılarak patologların manuel analiz sürecine olan bağımlılığı azaltılmış ve tanı süreçlerinin daha hızlı, objektif ve tekrarlanabilir hale gelmesi hedeflemektedir.

Kanserli Alan Tespiti: Histopatoloji görüntülerde kanserli alanların doğru bir şekilde tanımlanması, meme kanserinin erken ve kesin tanısında hayati bir rol oynamaktadır. Kanserli hücrelerin sağlıklı hücrelerden ayırt edilmesi, erken derece tedaviye başlanmasını mümkün kılarak hastalığın ilerlemesini önler ve bu da hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır. Kanserli alanın tespiti, hastalığın yayılımının ve derecesinin belirlenmesinde temel bir adımdır. Elde edilen bulgular, cerrahi operasyonun kapsamı ile radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi yöntemlerinin doz ve sıklığının planlanmasında kritik öneme sahiptir. Şekil 1.4’de histopatoloji görüntülerde kanserli alan ve işaretli mitozlar sunulmaktadır. Hem bu alan üzerinde hem de kesilen yamalar üzerinde mitoz tespiti gerçekleştirilebilir.



Şekil 1.4 Histopatoloji görüntülerde kanserli alan ve işaretlenmiş mitoz örnekleri

El ile yapılan yöntemlerle kanserli alan analizi, yoğun çaba gerektiren ve uzun sürebilen bir süreçtir. Bu nedenle otomatik tespit yaklaşımları, bu süreci hızlandırmakta, analizleri standartlaştırmakta ve patoloğların iş yükünü azaltmaktadır. Böylece laboratuvar verimliliği artmakta, daha fazla sayıda örnek daha kısa sürede değerlendirilebilmektedir.

Ayrıca, tedavi sürecinde kanserli alanlarda meydana gelen değişiklikler, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde belirleyici bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Bu doğrultuda, kanserli alan tespiti yalnızca tanı koymakla kalmayıp, tedavi sürecinin takibinde ve sonuçların iyileştirilmesinde de önemli katkı sağlamaktadır. Özetle tez çalışmasının kapsamında kanserli alan tanımlanması için mitoz tespiti HR-YOLOv8 (Nemati ve Samet 2025) yöntemi önerilmektedir. Mitozun doğru bir şekilde belirlenmesi, hücre yayılmasının izlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır; zira mitoz oranı, tümörün biyolojik davranışını ve agresiflik derecesini doğrudan yansıtan parametrelerden biridir. Mitoz tespit sonrası kanser alan tanımlanması için MST algoritması önerilmiştir. MST (Bertsimas 1990) algoritması, mitozların mekânsal dağılımını dikkate alarak kanserli alan bütüncül bir şekilde belirlenmesine olanak tanımakta ve bu sayede hem tanı hem de tedavi sürecine ilişkin daha güvenilir bilgiler sağlamaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma ile önerilen HR-YOLOv8 tabanlı mitoz tespiti ve MST algoritması ile kanser alan tanımlama yaklaşımı, hem klinik uygulamalarda tanı ve tedavi süreçlerine katkıda bulunabilecek hem de gelecekteki yapay zekâ destekli tıbbi görüntü analizi çalışmalarına temel teşkil edebilecek yenilikçi bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

Kanser Derecelendirmesi: Mitoz sayısı üzerinden kanser derecelendirmesi yapılmaktadır. Literatürde, tümör dokusu içerisindeki mitotik aktivitenin yoğunluğunun, tümörün yayılım potansiyeli ile yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle mitoz sayısı, tümör derecelendirmesinde önemli bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Örneğin meme dokusundan alınan biyopsi örnekleri laboratuvar ortamında incelendikten sonra, histopatolojik bulgulara dayanarak bir derece belirlenmektedir. Bu derecelendirme sürecinde, kanser hücrelerinin morfolojik olarak normal hücrelere ne ölçüde benzediği dikkate alınmaktadır. Elde edilen sonuçlar, hastalığın ilerleme sürecinin tahmin edilmesine ve hangi tedavi yaklaşımlarının daha yüksek başarı sağlayabileceğinin belirlenmesine katkı sunmaktadır. Derecelendirme sisteminde kanser hücrelerinin üç

temel özelliği incelenmekte ve her bir özelliğe belirli bir puan atanmaktadır. Bu puanların toplamı, 3 ile 9 arasında bir değer almakta ve sonuçta patoloji raporunda “derece 1, 2 veya 3” olarak not edilmektedir. Böylece, düşük puanlı tümörler daha az agresif olarak değerlendirilirken, yüksek puanlı tümörler daha hızlı büyüme ve yayılım potansiyeline sahip kabul edilmektedir. Dereceyi tanımlamak için bazen sayılar yerine iyi farklılaştırılmış, orta derecede farklılaştırılmış ve zayıf farklılaştırılmış terimleri de kullanılır:

- **Derece 1 veya zayıf derecede farklılık** (3, 4 veya 5 puan). Hücreler daha yavaş büyüyor ve daha çok normal meme dokusuna benziyor.
- **Derece 2 veya orta derecede farklılık** (puan 6, 7). Hücreler hızla büyüyor ve 1. ve 3. sınıflar arasında bir yerde hücrelere benziyor.
- **Derece 3 veya iyi derecede farklılık** (puan 8, 9). Kanser hücreleri normal hücrelerden çok farklı görünüyor ve muhtemelen daha hızlı büyüyecek ve yayılacak.

Tez kapsamında, mevcut yöntemlere ek olarak yapay zekâ tabanlı yeni bir metrik önerilmiştir. Önerilen bu metrik, MAR olarak adlandırılmakta olup, kanser derecelendirme sürecini daha nesnel ve güvenilir bir şekilde gerçekleştirmeyi amaçlamaktadır. MAR metriği, öncelikle CNN tabanlı bir model aracılığıyla mitozları doğru bir şekilde tespit edilmesini sağlamaktadır. Daha sonrasında, belirlenen mitoz bölgelerinin toplam alanı ile tüm görüntü alanı hesaplanmakta ve bu iki değer arasındaki oran elde edilmektedir. Bu oran, yüzde cinsine dönüştürülerek nicel bir ölçüt haline getirilmekte ve elde edilen değer, kanserin derecelendirilmesinde kullanılabilir. Böylece MAR metriği, hem hücresel düzeyde mitoz dağılımını dikkate almakta hem de tümör dokusunun genel yapısal özelliklerini yansıtarak, kanserin biyolojik davranışı hakkında daha kapsamlı bilgi sunar. Bu yaklaşım, geleneksel patolojik derecelendirme yöntemlerine tamamlayıcı nitelikte olup, tedavi planlamasında daha doğru ve güvenilir kararlar almasına katkıda bulunabilecek potansiyele sahiptir.

Tezin katkıları, meme kanseri tanısı ve derecelendirilmesi süreçlerinde önemli iyileştirmeler sağlamaktır. Bu çalışma, histopatoloji görüntülerinin analizinde yenilikçi metodoloji ve yöntemler sunarak, tanı süreçlerini daha objektif, tekrarlanabilir ve sistematik hale getirmektedir. Özellikle önişleme, mitoz tespiti ve kanserli alan tespiti alanlarında yüksek doğruluk oranları elde edilmiştir, böylece el ile yapılan analizlerdeki hata payı azaltılmıştır. Tez kapsamında bir adet özgün veri seti oluşturulmuş, araştırma ve klinik uygulamalara önemli bir kaynak sunulmuştur. Ayrıca, önerilen ve literatürde bilinen derin öğrenme modellerinin kullanımı ve ileri görüntü işleme teknikleri sayesinde tanı süreçleri hızlanmış ve patologların iş yükü azalmıştır. Sonuç olarak, bu çalışma, meme kanseri tanısında doğruluğu ve güvenilirliği artırarak sağlık sektöründe yenilikçi çözümler ve daha iyi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur.

1.5 Tezin Yapısı

Tezin yapısı şu şekildedir: Bölüm 2’de, mevcut literatürde yer alan ilgili çalışmalar detaylı bir şekilde incelenecek ve alandaki bilgi birikimi ile mevcut boşluklar tartışılacaktır. Bu bölüm, araştırma konusunun daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacak ve çalışmanın dayandığı teorik çerçeveyi sağlayacaktır. Bölüm 3’te, bu çalışmada kullanılan araştırma tasarımı, veri toplama teknikleri ve analiz yöntemleri ayrıntılı olarak açıklanacaktır. Bu bölüm, çalışmanın metodolojik temelini oluşturacak ve araştırma sürecinin nasıl yürütüldüğünü detaylandıracaktır. Bölüm 4’te ise, gerçekleştirilen analizlerin sonuçları ve bu sonuçların nasıl bir katkı sağladığı ele alınacaktır. Bu bölümde, elde edilen verilerin analizi ve yorumlanması sunulacak, sonuçların pratik uygulamalardaki önemi vurgulanacaktır. Bölüm 5’te sonuçlar bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilecek, çalışmanın bulguları ile literatürdeki bilgiler karşılaştırılacak ve gelecekteki araştırmalar için öneriler sunulacaktır. Bu yapısal çerçeve, tez çalışmasının sistematik bir biçimde sunulmasını sağlayarak, okurun araştırma sürecini ve sonuçlarını net bir şekilde anlamasına yardımcı olacaktır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Bu bölümde, tez kapsamında yapılan çalışmalar ile ilgili literatürde yer alan çalışmalar beş alt bölümde ele alınmaktadır: 1) histopatoloji veri setleri; 2) önişleme; 3) mitoz tespiti ve sınıflandırması; 4) mitoz segmentasyonu; 5) kanserli alan tespiti.

2.1 Histopatoloji Veri Setleri

Histopatoloji görüntüleri, kanser araştırmaları ve tanısında kritik bir rol oynamaktadır. Bu görüntüler, hücre ve doku yapılarını detaylı bir şekilde göstererek, patoloji değerlendirmelerin ve biyomedikal araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Histopatoloji görüntüleri veri setleri, araştırmacıların derin öğrenme ve görüntü işleme teknikleri geliştirmesi ve değerlendirmesi için vazgeçilmez kaynaklar sunmaktadır. Bu veri setleri mitoz tespiti ve segmentasyonu, mitoz sınıflandırması ve kanserli alanların belirlenmesi gibi çeşitli analizler için standart referanslar sağlamaktadır. Geniş kapsamlı ve çeşitli veri setleri, kanser türlerinin morfolojik özelliklerinin anlaşılmasına ve yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Bu çalışmada, literatürdeki veri setleri iki başlık altında incelenmektedir: 1) mitoz veri setleri, 2) kanserli alan tespiti için kullanılan veri setleri. Bu kapsamda, mevcut veri setlerinin sunduğu olanaklar ve karşılaşılan zorluklar detaylı bir şekilde incelenecektir.

2.1.1 Mitoz veri setleri

Bu bölümde, histopatoloji görüntüler üzerinde mitoz tespiti yönelik olarak literatürde sıkça kullanılan temel veri setleri ele alınmıştır.

ICPR12 veri seti (Ludovic vd. 2013) patologlar tarafından 2084×2084 piksel boyutunda 50 H&E görüntünün seçildiği 5 meme kanseri biyopsi slaydı içermektedir. ICPR12 veri setinde eğitim için 226 mitoz içeren 35 görüntü ve değerlendirme için 101 mitoz içeren 15 görüntü kullanılmaktadır. Patologlar tüm mitoz piksellerini işaretlemişlerdir. Bu veri seti güçlü bir veri seti olarak kabul edilmektedir.

AMIDA13 (Viergever vd. 2013) veri seti 606 adet 2000×2000 piksel HPF görüntü içermektedir. Test veri seti, 11 denekten elde edilen 295 HPF'den oluşturulmaktadır. Bu veri setinde toplam 1083 mitoz vardır, bunların 550'si eğitim veri setine ve 533'ü test veri setine aittir. Patologlar sadece mitozun merkezindeki pikselleri işaretlendiği için, bu veri seti yetersiz performans göstermektedir.

ICPR14 (Roux vd. 2014) görüntüde olan mitozları tanımlamak için kullanılan veri setidir. Veri setinde 1200 etiketli ve 496 etiketsiz toplam 1696 görüntü bulunmaktadır. Hem mitoz hem de mitoz olmayan çekirdekleri içeren etiketli bir veri setidir. Sadece mitozların merkezi pikselleri patologlar tarafından işaretlenmiştir, bu nedenle, yetersiz nitelendirilen bir veri seti olarak kabul edilmektedir.

TUPAC16 (Veta vd. 2019) Cancer Genome Atlas'tan (Giordano 2014) alınan 500 meme kanseri TSG'den oluşmaktadır, 40×'te (40 kere büyütme) taranmıştır. Her slayt, patologlar tarafından yapılan mitoz sayımına dayalı bir çoğalma skoru ile açıklanmıştır. Skor, iyi ile kötü arasında değişen 1, 2 veya 3 hastalığın sonucunu tahmin etmektedir. TUPAC16, bir mitoz tespit yöntemini eğitmek için işaretlenen mitozlara sahip bir ek veri seti sağlamaktadır. Veri seti 73 meme kanseri vakasından görüntü içermektedir. AMIDA13 yarışmasından yayınlanan veri setine karşılık gelen ilk 23 görüntünün boyutu 2000×2000 piksel iken, diğer görüntüler 5657×5657 piksel boyutunda ayarlanmıştır. Veri seti 1552 işaretlenen mitoz içermektedir.

MIDOG21 (Aubreville vd. 2021) 2021 MIDOG yarışmasında, Hollanda'daki UMC Utrecht'ten alınan 280 meme kanseri TSG içeren mitoz tespiti için büyük boyutta olan veriler yayınlanmıştır. TSG'deki tutarsızlıkları azaltmak için sağlam algoritmalar geliştirmeyi amaçlamaktadır. MIDOG21 dokular 40× büyütmede taranmıştır ve yaklaşık 8000×8000 piksel boyutunda (belirli tarayıcılara bağlı olarak) TSG'ler elde edilmektedir. Bu taranan TSG'ler her sette çakışan vakalar olmaksızın bir eğitim veri seti ve bir test veri seti olarak bölünmüştür. Eğitim veri seti de her tarayıcının 50 TSG içerdiği dört tarayıcıdan toplam 200 TSG içermektedir. Dördüncü tarayıcıdan gelen TSG'lerin mitoz işaretlemesi sağlanmadığı belirtilmektedir. Test seti dört tarayıcıdan (her tarayıcıdan 20 TSG) toplam 80 TSG içermektedir. İki tarayıcı eğitim veri seti ile aynıdır. Test seti

verileri ve işaretlenen görüntüleri kullanıcılar tarafından görülmemektedir. Eğitilen modeli düzenleyiciye sunarak değerlendirme yapılmaktadır.

MIDOG22 (Aubreville vd. 2022) veri seti, farklı laboratuvarlardan, farklı türlerden (insan, köpek, kedi) elde edilen 370 tümör vakasına ait histopatoloji görüntüden oluşturulmuştur. Buna ek olarak, ilk MIDOG yarışmasında kullanılan 150 insan meme kanseri vakası da bu veri setine dahil edilmiştir. Böylece toplamda 520 vaka içermektedir. Eğitim veri seti, bu 520 vakanın 400'ünü kapsamaktadır ve her biri en az 50 vaka olmak üzere altı farklı tümör türünü içermektedir: prostat kanseri, lenfoma, akciğer kanseri, melanoma, meme kanseri ve mast hücreli tümör. Test veri seti ise her biri farklı tümör türlerine ait 10'ar vakadan oluşan 100 vakayı içermektedir. Bu test vakaları katılımcılarla paylaşılmamış ve çoğu eğitim sürecinde görülmemiştir. Ayrıca, algoritmaların geçerliliğini test etmek amacıyla her biri dört farklı tümör türüne ait 5'er vakadan oluşan bir ön test veri seti de hazırlanmıştır. Bu tümör türleri, test veri setinde yer almamaktadır.

MIDOG++ (Aubreville vd. 2023) veri seti, histopatoloji görüntülerinde mitoz bulunduğu, büyük ölçekli ve çok alanlı (multi-domain) bir veri setidir. Bu veri seti, 2021 ve 2022 yıllarındaki MIDOG yarışma veri setleri temel alınarak oluşturulmuş ve toplamda 503 histoloji görüntü örnekten seçilmiş ilgi alanı (ROI) görüntülerini içerecek şekilde hazırlanmıştır. Örnekler, morfolojik açıdan çeşitlilik gösteren yedi farklı tümör türünü temsil etmektedir. Veri seti, mitozların tanımlandığı toplam 11.937 etiket içermektedir. MIDOG++ veri seti, otomatik mitoz tespit algoritmalarının geliştirilmesi ve değerlendirilmesi amacıyla, geniş kapsamlı ve çok alanlı bir kaynak ihtiyacını karşılamak üzere oluşturulmuştur.

CCMCT (Canine Cutaneous Mast Cell Tumor) (Bertram vd. 2019) veri seti, mitoz tespiti amacıyla oluşturulmuş yüksek kaliteli, uzman onaylı geniş çaplı bir histopatoloji veri setidir. Bu veri seti, köpek deri (mast) hücreli tümörlerine ait toplam 32 tam slayt görüntüsünden (TSG) oluşmakta olup, iki veteriner patoloğun mutabakatıyla işaretlenmiş 44.880 mitoz içermektedir. Ayrıca veri setinde toplam 262.481 adet mitoz bulunmaktadır. Veri seti, 21 slayt eğitim ve 11 slayt test olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Mitoz, başlangıçta elle etiketleme (MEL) yöntemiyle işaretlenmiş, daha sonra otomatik sistemlerle elde

edilen adaylar uzmanlar tarafından gözden geçirilerek nihai hale getirilmiştir. CCMCT, mitoz tespiti için TSG üzerinde hazırlanmış kapsamlı ve güvenilir veri setlerinden biri olarak kabul edilmekte ve özellikle MEL, HEAEL (Hard-example Augmented Expert Labeled) ve ODAEL (Object-Detection Augmented Expert Labeled) gibi etiketleme türleriyle geliştirilmiş çeşitliliğe sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, mitoz tespiti üzerine yapılan derin öğrenme tabanlı çalışmalar için güçlü bir kaynak sunmaktadır.

AMi-Br (Atypical Mitosis – Breast) (Bertram vd. 2025) veri seti, mitoz tespitinde özellikle atipik mitoz sınıflandırılmasına yönelik oluşturulmuş önemli bir kaynak niteliğindedir. Veri seti, MIDOG21 ve TUPAC16 veri setlerini temel alınarak hazırlanmış olup, toplam 3,720 işaretli mitoz içermektedir. Bunların 832’si atipik, 2,888’i ise tipik (normal) mitoz figürlerdir. AMi-Br, yalnızca mitoz tespitine değil, aynı zamanda atipik hücre davranışlarının belirlenmesi ve kanserin agresifliğinin değerlendirilmesi gibi daha ileri düzey analizlere de olanak tanımaktadır. Bu yönüyle, klasik mitoz veri setlerine göre daha zorlu ve tanısal açıdan daha değerli bir içeriğe sahiptir. Derin öğrenme modellerinin atipi ayırımı yapabilme kabiliyetini test etmek için bir karşılaştırmalı değerlendirme (benchmark) veri setidir ve meme kanseri tanısı alanındaki hassas sınıflandırma problemleri için geniş kullanım potansiyeli taşımaktadır. Mitoz tespiti alanında literatürde yaygın olarak kullanılan veri setlerini özetlemektedir. Her veri seti, içeriği, türü, mitoz sayısı ve zorluk düzeyi gibi özelliklere göre karşılaştırmalı olarak Çizelge 2.1’de sunulmuştur.

Çizelge 2.1 Mevcut literatürde olan mitoz veri setleri

Veri Seti	Yıl	Tür	Örnek Sayısı	Mitoz Sayısı	İçerik Özeti	Özellik
ICPR12	2012	İnsan (meme)	50 görüntü	327	Küçük, patolojik onaylı veri seti	Başlangıç düzeyi
AMIDA13	2013	İnsan (meme)	23 HPF	1.083	H&E	Orta düzeyli çözünürlük
ICPR14	2014	İnsan (meme)	1.696 görüntü	-	Mitoz + atipik içerir	Atipik ayırımı zorlayıcı
TUPAC16	2016	İnsan (meme)	500 TSG	1.552	Yayılma skoru içerir	Skor tahmini yapılabilir

Çizelge 2.1 Mevcut literatürde olan mitoz veri setleri (devam)

Veri Seti	Yıl	Tür	Örnek Sayısı	Mitoz Sayısı	İçerik Özeti	Özellik
MIDOG21	2021	İnsan (meme)	280 TSG	-	4 farklı tarayıcıdan görüntü	Alan genelleme
MIDOG22	2022	İnsan, köpek, kedi	520 vaka	-	6 tümör tipi, 5 tarayıcı	Çoklu tür ve varyasyon
MIDOG++	2023	Çoklu tür	503 örnek	11.937	Çok alanlı işaretli ROI'ler	Kalite testi veri seti
CCMCT	2022	Köpek (deri)	21 TSG	13.907	Köpek cilt dokusu	TSG
AMi-Br	2025	İnsan (meme)	-	3.720	832 atipik, 2.888 tipik mitoz	Atipik ayrımı yapılabilir

Veri setleri 2012'den 2025'e kadar hem ölçek hem de çeşitlilik açısından önemli ölçüde gelişim göstermiştir; ICPR12 gibi küçük ve başlangıç düzeyi setlerden, MIDOG++ ve CCMCT gibi çoklu tür, çoklu tarayıcı ve binlerce anotasyona sahip ileri düzey setlere geçilmiştir. İnsan meme dokusu verileri çoğunlukta olsa da, MIDOG22 ve MIDOG++ çoklu tür içererek genelleme çalışmaları için fırsat sunar. Atipik mitoz ayrımı sadece bazı setlerde mevcut olup, klinik doğruluk ve model performansı açısından kritik bir özellik olarak öne çıkar. Ayrıca, çoklu tarayıcı ve çok alanlı anotasyonlar, modern derin öğrenme modellerinin farklı veri kaynaklarından gelen varyasyonu öğrenmesini mümkün kılar ve küçük setler hâlâ metodoloji geliştirme ve başlangıç deneyleri için uygundur.

2.1.2 Kanserli alanı tespiti veri setleri

Tez çalışmasının amacı, histopatoloji TSG üzerinde kanserli alanı sınıflandırmak, kanserli alandaki mitozları tespit etmek, mitozların segmentasyonu ve kanseri derecelendirerek evresini tahmin etmektir. Bu görüntülerde çok sayıda hücre, çeşitli doku yapıları ve farklı hücre türleri bulunduğu için, analiz süreçleri oldukça yoğun emek gerektirmektedir. Tıbbi görüntü analizi çalışmaları kapsamında kullanmak için yeteri

kalitede etiketlenmiş verilerin olmaması ve araştırmacıların manuel olarak oluşturdukları küçük kapasiteli veri setlerini kullanmalarından dolayı, literatürde bilinen yöntemlerin performansları da yeterli değildir. Bu nedenlerden dolayı daha büyük ve kaliteli veri setlerine ve dijital patoloji görüntüleri analiz etmek için otomatik, etkili ve verimli, doğruluk oranı yüksek yöntemlerin geliştirilmesine ve uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda histopatoloji TSG teknolojisindeki hızlı gelişmeler yüksek kaliteli veri setleri oluşturulmasına, makine öğrenmesi ve derin öğrenme tekniklerinin uygulanabilmesine olanak sağlamıştır. Meme kanseri tanısı için çok sayıda veri seti vardır. Kanser tespitine yardımcı olmak için bazı veri setleri bakış açısı, kötü huylu büyüme tümörü, engel ve diğer özellikleri içermektedir. TSG kullanarak BDT analizi için yaygın olarak kullanılan veri setlerinin bir listesini derledik. Bu veri setleri arasında sıklıkla kullanılan iki veri seti The Cancer Genome Atlas (TCGA) ve Camelyon veri setleridir. Bu veri setleri kanserli alan tespit ve sınıflandırması görevleri için yaygın olarak kullanılmaktadır.

TCGA veri seti 2006 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) ve Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü (NHGRI) tarafından oluşturmaya başlatılmıştır. Klinik veriler, genom varyasyonlar, mRNA ifade profilleri, miRNA ifade verileri, DNA metilasyon verileri ve spesifik tümör alt tipleri de dahil olmak üzere çeşitli insan kanserleri türlerine ilişkin diğer ilgili bilgilerin kapsamlı bir deposu olarak hizmet vermektedir. TCGA'nın birincil amacı, kanser tespitini geliştirmek için yüksek verimli genom analiz tekniklerini kullanmak ve böylece önleme, tanı ve tedavi stratejilerini geliştirmektir. TCGA'nın ana odağı genom ve klinik veriler olsa da hastaların doku örneklerinden elde edilen TSG'ler oluşan önemli bir koleksiyon da biriktirmiştir. TSG veri setleri diğer veri türlerine kıyasla oldukça büyük olduğundan, bu TSG'lerin TCGA veri seti içinde depolanmasını ve verimli bir şekilde görüntülenmesini kolaylaştırmak için Gutman vd. (2013) tarafından Kanser Dijital Slayt Arşivi (CDSA) adı verilen entegre bir ağ platformu önerilmiştir. Birden fazla kanser türünü kapsayan TSG'lerin mevcudiyeti, TCGA veri setini çok yönlü hale getirerek kanser araştırmaları ve patolojide geniş bir uygulama ayarına olanak sağlamaktadır. Meme kanseri alan veri setlerini Çizelge 2.2'de özetlemiştir.

Çizelge 2.2 Literatürde araştırılan meme kanseri veri setleri

Veri seti	Açıklama
Breast Cancer Histopathological Database (BreakHis)	Bu veri seti, 82 hastadan alınan meme tümörü dokularının mikroskopik görüntülerini içerir. Görüntüler farklı büyütme faktörleriyle çekilmiştir: 40×, 100×, 200× ve 400×. Toplamda 9.109 görüntü vardır ve bunların 2.480'i iyi huylu, 5.429'u kötü huylu tümörleri göstermektedir. Her görüntü 700×460 piksel boyutunda, 3 kanallı RGB, her kanalda 8 bit derinliğe sahip ve PNG formatındadır. Veri seti, P&D Laboratuvarı – Patoloji Anatomi ve Sitopatoloji, Parana, Brezilya ile iş birliği içinde oluşturulmuştur. Görüntüler iki ana gruba ayrılmıştır: iyi huylu tümörler ve kötü huylu tümörler.
TCGA-BRCA	Kanser Genom Atlası (TCGA) Meme İnvaziv Karsinom veri seti, kanser fenotiplerini genetik verilerle ilişkilendirmeyi amaçlayan büyük bir araştırma projesinin parçasıdır. Veri seti, genetik, klinik ve patolojik bilgileri içerir ve Genom Veri Ortaklığı (GDC) portalında erişilebilir. Toplamda yaklaşık 11.000 birincil kanser örneği bulunmaktadır.
BreCaHAD	Çeşitli kötü huylu vakaları içeren meme kanseri histopatoloji açıklama ve tanı (BreCaHAD) veri seti, araştırmacıların önerdikleri tekniklerin kullanılabilirliğini optimize etmelerine ve değerlendirmelerine olanak tanımaktadır. 162 histopatoloji görüntüleri içermektedir.

Bu veri setleri, meme kanseri araştırmaları için farklı ölçek ve amaçlarda oluşturulmuş önemli kaynaklardır. BreakHis veri seti, 82 hastadan alınan 9.109 mikroskopik görüntü ile iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin sınıflandırılması için kullanılırken, TCGA-BRCA veri seti yaklaşık 11.000 birincil kanser örneği ile genetik, klinik ve patolojik bilgileri bir araya getirerek kanser fenotiplerini genotiple ilişkilendirmeyi hedefler. BreCaHAD ise kötü huylu vakalara odaklanarak, araştırmacıların yeni teknikleri test edip optimize etmelerini sağlar. Genel olarak bu veri setleri, hem görüntü tabanlı sınıflandırma hem de genetik ve klinik analizler için kapsamlı ve çeşitli örnekler sunmakta, meme kanseri araştırmalarında hem metod geliştirme hem de doğrulama çalışmaları için değerli kaynaklar oluşturmaktadır.

Mitoz veri setlerinin gelişimi incelendiğinde, 2012'den itibaren ölçek, çeşitlilik ve anotasyon kalitesinde kayda değer bir artış olduğu görülmektedir. İlk çalışmalar küçük, sınırlı anotasyona sahip veri setleri ile yürütülürken (ör. ICPR12), son yıllarda çoklu tür, çoklu tarayıcı ve yüksek çözünürlüklü geniş ölçekli veri setleri (ör. MIDOG++, CCMCT)

ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte literatürde halen bazı boşluklar bulunmaktadır. Birincisi, atipik mitoz tespiti yalnızca AMi-Br gibi sınırlı sayıda veri setinde yer almakta olup, klinik açıdan kritik olan bu sınıflandırma görevi için daha geniş ve dengeli veri setlerine ihtiyaç vardır. İkincisi, kanserli alan tespiti için kullanılan TCGA ve BreakHis gibi veri setleri değerli olmakla birlikte, çoğu ya genetik odaklıdır ya da mikroskopik ölçekte sınırlı çeşitlilik sunmaktadır; bu da TSG tabanlı derin öğrenme yöntemlerinin genelleme kabiliyetini kısıtlamaktadır. Üçüncüsü, birçok veri setinde anotasyon yalnızca merkezi piksel işaretlemesi ile sınırlı olup, segmentasyon ve hücre morfoloji analizi için daha detaylı etiketlemeler gereklidir. Bu durum, gelecekte daha kapsamlı, çok görevli (multi-task) modellerin eğitilebilmesi için yüksek kaliteli, tam anotasyonlu veri setlerinin oluşturulmasını gerekli kılmaktadır.

2.2 Önişleme

Literatur faaliyetlerinin ikinci aşamasında görüntüler üzerinde önişlemenin uygulamasıdır. Model eğitimi ve özellik çıkarımı için kullanılmadan önce görüntü üzerinde ön iyileştirme işlemleri uygulanmalıdır. Önişlem kapsamında boyut, yön, renk, vb. ayarlar yapılmaktadır. Önişlemin amacı, görüntüyü daha etkin bir şekilde analiz edebilmek için görüntünün kalitesini iyileştirmektir. Önişleme, istenmeyen bozulmaların ortadan kaldırılmasına ve üzerinde çalışılan uygulama için gerekli olan belirli özelliklerin elde edilmesine olanak tanır. Bu özellikler uygulamaya bağlı olarak değişebilir. Tez kapsamında renk normalizasyonu gibi önişleme tekniklerinin kullanılması planlanmaktadır.

Renk Normalizasyonu: Kothari vd. (2011) histopatoloji görüntülerde histogram tabanlı normalizasyon kullanmışlardır. Tüm piksel yoğunluk aralıklarını eşleyen bir sıralama işlevi önermişlerdir. Başka bir çalışmada (Reinhard vd. 2001) algısal renk modelinde (Laboratuvar) doğrusal bir dönüşüm kullanarak bir görüntünün renk dağılımını bir referans görüntüyle eşleştirmek için bir yöntem önermiştir. Magee vd. (2010) Reinhard'ın normalleştirme yaklaşımını olasılıksal (Gauss karışım modeli (GMM)) yöntemi kullanarak çoklu piksel sınıflarına genişletmişlerdir. Sınıf üyeliğinin, belirli bir kimyasal renk ile renklendirilen veya renksiz olan, yani arka plan olan bir piksel tarafından

tanımlandığı her piksel için ayrı bir doğrusal normalleştirme uygulanmaktadır. Histopatoloji görüntülerde çok yaygın bir fenomen olan renklerin kol lokalizasyonu ile başa çıkmak için, renk dekonvolüsyon renklerin ayrılmasında etkilidir. Ruifrok Vd. (2001) üç renkten oluşan her bir setin renk ayrıştırma yöntemiyle nasıl ayrılabilceğini ve her renk için ayrı ayrı yeniden oluşturulabileceğini açıklamaktadır. Her spesifik renk vektörleri hakkında önceden bilgi olunmasını gerekmektedir. Daha sonra, (Macenko vd. 2009, Niethammer vd. 2010 ve Magee vd. 2010) tarafından daha da geliştirilmiş bir yöntem olan bu renk vektörlerinin otomatik olarak türetilmesini önermişlerdir.

Literatür incelendiğinde, renk normalizasyonunun histopatoloji görüntülerinde renk tutarlılığını sağlamak ve farklı görüntüler arasındaki varyasyonları azaltmak için kritik bir önşleme adımı olduğu görülmektedir. Histogram tabanlı eşitleme, doğrusal dönüşüm ve Gauss karışım modeli gibi yöntemler piksel yoğunluklarını standardize ederken, renk dekonvolüsyon ve otomatik renk vektörü türetme teknikleri renklerin ayrıştırılmasını ve yeniden yapılandırılmasını mümkün kılmaktadır. Bu sayede analiz ve model eğitimi için daha homojen ve güvenilir görüntüler elde edilmektedir.

Gürültü Azaltma ve Görüntü İyileştirme: Eşikleme, rastgele gürültüyü en aza indirmek için genellikle filtrelemeyi ve arka plan düzeltmeyi izleyen gürültü azaltma için kullanılır (Baheerathan vd. 1999). Genellikle yoğunluk histogram kullanılarak belirlenen eşik değerlerin dışında kalan piksellerin gürültülü olduğu kabul edilmektedir (Gentry ve Levenson 1999). Alternatif olarak, tek bir piksel yerine bir grup piksele eşik işlevi uygulamak, gürültülü bir bölgeyi ortadan kaldırır. Bu tür teknikler küçük gürültü noktalarını ortadan kaldırmada başarılı olsa da büyük kusurları ortadan kaldırmada başarısız olmaktadır (Hamilton vd. 1997). Kapatma ve açma gibi morfolojik işlemler kullanılarak gürültü ve el ile yapılanları ortadan kaldırılır (Veta vd. 2011). Çekirdek şeklini korurken gürültüyü ortadan kaldırmak için morfolojik gri tonlamalı yeniden yapılandırma yöntemleri kullanılmaktadır (Huang ve Lai 2010, Chanh ve Changick 2010, Khan vd. 2013). Eşikleme ve filtreleme, piksel yoğunluklarına göre gürültüyü azaltırken, morfoloji, bir yapılandırma elemanı tarafından karakterize edilen giriş görüntüsünün şekil özelliklerine bağlı olarak gürültüyü azaltmaktadır. Morfoloji, hücre alanları ve hücre benzeri bir şekle farklı yoğunluk değerlerine sahip el yapısı

işlemi ayırt edemez. Eşikleme (morfolojik işlemlerin uygulanmasından önce veya sonra) bu tür kusurları ortadan kaldırır. Uyarlanabilir filtreler (Gonzalez vd. 2008), Gama düzeltmesi (Dalle vd. 2009) ve histogram eşitleme (Sertel vd. 2009) ön plan (çekirdek) ve arka plan bölgeleri arasındaki kontrastı artırmak için kullanılmıştır. Anizotropik difüzyon, çekirdek kenarlarını bozmadan çekirdek bilgisini düzeltmek için kullanılır. Gauss filtreleme çekirdek bölgelerini yumuşatmak için de kullanılır. Harb vd. (2024) yüksek çözünürlüklü tüm TSG üretme zorluğunu aşmak için yaklaşım önermiştir. Yöntem, düşük çözünürlüklü bir görüntüyle başlayarak, difüzyon modeli aracılığıyla aşamalı olarak detaylar ekleyerek çözünürlüğü artırır. Model, TCGA-BRCA veri seti TSG'ler üzerinde eğitilmiştir. Xu vd. (2023) yüksek kaliteli histopatoloji görüntü sentezi için Vision Transformer ve difüzyon birleştiren ViT-DAE modelini tanıtmışlardır. Bu model, GAN tabanlı ve klasik DAE yöntemlerinden daha iyi performans göstermektedir. DINO çerçevesiyle özdenetimi öğrenme kullanan ViT-DAE, TCGA-CRC-DX, NCT-CRC-HE-100K ve PCam veri setlerinde test edilmiştir.

Literatür incelendiğinde, gürültü azaltma ve görüntü iyileştirmenin histopatoloji görüntülerinde hem küçük hem de yapısal bozulmaları gidermede önemli olduğu görülmektedir. Eşikleme, filtreleme ve morfolojik işlemler, çekirdek ve doku bölgelerinin korunmasını sağlayarak görüntü kalitesini artırırken, uyarlanabilir filtreler, Gama düzeltmesi ve histogram eşitleme kontrastı güçlendirmektedir. Anizotropik difüzyon ve Gauss filtreleme gibi yöntemler çekirdek detaylarını koruyarak yumuşatma sağlarken, modern difüzyon ve ViT-DAE tabanlı yaklaşımlar yüksek çözünürlüklü ve kaliteli görüntü sentezinde önemli ilerlemeler sunmaktadır. Genel olarak, bu yöntemler histopatoloji görüntülerinin doğruluk ve analiz edilebilirliğini artırmaktadır.

İlgi Alanı Tespiti (ROI): Bazı çalışmalarda, gürültü azaltma ve ROI tespiti aynı anda gerçekleştirilir. Örneğin, doku düzeyinde özellik çıkarma durumunda, ön işleme adımı hem gürültülü bölgeleri hem de az içeriğe sahip bölgeleri ortadan kaldırarak ROI'yi belirlemek için görüntüyü eşikler (Hamilton vd. 1997). Eşikleme, ROI tespiti için popülerdir. Foliküler lenfoma dokusunda beş sitoloji bileşen vardır: çekirdekler, sitoplazma, hücre dışı materyal, kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) ve arka plan bölgelerdir. Sertel vd. (2010), kanser derecelendirmesi için çekirdekleri ve sitolojik bileşenleri ROI

olarak tanıtmıştır. RBC'ler ve arka plan bölgeleri, dokusundaki diğer çekirdeklerle karşılaştırıldığında tek biçimli modeller göstermektedir. Böylece RBC'lerin ve arka planın ortadan kaldırılması için RGB renk modelinde eşikleme yapılmaktadır. Benzer şekilde Dalle vd. (2009), morfolojik işlemlerle birlikte Otsu eşiklemesini kullanarak neoplazma ROI'sini seçmiştir. Kümeleme, ROI tespiti için yaygın olarak kullanılan başka bir yöntemdir. Cataldo vd. (2010) denetimsiz kümeleme kullanarak kanserin kanserli olmayan bölgelerden (stroma, kan damarları) otomatik olarak ayrılmasını gerçekleştirmiştir. Daha sonra kanserli ve kanserli olmayan bölgeler morfolojik işlemler kullanılarak kümelendiği. Dundar vd. (2011) meme lezyonlarının hücresel bileşen kullanılarak iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırılması için bir çerçeve önermişlerdir. Khan vd. (2013) dokusal bilgileri kullanarak meme kanseri histopatoloji görüntülerini iki bölgeye ayırmak için yeni ve denetimsiz bir yaklaşım önermişlerdir: Hipo-Hücreyel Stroma (HypoCS) ve Hiper-Hücreyel Stroma (HyperCS). Bu yaklaşım, sırasıyla HypoCS ve HyperCS bölgelerini ayırmak için Gabor frekans alanındaki büyüklük ve faz spektrumunu kullanmaktadır. Meme kanseri histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti için ROI tespiti olarak bu yaklaşım, yanlış pozitif oranı (FPR) dört kat azaltmaktadır.

