



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

**EVRIŞİMLİ SİNİR AĞLARI İLE HİSTOPATOLOJİK
GÖRÜNTÜLERDEN MELANOM TESPİTİ**

FATMA BETÜL KARA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. PAKİZE ERDOĞMUŞ**

DÜZCE, 2021

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EVRIŞİMLİ SİNİR AĞLARI İLE HİSTOPATOLOJİK
GÖRÜNTÜLERDEN MELANOM TESPİTİ

Fatma Betül KARA tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Pakize ERDOĞMUŞ

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Pakize ERDOĞMUŞ

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Abdullah Talha KABAKUŞ

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Üyesi Devrim AKGÜN

Sakarya Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

18 Haziran 2021

Fatma Betül Kara



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimimde ve bu tezin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli hocam Prof. Dr. Pakize Erdoğan'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi BAP-2020.04.02.1093 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir

18 Haziran 2021

Fatma Betül Kara

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. İLGİLİ ÇALIŞMALAR	6
3. MATERYAL VE METOT	12
3.1. MALİGN MELANOM.....	12
3.2. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	13
3.3. YAPAY SİNİR AĞLARI.....	15
5.3.1. Yapay Sinir Ağlarında Sınıflandırma	17
3.3.1.1. Kayıp Fonksiyonları.....	17
3.3.1.2. Aktivasyon Fonksiyonları.....	18
3.3.1.3. Optimizasyon Fonksiyonları	19
3.3.1.4. Aşırı Uyum Problemi	20
3.4. DERİN ÖĞRENME.....	21
3.4.1. Evrişimli Sinir Ağları.....	22
3.4.1.1. Evrişim (Convolution) Katmanı	24
3.4.1.2. Havuzlama (Pooling) Katmanı	25
3.4.1.3. Tam Bağlantı (Fully Connected Layer, FCL) Katmanı	26
3.4.1. Derin Öğrenme Mimarileri	27
3.4.1. Derin Öğrenme Kütüphaneleri.....	30
4. DERİN ÖĞRENME TABANLI HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ SINIFLANDIRMA.....	31
4.1. VERİ SETİ OLUŞTURULMASI	31
4.1.1. Slaytların Dijitalleştirilmesi	31
4.1.2. Tam Boyutlu Histopatolojik Görüntülerin Farklı Büyütmelerde Parçalanması	31
4.1.3. Veri Artırma	33
4.2. SINIFLANDIRMA İÇİN ÖNERİLEN ESA MİMARİSİ.....	34
4.3. KULLANILAN YAZILIM ARAÇLARI VE DONANIM ÖZELLİKLERİ..	37
4.4. ESA EĞİTİMİ.....	38
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER	56

8.1. EK 1: ETİK KURUL ONAY RAPORU	56
ÖZGEÇMİŞ	58



ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Rutin olarak kullanılan biyopsi inceleme süreci.....	2
Şekil 1.2. Dijital bir patoloji sisteminde histopatolojik inceleme.	2
Şekil 1.3. TeleSkin uygulamasının örnek görsel kullanıcı arayüzü.	3
Şekil 3.1. Patolojinin zaman içinde gelişimi.	13
Şekil 3.2. a) Şüpheli doku görüntüsü, b) Şüpheli dokudan alınan biyopsinin H&E boyalı örneği, c) Biyopsi örneğinin slayt tarayıcı ile dijitalleştirilmiş histopatolojik görüntüsü.	14
Şekil 3.3. İnsan sinir sistemi biyolojik nöronu ve matematiksel modeli [76].....	15
Şekil 3.4. Yapay sinir ağı genel yapısı [76].	16
Şekil 3.5. Yapay sinir ağının ileri ve geri beslemeli topolojisi [80].	17
Şekil 3.6. Doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonları (a) Sigmoid (b) Tanh, (c) ReLU ve (d) Leaky ReLU [84].	19
Şekil 3.7. Örnek bir ESA mimarisi yapısı.	23
Şekil 3.8. Giriş görüntüsüne konvolüsyon işlemi uygulayarak özellik haritası elde edilmesi.	24
Şekil 3.9. Örnek bir giriş matrisi üzerinde makimum havuzlama yöntemi uygulanarak çıkış matrisi elde edilmesi.	25
Şekil 3.10. Tam bağlantı katmanı yapısı.....	26
Şekil 3.11. LeNet Mimarisi [96].....	27
Şekil 3.12. AlexNet Mimarisi [93].	28
Şekil 3.13. GoogleNet Mimarisi [97].	29
Şekil 3.14. VGG16 Mimarisi [45].	30
Şekil 4.1. Biyopsi örneği dijitalleştirme aşamaları: a) Biyopsi örneği b) Dijitalleştirilen biyopsi örneği.	32
Şekil 4.2. Cilt kanseri teşhisi için kullanılan histopatolojik görüntüde kötü huylu ve iyi huylu hücrelerden oluşan bir örnek.	32
Şekil 4.3. 2× büyütme uygulanmış histopatolojik görüntü ve ilgili bölgeden alınmış parça görüntüsü.	34
Şekil 4.4. 2× büyütme uygulanmış histopatolojik görüntü ve ilgili bölgeden alınmış parça görüntüsü.	35
Şekil 4.5. Histopatolojik görüntü sınıflandırılması için önerilen ESA mimarisinin iç yapısı.	37
Şekil 5.1. Tez çalışmasının uygulama akış diyagramı.	40
Şekil 5.2. Eğitim ve test verileri için doğruluk fonksiyonu değişimi grafiği.	42
Şekil 5.3. Eğitim ve test verileri için kayıp fonksiyonu değişim grafiği.	43
Şekil 5.4. Doğru sınıflandırılan test görüntülerine ait örnek görüntüler ve sonuçları.	44

Şekil 5.5. Histopatolojik görüntü sınıflandırılması için geliştirilen sistemin çalışma akışı.	45
--	----



ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 3.1. Python için bazı derin öğrenme kütüphaneleri.....	30
Çizelge 4.1. ESA mimarisi eğitim parametreleri.....	37
Çizelge 5.1. Optimizasyon algoritmalarının karşılaştırılması.	41
Çizelge 5.2. Aynı anda işlenen görüntü sayısının karşılaştırılması.	42
Çizelge 5.3. Histopatolojik görüntü sınıflandırma için önerilen ESA mimarisinin test verileri üzerinde başarı sonuçları.	43
Çizelge 5.4. Histopatolojik görüntü sınıflandırma için kullanılan son teknoloji algoritmaların önerilen ESA mimarisi ile karşılaştırma sonuçları.	45

KISALTMALAR

AI	Artificial Intelligence
ANN	Artificial Neural Network
CAD	Computer Aided Diagnose
CNN	Convolutional Neural Network
DNN	Deep Neural Network
ESA	Evrişimli Sinir Ağı
H&E	Hematoxylin and Eosin
GPU	Graphic Processing Unit
GUI	Graphical User Interface
ICPR	International Conference on Pattern Recognition
ISIC	The International Skin Imaging Collaboration
KNN	K-Nearest-Neighbourhg
MLP	Multi-Layer Perceptron
MM	Malign Melanom
RNN	Recurrent Neural Network
ROI	Region of Interest
SGD	Stochastic Gradient Descent
SVM	Support Vector Machine
TCGA	The Cancer Genome Atlas
UV	Ultraviyole
VGG	Visual Geometry Group
WHO	World Health Organization

ÖZET

EVRIŞİMLİ SİNİR AĞLARI İLE HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDEN MELANOM TESPİTİ

Fatma Betül KARA

Düzce Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Pakize ERDOĞMUŞ

Haziran 2021, 57 sayfa

Dünya üzerinde kanser gün geçtikçe ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Kanser türlerinden malign melanom, tüm cilt kanseri vakalarının %4'ünü oluşturmasına rağmen cilt kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %75'ine sebep olmaktadır. Cilt kanserinde erken teşhis konulması diğer kanser türlerinde olduğu gibi hayati bir öneme sahiptir. Erken teşhis konulan cilt kanserinin yaklaşık %98 oranında tedavi edilebildiği ortaya konulmuştur. Cilt kanseri öncelikle görsel olarak teşhis edilir, ilk klinik taramayla başlar ve bunu potansiyel olarak dermoskopik analiz, biyopsi ve histopatolojik inceleme izler. Burada patoloğların tecrübesi, görme kabiliyeti, incelemenin detaylı yapılp yapılmadığı ve patoloğlar arası görüş ayrılıkları gibi etkenler doğru teşhis koymada oldukça önemlidir. Derin öğrenme algoritmaları, özellikle evrişimli sinir ağı (ESA), görüntü analizi ve gösterimi için etkili bir metodolojiyi temsil eder. Histopatoloji dahil farklı görüntü türlerine otomatik bir yaklaşım için gerekli olan özellik çıkarımı ve sınıflandırma gibi görevleri optimize ederler. Bu çalışmada, histopatolojik görüntülerden lezyonun nevüs, displastik nevüs yada malign melanom olup olmadığının belirlenmesinde patoloğlara yardımcı bir ESA mimarisi geliştirilmiştir. Bu amaçla uzman patoloji ekibi tarafından nevüs, melanom, displastik nevüs olarak tanı konulmuş Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyalı, 2× büyütülmüş görüntüler, çeşitli evrişim, maksimum havuzlama ve tam bağlantı katmanlarına sahip bir ESA modelinin eğitiminde kullanılmıştır. Deneysel sonuçlara göre histopatolojik görüntü sınıflandırma modeli için 0,94964 doğruluk skoru elde edilmiştir. ESA modeli histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması için etkili bir yöntem olmuştur ve modelin yüksek sonuçları geliştirilen sistemin cilt kanseri teşhisi konulması sürecinde patoloğlara yardımcı olmasını etkili kılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Cilt kanseri, Derin öğrenme, Evrişimli sinir ağı, Histopatolojik görüntü.

ABSTRACT

MELANOMA DETECTION FROM HISTOPATOLOGICAL IMAGES WITH CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS

Fatma Betül KARA
Düzce University

Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Computer Engineering
Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Pakize ERDOĞMUŞ
June 2021, 57 pages

Cancer has become a serious health problem in the world day by day. However malignant melanoma constitutes 4% of all skin cancer cases, it causes approximately 75% of skin cancer-related deaths. Early diagnosis of skin cancer is of vital importance as in other types of cancer. It has been demonstrated that early diagnosed skin cancer can be cured at a rate of approximately 98%. Skin cancer is first diagnosed visually, starting with the initial clinical screening, followed by dermoscopic analysis, skin biopsy, and histopathological analysis. Here, factors such as the experimentation of pathologists, visual skill, detailed analysis and disagreements among pathologists are very important in making an accurate diagnosis. Convolutional Neural Network (CNN), one of the deep learning algorithms, is an effective method for classification and image analysis. They perform the feature extraction and classification tasks required for an automated approach on different types of images, including CNN histopathology. In this thesis, it is aimed to develop a CNN architecture that helps pathologists in determining whether the lesion is a nevus, dysplastic nevus or malignant melanoma from histopathological images. For this purpose, Hematoxylin and Eosin (H&E) stained, 2× magnified images diagnosed as nevus, melanoma, dysplastic nevus by the expert pathology team were used in the training of a CNN model with various convolution, maximum pooling and full link layers. According to the experimental results, an accuracy score of 0.94964 was obtained for the histopathological image classification model. The CNN model has been an effective method for classifying histopathological images, and the high results of the model make the developed system effective to assist pathologists in the process of diagnosing skin cancer.

Keywords: Convolutinal neural network, Deep learning, Histopatological image, Skin cancer.

1. GİRİŞ

İnsan vücudunda kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerinin oluşturduğu kanserli dokular ölümcül etkisi yüksek büyük bir sağlık problemidir [1]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO) ¹ istatistiklerine göre kanser, dünyada ölüme neden olan sebeplerin ikinci sırasında gelir. 2018 yılında 18.100.000 kanser vakası görülmüştür ve tahmini 9,6 milyon insan kanserden hayatını kaybetmiştir [2] . Yani dünya çapında, 6 ölümden neredeyse 1 tanesi kanserden kaynaklanır. Türk Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2017 yılında yapılan Türkiye Kanser istatistikleri analizinde: Türkiye'deki ölümlerin en büyük ikinci sebebinin kanser olduğu ortaya konulmuştur [3]. WHO'ya göre kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen 19. kanser türü cilt kanseridir ve görülme sıklığı %75'tir [4]. Cilt kanseri, malign melanom (MM) ve melanom dışı cilt kanseri olarak ikiye ayrılır [5], [6]. MM, melanosit malignitesinin neden olduğu bir cilt kanseridir. Melanom insidansı dünya çapında hızla artmakta ve bu da halk sağlığı sorunlarına yol açmaktadır. Ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma ile melanom gelişimi arasındaki ilişki yoğun bir şekilde akut ve karmaşıktır ve aralıklı güneşe maruz kalma melanom riskini büyük ölçüde artırır. Erkeklerde en çok görülen beşinci ve kadınlarda en çok görülen altıncı kanser türüdür [7]. MM erken dönemde teşhis edildiğinde başarılı tedavi oranı %70 olan bir cilt kanseri türüdür [8]. 779.723 MM vakası küresel kanser vakalarının %1,6'sını ve küresel 60.712 melanoma bağlı ölüm vakası kanser ölümlerinin %0,6'sını oluşturur [9]. Ülkemizde ise son 30 yılda melanom vakalarında yüksek oranda artış meydana gelmiştir [10], [11]. MM teşhisi, Şekil 1.3'te görüldüğü gibi şüpheli bölgeden alınan deri biyopsisinin mikroskop altında incelenerek yorumlanması ile yada biyopsi örneğinin bir slayt tarayıcı aracılığıyla dijitalleştirilmesiyle elde edilen yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntünün Şekil 1.2'deki gibi bilgisayar ekranında histolojik incelemesi ile gerçekleştirilir . İncelemelerde patoloğun tecrübesi, görme kabiliyeti, deri biyopsisinin kalitesi ve incelemenin detaylı yapıp yapılmadığı, erken melanomların nevüsleri taklit etmesi ve tüm pigment lezyonların sistematik eksizyonu maliyetli ve

¹<http://www.who.int>



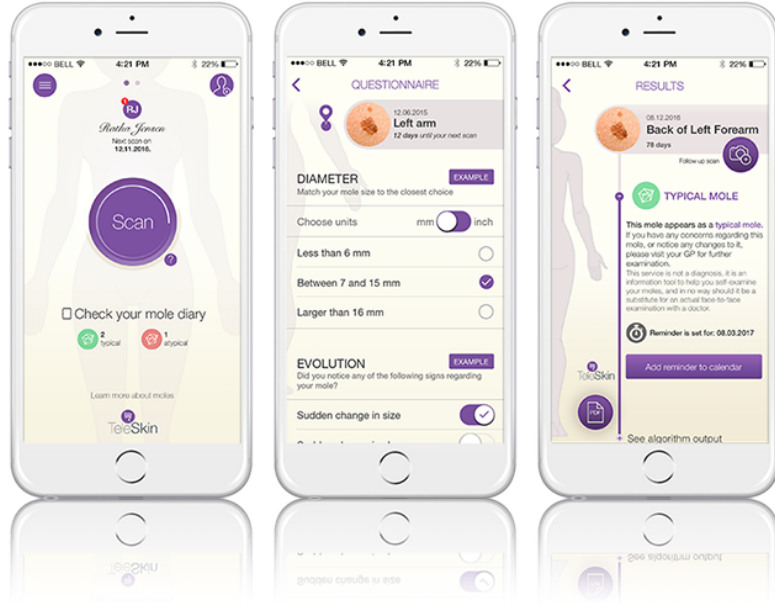
Şekil 1.1. Rutin olarak kullanılan biyopsi inceleme süreci.



Şekil 1.2. Dijital bir patoloji sisteminde histopatolojik inceleme.

etkisiz olduğundan doğru tanı sorunlu olabilir [12]. Yanlış bir negatif teşhis için hastalığın ilerlemesi ve yanlış bir pozitif teşhis için gereksiz cerrahi işlemler MM'de ölüme neden olabilir . Uzman pataloglar %90 doğru teşhis performansı elde ederken, bu performans deneyimsizlikle önemli ölçüde azalır ve pratisyen hekimler için %62- %63'e düşer [13], [14]. Her yıl, zayıf teşhis hassasiyeti, hastalığı yönetmenin toplam maliyetine tahmini olarak 673 milyon dolar ekliyor [15].

Medikal görüntülerin bilgisayar ortamına aktarılmasıyla beraber bilgisayar destekli analizler yapmak amacıyla birçok uygulama geliştirilmiştir. Çeşitli matematiksel işlemlerle mevcut verilerden bilgi elde eden ve bu bilgiler ile tahmin yapabilen methodlar bütününe yapay sinir ağları denilmektedir [16]. Son yıllarda mevcut tanı doğruluğunu iyileştirmek



Şekil 1.3. TeleSkin uygulamasının örnek görsel kullanıcı arayüzü.

için yapılan araştırmalar, dermoskopi görüntülerinden yapay sinir ağları ile otomatik MM tanıma algoritmalarına odaklandı. Bazı kuruluşlar, araştırmacıları otomatik MM tanıma algoritmaları [17]-[29] geliştirmede desteklemek için büyük ölçekli genel erişimli veri kümeleri yayınladı. Uluslararası Cilt Görüntüleme İşbirliği (The International Skin Imaging Collaboration-ISIC)², hem klinik eğitim amacıyla hem de ISIC Zorluklarını barındırarak otomatik algoritmik analize yönelik teknik araştırmaları desteklemek için uluslararası bir dermoskopik görüntü deposu olan ISIC Arşivini geliştirmiştir [30]-[32]. Bu sayede tanı doğruluğunu artırmak için bilgisayar destekli tanı (Computer Aided Diagnose- CAD) sistemleri geliştirilmiştir ve yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir [33]. Melanom vakalarında doğru tanı oranı ortalama %75 [8] iken CAD sistemleri ile yapılan değerlendirmelerde bu oranın %90'lara kadar çıktığı görülmektedir [34]-[36]. MM için CAD sistemlerine ek olarak çok sayıda akıllı telefon uygulaması da piyasaya sürülmüştür. Bu doğrultuda Jadran Bandic ve Djuro Koruga kuruculuğuyla “TeleSkin“³ adı verilen dijital melanom teşhis uygulaması 2007 yılında geliştirilmeye başlanmış ve 2014 yılında piyasaya sürülmüştür [37]. Şekil 1.3'te TeleSkin uygulamasının örnek kullanıcı görsel arayüzü (Graphical User Interface – GUI) sunulmuştur.

²<https://www.isic-archive.com/!/topWithHeader/wideContentTop/main>

³<http://teleskin.com/skinscan-app/>

MM teşhisi için geliştirilmiş bu uygulamaların, klinik geçerliliğine dair çok az kanıt vardır. Kassianos ve arkadaşları MM tanısı koyan 39 uygulamayı incelemiş ve yalnızca 4'ünün MM olasılığında doğru bir tahmin sağladığını görmüşlerdir [38]. Bu olumsuz sonuçlara rağmen, uygun geliştirme ve uygun değerlendirme ile modern teknolojinin teşhis doğruluğunu iyileştirememesi için hiçbir neden yoktur.

Önce ki çalışmalara bakılarak yapay sinir ağları ve özellikle derin öğrenme, artık patoloji ve histopatoloji alanlarında sıklıkla uygulanmaktadır. Evrişimli sinir ağları (ESA'lar) bilgisayarla görme alanında onlarca yıldır kullanılmaktadır [39]. ESA'ların, gerçek değeri 2012'de yapılan ImageNet yarışmasına kadar keşfedilememiştir. Ne var ki grafik işleme birimlerinin (Graphic Processing Units- GPU'lar) verimli kullanımı, düzeltilmiş doğrusal birimler, yeni seyreltme düzenlemesi ve etkili veri artırma teknikleri aracılığıyla devrim yaratan bir başarı elde edilmiştir [40]. 2013 yılının ilk 10 buluşundan biri olarak kabul edilen [41] ESA'lar bu sayede bir kez daha popüler bir öğrenme yöntemi haline gelmiştir. Şimdi yalnızca bilgisayarla görme topluluğu içinde değil, doğal dil işlemeden hiperspektral görüntü işleme, tıbbi görüntü analizine, medikal görüntüleme ve dijital patolojiye kadar çeşitli uygulamalarda popüler bir yöntem haline gelmiştir [39], [42], [43]. Bir ESA'nın ana gücü, çok sayıda soyutlama seviyesinde bir dizi ayırt edici özelliği çıkarmaya izin veren derin mimarisinde yatar [44]-[46].

Bu tez çalışmasının amacı histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması için derin öğrenme tabanlı pataloglara yardımcı bir sistem geliştirmektir. Bu amaçla yukarıda bahsedilen histopatoloji uygulamalarından yola çıkarak ve ESA derin öğrenme yönteminin görüntü işleme alandaki başarılarını göz önünde bulundurarak, ESA ile histopatolojik görüntülerin nevüs, displastik nevüs ve malign melanom olarak sınıflandırılması problemine yeni bir çözüm öneriyoruz. Düzce Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı arşivlerinden bir araya getirilen 180 adet biyopsi örneği patoloji ekibi tarafından H&E (Hemotoksilen & Eozin) immün boyama ile mavi kırmızı olarak boyanmıştır. H&E boyalı biyopsi örnekleri slayt tarayıcı ile taranarak yüksek çözünürlüklü tam boyutlu histopatolojik görüntüler olarak dijitalleştirilmiştir. Elde edilen histopatolojik görüntüler uzman pataloglar tarafından nevüs, displastik nevüs ve malign melanom olarak sınıflandırıldıktan sonra her görüntüye $2 \times$ büyütme uygulanmıştır. Her büyütmeden teşhiste kullanılan ilgili bölgeler 512×512 boyutunda kırılarak eğitim için kullanılacak veri seti elde edilmiştir. Bu doğrultuda

çok sayıda evrşim, havuzlama, düzleştirme, yoğunluk ve tam bağlantı katmanlarından oluşan bir ESA mimarisi inşa edilmiştir. Mimari oluşturulken aşırı uyum problemi göz önünde bulundurularak ince ayarlar yapılmıştır. Oluşturulan ESA mimarisi histopatolojik veri seti ile eğitilmiştir. Deneysel sonuçlara göre oluşturduğumuz histopatolojik görüntü sınıflandırma derin sinir ağı 0,94964 doğruluk değerine ulaşmıştır. Önerilen ESA modeli histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması için etkili bir yöntem olmuştur. Modelin göstermiş olduğu performans geliştirilen sistemin cilt kanseri teşhisi konulması sürecinde patolojlara yardımcı olmasını etkili kılmaktadır. Gelecek çalışmalarda bölge tabanlı ESA yöntemleri kullanılarak daha detaylı bir sınıflandırma yapılması hedeflenmektedir.