Literatür incelendiğinde, ROI tespitinin histopatoloji görüntülerinde önışlemenin kritik bir bileşeni olduğu görülmektedir. Eşikleme, morfolojik işlemler ve kümeleme gibi yöntemler, hem gürültüyü hem de analiz dışı bölgeleri elimine ederek yalnızca ilgi alanlarının işlenmesini sağlar. Bu sayede hücreyel ve dokusal yapılar doğru bir şekilde ayrıştırılabilir, yanlış pozitif oranları düşürülür ve model performansı artırılır. Genel olarak, ROI tespiti, görüntü analizinde doğruluk ve güvenilirliği artıran temel bir adım olarak literatürde öne çıkmaktadır.

Aydınlatma Normalleştirme: Aydınlatma, beyaz gölgeleme düzeltmesi kullanılarak veya bir dizi görüntüden aydınlatma modeli tahmin edilerek düzeltilebilir. Beyaz gölgeleme düzeltmesinde, boş bir görüntü yakalanır ve görüntüleri piksel düzeltmek için kullanılır (Dundar vd. 2011). Bu yöntemin bir dezavantajı, mikroskop aydınlatma ayarları değiştirildiğinde her objektif büyütme için boş bir görüntünün elde edilmesi gerekesidir. Alternatif bir normalleştirme yöntemi, görüntünün Gauss yumuşatma ile

ortaya çıkan içsel özelliklerine dayanmaktadır (Leong vd. 2003). Başka bir yol, nesnenin mevcudiyetinden bile doğrudan numunenin görüntülerinden yararlanarak arka plandan tahminde bulunmaktır (Gherardi vd. 2011, Piccinini vd. 2012). Aydınlatma normalleştirme yöntemleri, histopatoloji görüntülerinde ışık farklılıklarını gidererek analiz tutarlılığını artırır. Beyaz gölgeleme düzeltmesi doğrudan piksel bazlı iyileştirme sağlarken, mikroskop ayar değişikliklerinde her büyütme için ek görüntü gerektirmesi dezavantajdır. Gauss tabanlı yöntemler ve arka plan tahmini ise nesne varlığından bağımsız olarak ışık varyasyonlarını düzelterek daha esnek bir normalleştirme imkânı sunar.

Literatürde, histopatoloji görüntülerin ön işleme tekniklerinin görüntü kalitesini artırmada ve analiz edilebilirliği sağlamada kritik bir rol oynadığı söylenebilir. Renk normalizasyonu, farklı görüntüler arasındaki renk varyasyonlarını gidererek model eğitimi ve özellik çıkarımı için tutarlı veri sağlar. Gürültü azaltma yöntemleri, hem küçük hem de yapısal bozulmaları ortadan kaldırarak çekirdek ve doku bölgelerinin doğru şekilde tespit edilmesine yardımcı olur. ROI tespiti, analiz dışı alanların elimine edilmesini ve yalnızca ilgi alanlarının işlenmesini sağlayarak yanlış sınıflandırmaları ve hata oranlarını düşürür. Aydınlatma normalleştirme ise mikroskop kaynaklı ışık farklılıklarını düzelterek görüntüler arasında standardizasyon sağlar. Bu nedenle, literatürde ön işleme adımlarının kombinasyonu, histopatoloji görüntülerinin güvenilir ve doğru bir şekilde analiz edilmesini mümkün kılmaktadır. Tez çalışmasında, renk normalizasyonu için CD-SNMF (Liu vd. 2003) tabanlı bir yöntem geliştirilmiş ve DDPM (Ho vd. 2020) ile birleştirilerek görüntü gürültüsünün azaltılması ve renk tutarlılığının artırılması hedeflenmiştir. CD-SNMF yöntemi, temel renk bileşenlerini izole ederek doku yapılarının korunmasına olanak tanırken; DDPM modeli, ileri-geri difüzyon süreçleri ile gürültüyü ortadan kaldırarak yüksek kaliteli normalleştirilmiş görüntüler elde edilmesini sağlamaktadır. Bu sayede modelin eğitim performansı artacak ve histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti ve sınıflandırılması için daha güvenilir bir veri temeli oluşturulacaktır.

2.3 Mitoz Tespiti ve Sınıflandırılması

Tez çalışmasının ana konularından biri mitoz tespiti ve sınıflandırılmasıdır, bu nedenle literatürdeki bütün yöntemler incelenmiş ve aşağıda özetlenerek değerlendirilmiştir.

Nateghi vd. (2021) mitoz sayımı yoluyla TSG'lerden ilk olarak mitoz bölgeleri olan yerleri almışlardır. TSG'den yüksek mitoz bölgelerini seçmek için derin öğrenmeye dayalı tespit yöntemi oluşturmuşlardır. İkinci olarak, seçilen alanlardan mitoz tespit etmek için bir dizi derin sinir ağı eğitmişlerdir. Önerilen mitoz tespit sistemi iki yeni derin ön işleme ve iki aşamalı yanlış negatif makine öğrenme yaklaşımıyla mitoz tespiti tasarlanmıştır. Nihai tümör skorunu tahmin etmek için bir Destek Vektör Makinesi (DVM) sınıflandırıcısı eğitilmiştir. Önerilen yöntem TUPAC16 veri seti üzerinde değerlendirilmiştir. Wang vd. (2022), mitozların görünüm varyasyonlarını yakalamak amacıyla kanal bazlı çok ölçekli dikkat mekanizmasını tam CNN yapısına entegre ederek güçlü bir özellik çıkarıcı geliştirmiştir. Alanlar arası tutarsızlıkları azaltmak için Fourier tabanlı bir veri artırma yöntemi uygulanmıştır. Yöntem, AMIDA13, ICPR14, TUPAC16 ve MIDOG22 veri setlerinde uygulanmıştır. Wan vd. (2017) Gauss olmayan bir modelleme yöntemiyle dalgacık tabanlı çok çözünürlüklü temsillerdeki mitozları karakterize ederek otomatik mitoz tespitinin doğruluğunu geliştirmeyi amaçlamışlardır. Yöntem, bir destek vektör makinesi sınıflandırıcı aracılığıyla ICPR14 veri seti dahil olmak üzere iki bağımsız veri tertip analizi üzerinde değerlendirmiştir.

Beevi vd. (2019) mitoz tespiti için transfer öğrenmenin fizibilitesini araştırmışlardır. Değiştirilmiş CNN tespit edilen mitozların sınırlı eğitim veri setiyle doğru bir şekilde sınıflandırılmıştır. Tasarlanan çerçeve önceden eğitilmiş modele dikkatlice ince ayar yaparak ve çıkarılan öznitelikleri önceden işleyerek daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağlanmaktadır. Önerilen yöntem ICPR14 veri seti üzerinde değerlendirilmiştir. Lakshmanan vd. (2022) tarafından mitoz sınıflandırması için DenseNet birleşik Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis, PCA) modeli adı verilen derin bir mantıksal çerçeve oluşturulmuştur. Önerilen ensemble modeli hücreleri doğru bir şekilde bölümlere ayırır ve hücreleri mitoz veya mitoz olmayan şekiller halinde sınıflandırır. Çerçeve üç aşamadan oluşmaktadır (1) DenseNet 121 mimarisi ile örnek düzeyinde derin

özellik çıkarma (2) PCA tabanlı özellik altkümesi seçimi (3) mitoz sınıflandırması. Çalışma ICPR14 üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Görüntü sınıflandırması, bir giriş görüntüsüne önceden tanımlanmış bir dizi etiket veya kategori atamayı içermektedir. Nesne algılama, yerleştirme ve segmentasyon dahil olmak üzere çeşitli diğer bilgisayarla görme görevleri için temel görevler oluşturmaktadır. Görüntü sınıflandırma birçok alanda yaygın uygulama alanı bulmaktadır. Örneğin, otonom sürüşte, yoldaki nesnelerin sınıflandırılması navigasyon ve karar verme süreçlerine yardımcı olabilir. Tıbbi görüntüleme, farklı anomali türlerini kategorize ederek hastalıkların tanı edilmesine yardımcı olabilir. Görüntü sınıflandırmanın statik görüntülerle sınırlı olmadığını belirtmek gerekmektedir. Dahası, derin öğrenme ve CNN'ler gelişmeler görüntü sınıflandırma performansını önemli ölçüde artırarak daha doğru ve sağlam sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (Karpathy ve Fei 2015). BDT, histopatoloji görüntülerin analizinde önemli bir alan olarak ortaya çıkmıştır ve patolojilere doğru tanılarda yardımcı olmakta önemli bir rol oynamaktadır. Bu alandaki birinci görev, TSG'ler belirli hastalık kategorilerine göre sınıflandırılmasıdır. Makine öğrenimi sistemleri, patolojilere kıyasla farklı hata türlerine eğilimli olsa da sınıflandırma doğruluğunu artırma potansiyeline sahiptir. Amaç, görüntüleri hem normal anatomik yapılara hem de patolojik değişikliklere göre doğru bir şekilde sınıflandırarak kesin ve hızlı tanıya olanak sağlamaktır. Geleneksel makine öğrenimi algoritmaları, derin öğrenme algoritmaları ve diğer yöntemler de dahil olmak üzere uyguladıkları sınıflandırma yöntemleri kısaca özetlenmiştir.

DVM, ilk olarak 1963 yılında Vladimir N. Vapnik ve Alexander Y. Lerner tarafından tanımlanan denetimli bir makine öğrenimi tekniğidir. DVM, hiper uzayda doğrusal fonksiyonlardan oluşan bir hipotez kullanarak optimizasyon teorisi çerçevesinde çalışmaktadır (Komura ve Ishikawa 2018). İstatistiksel öğrenme teorisinden türetilen öğrenme önyargısını dahil etmek için öğrenme algoritmasından yararlanmaktadır.

Random Forest (RF), çeşitli alanlardaki sınıflandırma görevlerinde etkinliği ile bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir makine öğrenimi algoritmasıdır (Titapiccolo vd. 2013). RF ağaç yapısı sınıflandırıcılarından bir grup oluşmaktadır. Ormandaki her ağaç, tüm

ağaçlara aynı şekilde dağıtılan rastgele seçilmiş bir vektörün değerlerine göre oluşturulmaktadır. Sınıflandırma işlemi sırasında her ağaç, girdiyi en olası kategori etiketine atamak için oy kullanmaktadır. RF hızı, gürültüye karşı sağlamlığı ve verilerdeki doğrusal olmayan modelleri tanımlama yeteneği ile bilinmektedir.

Shihabuddin ve Beevi (2024) mitoz tespitini nesne tanıma problemi olarak ele alarak, önceden eğitilmiş Faster R-CNN ağıyla ICPR14 ve TUPAC16 veri setlerinde testler gerçekleştirmiştir. Rehman vd. (2022) meme kanserinde mitoz tespiti için sinir ağı temelli, öznelik azaltma ve çoklu makine öğrenimi algoritmalarını birleştiren yeni bir çerçeve önermektedir. Doku temelli öznelikler çıkarılarak DVM, Naive Bayes ve RF sınıflayıcılarıyla analiz yapılmıştır. Özneliklere ağırlık verilerek model performansı artırılmış; ICPR12, AMIDA13, ICPR14 ve TUPAC16 veri setlerinde literatürdeki yöntemlerden üstün sonuçlar elde edilmiştir. Beevi vd. (2017) histopatoloji görüntülerde segmentasyon ve sınıflandırma adımlarının iyileştirmesiyle mitozların doğru tespiti sağlanmıştır. Krill Herd Algoritması tabanlı aktif kontur modeli ile çekirdekler bölünmüşler; Derin İnanç Ağı (DBN) ile mitoz ve mitoz olmayanlar sınıflandırılmıştır. Yöntem, ICPR14 veri seti ve Hindistan'daki bir kurumdan alınan klinik görüntüler üzerinde test edilmiştir.

Nemati vd. (2023) histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti ve sınıflandırması için yeni bir yöntem önermiştir. İlk olarak, mitoz benzeri hücreler YOLOv5 ile tespit edilmiştir. Ardından, mitoz ve mitoz olmayan hücreleri ayırt etmek için Fuzzy KNN (FKNN) (Keller vd, 1985), Fuzzy Min-Max (FMM) (Simpson 1992) ve Fuzzy Random Forest (FRF) (Bonissone vd. 2010) gibi bulanık mantık tabanlı sınıflayıcılar kullanılmıştır. Yöntem, ICPR14 veri seti üzerinde F1-Skor değerlendirilmiştir. Hwang vd. (2020) meme kanser alanlarında mitozların sayımı için iki aşamalı bir yöntem önermektedir: segmentasyonu ve tespit. İlk aşamada, mavi oran eşiği ile arka plan bilgisi azaltılarak mitozlar öne çıkarılır. Ardından, bulanık segmentasyon yöntemiyle gri seviye görüntüler ikili hale getirilir. İkinci aşamada ise, evrişimli katmanlar yerine tam bağlantılı sinir ağlarıyla gerçekleştirilen dikkat mekanizması ile iki sınıflı sınıflandırma yapılır. ICPR12 veri setiyle yapılan testlerde, önerilen yöntem doğruluk, F1-Skor, kesinlik ve duyarlılık açısından mevcut yöntemlerden daha üstün performans göstermiştir.

Sebai vd. (2020) mitozların tespiti için Mask R-CNN tabanlı çok görevli bir derin öğrenme çerçevesi önerilmiştir. Yöntem, ICPR12 ve ICPR14 veri setlerini kullanmıştır. ICPR12 veri setinde ICPR14 veri setine göre üstün F-skor elde edilmiştir. Ayrıca, etiketlenmemiş verilerde sahte etiket üretimiyle denetimsiz mitoz tespiti de başarıyla gerçekleştirilmiştir. Tang ve Cai (2024) aday öneri ağı ve doğrulama ağından oluşan, zayıf denetimli yeni bir mitoz tespit modeli önermiştir. Yama tabanlı aday öneri ağı, mitoz ve benzeri hücreleri arka plandan ayırarak adayları belirler; bu sayede gözden kaçmalar azaltılır. Ardından doğrulama ağı, RF tabanlı alt kategori yaklaşımı ile mitozları hassas şekilde sınıflandırır. Bu yapı, sınıf içi varyasyonu azaltarak benzer mitozları gruplayıp daha doğru bir ayırım yapılmasını sağlar. Önerilen yöntem, yalnızca zayıf etiketlerle çalışmasına rağmen başarılı sonuçlar elde etmiştir. Çayır vd. (2022) meme kanseri TSG'lerde çekirdek tespiti ve mitoz sınıflandırması için iki aşamalı derin öğrenme tabanlı MITNET yöntemi önerilmiştir. 139,124 çekirdek ve 9,816 hücre örneğinden oluşan iki yeni veri seti oluşturulmuştur. MITNET-rec, MITNET-det ile çok ölçekli çekirdek tespiti ve MITNET-rec ile mitoz sınıflandırması yapmaktadır. MIDOG ve ATYPIA veri setleri üzerinde eğitilen sınıflayıcılar önerilen veri setinde düşük başarı gösterirken, geliştirilen sınıflayıcı yüksek F1-Skor ile literatürdeki yöntemleri aşmıştır.

Bu çalışmalar, meme kanseri histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti ve sınıflandırılması için çeşitli yöntemlerin ve yaklaşımların nasıl kullanılabileceğini ve bu yöntemlerin performanslarını detaylı bir şekilde ele almaktadır. Her biri, mitoz sınıflandırmasında karşılaşılan zorlukları ve bu zorlukların üstesinden gelmek için geliştirilen yeni teknikleri vurgulamaktadır. Bu alt bölümde literatürdeki mitoz tespit ve sınıflandırma yöntemleri incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar, özellikle derin öğrenme tabanlı yaklaşımların yüksek doğruluk ve etkinlik sağladığını göstermektedir. Bu tez kapsamında, literatürdeki yöntemler temel alınarak, meme kanseri histopatoloji görüntülerinde mitozların daha doğru ve güvenilir şekilde tespit edilmesi amacıyla yeni derin öğrenme modellerinin geliştirilmesi ve/veya mevcut yöntemlerin optimize edilmesi hedeflenmektedir. Böylece tez çalışması, hem literatürdeki boşlukları doldurmayı hem de klinik uygulamalarda kullanılabilirliği artırmayı amaçlamaktadır.

2.4 Mitoz Segmentasyon

Tez çalışmasının ana konularından biri mitoz segmentasyonudur, bu nedenle literatürdeki bütün yöntemler incelenmiş ve aşağıda özetlenerek değerlendirilmiştir.

Li vd. (2018), zayıf etiketli verilerle mitoz tespiti için çok aşamalı bir derin öğrenme çerçevesi önermiştir. Yöntem; (1) mitoz bölgesi oluşturmak için derin segmentasyon ağı, (2) bağlamsal bilgileri kullanarak lokalizasyon için derin algılama ağı ve (3) yanlış pozitifleri azaltmak için derin doğrulama aşamasından oluşmaktadır. Yaklaşım, ICPR12 ve ICPR14 veri setlerinde doğrulanmıştır. Nateghi vd. (2017), histopatoloji görüntülerinde mitozların doğru tespiti için tam otomatik bir yöntem önermiştir. Mitoz segmentasyonu için maksimum olabilirliğe dayalı bir yaklaşım kullanılmış; yanlış pozitif oranını azaltmak amacıyla Maksimize Edilmiş Sınıflar Arası Ağırlıklı Ortalama (MIWM) yöntemi geliştirilmiştir. Elde edilen aday bölgeler, mitoz ve mitoz olmayan olarak DVM sınıflayıcı ile ayrılmıştır. Min vd. (2022) çalışmalarında üç tanımlayıcı önererek mitoz dışı hücre azaltma aşamasının optimizasyonuna odaklanmayı amaçlamaktadır: sağlamlık, eksantriklik ve meme histopatoloji görüntülerinde mitoz dışı hücreleri ortadan kaldırmak için alan. Önerilen yöntem üç aşamadan oluşmaktadır: (1) renk normalizasyonu, (2) çekirdek segmentasyonu ve (3) yanlış pozitif mitozları azaltma ve performansı 40 histopatoloji görüntüsü kullanılarak değerlendirilmiştir.

Pourakpour vd. (2019), meme kanseri TSG görüntülerinde doğru mitoz tespiti için otomatik bir yöntem önermiştir. GMM ile mitoz adayları segmente olmuşlar ve RGB renk uzayında Gabor filtresi, Gri Seviye Ortaklık Matrisi (GLCM), Tamamlanmış Yerel İkili Örüntü (CLBP) ile dokusal özellikler çıkarılmıştır. Ayrıca, hücre merkezinden sınır piksellerine Öklid mesafesine dayalı şekil özellikleri önerilmiştir. Dokusal ve şekil özelliklerinin birleşimiyle 214 boyutlu özellik vektörü oluşturulmuş ve DVM ile karar ağacı sınıflayıcıları kullanılarak sınıflandırma yapılmıştır. Yöntem ICPR12 veri setinde değerlendirilmiştir. Alom vd. (2020), histopatoloji görüntülerinden mitoz tespiti için uçtan uca bir sistem olan MitosisNet 'i önermiştir. MitosisNet; segmentasyon, tespit ve sınıflandırma olmak üzere üç aşamalı bir yapıdadır. Test aşamasında algılama performansını artırmak amacıyla çoklu yama referans şeması ve güven analizi stratejisi

uygulanmıştır. Yöntem ICPR12, ICPR14 ve Case Western Rezerv Üniversitesi (CWRU) veri setlerinde test edilmiştir. Wahab vd. (2019), mitoz segmentasyonu ve tespiti için transfer öğrenimi tabanlı hızlı ve doğru bir yöntem önermiştir. Yöntem, önceden eğitilmiş bir Evrişimli Sinir Ağı (CNN) ile segmentasyon ve ağırlık transferiyle özelleştirilmiş bir Hybrid-CNN ile sınıflandırma aşamalarından oluşmaktadır. İlk olarak, mitozlar merkez doğruluklarına göre otomatik olarak etiketlenmiş, ardından segmentasyon modülü mitozları segmente etmiş ve bazı yanlış pozitifler üretmiştir. Son aşamada, algılama modülü bu yamalar üzerinde eğitilerek nihai tespit gerçekleştirilmiştir.

Literatür incelendiğinde, mitoz segmentasyonunda derin öğrenme ve istatistiksel yaklaşımların etkin bir şekilde kullanıldığı görülmektedir. Çalışmalar, genellikle üç aşamalı metodolojiler kullanarak mitoz segmentasyonu, aday bölgelerin tespiti ve yanlış pozitiflerin azaltılmasını hedeflemektedir. Renk normalizasyonu, çekirdek segmentasyonu, dokusal ve şekil özellik çıkarımı ile DVM veya derin ağ tabanlı sınıflandırmalar yaygın olarak uygulanmaktadır. Yaklaşımlar, uçtan uca sistemler ve transfer öğrenimi ile hem doğruluk hem de hızlı işlem imkânı sunarak ICPR ve CWRU gibi veri setlerinde yüksek performans göstermektedir.

2.5 Kanserli Alan Tespiti

Bu alt bölümde, meme kanseri alan tespiti için kullanılan algılama ve sınıflandırma yöntemlerine ilişkin literatürdeki çalışmalar değerlendirilmiştir.

Malarvizhi vd. (2022), meme kanseri görüntülerinin tespiti için Geliştirilmiş Mask R-CNN (I-MRCNN) yöntemini önermiştir. Bu yöntemde, nesne sınırlarını tahmin etmek için Bölge Öneri Ağı (RPN) ve özellik çıkarımı için ROI hizalama kullanılmıştır. I-MRCNN, ilgili bölgelerin doğru segmentasyonu sağlamıştır. Sınıflandırma aşamasında CNN, Bayesian ve Adaboost yöntemlerinin birleşimi olan B-IAB-CNN kullanılmış; bu entegrasyon sınıflandırma doğruluğunu artırmayı hedeflemiştir. Hossain vd. (2023), TSG segmentasyonu için iki paralel U-Net'ten oluşan DoubleUNet mimarisini kullanmıştır. CNN modelleri, veri üzerinde ince ayar yapılarak doğru segmentasyon sağlamıştır. Çalışmada, farklı tarayıcılar ve laboratuvarlardan gelen, çeşitli organ ve renkler içeren bir

veri seti kullanılmıştır. Önerilen yöntem, mevcut yöntemlere kıyasla segmentasyonunda %9 iyileşme göstermiştir. Zhang vd. (2022), meme kanseri tanısında TSG'lerin sınıflandırılması için üç aşamalı bir çerçeve önermiştir: yama tabanlı sınıflandırma, tümör bölgesi segmentasyonu ve TSG tabanlı sınıflandırma. Geliştirilmiş DPN68 ve Swin-Transformer tabanlı sınıflayıcılar, renk normalizasyonu için Cycle-GAN ile birlikte kullanılmıştır. Yüksek olasılıklı yamalardan oluşturulan ısı haritaları ile tümör bölgeleri konumlandırılmış, istatistiksel özellikler çıkarılmış ve DVM ile nihai sınıflandırma yapılmıştır. Camelyon16 veri seti üzerinde 0,9613 AUC elde edilmiştir.

Sheikh vd. (2022), kanserin doğru sınıflandırılması için TSG'lerde dikkat modülü tabanlı bir yöntem önermiştir. Bu modül, öğrenilebilir özelliklerin önemini artırarak gürültüyü azaltmakta ve sınıflandırma performansını iyileştirmektedir. BnTSGs veri setinde dikkat modülü ikili sınıflamada 0,70 çok sınıflı sınıflamada ise 0,60 doğruluk artışı sağlamıştır. Chen vd. (2023), IDC tespiti için dalgacık ayrıştırması ve ağırlıklı yineleme ağı temelli yeni bir yöntem önermiştir. Uzamsal yineleme özellikleri çıkarılarak DVM, RF ve derin öğrenme tabanlı IDC veri setinde sınıflandırma yapılmıştır. Pennsylvania Üniversitesi ve New Jersey Kanser Enstitüsü verileriyle yapılan deneylerde AUC değeri en az 0,96 elde etmiştir.

Harish vd. (2022), meme kanseri tespiti için CNN, PSO ve DVM tabanlı bir yöntem önermiştir. CNN ile özellik çıkarımı yapılmış, PSO ile CNN parametreleri optimize edilmiş ve DVM ile sınıflandırma gerçekleştirilmiştir. IDC histopatoloji görüntüleri üzerinde yapılan çalışmada 0,9663 doğruluk elde edilmiştir. Sajiv ve Ramkuma. (2022) derin evrişimli sinir ağları (DCNN'ler) kullanarak meme kanserinin sınıflandırılması yapmışlardır. Meme kanseri sınıflandırması için özellikle tekrarlayan artık evrişimli sinir ağlarına (RNN'ler) dayanan MIRRCNN modelini uygulamışlardır. Bu yöntemde, 2015 BCCC veri setini kullanarak sonuçlarını elde etmişlerdir. Khan vd. (2022) transfer öğrenmeyi kullanan ve önceden eğitilmiş üç model kullanarak görüntülerinden çıkarılan özellikleri birleştiren "MultiNet" adlı bir çerçeve geliştirmişlerdir: DenseNet-201, NasNetMobile ve VGG16. Önerilen çerçeve, sırasıyla iki veri setini (BreakHis ve ICIAR 2018) kullanarak farklı meme kanseri türlerini sınıflandırmak için tasarlanmıştır. Çalışma, meme kanserinin ikili sınıflandırmasının (iyi huylu ve kötü huylu) yanı sıra çok

sınıflı sınıflandırmasına (iyi huylu, invaziv ve normal) odaklanmaktadır. Chattopadhyay vd. (2022), histopatoloji görüntülerinde meme kanseri değişkenliğini sınıflandırmak için Çok Ölçekli İkili Artık Tekrarlayan Ağ (MTRRE-Net) modelini önermiştir. Bu model, kaybolan gradyan sorununu önlemek amacıyla ikili artık bloklarla tekrarlayan bir ağ yapısını birleştirmiştir. BreakHis veri setiyle yapılan deneylerde, model farklı büyütme seviyelerinde (%97 üzeri doğruluklarla) iyi ve kötü huylu hücreleri yüksek başarıyla sınıflandırmıştır.

Li vd. (2022) MF-OMKT adlı bir model füzyon çerçevesi önermiştir. OMKT, derin karşılıklı öğrenme yoluyla modeller arası tamamlayıcılığı artırırken; MF bileşeni, bu bilgileri güçlü bir sınıflayıcı oluşturmak için birleştirmiştir. BreakHis veri setinde ikili sınıflamada 0,9927–0,9984, çok sınıflı sınıflamada 0,9614–0,9753 doğruluk sağlanmış; ayrıca ISIC 2018 veri setinde 0,949 doğruluk elde edilmiştir. Zeng vd. (2023), TSG’lerde tümör segmentasyon için çok çözünürlüklü dikkat ve çok ölçekli evrişim temelli MAMC-Net mimarisini önermiştir. Model, dikkat mekanizmaları ve çok ölçekli evrişim modülleriyle zengin uzamsal ve anlamsal bilgilerden yararlanarak segmentasyon doğruluğunu artırmıştır. Ayrıca CRF ile sonuçlar rafine edilmiştir. CAMELYON17 ve BOT veri setlerinde yapılan deneylerde MAMC-Net, DSC, IOU performans sergilemiştir. Murcia-Gomez vd. (2022) sınıflandırma ve segmentasyon için beş farklı derin öğrenme modeli ele almışlardır. Kullanılan belirli modeller ResNet, VGGNet ve InceptionNet gibi CNN’ler yanı sıra segmentasyon için U-Net gibi daha gelişmiş mimariler bulunmaktadır. Derin öğrenme modellerinin performansından elde edilen verileri analiz etmek için istatistiksel testler, özellikle de ANOVA (Varyans Analizi) uygulamıştır. ANOVA testi, önışleme yöntemlerinin istatistiksel önemini ve farklı derin öğrenme modellerinin sistemin doğruluğu üzerindeki etkisini belirlemeye yardımcı olmaktadır.

Cong vd. (2022) çalışmalarında çizge dikkat ağı, yamalar arasındaki özelliğe bağlı etkileşimleri yakalamak için kullanılır ve modelin görüntü içindeki uzamsal ilişkileri ve bağlamı daha iyi anlamasını tartışmışlardır. Azınlık tercihli çıkarım mekanizması, sınıflandırma işlemi sırasında azınlık sınıfına daha fazla önem vermeyi ve böylece tümör yamalarının tespitini iyileştirmeyi amaçlamışlardır. CAMELYON16 veri seti üzerinde uygulanmıştır. Yousi vd. (2023) aşırı uyumu hafifletmeyi ve sınıflandırma doğruluğunu

artırmayı amaçlayan AlexNet-BC modelini önermişlerdir. Model, aşırı düşük entropili çıktı dağılımlarının softmax-çapraz entropi kaybının değiştirilmiş bir versiyonunu sunmaktadır. Önerilen yöntem BreakHis, IDC ve UCSB veri setlerini kullanılarak test edilmiştir. BreakHis veri setindeki 40, 100, 200 ve 400'de büyümeyle sonuçları ele alınmıştır.

Wang vd. (2023), TSG sınıflandırması için CWC-Transformer adlı iki aşamalı bir çerçeve önermiştir. İlk aşamada, kontrastlı öğrenme ile renk ve tarama tutarsızlıklarına karşı ayırt edici özellikler çıkarılmıştır. İkinci aşamada, CNN ve Transformer yapıları birleştirilerek yerel ve küresel bilgi korelasyonu güçlendirilmiş, böylece sınıflandırma doğruluğu artırılmıştır. Yöntem, Camelyon16, TCGALUNG ve MSK veri setlerinde değerlendirilmiştir. Su vd. (2023) meme kanseri hastalarının TSG'leri otomatik olarak analiz edebilen ve özellikler çıkarabilen bir derin öğrenme çerçevesi önermişlerdir. Bu özellikler, daha sonra slayt düzeyinde nüks skorunu tahmin etmek için çok örnekli bir öğrenme modeli kullanılarak ağırlıklandırılmaktadır. Anonimleştirilmiş 99 hastaya ait H&E ve Ki67 meme kanseri rezeksiyonu TSG oluşan bir veri setinde önerilen çerçeve TSG'lerinde 0,775'lik bir AUC ve meme kanseri hastasının Ki67 TSG'lerinde 0,811'lik bir AUC elde etmişlerdir.

Khari vd. (2023) derin öğrenme ile meme kanseri tespitini TSG üzerinde uygulamışlardır. Yüksek çözünürlüklü TSG yeterince küçük bir boyuta indiren bir derin öğrenme işlem hattı geliştirilmiştir, böylece ikili sınıflandırma için CNN uygulanmıştır. Genel performansı artırmak için eğitim veri setlerinin desteklenmesi, veri artırımlarının eklenmesi ve doku tespitinin uygulanması gibi çeşitli iyileştirmeler uygulanmıştır. Histopatoloji görüntü Sınıflandırması BreakHis veri setinde uygulanmıştır. Tang vd. (2023) histopatoloji TSG sınıflandırması için zor örnekleri hedefleyen MHIM-MIL adlı bir MIL çerçevesi önermişlerdir. Bu yöntem, Öğretmen-Öğrenci yapısı, hibrit maskeleye ve momentum öğretmen ile optimize edilmiştir. CAMELYON-16 ve TCGA verilerinde test edilmiştir.

Sonuç olarak, yapılan literatür araştırması, kanserli alan tespitinde derin öğrenme yöntemlerinin diğer tekniklere kıyasla daha yüksek başarı sağladığını göstermektedir. Bu

yüksek performansın temelinde, ilgilenilen yapının ve çevresindeki dokusal içeriğin sabit boyutlarda olması ile geniş çaplı etiketli eğitim veri setlerinin kullanılması gibi faktörler yatmaktadır. Ancak meme kanserinin invaziv ve invaziv olmayan evrelerini içeren çok sınıflı problemler, yapıların boyutlarındaki farklılıklar ve sınırlı sayıda etiketli veri nedeniyle hem geleneksel hem de derin öğrenme tabanlı yöntemler için önemli zorluklar yaratmaktadır. Tez çalışmasında, literatürdeki bu sınırlılıklar göz önünde bulundurularak, sınırlı veriyle yüksek doğruluk sağlayabilecek ve çok sınıflı yapıları doğru şekilde ayırt edebilecek yeni derin öğrenme modellerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

2.6 Genel Değerlendirme

Histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti ile kanserli alan tespiti için kullanılan veri setleri, kanser tanı ve tedavisinde hayati öneme sahiptir. Bu veri setleri, araştırmacıların geliştirdikleri modelleri eğitip test etmeleri ve karşılaştırmalar yapmaları için standart bir temel oluşturur. İçerdikleri farklı doku ve hücre türleri sayesinde geniş bir uygulama alanı sunarlar ve segmentasyon algoritmalarının başarısını artırmaya katkı sağlarlar.

Ancak, literatürdeki histopatoloji veri setlerinin bazı sınırlamaları da vardır. Bunlardan biri, veri setlerinin çeşitlilik açısından kısıtlı olması; yani genellikle sadece belirli organlara veya kanser türlerine ait görüntüler içermeleridir. Ayrıca, farklı büyüklük ve çözünürlükteki görüntülerin varlığı, algoritmaların farklı koşullara uyum sağlamasını zorlaştırabilir. Elle etiketlenmiş veri setlerinde bulunan yanlış veya eksik etiketler, algoritmaların doğruluk oranını düşürebilir. Klinik veya moleküler açıdan önemli bazı bilgilerin eksikliği ise analizlerin derinliğini sınırlar. Ayrıca, yetersiz veri miktarı veya dengesiz dağılım gibi problemler, algoritmaların güvenilirliği ve genelleme kapasitesini olumsuz etkileyebilir.

Renk normalizasyonu üzerine yapılan araştırmalar incelendiğinde, genellikle matematiksel ve geleneksel morfolojik tekniklerin tercih edildiği görülmüştür. Son dönemlerde derin öğrenme tabanlı yaklaşımlar da geliştirilmiş olsa da hem işlem hızı hem de kullanım kolaylığı açısından morfolojik yöntemlerin daha etkili olduğu dikkat çekmektedir.

Histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti, günümüzde oldukça aktif bir araştırma konusudur; ancak literatürdeki mevcut çalışmaların performanslarının henüz tatmin edici düzeyde olmadığı görülmektedir. Derin öğrenme teknikleri, mitoz tespitinde daha iyi sonuçlar sunsa da sınırlı sayıda elle etiketlenmiş veri ve mitoz çeşitliliği nedeniyle yüksek doğruluk seviyelerine ulaşmak zorlaşmaktadır. Bu çalışmalar, derin öğrenmenin, önceden elle tasarlanmış özelliklere ihtiyaç duymadan karmaşık ve soyut görüntü özelliklerini otomatik olarak öğrenebilme kapasitesi sayesinde yaygınlaştığını göstermektedir. Özellikle, mitoz sınıflandırılması için CNN yaygın olarak tercih edilmektedir.

Mitoz tespiti çalışmalarında hem sınıflandırma hem de segmentasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Sınıflandırma yaklaşımları, görüntü veya yama bazında mitozları belirlemeye odaklanırken; segmentasyon yöntemleri, hücrelerin tam sınırlarını belirleyerek daha ayrıntılı lokalizasyon ve analiz imkânı sunar. Segmentasyonu sağladığı detaylı bilgi, özellikle tedavi planlaması ve hastalık takibinde kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, günümüzde sınıflandırma ile birlikte segmentasyon tekniklerinin de entegre edildiği hibrit modellerin geliştirilmesi, mitoz tespitinde başarımın artırılması için önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

Kanserli alan tespiti, histopatoloji görüntülerinde kanser alan doğru ve güvenilir şekilde belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu alandaki çalışmalar, hastalığın derecelendirmesi, tedavi planlaması ve prognozunu tahmininde kritik rol oynar. Derin öğrenme tabanlı yöntemler, özellikle evrişim sinir ağları, kanserli dokuların yapısal ve morfolojik özelliklerini otomatik olarak öğrenerek geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek doğruluk ve hassasiyet sağlamaktadır. Ancak, kanserli alanların yapısından dolayı, farklı doku tipleri ve boyutları ile zorluklar yaratmakta, ayrıca veri setlerindeki etiketleme kalitesi ve çeşitlilik başarıyı etkileyen önemli faktörler olmaktadır. Günümüzde, segmentasyon teknikleri kullanılarak kanserli alan sınırlarının tam olarak çıkarılması, klinik uygulamalarda karar destek sistemlerinin etkinliğini artırmaktadır. Bu nedenle, kanser alanı tespiti alanında hem sınıflandırma hem de detaylı segmentasyon yöntemlerinin birlikte kullanıldığı hibrit yaklaşımlar ve daha geniş, kaliteli veri setlerine dayalı modeller geliştirilmesi önem kazanmıştır.

Histopatoloji görüntülerinde mitoz ve kanserli alan tespiti, kanser tanısı ve tedavisinde kritik öneme sahip zorlu görevlerdir. Bu alanlarda yapılan çalışmalar, özellikle derin öğrenme yöntemlerinin sunduğu otomatik özellik çıkarımı ve yüksek doğruluk potansiyeli sayesinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. CNN gibi derin öğrenme tabanlı modeller, mitoz sınıflandırılması ve segmentasyonu ile kanserli doku alanlarının tespit edilmesinde yaygın olarak tercih edilmektedir.

Ancak, bu yöntemlerin başarısı büyük ölçüde yüksek kaliteli ve çeşitli etiketlenmiş veri setlerine bağlıdır. Veri setlerinin sınırlı çeşitliliği, etiketleme hataları ve heterojen doku yapıları, modellerin genelleme kabiliyetini ve güvenilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca, mitoz çeşitliliği ve kanserli alanların kompleks yapısı hem sınıflandırma hem de segmentasyon aşamalarında önemli zorluklar yaratmaktadır. Bu nedenle, literatürde hibrit yaklaşımlar ve çoklu görev öğrenmesi gibi tekniklerle hem sınıflandırma hem de segmentasyon işlemlerinin entegre edilmesi yaygınlaşmaktadır. Ayrıca, veri çeşitliliğinin artırılması, etiketleme süreçlerinin iyileştirilmesi ve işlem hızının optimize edilmesi, bu alandaki çalışmaların başarısını artırmak için önemli araştırma alanları olarak öne çıkmaktadır. Sonuç olarak, histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti ve kanserli alan belirlenmesi için derin öğrenme tabanlı yöntemlerin potansiyeli yüksek olmakla birlikte, veri ve modelleme tarafındaki mevcut sınırlamaların aşılması gerekmektedir. Bu doğrultuda, daha geniş kapsamlı veri setleri, gelişmiş segmentasyon teknikleri ve hibrit modellerin geliştirilmesi, klinik uygulamalarda daha güvenilir ve etkili çözümler sunacaktır.