Tez 7 bölümden oluşmaktadır. Bölüm 2'de literatürde derin öğrenme ile histopatolojik görüntüler üzerinde gerçekleştirilmiş çalışmaların incelendiği bölümdür. Bölüm 3'te melanom tanımı, histopatolojik görüntü sınıflandırma probleminin çözümü için yapay sinir ağları, derin öğrenme ve ESA hakkında bilgi ve tanımlara yer verilmiştir. 4. Bölüm de bu tez çalışmasında kullanılan veri seti, kullanılan ESA mimarisinin iç yapısı, mimarinin eğitimi ve testi, kullanılan yazılım araçları ve sistem özelliklerine yer verilmiştir. Bölüm 5'te ESA mimarisinin eğitim ve test sonuçları ve modelin başarısı değerlendirilmiştir. Bölüm 6'da tez çalışması sonuçlandırılarak, gelecekteki araştırma ve çalışma hedefleri ile bölüm sonlandırılmıştır. Son olarak tez çalışmasında yararlanılan kaynaklara yer verilmiştir.

2. İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Literatürde histopatolojik görüntülerden melanom teşhisi için gerçekleştirilmiş çalışmalar 1900'lü yılların sonunda başlayıp günümüze kadar devam etmektedir. Bu konu üzerinde çalışılan ilk çalışma; 1998 yılında Ganster ve ark.'ları tarafından yapay sinir ağı (artificial neural network-ANN) kullanılarak yapılmıştır. k-En Yakın Komşuluk (k-Nearest Neighbours- KNN) algoritması ile lezyonların karakteristik özellik çıkarımı yapılmıştır. Elde edilen özellikler çok katmanlı algılayıcı (multi-layer perceptron-MLP) ile 10 kat çapraz doğrulama kullanılarak eğitim yapılmıştır. Eğitim sonunda 74,8 başarı sınıflandırma elde etmişlerdir [47].

Huang ve arkadaşları bilgisayar görme algoritmalarının histopatolojik bir görüntünün hızlı analizini gerçekleştirdiği yenilikçi bir platform önermişlerdir. Patolog tarafından yüksek güç ilgi alanlarını hızlı bir şekilde tanımlamak için yüksek çözünürlüklü uygulama odaklı görüntü analizi algoritmalarını temel almışlardır. Destek vektör makinesi (Support Vector Machine-SVM) kullanılarak histopatoloji görüntülerinden bilgisayar destekli biyopsi analizi uygulaması bir patoloji departmanı ile işbirliği içinde tasarlanmıştır. Mevcut görüntüler, yaklaşık 36.000 yüksek büyütme (40×) yüksek güç alanına karşılık gelir. Çalışmada GPU teknolojilerini kullanarak sistemin zaman verimliliğini hızlandırmışlardır. Otomatik histopatolojik görüntü analizi elde etmek için işlem süresi görüntü başına yaklaşık 10 dakikadır ve önerilen metodolojinin başlı başına önemli bir katkısı olan patoloğun performansı ile aynıdır [48].

Malon ve Cosatto 2012 Uluslararası Model Tanıma Konferansı'nda (International Conference on Pattern Recognition - ICPR) Aperio, Hamamatsu ve Multispectra tarayıcıları ile taranmış H&E boyalı doku görüntülerinden hazırlanan test veri seti üzerinde mitotik figürleri tanıyan bir yaklaşım sunmuşlardır. Manuel olarak tasarladıkları ESA tarafından bir çekirdeğin etrafındaki bölümlere ayrılmış bölgelerin renk, doku ve şekil bilgilerini yakalayan, mitotik figürlerin çeşitli görünümünü ele alır ve manuel olarak hazırlanmış özelliklerin ve eşiklerin duyarlılığını azaltmışlardır. Segmentasyona dayalı özellikleri

ESA ile birleştiren, mitotik figürlerin çoğunu adil bir hassasiyetle tanımlayan bir teknik göstererek, Aperio ile taranmış görüntülerde 0,659, Multispectral ile taranmış görüntülerde 0,589, Hamamatsu ile taranmış görüntülerde 0,557 F1 skoru elde etmişlerdir [49].

Hatipoğlu ve Bilgin yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde hücrel ve hücrel olmayan yapıların ayrımını araştırmışlardır. Farklı alt pencere boyutlarına sahip rastgele seçilen hücre ve hücre dışı örneklerin ESA, SVM ve KNN uygulamaları karşılaştırılmıştır. ESA algoritmasının hücre ve hücre dışı piksellerin toplam örnek sayısına göre sınıflandırma doğrulukları da karşılaştırma amacıyla değerlendirilmiştir. Gösterilen sonuçlara göre, ESA sınıflandırma doğrulukları diğer sınıflandırma yöntemlerine göre daha iyidir [50].

Ray ve arkadaşları tarafından önerilen çalışma, cilt dokusunun malignitesini derecelendirmek ve teşhis etmek için cilt histopatoloji görüntülerinde melanositlerin segmentasyonu için bilgisayar destekli etkili bir teknik geliştirmektedir. Bu çalışma renk tutarlılığı sorunları ve boyama ile ilgili konuları ele almaktadır. Aday çekirdek bölgeleri ilk olarak Bulanık C-ortalama kümeleme yöntemi ve önerilen CLAHE algoritması yoluyla çıkarılır. Eliptik tanımlayıcı daha sonra melanositlerin biyolojik özelliklerini birleştirir ve melanositleri tanımlamak için sağlam parametreler sağlar. Önerilen yöntem, arka planın karmaşık olduğu ve ön planla benzer görünüme sahip olduğu histopatolojik görüntülerde iyi algılama performansı sağlar [51].

Sığırcı ve arkadaşları, yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerin mitozlu ve mitozsuz olarak ayrıştırılabilirliğini araştırmışlardır. Çalışmada önce gürültülü alanların minimize edilmesi için görüntüye 9×9 medyan filtresi uygulanmıştır. Böylelikle küçük alanlar yumuşatılarak hücrel olmayan alanların ayrımı yapılmıştır. Bölütleme için K-ortalama algoritması kullanılarak hücrel görüntülerin tespiti yapılmıştır. Tespit edilen bu hücrel görüntülerden yerel ikili örüntü yöntemi ile özellik çıkarımı yapılmıştır. Çıkarılan özellikler rastgele orman algoritması ile sınıflandırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, eşit sayıda mitozlu ve mitozsuz hücreye sahip veri setlerinde doğruluk, hassasiyet ve F1 skoru değerleri başarılı sonuç verirken, verinin düzgün dağılım göstermediği veri setlerinde başarının azaldığı gözlemlenmiştir [52].

Esteva ve ark. ESA kullanarak görüntülerden cilt lezyonlarının sınıflandırılmasını önermişlerdir. Bu doğrultuda 2.032 farklı hastadan alınan örneklerden toplamda 129.450

klirik görüntüden oluşan bir veri kümesi oluşturmuşlardır. Klinik görüntülerden oluşan veri seti kullanarak oluşturdukları ESA modelini eğitmişlerdir . ESA performansını 21 kurul sertifikalı patologa karşı test etmişlerdir . ESA test edilen tüm uzmanlarla aynı performansa ulaşmıştır ve cilt kanserini patologlarla karşılaştırılabilecek düzeyde bir yetkinlikle sınıflandırabilen bir yapay zeka (Artificial Intelligence- AI) sergilediğini ortaya koymuşlardır. Yazarlar ESA'dan elde ettikleri bu sonucu, tanı koymak için patalogların akıllı cihazlarına dahil ederek pratik bir uygulama geliştirmişlerdir [33].

Saltz tümör tanısı koymak amacıyla yaptıkları çalışmada, bir lenfosit infiltrasyon sınıflandırması ESA ve bir nekroz segmentasyon ESA yapmışlardır. Lenfosit ESA, bir girdi görüntünün küçük lekelerini lenfosit infiltrasyonu olanlara ve olmayanlara sınıflandırmakta ve nekroz ESA, nekroz bölgelerini ayırmaktadır. Geliştirdikleri mimaride, kullandıkları Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas-TCGA) rneklerinin H & E boyalı patoloji görüntülerinin yetersiz olmasından dolayı bu görüntüler üzerinde tümör infiltre edici lenfositleri haritalayarak görüntü sayısını arttırmışlardır [53]. Khosravi, H&E boyalı farklı histopatoloji görüntülerini farklı kanser türlerinde sınıflandırmak için Google' nin Inception mimarisinin etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir [54].

Bu alışma, üç yaygın dermatopatoloji teşhisini teşhis etmek için derin öğrenme algoritmalarının doğruluğunu belirlemeyi amaçlamaktadır. Önceden teşhis edilmiş nodüler bazal hücre karsinomlarının, dermal nevüslerin ve seboreik keratozların tam histopatolojik görüntüleri, farklı morfolojiye sahip alanlar için açıklanmıştır. Her eğitim setine, yaygın neoplastik ve enflamatuar tanıların beş eldirici tanıdan oluşan görüntüleri de dahil edilmiştir. Bir ESA mimarisi olan VGG (Visual Geometry Group) [45], test görüntülerini pozitif veya negatif olarak sınıflandırmak için ve algoritmaları eğitmek için kullanılmıştır. AI sistemi, 123/124 (%99,45) BCC (nodüler), 113/114 (%99,4) dermal nevüs ve 123/123 (%100) seboreik keratozları doğru bir şekilde sınıflandırdı. Sonuç olarak derin öğrenme algoritmalarının, teşhis için potansiyel bir yardımcı ve dermatopatologlar ve laboratuvarlar için iş akışı verimliliği ile sonuçlandığı görülmüştür [55].

Alheejawi ve arkadaşları bir biyopsi görüntüsünde lenf düğümlerini ve melanom bölgelerini segmentlere ayıran ve proliferasyon indeksini ölçen bir CAD sistemi önermişlerdir. Önerilen sistem iki aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak, S-100 boyalı histopatolojik

görüntüsünde lenf düğümlerini histogram ve yüksek frekans özelliklerine göre bölümlere ayırmak için segmentasyon tekniğini kullanmışlardır. İkinci aşamada ise, melanom bölgeleri için proliferasyon indeksi, aktif ve pasif çekirdek sayısı karşılaştırılarak hesaplanır. 76 farklı histopatolojik görüntü üzerindeki deneysel sonuçlar, önerilen segmentasyon tekniğinin lenf düğümlerini %90'dan fazla doğrulukla doğru bir şekilde segmentlere ayırabildiğini göstermektedir. Önerilen yayılma indeksi hesaplamasının karmaşıklığı düşüktür ve ortalama hata oranı %1,5'ten azdır [56]. Alheejawi ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında derin öğrenme algoritmalarını kullanan, H&E ile boyanmış görüntülerdeki hücre çekirdeklerini bölümlere ayırmak ve histopatolojik görüntülerdeki anormal melanositleri tespit etmek için bir teknik önermişlerdir. ESA kullanılarak nükleer segmentasyon uygulanarak, her çekirdek için özellikler çıkarılmıştır. Segmentli çekirdekler daha sonra bir SVM sınıflandırıcısı kullanılarak normal ve anormal çekirdekler olarak sınıflandırılır. Deneysel sonuçlar, ESA'nın çekirdekleri %90'dan fazla doğrulukla segmentlere ayırabildiğini göstermektedir. Önerilen tekniğin hesaplama karmaşıklığı düşüktür [57]. Alheejawi ve arkadaşları çalışmalarını bir adım ileri taşıyıp hücre segmentasyonu için yeni bir ESA mimarisi kullanmayı önermişlerdir. Segmentli hücreler daha sonra bir SVM sınıflandırıcısı kullanılarak melanoma ve diğer çekirdekler olarak sınıflandırılır. Deneysel sonuçlar, ESA'nın çekirdekleri önceki çalışmada olduğu gibi %90'dan fazla doğrulukla segmentlere ayırabildiğini ve önerilen tekniğin hesaplama karmaşıklığının düşük olduğunu göstermektedir [58]. Son olarak Alheejawi ve arkadaşları SegNet ve U-Net derin ağları ile ön işleme, bölümlenme, özellik çıkarma ve sınıflandırma gibi geleneksel görüntü analizi tekniklerinin melanom teşhisi konusundaki başarısını karşılaştırmışlardır. Deneysel sonuçlara göre derin öğrenme ağları, geleneksel yöntemlere göre üstün performans göstermiştir [59].

Uzman bir histopatolog tarafından güncel kılavuzlara göre (350 nevüs / 345 melanom) toplam 695 lezyon sınıflandırılmıştır. Bu lezyonların sadece H&E slaytları bir slayt tarayıcı aracılığıyla dijitalleştirildi ve ardından rastgele kırılmıştır. Elde edilen görüntülerin toplam 595'i bir ESA'yı eğitmek için kullanılmıştır. Ek 100 H&E görüntü kesiti, 11 histopatolog ile ESA sonuçlarını karşılaştırılmıştır. Böylelikle 11 farklı ESA testi yapılmıştır. Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk açısından ESA test çalışmalarının sonuçlarını karşılaştıran üç birleşik McNemar testi, verimliliği test etmek için tanımlanmıştır. ESA, 11 test çalışmasında %76 ortalama hassasiyet , %60 özgüllük, %68'lik doğruluk elde etmiştir. 11 patoloğ

ile yapılan testlerde ise ortalama hassasiyet %51,8, özgüllük %66,5 ve %59,2 doğruluk elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre ESA, histopatolojik melanom görüntülerinin sınıflandırılmasında 11 histopatologdan daha iyi performans göstererek önemli ölçüde üstün gelmiştir [60].

Kulkarni ve arkadaşları, erken melanom teşhisi için derin sinir ağlarının kullanılması gerektiğini önermişlerdir. 4 farklı kurumdan toplamda 200 hastadan alınan H&E boyalı görüntüler öncelikle (512 × 512) parçalara ayırmışlardır. Parçalanan her görüntülerden oluşan veri seti derin sinir ağı (Deep Neural Network-DNN) tarafından, önce her bir pikselden tek tek yüksek boyutlu özellikler çıkaran ESA tarafından ve ardından ESA çıktısını işleyen tekrarlayan sinir ağı (Recurrent Neural Network-RNN) tarafından işlenmiştir. Bu sayede ayırt edici özellikler belirlenmiştir. Son olarak, iki tam bağlantılı katman, RNN'nin çıktısını önceden hesaplanmış bölgesel özelliklerle birleştirmiştir ve sonuçta her özellik için bir softmax katmanı kullanılmıştır. Önerilen yöntem Yale Tıp Fakültesi'nde hastalar üzerinde test edilmiştir ve dijital görüntülere uygulanabilir olduğunu, mevcut yöntemlere göre pratik çözüm olduğunu göstermiştir [61].

Klinik olarak kabul edilebilir doğrulukla histopatolojik dijitalleştirilmiş slaytlardan kutanöz melanomu tanıyan bir AI sisteminin geliştirilmesini açıklayan Logu ve çalışma grubu, 100 dijital slayt görüntüsünü, tümöral alanları sağlıklı dokudan doğru ve otomatik olarak ayırt etmek için önceden eğitilmiş bir Inception-ResNet-v2'ye dayalı bir ESA eğitmek için kullanmışlardır. ESA, deneyimli patologlar tarafından tümöral ve sağlıklı dokunun ilgi alanlarının (Region of Interest- ROI) çıkarıldığı 60 dijital slayt görüntüsü kullanılarak eğitildi, diğer 40 dijital slayt görüntüsü ise test veri seti olarak kullanılmıştır. Eğitim setinde toplam 1377 sağlıklı doku parçası ve 2141 melanom parçası değerlendirilirken, 791 sağlıklı doku parçası ve 1122 melanom doku parçası test veri kümesinde değerlendirildi. Uzman patologlar tarafından yapılan sınıflandırmayı referans olarak dikkate alan eğitimli derin ağ %96,5 yüksek doğruluk göstermiştir [62]. Logu ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde Zon ve ekibi lezyon segmentasyonu ve dijital slayt görüntüsüne dayalı sınıflandırmayı birleştiren iki adımlı bir derin öğrenme modeli önermişlerdir. Veri seti, Hollanda Utrecht Üniversitesi Tıp Merkezi'nin tanısal patoloji arşivinden alınan melanom, nevüs veya her ikisi için negatif (normal cilt) tanısı konulan vakalar hematoksilin ve eozin H&E ile boyanan toplam 563 cilt eksizyonu ve biyopsi slaytından oluşmaktadır.

Eğitim ve doğrulama için 232 slayt ve test için kalan 331 slayt kullanılmıştır. Önerilen modelin ilk aşamasında U-Net mimarisi 10'luk büyütmede 512×512 boyutunda slayt parçaları ile eğitilmiştir. Eğitimi U-Net semantik segmentasyon ile tahmin edilen melanom alanlarını ve tahmini nevüs alanlarını vurgulayan bir risk haritası katmanı oluşturur. İkinci aşamada, U-Net'ten elde edilen semantik segmentasyonu kullanarak slaydın tamamını melanom, nevüs veya negatif olarak sınıflandırmaktadır. İkinci adımı bir diğer avantajı, ter bezleri veya kan damarları gibi küçük yapıları melanom veya nevüs olarak yanlış sınıflandırmanın nnen geçmektir. Bu amaçla üç katmanlı bir ESA ve ardından çıktı katmanı olarak bir softmax ile tamamen bağlantılı bir katman kullanarak parça tabanlı bir yaklaşım uygulamışlardır. Önerilen yöntem 176 melanom slaytından 173'n doğru bir şekilde, 62 nevüs slaytından 57'sini doğru bir şekilde sınıflandırmayı başararak 0,954'lk bir F1 skoru elde etmiştir [63].

Melanom segmentasyonu gerçekleştirmek için Wang ve patolji ekibi hiperspektral histopatolojik görüntülere ESA uygulamışlardır. Üç boyutlu hiperspektral verilerin spektral özelliklerinden en iyi şekilde yararlanarak hiperspektral patoloji görüntülerinden melanomu segmentlere ayırmak için Hyper-net adlı 3B tam evrişimli bir ESA modeli önermişlerdir. Hyper-net modeli hem 10x hem de 20x büyütmede eğitilmiştir. Modelin hassasiyetini arttırmak için, ağırlıklı çapraz entropi kaybı ve örtüşmeye dayalı kayıp fonksiyonundan oluşan bir bileşik kayıp fonksiyonu önermişlerdir. Bu sayede tanıda yanlış negatif teşhislerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Yanlış negatif oranı, değiştirilmiş kayıp işlevine sahip Hyper-net kullanıldığında yaklaşık %66 azalmıştır. Bu bulgular, Hyper-net'in hiperspektral histopatoloji görüntülerine dayalı olarak melanom teşhisinde patoloğlara yardımcı olma becerisini göstermiştir [64].

3. MATERYAL VE METOT

3.1. MALİGN MELANOM

Ağırlıklı olarak ciltte bulunan melanositler; nöroektodermal kökenli hücrelerdir [65], [66]. Melanosit mukozal bölgeler, göz ve çeşitli organlarda da bulunur. Deri kanseri kaynaklı en ölümcül tümör olan malign melanom melanositlerden kaynaklanır [65].

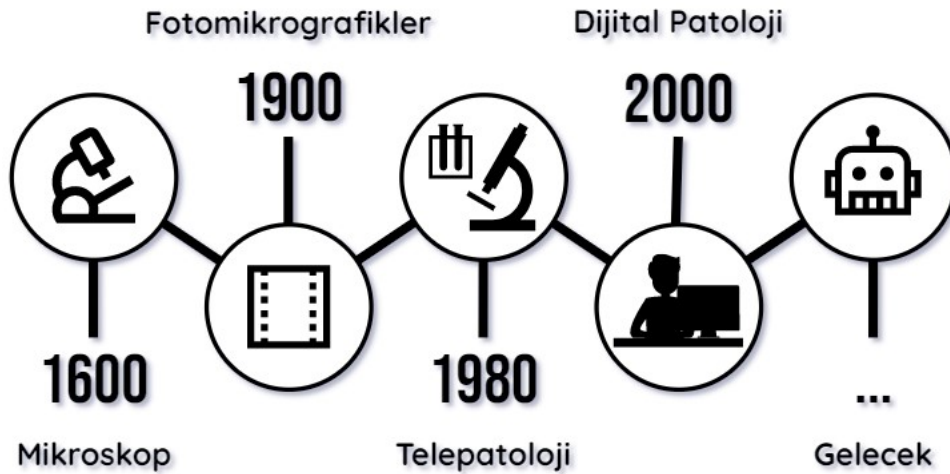
Melanositik lezyonlar temelde davranışlarına göre 3 kategoriye ayrılabilir; olağan melanositik nevüs-displastik nevüs-malign melanom. Olağan melanositik nevüsler sıklıkla 5 mm'den küçük olup klinik olarak şüphe uyandırmazlar. Ancak 5 mm'yi geçen, sınırları düzensiz, renk değişimi gibi klinik özellikler taşıyan lezyonlar atipik olduğundan kesin tanı konulması için eksize edilirler. Bu lezyonların histopatolojik özellikleri birbirini taklit edebilir ve bazı morfolojik özellikler ve yardımcı tetkiler sayesinde patologlar tarafından tanı konulur.

Histopatolojik incelemede papiller dermisten retiküler dermise geçişte olağan melanositik nevüsün hücreleri bazı morfolojik varyasyonlar gösterir. Eiteloid hücreler olarak adlandırılan A tipi nevüs hücreleri, dermisin üst kısmında yuvarlak ila kübik şekillidir. B tipi hücreler, lenfoid hücrelere benzer ve genellikle dermisin orta ve alt kısımlarında bulunur. B tipi hücreler, A tipi hücrelere kıyasla daha küçüktür. Daha az sitoplazma ve daha az melanin içerirler, genellikle iyi tanımlanmış kümeler veya kordonlar halinde bulunurlar. C Tipi nevoid hücreler tanımlandığında, dermisin alt kısmında yer alır ve uzun ve iğ nedeniyle fibroblastlara veya Schwann hücrelerine benzeme eğilimindedirler, melanin içermezler. Bu konfigürasyona olgunlaşma denir ve melanositik nevüs için karakteristiktir [67]. Malign melanomlarda sadece dikey büyüme fazı olan nodüler melanom dışında iki fazlı büyüme fazı: Dikey ve radyal görülür [65]. Radyal fazda melanositler epidermiste dağılır, dikey fazda ise dermiste daha derine doğru büyüyerek invaziv patern alır. Derine büyürken melanositler olgunlaşmaz ve küçülmez.