3. HİSTOPATOLOJİ GÖRÜNTÜLERİNDE MİTOZ ANALİZİ VE MEME KANSERİ TESPİTİ METODOLOJİSİ

Histopatoloji görüntülerinde mitoz analizi, hücre bölünme süreçlerinin nicel olarak değerlendirilmesini sağlayarak kanser tanısında kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle meme kanseri tanısında, mitoz sayısı ve yoğunluğu tümörün agresifliğini belirleyen en önemli parametrelerden biridir. Tez çalışmasında önerilen metodoloji; veri setinin oluşturulması, görüntülerin önışlenmesi, mitozların tespiti ve sınıflandırılması, segmentasyon ile kanserli alanların belirlenmesi, son olarak derecelendirme ve değerlendirme metriklerinin uygulanması aşamalarından oluşmaktadır. Böylece hem hücresel düzeyde mitozun doğru bir şekilde tespit etmekte hem de tümör derecelendirmesi objektif ve tekrarlanabilir biçimde gerçekleştirilmektedir. Tez çalışmasında önerilen metodolojinin blok şeması Şekil 3.1’de sunulmaktadır.

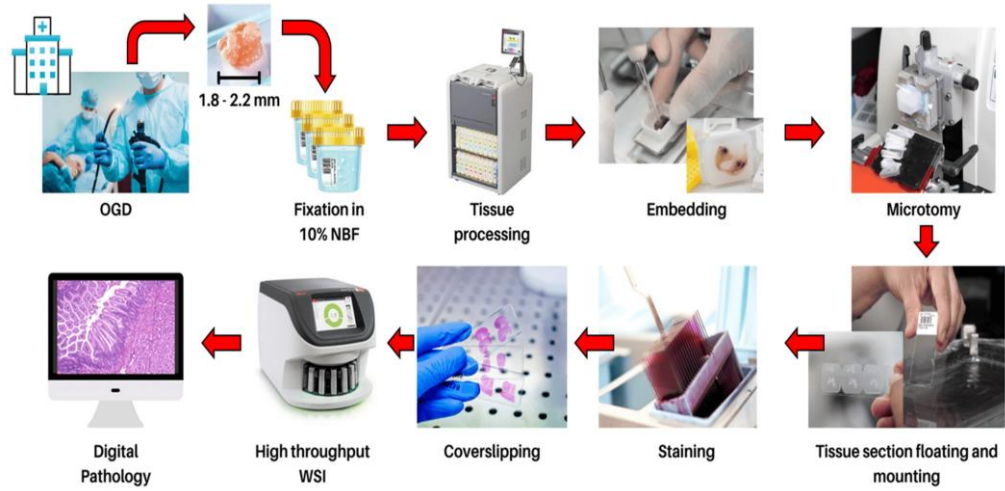


Şekil 3.1 Önerilen metodolojinin blok şeması

3.1 Veri Seti Oluşturulması

Kanserin yüksek doğrulukla tespit edilebilmesi ve bu doğrultuda geliştirilen yöntemlerin etkili sonuçlar verebilmesi, yalnızca yüksek kaliteli histopatolojik görüntülerin kullanımıyla mümkün hale gelmektedir. H&E histopatoloji görüntülerinden oluşan bir veri setinin oluşturulması süreci, kanser tanısı ve tedavisine katkı sağlayacak otomatik görüntü analiz algoritmalarının geliştirilmesinde kritik bir başlangıç noktasıdır.

Patoloji süreci; tedaviyi yapan doktor, hastayı öykü, fizik muayene veya radyografik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda değerlendirdikten sonra, tedavinin patoloji onayı olmadan daha fazla ilerlemeyeceğini belirlediğinde başlamaktadır. Histopatoloji görüntülerinin elde edilmesi süreci için gerçekleştirilen adımlar Şekil 3.2’de sunulmaktadır.



Şekil 3.2 H&E görüntüleri elde etme adımları (Schacht vd. 2015)

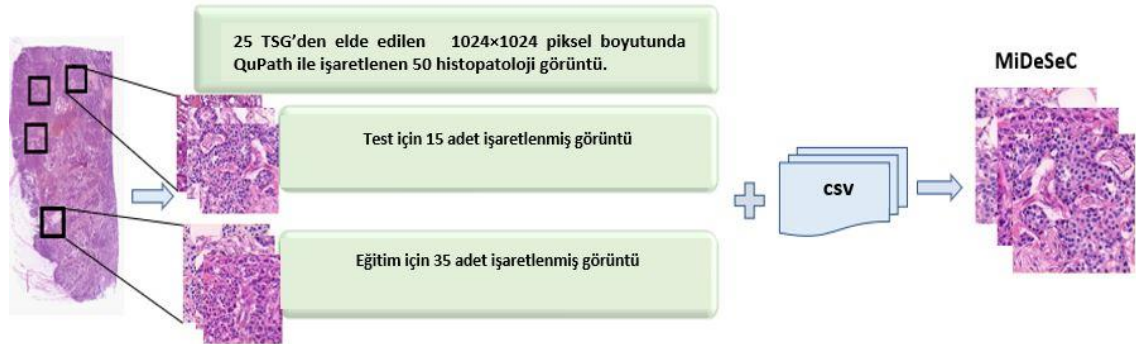
- a. OGD (Organ General Data): Numune alma işlemi adımı, hastalıklı organlardan (meme, cilt ve tiroit) bir cerrahi operasyon veya biyopsi ile numunelerin alınmasını içerir. Bu adımda, doğru bölgeden yeterli miktarda doku alınması, sonraki analizlerin güvenilirliği açısından kritik öneme sahiptir.
- b. %10 NBF'de fiksasyon (Fixation in 10% NBF): Numunelerin %10 NBF içinde sabitlenmesi adımıdır, bir önceki adımda alınan dokular, hızlı bir şekilde %10 Nötral Buffered Formalin (NBF) içinde sabitlenir. Bu işlem, hücresel yapıların ve proteinlerin korunmasını sağlar, böylece dokunun yapısı bozulmaz ve analiz için uygun hale gelir.
- c. Doku İşleme (Tissue Processing): Dokuların işlenmesi adımı, sabitleme adımının ardından dokular, su içeriğinin çıkarılması ve yerini parafin gibi bir medyuma değiştirilmesi işlemlerini içerir. Bu adım, dokuların kesit alma ve mikroskop altında inceleme için daha dayanıklı hale getirilmesini sağlar.
- d. Yerleştirme (Embedding): Dokuların gömülmesi adımıdır, bir önceki adımda işlenen dokular, parafin bloklarına gömülür. Parafin, dokuyu sabitler ve kesit alma işlemi sırasında düzgün ve ince kesitlerin elde edilmesine olanak tanır.
- e. Mikrotomi (Microtomy): Mikrotom kullanarak dokuların ince kesitlerinin hazırlanması adımıdır, bir önceki adımda parafine gömülmüş dokular, mikrotom adı verilen bir cihazla 3-5 mikrometre kalınlığında ince dilimler halinde kesilir. Bu ince kesitler, mikroskop altında detaylı inceleme yapılabilmesi için gereklidir.

- f. Doku Kesitlerinin Yüzdürülmesi ve Montajı (Tissue Section Floating and Mounting): Doku kesitlerinin yüzdürülmesi ve monte edilmesi adımında, bir önceki adımda kesilen ince doku dilimleri, su yüzeyine bırakılır ve düzgün bir şekilde açılmaları sağlanır. Daha sonra bu dilimler, mikroskop lamalarına alınarak monte edilir.
- g. Boyama (Staining): Kesitlerin boyanması adımında, bir önceki adımda monte edilmiş doku kesitleri, spesifik hücre yapıları ve bileşenlerini ortaya çıkarmak için çeşitli renkler ile boyanır. H&E gibi yaygın boyama yöntemleri kullanılarak hücre çekirdekleri ve sitoplazma bileşenler belirgin hale getirilir.
- h. Lam Kaplanması (Cover slipping): Boyanmış kesitlerin lam üzerine kaplanması adımında, bir önceki adımda boyama işlemi tamamlandıktan sonra, doku kesitleri ince bir cam kapak (coverslip) ile kapatılır. Bu işlem, dokuyu korur ve mikroskop altında daha net bir görüntü sağlar.
- i. Yüksek Verimli TSG (High Throughput): Tüm slaydın yüksek kalitede görüntülenmesi adımında, bir önceki adımda kaplanmış doku kesitleri, yüksek çözünürlüklü tarayıcılarla dijital olarak taranır. Bu işlem, tüm slaydın dijital görüntüsünü oluşturur ve bu görüntü, analiz için dijital patoloji yazılımlarında kullanılabilir.
- j. Dijital Patoloji (Digital Pathology): Dijital patoloji analizi adımında, bir önceki adımda tarayıcı ile elde edilen dijital görüntüler, bilgisayar destekli analiz ve yapay zekâ teknikleri kullanılarak incelenir. Bu analizler, kanser tespiti, hücre sayımı ve diğer patolojik değerlendirmeler için kullanılır.

Yukarıda kısaca özetlenen histopatoloji görüntüleri elde etme adımları patoloğların kontrolünde gerçekleştirilmekte olup veri seti oluşturma kapsamında bu adımlarla ilgili herhangi katkı yapılması planlanmamaktadır. Tez kapsamında yukarıda bahsedilen adımlar sonucunda üretilen ve Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD tarafından temin edilecek histopatoloji görüntüler kullanılmaktadır.

Patoloji alanında dikkat çeken güncel eğilimlerden biri, patoloğların slaytlarının dijital ortama aktarılmasıyla birlikte, patoloğların dijital görüntüler üzerinden tanı koyabilmesidir. Bu dijitalleştirme süreci sayesinde hem görüntüler uzun süreli olarak arşivlenebilmekte hem de patoloğlar, tüm görüntüleri bütüncül bir şekilde inceleyebilmektedir. Bu tez kapsamında mitoz tespiti, sınıflandırılması ve segmentasyonu (MiDeSeC) amacıyla özgün veri seti oluşturulmuştur. Bu bölümde, veri setinin oluşturulma sürecine ilişkin yöntem detaylandırılmaktadır.

MiDeSeC: Veri seti, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı veri deposunda mevcut olan ve invaziv meme karsinom tanısıyla ameliyat (eksizyonel biyopsi, lumpektomi veya mastektomi) geçiren 25 anonim vakadan elde edilen H&E meme dokusu slaytları kullanılarak derlenmiştir. Örnekler daha önce rutin tanı prosedürüyle %10 tamponlu formalin ile sabitlenmiş, parafin bloklara gömülmüş, 4 mikrometre kalınlığında kesilmiş ve H&E ile boyanmıştır. Seçilen cam slaytlar, TSG'leri elde etmek için 3D HISTECH Panoramic Scanner P250 flash III tarayıcıyla taranmıştır. Taranan görüntüler üzerinde yapılan işlemler Şekil 3.3'de sunmaktadır.



Şekil 3.3 MiDeSeC veri seti oluşturma aşamaları

Stromal bileşen veya iyi huylu meme dokusu bu çalışmaya dahil edilmediğinden, bir patoloğ her slaytta tümör alanlarını işaretlemiştir. Temsili invaziv tümör alanları, iyi fiksasyon, yüksek hücresel ve nekroz olmayan şekilde seçilmiştir. Seçilen tümör alanlarındaki kesin tipik ve atipik mitozlar patoloğ tarafından işaretlenmiştir.

Taranan görüntünün boyutu çok yüksek olduğu için işaretlenmiş bölgelerden, RGB 8 bit formatındaki TIFF görüntülerinden 1024×1024 piksellik görüntü yamaları çıkarılmıştır. Elde edilen yamalardaki kesin tipik ve atipik mitozlar, patoloji alanında TSG'lerin görselleştirilmesi, analizi ve açıklanması için araçlar sağlayan QuPath yazılımı kullanılarak manuel olarak tek tek işaretlenmiştir. Uzman patoloj, yamalardaki işaretlenmiş olan kesin tipik ve atipik mitozları inceleyerek, eksik veya hatalı olanları düzeltmiştir. İşaretlenmiş kesin tipik ve atipik mitozların görüntüdeki koordinat bilgileri .CSV dosyasına yazılmıştır. Sonuç olarak, 50 adet 1024×1024 piksellik görüntüden oluşan kesin tipik ve atipik mitoz işaretlenmeleri olan bir veri seti tamamlanmıştır. Elde edilen veri seti; 35 görüntü eğitim, 15 görüntü test olacak üzere ayrılmıştır.

Mevcut histopatoloji görüntü veri setleri, mitoz analizi ve meme kanseri tespitine yönelik araştırmalarda temel bir kaynak oluştursa da çeşitli metodolojik ve yapısal eksiklikler barındırmaktadır. Öncelikle, birçok veri setinin sınırlı örnek sayısına sahip olması, mitoz gibi nadir görülen hücreyel olayların yeterli düzeyde temsil edilmesini engelleyerek derin öğrenme tabanlı modellerin genelleme yeteneğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca, farklı renk protokollerinden, tarayıcı sistemlerinden veya laboratuvar ortamlarından elde edilmiş örneklerin yetersizliğı, model performansının klinik varyasyonlara karşı duyarlılığını artırmaktadır. Anotasyonların genellikle az sayıda uzman tarafından işaretlemeler yapılması, morfolojik doğruluğı ve segmentasyon tabanlı analizlerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu tez çalışmasında, mevcut veri setlerinin yetersizliklerini gidermek amacıyla MiDeSeC veri seti oluşturulmuştur.

3.2 Önişleme

Dijital bir görüntüyü analiz etmeden önce gerçekteştirilen temel adım, görüntü önişleme olarak bilinir. Tıbbi görüntülerde, önişleme, özellik çıkarma, segmentasyon, çakıştırma ve sınıflandırma gibi genelleşitirilmiş analiz yöntemlerinin uygulandığı klinik uygulamada önemli bir araçtır (Ganapathy vd. 2018). Dijital formatta çok sayıda çeşitli radyolojik ve patolojik görüntü, gelişmiş görüntü alma cihazlarına sahip hastaneler ve tıp merkezleri tarafından üretilmektedir (Cockcroft vd. 2014). Önişleme, görüntü algılama sırasında ortaya çıkan gürültü, bulanıklık veya ölçeklendirme gibi temel sorunları dijital

görüntülerden kaldırmak için kullanılır, böylece giriş görüntüsü işleme için daha uygun olabilir ve görüntü analiz prosedürleri uygulanırken uygun sonuçlar sağlayabilir. Bazen, önışlemede kullanılan prosedürlere benzer işlem sonrası görüntü işleme prosedürleri, sonuçların kalitesini artırmak için çıktı görüntüsüne uygulanır. Tıbbi görüntülerin analizi ve tanısı modern tıbbın önemli kavramıdır (Meghji vd. 2019). Görüntüleri manuel olarak analiz etmek oldukça zor olduğundan, hastalıkların etkin tanısı için bilgisayar tabanlı prosedürler geliştirilmiştir. Düşük seviyeli tıbbi görüntü işleme, önışleme, gürültü azaltma, segmentasyon ve benzeri gibi çeşitli adımları temsil etmektedir (Lu vd. 2016). Üst düzey tıbbi görüntü işleme de tanıma, sınıflandırma, temsil çıkarma ve benzeri çeşitli adımları temsil eder. Düşük seviyeli işlemede çıktı görüntüleri görüntülerdir; ancak üst düzey işlemede çıktı görüntüleri girdi görüntülerinin alt parçalarıdır. Etkin bilgisayar tabanlı prosedürler geliştirilmiş olsa da bu yöntemler gürültü varlığında zayıf performans göstermektedir ve bu da ele alınması gereken bir konudur (Lu vd. 2021). Doğru analiz yapılabilmesi için veri seti daha az hatalı olmalıdır. Önışlemedeki üç ana adım aşağıdaki gibidir:

- Yeniden boyutlandırma
- Gürültü giderme
- Renk normalize etme / standardizasyon

Görüntü kalitesi ve tekdüzelik gürültü nedeniyle bozulur. Bu sorunun üstesinden gelmek ve görüntü kalitesini artırmak için gürültü giderme ve görüntü iyileştirme gibi görüntü önışleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Gürültünün giderilmesi önemli bir adımdır çünkü gürültünün yanı sıra önemli bilgilerin de kaybolma ihtimali vardır (Allam vd. 2019). Yararlı ve etkili bir gürültü azaltma yaklaşımı, birçok temel özelliği korurken mümkün olduğu kadar çok gürültüyü ortadan kaldırmalıdır. Görüntülerin gürültüsünü gidermek için medyan filtre kullanılabilir. Görüntü iyileştirme teknikleri kontrastı artırır ve görüntüleri segmentasyon gibi ek işlemler için kabul edilebilir hale getirir. Meme kanseri alan tespiti ve sınıflandırması için etkili bir önışleme tekniğidir (Jonuzaj vd. 2018). Bu teknik, görüntüdeki kanser alanlarını daha belirgin hale getirerek, derin öğrenme tekniklerinin performansını iyileştirmeye yardımcı olur. Meme kanseri alan

tespiti ve mitoz tespiti için önişleme için kullandığımız yöntemler bu bölüm de değerlendirilmiştir:

Macenko: Önişleme aşamasında, mevcut renklere göre her görüntü için renk vektörlerini belirleyen Macenko renk normalizasyon tekniğini uyguluyoruz. Optik Yoğunluk (OD) değeri 0 olan bir piksel ışık emiliminin olmadığını gösterir. Teknik daha sonra β 'nin optimal eşik değerini bulmak için bir mekanizma kullanır. Son olarak, OD dönüştürülmüş pikselleri jeodezik yöne yansıtarak renk vektörlerinin uç noktalarını belirler. Macenko'nun histopatoloji görüntülerine yaygın olarak uygulanmasının nedeni, renk varyasyonlarını azaltması, özellik tutarlılığını artırması ve model sağlamlığını yükseltmesidir.

Renk vektörü, bir görüntüdeki renkleri temsil eden bir vektördür. Bu vektör, görüntüdeki her bir piksel için hesaplanır ve pikseldeki renklerin bir özetini sağlar. Optik yoğunluk (OD), bir maddenin ışığı ne kadar absorbe ettiğinin ölçüsüdür. OD değeri 0, ışığın tamamen iletilmediğini ve hiç emilmediğini gösterir. Renk vektörü ile OD arasındaki ilişki, renk vektörünün bileşenlerinin OD'ye göre nasıl değiştiğine bağlıdır. Genel olarak, renk vektörünün bileşenleri, OD değeri arttıkça artar. Bu, renk vektörünün, bir görüntüdeki renklerin OD ile nasıl değiştiğini temsil ettiğini gösterir. Önerilen yöntemde, renk vektörleri, görüntülerdeki renk farklılıklarını gidermek için kullanılır. Bu, görüntülerdeki renklerin daha tutarlı hale gelmesini sağlar. OD dönüştürülmüş piksellerin jeodezik yöne yansıtılması, renk vektörlerinin uç noktalarını belirlemek için kullanılır. Bu, vektörlerinin özelliklerini daha iyi anlamamızı sağlar.

Ayrıca renk alanını, renk tonu ve doygunluk bilgilerini Macenko renk uzayının kontrast bilgisiyle birleştirerek, görüntünün genel kalitesini iyileştirmeyi sağladık. HSL renk uzayı, Hue (renk tonu), Saturation (doygunluk) ve Lightness (parlaklık) olmak üzere üç bileşen kullanır. Hue, rengin temel tonu veya renginin adıdır. Saturation, rengin doygunluğunu veya parlaklığını belirtir. Lightness, rengin parlaklık seviyesini belirtir.

Kendiliğinden Denetimli Öğrenme Renk Normalizasyonu: PCA (Maćkiewicz ve Ratajczak 1993) tabanlı renk transferi yöntemi ile RGB görüntüler LAB renk uzayına

dönüştürülüp PCA uygulanarak test görüntüsünün renk dağılımı referans görüntüye uyarlanır ve ardından tekrar RGB'ye çevrilir. Bu yöntem, renk farklılıklarını azaltarak renk normalizasyonu sağlar. Renk normalizasyonu, klasik analizlerin yanı sıra Balestrierio vd. (2023) tarafından önerilen kendiliğinden denetimli öğrenme (SSL) yöntemleri için de önemlidir; çünkü SimCLR, MoCo ve BYOL gibi SSL yöntemleri renk varyasyonlarından olumsuz etkilenmektedir. Önerilen SSL yaklaşımı ise, SimCLR, Chen vd. (2020) tarafından önerilen yöntem olarak, renk ve ışık değişimlerine dayanıklı, semantik olarak anlamlı temsiller öğrenir. Model, aynı görüntünün farklı renk varyasyonlarını benzer sayarken, farklı görüntüleri ayırt etmeyi öğrenir. Böylece renk normalizasyon ihtiyaç azalır ve model veri içindeki anlamsal yapıyı daha iyi öğrenir.

Önerilen kendiliğinden denetimli öğrenme yöntemi, renk varyasyonlarına karşı dayanıklı ve semantik olarak anlamlı temsiller öğrenmek amacıyla SimCLR çerçevesine dayanmaktadır. Bu yaklaşım, veriler üzerinde, görüntülerin içerdiği yüksek seviyeli özellikleri öğrenmeyi hedefleyen kontrastı temsil öğrenimi paradigmasını kullanmaktadır. SimCLR mimarisi, modelin yalnızca görsel semantiği öğrenmesini sağlarken, yüzeysel farklılıkları (renk, parlaklık, kontrast vb.) göz ardı etmesini sağlayarak, özellikle histopatoloji görüntülerdeki renk değişkenliğinin olumsuz etkilerini azaltma potansiyeli sunmaktadır. Yöntem dört temel uygulama adımıyla yapılandırılmıştır. İlk aşamada, her bir giriş görüntüsüne çeşitli görüntü artırma (augmentation) teknikleri uygulanır. Bu artırmalar arasında parlaklık, kontrast, doygunluk ve renk tonu gibi bileşenlerin rastgele değiştirilmesi (color jittering), Gauss bulanıklığı, rastgele grileştirme (random grayscale) ve yatay çevirme (horizontal flip) gibi işlemler yer almaktadır. Amaç, aynı görüntüden içerik olarak benzer fakat renk ve ışık açısından farklı iki versiyon (positive pair) oluşturarak modelin renk değişimlerine karşı sağlam bir temsil öğrenmesini sağlamaktır. İkinci aşamada bu artırılmış görüntüler daha sonra derin özellik çıkarımı aşamasında, ResNet-50 ile işlenir. Bu ağın sınıflandırma katmanı kaldırılarak, modelden elde edilen çıktı; her görüntü için yüksek boyutlu, semantik olarak anlamlı bir öznitelik vektörü şeklinde değerlendirilir.

Üçüncü aşamada, elde edilen bu öznitelik vektörleri bir projeksiyon başlığı (projection head) olarak adlandırılan küçük birçok katmanlı algılayıcı (MLP) ağına aktarılır. Bu yapı,

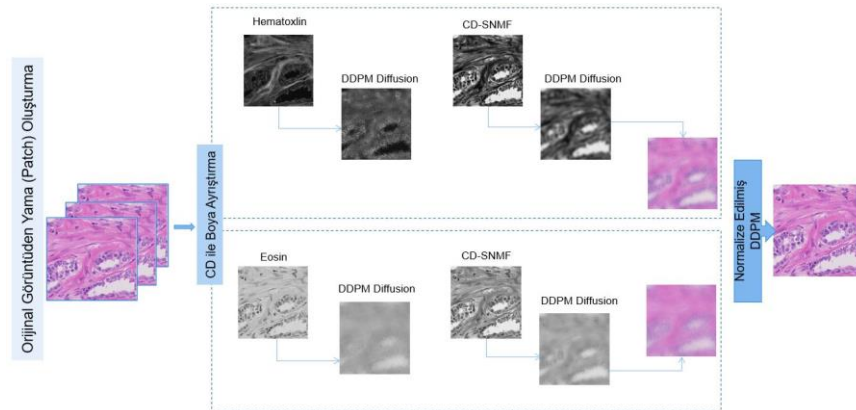
öznitelikleri daha düşük boyutlu bir projeksiyon uzayına indirger. Bu projeksiyon uzayı üzerinde, aynı görüntünün farklı veri artırmalar arasında benzerlik öğrenimi gerçekleştirilir. Bu süreçte kullanılan NT-Xent kayıp fonksiyonu, aynı görüntüye ait iki farklı görünümün vektörlerinin birbirine yakın olmasını; farklı görüntülerin ise uzak olmasını teşvik eder. Böylece, model semantik olarak tutarlı temsiller üretmeyi öğrenir. Renk, kontrast ve diğer yüzeysel değişkenlikler bu öğrenme sürecinde cezalandırılarak, yalnızca yapısal ve içerik temelli bilgi öne çıkarılır.

Son aşamada, SSL yoluyla eğitilen temel ağ, çeşitli ikincil görevlerde (aşağı akış görevleri) kullanılmak üzere sabitlenebilir ya da transfer öğrenme yoluyla ince ayar yapılmıştır. Bu bağlamda, elde edilen temsiller, renk normalizasyonuna gerek duyulmaksızın, sınıflandırma, segmentasyon ya da dereceleme gibi görevlerde başarıyla kullanılabilir. Ayrıca, modelin farklı laboratuvarlar, renk protokolleri ya da görüntüleme cihazlarından gelen veri çeşitliliğine karşı daha dayanıklı olması sağlanmış olur. Bu uygulama süreci, klasik renk normalizasyonu tekniklerinin aksine, veriyi dönüştürmeden öğrenme yaklaşımını benimsemektedir. Böylece, model yalnızca renk uyumu sağlamakla kalmayıp, bu varyasyonları temsil düzeyinde içselleştirerek doğrudan öğrenebilir hâle gelmektedir. Bu yönüyle SSL tabanlı yöntemler hem etiket gereksinimini azaltmakta hem de genellenebilirliği yüksek modeller geliştirme açısından önemli bir avantaj sunmaktadır.

Geliştirilmiş Renk Normalizasyonu: Renk ayrımı olmadan yapılan renk normalizasyonu genellikle görüntünün renk özelliklerinin doğrudan hedef bir standartla eşleştirilmesini içerir. Ancak, H&E histopatoloji görüntülerde, modelin aşırı değişkenliğini azaltmak için hematoksilin ve eozin bileşenleri ayrılır. Bu amaçla CD-SNMF (Renk Ayırıştırıcı Seyrek Olmayan Matris Çarpanlarına Ayırma) yöntemi kullanılır (Lee vd. 1999). SNMF, negatif olmayan matris çarpanlarına ayırmanın bir varyantı olup, faktörlerde seyrekliği zorlayarak görüntüleri az sayıda temel bileşene ve bunların aktivasyonlarına ayırmayı sağlar. Böylece histopatolojik görüntülerdeki renk vektörlerinin belirlenmesine yardımcı olur.

Renk dekonvolüsyonu ise hematoksinin veya diaminobenzidin gibi renk profillerini kullanarak renkli görüntülerden renkleri dijital olarak ayırır. Bu adım, çekirdekler veya pozitif renk yapıları gibi bileşenleri izole etmeye ve görüntü analizi görevleri (örneğin segmentasyon) için iyileştirmeye katkı sağlar. CD-SNMF, SNMF'nin negatif olmayan kısıtlamalarına çözüm getiren bir yöntemdir ve H&E görüntülerindeki renkleri ayırmak için uygulanır. Renk matrisi (W), gözlenen görüntüyü oluşturmak için karışan temel renkleri temsil eder ve her sütun bir boyayı veya renk kanalını karşılar. Aktivasyon matrisi (H) ise her pikseldeki renk miktarını gösterir.

Renk normalizasyonu için DDPM (Gürültü Giderici Difüzyon Olasılıksal Modeli) eğitilir. DDPM, veriye gürültü ekleyen ileri bir Markov zinciri ile gürültüyü gidererek veriyi yeniden oluşturan ters bir Markov zinciri kullanır. Böylece model, orijinal görüntüyü gürültüden adım adım yeniden oluşturmayı öğrenir (Ho vd. 2020). Bu model, hedef renk matrisini oluşturmak için eğitim veri setindeki görüntülerle eğitilir. 512×512 boyutunda görüntü yamaları hazırlanmış ve renk uzayı BGR'den RGB'ye dönüştürülmüştür. SNMF uygulanmadan önce renk dekonvolüsyon ile H&E bileşenleri OD değerlerine dönüştürülüp ayrılmıştır. Ardından CD-SNMF uygulanarak renk bileşenleri daha iyi izole edilmiştir. DDPM modeli, gürültülü görüntüyü temizleyerek renk normalizasyonu sağlar. Eğitim sırasında model, çeşitli renk özelliklerini öğrenir ve bu sayede yeni görüntülerin renk özelliklerini hedef matrisle uyumlu hale getirir. Bu süreç, görüntülerin renk kalitesini ve tutarlılığını artırır. Önerilen renk normalizasyon yöntemi Şekil 3.4'de sunmaktadır.



Şekil 3.4 Önerilen renk normalizasyon yöntemi

3.3 Mitoz Tespiti ve Sınıflandırması

Tez kapsamında mitoz tespiti için önerilen yöntemler sunulmaktadır. İlk yöntem mitoz tespitinden sonra, bulunan yanlış pozitif sonuçları ortadan kaldırabilmek için bulanık sınıflandırma yöntemleri kullanılmaktadır (Nemati vd. 2023a, Nemati vd. 2023b). Yapılan literatür incelemesi ile mitoz tespiti için U Net++ (Zhou vd. 2018), Mask R-CNN (He vd. 2017), YOLOv5 (Jocher vd. 2020), ve YOLOv8 (Glenn J. 2023) tercih edilmiştir. Bunun nedeni; uygulanabilirlikleri, anlaşılır olmaları ve ürettikleri sonuçların başarılı olmasıdır. Sınıflandırma yöntemleri olarak ise bulanık rastgele orman (FRF), bulanık k-en yakın komşu (FKNN) ve bulanık Min-Max (FMM) yöntemleri uygulanmıştır.

3.3.1 YOLO tabanlı mitoz tespiti ve bulanık mantık sınıflandırıcısı

Bu alt bölümde, mitoz tespiti için kullanılan yöntemler hakkında bilgi verilmektedir.

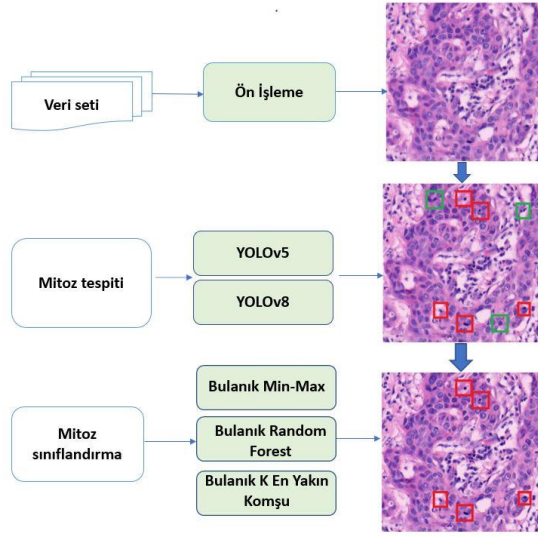
YOLOv5 (Jocher vd. 2020): YOLOv5, Ultralytics tarafından 2020 yılında geliştirilen ve nesne tespiti için kullanılan popüler bir derin öğrenme modelidir. Bu model, önceki YOLO sürümlerine kıyasla daha hızlı ve daha küçük olup, eğitim ve çıkarım süresi bakımından optimize edilmiştir. YOLOv5'in mimarisi; omurga, boyun ve baş olmak üzere üç ana bileşenden oluşur. Omurga kısmı CSPDarknet53 tabanlı olup, boyun kısmı PANet (path aggregation network) ve baş kısmı ise YOLO Head'den oluşur. Model, daha iyi performans ve doğruluk sağlamak amacıyla çeşitli veri artırma teknikleri ve optimizasyon yöntemleri kullanır.

YOLOv8 (Glenn vd. 2023): YOLOv8, Ultralytics tarafından geliştirilen ve 2022 yılında tanıtılan, YOLOv5'in daha da geliştirilmiş ve optimize edilmiş bir versiyonudur. Bu model, gelişmiş omurga ve boyun yapısı ile daha yüksek doğruluk ve daha düşük gecikme sağlar. YOLOv8, özellikle büyük ve karmaşık veri setlerinde üstün performans göstermeyi hedefleyen, transformer tabanlı bileşenler ve dikkat mekanizmaları ile donatılmıştır. Ayrıca, verimli bilgi işleme için daha iyi mimari ve optimizasyon teknikleri kullanır.

Mask R-CNN (He vd. 2017): Nesne tespiti ve görüntü segmentasyonu alanında öne çıkan bir derin öğrenme modelidir. Bu model, sadece nesnelere tanımlanarak kalmayıp, aynı zamanda her nesnenin piksel düzeyindeki detaylı segmentasyonu da gerçekleştirir. Mask R-CNN, bölgesel öneri ağı aracılığıyla görüntüdeki olası nesne bölgelerini belirler ve bunları ROI olarak adlandırır. Modelin kritik bileşenlerinden biri olan ROI piksel hizalamasını geliştirerek daha kesin segmentasyon sonuçları elde edilmesini sağlar. Her ROI için nesne sınıfı ve sınırlayıcı kutu tahmin edilirken, maske başlığı (mask head) adlı yapı, o bölgeye ait piksel bazlı maske oluşturmaktan sorumludur. Tüm bu özellikler Mask R-CNN'nin yüksek doğruluk ve esnek kullanım imkânı sunmasına olanak verir.

U-Net++ (Zhou vd. 2018): Orijinal U-Net mimarisinin geliştirilmiş bir versiyonudur ve semantik segmentasyon alanında daha yüksek doğruluk ve performans sağlar. Modelin temel yeniliği, farklı çözünürlük düzeylerindeki özellik haritalarını yoğun atlama bağlantılarıyla birleştirme yeteneğidir. Bu sayede, çeşitli seviyelerdeki özellikler daha etkili şekilde kullanılarak daha doğru segmentasyon sonuçları elde edilir. U-Net++'in derin ve karmaşık yapısı, karmaşık desen ve yapıları öğrenmesine olanak tanır. Esnek tasarımı sayesinde farklı veri setlerine ve segmentasyon problemlerine kolayca adapte olabilir; bu da modelin genelleme kapasitesini artırır ve tıbbi görüntüleme gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmasını sağlar. Ayrıca, U-Net++ verimli hesaplama yöntemleriyle büyük veri ve yüksek çözünürlüklü görüntüler üzerinde çalışırken hesaplama yükünü azaltır.

YOLOv5, YOLOv8 ve Mask R-CNN ile UNet++, mitozların tespit etmek için kullanılan üç farklı tespit yöntemidir. YOLOv5 ve YOLOv8, tek aşamalı nesne tespiti yöntemleridir, yani nesnelere tespit etmek için tek bir sinir ağı üzerinden geçiş yapmaktadır. Mask R-CNN ile UNet++, iki aşamalı bir nesne tespit yöntemidir, yani nesnelere tespit etmek için iki sinir ağı üzerinden geçiş yapmaktadır. YOLOv8, YOLOv5'ten daha doğru ve verimlidir, ancak Mask R-CNN ile UNet++, daha doğru ve daha ayrıntılı maskeler üretmektedir. Mitoz tespiti ve sınıflandırması için önerilen yöntemi Şekil 3.5'de sunmaktadır.



Şekil 3.5 Mitoz tespiti ve sınıflandırma için önerilen yöntem (Nemati vd. 2023)

İkinci yöntemde MobileNetv2 omurgasını kullanan DeepLabv3+ modeli uygulanmıştır. Derin öğrenmenin anlaşılabilmesi için LIME'e XAI modeline entegre edilmiştir.

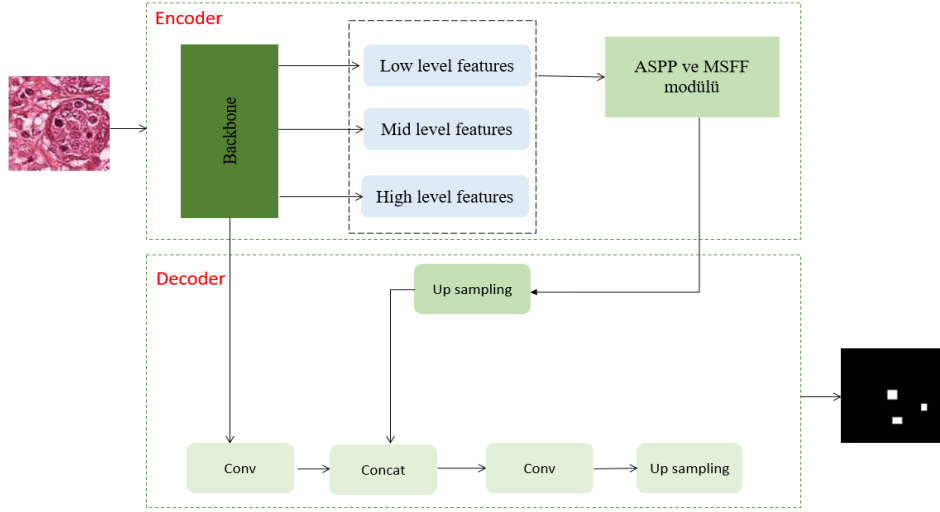
3.3.2 DeepLabv3+ ve MobileNetV2 ile mitoz tespiti

DeepLabv3+ (chen vd. 2018) semantik segmentasyon derin öğrenme modelleridir. İlk sürüm olan DeepLabv1, VGG16 tabanlıdır ve segmentasyon doğruluğunu artırmak için son tam bağlı ve bazı havuzlama katmanları çıkarılmış, buna ek olarak CRF (Koşullu Rastgele Alan) entegrasyonu ile daha yoğun özellik haritaları elde edilmiştir. Ancak çok ölçekli nesnelere algılamada yetersiz kalmıştır. Bu sorunu çözmek için DeepLabv2'de farklı genişleme oranlarına sahip delikli evrişimler kullanılarak ASPP (Atrous Mekânsal Piramit Havuzu) modülü tanıtılmış ve ResNet101 omurga ağı olarak tercih edilmiştir. DeepLabv3 ile ASPP daha da geliştirilmiş, ağ derinleştirilmiş ve CRF kaldırılmıştır. Ardından, DeepLabv3+ modeli tanıtılmış ve bu modele encoder-decoder yapısı eklenerek nesne sınırlarında segmentasyon hassaslaştırılmıştır. Encoder kısmı çok ölçekli bağlamsal bilgi toplarken, decoder kısmı düşük seviyeli özelliklerle birleştirilerek daha net segmentasyon sonuçları üretir. DeepLabv3+ yapısına eklenen MSFF (Çok Ölçekli Özellik Birleştirme) modülü, yüksek çözünürlüklü yerel özelliklerle düşük çözünürlüklü bağlamsal bilgileri birleştirilerek mitoz hücre sınırlarının daha iyi belirlenmesini sağlar. Bu modülde ayrıca kanal-mekânsal dikkat mekanizması ile önemli bölgeler vurgulanıp

gürültü bastırılır. Bu geliştirme segmentasyon doğruluğunu artırırken, modelin çalışma süresini de uzatmaktadır. Tez kapsamı çalışmada, DeepLabv3+'ın omurgası olarak optimize edilmiş, hafif ve verimli bir model olan MobileNetv2 kullanılmıştır. MobileNetv2, derin ayrık evrişim, lineer dar boğaz katmanları ve kısa yol bağlantıları ile düşük hesaplama maliyetiyle etkili özellik çıkarımı sağlar. Bu sayede, model hem yüksek doğruluk hem de işlem verimliliği sunar.