Displastik nevüs ise bu iki antitenin arasında kalan ve hasta için eksizyonu yapılmadığı takdirde malign melanom gelişme riskini artıran lezyonlardır. Morfolojik olarak asimetrinin gözlenmesi, omuz bölgesinin izlenmesi, retiküler uzantıların birbiriyle birleşme eğiliminde olması ve nevoid hücrelerde atipinin saptanması tanı koydurucu özelliklerdendir.

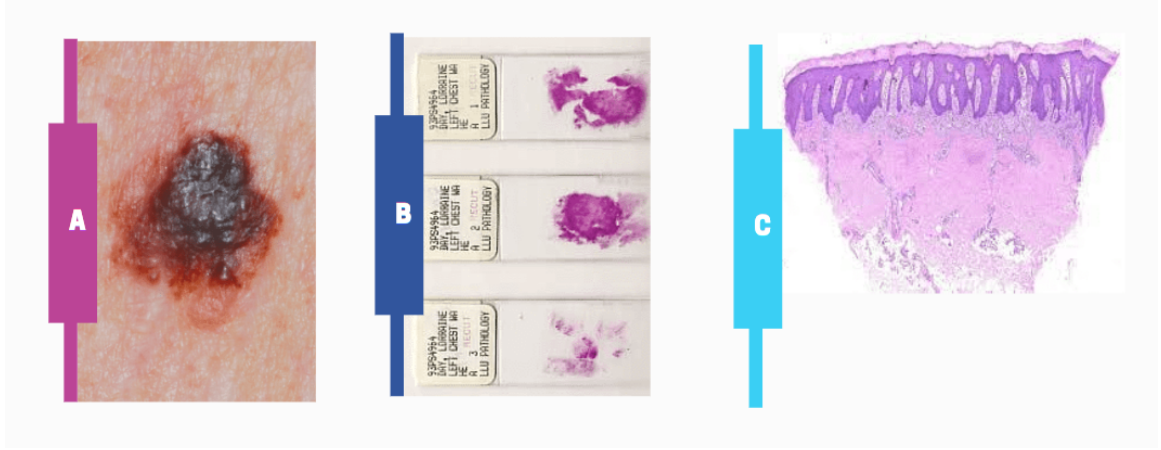
3.2. HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Patoloji Latince “pathos“ ve “logos“ sözcüklerinin birleşiminden oluşur ve “hastalık bilgisi“ anlamına gelir. Patoloji, tıpta bir uzmanlık alanıdır. Hücre, doku ve organların yapı ve işlev değişikliklerini ayrıca son zamanlarda hızla gelişen moleküler ve genetik değişimleri inceler [68]. Şekil 3.1’de hücresel ve moleküler patolojinin, optik sanayisindeki gelişmeler ile zaman içindeki gelişimi görülmektedir. Mikroskop, hücre yapısında meydana gelen değişikliklerinin görülmesine olanak sağlamıştır. Mikroskop ilk olarak 1600’lü yılların başında Hollanda’da Leuvenhook tarafından kullanılmıştır. Adams tarafından 1770’te mikrotom kullanarak ilk ince doku kesitleri elde edildikten sonra 1907’de Harrison doku kültürünü almıştır. 20. yüzyıl başında mikroskoplardaki gelişmeler ivme kazanmıştır ve 20. yüzyılın ortalarında histopatolojik görüntüleme ortaya çıkarak, hastalıkların teşhisi ve tedavisinde patoloji alanın da yeni ufuklar açmıştır.



Şekil 3.1. Patolojinin zaman içinde gelişimi.

Histolojik kesitlerin dijital görüntülerini oluşturmak için dijital slayt tarayıcıların kullanıldığı dijital patoloji alanında yeni bir yenilik olan histopatolojik görüntüleme, ışık



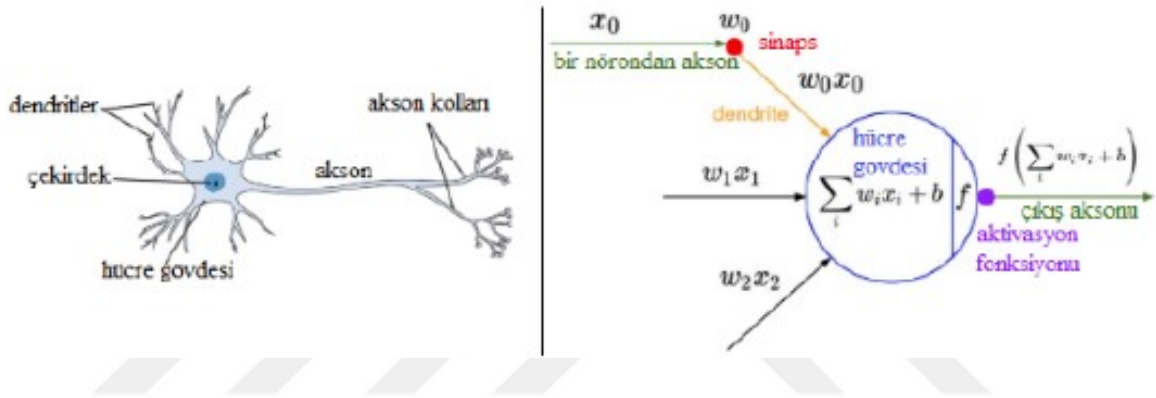
Şekil 3.2. a) Şüpheli doku görüntüsü, b) Şüpheli dokudan alınan biyopsinin H&E boyalı örneği, c) Biyopsi örneğinin slayt tarayıcı ile dijitalleştirilmiş histopatolojik görüntüsü.

mikroskobu ile karşılaştırılabilir bir şekilde bir bilgisayar ekranında patoloji örneklerinin incelenmesi işlemidir [69], [70]. Şekil 3.2’de kanser ihtimali bulunan bir dokunun dijitalleştirilme süreci görülmektedir. Histopatolojik görüntüler zengin bilgiler içerir ve çıkarılan özelliklerin sayısı oldukça fazladır [71]. Histopatolojik görüntüleme çeşitli boylarla işaretli antikorların kullanıldığı immünohistokimya inceleme yöntemleri, özellikle tümörlü hücrelerin tanısında sıkça kullanılmaktadır [72]. Patolojide kesin tanı için biyopsiler genellikle istenir ve patologlar dokuların temsili bölümlerinin slaytlarını inceler. Bu süreçte oluşturulan histopatolojik görüntüleme verileri, tümör hücrelerinin ve bunların etrafındaki tümör mikro ortamının histolojik organizasyonunu ve morfolojik özelliklerini doğrudan yansıtır [73].

Histopatolojik görüntüleme teknolojisinin kullanılmasıyla mikroskop ile teşhise dayalı klasik patolojiden daha başarılı sonuçlar elde edilmekte ve görüntülerin yorumlanması ve ağ ortamında diğer pataloglarla paylaşımı kolaylaşmıştır. Böylece, patologların doğru teşhis koyması, uzaktan etkileşimde bulunarak patalogların işbirliği yapmaları sağlanmıştır [74]. Dijital patoloji ve histopatolojik görüntüleme, bu faydaları sayesinde gelecekte tıbbi iş akışlarını önemli ölçüde değiştirecek olan önemli bir yeniliktir.

3.3. YAPAY SINİR AĞLARI

Yapay sinir ağları (YSA), beynimiz gibi nöronlardan oluşur ve insan beyninin çalışma mekanizmasına benzer olarak mevcut verileri analiz edip, bu verilerden farklı öğrenme algoritmaları ile yeni özellikler çıkarır. Nörofizyolog McCulloch ve matematikçi Pitts 1943 yılında beyindeki nöronların çalışma yapısını matematiksel olarak modelleyerek ilk basit yapay sinir ağını oluşturmuşlardır [75]. İnsan sinir sisteminin hesaplama işlevini yerine getiren birimi nörondur. İnsan sinir sistemi milyarlarca nörondan oluşur ve bu nöronlar birbirlerine sinapslar ile bağlanır. Şekil 3.3'te insan sinir sistemine ait biyolojik nöron ve matematiksel modeli görülmektedir. İnsan sinir sisteminde ağırlıklar öğrenilir ve bu



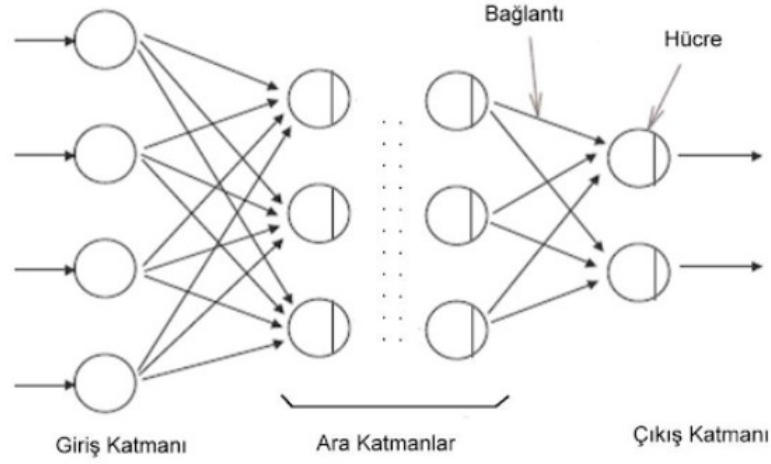
Şekil 3.3. İnsan sinir sistemi biyolojik nöronu ve matematiksel modeli [76].

sayede sinyal üretilir. Her bir nöron dendritlerden giriş sinyallerini alır, topladıkları hücre gövdesine taşır ve eğer son toplam bir eşik üzerinde ise nöron ateşlenir ve çıkış sinyali aksona iletir.

Yapay sinir ağlarında nöronlar Şekil 3.4'te görüldüğü gibi 3 farklı katman ile modellenir;

1. Giriş Katmanı: Giriş verilerini alır ve kendinden sonraki gizli katmana iletir.
2. Gizli Katman(lar): Giriş verileri üzerinde matematiksel hesaplar yapar.
3. Çıkış Katmanı: Çıktı verilerini döndürür.

Yapay sinir ağlarının katmanlardan oluşmasının ana nedeni matris işlemleri yaparak ağı eğitilebilmesini sağlamasıdır. Yapay sinir ağlarında, sinyaller (x_0), ağırlıklar (w_0) olarak çarpımsal işleme (w_0x_0) girecek şekilde modellenmiştir. Matematiksel modelde ağırlıklar ağ tarafından öğrenilir ve eşik değerinin kontrol edilerek nöronların ateşlenmesi işlemi

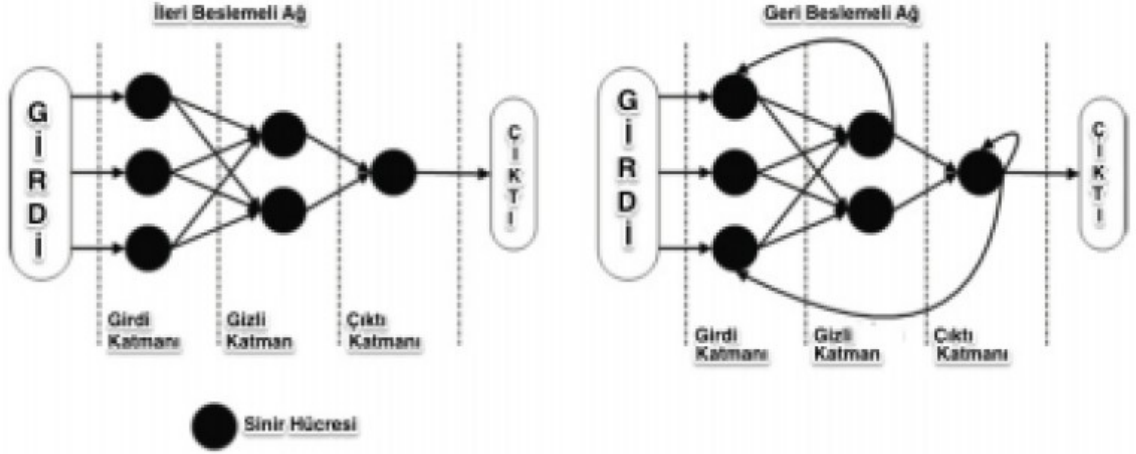


Şekil 3.4. Yapay sinir ağı genel yapısı [76].

aktivasyon fonksiyonu (f) ile yapılır. Aktivasyon fonksiyonları girdi üzerinde belirli bir matematik işlemi gerçekleştirerek mevcut bağlantıların ağırlık değerlerini günceller. YSA'da mevcut bağlantıların ağırlık değerlerinin güncellenmesi ile gerçekleştirilen işleme ağı eğitimi denir. YSA'nın eğitim süreci, belirli öğrenme kuralları çerçevesinde gerçekleşmektedir. Ağırlıkların güncellenmesi işlemi öğrenme kuralları dahilinde yapılır. YSA'da, ağırlıkların doğru değerleri öğrenmesi, ağı mevcut problem için genelleme yapabilme yeteneğine sahip olması demektir [77]. Özetle, yapay sinir ağları giriş verisi ve ağırlıkları ile matematiksel işlem gerçekleştirir ve aktivasyon fonksiyonu uygular, böylelikle insan beyni gibi; sınıflandırma, genelleme, ilişkilendirme, özellik çıkarımı gibi konularda yetenek kazanır [78].

Yapay sinir ağları, bağlantı şekillerine göre ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan birincisi ileri beslemeli yapay sinir ağları, diğeri ise geri beslemeli yapay sinir ağlarıdır. Şekil 3.5'te yapay sinir ağlarına ait iki yapı görülmektedir. İleri beslemeli sinir ağlarında, dışarıdan gelen veriler giriş katmanına verilir. Giriş katmanında veriler üzerinde işlem yapılmadan ara katmana iletilir. Oradan da çıkış katmanına tek yönlü bağlantılar ile iletim sağlanır. Aynı katmanda bulunan nöronlar arasında etkileşim bulunmaz. Yani işlem girişten çıkışa doğru olarak doğrusal bir şekilde ilerler. Bu ağlara örnek olarak MLP ve Kohonen-ağı (LVQ -Learning Vector Quantization) verilebilir. Geri beslemeli sinir ağlarında, giriş katmanından ileri yönlü bir hesaplama yaparken, geri yönde de bir hesaplama yapılmaktadır. Ağa verilen giriş verisinden çıkış çıktı değeri, beklenen çıkış değeri ile karşılaştırılır. Eğer aralarında fark varsa bu durum da hata alınmıştır. Alınan hata değeri geriye

doğru hesaplama ile ağın ağırlık değerlerine dağıtılarak hatanın azaltılması sağlanır. Geri beslemeli sinir ağları dinamik hafızaları sayesinde, bir andaki çıktı hem o anda ki hem de önceki girdileri yansıtır. Bu nedenle tahmin problemleri için uygun ağlardır. Elman, Jordan ve Hopfield ağları bu ağlara örnek olarak verilebilir [79].



Şekil 3.5. Yapay sinir ağının ileri ve geri beslemeli topolojisi [80].

3.3.1. Yapay Sinir Ağlarında Sınıflandırma

3.3.1.1. Kayıp Fonksiyonları

Hata yada maliyet işlevi olarakta adlandırılan kayıp fonksiyonu, eğitim sürecinde gerçek değer ile tahmin edilen değer arasındaki cezayı hesaplayarak kullanılan sinir ağının veri setimizi ne kadar iyi modellediğini değerlendirir [81]. Kayıp fonksiyonunun çıktısı, modelin başarısıyla ters orantılıdır, ortalama olarak çıktıdaki daha yüksek sayılar başarısız modelin işaretidir. Kayıp fonksiyonu, ağırlıkları türevinin negatif yönünde güncellemek için geri yayılım sırasında hesaplanan hatayı kullanır. Bu bölümde, ağırlıklı çapraz entropi, çapraz entropi ve zar kaybı gibi görüntü sınıflandırma için yaygın olarak kullanılan kayıp fonksiyonlarından bazıları incelenmiştir.

- **Çapraz Entropi (Cross Entropy-CE)** : Çapraz entropi kaybı yada log kaybı, 0 ile 1 arasında bir olasılık değeri tahmin eden bir sınıflandırma modelinin performansını ölçer. Tahmin edilen etiketin olasılığı, gerçek etiketten uzaklaştıkça çapraz entropi kaybı artar. Tahmin edilen olasılık 1'e yaklaştıkça log kaybı yavaş yavaş azalır. Ancak tahmin edilen olasılık azaldıkça log kaybı hızla artar. Örneğin, gerçek etiket 1

olduğunda 0,00012 olasılığını tahmin etmek kötü bir sonuç elde etmektir ve yüksek bir kayıp değeriyle sonuçlanır. Yüksek performanslı bir modelin kaybı 0 yada 0 değerine oldukça yakın olur. Çapraz entropi kaybı şu şekilde formüle edilir:

$$CE = \sum(\log(pi))[82] \quad (3.1)$$

- **Ağırlıklı Çapraz Entropi (Weighted Cross Entropy-WCE):** WCE'nin p tahmini ve \hat{p} etiketi için tanımı olan Denklem (3.3)'te görüldüğü gibi, ilgili sınıfın toplam veri kümesindeki kesrine göre sınıfları ağırlıklandırır. Böylece, veri kümesindeki piksel oranı düşük olan bir sınıf, yüksek bir ağırlığa sahip olacaktır. Özellikle veri seti dengesiz sınıflardan oluştuğunda ilginç sonuçlar vermektedir. Yanlış negatif oranlarını azaltmak için $\beta > 1$, yanlış pozitif oranlarını azaltmak için $\beta < 1$ ayarlanmalıdır.

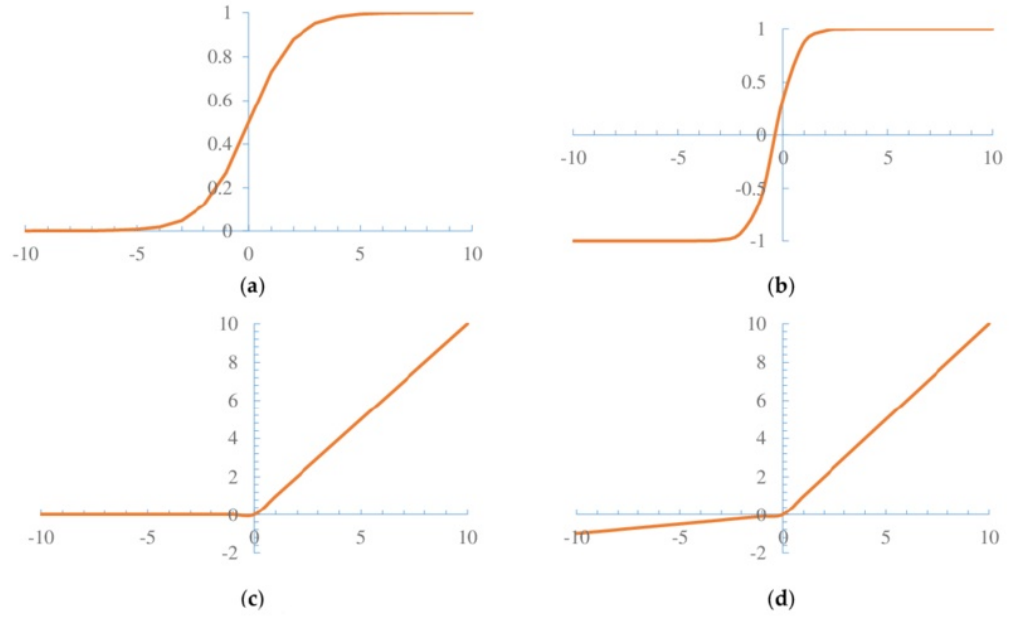
$$WCE(p, \hat{p}) = -(\beta p \log(\hat{p}) + (1 - p) \log(1 - \hat{p}))[82] \quad (3.2)$$

3.3.1.2. Aktivasyon Fonksiyonları

Aktivasyon fonksiyonları öğrenme eğrileridir ve bir katmandaki nöronların çıkış değerini sonraki katmanlara iletmek için kullanılır. Bir nöron x girdilerin, w ağırlıkları ile çarpımlarına bias değeri ekler ve toplamını hesaplayarak aşağıdaki gibi bir y çıkış değeri üretir:

$$y = Aktivasyon(\sum(w * x + b)) \quad (3.3)$$

Bu çıkış değerinin kendinden sonraki katmanlara aktarılıp aktarılmayacağına karar vermek için nöronun eşik değerinin belirlenmesi gerekir. Nöronun aktif mi yoksa pasif mi olacağına karar vermek için aktivasyon fonksiyonlarına ihtiyaç duyulur. YSA çoğunlukla doğrusal olmayan sınıflandırmalarda kullanıldığından, aktivasyon fonksiyonu çoğunlukla doğrusal olmayan bir fonksiyon olarak seçilir. Geri yayılma algoritması, öğrenme esnasında kullanılırken mimaride, algoritmanın hızının türevi kolayca hesaplanabilen bir aktivasyon fonksiyonunu kullanması önemlidir, çünkü aktivasyon fonksiyonunun türevi de kullanılır [83]. Şekil 3.6'da doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonu grafikleri görülmektedir.



Şekil 3.6. Doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonları (a) Sigmoid (b) Tanh, (c) ReLU ve (d) Leaky ReLU [84].

En sık kullanılanları Softmax, Sigmoid, Tanh ve Relu ve Leaky Relu'dur. Sigmoid aktivasyon fonksiyonu giriş değerinden 0 ile 1 aralığında bir çıkış değer üretir. Çıkış değerinin 0 olması nöronun hiç ateşlenmemesi, 1 değeri olması ise tam doymuş olarak ateşlenmesi anlamına gelir. Bu nedenle geçmişte yapay sinir ağlarında sıklıkla tercih edilen fonksiyondur. Fakat günümüzde geri yayılım esnasında gradyanların kaybına sebebiyet vermesi ve başlangıç ağırlıkları çok büyük olduğunda ağın öğrenememesi gibi sorunlara sebebiyet verdiği için tercih edilme sıklığı azalmıştır [85]. Tanh aktivasyon fonksiyonu giriş verisinden $[-1,1]$ aralığında bir çıkış değeri üretmektedir. Uygulamalar da sıklıkla Sigmoid fonksiyonu tercih edilmektedir. Son zamanlarda popüler olan Relu aktivasyon fonksiyonu ise giriş değeri sıfırdan küçükse sıfır sonucunu verirken, sıfırdan büyükse çıkış giriş değerini alır. ReLU, Sigmoid ve Tanh fonksiyonlarının yanı sıra hızlı yakınsama sağlar ve maliyeti daha az işlemler içerir [86].

3.3.1.3. Optimizasyon Fonksiyonları

Yapay sinir ağlarında, öğrenme sürecinin en iyi sonucunu elde etmek için hatanın mutlak minimum değeri bulunmalıdır. Bu işlem, optimizasyon algoritmaları sayesinde

gerçekleştirilir. Optimizasyon, hatayı, yani ağ tarafından üretilen çıkış etiketi ile gerçek etiket arasındaki farkı minimuma düşürmek için kullanılan yöntemdir. Gradyan inişi yöntemi, yapay sinir ağlarının optimizasyonu için en çok kullanılan yöntemlerden birisidir. Gradyan iniş yöntemi ile geliştirilmiş çeşitli algoritmalar Adagrad, RMSprop, Nadam, Adam'dır [11].

3.3.1.4. *Aşırı Uyum Problemi*

Yapay sinir ağlarını kullanarak sınıflandırmanın ana sorunlarından biri aşırı uyumdur. Önerilen yapay sinir ağı modelinin hatası sıfır veya sıfıra çok yakın olduğunda, yani önerilen modelin eğrisi sıfır hata ile hemen hemen tüm veriler ile uyum sağladığında bu durum aşırı uyum gösterme olarak adlandırılır [87]. Aşırı uyum sağlayan bir sinir ağı, eğitim verilerinde çok yüksek bir doğruluğa veya çok düşük hata sahip olurken, test veri kümesinde veya seçilen eğitim verileri farklı olduğunda ağın genellemesi kötü bir şekilde başarısız olur. Aşırı uyum, çok küçük bir eğitim hatası ve çok yüksek bir doğrulama hatası meydana geldiği durumda fark edilir. Ve genellikle aşağıdaki nedenlerden birinden kaynaklanır:

- Gürültünün varlığı;
- Eğitim setinin sınırlı boyutu;
- Yapay sinir ağının karmaşıklığı [88].

Ağın aşırı uyum göstermesini yada ezberlemesini engellemek için yaygın olarak kullanılan çözümler şunlardır:

- ***Ağın kapasitesini azaltmak:*** Bir yapay sinir ağında nöron sayısı ağın genişliğini ve gizli katman sayısı ağın yüksekliğini ifade eder. Ağın eğitilebilir parametre sayısı ne kadar yüksekse, ağ her eğitim örneği için hedef sınıfı o kadar kolay ezberleyebilir. Bu durum, ağın yeni verileri genellemesi için ideal değildir. Ağın genişliğinin ve yüksekliğinin azaltılması için ağ üzerinde gizli katman sayısı veya katmanlardaki nöron sayılarının düşürülmesi çözümleri uygulanabilir. Ağın kapasitesinin azaltılması, önemli olan yada kaybı en aza indiren kalıpları öğrenmeye zorlamak demektir. Ayrıca, ağın kapasitesinin aşırı azaltılması yetersiz uyuma ve modelin eğitim verilerindeki ilgili bağlantıları öğrenememesine yol açabilir.

- **Normalleştirme:** Aşırı uyumu engellemek için modele ağırlık regülasyonu uygulanabilir. Bu ağırlıklar, ağırlık kaybı fonksiyonuna maliyet katar. Böylece sadece eğitim verilerinde ki ilişkileri öğrenen bir model elde edilebilir.
- **Seyreltme (Dropout):** Seyreltme yada literatürdeki adıyla dropout, eğitim sırasında sinir ağlarından nöronları ve ilgili bağlantıları rastgele devre dışı bırakmayı ifade eder. Bir nöronun devre dışı bırakılması, ilgili nörona gelen ve giden tüm bağlantıları ile birlikte geçici olarak ağdan çıkarılmasıdır. En basit durumda, her nöron diğer nöronlardan bağımsız olarak sabit bir olasılık olan p ile tutulur. Literatürdeki diğer bir adıyla p 'ye seyreltme değeri de denilebilir. p , bir doğrulama seti kullanılarak seçilebilir veya çok çeşitli ağlar için ve literatürdeki çalışmalarda sıklıkla kullanılan optima yakın gibi görünen 0,5'e ayarlanabilir.

3.4. DERİN ÖĞRENME

Derin öğrenme, insanların düşünme ve öğrenme yapısını deneyimleyerek, bilgisayarlara öğreten yapay sinir ağının bir dalıdır. Derin öğrenme, çok sayıda veri ve değişken içeren ancak mevcut bir formül ya da denklem bulunmayan karmaşık problemlerde, oldukça fazla gizli katmandan oluşan bir yapay sinir ağı modelini eğitme ve öğrenmesi için gerekli olan katmanların kullanılması işi olarak tanımlanabilir. Bu işlemin en büyük avantajı, ham veriden özelliklerin çıkarılması ve çıkarılan özelliklere göre sınıflandırıcı modelin otomatik olarak kendini eğitmesidir [40]. Makine öğrenmesi ile sınıflandırma ve görüntü işleme yöntemleri ham görüntüler üzerinde işlem yapabilmek için çeşitli ön işleme ve özellik çıkarma tekniklerine ihtiyaç duymaktadır. Bu oldukça zorlu ve tecrübe gerektiren bir süreçtir. Bu nedenle araştırmacılar özelliklerin manuel olarak öğrenilmesi yerine otomatik olarak öğrenilmesi üzerine çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar sonunda karmaşık matris işlemlerine olanak tanıyan, paralel işlem yapabilen GPU'ların gelişimi ve artan veri miktarı ile derin öğrenme büyük bir ivme kazanarak yayılmaya başlamış ve birçok alanda yeteneklerini kanıtlamıştır. Derin öğrenme ile makineler görüntülerden nesnelere tanıma, ses, metin gibi verileri sınıflandırma ve metin çevirileri gibi işlemleri diğer yöntemlere göre çok daha düşük hata oranlarıyla gerçekleştirirler.

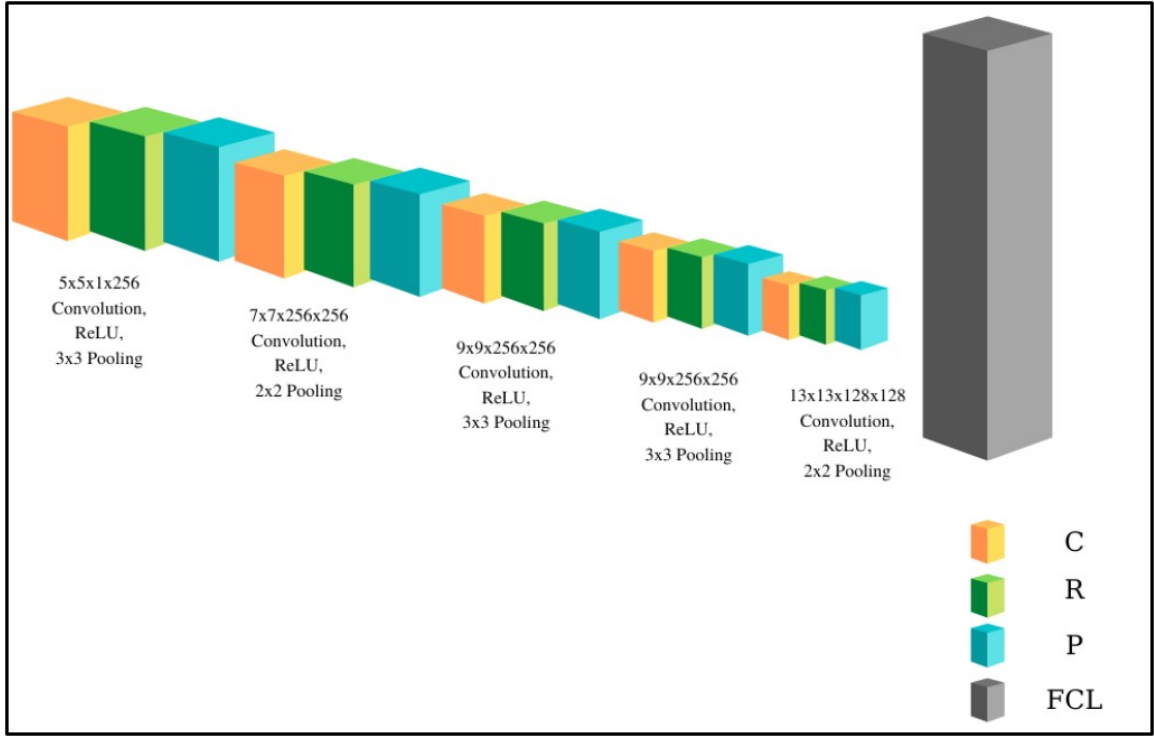
3.4.1. Evrişimli Sinir Ağları

ESA görüntü işleme problemlerinin çözümü için önerilen ve görüntülerde oldukça fazla uyum sağlayabilen bir derin öğrenme mimarisidir. Bu ağların adı, konvolüsyon filtresini kullanarak karmaşık işlemleri gerçekleştirmenin kolay bir yolu olan konvolüsyon işleminden gelmektedir [89]. Bir görüntü klasik yöntemlerde vektörler haline getirilmektedir, pikseller sadece belirli komşuluk değerlerine göre incelenmekte veya pikseller birbirlerinden bağımsız olarak incelenmektedir. Bu durumda görüntü içerisindeki nesnelere ilgili birçok bilgi kaybolur. ESA yapısı, kullandığı filtreler ile bu problemi ortadan kaldırmaktadır. ESA önceden tanımlanmış özellikler kullanmaz, bunun yerine veriye özgü nitelikleri temsil eden yerel olarak bağlı nöronları öğrenir. ESA'de filtreler tüm görüntüye tekrar tekrar uygulanır. Mimari yapısı incelendiğinde, çok sayıda parametre içerdiği görülmektedir. Fakat bu durum ağı eğitim verisi ile fazlaca uyum gösterip doğrulama ve test verileri ile için başarısının düşük olmasına yada ağı aşırı öğrenip ezberlemesine neden olabilir. Bu problemlerin çözümü için ESA mimarisi maymunların görme korteksinden esinlenilerek dizayn edilmiştir [46]. Maymunların görme korteksi çeşitli katmanlardan oluşmaktadır ve görüntü bu katmanlar arasında birbirlerine iletilmektedir. Buna benzer olarak ESA mimarisinde belirli katmanlar mevcuttur ve bu katmanlar birbirlerine direkt olarak bağlanmak yerine çeşitli bloklar halinde bağlanmaktadır.

ESA mimarisinin avantajları şöyledir;

- Görüntüden özellikleri otomatik olarak öğrenebilir.
- Özellikler katmanlar arasında paylaşılabilir. Özelliklerin paylaşılması işlemi, konvolüsyon katmanındaki özellik matrislerinin görüntü üzerinde kaydırılarak, bir matrisin tüm görüntüyü işlemesi anlamına gelmektedir. Böylece her matris görüntüye etki eder. Bu özellik sayesinde ağı parametreleri olması gerekenden çok daha azdır. Eğitim parametresinin az olması hem eğitim işlemi hızlandırır, hem ezberleme problemini ortadan kaldırır.
- Ağı öğrendiği tüm özellikler görselleştirilebilir.
- Ağı derinleştikçe yani gizli katman sayısı arttıkça, görüntülerin ve ağı içerisinde öğrenilen özelliklerin boyutları azaltılmaktadır. Bu azaltma işlemi görüntü içerisindeki temsil yeteneği en yüksek pikseller kullanılmaktadır.

- Nesnenin görüntü içerisindeki yeri önemsizdir, filtrelerin kaydırılması sayesinde bu problem aşılmıştır.



Şekil 3.7. Örnek bir ESA mimarisi yapısı.

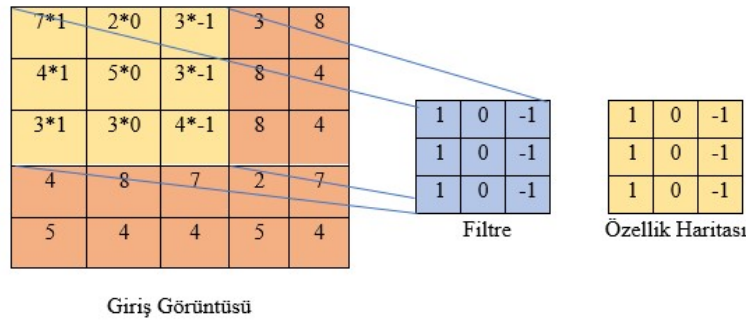
Şekil 3.7’de basit bir ESA mimarisi görülmektedir. Şekilde, C ile ifade edilen katmanlar konvolüsyon katmanını temsil etmektedir. P ile ifade edilen katmanlar pooling katmanını temsil etmektedir. R ile ifade edilen katmanlar ise ReLU katmanını, FCL ile belirtilen kısım ise tam bağlı katman olarak adlandırılan çok katmanlı yapay sinir ağı kısmını temsil etmektedir. Şekilde oldukça temel ve basit bir mimari görünmektedir. ESA, görüntü sınıflandırma için 2 boyutlu özellik haritalarını 1 boyutlu bir vektöre dönüştürmek amacıyla genellikle birkaç tam bağlantılı katman kullanır. Tamamen bağlantılı katmanlar, geleneksel sinir ağları gibi düşünülebilir ve tüm ESA’nin parametrelerinin yaklaşık % 90’ını içerirler, bu da eğitim için gereken çabayı önemli ölçüde artırır. Bu sorunu çözmek için yaygın bir çözüm, bu katmanlardaki bağlantıları azaltmaktır. Bu amaçla, literatürde birçok konfigürasyon ve varyant önerilmiştir ve şu anda en popüler ESA’lardan bazıları şunlardır: GoogLeNet [90], AlexNet [91], VGG [92]’dir.

3.4.1.1. Evrişim (Convolution) Katmanı

Evrişim katmanı ESA mimarisinin temelini oluşturan en önemli katmandır [93]. Bu katman da giriş görüntüsü ve matristen oluşan bir filtre konvolüsyon işlemine tabi tutularak yeni matrisler elde edilmektedir. Oluşturulan bu yeni matrislere özellik haritaları denilmektedir. Denklem 3.4'te konvolüsyon işlemi görülmektedir.

$$I_i^l = f \left(\sum_j I_j^{l-1} \otimes w_{ij}^l + b_i^l \right) \quad (3.4)$$

Denklem 3.4'te; I_i^l konvolüsyon işlemi sonrasında oluşan çıkış matrisini temsil eder, \otimes konvolüsyon işlemi temsil eder, w_{ij} konvolüsyon uygulayan özellik matrisini, b_i^l bias değerini, f ise aktivasyon fonksiyonunu temsil etmektedir. Evrişim işleminde, özellik haritaları olarak adlandırılan matrisler görüntü üzerinde kaydırılır ve özelliklerin paylaşımı sağlanır. Bu sayede ağırlık toplam parametre sayısı azalmaktadır. Konvolüsyon işlemi ile özellik haritası çıkarılması Şekil 3.8'de görülmektedir.

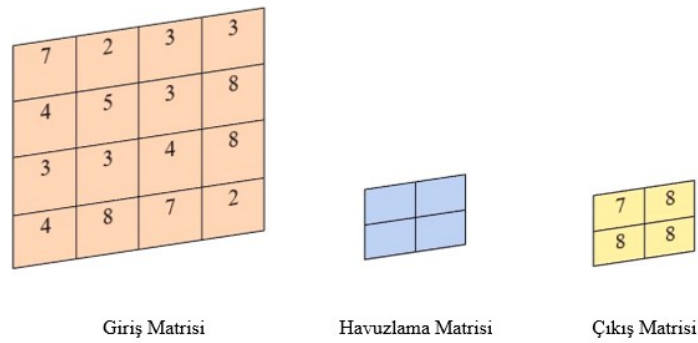


Şekil 3.8. Giriş görüntüsüne konvolüsyon işlemi uygulayarak özellik haritası elde edilmesi.

Bir ESA modelinde birden çok özelliği tespit etmek için çok sayıda konvolüsyon katmanı kullanılabilir. Yani bir ESA birden fazla konvolüsyon katmanından meydana gelebilir. Görüntüye birden fazla filtre uygulandığında ise özellik haritasının giriş görüntüsünden küçük olduğu görülür. Bu sorun için ise ortaya ekleme yani literatürdeki adıyla padding kavramı çıkar. Ekleme işlemi, görüntünün orijinal boyutunu korumak için filtrelenmiş görüntüye sıfır değerlerini ekler.

3.4.1.2. Havuzlama (Pooling) Katmanı

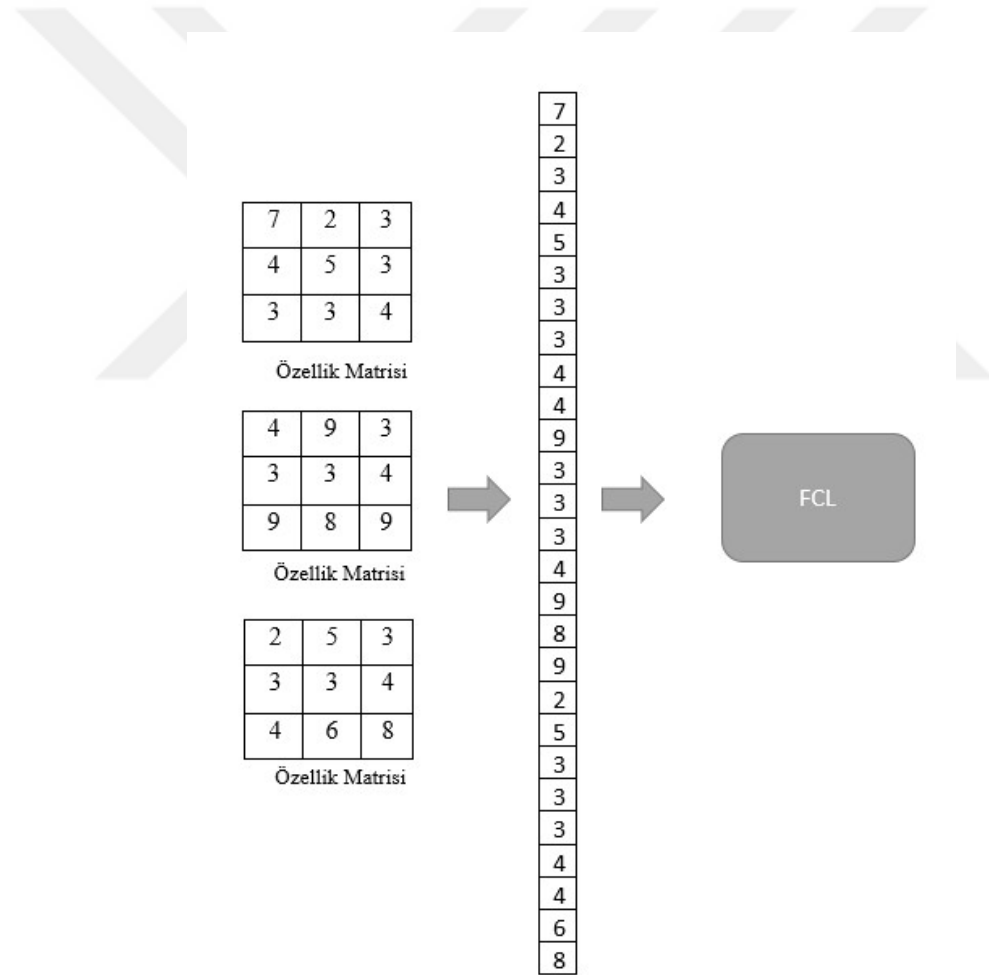
Havuzlama katmanı anlamına gelen pooling katmanının görevi matrislerdeki en önemli özelliklerin seçilmesi ve görüntünün kayma boyutunu, ağ içindeki parametreleri ve hesaplama sayısını azaltmayı sağlamaktır [94]. Havuzlama katmanında eğitilmesi gereken parametre sayısı azaltılmaktadır. Eğitilmesi gereken parametre sayısının azalması eğitim süresinin kısılmasını ve daha az örnek ile daha güçlü bir öğrenme sağlanmasına olanak vermektedir. Böylelikle ağın ezberleme probleminin önüne geçmektedir. Havuzlama işleminde giriş görüntüsünde bulunan parametrelerin hepsi kullanılmamaktadır. Havuzlama tipine göre bir işlem yapılmaktadır ve havuzlama matrisinin boyutlarına göre bu işlemdeki parametre sayısı belirlenmektedir. Sıklıkla kullanılan havuzlama teknikleri olarak maksimum havuzlama ve ortalama havuzlama örnek verilebilir. Maksimum ve ortalama havuzlama yönteminde yine bir pencere boyutu belirlenmektedir. Fakat bu pencereler herhangi bir parametre içermez. Bu sadece giriş matrisinde işlem yapılacak olan parametre sayısının belirlenmesi için kullanılır. Daha sonra bu pencere altında kalan pikseller içerisinde maksimum havuzlama için en yüksek değere sahip olan piksel seçilir, ortalama havuzlama için ise bu alanın aritmetik ortalaması alınır. Belirlenen değerler ise bir sonraki katmana aktarılır. Bu işlem sonunda, matris boyutu oldukça küçülmüş olur. Bu küçültme işleminin en önemli avantajı, matris boyutlarının küçülmesine rağmen önemli özelliklerin korunmasıdır. Böylece herhangi bir bilgi kaybı yaşanmaz. Şekil 3.9’da maksimum havuzlama yöntemine ilişkin örnek görüntü görülmektedir.



Şekil 3.9. Örnek bir giriş matrisi üzerinde maksimum havuzlama yöntemi uygulanarak çıkış matrisi elde edilmesi.