DeepLabv3+ modelin açıklanabilirliğini artırmak amacıyla, mitoz tespiti sonuçlarına süper piksel tabanlı açıklamalar getirmek için LIME yöntemi uygulanmıştır. İlk olarak, histopatoloji görüntüleri Quickshift algoritmasıyla süper piksellere ayrılarak mekânsal olarak tutarlı bölgeler elde edilir. Her süper piksel, piksel yoğunlukları değiştirilerek bozulur ve bu değişiklikler eğitilmiş modele verilerek tahminlerdeki farklılıklar gözlemlenir. Ardından, her süper pikselin nihai segmentasyon sonucuna katkısını değerlendirmek için yerel regresyon modeli oluşturulur. Sonuç olarak, modelin mitozları dikkate aldığı en önemli bölgeler orijinal görüntü üzerinde vurgulanarak görselleştirilir.

XAI (LIME): Açıklanabilir Yapay Zekâ (XAI), yapay zekâ modellerinin karar verme süreçlerini insanlar tarafından anlaşılır, şeffaf ve takip edilebilir hale getiren yöntem ve teknikler bütünüdür (Gunning, 2019). XAI'nin temel amacı, bir yapay zekâ modelinin nasıl ve neden belirli bir kararı verdiğini veya tahminde bulunduğunu açıklayabilmektir. Bu sayede araştırmacılar, doktorlar ve son kullanıcılar, modelin güvenilirliğini, doğruluğunu ve potansiyel hatalarını daha sağlıklı değerlendirme imkânı bulurlar. XAI yaklaşımları genel olarak iki kategoriye ayrılır: ante-hoc (önceden açıklama) ve post-hoc (sonradan açıklama) yöntemler. Ante-hoc yöntemlerde modelin yapısı doğrudan anlaşılabilir olacak şekilde tasarlanır (örneğin karar ağaçları, lineer modeller); buna karşılık post-hoc yöntemlerde, eğitilmiş siyah kutu modellerin çıktıları sonradan yorumlanır. LIME (Local Interpretable Model-agnostic Explanations) ve SHAP (SHapley Additive exPlanations), post-hoc yöntemlere örnek olarak verilebilir. Önerilen yöntem görsel olarak Şekil 3.6'de sunmaktadır.



Şekil 3.6 Mitoz tespiti için önerin DeepLabv3+ mimarisi (Nemati vd. 2025)

Tez kapsamında önerilen yöntem, orijinal DeepLabv3+ yapısının güçlü yönlerini korurken bazı yenilikçi iyileştirmelerle performans ve klinik uygulanabilirlik açısından daha üst düzey bir yapı ortaya koymaktadır. Orijinal mimari, Genişletilmiş (dilate edilmiş) uzamsal piramit havuzlama (ASPP) modülü ile çok ölçekli bağlamsal bilgiyi yakalayan ve encoder–decoder yapısıyla segmentasyon sınırlarını hassaslaştıran bir çerçeve sunarken, backbone olarak genellikle ResNet veya Xception gibi yüksek hesaplama maliyetine sahip derin ağları kullanmaktadır. Bu çalışmada ise, hesaplama verimliliğini artırmak amacıyla backbone yerine MobileNetv2 entegre edilmiş ve böylece eğitim ve çıkarım süresi önemli ölçüde kısaltılmıştır. Ayrıca, Multi-Scale Feature Fusion (MSFF) modülü ile yüksek ve düşük çözünürlüklü özelliklerin daha etkin bir biçimde bütünleştirilmesi sağlanarak mitoz hücrelerinin sınırları daha doğru şekilde belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, LIME entegrasyonu sayesinde modelin karar mekanizması görselleştirilebilir hale getirilmiş ve klinik yorumlanabilirlik artırılmıştır. Bu yenilikler, önerilen mimariyi hem performans hem de açıklanabilirlik açısından mevcut DeepLabv3+ tabanlı yaklaşımların ötesine taşıyan bir çözüm haline getirmiştir.

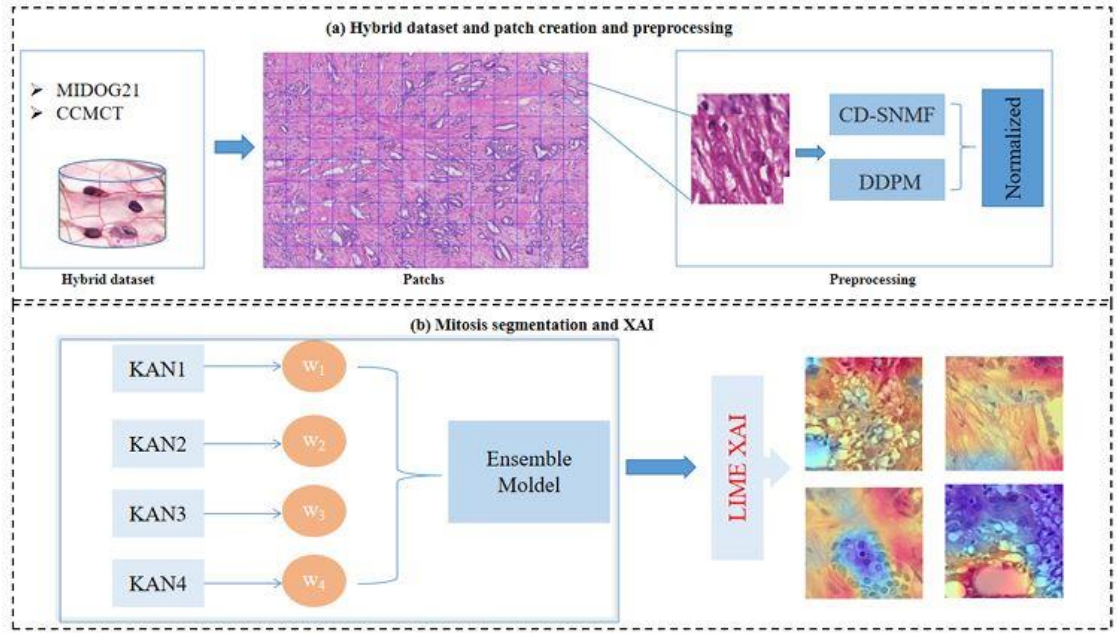
3.4 Mitoz Segmentasyonu

Mitoz segmentasyonu, hücresel bölünme evresinde olan hücrelerin histopatoloji görüntülerde otomatik olarak tespit edilmesi ve sınırlarının belirlenmesi sürecidir. Bu süreç, meme kanseri gibi kötü huylu derecelendirilmesinde kritik bir rol oynar.

Geleneksel yöntemler uzman patoloğun manuel incelemesine dayanırken, bu yöntem zaman alıcı, yoruma açık ve hataya eğilimlidir. Bu nedenle, derin öğrenme ve yapay zekâ tabanlı segmentasyon modelleri, daha hızlı ve güvenilir sonuçlar sunmak üzere geliştirilmiştir. Bu kapsamda ilk önerilen yöntem mitozları doğru şekilde ayrıştırılmasını ve açıklanabilirliğini sağlamak amacıyla Ensemble KANs ve XAI tabanlı bir yöntem önerilmektedir.

3.4.1 XAI destekli ensemble KANs

Kolmogorov–Arnold Ağları (KANs) (Liu vd. 2024), geleneksel yapay sinir ağlarının (MLP) yerine, ağırlıklar yerine spline tabanlı öğrenilebilir fonksiyonlar kullanan yeni nesil ağlardır. Bu ağlar, Kolmogorov–Arnold temsili teoremine dayanarak çok değişkenli fonksiyonları bir dizi tek değişkenli fonksiyon bileşimiyle ifade eder. KANs, daha az parametre ile karmaşık yapıları öğrenbilme kapasitesine sahiptir ve bu sayede hem hesaplama açısından verimlidir hem de yorumlanabilirliği yüksektir. Derin öğrenmede genellikle "kara kutu" olarak görülen modellerin aksine, KANs mimarisi karar alma sürecini daha şeffaf kılar. Mitoz segmentasyonunda, hüresel yapıların morfolojik çeşitliliği göz önüne alındığında KANs, yüksek doğruluk ve açıklanabilirlik sunan bir yaklaşımdır. Ensemble KANs yöntemi, farklı yapılandırmalara sahip birden fazla KANs modelinin çıktılarının birleştirilmesiyle oluşturulan ensemble öğrenme yaklaşımıdır. Önerilen yöntem dört farklı KANs modeli, farklı nöron katmanlarına göre tasarlanarak eğitilmiştir. Her model, mitoz morfolojisindeki farklı varyasyonları öğrenmeye yönelik optimize edilmiştir. Modellerin çıktıları, F1-Skorlarına dayalı ağırlıklı ortalama yöntemiyle birleştirilmiş ve bu sayede daha yüksek doğruluk, kararlılık ve genelleme başarısı elde edilmiştir. Önerilen yöntemin aşamalarını Şekil 3.7’de sunmaktadır.



Şekil 3.7 XAI destekli ensemble KANs yönteminin aşamaları (Samet vd. 2025)

KANs Katmanları: KANs mimarisi, birden fazla katmandan oluşur ve ilk katmanda spline fonksiyonları olan $\Phi^{(1)}(x_p)$, giriş özelliklerine uygulanır. Sonraki katmanlarda ise $\Phi_s^{(2)}(\cdot)$, $\Phi_r^{(3)}(\cdot)$ ve $\Phi_q^{(4)}(\cdot)$ fonksiyonları aracılığıyla özellikler ek dönüşümlerle daha da işlenir. Bu mimari, histopatoloji görüntülerdeki doğrusal olmayan (non-linear) yapıları modellemek amacıyla tasarlanmıştır. KAN'ın genel fonksiyon yapısı şu şekilde ifade edilir:

$$f(x) = \sum_{q=1}^{2n+1} \Phi_q \left(\sum_{p=1}^n \varphi_{q,p}(x_p) \right) \quad (3.1)$$

Burada $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ giriş vektörünü temsil eder ve $\varphi_{q,p}$ ve Φ_q , spline tabanlı aktivasyon fonksiyonlarıdır. İkinci ve üçüncü katmanlar için fonksiyon şu şekilde tanımlanır:

$$f(x) = \sum_{q=1}^{n_2} \Phi_q^{(3)} \left(\sum_{r=1}^{n_1} \Phi_r^2 \left(\sum_{p=1}^n \varphi_{r,p}^{(1)}(x_p) \right) \right) \quad (3.2)$$

$$f(x) = \sum_{q=1}^{n_3} \Phi_q^{(4)} \left(\sum_{r=1}^{n_2} \Phi_r^{(3)} \left(\sum_{r=1}^{n_1} \Phi_r^2 \left(\sum_{p=1}^n \varphi_{r,p}^{(1)}(x_p) \right) \right) \right) \quad (3.3)$$

Kolmogorov–Arnold teoremi, çok değişkenli fonksiyonların tek değişkenli fonksiyonların bileşimleri şeklinde temsil edilebileceğini belirtir. KANs ağı, L katmandan oluşan bir bileşim olarak tanımlanır:

$$\text{KAN}(x) = (\Phi_{L-1} \circ \Phi_{L-2} \circ \dots \circ \Phi_1 \circ \Phi_0)(x) \quad (3.4)$$

° işareti, fonksiyon bileşimini (composition) temsil eder. Φ_L İfadesi, l -inci katmandaki dönüşümleri gösterir.

Güçlü ve dayanıklı bir ensemble modeli oluşturmak amacıyla, renk, doku türleri ve hücrel özelliklerden etkilenen farklı desenleri yakalayabilmek için dört farklı KANs modeli tasarlanmıştır. Her bir model, gizli katmanlarda farklı sayıda nöron yapılandırmasıyla oluşturulmuştur:

KAN1: $n_1 = 32, n_2 = 64, n_3 = 128$ – dengeli bir performans için,

KAN2: $n_1 = 64, n_2 = 128, n_3 = 256$ – karmaşık özellikleri öğrenmek için,

KAN3: $n_1 = 16, n_2 = 32, n_3 = 64$ – hızlı eğitim ve düşük aşırı öğrenme riski için,

KAN4: $n_1 = 48, n_2 = 96, n_3 = 192$ – dengeli kapasite ve genelleme yeteneği için.

Nöron sayılarına (n_1, n_2, n_3) bağlı olarak modelin kapasitesi, genelleme gücü ve aşırı öğrenme riski değişkenlik göstermektedir. Daha yüksek değerler modelin öğrenme kapasitesini artırırken, daha düşük değerler eğitim süresini kısaltmakta ve genelleme yeteneğini geliştirmektedir. KANs, MLP ve CNN gibi geleneksel modellere kıyasla daha az parametre içerdiğinden aşırı öğrenme riskini azaltırken, morfolojik detayları etkili bir şekilde yakalayabilmektedir. Doğrusal ağırlıklar yerine parametrik spline fonksiyonlarının kullanılması sayesinde KANs, sınırlı işaretlenme ile bile yüksek doğrulukta ve verimli bir şekilde eğitilebilmekte; bu da onları mitoz tespiti için ideal hale getirmektedir.

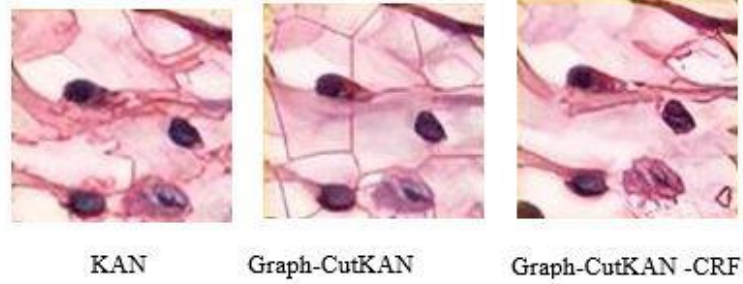
XAI destekli Ensemble KANs yöntemi, Kolmogorov–Arnold temsili ile çok değişkenli histopatoloji verilerini tek değişkenli spline fonksiyonların bileşimi olarak modelleyerek yüksek doğruluk ve açıklanabilirlik sunmaktadır. Farklı nöron yapılandırmalarına sahip dört KANs modelinin ensemble olarak kullanılması, mitoz morfolojisindeki çeşitlilikleri etkin şekilde yakalamayı sağlamış ve hem genelleme başarısını hem de kararlılığı artırmıştır. Parametrik spline tabanlı yapı sayesinde model, sınırlı veri ile verimli şekilde eğitilebilmekte ve aşırı öğrenme riskini azaltmaktadır; bu da Ensemble KANs’i mitoz segmentasyonu için güçlü ve güvenilir bir yöntem haline getirmektedir.

Tez kapsamında mitoz segmentasyonu için önerilen ikinci yöntem GCB-Seg yöntemi ile görüntüler süper piksel bölgelere ayrılmış, bölge bitişiklik grafiği oluşturularak mitozların bulunduğu bölgeler belirlenmiştir. Daha sonra CRF kullanılarak segmentasyon sınırları hassaslaştırılmış ve pikseller arası ilişkiler modellenmiştir. Bu yöntem, mitozların ince yapısal farklılıklarını daha doğru şekilde tespit etmeyi sağlamaktadır.

Grafik kesim tabanlı segmentasyon: GCB-Seg, mitoz segmentasyonu için grafik tabanlı bir yaklaşım için kullanılmıştır. İlk olarak, görüntü Basit Doğrusal Yinelemeli Kümeleme (SLIC) algoritması kullanılarak süper piksel bölümlerine ayrılır. Bu adım, görüntüdeki piksellerin benzer özelliklerine dayalı olarak bölgelere ayrılmasını sağlar. Daha sonra, Bölge Bitişiklik Grafiği oluşturularak bu süper pikseller arasındaki ilişkiler grafik yapısında ifade edilir. Grafik tabanlı normalleştirilmiş kesme algoritması ile mitozların bulunduğu bölgeler ayrılır. Grafik kesme algoritmasının temel avantajı, görüntüdeki pikseller arasındaki sınırları daha net bir şekilde belirleyebilmesi ve bölge tabanlı ilişkileri modelleyebilmesidir. Bu, özellikle mitozların ince yapısal farklılıklara sahip bölgelerin ayrımında kritik önem taşır.

Koşullu Rastgele Alanlar (CRF): CRF, özellikle segmentasyon sınırlarının iyileştirilmesi için kullanılan bir yöntemdir. GCB-Seg çıktıları, mitozların genel yerini belirlerken, bu sınırlar genellikle kaba olabilir. CRF, yerel bağımlılıkları ve pikseller arası ilişkileri modelleyerek, segmentasyon sınırlarını daha hassas hale getirir. CRF, tekli ve çiftli potansiyelleri kullanarak segmentasyon doğruluğunu artırır. Tekli potansiyel, her pikselin etiketine göre bir olasılık modeli sunarken, çiftli potansiyel komşu piksellerin

uyumunu modelleyerek pürüzsüz sınırlar oluşturur. Önerilen yöntem çıktılarını Şekil 3.8’de sunmaktadır.



Şekil 3.8 Önerilen yöntem çıktıları

Önerilen yöntem, GCB-Seg ve CRF kombinasyonu ile mitoz segmentasyonunda yüksek doğruluk sağlamaktadır. GCB-Seg, süper piksel ve grafik tabanlı kesim yaklaşımı ile mitozların bulunduğu bölgeleri etkin şekilde belirlerken, CRF segmentasyon sınırlarını hassaslaştırarak pikseller arası ilişkileri dikkate alır. Bu birleşim, özellikle ince yapısal farklılıklara sahip mitozların doğru tespit edilmesinde avantaj sağlar ve segmentasyon kalitesini artırır.

3.5 Kanserli Alan Tespiti

Kanseri alanı tespiti, histopatoloji görüntülerde kanserli alanları otomatik olarak belirlenmesini amaçlayan kritik bir adımdır. Bu işlem, tümörün yayılımını, derecesini ve sınırlarını belirlemede önemli rol oynar. Geleneksel yöntemler uzman patoloji yorumuna dayanırken, günümüzde derin öğrenme tabanlı modeller bu süreci otomatikleştirmekte ve doğruluğu artırmaktadır. Tez kapsamında ilk yöntem, kanserli alan tespiti için Mask R-CNN ve YOLOv5 modelleri kullanılarak tespit edilmesi ve sınıflandırılma modellerine dayanmaktadır. İkinci yöntemde ise mitozlar HR-YOLOv8 modeli ile tespit edilmiş, ardından MST algoritması kullanılarak kanseri alanı belirlenmiştir.

3.5.1 YOLOv5 ve Mask R-CNN ile kanserli alan tespiti

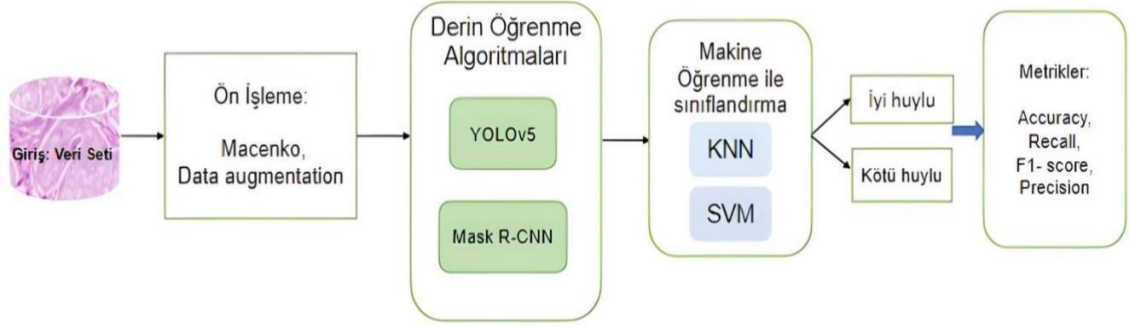
Kanser tanısında derin öğrenme modellerinin hızla ilerlemesi ile kanser sınıflandırmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak mevcut çalışmalarda kanser tanısında istenilen doğruluk ve güvenilirlik düzeyine ulaşılamamıştır. Bu nedenle alanda daha etkili araştırmalara olan ihtiyaç artmıştır. Derin öğrenme yöntemleri meme kanser alan tespiti kapsamında iyi huylu ve kötü huylu alanları başarılı bir şekilde sınıflandırmaktadır.

Çalışmanın başlangıcında, meme kanseri alanlarını içeren veri setleri seçilmiştir. Bu veri setleri üzerinde ön işleme adımı için Macenko uygun görülmüş ve görüntüler standartlaştırma, boyutlandırma ve kontrast düzeltme gibi işlemlerden geçirilmiştir. Macenko görüntü gürültüsünü azaltmak ve görüntü kontrastını iyileştirmek için kullanılan bir tekniktir. Veri artırma metodu, mevcut veri setini genişletmek veya verilere daha fazla varyasyon eklemek için kullanılan bir tekniktir. Ön işleme sonrasında, derin öğrenme teknikleri uygulanarak kanser alanları tespit edilmiştir. Mask R-CNN, YOLOv5 görüntüler üzerinde kanser alanını belirlemek için eğitilmiştir. Kanser alanı belirlendikten sonra, bu alanların iyi huylu veya kötü huylu olduğunu sınıflandırmak için makine öğrenimi yöntemleri tercih edilmiştir. DVM ve K-En Yakın Komşular (KNN) sınıflandırıcıları, özellik çıkarma ve öznitelik vektörleri üzerinde eğitilmiştir. Önerilen yöntemin performansı BreCaHAD ve BreakHis veri setleri üzerinde doğrulanmıştır. Kanser alanı tespiti sonrası sınıflandırma algoritmaları çalışmamızda uygulanmıştır. Sınıflandırma algoritmalar DVM ve KNN olarak uygulanmıştır.

Destek Vektör Makinaları (DVM): kanser bölgelerini iyi huylu ve kötü huylu olarak sınıflandırmak için kullanılan makine öğrenme sınıflandırma algoritmasıdır. DVM, sınıflandırma ve regresyon için bir dizi denetimli öğrenme yöntemidir. Temel olarak DVM, verilere fazla uyum sağlamaktan otomatik olarak kaçınırken tahmin doğruluğunu optimize etmek için ML teorisini kullanan sınıflandırma ve regresyona yönelik bir tahmin tekniğidir ve görüntü işlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. DVM her türlü veriyi sınıflandırmak için kullanılır. Sınıflandırma için hem doğrusal hem de doğrusal olmayan modelleri destekler. Her örnek n boyutlu alanda bir nokta olarak kabul edilir. DVM,

farklı sınıflara ait noktaları ayıran maksimum marj hiper düzlemini bulur. Nokta kümelerini ayırabilen birçok hiper düzlem olabilir ancak amaç, destek vektörleri arasında maksimuma sahip olan hiper düzlemi seçmektir. Destek vektörleri, marjinal hiper düzlemde yer alan her bir sınıfa ait noktalardır. DVM, yüksek boyutlu bir özellik alanında doğrusal bir fonksiyon kullanan varsayımsal bir alan olarak tanımlanabilir. Sinir ağlarının kullanımının daha kolay olduğuna inanılsa da DVM veri sınıflandırma için yararlı bir tekniktir. Ancak bazen sinir ağlarından elde edilen sonuçlar tatmin edici olmamaktadır. Sınıflandırma görevleri genellikle bazı veri örneklerini içeren eğitim ve test veri setlerini içerir. Eğitim veri setindeki her örnek bir hedef değer ve birden fazla özellik içerir. DVM'nin amacı, test setindeki veri örnekleri için hedef değeri yalnızca niteliklerle tahmin eden bir model üretmektir. DVM'deki sınıflandırma, bilinen bir etiketin sistemin doğru çalışıp çalışmadığını belirtmeye yardımcı olduğu denetimli öğrenmeye bir örnektir. Bu bilgi sistemin doğruluğunun doğrulanmasına veya doğru şekilde çalışmayı öğrenmesine yardımcı olur.

K-En Yakın Komşu (KNN): KNN hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerini çözmek için kullanılabilir. Yöntem basit bir prensibe dayanmaktadır. Bir test örneğini sınıflandırırken, test örneğinin sınıfı, öncelikle eğitim veri seti taranması ve o test örneğine en çok benzeyen eğitim örneğinin bulunması ve bu örneğin sınıfına oy verilmesi yoluyla belirlenir. İstenilen çıktı, test örneğinin her bir sınıfa karşılık gelme olasılığı şeklinde ise, farklı sınıflardaki örneklerin sayısının örnekler arasındaki dağılımı gözlemlenerek tahmin edilebilir. KNN sınıflandırıcısı, kanser alanlarını iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırmak için kullanılan klasik bir makine öğrenme yöntemidir. Bu yöntem, bir veri noktasının etiketini belirlemek için çevresindeki KNN etiketlerini kullanır. Kanser alanlarını belirlemek için önceki aşamalarda tespit edilmiş ve izole edilmiş olan bölgeler kullanılır. Bu bölgeler, görüntü üzerindeki özellikleri temsil eden öznitelik vektörleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, her bir alan iyi huylu veya kötü huylu olarak etiketlenmiştir. KNN sınıflandırıcısı için kullanılacak öznitelik vektörleri, kanser bölgelerini iyi veya kötü huylu olarak ayırt etmek için anlamlı bilgiler içermelidir. Öznitelik çıkarma adımı, bu vektörler görüntüler üzerinden elde edilir. Veri setleri üzerinde önerilen yöntem Şekil 3.9'de özetlemektedir.



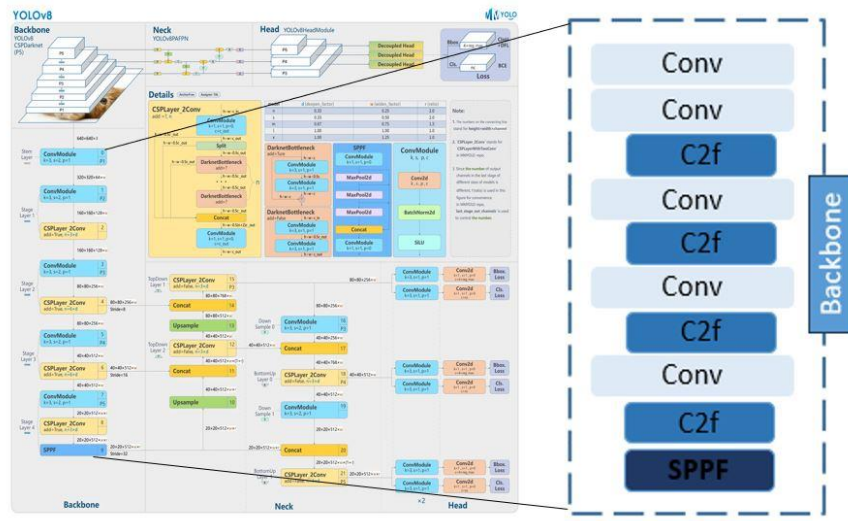
Şekil 3.9 Kanseri alanın tespiti için önerilen yöntem

3.5.2 HR-YOLOv8 ve MST algoritması ile kanseri alanın tespiti

Tez kapsamında kanseri alan tespiti için önerilen yöntem kapsamında öncelikle YOLOv8 ve HRNet modelleri tanıtılmaktadır. Ardından, mitoz tespiti için önerilen mimari açıklanmaktadır. Mitoz tespiti gerçekleştirildikten sonra, bir sonraki adımda bu mitozlarla ilişkili kanserli alanın belirlenmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla, kanserli alanların sınırlarını doğru şekilde belirlemek için MST algoritması kullanılmaktadır. Bu modellerin entegrasyonu sayesinde, önerilen yaklaşım meme kanseri tanısında doğruluk ve güvenilirliği artırmayı amaçlamakta; böylece daha etkili tedavi planlaması ve hasta sonuçları sağlanabilmektedir.

YOLOv8: Mitoz tespiti aşamasında kullanılan YOLOv8, tek aşamalı nesne tespit mimarilerinden biridir ve üç ana bileşenden oluşur: backbone (omurga), neck (ara katman) ve head (çıkartma katmanı). Şekil 3.10'nin sol tarafında, YOLOv8'in omurga yapısının temel bileşenleri gösterilmektedir. Nesne tespitinde omurga, genellikle giriş görüntülerinden yüksek düzeyde özellikler çıkarmak için özelleştirilmiş bir ağdır. Bu süreçte, görüntülerin uzamsal çözünürlüğü azaltılırken, kanal sayısı artırılarak özellik çözünürlüğü yükseltilir. Omurga performansını artırmak için çoğunlukla artık (residual) ve sıkışık (dense) bloklar kullanılmaktadır. YOLOv8'in öz nitelik çıkarımı yapan omurga yapısı tekrar eden bir desen izler. Evrişim katmanları, giriş görüntülerinin ilk işlenmesini gerçekleştirerek temel özellikleri çıkarır. C2F blokları, farklı katmanlardan gelen özellikleri birleştirerek temsili daha da güçlendirir. Omurganın sonunda yer alan SPPF

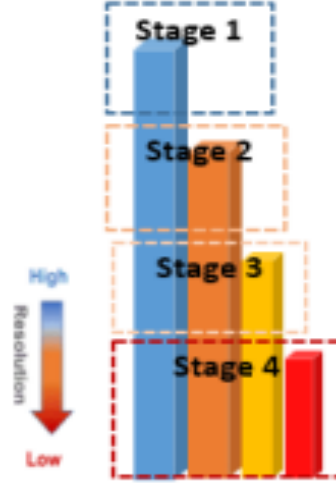
(Spatial Pyramid Pooling-Fast) bloğu ise farklı ölçeklerde özellik havuzlama işlemi yaparak ağır çeşitli boyutlardaki nesnelere daha etkili şekilde tanınmasını sağlar. YOLOv8, temel tasarımında ön tanımlı kutular (anchor boxes) mekanizmasını kullanmaya devam eder. Önceki sürümlerinde olduğu gibi zaman içinde verimlilik ve doğruluk açısından çeşitli geliştirmelere uğramış olsa da çekirdek mimarisinde ön tanımlı kutular yapısı korunmuştur. Bu kutular, farklı ölçek ve en-boy oranlarındaki nesnelere sınırlarını tahmin etmede önemli rol oynar ve YOLO mimarisinin karakteristik bir özelliğidir. YOLOv8 mimarisi ve omurga kısmı Şekil 3.10'de sunulmaktadır.



Şekil 3.10 YOLOv8 mimarisi ve omurgası (Glenn vd. 2023)

HRNet: Çok çözünürlüklü yapısı ve yüksek-düşük çözünürlüklü alt ağlar arasında verimli bilgi aktarımı ile bilinen bir mimardır. Bu model, mitoz tespiti için yüksek çözünürlüklü detayları etkin şekilde koruyabildiği için tercih edilmektedir. Geleneksel CNN aksine, HRNet işlem sırasında çözünürlük kaybı yaşamaz; bunun yerine, yüksek çözünürlüklü özel bir alt ağı ile ayrıntılı bilgileri tüm ağ boyunca tutar. HRNet'in en güçlü yönü, bu yüksek çözünürlüklü alt ağı sayesinde ince detayların bozulmadan korunmasıdır. Bu durum, mitoz gibi küçük nesnelere doğru şekilde tespit edilmesini sağlar. Düşük çözünürlüklü alt ağlar, mitoz tespiti için gerekli olan bu yüksek çözünürlüklü detaylara erişebilir. Ağın çıkışındaki yüksek çözünürlüklü evrişim katmanları, ilgili anahtar noktaların hassas şekilde lokalize edilmesine olanak tanır.

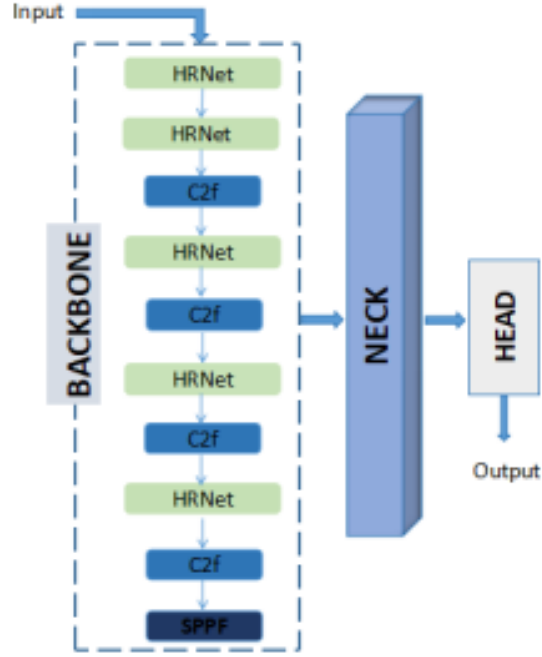
Böylece model, hem nesne sınıfına ilişkin yüksek düzeyde semantik bilgiyi hem de konumlandırma için gerekli ince detayları aynı anda yakalayabilir (Wang vd. 2020). HR-Net mimarisi Şekil 3.11’de sunmaktadır.



Şekil 3.11 HR-Net mimarisi (Wang vd. 2020)

Önerilen HR-YOLOv8 Modeli: Bu çalışmada, mitoz tespiti amacıyla geliştirilen HR-YOLOv8 modeli, YOLOv8’in nesne tespitindeki yüksek performansını, HRNet’in çok çözünürlüklü özellik çıkarım yeteneğiyle birleştirerek daha hassas ve güvenilir sonuçlar sunmayı hedeflemektedir. Modelin temel yaklaşımı, küçük boyutlu ve yapısal olarak karmaşık olan mitozları yüksek doğrulukla tanımlayabilen bir mimari tasarlamaktır. YOLOv8, Temel ağ – Ara katman – Çıkış katmanı (backbone–neck–head) yapısına sahip, hızlı ve tek-aşamalı çalışan bir nesne tespit modelidir. Bu çalışmada YOLOv8’in omurga katmanları (özellik çıkarıcı) HRNet ile değiştirilmiştir. HRNet, yüksek ve düşük çözünürlüklü özellik haritalarını paralel olarak işleyebilen yapısıyla, ağ boyunca detaylı uzamsal bilgileri kaybetmeden korur. Bu sayede, özellikle mitoz gibi küçük ve ayırt edilmesi güç yapılar daha etkili bir şekilde tespit edilebilir. HR-YOLOv8 modeli hem yüksek seviyeli semantik özellikleri hem de ince morfolojik detayları aynı anda işleyerek güçlü bir temsil yeteneği ortaya koyar. Modelin eğitimi sırasında, üç ana bileşenden oluşan bir kayıp fonksiyonu kullanılmıştır: sınıflar arasındaki dengesizliği azaltmak ve zor örnekleri öğrenmek için Focal Loss, sınır kutularının nesnelere olan örtüşmesini hassaslaştırmak için CIoU Loss ve modelin bir bölgede nesne bulunup bulunmadığını

doğru tahmin etmesini sağlamak amacıyla Objectness Loss. HR-YOLOv8, yüksek çözünürlüklü bilgiler ile düşük çözünürlüklü bağlamsal verileri birleştirerek, küçük mitozların doğru şekilde sınıflandırılması ve lokalize edilmesini mümkün kılar. Önerilen HR-YOLOv8 mimarisini Şekil 3.12’de sunmaktadır.



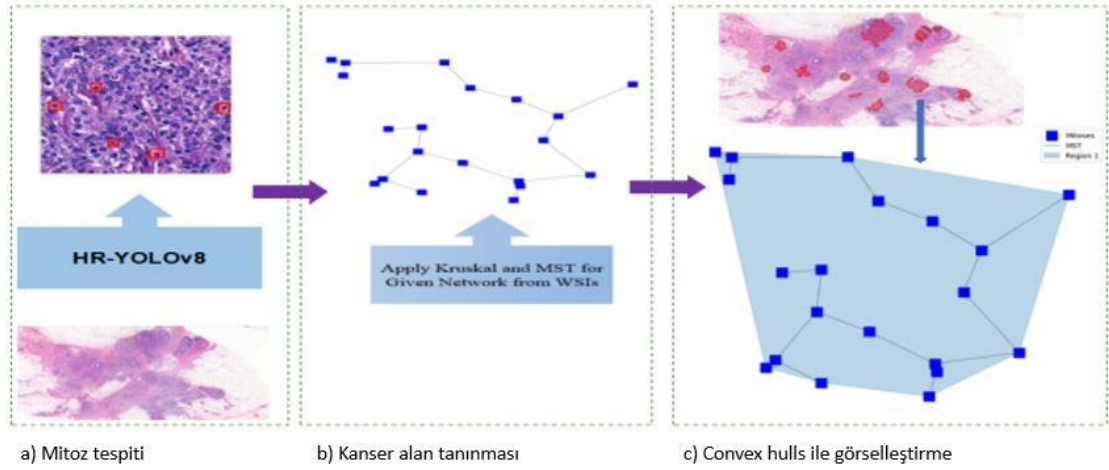
Şekil 3.12 Önerilen HR-YOLOv8 mimarisini

Sonışleme: Model, giriş görüntüsünden mitoz içerebilecek aday sınırlayıcı kutu (bounding box) üretir ve her kutuya, o bölgede mitoz bulunma olasılığını gösteren bir güven skoru atar. Her kutu, sol üst (x_{min} , y_{min}) ve sağ alt (x_{max} , y_{max}) koordinatlarıyla tanımlanır. Yüksek güven skoru, mitoz varlığı ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir. Maksimum olmayan bastırma (Non-Maximum Suppression (NMS)) adı verilen işlem, yani aynı mitozu birden fazla algılayan örtüşen kutuları eleyerek yalnızca en doğru olanı bırakır. Bu işlemde, IoU metriği kullanılarak kutular arası örtüşme değerlendirilir; belirli bir eşik değerini (genellikle 0.3–0.5) aşan kutular bastırılır. Böylece, tekrar eden tespitler azaltılır ve genel doğruluk artırılır.

Kanserli Alan Tespiti: Minimum Örtücü Ağaç (MST) algoritması, grafik tabanlı bir yaklaşımdır. Bu algoritmanın temel amacı, bir grafiğin tüm düğümlerini kapsayan ve toplam kenar ağırlığını en aza indiren bir ağaç yapısı oluşturmaktır. MST'yi bulmak için kullanılan çeşitli algoritmalar vardır; bunlardan en bilinenleri Prim ve Kruskal algoritmalarıdır. Tez kapsamı bu çalışmada, aynı kanser alanına ait mitozları birbirine bağlayan bir grafik yapısı oluşturmak için Kruskal algoritması kullanılmıştır. Klasik MST elde etmek yerine, algoritma mitozlar arasındaki yakınlık temelinde, aynı kanser alanına ait olanları birbirine bağlayan kenarları belirlemektedir.