3.4.1.3. Tam Bağlantı Katmanı (Fully connected layer, FCL)

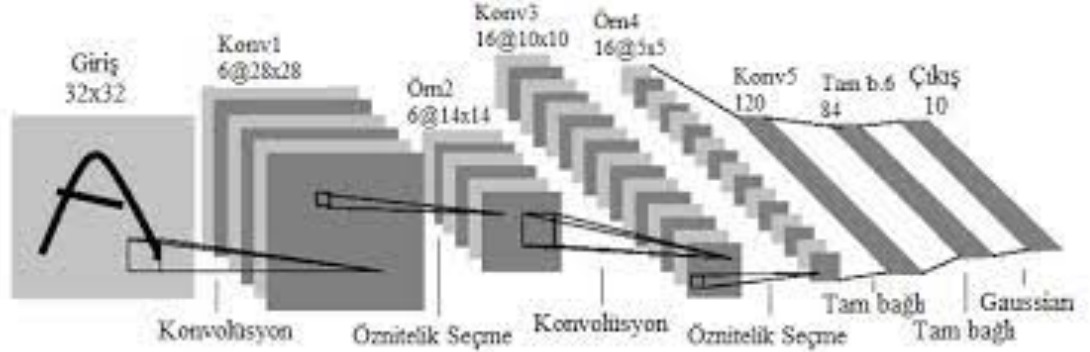
Tam bağlantı katmanı ESA'nın son ve en önemli katmanıdır. Bu katman da, ağ içerisinde matrisler şeklinde ilerleyen tüm yapıların tek bir özellik vektörü haline gelmesi ve bu özellik vektörü ile öğrenme işlemini gerçekleştirerek sınıflandırma yapılmasını sağlamaktadır [94]. ESA modeline verilen giriş görüntüsü ağ içerisinde ilerlerken iki boyutlu matrisler biçiminde işlenmektedir. Her katman çıkışındaki özellik haritaları matrisler şeklinde elde edilir. Tam bağlantı katmanı girişinde ise tüm bu matrisler içerisindeki değerler alt alta dizilerek tek sütundan oluşan bir özellik vektörü haline dönüştürülür. Tam bağlantı katmanı çıkıştaki sınıf sayısına göre ayarlanan bir yapay sinir ağı modelidir. Tam bağlantı katmanı yapısı Şekil 3.10 'da görülmektedir.



Şekil 3.10. Tam bağlantı katmanı yapısı.

3.4.2. Derin Öğrenme Mimarileri

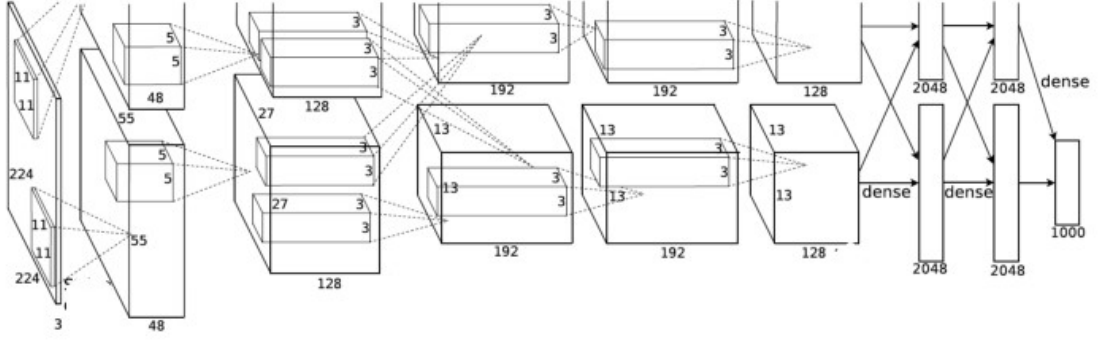
Literatürde sınıflandırma işlemi için kullanılan oldukça fazla ESA mimarisi mevcuttur. Bu mimarilerden ilk geliştirilen LeNet mimarisidir [95]. Bu mimari günümüz mimarilerine kıyasla oldukça küçük ve derinliği az bir mimaridir. Yapısal olarak incelendiğinde ise oldukça düz ve basit bir mimaridir. LeNet mimarisi 32×32 piksel boyutlarında, gri seviyeli görüntülerin işlenmesi için önerilmiştir. Bu mimarinin geliştirilme amacı posta kodları üzerindeki el yazısı ile yazılmış rakamların tanınmasıdır. Tüm ağ üç adet konvolüsyon katmanı, iki adet alt örnekleme katmanı ve tam bağlı katmandan oluşmaktadır. Alt örnekleme katmanında ortalama havuzlama tekniği kullanılmıştır. Evrişim katmanlarında filtre boyutları 5×5 pikseldir ve kaydırma oranı olarak 1 kullanılmıştır. Ortalama havuzlama katmanında filtre boyutları ise 2×2 piksel, kaydırma değeri olarak 2 ve aktivasyon fonksiyonu olarak Tanh aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Ağ çıkışında 10 adet rakamı sınıflandırabilen bir çıkış katmanı kullanılmıştır. LeNet mimarisi günümüz bilgisayar donanımları ve GPU gücü ile birlikte oldukça hızlı bir biçimde eğitilebilmektedir. LeNet mimarisi Şekil 3.11’de görülmektedir.



Şekil 3.11. LeNet Mimarisi [96].

AlexNet mimarisi [93] ile görüntü işleme problemlerinde popüler hale gelmiştir. AlexNet geliştirilmeden önce manuel özellik çıkarma yöntemleri popüler olarak kullanılıyordu. 2012 yılında ImageNet yarışmasını açık ara farkla kazanan AlexNet mimarisi ile görüntü işleme çalışmalarının seyri değişmiştir. AlexNet yapısı gereği LeNet mimarisine benzemektedir. Fakat AlexNet daha derin bir mimaridir yani daha fazla katman içermektedir ve bu da daha fazla özellik filtresi içerdiği anlamına gelmektedir. Mimari 224×224 piksel boyutlarında renkli görüntülerin sınıflandırılması için uygundur. AlexNet

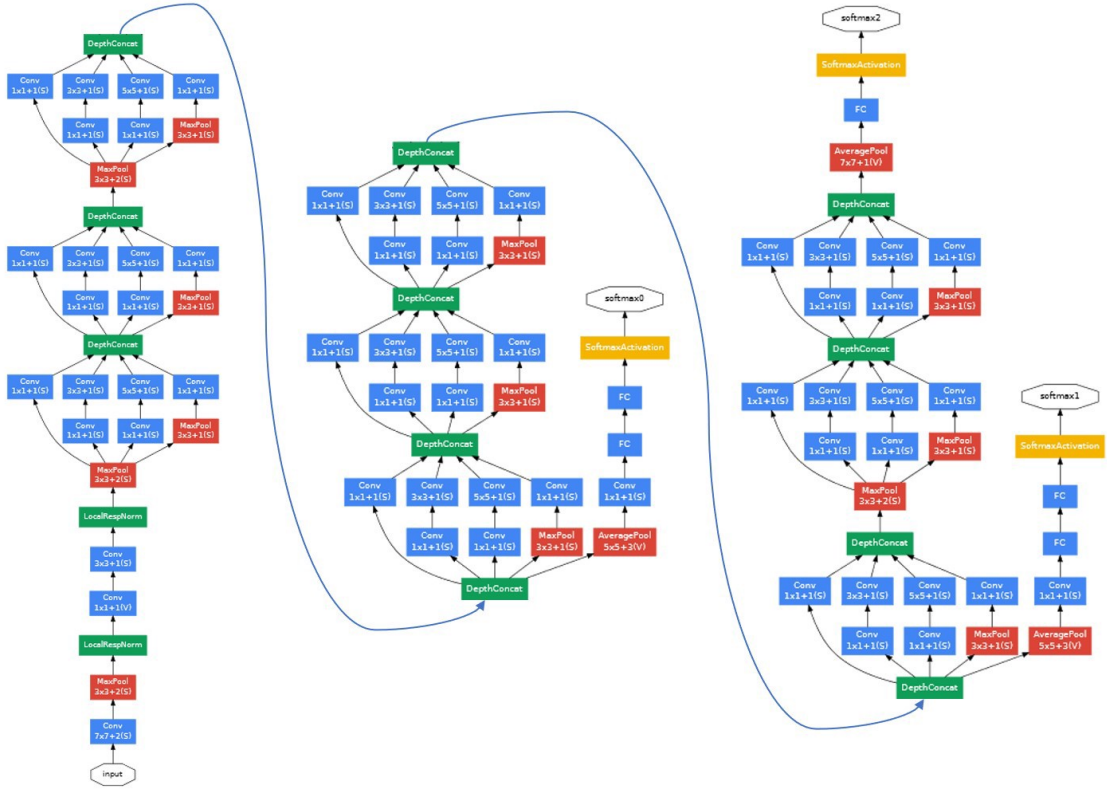
1000 sınıf etiketine sahip bir softmax çıkış katmanına sahiptir. Alexnet 60 milyon parametre ve 650.000 nörondan oluşmaktadır. Bu ağı eğitimi 2012 yılında, düşük kapasiteli bir GPU ile 6 gün sürmüştür. AlexNet mimarisi sonraları birçok çalışmaya ilham kaynağı olmuştur. Günümüzdeki GPU teknolojileri sayesinde bu mimari hızlı bir biçimde eğitilmektedir. AlexNet mimarisi Şekil 3.12’de görülmektedir.



Şekil 3.12. AlexNet Mimarisi [93].

Sınıflandırma problemleri için geliştirilen bir diğer derin öğrenme mimarisi GoogLeNet mimarisidir [97]. GoogLeNet LeNet ve AlexNet mimarilerinden esinlenerek geliştirilmiştir. Bu mimarinin asıl amacı çok küçük konvolüsyon katmanları ile ağ parametre sayısını azaltarak aşırı uyum problemini çözmektir. Ağı mimarisinde 1×1 boyutunda konvolüsyon katmanları doğrusallığı bozmak ve ağı parametre sayısını azaltmak için kullanılmıştır. Parametre sayıları AlexNet ile karşılaştırıldığında, 22 adet konvolüsyon katmanı içermesine rağmen GoogLeNet 4 milyondan fazla parametreden içerirken, AlexNet ise neredeyse 60 milyon parametre içermektedir. GoogLeNet’in diğer mimarilerden bir diğer farkı ise inception katmanı içermesidir. Inception katmanı farklı boyutlarda konvolüsyon katmanları ile işlem yaparak daha sonra tüm özellik sonuçlarını birleştirmektedir. Bu sayede sınıflandırma başarısı artmaktadır. Ayrıca, daha küçük alanlarda daha iyi çözünürlük sağlamaktadır. GoogLeNet mimarisi Şekil 3.13’te verilmiştir.

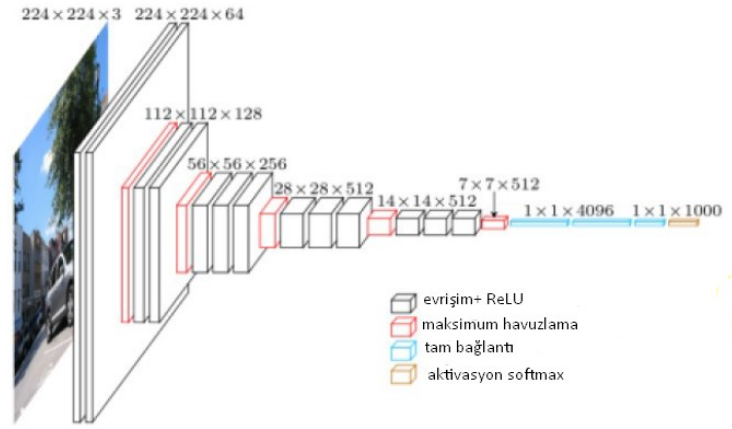
Görüntü sınıflandırma problemi için diğer sık kullanılan derin öğrenme mimarisi VGG adı verilen mimaridir. VGG mimarisi kullanılan katman sayısına göre VGG16 [45], VGG19 gibi varyasyonları vardır. VGG ağını oluşturan konvolüsyon katmanlarındaki filtrelerin boyutları 3×3 pikseldir. Bunun sebebi daha büyük boyutlarda pencereler kullanmanın oluşturacağı hesaplama yükünü ortadan kaldırmaktır. Yani daha az parametre ile daha



Şekil 3.13. GoogleNet Mimarisi [97].

fazla özellik elde etmektir. Giriş görüntüsündeki belirli bir alan için özellik çıkarma işlemi yapılırken fazla sayıdaki küçük boyutlu özellik matrisi kullanmak az sayıda büyük boyutlu özellik matrisi kullanmaktan daha iyidir çünkü çoklu doğrusal olmayan katman kullanarak derinlik artar ve daha karmaşık özellikler öğrenilebilir. Şekil 3.14'te VGG16 olarak adlandırılan VGG mimarisi görülmektedir. Bu mimaride 13 adet konvolüsyon katmanı bulunmaktadır ve tüm konvolüsyon katmanı özellik matrisi boyutları 3×3 pikselden oluşmaktadır. Ağın girişi ise 224×224 piksellik renkli giriş görüntüleri için uygundur. VGG16 mimarisinde 4 adet maksimum havuzlama katmanı bulunmaktadır. Bu katmanların boyutları ise 2×2 pikseldir. Her havuzlama katmanından sonra boyut yarıya düşmektedir. Ağın çıkışında ise Softmax fonksiyonu kullanılmıştır. VGG16 mimarisi çıkışında 1000 adet farklı sınıfa ait etiketleme yapabilmektedir. Bu mimari günümüzde de oldukça popülerdir ve sınıflandırma için kullanılmaktadır. Buna ek olarak bu mimarinin özellik çıkarma gücü oldukça fazladır. Bu sebeple nesne tespiti ve nesne takibi gibi görevler için eğitilen özel derin öğrenme mimarilerinde genellikle bu ağ ana kısım olarak kullanılmaktadır. Bu ağ

tarafından elde edilen özellikler özel katmanlar ile nesne takibi için kullanılır. Sonuç olarak sınıflandırma yapmak için üretilmiş oldukça başarılı bir modeldir.



Şekil 3.14. VGG16 Mimarisi [45].

3.4.3. Derin Öğrenme Kütüphaneleri

Makine öğrenimini ve derin öğrenmeyi pratik ve kolay hale getirmek için üniversiteler ve şirketler tarafından geliştirilen ayrı ayrı işlevlere sahip pek çok kütüphane vardır. Derin öğrenme yapısında birçok dille kullanılacak çok sayıda kütüphane barındırır. Çalışılacak probleme uygun kitaplıklar bilgisayara yüklenmelidir. Bu kütüphanelerin her birinin farklı işlevleri vardır. Python programlama dilinde birden fazla derin öğrenme kütüphanesi mevcuttur. Bu çalışmada kullanılan kitaplıklar Keras ve TensorFlow'dur. Bu çalışmada Python programlama dili kullanıldığı için Python programlama dili ile kullanılacak bazı derin öğrenme kütüphaneleri Çizelge 3.1'de listelenmiştir.

Çizelge 3.1. Python için bazı derin öğrenme kütüphaneleri.

Kütüphane Adı	Geliştirici
Theano	MILA Lab
TensorFlow	Google
PyTorch	Facebook AI Araştırma Laboratuvarı (FAIR)
Keras	Google
Mxnet	Amazon
Caffee	BVLC
Microsoft Cognitive Toolkit (CNTK)	Microsoft

4. DERİN ÖĞRENME TABANLI HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ SINIFLANDIRMA

Tez çalışmasında önerilen ESA mimarisinin test edilmesi için histopatolojik görüntü veri seti kullanılmıştır. Bu veri seti histopatolojik görüntülerin 2 × büyütmesinden oluşmaktadır. Önerilen ESA mimarisi ve kullanılan veri setinin bu tez çalışmasında kullanılmak üzere hazırlanma aşamaları başlıklar halinde açıklanmıştır.

4.1. VERİ SETİ OLUŞTURULMASI

4.1.1. Slaytların Dijitalleştirilmesi

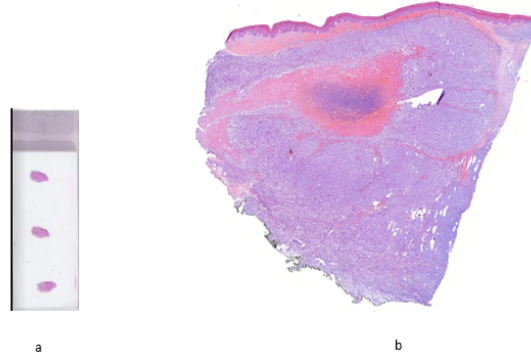
Düzce Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı tarafından 2019/265 no'lu etik kurul onayı ile 180 farklı hastadan deri biyopsisi örneği alınmıştır. Alınan 180 adet biyopsi örneği H&E boya ile boyanmıştır. H&E boyalı cam slaytlar, PANNORAMIC® Flash DESK DX⁴ tarayıcısı ile taranarak piksel başına 0,5 m çözünürlükte dijitalleştirilerek tam boyutlu histopatolojik görüntüler elde edildi. Dijital hale dönüştürülen her bir tam boyutlu görüntü 1,3 mikrometre/piksel çözünürlüğe sahiptir ve görüntülerin orijinal boyutları 1392 × 1040 pikseldir. Dijitalleştirilen biyopsilerden bazı örnek görüntüler Şekil 4.1'de görülmektedir. Görüntüler “.mrxs“ uzantılıdır ve satıcı tarafından sağlanan dijital görüntüleme yazılımı CaseViewer⁵ kullanılarak bilgisayarda görüntülenebilmektedir.

4.1.2. Tam Boyutlu Histopatolojik Görüntülerin Farklı Büyütmelerde Parçalanması

Her kanser türü için birçok ek bilgi ve farklı doku türleri aranmasına rağmen genel olarak hücrelerin durumu bütün kanser türleri için önemlidir. Bu sebeple melanomlu histopatolojik görüntülerde hücrelerin durumuna, yuvalanmalara ve dokunun renk doygunluğuna bakmak kanserli veya tümörlü alanların tespiti için kullanılan yöntemlerden

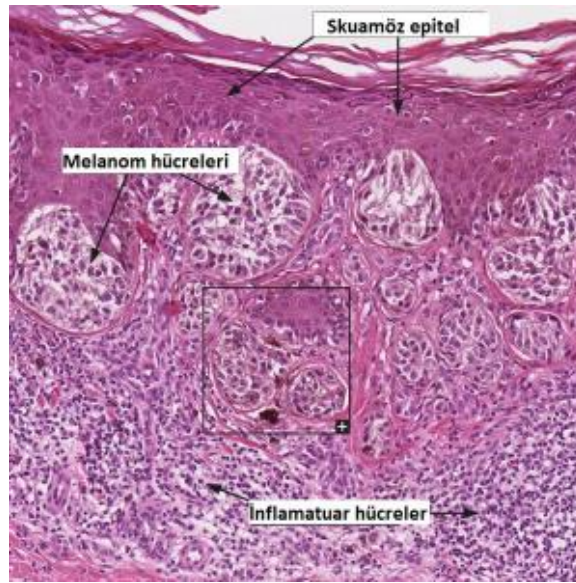
⁴Klinik rutin teşhis için uygun, giriş seviyesi bir slayt tarayıcıdır, kesit taramaya uygun basit ve kullanımı kolay bir araçtır. <https://www.3dhitech.com/diagnostics/pannoram-ic-diagnostic-scanners/pannoram-ic-flash-desk-dx/>

⁵CaseViewer, biyobilimde mikroskop inceleme sürecini desteklemek için tasarlanmış bir dijital mikroskop uygulamasıdır. <https://www.3dhitech.com/research/software/digital-microscopes-viewers/caseviewer/>



Şekil 4.1. Biyopsi örneği dijitalleştirme aşamaları: a) Biyopsi örneği b) Dijitalleştirilen biyopsi örneği.

bir tanesidir. Fakat bu tez çalışmasında kullanılan ESA modeli bu özellikleri klasik makine öğrenmesi algoritmalarında olduğu gibi tek tek öğretmek yerine problemi daha iyi temsil edebilen özellikleri otomatik olarak öğrenmektedir. Şekil 4.2’de veri setinde bulunan görüntülerden bir tanesi görülmektedir. Bu görüntü incelendiğinde kanserli bölgelerdeki hücrelerin yuvalanmalar yaptığı ve epidermisten uzaklaşarak derinlere inmeye başladığı görülmektedir. Bu özelliklerin otomatik olarak öğrenilebilmesi için görüntülerin çözünürlüğünün ve yapısının önemi oldukça fazladır. Ayrıca, boyama işlemi için kullanılan H&E maddesinin kötü huylu alan ile normal alan arasındaki yoğunluk farkı yine görüntüde belli olmaktadır.

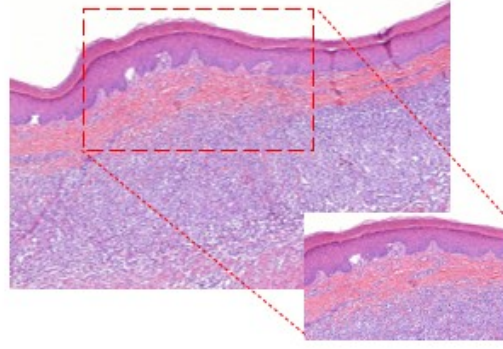


Şekil 4.2. Cilt kanseri teşhisi için kullanılan histopatolojik görüntüde kötü huylu ve iyi huylu hücrelerden oluşan bir örnek.

Tam boyutlu histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması için teknik anlamda oldukça fazla zorluk mevcuttur. Fakat günümüzde üretilen algoritmalar ve teknikler bu zorlukların üstesinden gelmek için önemli gelişmeler sağlamıştır. Diğer yandan geliştirilen algoritmalar her ne kadar orta düzey donanımlar ile kullanılabilirler de işlem zamanı çok uzun sürmektedir. Eğer bir GPU (grafik işlemci ünitesi) kullanmadan derin öğrenme algoritması çalıştırsak bu işlem, algoritmanın yapısına göre aylar ve belki de yıllar sürecektir. Günümüzde ortaya çıkan algoritmalar her gün daha fazla donanımsal güce ihtiyaç duymaktadır. Bu sebeple donanımların güncel tutulması ve güçlendirilmesi gerekmektedir. Bu ise oldukça fazla maliyeti beraberinde getirir. Bu problemlerin aşılması için ya algoritma mimarisi değiştirilmelidir, ya da kullanılan görüntü yapısı değiştirilmelidir. Bu çalışmada kullanılan CPU'nun, donanımsal güç yüksek çözünürlüklü tam boyutlu histopatolojik görüntüler için yetersizdir. Tam boyutlu histopatolojik görüntüleri işlemek için büyük bir depolama alanı ve büyük bir hesaplama gücü gerekir. 0,11625 m/piksel (2× büyütme) çözünürlükte büyütülmüş 20 mm²'lik bir doku örneği yaklaşık 2,961010 pikselden oluşacaktır ve sıkıştırılmamış renk biçiminde (24 bit / piksel) yaklaşık 146 GB (Gigabyte) depolama alanı gerektirir. Bu nedenle, zahmetli ve manuel olarak analiz edilmesi zordur. ESA mimarisinin kullanılabilmesi ve tez çalışmasının güncel teknolojiler ile yarışabilmesi için tam boyutlu histopatolojik görüntülerin yapısında bazı değişiklikler yapılmıştır. Burada görüntüye zarar vermeden yapılabilecek en iyi değişiklik olan görüntüyü parçalara ayırıp işleme tekniği kullanılmıştır. Bu teknikle her bir tam boyutlu histopatolojik görüntüye 2× kat büyütme uygulanmıştır. Büyütmeler uygulanan 180 adet tam boyutlu histopatolojik görüntü uzman pataloglar tarafından nevüs, displastik nevüs ve malign melanom olarak etiketlenmiştir. Histopatolojik görüntülerden ilgili bölgeler uzman pataloglar yardımıyla 512 × 512 boyutunda parçalara ayrılmıştır. Şekil 4.3'te farklı büyütmeler uygulanan tam boyutlu histopatolojik görüntülerden alınan parçalara ait örnek içeren temel bir şekil görülmektedir.

4.1.3. Veri Artırma

Yüksek performanslı derin öğrenme modelleri oluşturmak ve yüksek performansa karşın aşırı uyumu azaltmak için çözümlere ihtiyaç duyulur [98]. Veri artırma, bu ihtiyaca yönelik çok güçlü bir yöntemidir. Artırılmış veriler, daha kapsamlı bir olası veri noktaları



Şekil 4.3. 2× büyütme uygulanmış histopatolojik görüntü ve ilgili bölgeden alınmış parça görüntüsü.

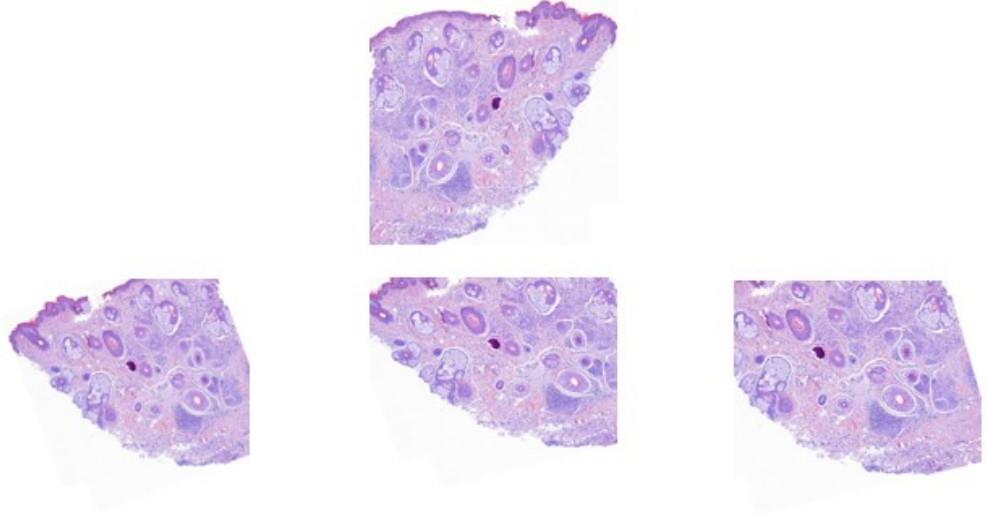
kümesini temsil edecek ve böylece eğitim ve doğrulama seti ile gelecekteki test setleri arasındaki hatayı en aza indirecektir.

Veri artırma teknikleri, ön işlem sürecinde mevcutta bulunan eğitim verisi örneklerinin resimler için döndürme, öteleme, kırpma, soldurma, ölçeklendirme vb. çeşitli teknikler ile işlenmiş yapay kopyalarını oluşturarak, bu kopyaları mevcut eğitim verisine ekleyerek büyük bir eğitim verisi setini kullanıma hazır hale getirmektir. Veri artırımı yapılmasının temel amacı modeli yeterince veri ile destekleyerek daha isabetli tahminler yapmasını sağlamaktır. Sinir ağları yapıları itibarıyla verilen bir veri kümesinin özelliklerini çıkarmak için tasarlanmıştır. Fakat küçük veri kümeleri modellerin veriyi ezberlemesine neden olarak gerçek hayat problemlerinde düşük doğruluk değeri almamıza neden olabilir. Bu çalışma için hazırlanan melanom veri seti başlangıçta 512×512 boyutunda 180 adet başlangıç görüntüsünden oluşmaktaydı. Keras kütüphanesinin ImageDataGenerator sınıfı kullanılarak başlangıç verilerinin her birine döndürme, kaydırma, kesme, yakınlaştırma, uzaklaştırma, ayna yansımaları teknikleri uygulanarak 3900 adet görüntü elde edilmiştir. Şekil 'te nevuşlü bir histopatolojik görüntüden alınmış parça görüntüsü ve veri artırma teknikleri uygulanmış yeni parça görüntüleri görülmektedir.

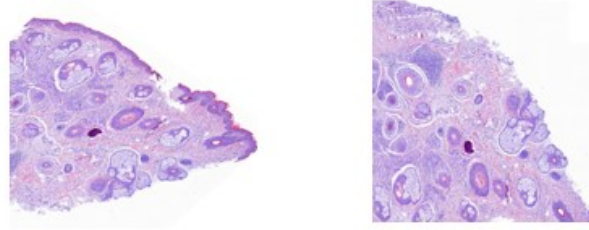
4.2. SINIFLANDIRMA İÇİN ÖNERİLEN ESA MİMARİSİ

Bu başlıkta önerilen ağıın mimarisi, katmanların birbirleri ile bağlantısı, gizli katmanlarda kullanılan aktivasyon fonksiyonları, katmanlardaki filtreler boyutları gibi önerilen ağıın mimarisinin iç yapısına yer verilmiştir. Bunun yanı sıra ağıın genelleme yapmasını

a)



b)



Şekil 4.4. 2× büyütme uygulanmış histopatolojik görüntü ve ilgili bölgeden alınmış parça görüntüsü.

sağlayabilmek için aşırı uyum sağlama ve ezberleme sorunlarının önlenmesi için kullanılan ağın performansını artıracak stratejilerden bahsedilecektir.

Bu tez çalışmasında sınıflandırma için önerilen ESA mimarisi histopatolojik görüntüler için geliştirilmiş yeni bir mimaridir. H&E boyalı biyopsi örneklerinden elde edilen histopatolojik görüntülerin sınıflandırılabilmesi için önerilen yaklaşım parça tabanlı olarak çalışmaktadır. Buradaki parça kelimesi tam boyutlu olan görüntülerin belirli parçalara ayrılmasını ifade etmektedir. Bu sayede daha düşük donanım kullanımı olanaklı hale gelmektedir. Aksi takdirde 100000 × 50000 piksel boyutlarındaki bir görüntünün tek seferde ESA mimarisi tarafından kullanılması neredeyse olanaksızdır. Ayrıca değerlendirme süreci bu görüntülerde çok sayıda hücre ve hücre tipi olması nedeniyle uzar ve zorlaşır. Önceki bölümlerde büyütme, parçalama ve veri artırma teknikleri uygulanarak oluşturulan PNG uzantılı görüntüler ESA'nın girişi olarak kullanılmaya hazırdır.

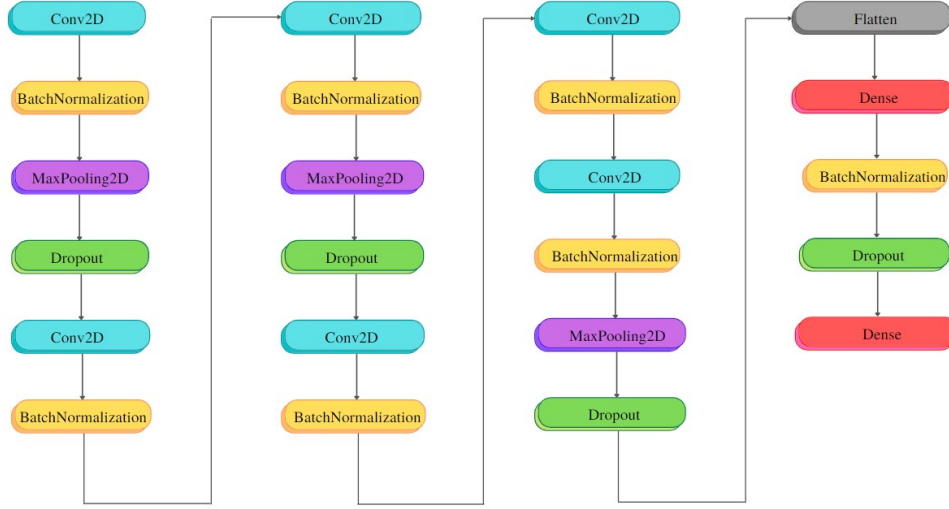
Derin sinir ağlarında derinliğin artırılmasının yani gizli katman sayısının arttırılmasının performansı arttırdığı gözlemlenmiştir. Literatürde yer alan derinliği fazla mimarilerden

birinin tercih edilmemesinin ve önerilen ESA mimarisinden daha karmaşık bir mimari oluşturulmamasının sebebi derinliği fazla ağların eğitiminde, veri setindeki örnek sayısının da fazla olması gerekmesidir. Çünkü derinlik fazlalaştıkça ağın ağırlık ve parametre sayısı artar ve yeterli miktarda veri olmaması durumunda ise ağın ezberlemesi problemi ortaya çıkar. Bu problemin çözümü için önerilen en temel yaklaşımlar örnek sayısının artırılması ya da ağın basitleştirilmesidir.

Bu çalışmada, literatürde sıklıkla kullanılan hazır ESA modellerinden biri yerine histopatolojik görüntü sınıflandırma problemine uygun, gelişmiş bir mimari oluşturulmuştur. Çalışmada kullanılan veri setindeki görüntü miktarı sınırlı olduğundan derinliği az bir mimari tercih edilmiştir. Bölüm 3'te literatürde kullanılan ESA mimarilerine ait bilgilerde anlatıldığı üzere LeNet'in geliştirilmesinden sonra ağı optimize edecek bir çok yenilik ortaya çıkmıştır. Aktivasyon fonksiyonları, evrişim katmanları sonrası seyreltme katmanları kullanılarak aşırı uyum sağlamayı engellemek için katman sayısının artırılması ile öğrenilecek parametre sayısının azaltılması ağı optimize edecek yeniliklere örnektir. Bu nedenle oluşturduğumuz mimaride bu yeniliklerden faydalanılmıştır.

Oluşturduğumuz mimari 6 evrişim, 7 normalleştirme, 5 seyreltme, 1 düzleştirme ve 3 havuzlama katmanı ile ağda çeşitli optimizasyonlar içermektedir. Konvülyasyon katmanlarına kullanılan filtreler 3×3 , evrişim katmanlarında kullanılan filtreler 2×2 ve seyreltme değeri 0,25 olarak belirlenmiştir. Evrişim katmanlarının ardından ReLU aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Böylelikle SGD (Stochastic Gradient Descent)'nin yakınsaması hızlandırılarak kaybolan gradyanlar azaltılmıştır. Önerilen ESA mimarisinde evrişim katmanlarını aktivasyon, normalizasyon, havuzlama ve seyreltme katmanları takip etmiştir. Nevüs 0, displastik nevüs 1 ve melanom 2 etiketli olmak üzere çok sınıflı bir sınıflandırma yapılacağından son katmanın aktivasyon fonksiyonu softmax olarak tercih edilmiştir. Kullanılan ESA mimarisinin detaylı yapısı Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Önceki başlıkta bahsedildiği üzere derin bir ağın sınıflandırma performansını yükseltmek için çok sayıda veri ile eğitilmesi gerekir. Fakat uygulamada özellikle tıp alanında histopatolojik görüntülerin miktarının sınırlı olması dikkate alındığında veri artırma stratejisi uygulamak gerekir. Bu çalışmada aşırı öğrenmeyi azaltmak amacıyla ilk olarak Keras kütüphanesinin ImageDataGenerator sınıfı ile veri artırma işlemi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.5. Histopatolojik görüntü sınıflandırılması için önerilen ESA mimarisinin iç yapısı.

İkinci olarak önerilen ağı optimize edici çözümlerden bir diğeri olan seyreltme yöntemi yani literatürdeki adı ile dropout katmanları 0,25 değeri verilerek kullanılmıştır. Önerilen ESA mimarisinde kullanılan eğitim parametreleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. ESA mimarisi eğitim parametreleri.

Eğitim Parametresi	Değer
Giriş Verisi Boyutu	512 × 512
Evrışim Katmanı Filtre Boyutu	3 × 3
Havuzlama Katmanı Filtre Boyutu	2 × 2
Seyreltme Değeri	0,25
Öğrenme Oranı	0,00001
Eğitim Tur Sayısı	60
Aynı Anda İşlenen Görüntü Sayısı	100
Momentum	0,9
Optimizasyon Fonksiyonu	RMSprop

4.3. KULLANILAN YAZILIM ARAÇLARI VE DONANIM ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmanın uygulaması Tensorflow altyapısında Keras derin öğrenme kütüphanesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. TensorFlow, derin öğrenme araştırmaları için Google Brain ekibi tarafından geliştirilmiş açık kaynak kodlu bir kütüphanedir. Kasım 2015’te Google tarafından yayınlanmıştır [99]. Sinir ağlarının çok boyutlu veri matrisleri olan tensörler üzerinde gerçekleştirdiği sayısal hesaplamalardan dolayı bu şekilde adlandırılmıştır.

olan tensörler üzerinde gerçekleştirdiği sayısal hesaplamalardan dolayı bu şekilde adlandırılmıştır.

Keras Python dili ile geliştirilmiş Tensorflow, Theano altyapıları üzerinde çalışabilen yüksek seviyeli bir sinir ağı kütüphanesidir. Matris çarpımları, konvolüsyon işlemleri gibi işlemlerle Tensorflow yada Theano altyapıları ilgilenir. CPU ve GPU ile çalışabilir. Konvolüsyonel sinir ağı modelleme dahil olmak üzere yeni modeller oluşturmak için katmanlar, optimize edici fonksiyonlar, aktivasyon fonksiyonları, başlangıç ve düzenleme şemalarını modüller halinde sunmaktadır. Modelin değerlendirilmesi için elde edilen sonuçların grafiklerle görselleştirilmesi ve katmanlarda çıkarılan özelliklerin gösterimi gibi kolaylıklar sağlar. Keras geliştiricileri Tensorflow altyapısını kullanılmasını önerdiği için bu çalışmada Tensorflow altyapısı tercih edilmiştir.

Ağın eğitimi ve doğrulanması, NVIDIA GeForce MX150 işlemcili makine üzerinde PyCharm yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Geliştirme ortamının kurulması ve GPU'nun aktifleştirilmesi için Windows işletim sistemli cihaza VS C++ 2015, CUDA 11.0, CUDNN 8.1 kurulmuştur. Python 3.9, Tensorflow-GPU 1.15 ve Keras 2.3.0 versiyonları kullanılmıştır. NVIDIA GeForce MX150 GPU hızlandırıcı kullanılarak yapılan çalışma için yaklaşık 15 GB RAM kullanılmıştır.

4.4. ESA EĞİTİMİ

Önerilen ESA mimarisinin eğitimi için kayıp fonksiyonunun, optimizasyon algoritmasının ve çıkış biriminin şeklinin belirlenmesi gerekmektedir. Son dönemde ESA eğitiminde kullanılan Adam, Adagrad ve RMSprop gibi optimizasyon algoritmaları popüler hale gelmiştir. RMSprop öğrenme oranını ayarlama ihtiyacını ortadan kaldırarak bu işlemi otomatik bir şekilde yapar. Ayrıca, RMSprop her parametre için farklı bir öğrenme hızı seçer. Literatürdeki bazı çalışmalar RMSprop'un daha düşük test hatası elde ederek, genelleme konusunda diğerlerine kıyasla daha yüksek performans gösterdiğini belirtmişlerdir [100]. Bu bilgilerden yola çıkarak ağın eğitiminde RMSprop tercih edilmiştir.

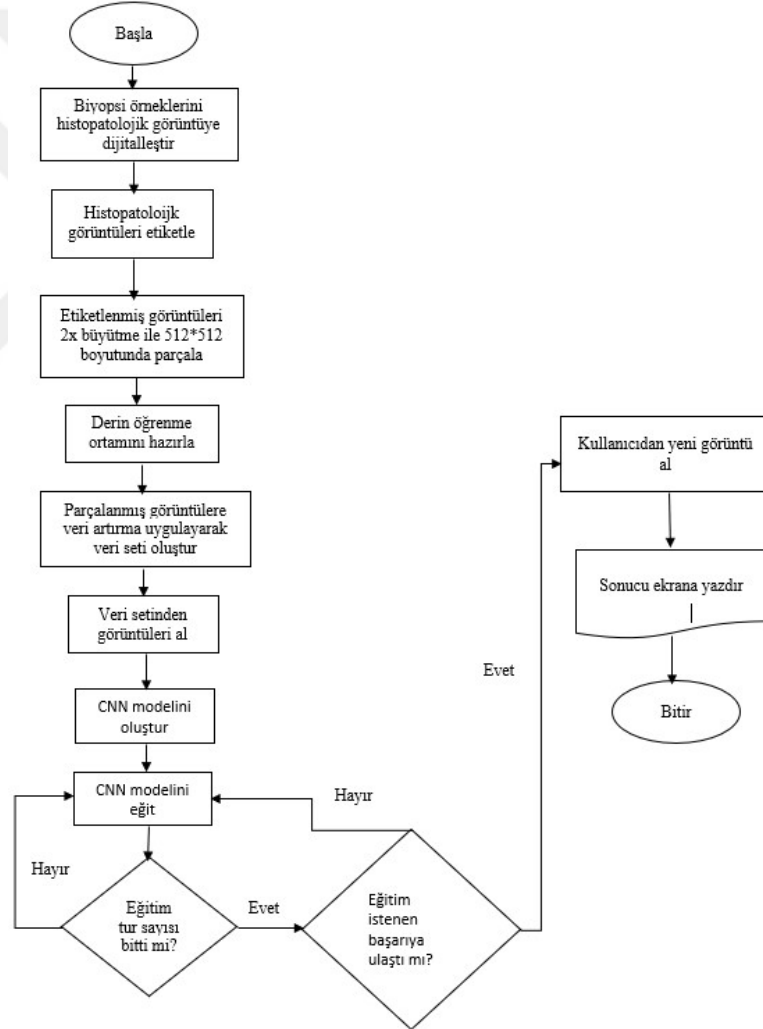
Derin öğrenmede parametrelerin ağırlıklarının güncellenmesi geri yayılım işlemi ile farkın bulunması ve bulunan fark değerinin öğrenme oranı ile çarpılmasıyla, çıkan sonucun ağırlık

değerlerinden çıkarılarak yeni ağırlık değerinin hesaplanmasıyla yapılmaktadır. Bu işlem sırasında kullanılan öğrenme oranı parametresi sabit değer olarak, yada adım adım artan bir değer olarak da belirlenebilir. Öğrenme oranı $1e-4$ ve her eğitim adımında öğrenme oranını azaltma faktörü $1e-4/60$ olarak belirlenmiştir. Burada azalma faktöründeki 60 değeri eğitim adımı sayısıdır. Azalma faktörünün 60 seçilmesinin nedeni Keras dökümantasyonu incelendiğinde, eğitim oranı hesaplama formülünde azalma değerinin bir sonraki halinin hesaplanması sırasında eğitim adımı ile azalma değerinin çarpılmasıdır. Bu sayede model ağırlıklarını iyileştirmeyi bıraktığında, öğrenme oranı bu hesaplamalara göre ayarlanmış olur.

Modelin eğitimi için belirlenmesi gereken bir diğer parametre ise kayıp fonksiyonudur. Kayıp fonksiyonu modelin tahminlerinin doğruluğunu değerlendirir. Çoklu sınıflandırma problemi için yaygın kullanılan kategorik çapraz entropi (categorical crossentropy) kayıp fonksiyonu tercih edilmiştir. Veri seti nevüs, displastik nevüs ve melanom örnekleri olmak üzere üç sınıftan oluştuğundan çıkış katmanı softmax aktivasyon fonksiyonu ile her sınıfa bir düğüm olacak şekilde 3 düğümden oluşarak konfigüre edilmiştir. Keras, EarlyStopping adı verilen bir geri arama yoluyla eğitimin erken durdurulmasını sağlar. Mod metriği "auto", monitor metriği "val loss" ve ağırlık sabrı yani ağırlık performansında herhangi bir gelişme olmadığında kaç eğitim adımında sonlanacağına ölçüsü olan "patience" ise 3 olarak ayarlanmıştır. Veri setinin %80'i eğitim, %20'si test için kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılması ve sonuçların değerlendirilmesi bir sonraki bölümde yer almaktadır.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, histopatolojik görüntülerin sınıflandırılması için oluşturulan ESA modeli eğitilmiş ve test edilmiştir. Düzce Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı tarafından oluşturulan patoloji görüntüleri üzerinde kullanılarak eğitim ve test işlemleri gerçekleştirilen ESA modeli ile derin öğrenme tabanlı cilt kanseri teşhis uygulaması geliştirilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmanın uygulama akış diyagramı Şekil 5.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Tez çalışmasının uygulama akış diyagramı.

Çalışmada, 3120 adet eğitim verisi ve 780 adet test verisinden oluşan cilt histopatoloji veri setini kanserli, kanserli olmayan ve ara durum olarak sınıflandırılması için

yeni bir ESA mimarisi önerilmiştir. Mimaride 6 evrişim, 7 normalleştirme, 5 seyreltme, 1 düzleştirme, 3 havuzlama katmanı ve bir tam bağlantı katmanına sahip bir mimari kullanılmıştır. Mimaride, gizli katmanlarda ReLU ve tam bağlı katmanlarda softmax aktivasyon fonksiyonları kullanılmıştır. Geliştirilen ESA mimarisinin eğitim aşamasında; optimizasyon algoritmaları, eğitim tur sayısı, aynı anda işlenen görüntü sayısı hiper-parametreleri, en yüksek başarı elde edilene kadar değiştirilerek test edilmiş ve elde edilen sonuçlar ölçülmüştür. Mimarinin başarısı F1 skoru, doğruluk, hatırlatma ve hassasiyet metrikleriyle ölçülmüştür.

Çalışmada test edilen ilk hiper-parametre optimizasyon algoritmalarıdır. Literatürde histopatolojik görüntü sınıflandırılması çalışmalarında sıklıkla tercih edilen SGD, Adam, Adamax ve RMSprop algoritmaları $1e-4$ öğrenme oranı değeri ile kullanılmıştır. Optimizasyon algoritmalarının mimarinin eğitim ve test setlerindeki doğruluk, F1, hassasiyet ve hatırlama değerleri Çizelge 5.2 ile gösterilmiştir.

Çizelge 5.1. Optimizasyon algoritmalarının karşılaştırılması.