Algoritmanın tespit ettiği bağlantılı bileşenler, dokuda mitozların birbirine yakın olduğu ve yüksek tümör aktivitesine işaret edebilecek alanları temsil eder. Bu mitozların etrafına convex hull uygulanarak, her bir kanser alanı sınırlayan çokgen yapılar elde edilir. Böylece sürekli ve ilişkili mitoz kümeleri, görsel olarak sınırları belirlenmiş kanser alanları şeklinde temsil edilir. Kanser dokusu, düğümleri tespit edilen mitozlarını temsil eden bir grafik olarak modellenir. Bu grafikteki kenarlar, benzer veya yakın konumda bulunan mitozlar arasındaki ilişkileri gösterir. Bağlı, yönsüz bir grafik $G = (V, E)$ olarak tanımlanan yapıda; V , her biri bir mitozu temsil eden düğüm kümesini; E ise aynı kanser bölgesine ait olduğu düşünülen mitoz çiftleri arasındaki kenarları ifade eder. Her kenar (u, v, w) biçimindedir; burada u ve v mitoz düğümlerini, w ise bu düğümler arasındaki ağırlığı (örneğin Öklidyen mesafeyi) temsil eder.

Kanser alan tespiti aşamasında, MST algoritması Kruskal yöntemiyle deterministik bir son işlem adımı olarak çalışır. Kenar ağırlıkları, tespit edilen mitoz merkezleri arasındaki Öklidyen mesafelere dayanır ve bu sayede mitozlar mekânsal yakınlığa göre kümelenerek kanser bölgeleri oluşturulur. Bu işlem için ek bir kayıp fonksiyonuna ihtiyaç duyulmaz, çünkü süreç denetimli bir öğrenmeye değil, mekânsal yakınlık temelli sezgisel kurallara dayanır. Mitoz ve kanserli alan tespiti için önerilen yöntem Şekil 3. 13'de sunulmaktadır.



Şekil 3.13 Mitoz ve kanseri alan tespiti için önerilen yöntem

Tez kapsamında, meme kanseri tanısında mitoz ve kanserli alanların tespiti için derin öğrenme tabanlı yeni bir yöntem önerilmiştir. Öncelikle YOLOv8 ve HRNet mimarilerinin güçlü yönleri birleştirilerek HR-YOLOv8 modeli geliştirilmiş, böylece küçük boyutlu ve morfolojik olarak karmaşık mitozların daha hassas şekilde tespiti sağlanmıştır. Ardından, MST algoritması ile mitozların mekânsal yakınlıkları değerlendirilmiş ve bu ilişkiler üzerinden kanserli alanların sınırları belirlenmiştir. Önerilen yaklaşım, hem yüksek seviyeli semantik bilgileri hem de ince yapısal detayları dikkate alarak daha güvenilir ve doğru bir temsil sunmaktadır. Bu sayede, mevcut yöntemlere kıyasla mitoz ve kanser alanı tespitinde doğruluk oranlarının artırılması hedeflenmiş; dolayısıyla meme kanseri tanısında klinik karar destek sistemlerine katkı sağlayacak nitelikte yenilikçi bir çözüm ortaya konmuştur.

3.6 Kanser Derecelendirme

Önerilen yapay zeka tabanlı histopatoloji görüntü derecelendirme sistemi, mitoz sayımına ek olarak yeni bir metrik (Mitosis Area Rate (MAR)) olan mitoz piksel alanı parametresini de içeren yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. MAR, görüntüdeki mitoz bölgelerinin kapladığı piksel oranı olarak hesaplanmaktadır. Önceki çalışmalar yalnızca mitoz sayımına odaklanırken, bu yöntem mitozların hem sayısını hem de görüntüdeki dağılımını dikkate alarak daha kapsamlı ve nesnel bir değerlendirme imkânı sunmaktadır.

Önişleme ve Tespit: Yöntemin ilk adımı, histopatoloji görüntülerin ön işlenmesiyle mitozların tespiti. Görüntüler BGR formatından RGB'ye, ardından renk ayrımı için HSV renk uzayına dönüştürülür. Mitozlar HSV eşik değerleri kullanılarak maskeleye ile izole edilir. Oluşturulan ikili maske üzerinden kontur tespiti yapılarak her bir mitoz belirlenir. Tespit edilen bölgelerin her biri, merkezlenmiş şekilde 32×32 piksellik yamalara ayrılır. Yamaların görüntü sınırları dışına çıkmaması için koordinatlar gerektiğinde ayarlanır. Bu yamalar, daha sonra derin öğrenme temelli sınıflandırma modellerine giriş olarak kullanılır. Böylece, işaretleme aşamasında oluşabilecek yanlış pozitiflerin elenmesi sağlanır ve her bir yama yapısal bilgiyi koruyarak standart boyutta tutulur.

Mitoz Sınıflandırması için Evrişim Sinir Ağı (CNN): Çıkarılan mitoz yamaların gerçek mitoz yoksa yanlış pozitif olduğunu sınıflandırmak için bir CNN kullanılır. Bu CNN modeli, 32×32 piksel boyutundaki yamalardan hiyerarşik özellikleri öğrenmek amacıyla bir dizi evrişim ve havuzlama katmanı içerir. Model, sırasıyla 32 ve 64 filtreye sahip, 3×3 çekirdek (kernel) kullanan iki adet Conv2D katmanı ile başlar. Bu filtre sayıları, küçük boyutlu yamalarda kenar ve doku gibi özellikleri etkili şekilde yakalayabilmek için seçilmiştir. Evrişim katmanlarından sonra, MaxPooling2D katmanları kullanılarak her seferinde özellik haritalarının boyutları azaltılır ve hesaplama karmaşıklığı düşürülür. Ardından, elde edilen özellik haritaları Flatten katmanı ile düzleştirilerek sınıflandırma için uygun forma getirilir. Bu vektör, 128 birimli ve ReLU aktivasyon fonksiyonuna sahip tam bağlantılı (Dense) bir katmandan geçirilir; böylece öğrenilen özellikler arasındaki karmaşık ilişkiler yakalanır. Aşırı öğrenmeyi (overfitting) önlemek amacıyla %50 oranında rastgele bağlantı kesme (Dropout) uygulanır; eğitim sırasında rastgele nöronlar sıfırlanarak modelin genelleme kabiliyeti artırılır. Son olarak, çıktı katmanında sigmoid aktivasyon fonksiyonuna sahip tek bir nöron yer alır ve bu nöron her bir yama için mitoz olasılığını verir. Çıktı değeri 0.5'in üzerindeyse yama mitoz (Sınıf 1) olarak sınıflandırılır, 0.5'in altındaysa yanlış pozitif (Sınıf 0) kabul edilir. Bu mimari, CNN'in gerçek mitozlar, yanlış veya ilgisiz bölgelerden ayırt etmesini sağlayarak histopatoloji görüntülerde daha doğru mitoz sınıflandırmasına katkıda bulunur. Bu çalışma, histopatoloji görüntüler için mitoz tespiti ve derecelendirmeyi birleştirerek tam otomatik bir derecelendirme sistemi sunmaktadır. Geleneksel yaklaşımların yalnızca mitoz sayıya dayanmasının aksine,

önerilen yöntem hem mitoz sayısını hem de mitoz aktivitenin mekânsal yayılımını dikkate alarak, proliferatif davranışın daha kapsamlı ve nesnel bir değerlendirmesini sağlar. Yöntem üç temel bileşenden oluşur:

- 1- **Anotasyon Tespiti:** Veri setlerinde işaretlenmiş mitozlar, HSV renk uzayı segmentasyonu kullanılarak renk eşikleme yöntemiyle otomatik olarak algılanır. Bu yaklaşım, renk farklılıklarına karşı dayanıklı ve güvenilir bir patolojik işareti tespiti sağlar.
- 2- **Yama (Patch) Çıkarımı ve Sınıflandırma:** Tespit edilen mitoz adaylarının merkezlenmiş 32×32 piksellik görüntü yaması çıkarılır. Bu yamalar, bir CNN modeli tarafından analiz edilir; evrişim ve tam bağlantılı katmanlar aracılığıyla hiyerarşik özellikler çıkarılır ve gerçek mitozlar, yanlış pozitiflerden ayırt edilir.
- 3- **Çift Özellikli Derecelendirme İndeksi:** Mitoz sayısı ile mitozların kapladığı görüntü alanı yüzdesi birleştirilerek aktivite seviyesi nicel olarak ölçülür. Bu ölçüm sonucunda görüntüler, önceden tanımlanmış eşiklere göre “düşük”, “orta” veya “yüksek” mitoz sayımı olarak sınıflandırılır.

Mekânsal niceleme ile CNN’i birleştiren bu sistem, gözlemciler arası farklılıkları azaltır, tekrarlanabilirliği artırır ve Ki-67 ile uyumlu, ölçeklenebilir ve yorumlanabilir bir derecelendirme indeksi sunar. Bu sayede dijital patoloji platformlarına entegrasyon ve klinik karar destek süreçleri için daha tutarlı tanısal iş akışları sağlanabilir.

$$\text{Mitoz Alan Oranı (MAR)} = \frac{\text{Toplam Mitoz Alanı (Piksel)}}{\text{Toplam Görüntü Alanı (Piksel)}} \times 100 \quad (3.5)$$

Derecelendirme kriterleri:

$$\text{Derece 1: Düşük mitoz} \begin{cases} \text{mitoz sayısı} \leq 5 \\ \text{Mitoz Alan Oranı} < \%14 \end{cases}$$

Derece 2: Orta düzeyde mitoz $\begin{cases} 6 \leq \text{mitoz sayısı} \leq 10 \\ \%14 \leq \text{Mitoz Alan Oranı} \leq \%20 \end{cases}$

Derece 3: Yüksek mitoz $\begin{cases} \text{mitoz sayısı} \geq 10 \\ \text{Mitoz Alan Oranı} \geq \%20 \end{cases}$

MAR, mitozların nicel olarak değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir metriktir. Bu oran, toplam mitoz alanının toplam görüntü alanına bölünmesiyle elde edilmekte ve tümör dokusundaki yoğunluğun daha hassas bir şekilde belirlenmesine olanak tanımaktadır. Belirlenen derecelendirme kriterleri, mitoz sayısı ve MAR değerlerini birlikte dikkate alarak düşük, orta ve yüksek düzeyde mitozların arasında sistematik bir ayırım yapılmasını sağlamaktadır. Böylece yalnızca mitoz sayısına dayalı geleneksel yaklaşımlara kıyasla, tümör derecelendirmesinde daha güvenilir, objektif ve standardize edilmiş bir ölçüm sunulmaktadır. Bu yöntem, histopatoloji değerlendirmelerde tanısal doğruluğun artırılmasına katkı sağlayabilecek niteliktedir.

3.7 Değerlendirme Metrikleri

Elde edilen bulgulara geçmeden önce, tez kapsamında yapılan çalışmalarda kullanılan değerlendirme metriklerini açıklamak önemlidir. Bu metrikler, geliştirilen yöntemlerin performansını objektif bir şekilde ölçmek ve karşılaştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Farklı aşamalarda elde edilen sonuçların doğruluğunu ve güvenilirliğini değerlendirmek için yaygın olarak kabul gören metriklerdir. Bu sayede, çalışmanın bilimsel katkıları ve pratik uygulamalardaki başarısı daha net bir şekilde ortaya konulabilmektedir. Elde edilen bulguları değerlendirme aşamasında kullanılan metrikler:

Doğruluk (Accuracy- Acc): Tüm doğru sınıflandırılan piksellerin toplam piksel sayısına oranı olarak tanımlanır (Eusebi 2013). Doğru sınıflandırılan piksellerin yüzdesini tahmin etmek için hızlı ve işlemsel olarak verimli bir hesaplama sağlar (Denklem 3.6).

$$Acc = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (3.6)$$

Burada. *TP* pozitif olanı doğru şekilde pozitif, *TN* negatif olanı doğru şekilde negatif, *FP* negatif olduğu halde pozitif, ve *FN* pozitif olduğu halde negatif değerleri ifade eder.

F1-Skoru: F1-Skor, Duyarlılık (Recall) ve Kesinliğin (Precision) harmonik ortalamasıdır ve şu şekilde tanımlanır (Denklem 3.7):

$$F1 - Skor = 2 \times \frac{\text{kesinlik} \times \text{duyarlılık}}{\text{kesinlik} + \text{duyarlılık}} \quad (3.7)$$

$$\text{Kesinlik} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (3.8)$$

$$\text{Duyarlılık} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (3.9)$$

Kesinlik; doğru sınıflandırılan pozitif örneklerin toplam sınıflandırılan pozitif örneklere oranıdır (Denklem 3.8) ve duyarlılık; doğru sınıflandırılan pozitif örneklerin, doğru pozitif örneklere oranıdır (Denklem 3.9). *TP* doğru pozitif, *FP* yanlış pozitif ve *FN* yanlış negatif değerleri ifade eder (Ludovic vd. 2013).

Özgüllük (Specificity): Özgüllük, bir sınıflandırma modelinin negatif sınıfı doğru tanıma başarısını ölçen performans metriğidir (Chu 1999). Özgüllük, modelin gerçek negatifleri (*TN*) doğru bir şekilde tespit etme oranını ifade eder (Denklem 3.10).

$$\text{Özgüllük} = \frac{TN}{TN+FP} \quad (3.10)$$

TN, Negatif sınıfın doğru şekilde tespit edildiği durumlar. *FP*, Negatif olduğu halde model tarafından pozitif olarak sınıflandırılan durumlar.

Eğri Altındaki Alan (AUC (Area Under the Curve)): "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisinin altında kalan alanı temsil eder ve bir sınıflandırma modelinin genel performansını özetleyen önemli bir metriktir. ROC eğrisi, Duyarlılık

(Sensitivity) ile 1- özgülük (false positive rate) arasındaki ilişkiyi gösterir. AUC ise bu eğrinin altında kalan alanı hesaplayarak, modelin pozitif ve negatif sınıflar arasında ne kadar iyi ayırım yapabildiğini nicel olarak ifade eder (Ling vd. 2003).

$$0 \leq AUC \leq 1$$

- **AUC = 1:** Mükemmel sınıflandırma, model pozitif ve negatif sınıfları tamamen doğru ayırır.
- **AUC = 0.5:** Model rastgele tahmin yapıyor demektir, yani herhangi bir ayırt etme gücü yoktur.
- **AUC < 0.5:** Modelin tahminleri yanlış çalışıyordur.

Kesişim Birliği (Intersection of Union- IoU): Her sınıf için IoU, doğru sınıflandırılmış piksel sayısının, gerçek ve tahmin edilen piksel sayısının toplamına bölünmesiyle hesaplanır (Denklem 3.11). Ortalama IoU (Mean IoU), tüm sınıfların ortalama IoU 'sudur ve Denklem 3.12 ile tanımlanır. Ağırlıklı IoU (Weighted IoU), her sınıftaki piksel sayısı ile ağırlıklı ortalama IoU'yu ifade eder ve Denklem 3.13 ile tanımlanır (Cho 2024).

$$IoU = \frac{TP}{TP+FP+FN} \quad (3.11)$$

$$Mean IoU = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c \frac{TP_i}{TP_i + FP_i + FN_i} \quad (3.12)$$

$$Weighted IoU = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c \frac{P_i}{P} \frac{TP_i}{TP_i + FP_i + FN_i} \quad (3.13)$$

Dice Benzerlik Katsayısı (Dice Similarity Coefficient- DSC): DSC tahmin edilen ve gerçek bölgelerin kesişiminin, her iki bölgedeki toplam piksel veya yüksek sayısına oranı olarak hesaplanır (Taha ve Hanbury 2015). Bu katsayı, tahmin edilen ve gerçek bölgeler

arasındaki benzerliği veya örtüşmeyi ölçmek için kullanılır. Matematiksel olarak Denklem 3.14'deki gibi tanımlanır:

$$DSC = \frac{2 \times TP}{(TP+FP)+(TP+FN)} \quad (3.14)$$

Burada TP , TN , FP , FN sırasıyla doğru pozitifleri, doğru negatifleri, yanlış pozitifleri ve yanlış negatifleri temsil eder.

Birleştirilmiş Jaccard İndeksi (Aggregated Jaccard Index- AJI): AJI, segmentasyon performans değerlendirmesi için hem nesne hem de piksel seviyesindeki bilgileri kullanan Jaccard İndeksi (JI) (Zhang vd. 2021b) değerlendirme metriğinin bir uzantısıdır. Denklem 3.15'deki gibi formüle edilmiştir:

$$AJI = \frac{\sum_{i=1}^n |G_i \cap S(G_i)|}{\sum_{i=1}^n |G_i \cup S(G_i) + \sum_{S_k \in U} S_k|} \quad (3.15)$$

Burada n gerçek çekirdeklerin sayısını, G_i gerçek çekirdeklerin kümesini, $S(G_i)$ eşleşen segmente edilmiş çekirdeklerin kümesini ve S_k hiçbir gerçek çekirdek ile eşleşmeyen segmente edilmiş çekirdeklerin kümesini ifade eder.

PSNR, MSE ve SSIM, hata niceleme ve algısal benzerliği birleştirerek görüntü kalitesi hakkında kapsamlı bir görüş sunar. Bu metriklerin seçimi, görüntü kalitesinin değerlendirilmesinde netlik, güvenilirlik ve alaka sağlar. Dolayısıyla, başka metrikler mevcut olsa da bu üçü görüntü işleme tekniklerini değerlendirme ve karşılaştırma için iyi bir temel sunar.

Piksel Sinyal-Gürültü Oranı (PSNR): PSNR bir görüntünün maksimum olası gücü ile temsilinin kalitesini etkileyen bozan gürültünün gücü arasındaki orandır. Bu, orijinal ve normalleştirilmiş görüntüler arasındaki benzerliği ölçer (Hore ve Ziou 2010). PSNR görüntüler arasındaki benzerliği ölçen bir kalite metriğidir. dB (desibel) cinsinden ifade edilir. Aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$PSNR = 10 \cdot \log_{10} \frac{MAX_I^2}{MSE} \quad (3.16)$$

MAX_I : Görüntüdeki maksimum piksel değeri (genellikle 255'tir, 8-bit görüntüler için).

Ortalama Kare Hata (MSE), orijinal ve yeniden yapılandırılmış görüntü arasındaki Ortalama Kare Hata olarak tanımlanır ve şu şekilde ifade edilir:

$$MSE = \frac{1}{mn} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (I(i,j) - K(i,j))^2 \quad (3.17)$$

Burada $I(i,j)$ orijinal, $K(i,j)$ karşılaştırılan görüntüdeki piksel değerini, $m \times n$ ise toplam piksel sayısını belirtir.

Yapısal Benzerlik İndeksi (SSIM), orijinal ve normalize edilmiş görüntüler arasındaki yapısal benzerliği ölçer (Hore ve Ziou 2010). SSIM, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$SSIM(x, y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + c_1)(2\sigma_{xy} + c_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + c_1)(\mu_x^2 + \mu_y^2 + c_2)} \quad (3.18)$$

Burada, μ_x ve μ_y görüntü x ve y 'deki piksel değerlerinin ortalamalarını; σ_x^2 ve σ_y^2 görüntü x ve y 'deki piksel değerlerinin varyansları; σ_{xy} ise görüntü x ve y 'deki piksel değerlerinin varyansını temsil eder. Ayrıca c_1 ve c_2 bölmeyi stabilize eden ve sıfıra bölmeyi önleyen sabitlerdir; genellikle küçük değerlerdir.

Uygulanan yöntemlerin başarımı, piksel düzeyinde doğruluk, nesne düzeyinde benzerlik ve şekil benzerliği gibi ölçütler aracılığıyla kapsamlı olarak değerlendirilebilmektedir. Bu değerlendirme metrikleri, geliştirilen yaklaşımların objektif bir şekilde ölçülmesi ve birbirleriyle karşılaştırılabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Aynı zamanda, yöntemlerin farklı aşamalarda elde ettiği sonuçların doğruluğunu ve güvenilirliğini analiz etmek için literatürde yaygın biçimde kabul görmüş ve sıklıkla tercih edilen ölçütlerdir. Bu sayede,

sunulan çalışmanın hem bilimsel katkıları hem de pratik uygulamalardaki etkinliği daha açık ve somut bir şekilde ortaya konulabilmektedir.

3.8 Genel Değerlendirme

Bu bölümde, tez kapsamında önerilen yöntemler yedi alt bölümde incelenmiştir. 1) Veri seti oluşturma; 2) Önişleme; 3) Mitoz tespiti ve sınıflandırılması; 4) Mitoz segmentasyonu; 5) Kanserli alanın tespiti, 6) Kanser derecelendirmesi ve 7) Değerlendirme metrikleri.

Histopatoloji görüntülerinden veri seti oluşturma sürecinde kullanılan yöntemler anlatılmıştır. İlk olarak, histopatoloji görüntülerinin dijital ortama aktarılma süreci hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Daha sonra, tez kapsamında Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD tarafından ortak oluşturulan meme kanserli histopatoloji görüntülerini içeren veri setinin oluşturulma aşamaları anlatılmıştır. Histopatoloji görüntülerinden veri seti oluşturma sürecinde, öncelikli olarak diğer veri setleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Literatürde kullanılan AMIDA13, ICPR12, ICPR14 ve MIDOG21 gibi referans veri setlerine ek olarak, bu tez kapsamında özgün MiDeSeC veri seti geliştirilmiştir. MiDeSeC, mitoz tespiti için, çeşitlilik ve bütünlük sağlayarak literatürdeki eksiklikleri gidermeyi hedeflemiştir.

Önişleme aşamasına yönelik olarak literatürde yaygın biçimde kullanılan yöntemler ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. İlgili yöntemler ile ilgili teknik bilgiler verilmiştir. Ayrıca önerilen renk normalizasyon iyileştirme yöntemleri açıklanmıştır. Görüntülerdeki renk varyasyonlarının giderilmesi amacıyla literatürde yaygın olarak kullanılan Macenko, Reinhard ve Vahadane (Vahadane vd. 2016) yöntemleri uygulanmıştır. Önerilen önişleme CD-SNMF yöntemi, literatürdeki Macenko ve Vahadane yöntemlerine alternatif olarak geliştirilmiş olup, hematoksilen ve eozin bileşenlerini ayırıştırarak farklı laboratuvarlarda ortaya çıkan renk varyasyonlarını azaltmaktadır. Ayrıca bu yöntem, DDPM modeli ile entegre edilerek renk normalizasyonunun daha sağlam yapılması sağlanmış, ileri ve ters zincir mekanizması sayesinde gürültü modellenmesiyle renk dağılımlarında tutarlılık elde edilmiştir.

Mitozların tespit edilmesi için literatürde yaygın biçimde kullanılan YOLOv5, YOLOv8, Mask R-CNN, U-Net++ gibi derin öğrenme tabanlı modeller değerlendirilmiştir. Tez kapsamında ise daha hassas sonuçlar elde etmek için HR-YOLOv8 modeli geliştirilmiş ve bu sayede küçük boyutlu, düşük kontrastlı mitozların daha doğru biçimde yakalanması sağlanmıştır. Yanlış pozitifleri azaltmak amacıyla sınıflandırma aşamasında FRF, FKNN ve FMM bulanık mantık tabanlı yöntemler kullanılarak performans artırılmıştır.

Mitozların sınırlarının belirlenmesi için literatürde yaygın kullanılan U-Net, DeepLabv3+ gibi segmentasyon yöntemleri incelenmiştir. Tez kapsamında ise, KANs temelli bir yaklaşım önerilmiş ve ensemble KANs yöntemi ile farklı mimarilerin çıktıları birleştirilerek daha kararlı ve yüksek doğruluk sağlayan bir segmentasyon elde edilmiştir.

Kanserli alanın belirlenmesi için derin öğrenme tabanlı mimarileri kullanılmıştır. Literatürdeki geleneksel yaklaşımlara ek olarak tezde, HR-YOLOv8 mitoz tespiti ile MST algoritmasının uygulaması ile yeni bir yöntem önerilmiştir. Bu yöntem, mitozların mekânsal dağılımlarını dikkate alarak kanserli bölgelerin sınırlarını daha doğru biçimde belirlemiştir.

Literatürde yaygın olarak kullanılan derecelendirme yöntemleri yalnızca mitoz sayımına dayalıdır. Tez kapsamında ise yenilikçi bir yaklaşım olarak MAR metriği geliştirilmiş ve mitozların sadece sayısı değil, görüntü içindeki kapladıkları alan oranı da dikkate alınarak derecelendirme yapılmıştır. Bu metrik, Ki-67 indeksine dayalı biyolojik belirteçlerle güçlü bir uyum göstermiştir.

Uygulanan yöntemlerin performansı, literatürde standart hale gelmiş PSNR, MSE, SSIM, duyarlılık, özgüllük, F1-Skoru ve AUC gibi ölçütlerle değerlendirilmiştir. Ayrıca bu tezde önerilen yöntemlerin çıktılarının klinik pratikle uyumlu olduğunu göstermek için Cohen's kappa gibi tutarlılık ölçütleri de kullanılmıştır.

Sonuç olarak, bu bölümde önerilen metodoloji kapsamında uygulanan yöntemler detaylı bir şekilde incelenmiştir. Histopatoloji görüntülerinden veri seti oluşturma aşamasından başlayarak, renk normalizasyonu, mitoz tespiti, sınıflandırma, segmentasyonu ve kanserli alan tespiti gibi kritik aşamalar ele alınmıştır. Her bir aşamada kullanılan teknikler ve geliştirilmiş özgün modeller hakkında kapsamlı bilgiler sunulmuştur. Bu yöntemler ve modeller, histopatoloji görüntülerinin analizinde daha yüksek doğruluk ve güvenilirlik sağlamayı amaçlamaktadır.

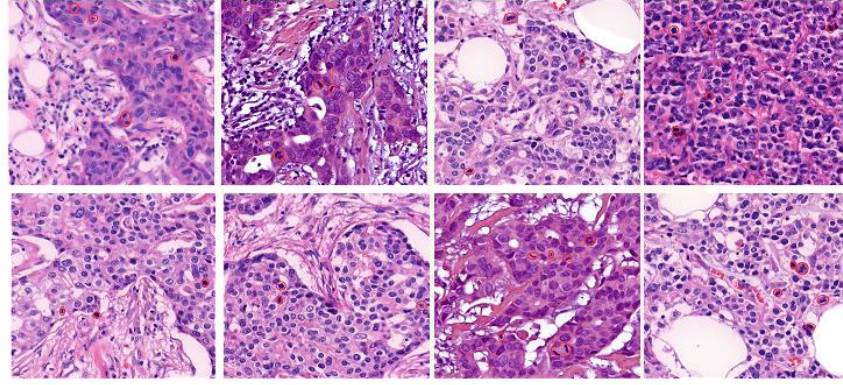
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde, tez kapsamında yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular altı alt bölümde ele alınmaktadır: 1) Veri seti oluşturma; 2) Önışleme; 3) Mitoz tespiti ve sınıflandırılması; 4) Mitoz segmentasyonu; 5) Kanserli alanın tespiti, 6) Kanser derecelendirmesi içermektedir.

4.1 Veri Setleri

Bölüm 3.1’de bahsedilen modeller kullanılarak MiDeSeC (Mitoz Tespiti ve Segmentasyonu) olmak üzere özgün veri seti hazırlanmıştır. Bu kısımda oluşturulan veri setin özelliklerinden ve literatürde kabul görmüş modeller uygulandığında elde edilen sonuçlardan bahsedilmektedir.

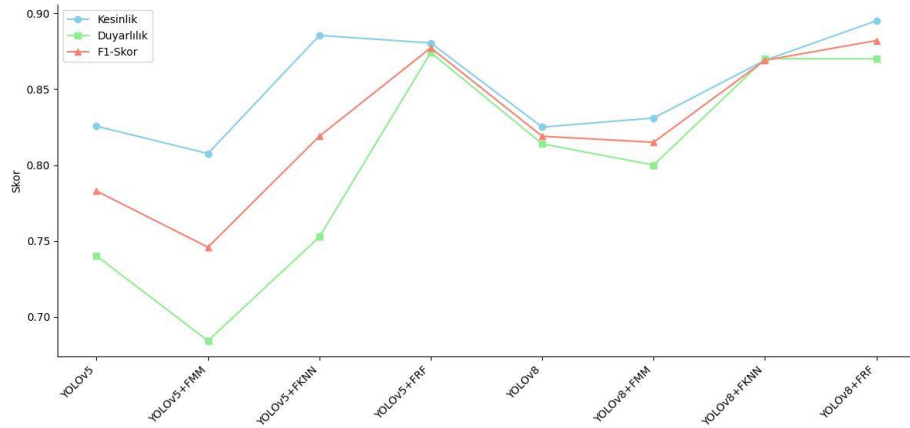
MiDeSeC: Eğitim veri seti ve test veri seti sırasıyla 35 adet ve 15 adet görüntüden oluşturulmuştur. Bu 50 görüntüde toplamda 500’den fazla mitoz bulunmaktadır. MiDeSeC veri setinden örnekler Şekil 4.1’de gösterilmektedir. Görüntülerin üçte ikisi eğitim için, diğer üçte biri test için ayrılmıştır. Renk normalizasyonu için Macenko yöntemi uygulanmış ve ardından görüntüler 224×224 piksele yeniden boyutlandırılmıştır. MiDeSeC için uygulanan yöntemler ve sonuçları çizelge 4.1’de gösterilmektedir. Elde edilen sonuçlar değerlendirilirken Duyarlık, Kesinlik ve F1-Skor metrikleri kullanılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde önerilen veri setinin literatürde yer alan diğer veri setleri gibi uyumlu sonuçlar ürettiği gözlemlenmiştir. MiDeSeC veri seti performansını Şekil 4.2’de sunmaktadır.



Şekil 4.1 MiDeSeC veri setinden işaretli mitozlardan örnek görüntüler

Çizelge 4.1 MiDeSeC veri seti için tespit ve sınıflandırma sonuçları

Yöntem	Sınıflandırıcı	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor
YOLOv5	-	0,8256	0,7402	0,7829
	FMM	0,8076	0,6843	0,7459
	FKNN	0,8854	0,7527	0,819
	FRF	0,8804	0,8741	0,8772
YOLOv8	-	0,825	0,814	0,819
	FMM	0,831	0,800	0,815
	FKNN	0,869	0,87	0,869
	FRF	0,895	0,870	0,882



Şekil 4.2 MiDeSeC veri seti üzerinde uygulanan yöntemler performansı

Elde edilen sonuçlar, yöntemlerin ve sınıflandırıcıların performansını değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. YOLOv5 ve YOLOv8 yöntemlerinin farklı sınıflandırıcılar kullanılarak Kesinlik, Duyarlılık ve F1-Skorlarına göre performansları

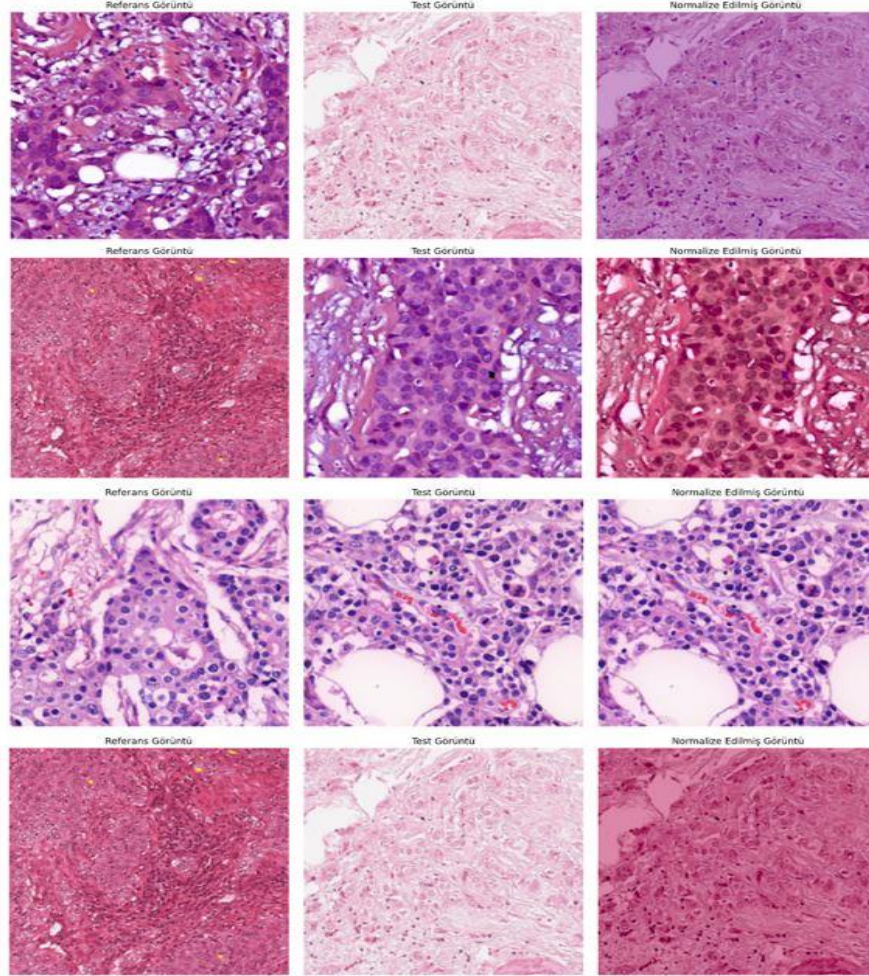
karşılaştırılmaktadır. YOLOv5 ile en yüksek performans, kesinlik, duyarlılık ve F1-Skorlarında en yüksek değerlere sahip olan FRF sınıflandırıcısıyla elde edilmiştir. FKNN de iyi performans gösterirken, FMM diğerlerine göre daha düşük kalmaktadır. YOLOv8 100 için en iyi sonuçlar yine FRF sınıflandırıcısıyla alınmış olup, bu kombinasyon en yüksek Kesinlik, Duyarlılık ve F1-Skorlarına ulaşmıştır. FKNN, FRF'ye yakın bir performans sergilerken, FMM ve genel performans diğer sınıflandırıcılara göre daha düşüktür. Genel olarak, YOLOv8, YOLOv5'e kıyasla daha iyi performans göstermekte ve FRF sınıflandırıcısı her iki yöntem için de en iyi sonuçları sağlamaktadır. Bu değerlendirmelere göre, YOLOv8 ve FRF kombinasyonu, en yüksek performansı sunan yöntem ve sınıflandırıcı olarak öne çıkmaktadır. Bu bulgular, farklı sınıflandırıcıların ve yöntemlerin etkinliğini değerlendirirken önemli bir temel sağlamaktadır.

4.2 Önişleme

Tez kapsamında önişleme olarak renk normalizasyonu uygulanmasının temel nedeni, histopatoloji görüntülerinde renk ve tarama koşullarından kaynaklanan renk varyasyonlarının, mitoz tespiti ve sınıflandırma aşamalarında modelin başarısını doğrudan etkilemesidir. Renk normalizasyonu sayesinde farklı veri setlerinden gelen görüntüler ortak bir renk uzayına taşınarak, derin öğrenme modellerinin genelleme yeteneği artırılmıştır. Bu alt bölümde öncelikle renk normalizasyonunun uygulanma süreci örnek görüntüler üzerinden açıklanacak, ardından kullanılan yöntemlerin (örn. kendiliğinden denetimli öğrenme tabanlı yaklaşım) performansı MSE, SSIM ve PSNR gibi metriklerle değerlendirilecektir. Son kısımda ise elde edilen sonuçların, sonraki adımlar olan mitoz tespiti, segmentasyonu ve sınıflandırması üzerindeki etkileri tartışılacaktır.

Kendiliğinden Denetimli Öğrenme Renk Normalizasyonu: Bölüm 3.2'de açıklanan renk normalizasyonu yöntemleri histopatoloji görüntülerine uygulanmıştır. Kendiliğinden denetimli öğrenme renk normalizasyonu yöntemi ICPR12, ICPR14 ve Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD tarafından tasarlanan MiDeSeC dahil olmak üzere veri seti kullanarak uygulanıp ve sonuçlar elde edilmiştir. Renk normalizasyonu sürecine ait üç farklı görüntü Şekil 4.3'de

yer almaktadır. Sol tarafta referans görüntü, ortada test görüntüsü ve sağda referansa göre normalize edilmiş test görüntüsü görülmektedir. Normalize edilmiş görüntü, renk dağılımı açısından referansla uyumlu hale getirilmiş olup, bu işlem farklı kaynaklardan gelen görüntüler arasındaki renk varyasyonlarını azaltarak analizde tutarlılık sağlamayı amaçlamaktadır.



Şekil 4.3 Önerilen önışleme yönteminin çıktı görüntüleri

Renk normalizasyonu yönteminin performansını değerlendirmek amacıyla kullanılan metrikler, normalleştirilmiş görüntünün referans görüntüye benzerlik derecesini nicel olarak belirler. Ortalama Kare Hata (Mean Squared Error, MSE), referans ve normalleştirilmiş görüntüler arasındaki piksel düzeyindeki farkların karekök ortalamasını hesaplar; düşük MSE değerleri, görüntülerin yüksek derecede benzer olduğunu ifade eder. Yapısal Benzerlik İndeksi (Structural Similarity Index, SSIM), görüntülerin yapısal

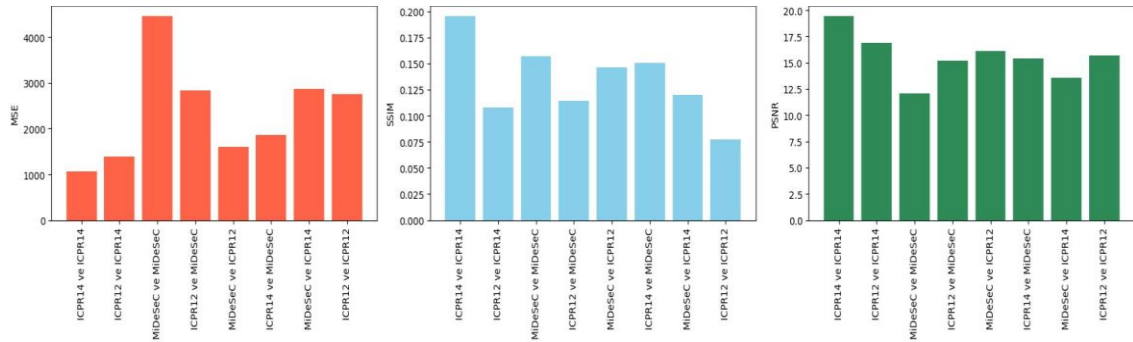
ve görsel özellikler açısından benzerliğini ölçer; 1'e yakın SSIM değerleri, yapısal bütünlüğün korunduğunu ve yüksek benzerlik sağlandığını gösterir. Tepe Sinyal-Gürültü Oranı (Peak Signal-to-Noise Ratio, PSNR) ise görüntünün kalitesini, gürültü seviyesine karşı değerlendirir; yüksek PSNR değerleri, düşük gürültü oranı ve üstün görüntü kalitesi ile ilişkilidir. Bu metrikler, renk normalizasyonu sürecinin etkinliğini ve güvenilirliğini akademik düzeyde analiz etmek için temel bir çerçeve sunar. Farklı referans ve test görüntüleri arasındaki benzerlik düzeylerini değerlendirme karşılaştırılması Çizelge 4.2'de sunulmaktadır.

Çizelge 4.2 Farklı referans ve test görüntülerde benzerlik karşılaştırması

Referans Görüntü	Test Görüntü	MSE ↓	SSIM ↑	PSNR ↑
ICPR14	ICPR14	1058,9068	0,1789	17,8822
ICPR14	ICPR14	740,6198	0,1954	19,4349
ICPR12	ICPR14	1333,9426	0,1082	16,8794
ICPR12	ICPR14	1394,5036	0,1035	16,6866
MiDeSeC	MiDeSeC	4063,9035	0,1572	12,0414
MiDeSeC	MiDeSeC	4461,5063	0,0836	11,6360
ICPR12	MiDeSeC	2841,7119	0,0815	13,5950
MiDeSeC	ICPR12	1598,6661	0,1461	16,0932
ICPR14	MiDeSeC	1863,0602	0,1507	15,4285
MiDeSeC	ICPR14	2872,1567	0,1198	13,5487
ICPR12	ICPR12	2762,3195	0,0550	13,7181
ICPR12	ICPR12	1756,3585	0,0776	15,6847
ICPR12	MiDeSeC	1967,5563	0,1141	15,1915

Çizelge 4.2, farklı referans ve test görüntüleri arasındaki benzerlik düzeylerini değerlendirmek amacıyla MSE, SSIM ve PSNR metrikleri üzerinden yapılan karşılaştırmaları içermektedir. Aynı veri seti içinde yapılan karşılaştırmalarda, özellikle ICPR14 veri setinde düşük MSE (740.62–1058.90), yüksek SSIM (0.1789–0.1954) ve yüksek PSNR (17.88–19.43) değerleri elde edilmiştir. Bu durum, ICPR14 veri setinin kendi içinde oldukça tutarlı olduğunu göstermektedir. MiDeSeC veri setinde ise kendi iç karşılaştırmalarında dahi oldukça yüksek MSE (4063.90–4461.51), düşük SSIM (0.0836–0.1572) ve düşük PSNR (11.63–12.04) değerleri gözlemlenmiştir. Bu, veri setinin daha yüksek yapısal çeşitliliğe sahip olduğunu ve daha karmaşık bir içeriğe sahip olduğunu göstermektedir. ICPR12 veri kümesinin kendi içindeki karşılaştırmalarda da

benzer şekilde yüksek MSE (1756.36–2762.32) ve düşük SSIM (0.0550–0.0776) değerleri ile görece düşük bir tutarlılık sergilediği görülmektedir. Farklı veri setleri arasındaki karşılaştırmalarda, ICPR12 ile ICPR14 arasındaki benzerliğin, ICPR12'nin kendi içindeki tutarlılığından bile daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu, bazı veri setleri arasında yapısal benzerlikler olabileceğini göstermektedir. ICPR14 ile MiDeSeC ya da ICPR12 ile MiDeSeC arasındaki karşılaştırmalarda ise orta düzeyde benzerlikler gözlemlenmiştir. Genel olarak en yüksek benzerlik ICPR14'ün kendi içinde, en düşük benzerlik ise MiDeSeC'in kendi içinde sağlanmıştır. Eğitim ve test veri seti seçiminde aynı veri setinden alınan görüntülerin kullanılması model performansını artırabilirken, farklı veri setleri arasında yapılacak işlemler için alan uyarlaması ya da renk/kontrast normalizasyonu gibi yöntemlerin kullanılması faydalı olacaktır. Farklı görüntülerin performansını önerilen yöntem üzerinde Şekil 4.4'de göstermektedir.



Şekil 4.4 Önerilen önileme görüntülerin performansı

CD-SNMF ve DDPM ile Histopatoloji Görüntü İyileştirme: Renk normalizasyonu, MIDOG21 ve CCMCT veri seti üzerinde renk ayrıştırma yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu işlemde CD-SNMF ve DDPM modelleri ile eğitim yapılmıştır. Ayrıca, bu veri setleri geleneksel yöntemlerden Reinhard ve Macenko yöntemleriyle de eğitilmiştir. MIDOG21 ve CCMCT veri kümeleri üzerinde yapılan renk normalizasyonuna ait sonuçlar Çizelge 4.3 ve 4.4'de sunulmuştur.

Çizelge 4.3 MIDOG21 üzerindeki renk normalizasyon sonuçları

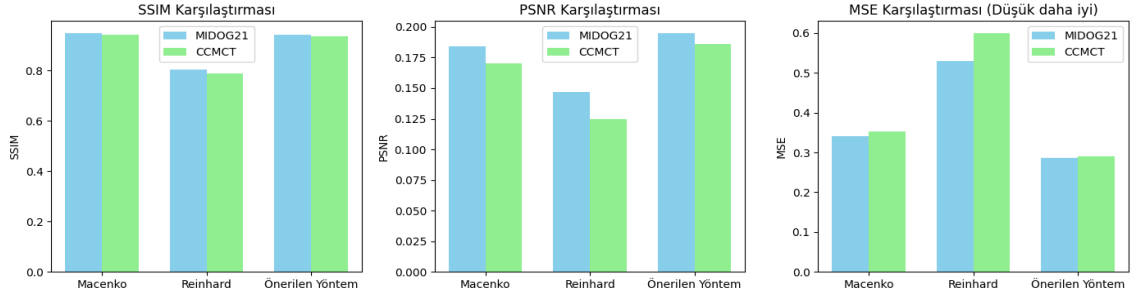
Renk Normalizasyon Yöntemleri	Metrikler		
	SSIM ↑	PSNR ↑	MSE ↓
Macenko	0,95	0,184	0,34
Reinhard	0,806	0,147	0,53
Önerilen Yöntem	0,943	0,195	0,287

Çizelge 4.4 CCMCT üzerindeki renk normalizasyon sonuçları

Renk Normalizasyon Yöntemleri	Metrikler		
	SSIM ↑	PSNR ↑	MSE ↓
Macenko	0,944	0,17	0,353
Reinhard	0,788	0,125	0,60
Önerilen Yöntem	0,938	0,186	0,29

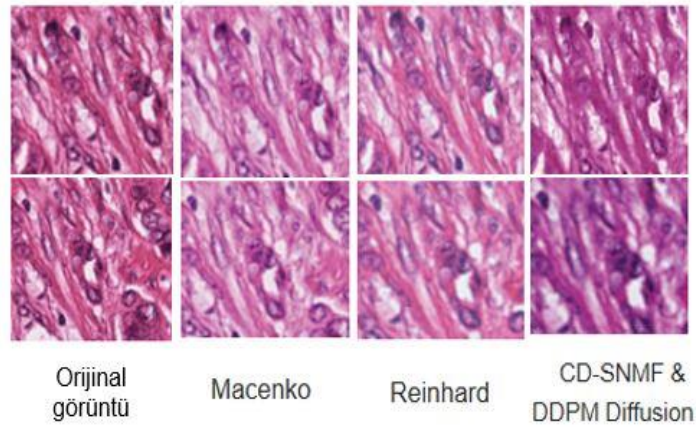
Çizelge 4.3'de, önerilen yöntem 0,943 SSIM, 0,195 PSNR ve 0,287 MSE değerleri ile hedef referansa olan benzerliği ve görüntü kalitesini iyi şekilde koruyarak rekabetçi sonuçlar elde etmiştir. Macenko yöntemi de 0,95 SSIM ile yüksek bir başarı göstermiştir; ancak PSNR değeri biraz daha düşük, MSE değeri ise önerilen yönteme kıyasla daha yüksektir. Reinhard yöntemi ise daha düşük SSIM ve PSNR ile birlikte daha yüksek MSE değeri sergileyerek, bu veri kümesi üzerinde daha az etkili bir normalizasyon gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Çizelge 4.4'de (CCMCT veri seti), önerilen yöntem 0,938 SSIM, 0,186 PSNR ve 0,29 MSE değerleriyle başarılı bir performans sergilemiştir. Macenko yöntemi, 0,944 SSIM değeriyle güçlü bir sonuç vermiş olsa da MSE değeri önerilen yönteme göre biraz daha yüksektir. Reinhard yöntemi ise yine düşük SSIM ve PSNR ile birlikte yüksek MSE değeri göstererek, bu veri kümesinde de daha az etkili bir performans sergilemiştir. Önerilen önileme performansını Şekil 4.5'de sunmaktadır.



Şekil 4.5 Önerilen önileme performansı

Her alt grafik, her bir uygun yöntemi temsil eden üç grup çubuk içerir. SSIM ve PSNR değerlerinin yüksek olması istenir (yukarı oklarla gösterilmiştir), MSE değerlerinin ise düşük olması tercih edilir (aşağı oklarla gösterilmiştir). Önerilen yöntem, en yüksek SSIM değerine ve rekabetçi PSNR ile MSE değerlerine sahip olarak tutarlı şekilde üstün performans sergilemiştir. Bu, normalizasyon sonrası görüntülerde yapısal benzerliğin yüksek, bozulma ve hatanın ise minimal olduğunu göstermektedir. Önerilen renk normalizasyon yönteminin görsel kalite, yapı koruma ve tutarlılık açısından Macenko ve Reinhard yöntemlerinden daha iyi olduğunu Şekil 4.6'da sunmaktadır. Bu durum, doğru ve güvenilir renk normalizasyonu kritik olduğu klinik uygulamalar için daha etkili bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 4.6 Önerilen ve diğer renk normalizasyon yöntemlerin çıktı sonuçları

Orijinal histopatoloji görüntüsü ile farklı renk normalizasyon yöntemlerinin çıktıları Şekil 4.6'da karşılaştırılmaktadır. Solda yer alan orijinal görüntüde renk kaynaklı renk farklılıkları gözlenirken, Macenko ve Reinhard yöntemleri renk dağılımını belirli ölçüde

standartlaştırmaktadır. En sağda ise önerilen CD-SNMF & DDPM Diffusion yöntemi uygulanmış olup, renk tonlarının daha homojen hale geldiği ve doku detaylarının daha net korunduğu görülmektedir. Bu sayede, mitoz tespiti ve segmentasyonu gibi sonraki analiz adımlarında model performansının artması hedeflenmektedir.

Tez kapsamında, renk normalizasyonu için CD-SNMF ve DDPM yöntemleri ön planda kullanılmış olsa da, SSL yaklaşımı, etiketsiz histopatoloji görüntülerinden renk dağılımlarını öğrenerek önışleme sürecine katkı sağlamıştır. SSL, sınırlı etiketli veriyle model genelleme yeteneğini artırarak, renk varyasyonlarını azaltmada destekleyici bir rol oynamıştır. Deneysel sonuçlar, SSL'nin CD-SNMF ile entegre edildiğinde, PSNR (0.943), SSIM (0.195) ve MSE (0.287) gibi metriklerde geleneksel yöntemlere (Macenko, Reinhard, Vahadane) kıyasla daha tutarlı renk normalizasyonu sağladığını göstermiştir. Ancak, düşük kontrastlı görüntülerde SSL'nin performansının optimizasyona ihtiyaç duyduğu gözlemlenmiştir. Genel olarak, SSL, renk normalizasyonunda veri tutarlılığını artırarak sonraki aşamalarda (mitoz tespiti ve segmentasyonu) derin öğrenme modellerinin başarımını desteklemiş ve tanı süreçlerini daha güvenilir hale getirmiştir.

4.3 Mitoz Tespiti ve Sınıflandırması

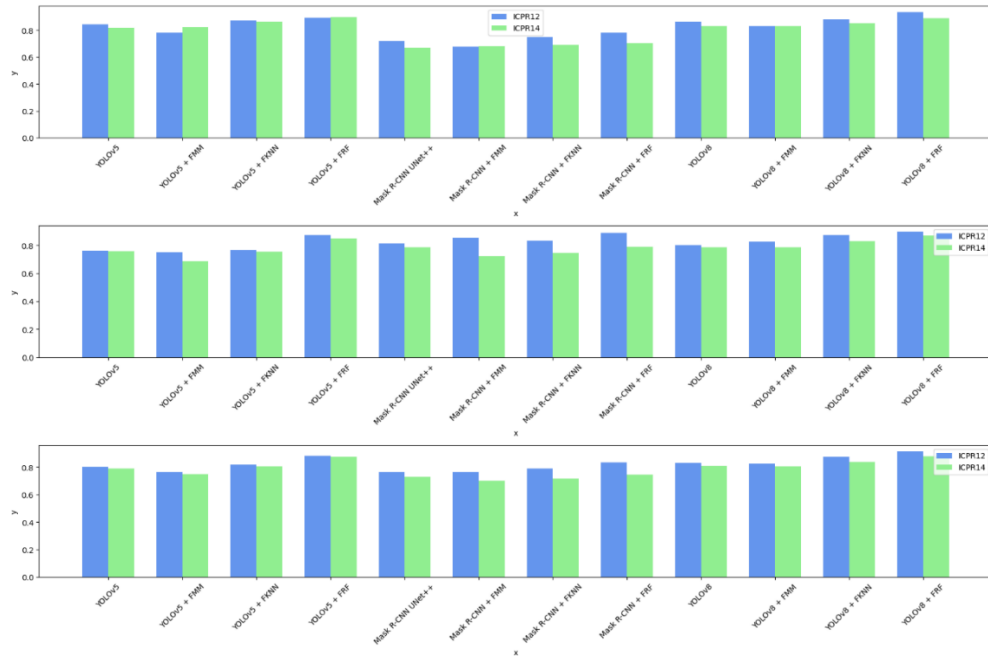
Bu bölümde, histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti ve sınıflandırılması için gerçekleştirilecek çalışmalar ele alınacaktır. Öncelikle literatürde bilinen yöntemler ICPR12 ve ICPR14 veri setleri üzerinde uygulanarak performansları değerlendirilecek, ardından önerilen YOLOv8 ve bulanık mantık tabanlı yöntemler detaylandırılacaktır. Bu yöntem mitozların doğru tespiti ve sınıflandırılması yoluyla meme kanseri tanısında objektiflik ve doğruluk artırmayı hedeflemektedir.

Hibrit Derin Öğrenme Tabanlı Mitoz Tespiti ve Sınıflandırması: Önerilen mitoz tespiti yöntemi histopatoloji görüntülerine uygulanmıştır. Yöntem ICPR12 ve ICPR14 mitoz veri setlerinde eğitilmiştir. Çalışmada, önışleme için Macenko renk normalizasyon tekniği kullanılmıştır. YOLOv5, YOLOv8 ve Mask-RCNN & U-Net++ derin öğrenme yöntemlerinin, FMM, FKNN ve FRF bulanık sınıflandırma yöntemleri ile olan sonuçları

Çizelge 4.5’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar Kesinlik, Duyarlılık ve F1-Skorlarına göre değerlendirilmiştir. Mitoz tespiti performansını Şekil 4.7’de sunmaktadır.

Çizelge 4.5 Mitoz tespiti için elde edilen sonuçlar

Yöntem	ICPR12			ICPR14		
	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor
YOLOv5	0,843	0,76	0,801	0,818	0,757	0,79
YOLOv5 + FMM	0,78	0,747	0,763	0,822	0,684	0,75
YOLOv5 + FKNN	0,87	0,763	0,816	0,865	0,752	0,805
YOLOv5 + FRF	0,89	0,873	0,881	0,895	0,848	0,873
Mask R-CNN UNet++	0,72	0,812	0,766	0,67	0,784	0,727
Mask R-CNN & UNet++) + FMM	0,677	0,85	0,763	0,682	0,72	0,701
(Mask R-CNN& UNet++) + FKNN	0,747	0,832	0,789	0,688	0,746	0,717
(Mask R-CNN& UNet++) + FRF	0,78	0,886	0,833	0,703	0,788	0,745
YOLOv8	0,863	0,80	0,831	0,83	0,784	0,807
YOLOv8 + FMM	0,83	0,823	0,826	0,829	0,783	0,806
YOLOv8 + FKNN	0,88	0,87	0,875	0,85	0,828	0,839
YOLOv8 + FRF	0,932	0,894	0,913	0,887	0,869	0,878



Şekil 4.7 Önerilen yöntemlerin sonuç performansları

Sonuçlar, YOLOv8'in hem ICPR12 hem de ICPR14 veri setlerinde genel olarak diğer algoritmalara kıyasla duyarlılık açısından daha üstün performans gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle ICPR14 veri setinde, YOLOv8+FMM ve YOLOv8+FKNN modelleri de başarılı sonuçlar vermektedir. FKNN ve FRF yöntemleri, yanlış pozitiflerin sayısını azaltarak duyarlılığın artmasına katkıda bulunmakta ve böylece YOLOv8'in başarı oranını yükseltmektedir. Maske R-CNN ve UNet++ algoritmaları ise hem nesnelere hem de maskelerini aynı anda tespit etmeye yönelik tasarlandığından, karmaşık nesnelere segmentelere ayırırken yanlış pozitiflere daha fazla rastlanabilmektedir.

Genel olarak, algoritmaların performansı ICPR14 veri setinde ICPR12'ye göre daha düşük çıkmakta; bu da ICPR14'ün daha zorlu bir veri seti olduğunu göstermektedir. YOLOv5 ve YOLOv8 modelleri, Mask R-CNN ve UNet++'a kıyasla daha yüksek duyarlılık sergilemektedir. Bunun temel nedeni, YOLO modellerinin hız ve verimlilik odaklı tasarlanmış olmalarıdır. FMM, FKNN ve FRF gibi yöntemlerin YOLOv5 ve YOLOv8 modellerine eklenmesi genellikle duyarlılık artışı sağlamaktadır; ancak bazı durumlarda örneğin YOLOv5 + FMM modeli ICPR12'de orijinal YOLOv5 modelinden daha düşük performans gösterebilmektedir. Bu durum, FMM'nin tüm veri setlerinde her zaman faydalı olmayabileceğine işaret etmektedir. YOLOv5 ve YOLOv8, tek aşamalı nesne detektörleri olarak, nesnelere sınırlayıcı kutularını ve sınıf etiketlerini tek adımda tahmin edebilmektedir. Bu özellikleri, sınırlayıcı kutu ve sınıf etiketlerini tahmin etmek için iki aşamalı süreç kullanan Mask R-CNN ve UNet++ gibi modellerden daha hızlı ve verimli olmalarını sağlamaktadır. Çizelge 4.6 mitoz tespiti için önerilen yöntem sonuçları sunmaktadır. Özetle, YOLOv8 + FRF, F1-Skoru açısından her iki veri seti üzerinde de en üstün performansı sergilemiştir. FKNN ve FRF hem YOLO varyantları hem de Mask R-CNN ile UNet++ yöntemleri için performansta önemli bir iyileşme sağlamıştır.

Deeplabv3+ ve Mobilenetv2 ile Mitoz Tespiti: DeepLabv3+ ve MobileNetv2 gibi derin öğrenme tabanlı segmentasyon yaklaşımları yüksek doğruluk elde etse de yorumlanabilirlik eksikliği önemli bir sorun olarak kalmaktadır. Bu sorunu aşmak için, LIME yöntemi entegre edilmiştir. Bu sayede modelin tahminlerini etkileyen önemli süper piksel bölgeleri belirleyerek açıklama bilirliliği artırılmıştır. ICPR12 ve ICPR14 veri setleri üzerinde gerçekleştirdiğimiz deneysel analizler, LIME'in ilgili bölgeleri etkili şekilde

vurguladığını ve bu sayede patologlar ile araştırmacılar için anlamlı bir yorumlama sunduğunu doğrulamıştır. Önerilen yöntemin sonuçlarını Çizelge 4.6 ve 4.7’de sunmaktadır.

Çizelge 4.6 DeepLabv3+ ile kullanılan omurgaların sonuçları

DeepLabv3+ & Omurga	ICPR12			ICPR14		
	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor
ResNet18	0,859	0,77	0,81	0,62	0,567	0,5829
ResNet50	0,89	0,82	0,86	0,63	0,58	0,61
Xception	0,915	0,72	0,81	0,62	0,541	0,58
InceptionResNetv2	0,88	0,773	0,82	0,625	0,51	0,578
MobileNetv2	0,87	0,826	0,854	0,76	0,708	0,758

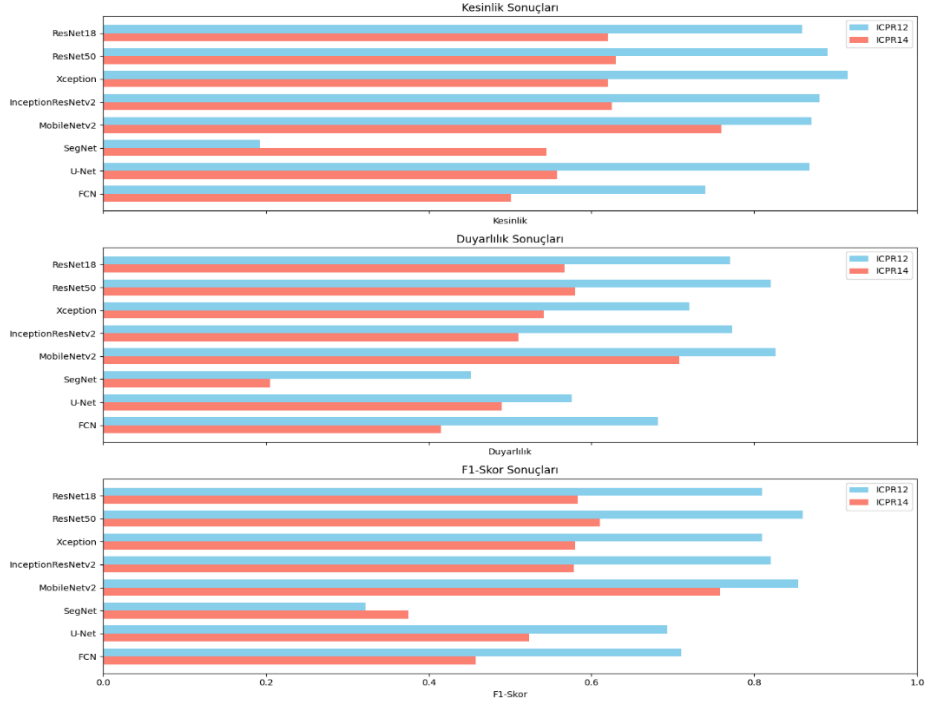
Çizelge 4.6, DeepLabv3+ segmentasyon mimarisi kullanılarak farklı omurga ağlarının performansını iki veri seti üzerinde karşılaştırmaktadır. Burada değerlendirme ölçütleri olarak kesinlik, duyarlılık ve F1-Skor kullanılmıştır. Sonuçlar, bazı omurga ağlarının belirli veri setlerinde daha yüksek kesinlik ve F1-Skor değerleri elde ettiğini göstermektedir. Duyarlılık açısından ise başka bir omurga öne çıkmakta ve veri setleri arasında dengeli bir performans sergilemektedir. Genel olarak, her iki veri setinde de hem kesinlik hem de duyarlılık açısından başarılı bir performans göstermektedir.

Çizelge 4.7 Segmentasyon mimarilerinin sonuçları

Yöntem	ICPR12			ICPR14		
	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor
SegNet	0,193	0,452	0,322	0,545	0,205	0,375
U-Net	0,868	0,576	0,693	0,558	0,490	0,523
FCN	0,740	0,682	0,710	0,501	0,415	0,458

Çizelge 4.7, klasik segmentasyon mimarilerinin karşılaştırmasını sunmaktadır. Bu tabloda, bazı mimarilerin duyarlılık ve F1-Skor açısından diğerlerine göre daha düşük performans sergilediği görülmektedir. Özellikle bazı mimariler, bir veri setinde başarılı olsa da diğerinde sınırlı performans göstermektedir. U-Net gibi bazı yöntemler, her iki

veri setinde dengeli ve tutarlı sonuçlar elde ederek daha güvenilir bir performans sunmaktadır. Sonuçları grafiksel olarak Şekil 4.8’de sunmaktadır.

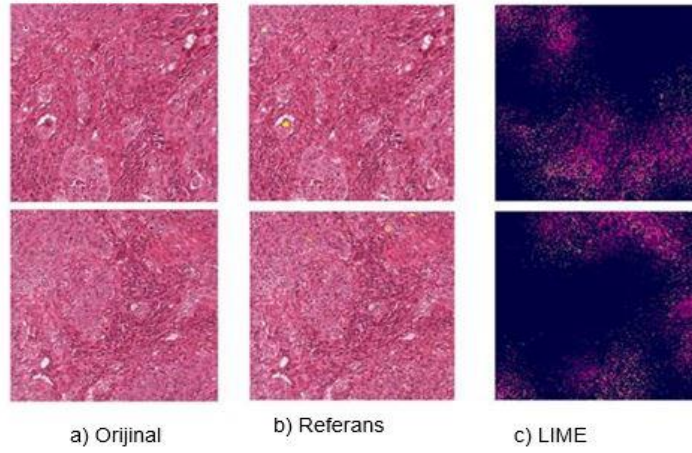


Şekil 4.8 Önerilen yöntem sonuç performansları

Şekil 4.8’de önerilen yöntemin sonuçlarını görselleştirmektedir. Bu görselde, önerilen yöntem diğer klasik segmentasyon mimarilerine kıyasla belirgin bir üstünlük göstermektedir. Kullanılan omurga ağı hem duyarlılık hem de F1-Skor açısından tutarlı performans sağlayarak önerilen yöntemin başarı oranını artırmaktadır. Genel değerlendirme, önerilen yöntemin klasik mimarilere göre daha etkili ve dengeli sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır.

LIME ile Açıklana bilirlilik: DeepLabv3+ modelin şeffaflığını artırmak amacıyla, mitoz tespiti sonuçlarına süper piksel tabanlı açıklamalar üretmek için LIME yöntemi uygulanmıştır. Bu süreçte izlenen temel adımlar şunlardır: Girdi olarak verilen histopatoloji görüntüleri, Quickshift algoritması kullanılarak süper piksellere ayrılmıştır. Bu sayede, uzamsal olarak tutarlı bölgeler üzerinden değişiklik analizi yapılabilmektedir. LIME, her bir süper pikseli maskeleyerek veya piksel yoğunluklarını değiştirerek görüntüyü bozar ve bu bozulmuş görüntüleri eğitilmiş DeepLabv3+ modeline verir. Son

segmentasyon katmanında katkıda bulunan süper piksel önemini yaklaşık olarak belirlemek için yerel ağırlıklı regresyon modeli eğitilir. Süper piksel etkileri orijinal görüntüye geri yansıtılarak, modelin mitoz hücreleri ayırırken dikkate aldığı en önemli bölgeler görselleştirilir. LIME açıklamalarının etkinliğini değerlendirmek amacıyla, ICPR12 ve ICPR14 veri setlerinde mitoz segmentasyon çıktıları üzerinde nitel analiz gerçekleştirilmiştir. Uygulanan veri setleri için elde edilen LIME açıklamalarına örnek bir görseli Şekil 4.9’da göstermektedir.



Şekil 4.9 LIME ile elde edilen örnek görseller

Şekil 4.9, LIME yöntemiyle elde edilen örneklere ait görselleri içermektedir. Orijinal sütunu ham görüntüleri, Referans sütunu referans olarak kullanılan görüntüleri, LIME sütunu ise LIME ile işlenmiş ve önemli alanları vurgulayan sonuçları göstermektedir. Görseller, yöntemlerin karşılaştırmasını ve LIME'in yorumlama performansını sergilemektedir.

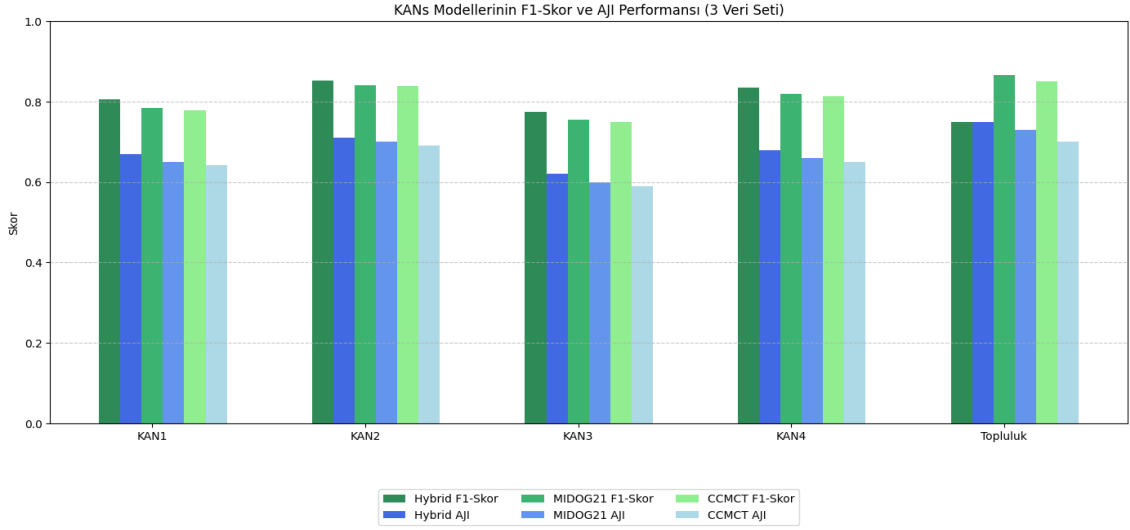
4.4 Mitoz Segmentasyonu

Bu bölümde, önerilen KANs tabanlı model ile mitoz segmentasyonu gerçekleştirilerek, mitozların morfolojik çeşitliliğini dikkate alan ve gürültülü görüntülerde segmentasyon hatalarını azaltan bir yaklaşım sunulmaktadır.

Ensemble KANs Yöntemi ve XAI: Ensemble KANs yöntemi, bireysel KANs modellerine (KAN1–KAN4) kıyasla tüm değerlendirme metriklerinde üstün performans göstererek segmentasyon kalitesini artırmaktadır. Bu üstünlük özellikle hem tespit hem de şekil uyumunu değerlendiren kritik bir metrik olan AJI skorlarında belirgin şekilde görülmektedir. Ensemble modeli, yalnızca mitozları doğru tanımakla kalmayıp, sınırlarını da daha hassas biçimde belirlemekte ve bu yönüyle patolojik analizler için güvenilir sonuçlar sunmaktadır. Ayrıca hibrit veri seti kullanımı, modelin farklı alanlara karşı genelleme ve dayanıklılık kabiliyetini güçlendirmektedir. Farklı veri kaynaklarının birleştirilmesi, aşırı uyum (overfitting) riskini azaltırken AJI skorlarının yükselmesini sağlamış, modelin hem konumlama hem de sınır doğruluğunu iyileştirmiştir. Bu bulgular, hibrit veri eğitimi ve ensemble modelinin birleşiminin, güvenilir ve yorumlanabilir mitoz tespiti için etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, eğitim sürecinde hibrit veri setinin dahil edilmesinin yalnızca modelin genelleme yeteneğini güçlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda renk farklılıkları ve tarayıcı çeşitliliği gibi kaçınılmaz değişkenlerin bulunduğu gerçek patoloji iş akışları için daha güvenilir bir temel sağladığını göstermektedir. Mitoz segmentasyon sonuçlarını Çizelge 4.8’de sunmaktadır. Sonuç performansı Şekil 4.10’da sunmaktadır.

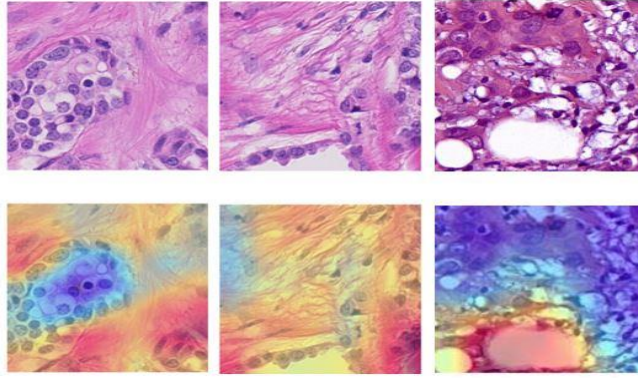
Çizelge 4.8 Mitoz segmentasyonu için ensemble KANs yöntemin sonuçları

Veri setler	Model	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor	AJI
MIDOG21+ CCMCT (Hibrit)	KAN1	0,855	0,82	0,79	0,805	0,67
	KAN2	0,882	0,86	0,845	0,852	0,71
	KAN3	0,831	0,80	0,75	0,774	0,62
	KAN4	0,870	0,85	0,82	0,835	0,68
	Ensemble	0,905	0,89	0,88	0,75	0,75
MIDOG21	KAN1	0,842	0,81	0,77	0,785	0,65
	KAN2	0,875	0,85	0,83	0,84	0,70
	KAN3	0,820	0,78	0,73	0,755	0,60
	KAN4	0,862	0,84	0,80	0,82	0,66
	Ensemble	0,89	0,88	0,87	0,865	0,73
CCMCT	KAN1	0,830	0,79	0,762	0,779	0,643
	KAN2	0,850	0,848	0,822	0,838	0,69
	KAN3	0,800	0,77	0,728	0,75	0,59
	KAN4	0,830	0,83	0,799	0,814	0,65
	Ensemble	0,87	0,864	0,86	0,85	0,70



Şekil 4.10 Mitoz segmentasyonu için ensemble KANs yönteminin performansı

Histopatoloji görüntülerinde mitoz segmentasyonu için ensemble KANs modelinin yorumlana bilirliliğini artırmak amacıyla LIME yöntemine ait örnek sonuçlar Şekil 4.11’de sunulmuştur.



Şekil 4.11 LIME uygulama sonuçları

Üst satırda histopatoloji orijinal görüntüler, alt satırda ise LIME tarafından oluşturulan görüntüler yer almaktadır; burada mitoz alanlar mavi, önemsiz alanlar kırmızı ile vurgulanmıştır. LIME, bireysel tahminler için yerel ve anlaşılır açıklamalar sunma yeteneği sayesinde klinik uygulamalarda şeffaflık açısından tercih edilmiştir. Yöntem, sadeliği ve görsel yorumlana bilirliliği sayesinde patoloji uzmanları için kararlarının anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak, etkisinin tam değerlendirilmesi için daha fazla deney ve uzman geri bildirim gereklidir.

Grafik Kesim Tabanlı Segmentasyon: Model performansı, Hassasiyet, Doğruluk, F1-Skor, Jaccard indeksi ve Dice gibi yaygın kullanılan segmentasyon değerlendirme metrikleri ile ölçülmüştür. Özellikle, mitozların doğru tespit oranı (Recall) ve yanlış pozitif oranı (Precision) kritik performans göstergeleri olarak ele alınmıştır. Sonuçlar, GCB-Seg ve CRF entegrasyonunun, yalnızca KAN modelinin çıktısına kıyasla segmentasyon doğruluğunu önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Özellikle, CRF iyileştirmesi sonrası sınırların daha düzgün ve belirgin hale geldiği gözlemlenmiştir.

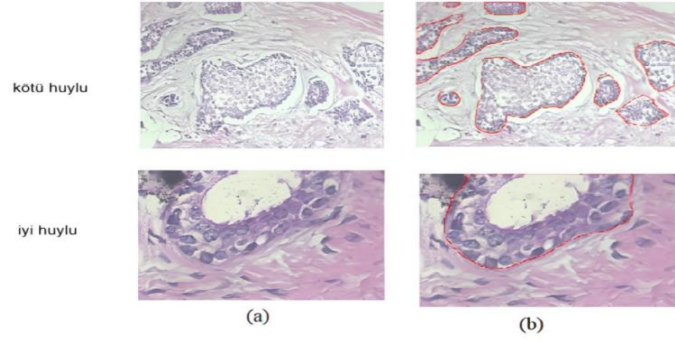
Çizelge 4.9 Segmentasyon sonuçların karşılaştırılması

Yöntem	Hassasiyet	Doğruluk	F1-Skor	AJI	Dice
KAN	0.825	0.798	0.81	0.72	0.78
Graph-CutKAN	0.874	0.835	0.85	0.76	0.82
Graph-CutKAN -CRF	0.913	0.892	0.89	0.82	0.88

Çizelge 4.9 CRF'nin segmentasyon sonuçlarını göstermektedir. Özellikle F1-Skoru ve Jaccard indeksi açısından CRF entegrasyonu ile sınırların daha iyi tanımlandığı görülmektedir. Çalışma, mitoz tespiti için KAN modeli ile GCB-Seg ve CRF algoritmalarının entegrasyonunu sunmuştur. KAN modeli, histopatoloji görüntülerdeki karmaşık yapıların tespitinde güçlü bir temel sağlarken, GCB-Seg ve CRF entegrasyonu, segmentasyon doğruluğunu artırmış ve sınırların daha hassas tanımlanmasını sağlamıştır. Özellikle CRF'nin, yerel bağımlılıkları ve pikseller arası ilişkileri modellemesi sayesinde, ince yapısal farklılıkların tespitinde başarılı olduğu görülmüştür.

4.5 Kanserli Alan Tespiti

YOLOv5 ve Mask R-CNN: Bölüm 3.7'de açıklanan kanserli alan tespiti yöntemi histopatoloji görüntülerine uygulanmıştır. Kanser alanı tespiti sonrası sınıflandırma algoritmaları çalışmamızda uygulanmıştır. YOLOv5 ve Mask R-CNN ile tespit sonrası sınıflandırma algoritmaları DVM ve KNN olarak uygulanmıştır. Modelin başarısı doğruluk metrik kullanarak değerlendirilmiştir. Bu sınıflandırma yöntemleri, BreakHis ve BreCaHAD meme kanseri histopatoloji veri setleri üzerinde uygulanmıştır. BreakHis veri setinde DVM sınıflandırma uygulaması Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



Şekil 4.12 (a) BreakHis veri setinden görüntü örnekleri; (b) İşaretlenen alan

Kanser alanı tespit yöntemleri bölümünde uyguladığımız YOLOv5 ve Mask R- CNN algoritmalarının sonraki aşamasında DVM ve KNN sınıflandırıcı makine öğrenme algoritmaları uygulanmıştır. Yöntem Çizelge 4.10'de BreakHis veri seti ve Çizelge 4.10'de BreCaHAD veri seti üzerinde uygulanmıştır.