Optimizasyon Algoritmaları	Doğruluk		F1		Hassasiyet		Hatırlatma	
	Eğitim	Test	Eğitim	Test	Eğitim	Test	Eğitim	Test
SGD	0,69	0,62	0,54	0,49	0,61	0,54	0,48	0,45
Adam	0,79	0,79	0,80	0,79	0,83	0,74	0,84	0,79
Adamax	0,82	0,81	0,83	0,83	0,87	0,85	0,83	0,82
RMSprop	0,96	0,94	0,96	0,92	0,95	0,93	0,96	0,95

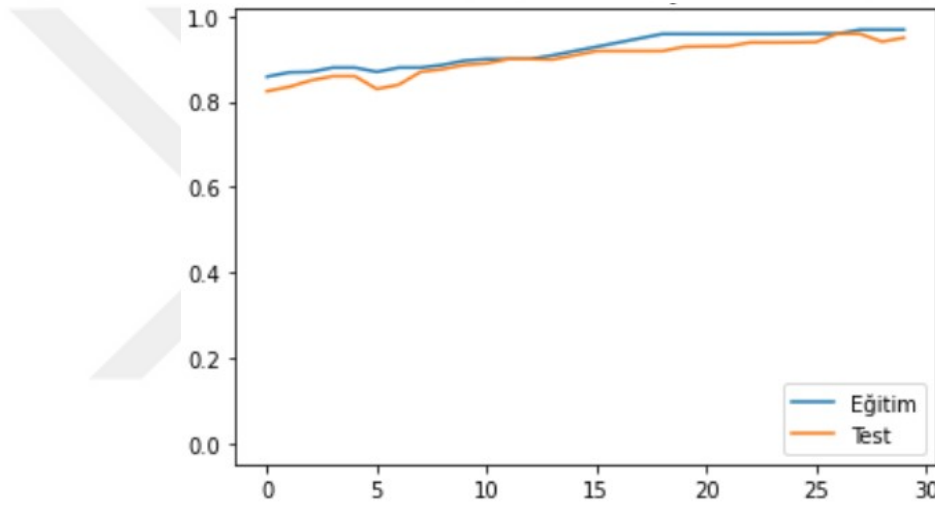
Çizelge 5.2'ye göre RMSprop algoritmasının en başarılı sonucu ve SGD algoritmasının en başarısız sonucu verdiği görülmektedir. Bu nedenle mimaride optimizasyon algoritması olarak RMSprop tercih edilmiştir.

Bu çalışmada, ağda aynı anda işlenen görüntü sayısı arttırıldıkça eğitim için geçen süre azalmıştır. Bu çalışma için aynı anda işlenen görüntü sayısı 100 olarak seçilmiştir ve aynı anda işlenen görüntü sayılarının mimarinin eğitim ve test setleri için doğruluk, F1, hassasiyet ve hatırlama değerleri Çizelge 5.3 ile gösterilmiştir. Ayrıca, aynı anda işlenen görüntü sayısı değeri 1 olarak verildiğinde ağın 3 saat 47 dakika çalıştıktan sonra bellek hatası vererek durduğu, 500 değeri verildiğinde ise 7 eğitim adımında eğitimi sonlandırdığı gözlemlenmiştir.

Çizelge 5.2. Aynı anda işlenen görüntü sayısının karşılaştırılması.

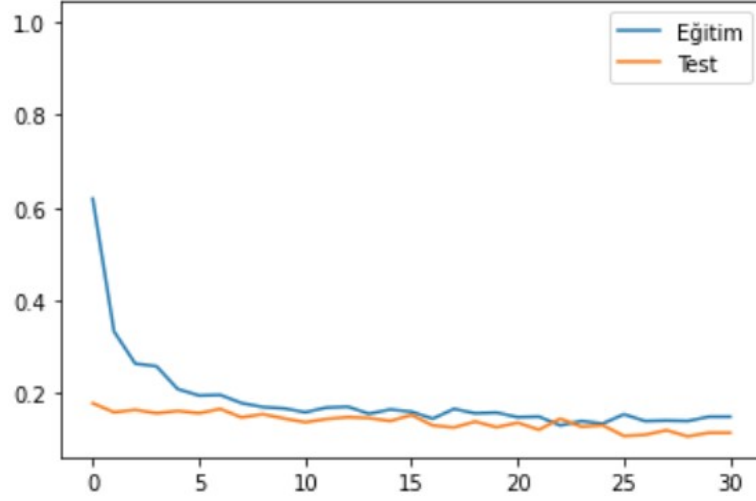
Görüntü Sayısı	Doğruluk		F1		Hassasiyet		Hatırlatma	
	Eğitim	Test	Eğitim	Test	Eğitim	Test	Eğitim	Test
10	0,59	0,56	0,53	0,52	0,51	0,46	0,43	-
50	0,78	0,75	0,76	0,75	0,75	0,71	0,75	0,72
100	0,96	0,94	0,96	0,92	0,95	0,93	0,96	0,95

Ağın ezberlemesini önlemek amacıyla erken durdurma uygulanmıştır. Modele 60 eğitim adımı değeri verilmiştir fakat erken durdurmadan dolayı 30 eğitim adımında eğitim sonlandırılmıştır. Modelin 30 eğitim adımı içerisindeki eğitim ve testindeki, doğruluk oranlarının gelişimi Şekil 5.2 ve kayıp fonksiyonlarındaki değişimin çıktılarında Şekil 5.3'te yer verilmiştir.



Şekil 5.2. Eğitim ve test verileri için doğruluk fonksiyonu değişimi grafiği.

Uygulanan mimari sonucunda %94,964 sınıflandırma doğruluk oranı elde edilmiştir. ESA mimarisi eğitim verisinde iyi performans gösterirken test veri setinde eşit yada benzer başarıyı göstermediğinde daha öncede bahsettiğimiz gibi aşırı öğrenme yani eğitim verisinin ezberlenmesi sorunu oluşur. Doğruluk grafiği incelendiğinde eğitim ve test başarısı arasındaki farkın az olması ilk defa görülen verilerin sınıflandırılmasında başarılı olduğunu ve ezberleme sorunu nedeniyle doğruluğun çok fazla düşmediğini göstermektedir. Çizelge 5.3'te modelin doğruluk, hassasiyet, hatırlatma ve F1 skoru parametrelerine göre başarı oranları verilmiştir. Şekil 5.4 modelimizin doğru sınıflandırma yaptığı görsellere ait örnek görüntüler içerir. Elde edilen doğruluk oranı göstermektedir ki evrişimli sinir ağları histopatolojik görüntü verilerinden cilt kanseri teşhisi konusunda başarılıdır.



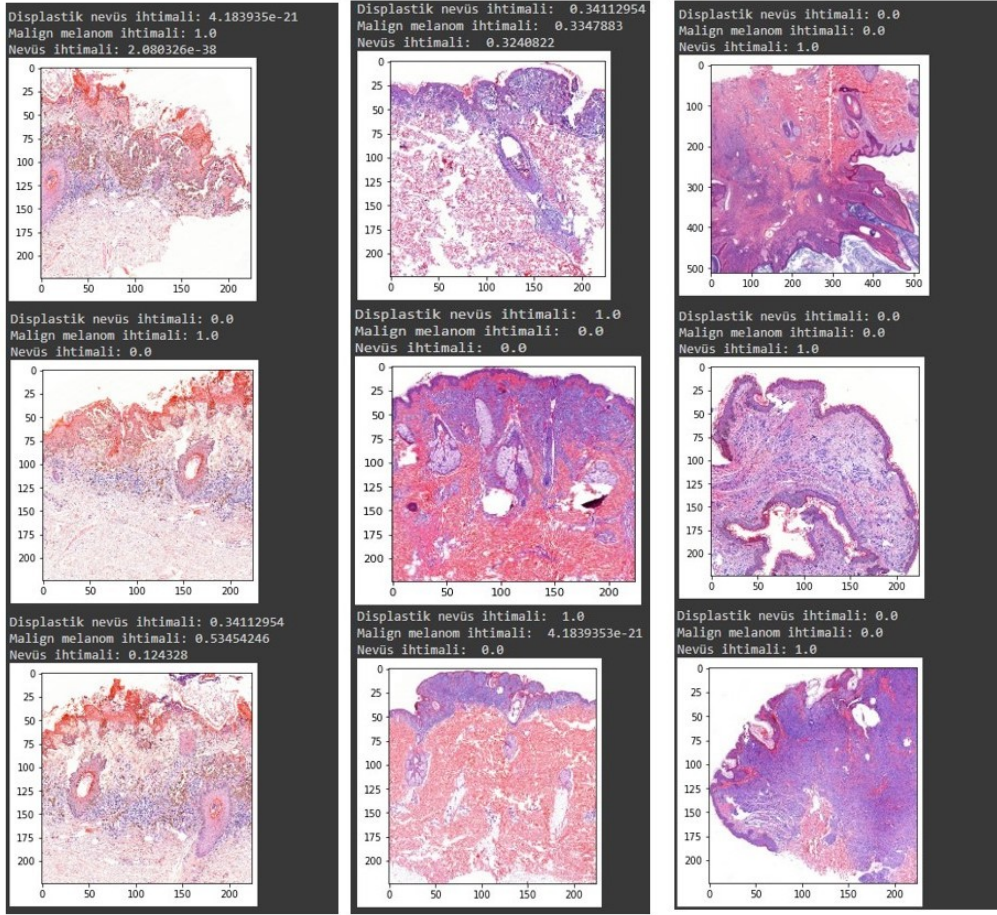
Şekil 5.3. Eğitim ve test verileri için kayıp fonksiyonu değişim grafiği.

Çizelge 5.3. Histopatolojik görüntü sınıflandırma için önerilen ESA mimarisinin test verileri üzerinde başarı sonuçları.

Doğruluk (%)	F1 Skoru (%)	Hassasiyet (%)	Hatırlatma (%)
94,964	92,98	93,83	95,12

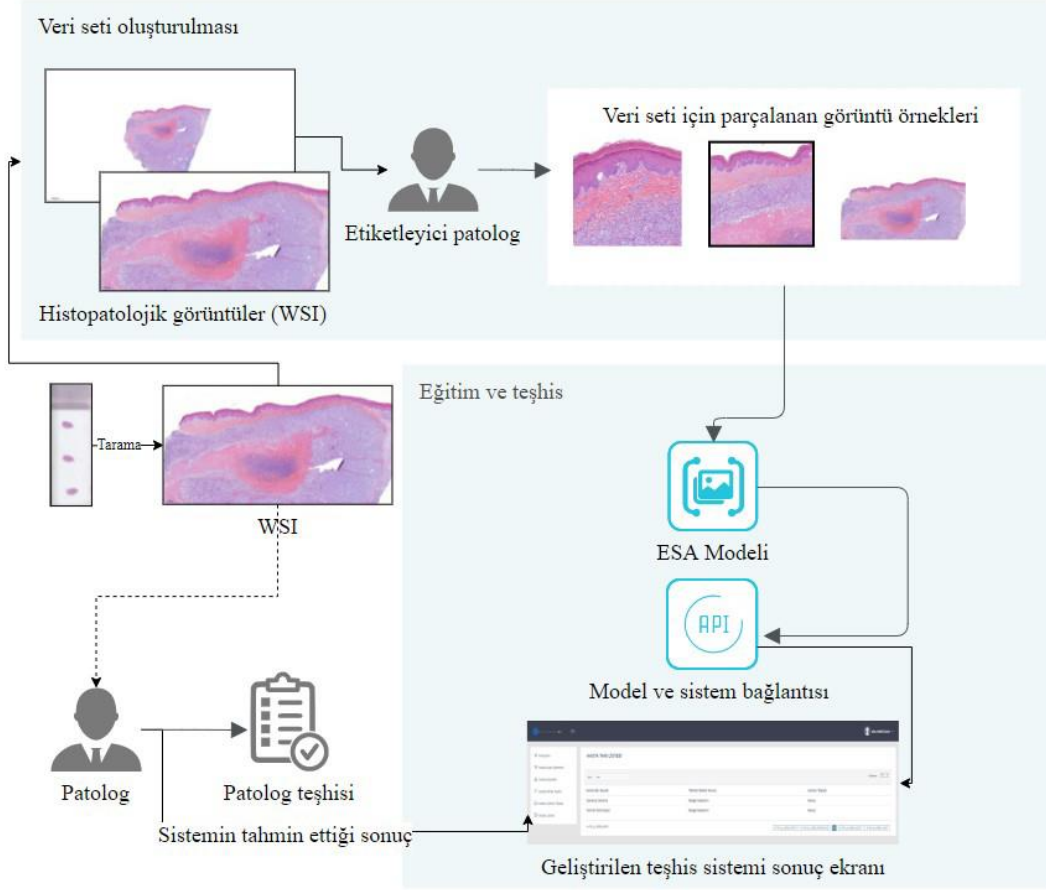
Oluşturulan ESA modelinin patoloğlara teşhiste yardımcı olması amacıyla bir sistem geliştirilmiştir. Şekil 5.5'te geliştirilen sistemin çalışma mekanizması görülmektedir. Şekil 5.5'te görüldüğü üzere histopatolojik görüntüler ile eğitilen model yeni gelen görüntülerin sınıflandırılması için kullanılmaktadır ve sonucu arayüz üzerinden patoloğa sunmaktadır.

Önerilen yöntemi literatürdeki diğer son teknoloji sınıflandırma çalışmaları ile karşılaştırmak için her çalışmada en net verilen parametre olan doğruluk parametresi kullanılmıştır. Doğruluk parametresi toplam doğru tahmin sayımızı temsil eder. Bu tez çalışması doğruluk parametresine göre değerlendirildiğinde, önerilen algoritmanın histopatolojik görüntü sınıflandırma performansı, literatürdeki histopatolojik görüntü sınıflandırma problemi için geleneksel ve diğer derin öğrenme yöntemlerinin uygulandığı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında ortalamanın üstünde bir performans göstermiştir. Bu başarının en önemli faktörlerinden biri, eğitim verisi sayısı, diğer bir faktör ise oluşturulan ağ mimarisidir. Çizelge 5.4'te literatürdeki geleneksel ve diğer derin öğrenme algoritmalarının sınıflandırma başarılarının önerilen ESA mimarisi ile karşılaştırılmıştır. Donanım ve histopatolojik verilerin azlığından kaynaklanan veri miktarı yetersizliği nedeniyle daha karmaşık bir ağda çalışılmadığı göz önünde bulundurulduğunda,



Şekil 5.4. Doğru sınıflandırılan test görüntülerine ait örnek görüntüler ve sonuçları.

oluşturulan ağın histopatoloji sınıflandırma probleminin çözümü konusunda potansiyelini göstermektedir.



Şekil 5.5. Histopatolojik görüntü sınıflandırması için geliştirilen sistemin çalışma akışı.

Çizelge 5.4. Histopatolojik görüntü sınıflandırma için kullanılan son teknoloji algoritmaların önerilen ESA mimarisi ile karşılaştırma sonuçları.

Yöntem	Doğruluk (%)
K-NN ve MLP	74,8
CLAHE	100
SVM	54,6
Random Forest	55
Inception-ResNet-v2	96,5
U-Net	95,4
Hyper-Net	66
DNN	90,5
RNN	88,0
Önerilen ESA mimarisi	94,96

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Medikal görüntüler hastalıkların erken teşhisinde hayati öneme sahiptir. Medikal görüntülerin bir çeşidi olan histopatoloji görüntüleri, kanser başta olmak üzere hastalıkların kesin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Cilt histopatoloji görüntüleri; hastadan alınan şüpheli doku örneklerinin özel boyama teknikleri ve tarama cihazları kullanılarak elde edilmektedir. Bu tez çalışmasında bir cilt kanseri türü olan malign melanom hastalığının tanısı amacıyla cilt histopatoloji görüntüleri sınıflandırılmıştır. 3900 görüntüden oluşan veri setinin, eşit sayıda melanom, nevüs ve displastik nevüs görüntüsü içerecek şekilde 3120 tanesi eğitim ve 780 tanesi test için ayrılmıştır. Günümüzde sayısal veri üretebilen makinelerin ve internet kullanımının artması, çok büyük verilerin kaydedilebilmesini sağlamıştır. Bu büyük verileri işlemek için yetersiz kalan CPU işlemciler yerine daha büyük hesaplama kapasitelerine sahip GPU işlemcili makineler kullanılmaktadır. Bununla birlikte karmaşık hesaplamalar yapma yeteneğine sahip derin öğrenme yöntemleri, büyük verileri sınıflandırma ve tahmin etme işlemlerinde son zamanlarda en çok tercih edilen yöntemler olmuşlardır. Bu tez çalışmasında, histopatolojik görüntü sınıflandırması için yeni bir ESA mimarisi geliştirilmiştir. Evrişim katmanlarındaki işlemler ile görüntü boyutları küçültülmekte ve evrişim işlemleri tamamlandıktan sonra elde edilen yeni boyutlu görüntü verileri düzleştirilerek tam bağlı yapay sinir ağına sunulmaktadır. Evrişim katmanlarında, görüntüler yeniden boyutlandırılırken filtre boyutu, filtre sayısı, kaydırma adımı, evrişim katman sayısı ve havuzlama katman sayısı hiper-parametreleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada geliştirilen ESA mimarisinin eğitilmesi ve test edilmesi boyunca geçen süreler saniye cinsinden hesaplanmıştır. Filtre boyutu 3×3 , filtre sayısı 32, kaydırma adımı 1, aynı anda işlenen görüntü sayısı 100, optimizasyon algoritması olarak RMSProp değerleri kullanılarak tasarlanan mimarinin eğitimi 30 eğitim adımında tamamlanarak toplam geçen süre 8 saat 13 dakikadır. Modelin başarısını ölçmek amacıyla kullanılan ve 1 değerine yakınsaması istenen doğruluk 0,94964, F1 0,9298, hassasiyet 0,9383 ve hatırlama 0,9512 elde edilmiştir.

Bu çalışmada mimarinin eğitim aşamasında, ağa aynı anda sunulan görüntü sayısının artırılması ile eğitim süresinin azalması sağlanmıştır. Ancak aynı anda sunulan görüntü sayısının değeri 100'ün üzerine çıkarıldığında ağın başarısının düştüğü görülmüştür. Ağa aynı anda sunulan görüntü sayısı değeri 1 olarak seçildiğinde ise ağın 3 saat 47 dakika çalışıp bellek hatası vererek durduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca mimarinin konvolüsyon katmanı için filtre boyutu değeri 8 olarak seçildiğinde mimarinin eğitilemediği görülmüştür.

Elde edilen yüksek doğruluk, F1 skoru, hassasiyet ve hatırlama değerleri ile düşük hata değerleri, bu tez kapsamında önerilen ESA modelinin belirli boyuttaki histopatoloji görüntülerinin sınıflandırılmasında kullanılabileceğini; tasarlanan sistem ile tıp fakültelerinin ve hastanelerin patoloji bölümlerinde kullanılabilir olduğunu göstermektedir. Gelecekteki çalışmalarda, hiper-parametre değerleri değiştirilerek daha başarılı mimariler elde edilebilir. Ayrıca, bölge tabanlı ESA yöntemleri ile hastalık teşhisinde önemli etkiye sahip mitoz hücresi olup olmaması gibi etmenler tanınarak daha detaylı bir sınıflandırma yapılabilir. Derin ağların daha farklı birçok alanda başarılı bir şekilde kullanılabileceği tahmin edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] H. Kaur ve A. Singh, "A review on automatic diagnosis of skin lesion based on the abcd rule & thresholding method," *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering Research Paper*, c. 5, sayı 5, ss. 326-331, 2015.
- [2] Y. B. Zhang, X. F. Pan, J. Chen, A. Cao, Y.G. Zhang, L. Xia, J. Wang, H. Li., G. Liu, ve A. Pan, "Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies," *British Journal of Cancer*, c. 122, sayı 7, ss. 1085-1093, 2020.
- [3] H. Ozkan, R. Gurleyen, E. Usta ve R. K. Kumrular, "Automatic skin lesion segmentation," *2017 Electric Electronics, Computer Science, Biomedical Engineerings Conference*, Istanbul, Turkey, 2017, ss. 1-3.
- [4] N. Razmjooy, M. Ashourian, M. Karimifard, V. V. Estrela, H. Loschi, D. Nascimento, R. P. França ve M. Vishnevski, "Computer-aided diagnosis of skin cancer review," *Current Medical Imaging*, c. 16, sayı 7, ss. 781-793, 2020.
- [5] V. Lai, W. Cranwell ve R. Sinclair, "Epidemiology of skin cancer in the mature patient," *Clinics Dermatology*, c. 36, sayı 2, ss. 167-176, 2018.
- [6] M. Verschoore, "The epidemiology of skin cancer," *British Journal of Dermatology*, c. 146, sayı 61, ss. 1-6, 2002.
- [7] B. Ahmed, M. I. Qadir ve S. Ghafoor, "Malignant melanoma: Skin cancer-diagnosis, prevention, and treatment," *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, c. 30, sayı 4, ss. 291-297, 2020.
- [8] D. Milne, A. Hyatt, A. Billett, K. Gough ve M. Krishnasamy, "Exploring the experiences of people treated with immunotherapies for advanced melanoma and those caring for them "real-world" data," *Cancer Nursing*, c. 43, sayı 2, ss. 97- 104, 2020.
- [9] W. Pilgrim, R. Hayes, D. W. Hanson, B. Zhang, B. Boudreau ve S. Leonfellner, "Skin cancer (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant melanoma): New cases, treatment practice, and health care costs in new brunswick, Canada, 2002-2010," *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, c. 18, sayı 5, ss. 320-331, 2014.
- [10] C. Baykal, T. Atci ve B. N. Akay, "Is the frequency of primary cutaneous melanoma increasing in Turkey? An evaluation of the experiences of two dermatology centers," *Journal of Oncological Sciences*, c. 4, sayı 1, ss. 19-23, 2018.
- [11] C. Baykal, T. Ergun ve A. Kavak, "Five-year screening of melanoma cases in two university hospitals in Istanbul," *Turkderm*, c. 30, ss. 190-196, 1996.