Çizelge 4.10 BreakHis veri seti için meme kanser alan tespiti sonuçları

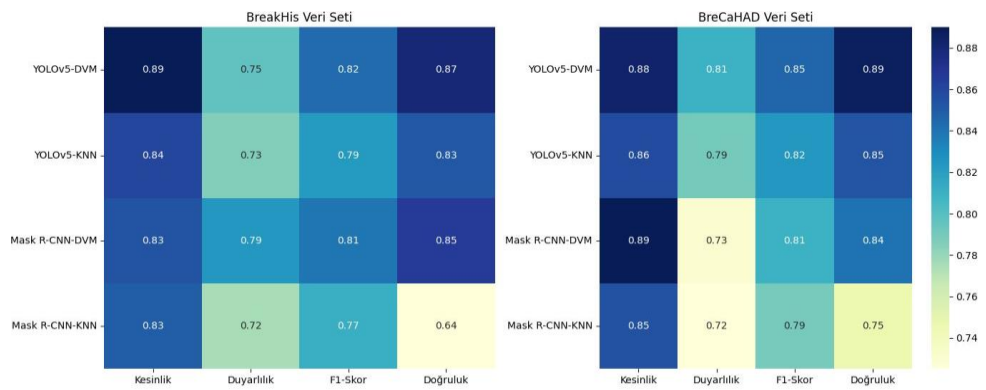
Yöntemi	Sınıflandırıcı	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor	Doğruluk
YOLOv5	DVM	0.89	0.749	0.819	0.874
	KNN	0.845	0.732	0.788	0.832
Mask R-CNN	DVM	0.835	0.79	0.812	0.853
	KNN	0.827	0.716	0.771	0.64

Çizelge 4.11 BreCaHAD veri seti için meme kanser alan tespiti sonuçları

Yöntem	Sınıflandırıcı	Kesinlik	Duyarlılık	F1- Skor	Doğruluk
YOLOv5	DVM	0.883	0.81	0.846	0.887
	KNN	0.858	0.79	0.824	0.853
Mask R-CNN	DVM	0.89	0.73	0.81	0.84
	KNN	0.854	0.725	0.789	0.746

Çizelge 4.10, YOLOv5 hem SVM hem de KNN sınıflandırıcıları ile birlikte kullanıldığında, ortalama olarak daha yüksek performans sergilemektedir. SVM ile birlikte kullanıldığında, YOLOv5, Doğruluk, Kesinlik ve F1-Skoru bakımından Mask R-CNN'den daha yüksek sonuçlar elde etmektedir. KNN ile birlikte kullanıldığında, YOLOv5, Doğruluk ve Kesinlik bakımından Mask R-CNN'den daha yüksek sonuçlar elde etmektedir. Mask R-CNN, KNN sınıflandırıcısı ile birlikte kullanıldığında, ortalama olarak daha yüksek Kesinlik sergilemektedir. Ancak, Doğruluk ve F1-Skoru bakımından YOLOv5'ten daha düşük sonuçlar elde etmektedir. Sonuç olarak, YOLOv5 hem SVM hem de KNN sınıflandırıcıları ile birlikte kullanıldığında, meme kanseri alan tespiti için daha iyi bir performans sergilemektedir.

Çizelge 4.11'de her iki tespit yöntemleri iyi sonuçlar elde ettiğini göstermektedir. YOLOv5, SVM ile birlikte kullanıldığında, ortalama bir doğruluk değeri olan %87,4 elde etmektedir. Mask R-CNN, SVM ile birlikte kullanıldığında, ortalama bir Doğruluk değeri olan %85,3 elde etmektedir. YOLOv5, SVM ile birlikte kullanıldığında, daha yüksek bir Doğruluk değeri elde etmiştir. Bununla birlikte, Mask R-CNN hem SVM hem de KNN ile YOLOv5'ten daha yüksek bir değerine sahiptir. Bu, Mask R-CNN'in gerçekte pozitif olanları daha iyi tespit ettiğini gösterirken, YOLOv5'in gerçekte pozitif olanları doğru olarak pozitif olarak tahmin etme konusunda daha iyi olduğunu gösterir. SVM, her iki tespit algoritması için de genel olarak KNN'den daha iyi performans gösterir. Bu, DVM'nin daha güçlü bir model olduğunu ve daha karmaşık ilişkileri öğrenme yeteneğine sahip olduğunu gösterir. Meme kanser alanı tespiti için önerilen yöntemin performansı Şekil 4.13'de sunulmaktadır.



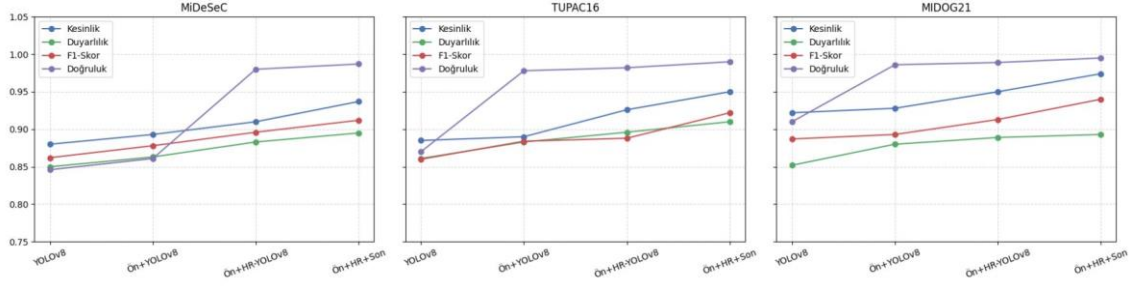
Şekil 4.13 Meme kanser alan tespiti performansı

Şekil 4.14, BreakHis ve BreCaHAD veri setleri kullanılarak yapılan meme kanseri alan tespiti performansını göstermektedir. Isı haritasında, farklı yöntemlerin (YOLOv5-DVM, YOLOv5-KNN, Mask R-CNN-DVM, Mask R-CNN-KNN) dört performans metriği üzerindeki (Kesinlik, Duyarlılık, F1-Skor, Doğruluk) değerleri karşılaştırılmıştır. Renk yoğunluğu, ilgili metriktaki başarı seviyesini ifade etmektedir; koyu mavi yüksek performansı, açık yeşil ise düşük performansı göstermektedir. Genel olarak YOLOv5-DVM yöntemi her iki veri setinde de yüksek kesinlik ve doğruluk değerleri ile öne çıkmaktadır.

HR-YOLOv8 Modeli: İki aşamalı bir çerçeve önerilmiştir. İlk aşamada, HR-YOLOv8 modelinde mitoz tespitini değerlendirmek için yapılmıştır. İkinci ise MST algoritmasının histopatoloji görüntülerindeki kanser alan performansını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Üç farklı veri seti MiDeSeC, TUPAC16 ve MIDOG21 görüntüler üzerinde uygulanmıştır. Çizelge 4.12, üç veri setinde farklı yöntemlerinin performansını göstermektedir: MiDeSeC, TUPAC16 ve MIDOG21. Değerlendirilen yöntemler arasında, bir temel model olan YOLOv8 ve önışlemeyi içeren varyasyonlar yer almaktadır. Farklı veri setlerin performansını Şekil 4.14’de göstermektedir.

Çizelge 4.12 Farklı veri setlerin mitoz tespit sonuçları

Veri seti	Yöntemler	Kesinlik	Duyarlılık	F1-Skor	Doğruluk
MiDeSeC	YOLOv8	0.88	0.85	0.862	0.846
	Önişleme+YOLOv8	0.893	0.863	0.878	0.861
	Önişleme+HR-YOLOv8	0.91	0.883	0.896	0.980
	Önişleme +HR-YOLOv8 +Son işleme	0.937	0.895	0.912	0.987
TUPAC16	YOLOv8	0.885	0.861	0.860	0.870
	Önişleme +YOLOv8	0.89	0.883	0.884	0.978
	Önişleme +HR-YOLOv8	0.926	0.896	0.888	0.982
	Önişleme +HR-YOLOv8 +Son işleme	0.95	0.91	0.922	0.990
MIDOG21	YOLOv8	0.922	0.852	0.887	0.910
	Önişleme +YOLOv8	0.928	0.880	0.893	0.986
	Önişleme +HR-YOLOv8	0.95	0.889	0.913	0.989
	Önişleme +HR-YOLOv8 +Son işleme	0.974	0.893	0.940	0.995



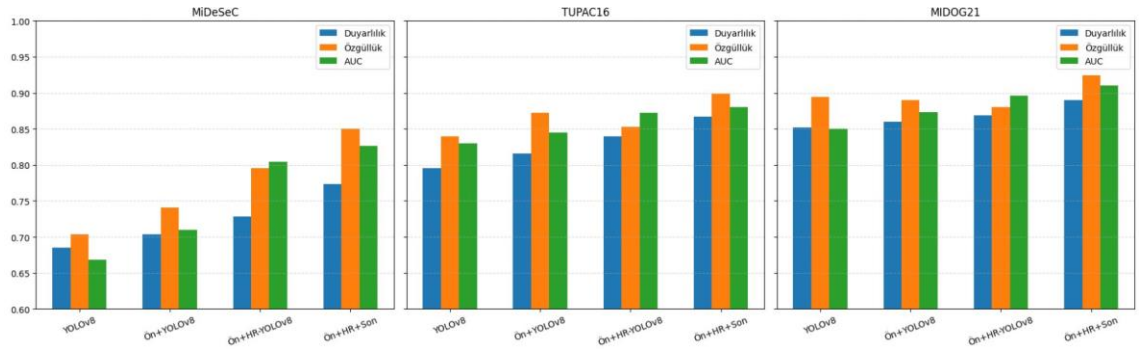
Şekil 4.14 Veri Setler üzerinde yöntem performansları

Tüm veri setlerinde, YOLOv8 iyi bir performans sergilenmiş ve mitoz tespiti sonuçları elde edilmiştir. Daha sonra, önışleme tekniklerini tanıtmıştır ve HRNet, YOLOv8 modeline entegre edilmiştir. Bu ekleme, tüm veri setlerinde performans metriklerini iyileştirdi ve HRNet'in yüksek çözünürlüklü özellik temsil yeteneklerinden yararlanmanın etkinliğini gösterilmiştir. HR-YOLOv8 modelini kullanarak yapılan ilk tespitin ardından, YOLOv8'in NMS'inde optimal eşığı bulmak için rastgele bağlantı kesme son işleme olarak kullanılmıştır. Bu ince ayar adımı, tespit kalitesini daha da artırarak metriklerde iyileşmelere yol açmaktadır. Hem HRNet'in yüksek çözünürlüklü temsili hem de YOLOv8'in etkin tespiti güçlerinden yararlanarak modelini, geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında iyi performans elde etmiştir.

Kanserli Alan Tespiti Sonuçları: İkinci aşamada önerilen modelin ve diğer modellerin histopatoloji görüntülerinde kanserli alan tespit etme performansını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. MST algoritmasının MiDeSeC, TUPAC16 ve MIDOG21 veri setlerinde kanserli alan tespit performansı Çizelge 4.13'de göstermektedir. MST algoritması kanseri bölgelerini tanımlamıştır. Bu bölgelerde mitoz, YOLOv8 ve önerilen HR-YOLOv8 kullanılarak tespit edilmiştir. Sonuçlar, önışleme ve son işleme adımlarının algoritmanın kanser bölgelerini tanımlama performansını önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Bu iyileşme, özellikle MiDeSeC veri setinde belirgindir. Genel olarak, önışleme, yüksek çözünürlüklü HR-YOLOv8 ve son işleme, tüm veri setlerinde, iyi performansa katkıda bulunmaktadır. Farklı veri setlerin performansını kanserli alan tespiti için Şekil 4.15'de sunmaktadır.

Çizelge 4.13 Farklı veri setlerinde kanserli alan tespit sonuçları

Veri Seti	Yöntemler	Duyarlılık	Özgüllük	AUC
MiDeSeC	YOLOv8	0.685	0.704	0.668
	Önişleme +YOLOv8	0.704	0.741	0.710
	Önişleme +HR-YOLOv8	0.728	0.795	0.804
	Önişleme +HR-YOLOv8 +Son işleme	0.773	0.850	0.826
TUPAC16	YOLOv8	0.795	0.840	0.830
	Önişleme +YOLOv8	0.816	0.872	0.845
	Önişleme +HR-YOLOv8	0.840	0.853	0.872
	Önişleme +HR-YOLOv8 +Son işleme	0.867	0.899	0.880
MIDOG21	YOLOv8	0.852	0.894	0.850
	Önişleme +YOLOv8	0.860	0.890	0.873
	Önişleme +HR-YOLOv8	0.869	0.880	0.896
	Önişleme +HR-YOLOv8 +Son işleme	0.890	0.924	0.910



Şekil 4.15 Farklı veri setlerinde kanser alanları tanımlama performansı

Önerilen kanserli alan tespiti yaklaşımı, histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti için HR-YOLOv8 modeli ile grafik tabanlı MST algoritmasının entegrasyonunu temel alarak, kanserli bölgelerin sınırlarını yüksek doğrulukla belirlemede etkili bir performans sergilemiştir. MIDOG21 veri seti üzerinde elde edilen 0.89 doğruluk oranı, yöntemin yoğun mitoz dağılımını temel alarak kanserli alanları güvenilir bir şekilde tanımlayabildiğini göstermektedir. Bu bütünlük yöntemi, geleneksel manuel incelemelere kıyasla süreci otomatikleştirerek patoloğların iş yükünü azaltmakta, aynı zamanda yanlış negatif ve pozitif oranlarını minimize ederek tanı güvenilirliğini artırmaktadır.

4.6 Kanser Derecelendirme

CNN modeli, öğrenme oranı 0.001 olan Adam optimizasyon algoritmasıyla ve 32'lik mini yığın (batch) boyutuyla eğitilmiştir. Eğitim 50 epoch boyunca sürdürülmüş, ancak doğrulama kaybı 10 epoch boyunca iyileşmezse erken durdurma uygulanmıştır. Eğitim veri seti, ICPR12, MIDOG21 ve MiDeSeC veri setlerindeki anotasyonlu bölgelerden çıkarılan 32×32 piksellik yamadan oluşmaktadır. Bu sistem, mitoz sayısı ile mekânsal dağılımı birleştirerek mevcut yöntemlere kıyasla daha kapsamlı bir proliferatif değerlendirme sunar. Mitoz piksel alan yüzdesi, görüntüde mitoz alanların kapladığı oranı belirtir ve genellikle düşüktür; çünkü mitozlar histopatolojik görüntülerde seyrek ancak klinik olarak önemlidir. Bu metrik, mitoz sayısı ile birlikte kullanıldığında derecelendirme için standart ve nesnel bir değerlendirme sağlar. 2048×2048 piksel çözünürlüğe sahip, histopatoloji görüntüde 5 mitoz bulunduğunda, Önerilen Metrik kullanılarak mitoz piksel alan yüzdesi hesaplanır. Bu görüntüye uygulandığında, mitoz piksel alan yüzdesi yaklaşık %0,122 olarak elde edilir ve bu da derece 1 (düşük mitoz aktivite) sınıflandırmasına karşılık gelir. Bu sonuç, önerilen otomatik derecelendirme sisteminin nesnel, standart ve tekrarlanabilir değerlendirmeler sağlama konusundaki etkinliğini ortaya koyar. Böylece sistem, patoloji iş akışlarına kolayca entegre olabilir ve tanısal tutarlılığı artırabilir. ICPR12 veri seti üzerinde önerilen yapay zekâ tabanlı derecelendirme metriğinin performansını Çizelge 4.14'de göstermektedir.

Çizelge 4.14 ICPR12 veri seti için yapay zekâ tabanlı sistemin sonuçları

Görüntü	Referans görüntü mitozlar	Tespit edilen mitozlar	MAR	MAR derecesi	Ki-67 indeks	Ki-67 tabanlı derece
IMG 1	5	5	0,08	1: Düşük	0,085	1: Düşük
IMG 2	2	0	0,07	1: Düşük	0,061	1: Düşük
IMG 3	12	12	0,34	3: Yüksek	0,287	3: Yüksek
IMG 4	12	9	0,18	2: Orta	0,189	2: Orta
IMG 5	4	1	0,09	1: Düşük	0,072	1: Düşük
IMG 6	10	10	0,15	3: Yüksek	0,234	3: Yüksek
IMG 7	6	2	0,13	1: Düşük	0,085	1: Düşük
IMG 8	13	13	0,9	1: Düşük	0,061	1: Düşük

Bu sonuçlar, yapay zekâ tabanlı sistemin yayılma indeks için güvenilir bir yöntem gösterge olduğunu güçlendirmekte ve rutin patolojide el ile Ki-67 değerlendirmesiyle iyi bir uyum sağladığını ortaya koymaktadır. Önerilen metrik, mitozların mekânsal ölçümünü mümkün kılarak, yalnızca mitoz sayısına dayanan geleneksel yaklaşımı tamamlar ve görüntü içindeki mitozların kapladığı oransal alanı da dikkate alır. Bu çift metrik yaklaşım (sayı ve yüzde), mitozların hem sıklığını hem de mekânsal dağılımını hesaba katarak derecelendirme sisteminin güvenilirliğini artırır. Otomatik ve tekrarlanabilir bir metrik sunarak, formül gözlemciler arası farklılıkları en aza indirir ve öznel değerlendirmelere olan bağımlılığı azaltır. Sonuçlarda elde edilen düşük yüzdeler, seyrek mitozların tespitinin zorluğunu vurgulamakta ve açıklanan önışleme ve CNN tabanlı yöntemlerle elde edilen doğru tespit ve sınıflandırmanın önemini göstermektedir. Bu yaklaşım, tanısal tutarlılığı artırır ve klinik patolojide doğru prognostik değerlendirmeleri destekler. Yapay zekâ tabanlı sistemin MiDeSeC veri seti üzerindeki sonuçlarını Çizelge 4.15’de özetlenmektedir.

Çizelge 4.15 MiDeSeC veri seti için yapay zekâ tabanlı sistemin sonuçları

Görüntü	Referans görüntü mitozlar	Tespit edilen mitozlar	MAR	MAR derecesi	Ki-67 indeks	Ki-67 tabanlı derece
IMG 1	3	1	0,05	1: Düşük	0,07	1: Düşük
IMG 2	5	3	0,09	1: Düşük	0,04	1: Düşük
IMG 3	2	2	0,44	1: Düşük	0,30	1: Düşük
IMG 4	7	6	0,14	2: Orta	0,20	2: Orta
IMG 5	4	2	0,06	1: Düşük	0,05	1: Düşük
IMG 6	5	3	0,10	1: Düşük	0,14	1: Düşük
IMG 7	5	5	0,11	2: Orta	0,13	2: Orta
IMG 8	6	6	0,17	2: Orta	0,15	2: Orta

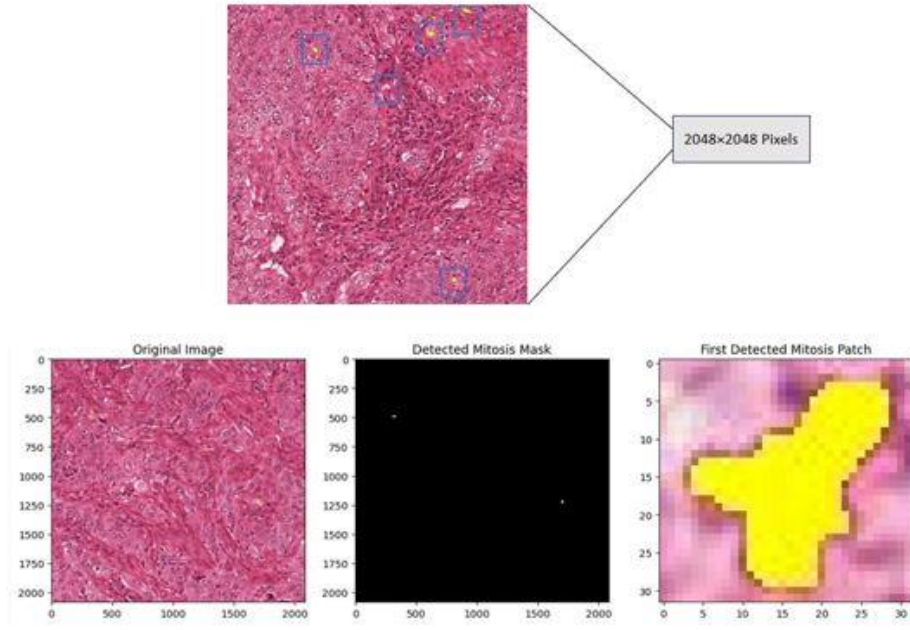
Referans görüntülerdeki mitoz sayıları ile tespit edilen mitozlar genel olarak benzerlik göstermekte, ancak bazı görüntülerde düşük tespit oranı dikkat çekmektedir. MAR ve Ki-67 indeks değerlerine dayalı derecelendirmeler çoğu durumda düşük ya da orta seviyede belirlenmiştir. İki yöntemle elde edilen derecelerin çoğunlukla uyumlu olması, sistemin tutarlı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazı görüntülerde tespit edilen mitoz sayısının referanstan daha az olması, özellikle düşük MAR değerlerinde yanlış negatiflerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, sistemin genel olarak

güvenilir olduğunu, ancak hassasiyetin artırılabilceğini ortaya koymaktadır. MIDOG21 veri seti üzerinde uygulanan yapay zekâ tabanlı sistemin mitoz tespit performansını ve bu tespitlerin derecelendirme üzerindeki etkisi Çizelge 4.16’da göstermektedir.

Çizelge 4.16 MIDOG21 veri seti için yapay zekâ tabanlı sistemin sonuçları

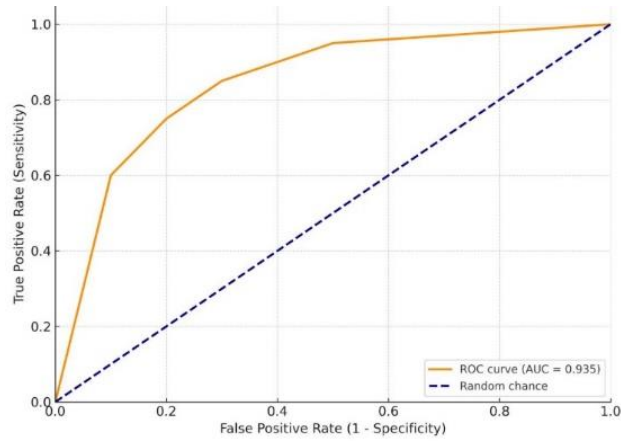
Görüntü	Referans görüntü mitozlar	Tespit edilen mitozlar	MAR	MAR derecesi	Ki-67 indeks	Ki-67 tabanlı derece
IMG 1	8	7	0,14	2: Orta	0,11	2: Orta
IMG 2	12	11	0,20	3: Yüksek	0,25	3: Yüksek
IMG 3	4	2	0,05	1: Düşük	0,13	1: Düşük
IMG 4	14	10	0,25	3: Yüksek	0,30	3: Yüksek
IMG 5	5	2	0,06	1: Düşük	0,02	1: Düşük
IMG 6	10	8	0,15	2: Orta	0,12	2: Orta
IMG 7	8	6	0,13	3: Yüksek	0,19	3: Yüksek
IMG 8	6	6	0,14	2: Orta	0,17	2: Orta

Referans veriler ile sistemin tespitleri karşılaştırıldığında, genel olarak mitoz sayılarında küçük farklılıklar görülmekte; ancak bu farklılıkların derecelendirme sonuçlarına sınırlı ölçüde yansıdığı dikkati çekmektedir. Orta dereceli olguların büyük bölümünde sistemin tespitleri ile referans veriler arasındaki farkların düşük olduğu ve sınıflandırmanın tutarlı biçimde yapıldığı anlaşılmaktadır. Yüksek dereceli olgularda ise mitoz sayılarındaki farkın nispeten daha belirgin olmasına rağmen, sistemin derecelendirmeyi doğru biçimde sürdürebildiği görülmektedir. Düşük dereceli örneklerde ise hem referans hem de sistem tespitlerinin sayısal olarak daha düşük olduğu, fakat derecelendirme uyumunun yine korunduğu gözlenmektedir. Ki-67 indeksine dayalı derecelendirme ile MAR tabanlı derecelendirme karşılaştırıldığında, genel eğilimin benzer olduğu ve yapay zekâ tabanlı sistemin iki ölçüm yöntemi arasında uyum sağladığı söylenebilir. Bu durum, sistemin hem doğrudan mitoz tespitinde hem de biyolojik belirteçlerle ilişkili derecelendirme süreçlerinde güvenilir bir performans sergilediğini göstermektedir. Histopatoloji görüntülerine ait örnek sonuçları Şekil 4.16’da göstermektedir.



Şekil 4.16 H&E görüntü boyutu ve AI tabanlı mitoz tespiti örneği

ROC eğrisi ve AUC değeri (0.935) yapay zekâ tabanlı mitoz derecelendirme sisteminin Ki-67 sınıflandırmasıyla yüksek uyum içinde çalıştığını gösterir. Cohen's kappa değeri (0.84) güçlü sınıflandırma tutarlılığı sağlar. Bu metrikler, sistemin otomatik, güvenilir ve klinik ortamlara entegre edilebilir olduğunu kanıtlar.



Şekil 4.17 AI ve Ki-67 tabanlı derecelendirmeyi karşılaştıran ROC eğrisi

Şekil 4.17, yapay zekâ tabanlı mitoz derecelendirme sistemi ile referans Ki-67 sınıflandırmasının karşılaştırmasını göstermektedir. ROC eğrisi yukarı doğru kavisli bir şekil sergileyerek modelin güçlü ayırt edici yeteneğini yansıtır. AUC değeri 0,935 olarak

hesaplanmış olup, modelin düşük, orta ve yüksek proliferatif aktivite seviyelerini güvenilir şekilde ayırt edebildiğini göstermektedir. Eğrinin rastgele sınıflandırmayı temsil eden diyagonal çizgiden net şekilde ayrılması, modelin yanlış sınıflandırma riskinin düşük olduğunu ve klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir.

4.7 Genel Değerlendirme

Bu bölümde, histopatoloji görüntülerinden meme kanseri tanısı için önerilen metodolojinin aşamalarının uygulanması ve elde edilen sonuçlar detaylı bir analizi sunulmaktadır. Sonuçlar, altı alt bölümde incelenmiştir. 1) Veri seti oluşturma; 2) Önışleme; 3) Mitoz tespiti ve sınıflandırılması; 4) Mitoz segmentasyonu; 5) Kanserli alanın tespiti, 6) Kanser derecelendirmesi olmak üzere içermektedir.

Literatürde, histopatoloji görüntü analizinde kullanılan veri setleri genellikle sınırlı kapsam, standartlaşma eksikliği ve açık erişim kısıtlamaları gibi önemli eksiklikler içermektedir. Mevcut veri setleri, farklı laboratuvarlardan ve tarayıcılardan gelen görüntülerdeki renk, çözünürlük ve renk protokollerindeki varyasyonlar nedeniyle tutarsızlıklar göstermektedir, bu da algoritmaların genelleme kabiliyetini kısıtlamakta ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca, veri setleri genellikle az sayıda vaka veya sınırlı tümör türünü kapsayarak meme kanseri gibi heterojen hastalıkların morfolojik çeşitliliğini yeterince temsil edememektedir. Birçok veri seti, bireysel araştırma grupları tarafından oluşturulmuş ve açık erişime sunulmamıştır, bu da algoritmaların nesnel karşılaştırmasını ve yeni yöntemlerin geliştirilmesini engellemektedir. Özellikle, mitozların mikroskobik düzeyde işaretlenmesi zaman alıcı bir süreç olup, bazı veri setleri (ör. AMIDA13, ICPR14) yalnızca mitoz merkezlerini işaretlemekle sınırlı kalarak detaylı segmentasyon verileri sunmamaktadır. Son olarak, farklı tümör türleri, laboratuvarlar ve tarayıcılar arasında genelleme yapabilecek çok alanlı veri setlerinin eksikliği, algoritmaların klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

MiDeSeC veri seti, bu eksiklikleri gidermek amacıyla Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı iş birliğiyle geliştirilmiştir. MiDeSeC, farklı laboratuvarlardan ve tarayıcılardan gelen H&E histopatoloji görüntülerini kapsayan standartlaştırılmış bir format sunar ve açık erişimli olması sayesinde araştırmacıların algoritmalarını nesnel bir şekilde karşılaştırmasına olanak tanır. 0.882 F1-Skoru ile literatürdeki diğer veri setleriyle (ICPR12, ICPR14, MIDOG21, CCMCT) karşılaştırılabilir sonuçlar vermiş ve uygulanabilirliğini kanıtlamıştır. Uzman patoloğların katılımıyla gerçekleştirilen titiz işaretleme süreci, veri setinin yüksek doğruluklu ve klinik olarak güvenilir olmasını sağlamıştır. Bu, özellikle mitozların mikroskobik düzeyde doğru işaretlenmesi gibi zorlu bir süreçte, görsel karmaşıklık ve hücreler arası benzerliklerin üstesinden gelerek veri kalitesini artırmıştır. MiDeSeC, farklı hasta profillerini gizli tutarak, geniş kapsamıyla, algoritmaların genelleme kabiliyetini güçlendirerek klinik senaryolarda kullanılabilirliği artırmaktadır. Böylece, literatürdeki veri seti eksikliklerini gidererek meme kanseri tanısında daha güvenilir, tekrarlanabilir ve standartlaştırılmış analizler yapılmasına olanak tanımaktadır. MiDeSeC veri seti, patoloğların meme kanseri tanısı ve değerlendirilmesi süreçlerinde karşılaştıkları zorlukları hafifletmek ve tanı süreçlerini iyileştirmek açısından önemli avantajlar sunmaktadır. İlk olarak, veri setinin yüksek kaliteli ve uzman patoloğlar tarafından işaretlenmiş olması, mitozların ve kanserli alanların doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlayarak tanıdaki sübjektifliği azaltır. Bu, patoloğların manuel analiz süreçlerinde harcadıkları zamanı ve çabayı önemli ölçüde azaltır. İkinci olarak, MiDeSeC'in açık erişimli olması, patoloğların ve araştırmacıların bu veri setini kullanarak yeni algoritmalar geliştirmesine ve mevcut yöntemleri test etmesine imkân sağlayarak klinik uygulamalarda yapay zekâ destekli tanı sistemlerinin entegrasyonunu kolaylaştırır. Son olarak, veri setinin tez kapsamında geliştirilen yöntemlerle yüksek doğruluk oranları sunması, patoloğlara daha hızlı ve güvenilir tanı koyma konusunda destek olurken, iş yükünü azaltarak klinik verimliliği artırmaktadır. Elde edilen bulgular, MiDeSeC'in tanı süreçlerini standartlaştırarak patoloğlara destek sağladığını, hata oranlarını düşürdüğünü ve hasta bakım kalitesini artırdığını göstermektedir.

Önişleme adımı kapsamında gerçekleştirilen renk normalizasyonu, histopatoloji görüntülerdeki renk varyasyonlarını minimize ederek görüntü işleme algoritmalarının performansını artırmaktadır. Bu çalışmada Macenko, Reinhard ve Vahadane gibi literatürde başarı ile kullanılan yöntemler mitoz veri setleri görüntüler üzerinde işleme katkılarına göre değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, renk normalizasyon tespit doğruluğunu ve tutarlılığını önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Renk normalizasyonu, histopatoloji görüntülerdeki renk varyasyonlarını azaltarak görüntü işleme algoritmalarının performansını artırmada kritik bir rol oynamaktadır. Önerilen CD-SNMF yöntemi, literatürde yaygın olarak kullanılan Macenko, Reinhard ve Vahadane yöntemlerine kıyasla daha iyi performans göstermiştir (PSNR: 0.943, SSIM: 0.195, MSE: 0.287). Bu başarı, CD-SNMF'nin seyrek olmayan matris çarpanlarına ayırma yaklaşımıyla H&E görüntülerdeki renk tutarlılığını daha etkili bir şekilde sağlamasından kaynaklanmaktadır. Bu, yöntemin farklı veri setleri üzerindeki genelleme kabiliyetini güçlendirmiştir. Önerilen iyileştirme yöntemleri geleneksel yöntemlere göre iyi performans sergilemişlerdir.

Mitoz tespiti için YOLOv8 ve bulanık mantık tabanlı bir yöntem kullanılmıştır. YOLOv8'in hızlı ve hassas nesne tespiti yeteneği, bulanık mantığın esnek sınıflandırma kapasitesiyle birleştiğinde, mitozların çekirdeklerden ayrılmasında etkili olmuştur. Özellikle mitozların tespitinden sonra mitoz yapısına benzeyen çekirdekleri sınıflandırmak için bulanık mantık tabanlı sınıflandırıcı, deterministik yöntemlere üstünlük sağlamıştır. ICPR12 ve ICPR14 veri setleri üzerinde yapılan deneylerde, önerilen yöntem literatürdeki diğer yaklaşımlara kıyasla daha yüksek doğruluk oranları sunmuştur. ICPR12 veri setinde, YOLOv8 ve bulanık mantık tabanlı sınıflandırıcı ile 0.913 F1-Skoru, 0.920 kesinlik ve 0.907 duyarlılık elde etmiştir. ICPR14 veri setinde ise 0.878 F1-Skoru, 0.885 kesinlik ve 0.872 duyarlılık değerleri raporlanmıştır. Bu sonuçlar, yöntemin mitozlara benzeyen çekirdeklerin tespitinde ve sınıflandırılmasında yüksek performans gösterdiğini ve literatürdeki diğer yöntemlere (ör. geleneksel CNN tabanlı yaklaşımlar veya Mask R-CNN) kıyasla daha iyi genelleme kabiliyetine sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, düşük kontrastlı görüntülerdeki zorlu mitoz yapılarının sınıflandırılmasında bile yöntemin hata oranını düşük tutması, önerilen yöntemin güvenilirliğini ve klinik uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Mitoz segmentasyonu için önerilen Ensemble KANs modeli, tek değişkenli fonksiyonlar kullanarak geleneksel yapay sinir ağlarından farklı bir yaklaşım sunmuştur. Ensemble yaklaşımı, birden fazla KANs modelinin bir araya getirilmesiyle oluşturularak, her bir modelin güçlü yönlerini birleştirip daha genelleştirilebilir sonuçlar elde etmeyi hedeflemiştir. Bu yöntem, histopatoloji görüntülerinde mitozların sınırlarını yüksek hassasiyetle belirleyerek, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarını minimize etmiştir. Ensemble KANs, karmaşık morfolojik yapıları etkili bir şekilde modelleme kapasitesi ve daha az parametre ile yüksek doğruluk sağlama avantajıyla öne çıkmaktadır. MIDOG21, CCMCT ve hibrit veri setleri üzerinde yapılan deneylerde, Ensemble KANs modeli yüksek performans göstermiştir. Model, 0.905 doğruluk, 0.89 kesinlik, 0.88 duyarlılık, 0.885 F1-Skoru ve 0.75 AJI segmentasyon başarısı elde etmiştir. Hibrit veri seti, MIDOG21, CCMCT veri setlerinden gelen görüntülerin entegrasyonu sayesinde modelin genelleme yeteneğini güçlendirmiş ve özellikle düşük kontrastlı veya mitozların segmentasyonunda daha tutarlı sonuçlar sağlamıştır. Bu sonuçlar, Ensemble KANs modelinin, mitozların morfolojik çeşitliliğini ve görsel karmaşıklığını ele almak ile geleneksel KANs ile kıyaslandığında daha etkili olduğunu göstermektedir. Ensemble yaklaşımı, farklı KANs modellerinin güçlü yönlerini birleştirerek, özellikle hibrit veri setinin sunduğu çeşitlilikle birlikte, segmentasyon doğruluğunu artırmış ve klinik uygulamalarda patologların manuel analiz bağımlılığını azaltarak tanı süreçlerini daha hızlı, objektif ve tekrarlanabilir hale getirme potansiyeline sahiptir.

Histopatoloji görüntülerinde kanserli alan tespiti için derin öğrenme tabanlı nesne tespiti yöntemleri ile grafik temelli analiz yaklaşımları birleştirilerek etkili bir yöntem sunulmuştur. Kanserli alanların tespiti, meme kanseri tanısında kritik bir adım olup, hastalığın yayılımını ve derecesini belirlemede önemli bir rol oynar. Bu amaçla, MiDeSeC veri seti ile birlikte literatürde bilinen MIDOG21, TUPAK16 veri setleri kullanılmıştır. Yöntem olarak, öncelikle HR-YOLOv8 modeli ile mitoz tespiti gerçekleştirilmiş, ardından MST algoritması kullanılarak mitozların uzamsal dağılımına dayalı olarak kanserli alanların sınırları belirlenmiştir. MST algoritması, tespit edilen mitozları bağlayarak yoğunluk merkezlerini tanımlamış ve convex hull yöntemiyle kanserli bölgeler çevrelenmiştir. Bu yaklaşım, MIDOG21 veri seti üzerinde test edildiğinde 0.89 doğruluk oranı ile kanserli alanları başarıyla tespit etmiştir. Ayrıca,

YOLO tabanlı yöntem ve Mask R-CNN mimarisi karşılaştırmalı olarak BreakHis ve BreCaHAD meme kanseri histopatoloji veri setleri üzerinde değerlendirilmiştir. HR-YOLOv8, hızlı ve hassas nesne tespiti ile öne çıkarken, MST algoritması uzamsal ilişkileri modellemedeki başarısıyla kanserli alanların doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlamıştır. Bu sonuçlar, önerilen yöntemin yüksek doğruluk ve güvenilirlik sunduğunu, literatürdeki diğer yöntemlere kıyasla daha etkili olduğunu ve klinik uygulamalarda patoloğların iş yükünü azaltarak tanı süreçlerini standartlaştırabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada gerçekleştirilen testler kapsamında yüksek doğruluk ve güvenilirlik sağlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar, geliştirilen metodolojilerin ve kullanılan özgün modellerin histopatoloji görüntülerinin analizinde etkinliğini göstermektedir.

Kanser derecelendirmesi için önerilen yapay zekâ tabanlı kanser derecelendirme sisteminin farklı veri setlerinde (ICPR12, MiDeSeC, MIDOG21) güvenilir, tutarlı ve klinik açıdan uygulanabilir performans sergilediğini ortaya koymaktadır. Mitoz sayısı ve mitozların kapladığı alan yüzdesini birlikte değerlendiren çift metrik yaklaşım, yalnızca sayısal tespitlere dayanan geleneksel yöntemlere kıyasla daha kapsamlı ve nesnel bir proliferatif aktivite ölçümü sağlamaktadır. Sonuçlarda görülen yüksek AUC (0,935) ve güçlü Cohen's kappa değeri (0,84), sistemin Ki-67 gibi biyolojik belirteçlerle yüksek uyum sağladığını ve gözlemciler arası farklılıkları en aza indirdiğini göstermektedir. Farklı derecelerde (düşük, orta, yüksek) sınıflandırma başarısının tutarlı olması, yöntemin klinik tanı süreçlerine entegre edilebilecek düzeyde standart ve tekrarlanabilir sonuçlar sunduğunu kanıtlamaktadır. Bununla birlikte, düşük MAR değerlerinde zaman zaman görülen yanlış negatifler sistemin hassasiyetinin artırılabilirliğini işaret etse de, genel değerlendirmede yapay zekâ tabanlı sistemin patoloji iş akışlarını destekleyecek, tanısal güvenilirliği ve prognostik doğruluğu güçlendirecek etkili bir araç olduğu sonucuna varılmaktadır.

Sonuç olarak, tez kapsamında geliştirilen yöntemlerin meme kanseri histopatoloji görüntülerinde tanı ve derecelendirme süreçlerini destekleyecek güçlü, güvenilir ve klinik olarak uygulanabilir bir çerçeve sunduğunu göstermektedir. Veri seti oluşturma, ön işleme, mitoz tespiti ve sınıflandırması, segmentasyonu, kanserli alan belirleme ve

derecelendirme adımlarının bütünleşik bir şekilde ele alınması, çalışmanın sistematik ve kapsamlı yapısını ortaya koymuştur. MiDeSeC veri seti ile sağlanan yüksek kaliteli ve standartlaştırılmış veriler, geliştirilen yöntemlerin genelleme kabiliyetini artırırken; renk normalizasyonu, YOLOv8 ve bulanık mantık tabanlı mitoz tespiti, Ensemble KANs ile segmentasyon ve MST tabanlı kanserli alan tespiti gibi özgün yaklaşımlar, literatürdeki yöntemlere kıyasla üstün performans sergilemiştir. Ayrıca, mitoz sayısı ile mitoz alan yüzdesini birleştiren çift metrik tabanlı derecelendirme sistemi, klinik olarak yaygın kullanılan Ki-67 indeksiyle yüksek uyum göstererek tanısal tutarlılığı artırmıştır. Elde edilen sonuçlar, geliştirilen yöntemlerin patologların iş yükünü azaltarak hızlı, nesnel ve tekrarlanabilir analizler yapılmasını sağladığını ve klinik karar destek sistemleri için önemli bir potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda kanser tanısı ve tedavisinde ileri teknolojilerin kullanımı giderek önem kazanmaktadır. Mitoz tespiti, özellikle meme kanseri gibi hızlı bölünen hücrelerin gözlemlendiği kanser türlerinde, hastalığın tanı ve derecelendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Histopatoloji görüntüleri üzerinde mitozların doğru bir şekilde tanımlanması ve analizi, tümörün yayılma aktivitesini ortaya koymak açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak, mitoz tespiti uzman patoloğlar için zaman alıcı, yorucu ve yüksek dikkat gerektiren bir süreçtir; ayrıca sübjektif değerlendirmelere de açıktır.

Bu çalışmanın temel problemi, histopatoloji görüntülerdeki mitozların yüksek doğrulukta ve güvenilirlikle tespit edilmesini sağlayacak bir otomatik veya yarı otomatik metodolojinin geliştirilmesidir. Tez kapsamında geliştirilen metodoloji sayesinde, mitozlar çekirdeklerden etkin bir şekilde ayırt edilebilmiş, böylece analiz süreci daha sistematik ve objektif hale getirilmiştir. Özellikle derin öğrenme tabanlı görüntü işleme tekniklerinin kullanımıyla, mitotik figürlerin morfolojik özellikleri hassas bir şekilde modellenmiş ve benzer yapılarla karıştırılma olasılığı azaltılmıştır.

Tez kapsamında, H&E histopatoloji görüntüleri üzerinde meme kanseri tanısı için bütünlük bir metodoloji geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Önerilen metodoloji, veri seti oluşturma, ön işlem kapsamında renk normalizasyonu, mitoz tespiti, mitoz segmentasyonu, mitoz sınıflandırması, kanserli alan tespiti ve kanser derecelendirmesi olmak üzere yedi adımdan oluşmaktadır. Her bir adım, meme kanseri tanı süreçlerini daha objektif, tekrarlanabilir ve güvenilir hale getirmek için tasarlanmıştır. Bu bölümde, tez çalışmasının bilimsel bulguları özetlenmekte, bu bulguların analiz edilip değerlendirilmesi yapılmakta ve gelecekteki çalışmalar için öneriler sunulmaktadır.

1. Veri Seti Oluşturma aşamasında Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü ve Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD tarafından oluşturulmuştur. MiDeSeC mitoz tespiti için 0.882 F1-Skoru ile literatürdeki diğer veri setleriyle (ICPR12, ICPR14, MIDOG21, CCMCT) karşılaştırılabilir sonuçlar vermiştir. Bu veri setlerinin oluşturulması, histopatoloji görüntü analizinde standartlaştırılmış

ve açık erişimli veri eksikliğini gidermeye yönelik önemli bir katkı sağlamıştır. Ancak, veri setlerinin hazırlanmasında karşılaşılan zorluklar, özellikle yüksek çözünürlüklü TSG'lerin büyük dosya boyutları ve uzman patologlar tarafından yapılan işaretleme zaman alıcı doğası, veri seti oluşturma sürecinin karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, veri setlerinin araştırma ve klinik uygulamalar için güvenilir bir temel sunduğunu göstermektedir.

2. Önişleme histopatoloji görüntülerinde renk varyasyonlarını azaltarak derin öğrenme modellerinin genelleme yeteneğini artırmada kritik bir rol oynamıştır. Önerilen CD-SNMF tabanlı renk normalizasyon yöntemi, Macenko, Reinhard ve Vahadane gibi geleneksel yöntemlere kıyasla daha iyi performans göstermiştir (PSNR: 0.943, SSIM: 0.195, MSE: 0.287). Bu başarı, CD-SNMF'nin renk ayrıştırma sürecinde seyrek olmayan matris çarpanlarına ayırma yaklaşımının, H&E görüntülerdeki renk tutarlılığını daha etkili bir şekilde sağladığını göstermektedir. Renk normalizasyonunun, özellikle farklı laboratuvarlardan ve tarayıcılardan gelen görüntülerdeki varyasyonları azaltarak model performansını artırdığı gözlemlenmiştir. Bu, yöntemin farklı veri setleri üzerindeki genelleme kabiliyetini güçlendirmiştir.
3. Mitoz tespiti için YOLOv8 ve bulanık mantık tekniklerinin kullanımı ile bir yöntem önerilmiştir. Önerilen yöntem, ICPR12 ve ICPR14 veri setlerinde sırasıyla 0.913 ve 0.878 F1-Skorları ile yüksek performans göstermiştir. YOLOv8, hızlı ve hassas nesne tespiti için optimize edilmiş bir derin öğrenme modeli olarak, mitozların çekirdeklerden ayrılmasında etkili olmuştur. Bulanık mantık tabanlı sınıflandırıcı, mitozların morfolojik çeşitliliğini ve belirsizliklerini ele almada başarılı olmuş, özellikle atipik mitozların tespitinde deterministik yöntemlere üstünlük sağlamıştır. Bu yaklaşım, mitozların çekirdeklerden ayrılmasını mümkün kılan temel faktörün, YOLOv8'in yüksek çözünürlüklü görüntülerdeki nesne tespit yeteneği ile bulanık mantığın esnek sınıflandırma kapasitesinin birleşimi olduğunu göstermektedir. Ancak, düşük kontrastlı görüntülerdeki mitozların tespitinde hata oranlarının artması, bu yöntemin sınırlarını ortaya koymaktadır.

4. Mitoz segmentasyonu için geliştirilen KANs model, spline ile parametrik hale getirilmiş tek değişkenli fonksiyonlar kullanarak geleneksel yapay sinir ağlarından farklı bir yaklaşım sunmuştur. MIDOG21, CCMCT veri setlerinde ve bu veri setlerinden oluşan Hybrid veri setinde yapılan deneyler sonucunda bu modelin Hybrid veri setinde 0.905 doğruluk, 0.89 kesinlik ve 0.88 duyarlılık ile en başarılı performans sergilenmiştir. Bu veri setinde AJI değeri de 0.75 olarak diğer modellere göre daha yüksek seviyeye ulaşmıştır. MIDOG21 veri setinde Ensemble modeli 0.89 doğruluk ve 0.865 F1-Skoru ile en dengeli ve güçlü sonuçları elde etmiş, AJI değeri de 0.73 ile bireysel modellerin üzerinde gerçekleşmiştir. CCMCT veri setinde ise Ensemble modeli 0.87 doğruluk, 0.864 kesinlik ve 0.85 F1-Skoru ile en yüksek başarıyı göstermiştir. Genel olarak, özellikle Hybrid ve MIDOG21 veri setlerinde elde edilen yüksek doğruluk ve F1-Skoru değerleri, Ensemble KANs yaklaşımının farklı veri kaynaklarına karşı genelleme kabiliyetini artırdığını ve yüksek veri çeşitliliği içeren senaryolarda en güvenilir sonuçları sunduğunu ortaya koymaktadır. segmentasyon başarısı elde ettiğini göstermiştir. KANs modelinin başarısı, geleneksel çok katmanlı yapay sinir ağlarına kıyasla daha az parametre ile yüksek doğruluk sağlaması ve karmaşık morfolojik yapıları etkili bir şekilde modellemesinden kaynaklanmaktadır.
5. Kanserli alan tespiti amacıyla derin öğrenme tabanlı nesne tespiti yöntemleri ile grafik temelli analiz yaklaşımları birleştirilmiştir. İlk olarak, histopatoloji görüntülerinde mitoz tespiti için HR-YOLOv8 modeli kullanılmış; ardından mitozların uzamsal dağılımına göre MST algoritması uygulanarak, yoğunluk merkezlerine dayalı olarak kanserli alanların sınırları belirlenmiştir. MST üzerinde oluşturulan bağlantı yapısı, convex hull yöntemiyle çevrelenerek kanserli bölge tanımı yapılmıştır. Yöntem, MiDeSeC, TUPAC16 ve MIDOG21 veri seti üzerinde test edildiğinde MIDOG21, 0.89 doğrulukta kanserli alanları başarıyla tespit etmiştir.

6. Yapılan deneysel çalışmalar, önerilen yapay zekâ tabanlı mitoz derecelendirme sisteminin farklı veri setlerinde yüksek tutarlılık ve güvenilirlik sağladığını ortaya koymuştur. MAR ve Ki-67 indeksine dayalı çift metrik yaklaşımı, mitozların yalnızca sayısal varlığını değil aynı zamanda mekânsal dağılımını da dikkate alarak daha kapsamlı ve nesnel bir proliferatif değerlendirme sunmuştur. ICPR12, MiDeSeC ve MIDOG21 veri setlerinde elde edilen sonuçlar, sistemin düşük, orta ve yüksek değişimini güvenilir şekilde ayırt edebildiğini, Cohen's kappa (0,84) ve AUC (0,935) değerleriyle güçlü sınıflandırma tutarlılığı gösterdiğini kanıtlamaktadır. Böylece geliştirilen yöntem, gözlemciler arası farklılıkları en aza indirerek tekrarlanabilir sonuçlar sağlamış, klinik patoloji iş akışlarına entegre edilebilirliği desteklemiştir. Bu bulgular, sistemin tanısal doğruluğu artırma ve prognostik değerlendirmeleri standartlaştırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Tez kapsamında önerilen metodoloji ve elde edilen başarılı sonuçlar, meme kanseri tanısında önemli bir aşama kaydedildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, ileride yapılacak araştırmalarla bu yaklaşımın daha da iyileştirilmesi mümkündür. MiDeSeC veri seti, meme kanseri histopatoloji görüntüleri için önemli bir kaynak olsa da daha geniş hasta profillerini ve farklı tümör türlerini kapsayacak şekilde çeşitlendirilmelidir. CD-SNMF yöntemi, renk normalizasyonunda başarılı sonuçlar vermiştir; ancak, farklı tarayıcılar ve renk protokolleri için daha uyarlanabilir algoritmalar geliştirilmesi önerilmektedir. Örneğin, derin öğrenme tabanlı renk normalizasyon modelleri (örneğin, GAN tabanlı yaklaşımlar) kullanılarak, daha dinamik ve otomatik renk düzeltme süreçleri tasarlanabilir. Ayrıca, aktif öğrenme veya yarı denetimli öğrenme modelleri kullanılarak, sınırlı etiketli verilerle daha güçlü modeller eğitilebilir. Geliştirilen metodolojinin gerçek klinik ortamlara entegre edilebilmesi için, kullanıcı dostu ara yüzler ve otomatik raporlama sistemleri tasarlanmalıdır. Ayrıca, sistemin gerçek zamanlı performansını değerlendirmek için klinik denemeler yapılmalı ve patologlarla iş birliği içinde geri bildirim toplanmalıdır. Tezde kullanılan modellerin klinik kabulünü artırmak için, XAI ile modellerin karar süreçleri daha şeffaf hale getirilmelidir. Bu, patologların sistem çıktılarına olan güvenini artıracaktır.

Bu tez çalışması, meme kanseri tanısında histopatoloji görüntü analizine yönelik yenilikçi bir metodoloji sunarak, tanı süreçlerini daha hızlı, objektif ve güvenilir hale getirmiştir. Özgün veri setlerinin oluşturulması, CD-SNMF ile renk normalizasyonu, YOLOv8 ve FRF ile mitoz tespiti, KANs ile segmentasyon ve HR-YOLOv8 ile MST entegrasyonu, literatürdeki yöntemlere kıyasla yüksek doğruluk ve güvenilirlik sağlamıştır. Bu bulgular, yapılan analizlerdeki subjektifliği azaltarak patologların iş yükünü hafifletmiş ve tanı süreçlerinde standartlaşmayı desteklemiştir. Gelecekteki çalışmalar, veri setlerinin çeşitlendirilmesi, alternatif modellerin test edilmesi ve klinik entegrasyonun sağlanmasıyla bu metodolojinin kapsamını ve etkisini daha da artırabilir. Bu çalışma, meme kanseri tanısında yenilikçi çözümler sunarak sağlık sektörüne akademik ve klinik açıdan değerli katkılar sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Allam, Z., & Dhunny, Z. A. 2019. On big data, artificial intelligence and smart cities. *Cities*, 89, 80-91.
- Alom, M. Z., Aspiras, T., Taha, T. M., Bowen, T. J., & Asari, V. K. 2020. MitosisNet: end-to-end mitotic cell detection by multi-task learning. *IEEE Access*, 8, 68695-68710.
- Aubreville, M., Stathonikos, N., Bertram, C. A., Klopffleisch, R., Ter Hoeve, N., Ciompi, F., & Breininger, K. 2023. Mitosis domain generalization in histopathology images—the MIDOG challenge. *Medical Image Analysis*, 84, 102699.
- Aubreville, M., Stathonikos, N., Bertram, C. A., Klopffleisch, R., ter Hoeve, N., Ciompi, F., and Breininger, K. 2022. Mitosis domain generalization in histopathology images--The MIDOG challenge. *Arxiv preprint arXiv:2204.03742*.
- Baheerathan, S., Albrechtsen, F., & Danielsen, H. E. 1999. New texture features based on the complexity curve. *Pattern Recognition*, 32(4), 605-618.
- Balestriero, R., Ibrahim, M., Sobal, V., Morcos, A., Shekhar, S., Goldstein, T., & Goldblum, M. 2023. A cookbook of self-supervised learning. *Arxiv preprint arXiv:2304.12210*.
- Balkenhol, M. C. A., Bult, P., Tellez, D. and et al. 2019. Deep learning and manual assessment show that the absolute mitotic count does not contain prognostic information in triple-negative breast cancer. *Cellular Oncology*, 42(4), 555–569.
- Beevi, K. S., Nair, M. S. and Bindu, G. 2017. A multi-classifier system for automatic mitosis detection in breast histopathology images using deep belief networks, *IEEE journal of translational engineering in health and medicine*, 5, 1–1.
- Beevi, K. S., Nair, M. S., & Bindu, G. R. 2017. A multi-classifier system for automatic mitosis detection in breast histopathology images using deep belief networks. *IEEE journal of translational engineering in health and medicine*, 5, 1-11.
- 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(2), 404-415.
- Bejnordi, B., E., Balkenhol, M., Litjens, G., Holland, R., Bult, P., Karssemeijer, N., and Van Der Laak, J. W. M. 2016. Automated Detection of DCIS in Whole-Slide H&E Stained Breast Histopathology Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(9), 2141–2150.
- Bejnordi, B., E., Balkenhol, M., Litjens, G., Holland, R., Bult, P., Karssemeijer, N., and Van Der Laak, J. W. M. 2016. Automated Detection of DCIS in Whole-Slide H&E

- Stained Breast Histopathology Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(9), 2141–2150.
- Bertram, C. A., Aubreville, M., Marzahl, C., Maier, A., & Klopffleisch, R. 2019. A large-scale dataset for mitotic figure assessment on whole slide images of canine cutaneous mast cell tumor. *Scientific data*, 6(1), 274.
- Bertram, C. A., Weiss, V., Donovan, T. A., Banerjee, S., Conrad, T., Ammeling, J., & Aubreville, M. 2025. Histologic Dataset of Normal and Atypical Mitotic Figures on Human Breast Cancer (AMi-Br). In *BVM Workshop*, 113-118.
- Bertsimas, D. J. 1990. The probabilistic minimum spanning tree problem. *Networks*, 20(3), 245-275.
- Bonissone, P., Cadenas, J. M., Garrido, M. C., & Díaz-Valladares, R. A. 2010. A fuzzy random forest. *International Journal of Approximate Reasoning*, 51(7), 729-747.
- Cayır, S., Solmaz, G., Kusetogullari, H., Tokat, F., Bozaba, E., Karakaya, S., IHEME, L.O., Tekin, E., Yazıcı, Ç., Özsoy, G. and Ayaltı, S. 2022. MITNET: a novel dataset and a two-stage deep learning approach for mitosis recognition in whole slide images of breast cancer tissue. *Neural Computing and Applications*, 34(20), 17837-17851.
- Chattopadhyay, S., Dey, A., Singh, P.K., Oliva, D., Cuevas, E. and Sarkar, R., 2022. MTRRE-Net: A deep learning model for detection of breast cancer from histopathological images. *Computers in Biology and Medicine*, 150, 106155.
- Chen, C. B., Wang, Y., Fu, X., & Yang, H. 2023. Recurrence network analysis of histopathological images for the detection of invasive ductal carcinoma in breast cancer. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 20(5), 3234-3244.
- Chen, C. B., Wang, Y., Fu, X., & Yang, H. 2023. Recurrence network analysis of histopathological images for the detection of invasive ductal carcinoma in breast cancer. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 20(5), 3234-3244.
- Chen, L. C., Zhu, Y., Papandreou, G., Schroff, F., & Adam, H. 2018. Encoder-decoder with atrous separable convolution for semantic image segmentation. In *Proceedings of the European conference on computer vision (ECCV)*, 801-818.
- Cho, Y. J. 2024. Weighted Intersection over Union (wIoU) for evaluating image segmentation. *Pattern Recognition Letters*, 185, 101-107.
- Chu, K. 1999. An introduction to sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios. *Emergency Medicine*, 11(3), 175-181.
- Cockcroft, J., Muller, J. H., & Scheffer, C. 2014. A novel complimentary filter for tracking hip angles during cycling using wireless inertial sensors and dynamic acceleration estimation. *IEEE Sensors Journal*, 14(8), 2864-2871.

- Cong, C., Yang, Y., Liu, S., Pagnucco, M. and Song, Y., 2022, March. Imbalanced Histopathology Image Classification Using Deep Feature Graph Attention Network. In 2022 IEEE 19th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 1-4.
- Crystal, P., Strano, S. D., Shcharynski, S., and Koretz, M. J. 2003. Using Sonography to Screen Women with Mammographically Dense Breasts. *American Journal of Roentgenology*, 181(1), 177–182
- Dalle, J. R., Li, H., Huang, C. H., Leow, W. K., Racoceanu, D., & Putti, T. C. 2009. Nuclear pleomorphism scoring by selective cell nuclei detection. In WACV.
- Di Cataldo, S., Ficarra, E., Acquaviva, A., & Macii, E. 2010. Automated segmentation of tissue images for computerized IHC analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*, 100(1), 1-15.
- Dundar, M. M., Badve, S., Bilgin, G., Raykar, V., Jain, R., Sertel, O., & Gurcan, M. N. 2011. Computerized classification of intraductal breast lesions using histopathological images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(7), 1977-1984.
- Eusebi, P. 2013. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovascular Diseases*, 36(4), 267-272.
- Ganapathy, N., Swaminathan, R., & Deserno, T. M. 2018. Deep learning on 1-D biosignals: a taxonomy-based survey. *Yearbook of medical informatics*, 27(01), 098-109.
- Gentry, C. L., & Henry, C. A. 1999. Stereotactic percutaneous breast biopsy: a comparative analysis between surgeon and radiologist. *The Breast Journal*, 5(2), 101-104.
- Gherardi, A., Bevilacqua, A., & Piccinini, F. 2011. Illumination field estimation through background detection in optical microscopy. In 2011 IEEE Symposium on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology (CIBCB), pp. 1-6.
- Glenn, J. <https://github.com/ultralytics/ultralytics>. Ultralytics yolov8, 2023.
- Gonzalez, R. C., and Woods, R.E. 2008. *Digital Image Processing*. Pearson Prentice Hall.
- Gunning, D., Stefik, M., Choi, J., Miller, T., Stumpf, S., & Yang, G. Z. 2019. XAI—Explainable artificial intelligence. *Science robotics*, 4(37), eaay7120.
- Gurcan, M. N., Boucheron, L. E., Can, A., Madabhushi, A., Rajpoot, N. M., & Yener, B. 2009. Histopathological image analysis: A review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 2, 147-171.
- Gutman, D. A., Cobb, J., Somanna, D., Park, Y., Wang, F., Kurc, T., & Kong, J. 2013. Cancer Digital Slide Archive: an informatics resource to support integrated in

- silico analysis of TCGA pathology data. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 20(6), 1091-1098.
- Hamilton, P. W., Bartels, P. H., Thompson, D., Anderson, N. H., Montironi, R. and Sloan, J.M. 1997. Automated location of dysplastic fields in colorectal histology using image texture analysis. *Journal of Pathology*, 182, 68–75.
- Hamilton, P.H., Bartels, P.H., Thompson, D., Anderson, N.H., Montironi, R., and Sloan, M.J. 1997. Automated location of dysplastic fields in colorectal histology using image texture analysis. *Journal of Pathology*, 182, 68–75.
- Harb, R., Pock, T., & Müller, H. 2024. Diffusion-based generation of histopathological whole slide images at a gigapixel scale. In *Proceedings of the IEEE/CVF winter conference on applications of computer vision*, 5131-5140.
- Harish, H., Bharathi, D. S., Pratibha, M., Ashwini, K. B., & Keerthana, K. R. 2022. Particle swarm optimization for predicting breast cancer. In *2022 International Conference on Knowledge Engineering and Communication Systems (ICKES)*, 1-5.
- He, K., Gkioxari, G., Dollár, P., & Girshick, R. 2017. Mask R-CNN. In *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, 2961-2969.
- Ho, D. J., Agaram, N. P., Schüffler, P. J., Vanderbilt, C. M., Jean, M. H., Hameed, M. R., & Fuchs, T. J. 2020. Deep interactive learning: an efficient labeling approach for deep learning-based osteosarcoma treatment response assessment. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 540-549.
- Ho, J., Jain, A., & Abbeel, P. 2020. Denoising diffusion probabilistic models. *Advances in neural information processing systems*, 33, 6840-6851.
- Hore, A., & Ziou, D. 2010. Image quality metrics: PSNR vs. SSIM. In *2010 20th international conference on pattern recognition*, 2366-2369.
- Hossain, M. S., Shahriar, G. M., Syeed, M. M., Uddin, M. F., Hasan, M., Hossain, M. S., & Bari, R. 2023. Tissue artifact segmentation and severity assessment for automatic analysis using WSI. *IEEe Access*, 11, 21977-21991.
- Huang, P. W., & Lai, Y. H. 2010. Effective segmentation and classification for HCC biopsy images. *Pattern Recognition*, 43(4), 1550-1563.
- Hwang, M., Wang, D., Wu, C., Jiang, W. C., Kong, X. X., Hwang, K. S., & Ding, K. 2020. A fuzzy segmentation method to learn classification of mitosis. *International Journal of Fuzzy Systems*, 22(5), 1653-1664.
- Ibrahim, A., Lashen, A., Toss, M., Mihai, R., & Rakha, E. 2022. Assessment of mitotic activity in breast cancer: revisited in the digital pathology era. *Journal of Clinical Pathology*, 75(6), 365-372.

- Jocher, G., Stoken, A., Borovec, J., Changyu, L., Hogan, A., Diaconu, L., & Rai, P. 2020. Ultralytics/yolov5: v3. 1-bug fixes and performance improvements. Zenodo.
- Jonuzaj, S., Gupta, A., & Adjiman, C. S. 2018. The design of optimal mixtures from atom groups using Generalized Disjunctive Programming. *Computers & Chemical Engineering*, 116, 401-421.
- Jung, C., Kim, C., Chae, S. W., & Oh, S. 2010. Unsupervised segmentation of overlapped nuclei using Bayesian classification. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(12), 2825-2832.
- Karpathy, A. and Fei-Fei, L. 2015. Deep visual-semantic alignments for generating image descriptions. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 3128-3137.
- Keller, J. M., Gray, M. R., & Givens, J. A. 1985. A fuzzy k-nearest neighbor algorithm. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, (4), 580-585.
- Khan, A. M., El-Daly, H., Simmons, E., & Rajpoot, N. M. 2013. HyMaP: A hybrid magnitude-phase approach to unsupervised segmentation of tumor areas in breast cancer histology images. *Journal of pathology informatics*, 4(2), 1.
- Khan, A. M., El-Daly, H., Simmons, E., & Rajpoot, N. M. 2013. HyMaP: A hybrid magnitude-phase approach to unsupervised segmentation of tumor areas in breast cancer histology images. *Journal of pathology informatics*, 4(2), 1.
- Khan, S. I., Shahrir, A., Karim, R., Hasan, M. and Rahman, A. 2022. Multi-net: A deep neural network approach for detecting breast cancer through multi-scale feature fusion, *Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences*, 34(8), 6217–6228.
- Khari, B., Akram, A., Akhtar, N., Razzaq, A., Yaqoob, S., and SARDAR, D. 2023. A novel deep learning model for breast cancer classification using histopathology images, *Jilin Daxue Xuebao (Gongxueban)/Journal of Jilin University (Engineering and Technology Edition)*, 42, 771–788.
- Komura, D. and Ishikawa, S., 2018. Machine learning methods for histopathological image analysis. *Computational and structural biotechnology journal*, 16, 34-42.
- Kong, B., Li, Z., & Zhang, S. 2020. Toward large-scale histopathological image analysis via deep learning. In *Biomedical Information Technology* (pp. 397-414). Academic Press.
- Kothari, S., Phan, J. H., Moffitt, R. A., Stokes, T. H., Hassberger, S. E., Chaudry, Q., & Wang, M. D. 2011. Automatic batch-invariant color segmentation of histological cancer images. In *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 657-660.

- Lakshmanan, B., Priyadharsini, S., & Selvakumar, B. 2022. Computer assisted mitotic figure detection in histopathology images based on DenseNetPCA framework. *Materials Today: Proceedings*, 62, 4936-4939.
- Lee, D. D., & Seung, H. S. 1999. Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature*, 401(6755), 788-791.
- Leong, F. W., Brady, M., & McGee, J. O. D. 2003. Correction of uneven illumination (vignetting) in digital microscopy images. *Journal of clinical pathology*, 56(8), 619-621.
- Li, C., Wang, X., Liu, W., & Latecki, L. J. (2018). DeepMitosis: Mitosis detection via deep detection, verification and segmentation networks. *Medical image analysis*, 45, 121-133.
- Li, C., Wang, X., Liu, W., & Latecki, L. J. 2018. DeepMitosis: Mitosis detection via deep detection, verification and segmentation networks. *Medical image analysis*, 45, 121-133.
- Li, G., Li, C., Wu, G., Xu, G., Zhou, Y. and Zhang, H., 2022. MF-OMKT: Model fusion based on online mutual knowledge transfer for breast cancer histopathological image classification. *Artificial Intelligence in Medicine*, 134, 102433.
- Li, L., Rong, S., Wang, R., & Yu, S. 2021. Recent advances in artificial intelligence and machine learning for nonlinear relationship analysis and process control in drinking water treatment: A review. *Chemical Engineering Journal*, 405, 126673.
- Ling, C. X., Huang, J., & Zhang, H. 2003. AUC: a better measure than accuracy in comparing learning algorithms. In *Conference of the canadian society for computational studies of intelligence*, 329-341.
- Liu, W., Zheng, N., & Lu, X. 2003. Non-negative matrix factorization for visual coding. In *2003 IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing, ICASSP'03*, 3, 3-293.
- Liu, Z., Wang, Y., Vaidya, S., Ruehle, F., Halverson, J., Soljačić, M., ... & Tegmark, M. 2024. Kan: Kolmogorov-arnold networks. *arXiv preprint arXiv:2404.19756*.
- Lu, Z., Lu, S., Liu, G., Zhang, Y., Yang, J., & Phillips, P. 2016. A pathological brain detection system based on radial basis function neural network. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 6(5), 1218-1222.
- Ludovic, R., Daniel, R., Nicolas, L., Maria, K., Humayun, I., Jacques, K., & Gilles, L. N. 2013. Mitosis detection in breast cancer histological images An ICPR 2012 contest. *Journal of pathology informatics*, 4(1), 8.
- 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. In *2009 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro*, 1107-1110.

- 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. In 2009 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro, 1107-1110.
- Maćkiewicz, A., & Ratajczak, W. 1993. Principal components analysis (PCA). *Computers & Geosciences*, 19(3), 303-342.
- Magee, D., Treanor, D., Chomphuwiset, P. and Quirke, P. 2010. Context-aware color classification in digital microscopy. In *Proc. Medical Image Understanding and Analysis*, 1–5.
- Malarvizhi, A., & Nagappan, A. 2022. Improved mask R-CNN segmentation and Bayesian interactive adaboost CNN classification for breast cancer detection on bach dataset. *Int J Electr Electron Res*, 10(4), 1166-75.
- Meghji, M., Balloch, A., Habibi, D., Ahmad, I., Hart, N., Newton, R., & Waqar, A. 2019. An algorithm for the automatic detection and quantification of athletes' change of direction incidents using IMU sensor data. *IEEE Sensors Journal*, 19(12), 4518-4527.
- Min, L. J., Jian, T. X., Ab Rahman, K. S., Hoe, T. L., Hang, Q. Y., Yee, W. C., and Ling, T. C. 2022. A Non-Mitosis Reduction Method using Semantic Descriptors for Breast Cancer Mitosis Detection Application. In 2022 IEEE International Conference on Automatic Control and Intelligent Systems. *I2CACIS*, 131-135.
- Murcia-Gomez, D., Rojas-Valenzuela, I. and Valenzuela, O., 2022. Impact of Image Preprocessing Methods and Deep Learning Models for Classifying Histopathological Breast Cancer Images. *Applied Sciences*, 12(22), 11375.
- Nateghi, R., Danyali, H., & Helfroush, M. S. 2017. Maximized inter-class weighted mean for fast and accurate mitosis cells detection in breast cancer histopathology images. *Journal of Medical Systems*, 41(9), 146.
- Nateghi, R., Danyali, H., & Helfroush, M. S. 2021. A deep learning approach for mitosis detection: Application in tumor proliferation prediction from whole slide images. *Artificial intelligence in medicine*, 114, 102048.
- Nemati, N., & Samet, R. 2025. HR-YOLOv8: an innovative model to detect mitosis and identify cancer regions in histopathological images. *Neural Computing and Applications*, 1-20.
- Nemati, N., Hancer, E., & Samet, R. 2025. A MITOTIC CELL DETECTION APPROACH WITH DEEPLABV3+ AND MOBILENETV2. *Appl. Comput. Math*, 24(3), 349-363.
- Nemati, N., Samet, R., Hancer, E., Yildirim, Z., & Akkas, E. E. 2023. A hybridized Deep learning methodology for mitosis detection and classification from histopathology images. *Journal of Machine Intelligence and Data Science (JMIDS)*, 4(1), 35-43.

- Nemati, N., Samet, R., Hançer, E., Sak, S. D., Kirmizi, A. B., & Yildirim, Z. 2025. DEEP LEARNING METHODOLOGIES FOR NUCLEI SEGMENTATION AND MITOSIS DETECTION IN HISTOPATHOLOGICAL IMAGES ANALYSIS. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 28(2), 785-801.
- Niethammer, M., Borland, D., Marron, J. S., Woosley, J., & Thomas, N. E. 2010. Appearance normalization of histology slides. In *International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging*, 58-66.
- Paeng, K., Hwang, S., Park, S., & Kim, M. 2017. A unified framework for tumor proliferation score prediction in breast histopathology. In *International Workshop on Deep Learning in Medical Image Analysis*, 231-239.
- Piccinini, F., Lucarelli, E., Gherardi, A., & Bevilacqua, A. 2012. Multi-image based method to correct vignetting effect in light microscopy images. *Journal of microscopy*, 248(1), 6-22.
- Pourakpour, F., Ghassemian, H., and Nateghi, R. 2019. Fully Automated Computer-Assisted Diagnostic Method for Mitosis Detection on Histology Slide Images of Breast Cancer. *Iranian Journal of Radiology*, 16.
- Rehman, M. U., Akhtar, S., Zakwan, M., & Mahmood, M. H. 2022. Novel architecture with selected feature vector for effective classification of mitotic and non-mitotic cells in breast cancer histology images. *Biomedical Signal Processing and Control*, 71, 103212.
- Reinhard, E., Adhikhmin, M., Gooch, B., & Shirley, P. 2002. Color transfer between images. *IEEE Computer graphics and applications*, 21(5), 34-41.
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. 2015. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*, 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, 1-8.
- Ruifrok, A. C., & Johnston, D. A. 2001. Quantification of histochemical staining by color deconvolution. *Analytical and quantitative cytology and histology*, 23(4), 291-299.
- Sajiv, G., & Ramkumar, G. 2022. Multiple Class Breast Cancer Detection Method Based on Deep Learning and MIRRCNN Model. In *2022 International Conference on Inventive Computation Technologies (ICICT)*, 981-987.
- Samet, R., Nemati, N., Hancer, E., Sak, S., & Kirmizi, B. A. 2025. An ensemble KANs method with XAI for mitosis segmentation in histopathological images. *Signal, Image and Video Processing*, 19(11), 928.

- Sebai, M., Wang, T., & Al-Fadhli, S. A. 2020. PartMitosis: a partially supervised deep learning framework for mitosis detection in breast cancer histopathology images. *IEEE Access*, 8, 45133-45147.
- Sertel, O., Catalyurek, U.V., Shimada, H., and Gurcan, M.N. 2009. Computer-aided prognosis of neuroblastoma: Detection of mitosis and karyorrhexis cells in digitized histological images. In the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1433–1436.
- Sertel, O., Catalyurek, U.V., Shimada, H., and Gurcan, M.N. 2009. Computer-aided prognosis of neuroblastoma: Detection of mitosis and karyorrhexis cells in digitized histological images. In the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1433–1436.
- Sheikh, T.S., Kim, J. Y. and Cho, M. 2022. “Refined attention module for WSI cancer diagnosis,” in 2022 IEEE 5th International Conference on Knowledge Innovation and Invention (ICKII), 30–34.
- Shihabuddin, A.R. and Beevi, S. 2023. Multi CNN based automatic detection of mitotic nuclei in breast histopathological images. *Computers in Biology and Medicine*. 158, 106815.
- Simpson, P. K. 1992. Fuzzy min-max neural networks. I. Classification. *IEEE transactions on neural networks*, 3(5), 776-786.
- Su, Z., Niazi, M. K. K., Tavolara, T. E., Niu, S., Tozbikian, G. H., Wesolowski, R. and Gurcan, M. N. 2023. BCR-Net: A deep learning framework to predict breast cancer recurrence from histopathology images. *Plos one*, 18(4), e0283562.
- Tang, W., Huang, S., Zhang, X., Zhou, F., Zhang, Y., & Liu, B. 2023. Multiple instance learning framework with masked hard instance mining for whole slide image classification. In *Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision*, 4078-4087.
- Tang, Y., Cai, Y., Dou, K., Chang, J., Li, W., Wang, S., & Zhang, J. C. 2024. Dynamic multicolor emissions of multimodal phosphors by Mn²⁺ trace doping in self-activated CaGa₄O₇. *Nature communications*, 15(1), 3209.
- Titapiccolo, J.I., Ferrario, M., Cerutti, S., Barbieri, C., Mari, F., Gatti, E. and Signorini, M.G. 2013. Artificial intelligence models to stratify cardiovascular risk in incident hemodialysis patients. *Expert systems with applications*, 40(11), 4679-4686.
- 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(8), 1962-1971.
- Veta, M., Heng, Y. J., Stathonikos, N., Bejnordi, B. E., Beca, F., Wollmann, T., ... & Pluim, J. P. 2019. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: the TUPAC16 challenge. *Medical image analysis*, 54, 111-121.

- Veta, M., Huisman, A., Viergever, M. A., van Diest, P. J., & Pluim, J. P. 2011. Marker-controlled watershed segmentation of nuclei in H&E stained breast cancer biopsy images. In 2011 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro, 618-621.
- Veta, M., Van Diest, P. J., Willems, S. M., Wang, H., Madabhushi, A., Cruz-Roa, A., & Pluim, J. P. 2015. Assessment of algorithms for mitosis detection in breast cancer histopathology images. *Medical image analysis*, 20(1), 237-248.
- Wahab, N., Khan, A., & Lee, Y. S. 2019. Transfer learning based deep CNN for segmentation and detection of mitoses in breast cancer histopathological images. *Microscopy*, 68(3), 216-233.
- Wahab, N., Khan, A., & Lee, Y. S. 2019. Transfer learning based deep CNN for segmentation and detection of mitoses in breast cancer histopathological images. *Microscopy*, 68(3), 216-233.
- Wang, C. Li, X., Liu, W. L., Latecki, J., Wang, B. and Huang, J. 2019. Weakly supervised mitosis detection in breast histopathology images using concentric loss. *Med. Image Anal.*, vol. 53, 165–178.
- Wang, J., Sun, K., Cheng, T., Jiang, B., Deng, C., Zhao, Y., & Xiao, B. 2020. Deep high-resolution representation learning for visual recognition. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 43(10), 3349-3364.
- Wang, X., Zhang, J., Yang, S., Xiang, J., Luo, F., Wang, M., & Han, X. 2023. A generalizable and robust deep learning algorithm for mitosis detection in multicenter breast histopathological images. *Medical Image Analysis*, 84, 102703.
- Wang, Y., Guo, J., Yang, Y., Kang, Y., Xia, Y., Li, Z., Duan, Y. and Wang, K. 2023. CWC-transformer: a visual transformer approach for compressed whole slide image classification. *Neural Computing and Applications*, 1-13.
- Wellings, E., Vassiliades, L., & Abdalla, R. 2016. Breast cancer screening for high-risk patients of different ages and risk-which modality is most effective? *Cureus*, 8(12).
- Xu, X., Kapse, S., Gupta, R., & Prasanna, P. 2023. Vit-dae: Transformer-driven diffusion autoencoder for histopathology image analysis. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 66-76.
- Yıldırım, Z., Hançer, E., Samet, R., Mali, M. T., & Nemati, N. 2022. Effect of color normalization on nuclei segmentation problem in h&e stained histopathology images. In *2022 30th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 1-4.
- Yousif, M., Alrababah, H., Atif, M., Ahmad, M. and Khan, M.A. 2023, March. Early Detection of Breast Cancer using An Improved Deep-Learning Model. In *2023*

International Conference on Business Analytics for Technology and Security (ICBATS), 1-7.

- Zeng, L., Tang, H., Wang, W., Xie, M., Ai, Z., Chen, L. and Wu, Y., 2023. MAMC-Net: an effective deep learning framework for whole-slide image tumor segmentation. *Multimedia Tools and Applications*, 1-21.
- Zhang, M., Dong, B., & Li, Q. 2022. MS-GWNN: multi-scale graph wavelet neural network for breast cancer diagnosis. In *2022 IEEE 19th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, 1-5.
- Zhou, Z., Rahman Siddiquee, M. M., Tajbakhsh, N., & Liang, J. 2018. Unet++: A nested u-net architecture for medical image segmentation. In *International workshop on deep learning in medical image analysis*, 3-11