- [12] L. Thomas ve S. Puig, "Dermoscopy, digital dermoscopy and other diagnostic tools in the early detection of melanoma and follow-up of high-risk skin cancer patients." *Acta Dermato Venereologica*, c. 97, ss. 14-21, 2017.
- [13] M. Burroni, R. Corona, G. Dell'Eva, F. Sera, R. Bono, P. Puddu, R. Perrotti, L. Andreassi ve P. Rubegni, "Feasibility study," *Clinical Cancer Research*, c. 10, sayı 6, ss. 1881-1886, 2004.
- [14] S. W. Menzies, L. Bischof, H. Talbot ve A. Gutenev, "The performance of solarscan: an automated dermoscopy image analysis instrument for the diagnosis of primary melanoma," *Archives of Dermatology*, c. 141, sayı 11, ss. 1388-1396, 2005.
- [15] A. Bhattacharya, A. Young, A. Wong, S. Stalling, M. Wei ve D. Hadley, "Precision diagnosis of melanoma and other skin lesions from digital images," *AMIA. Summits Translational Science Proceedings*, c. 2017, ss. 220-226, 2017.
- [16] E. Govinda ve V. B. S. S. Indira Dutt, "Artificial neural networks in uwb image processing for early detection of breast cancer," *International Journal of Advanced Science Technology*, c. 29, sayı 5, ss. 2717-2730, 2020.
- [17] J. F. Rodrigues-Jr, B. Brandoli ve S. Amer-Yahia, "DermaDL: Advanced convolutional neural networks for automated melanoma detection.," *IEEE Symposium Computer Medical Systems*, Rochester, USA, 2020, ss. 504-509.
- [18] M. Goyal, M. H. Yap ve S. Hassanpour, "Multi-class semantic segmentation of skin lesions via fully convolutional networks," *2020 - 11th International Conference Bioinforma. Model Methods Algorithms, Proceedings; Part 13th International Conference Biomedical Engineering System Technology*, USA, 2020, ss. 290-294.
- [19] M. Sakeena, R. Riasat, A. H. Sadiq, Z. Ahmad ve F. Riaz, "Dermoscopic image analysis using pattern recognition techniques from region of interest (roi) for detection of melanoma," *2017 International Conference Machine Learning and Cybernetics*, Ningbo, China, 2017, c. 1, ss. 162-168.
- [20] Y. Li ve L. Shen, "Skin lesion analysis towards melanoma detection using deep learning network," *Sensors*, c. 18, sayı 2, ss. 1-16, 2018
- [21] E. Vocaturo, D. Perna ve E. Zumpano, "Machine learning techniques for automated melanoma detection," *IEEE International Conference Bioinformatics and Biomedicine*, San Diego, USA, 2019, ss. 2310-2317.
- [22] T. Majtner, S. Yildirim-Yayilgan ve J. Y. Hardeberg, "Optimised deep learning features for improved melanoma detection," *Multimedia Tools and Applications*, c. 78, sayı 9, ss. 11 883-11 903, 2019.
- [23] Y. Nie, P. Sommella, M. O'Nils, C. Liguori ve J. Lundgren, "Automatic detection of melanoma with yolo deep convolutional neural networks," *2019 E-Health Bioengineering Conference*, Lasi, Romania 2019, ss. 2019-2022.
- [24] G. Patel, P. Ranawade ve Y. Yan, "Detection of melanoma skin cancer with deep neural networks," *Medical and Clinical Research*, c. 4, sayı 4, ss. 1-4, 2019.

- [25] P. Carcagnì, M. Leo, A. Cuna, P. L. Mazzeo, P. Spagnolo, G. Celeste ve C. Distanto, “Classification of skin lesions by combining multilevel learnings in a densenet architecture,” *International Conference on Image Analysis and Processing*, Toronto, Italy, 2019, ss. 335-344.
- [26] M. A. Albahar, “Skin lesion classification using convolutional neural network with novel regularizer,” *IEEE Access*, c. 7, ss. 38306-38313, 2019.
- [27] L. Guo, G. Xie, X. Xu ve J. Ren, “Effective melanoma recognition using deep convolutional neural network with covariance discriminant loss,” *Sensors*, c. 20, sayı 20, ss. 5786-5800, 2020.
- [28] M. Gaikwad, P. Gaikwad, P. Jagtap, S. Kadam ve R. R. Patil, “Melanoma cancer detection using deep learning,” *International Journal of Scientific Research in Science, Engineering and Technology*, c. 7, sayı 3, ss. 394-400, 2020.
- [29] B. Vinay, “Detection of melanoma using deep learning techniques,” *2020 International Conference on Data Science Engineering*, Dubai, United Arab Emirates, 2020, ss. 391-394.
- [30] D. Gutman, N. C. Codella, E. Celebi, B. Helba, M. Marchetti, N. Mishra ve A. Halpern, “Skin lesion analysis toward melanoma detection: A challenge at the international symposium on biomedical imaging (isbi) 2016, hosted by the international skin imaging collaboration (isic),” *ISIC*, ss. 3-7, 2016.
- [31] M. A. Marchetti, K. Liopyris, S. W. Dusza, N. C. Codella, D. A. Gutman, B. Helba, A. Kalloo, A. C. Halpern, H. P. Soyer ve C. Curiel-Lewandrowski, “Computer algorithms show potential for improving dermatologists accuracy to diagnose cutaneous melanoma: Results of the international skin imaging collaboration 2017,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 82, sayı 3, ss. 622-627, 2020.
- [32] P. Bansal, S. Kumar, R. Srivastava ve S. Agarwal, “Using transfer learning and hierarchical classifier to diagnose melanoma from dermoscopic images,” *International Journal of Healthcare Information Systems and Informatics*, c. 16, sayı 2, ss. 73-86, 2021.
- [33] A. Esteva, B. Kuprel, R. A. Novoa, J. Ko, S. M. Swetter, H. M. Blau ve S. Thrun, “Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks,” *Nature*, c. 542, sayı 7639, ss. 115-118, 2017.
- [34] H. Ganster, P. Pinz, R. Rohrer, E. Wildling, M. Binder ve H. Kittler, “Automated melanoma recognition,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, c. 20, sayı 3, ss. 233-239, 2001.
- [35] G. Babino ve A. Lallas, “Melanoma diagnosed on digital dermoscopy monitoring: A side-by-side image comparison is needed to improve early detection,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, ss. 1-14, 2020.

- [36] J. K. Winkler, C. Fink, F. Bardehle, F. Toberer, T. Buhl, A. Enk, A. Blum, A. Rosenberger ve H. A. Haenssle, “Melanoma recognition by a deep learning convolutional neural network—Performance in different melanoma subtypes and localisations,” *Europe Journal of Cancer*, c. 127, ss. 21-29, 2020.
- [37] J. Bandik. (2018, 20 Mart). *Skinscan-ass* [Online]. Erişim: <https://teleskin.org/about.html>
- [38] A. Kassianos, J. Emery, P. Murchie ve F. M. Walter, “Smartphone applications for melanoma detection by community, patient and generalist clinician users: A review,” *British Journal of Dermatology*, c. 172, sayı 6, ss. 1507-1518, 2015.
- [39] N. Tajbakhsh, J. Y. Shin, S. R. Gurudu, R. T. Hurst, C. B. Kendall, M. B. Gotway ve J. Liang “Convolutional neural networks for medical image analysis: Full training or fine tuning?” *IEEE Transactions Medical Imaging*, c. 35, sayı 5, ss. 1299-1312, 2016.
- [40] Y. LeCun, Y. Bengio ve G. Hinton, “Deep learning,” *Nature*, c. 521, sayı 7553, ss. 436-444, 2015.
- [41] P. S. Aithal ve S. Aithal, “A review on anticipated breakthrough technologies of 21st century,” *International Journal of Research & Development in Technology and Management Science-Kailash*, c. 21, sayı 6, ss. 112-133, 2016.
- [42] W. Wang, D. Liang, Q. Chen, Y. Iwamoto, X.-H. Han, Q. Zhang, H. Hu, L. Lin, and Y.-W. Chen, “Medical image classification using deep learning,” *Deep Learning in Healthcare*, ss. 33-51, 2020.
- [43] Z. Huang, X. Zhu, M. Ding ve X. Zhang, “Medical image classification using a light-weighted hybrid neural network based on pcanet and densenet,” *IEEE Access*, c. 8, ss. 24 697-24 712, 2020.
- [44] D. Eigen, J. Rolfe, R. Fergus ve Y. LeCun, “Understanding deep architectures using a recursive convolutional network,” *International Conference on Learning Representation*, Canada, 2014, ss. 1-14.
- [45] K. Simonyan and A. Zisserman, “Very deep convolutional networks for large-scale image recognition,” *International Conference on Learning Representation*, USA, 2015, ss. 1-14.
- [46] M. D. Zeiler ve R. Fergus, “Visualizing and understanding convolutional networks,” *European Conference on Computer Vision*, Zurich, Switzerland, 2014, ss. 818-833.
- [47] H. Ganster, R. Röhner, L. Paletta, T. Ebner, A. Pinz ve M. Binder, “Comparison of neural networks and statistical methods in melanoma classification,” *Tissue and Cell*, c. 1, ss. 1-9, 1998.
- [48] C.-H. Huang, A. Veillard, L. Roux, N. Loménie ve D. Racoceanu, “Time-efficient sparse analysis of histopathological whole slide images,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, c. 35, sayı 7-8, ss. 579-591, 2011.
- [49] C. D. Malon ve E. Cosatto, “Classification of mitotic figures with convolutional neural networks and seeded blob features,” *Journal of Pathology Information*, c. 4, sayı 1, ss. 9-14, 2013.

- [50] N. Hatipoglu ve G. Bilgin, "Classification of histopathological images using convolutional neural network," *4th International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications*, Paris, France, 2014, ss. 1-6.
- [51] P. J. Ray, S. Priya ve T. A. Kumar, "Nuclear segmentation for skin cancer diagnosis from histopathological images," *Global Conference of Communication Technologies*, India, 2015, ss. 397-401.
- [52] I. O. Sığircı, A. Albayrak ve G. Bilgin, "Detection of mitotic cells using completed local binary pattern in histopathological images," *2015 23rd Signal Processing and Communication Applications Conference*, Malatya, Turkey, 2015, ss. 1078-1081.
- [53] J. Saltz, R. Gupta ve L. Hou, "Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images," *Cell Reports*, c. 23, sayı 1, ss. 181-193, 2018.
- [54] P. Khosravi, E. Kazemi, M. Imielinski, O. Elemento ve I. Hajirasouliha, "Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images," *EBioMedicine*, c. 27, ss. 317-328, 2018.
- [55] T. G. Olsen, B. H. Jackson, T. A. Feeser, M. N. Kent, J. C. Moad, S. Krishnamurthy, D. D. Lunsford ve R. E. Soans, "Diagnostic performance of deep learning algorithms applied to three common diagnoses in dermatopathology," *Journal of Pathology Informatics*, c. 9, ss. 1-7, 2018.
- [56] S. Alheejawi, H. Xu, R. Berendt, N. Jha ve M. Mandal, "Novel lymph node segmentation and proliferation index measurement for skin melanoma biopsy images," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, c. 73, ss. 19-29, 2019.
- [57] S. Alheejawi, R. Berendt, N. Jha ve M. Mandal, "Melanoma cell detection in lymph nodes histopathological images using deep learning," *Signal and Image Processing: An International Journal*, c. 11, sayı 4, ss. 1-11, 2020.
- [58] S. Alheejawi, M. Mandal, R. Berendt ve N. Jha, "Melanoma detection in histopathological images using deep learning," *Computer Science & Information Technology*, c. 10, sayı 6, ss. 45-53, 2020.
- [59] S. Alheejawi, M. Mandal, H. Xu, C. Lu, R. Berendt ve N. Jha, "Deep learning-based histopathological image analysis for automated detection and staging of melanoma," *Deep Learning Techniques for Biomedical and Health Informatics*, ss. 237-265, 2020.
- [60] A. Hekler, J. S. Utikal, A. H. Enk, W. Solass, M. Schmitt, J. Klode, D. Schadendorf, W. Sondermann, C. Franklin, F. Bestvater, "Deep learning outperformed 11 pathologists in the classification of histopathological melanoma images," *Europe Journal of Cancer*, c. 118, ss. 91-96, 2019.
- [61] P. M. Kulkarni, E. J. Robinson, J. S. Pradhan, R. D. Gartrell-Corrado, B. R. Rohr, "Deep learning based on standard h&e images of primary melanoma tumors identifies patients at risk for visceral recurrence and death," *Clinical Cancer Research*, c. 26, sayı 5, ss. 1126-1134, 2020.

- [62] F. De Logu, F. Ugolini, V. Maio, S. Simi, A. Cossu, D. Massi, "Recognition of cutaneous melanoma on digitized histopathological slides via artificial intelligence algorithm," *Frontiers in Oncology*, c. 10, ss. 1-8, 2020.
- [63] M. Van Zon, N. Stathonikos, W. A. Blokk, S. Komina, S. L. Maas, J. P. Pluim, P. J. Van Diest, and M. Veta, "Segmentation and classification of melanoma and nevus in whole slide images," *2020 IEEE 17th International Symposium on Biomedical Imaging*, USA, 2020, ss. 263-266.
- [64] Q. Wang, L. Sun, Y. Wang, M. Zhou, M. Hu, J. Chen, Y. Wen ve Q. Li, "Identification of melanoma from hyperspectral pathology image using 3d convolutional networks," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, c. 40, sayı 1, ss. 218-227, 2020.
- [65] C. Baykal ve A. P. Ekinçi, "Malign melanom: Risk faktörleri ve temel klinik özellikler/malign melanoma: Risk factors and major clinical findings," *Türk Dermatoloji Dergisi*, c. 9, sayı 1, ss. 1-7, 2015.
- [66] M. Cichorek, M. Wachulska, A. Stasiewicz ve A. Tyminińska, "Skin melanocytes: Biology and development," *Advances in Dermatology and Allergology/Postpy Dermatologii I Alergologii*, c. 30, sayı 1, ss. 30-41, 2013.
- [67] P. P. Aung , "Differentialdiagnosis of heavily pigmented melanocytic lesions: Challenges and diagnostic approach," *Journal of Clinical Pathology*, c. 68, sayı 12, ss. 963-970, 2015.
- [68] P. D. K. Yıldız. (2021, 23 Nisan). *Patolojinin tarihi* [Online]. Erişim: <http://www.turkpath.org.tr/content.php?id=39>.
- [69] L. Mukherjee, H. D. Bui, A. Keikhosravi, A. Loeffler, and K. W. Eliceiri, "Super-resolution recurrent convolutional neural networks for learning with multi-resolution whole slide images," *Journal of Biomedical Optics*, c. 24, sayı 12, ss. 1-15, 2019.
- [70] S. Al-Janabi, A. Huisman, M. Nap, R. Clarijs, and P. J. Van Diest, "Whole slide images as a platform for initial diagnostics in histopathology in a medium-sized routine laboratory," *Journal of Clinical Pathology*, c. 65, sayı 12, ss. 1107-1111, 2012.
- [71] Y. Xu, T. Zhong, M. Wu ve S. Ma, "Histopathological imaging-environment interactions in cancer modeling," *Cancers*, c. 11, sayı 4, ss. 579-590, 2019.
- [72] P. D. K. Yıldız. (2021, 23 Mart). *Patolojinin tarihi* [Online]. Erişim: <http://www.turkpath.org.tr/content.php?id=47>.
- [73] T. Zhong, M. Wu ve S. Ma, "Examination of independent prognostic power of gene expressions and histopathological imaging features in cancer," *Cancers*, c. 11, sayı 3, ss. 361-378, 2019.
- [74] M. Salvi, U. R. Acharya, F. Molinari ve K. M. Meiburger, "The impact of pre-and post-image processing techniques on deep learning frameworks: A comprehensive review for digital pathology image analysis," *Computers in Biology and Medicine*, ss. 1-24, 2020.

- [75] G. Piccinini, "The first computational theory of mind and brain: a close look at mcculloch and pitts's "logical calculus of ideas immanent in nervous activity", *Synthese*, c. 141, sayı 2, ss. 175-215, 2004.
- [76] A. Karpathy. (2021, 20 Mart). *Stanford university cs231n convolutional neural networks for visual recognition course notes* [Online]. Erişim: <http://cs231n.github.io/>.
- [77] M. R. Aydın, "Yapay sinir ağları ile talep tahmini: Perakende sektöründe bir uygulama," *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, c. 18, sayı 35, ss. 43-55, 2019.
- [78] S. Sabak ve Ö. Deniz Başar, "Enflasyonu etkileyen faktörlerin ülkeler bazında yapay sinir ağları analizi ile incelenmesi," *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, c. 1, sayı 1, ss. 27-38, 2020.
- [79] M. TAMGÖZ ve N. N. URGAN, "Yapay sinir ağları ile aktif kullanıcı sayısı tahmini üzerine bir uygulama," *European Journal of Engineering and Applied Sciences*, c. 3, sayı 2, ss. 8-14, 2020.
- [80] A. Krenker, J. Bešter ve A. Kos, "Introduction to the artificial neural networks," *InTech*, ss. 1-18, 2011.
- [81] H. Yessou, G. Sumbul ve B. Demir, "A comparative study of deep learning loss functions for multi-label remote sensing image classification," *2020 IEEE International Geoscience and Remote Control Sensing Symposium*, USA, 2020, ss. 1349-1352.
- [82] T. Pang, C. Du, Y. Dong ve J. Zhu, "Towards robust detection of adversarial examples," *Adversarial Neural Information Processing Systems*, ss. 4579-4589, 2018.
- [83] A. V. Savchenko, "Probabilistic neural network with complex exponential activation functions in image recognition," *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, c. 31, sayı 2, ss. 651-660, 2019.
- [84] J. Yang ve G. Yang, "Modified convolutional neural network based on dropout and the stochastic gradient descent optimizer," *Algorithms*, c. 11, sayı 3, ss. 1-15, 2018.
- [85] F. Agostinelli, M. Hoffman, P. Sadowski ve P. Baldi, "Learning activation functions to improve deep neural networks," *International Conference on Learning Representation*, USA, 2015, ss. 1-9.
- [86] B. Zoph ve Q. V Le, "Searching for activation functions," *International Conference on Learning Representation*, Canada, 2018, ss. 1-13.
- [87] I. Bilbao ve J. Bilbao, "Overfitting problem and the over-training in the era of data: Particularly for artificial neural networks," *2017 Eighth International Conference on Intelligent Computing and Information Systems*, Cairo, Egypt, 2018, ss. 173-177.
- [88] X. Ying, "An overview of overfitting and its solutions," *Journal of Physics Conference Series*, Daqing, China, 2019, c. 1168, sayı 2, ss. 1-7.
- [89] D. Ravi, "Deep learning for health informatics," *Journal of Biomedical and Health Informatic*, c. 21, sayı 1, ss. 4-21, 2016.

- [90] F. Celesti , A. Celesti, J. Wan, and M. Villari, “Why deep learning is changing the way to approach ngs data processing: A review,” *Biomedical Engineering*, c. 11, ss. 68-76, 2018.
- [91] S. A. Shah, H. Tan, G. Tinkhauser ve P. Brown, “Towards real-time, continuous decoding of gripping force from deep brain local field potentials,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, c. 26, sayı 7, ss. 1460-1468, 2018.
- [92] G.-W. Kim ve D.-H. Lee, “Intelligent health diagnosis technique exploiting automatic ontology generation and web-based personal health record services,” *IEEE Access*, c. 7, ss. 9419-9444, 2019.
- [93] A. Krizhevsky, I. Sutskever ve G. E. Hinton, “Imagenet classification with deep convolutional neural networks,” *Communications of the ACM*, c. 60, sayı 6, ss. 84-90, 2017.
- [94] D. Maturana ve S. Scherer, “Voxnet: A 3d convolutional neural network for real-time object recognition,” *2015 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots Systems*, Hamburg, Germany, 2015, ss. 922-928.
- [95] Y. LeCun, B. Boser, J. S. Denker, D. Henderson, R. E. Howard, W. Hubbard ve L. D. Jackel, “Backpropagation applied to handwritten zip code recognition,” *Neural Computation*, c. 1, sayı 4, ss. 541-551, 1989.
- [96] V. Tra, J. Kim, S. A. Khan ve J.-M. Kim, “Bearing fault diagnosis under variable speed using convolutional neural networks and the stochastic diagonal levenberg-marquardt algorithm,” *Sensors*, c. 17, sayı 12, ss. 2834, 2017.
- [97] C. Szegedy, W. Liu, Y. Jia, P. Sermanet, S. Reed, D. Anguelov, D. Erhan, V. Vanhoucke ve A. Rabinovich, “Going deeper with convolutions,” *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, Boston, USA, 2015, ss. 1-9.
- [98] C. Shorten ve T. M. Khoshgoftaar, “A survey on image data augmentation for deep learning,” *Journal of Big Data*, c. 6, sayı 1, ss. 1-48, 2019.
- [99] P. Goldsborough. (2016, 1 Ekim). *A tour of tensorflow* [Online]. Erişim: <http://arxiv.org/abs/1610.01178>.
- [100] A. M. Taqi, A. Awad, F. Al-Azzo ve M. Milanova, “The impact of multi-optimizers and data augmentation on tensorflow convolutional neural network performance,” *2018 IEEE Conference on Multimedia Information Processing and Retrieval*, USA, 2018, ss. 140-145.

8. EKLER

8.1. EK 1. Etik Kurul Onay Raporu

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yapay Zekânın Melanom Tanı Algoritmasına Etkisi
TITLE OF STUDY	Effect of Artificial Intelligence in the Diagnostic Algorithm of Melanoma

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mehmet GAMSIZKAN			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Şeyma BÜYÜCEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diger ise belirtiniz ****					
	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yapay Zekanın Melanom Tanı Algoritmasına Etkisi				
TITLE OF STUDY		Effect of Artificial Intelligence to the Diagnostic Algorithm of Melanoma				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GUVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BELGELERİ	Karar No:2019/265		Tarih: 16.12.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen hayvan deneyi ile ilgili belgeler araştırmanın yapılmasını gerektirir, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın hayvanı deneyinde belirlenen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr.Gülbin SEZEN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Goğus Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mahmut Ali KAYIKÇI	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Birgül ÖNEC	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mehmet GAMSIZKAN	Patoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr Öğr Üyesi Nuri Cemil COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr Öğr Üyesi Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr Öğr Üyesi Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr Öğr Üyesi Abdullah BELADA	KBB	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr Öğr Üyesi Zerrin GAMSIZKAN	Tıp Eğitimi ve Bilişim	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Öğr Üyesi Mehmet Ali SUNGUR	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg. ve Araştır. Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Kenan VAROL	Sivil Üye	Vanlılar Demir Çelik, Çelikleri San. ve Tic. Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müavirliği	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Fatma Betül KARA

Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Bilgisayar Mühendisliği	Düzce Üniversitesi	2021
Lisans	Bilgisayar Mühendisliği	Düzce Üniversitesi	2020
Lise		Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi	2016

C. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

C1. F. B. Kara ve P. Erdoğan, "Developing a Clinical Decision Support System by Classification of Melanoma using Machine Learning Techniques," *International Conference on Computing and Machine Intelligence*, c. 1, sayı 1, ss. 387-390, 2021.