



# Kolon Polipleri için Kolonoskopi ve Histopatoloji Görüntülerinden Yapay Zekâ Destekli Prognostik Belirteç Tespiti

Program Kodu:1001

Proje No:120E204

Proje Yürütücüsü:  
**Prof. Dr. BÜLENT YILMAZ**

## Araştırmacı(lar)

Doç. Dr. SERKAN DOĞAN

Dr. EBRU AKAY

Dr. Öğr. Üyesi ZAFER AYDIN

## Bursiyer(ler)

REFİKA SULTAN DOĞAN

SENA BÜŞRA YENGEÇ TAŞDEMİR

ÖMER FARUK GÜZEL

MART 2023

ANKARA

Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerine göre kolon kanseri, kanser türleri arasında ikinci en ölümcül türdür. Kolon kanseri vakalarının çoğu kolon mukozasında anormal hücre proliferasyonundan kaynaklanan poliplerle başlar. Bu projede ilk olarak, Kayseri Şehir Hastanesi gastroenteroloji kliniğine gelen 201 hastada tespit edilen poliplere dair kolonoskopi video ve görüntülerinden ve biyopsi örneklerinden elde edilen patoloji raporu ve İHK analizi sonuçlarını içeren kapsamlı bir veri seti oluşturulmuştur. Bu veri seti; aynı polip için hem dış yüzeyin görsel olarak incelenmesi için kullanılan video ve görüntüleri hem de alınan doku örneklerinin görsel analizi için farklı büyütme ölçeklerinde çekilen mikroskop görüntülerini (histopatoloji görüntülerini) içermesi ve immunohistokimyasal (İHK) analizler kapsamında çeşitli gen ve protein ekspresyon seviyelerini göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır. Böyle kapsamlı bir veri seti bildiğimiz kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Biyopsi alınan poliplerle ilgili tip, alt tip, konum, farklı gen ve protein ekspresyon seviyesi bilgilerini kullanarak çeşitli etiketlemeler yapılması, istatistiki bilgiler üretilmesi ve kolonoskopi ve histopatoloji görüntülerinden polip tip ve alt tiplerin ve malignite potansiyelinin makine öğrenmesi ve yenilikçi derin öğrenme yaklaşımlarıyla tespiti gerçekleştirilmiştir. Gastroenteroloji ve patoloji bilim dallarıyla birlikte farklı mühendislik disiplinlerinin bakış açıları kullanılarak hem klinik pratiğin kullanabileceği bilgiler üretilmiş hem de mühendislik (veri bilimi ve mühendisliği) alanına katkı verecek yaklaşımlar geliştirilmiştir.

TÜBİTAK desteği ile satın alınan kitler yardımıyla biyopsi alınan dokular üzerinde gen ve proteinlerin İHK analizleri gerçekleştirilmiş ve bu aşama projenin en özgün yönlerinden birini oluşturmuştur. Ayrıca, proje kapsamında üç öğrenciye sağlanan burslarla öğrencilerimizin çok yönlü gelişimlerine ve lisansüstü çalışmalarına odaklanmalarına önemli katkı verilmiştir. Bursiyerlerimiz böylesi interdisipliner bir alanda kliniğe uygulanabilir çalışmalar yapabilmeye yeteneği kazanmışlardır. Ayrıca, proje süresince yürütülen ve sonrasında gerçekleştireceğimiz bilimsel araştırma ve yayın çalışmaları için çok değerli ve benzeri olmayan verilerin toplanması bu destek sayesinde mümkün olmuştur. Bu verilerin diğer araştırmacılarla yakın gelecekte paylaşımı planlanmıştır. Tüm bu çalışmalar ve kazanımlar TÜBİTAK tarafından sağlanan destek sayesinde gerçekleştirilebilmiştir.

TÜBİTAK'a desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.



## İçindekiler

1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3.1 Veri Setinin Elde Edilmesi.....	15
3.2 Kolonoskopi Görüntüleri Üzerinde Gerçekleştirilen Makine Öğrenmesi Çalışmaları .....	22
3.3 Histopatoloji Görüntüleri Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar.....	24
3.4 Gerçek Zamanlı Görüntü/Video İşleme.....	40
3.5 Prognostik Belirteçlerle İmmünohistokimyasal Analizlerin Yapılması .....	42
3.6 İstatistiksel Analiz ve Toplanan Verilerin Değerlendirilmesi.....	43
3.7 Performans Metrikleri.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1 Kolonoskopi Görüntüleri Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalara Ait Bulgular .....	45
4.2 Kolonoskopi Görüntüleri Üzerinde Yapılan İstatistiksel Analizler ve Biyobelirteç Tespiti Bulguları .....	50
4.3 Histopatoloji Görüntüleri Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalara Ait Bulgular.....	50
4.4 İmmünohistokimyasal (İHK) Analizine Ait Bulgular.....	65
5. TARTIŞMA.....	78
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	88
7. KAYNAKLAR.....	92



## Tablo Listesi

Tablo 1. Çıkarılan özniteliklere ait yöntem, kategori ve öznitelik sayısı.....	23
Tablo 2. Farklı tanımlar için numune ve hasta sayısı.....	26
Tablo 3. Büyütme setleri ve setlere ait görüntülerin dağılımı.....	27
Tablo 4. Adenomatöz, hiperplastik ve normal dokular için örnek ve hasta sayısı.....	28
Tablo 5. Veri Seti 1'e ait kümeler için görüntü ve hasta sayısı.....	31
Tablo 6. Deneyleerde kullanılan veri kümesindeki görüntü ve hasta sayısı.....	33
Tablo 7. Deneyleerde kullanılan parametreler.....	34
Tablo 8. Çalışmalar sırasında kullanılan modellerin parametre sayısı.....	34
Tablo 9. ConvNeXt varyantlarının farklı konfigürasyonları.....	36
Tablo 10. keras-segmentation kütüphanesinde bulunan temel modeller ve segmentasyon modelleri.....	41
Tablo 11. Kolonoskopi görüntüleri üzerinde derin/transer öğrenme kullanılarak elde edilen sınıflandırma sonuçları.....	48
Tablo 12. Eğitilen modeller ve eğitim sonuçları.....	48
Tablo 13. En iyi 6 öznitelik için (F2, F1, F3, F5, F9 ve F17) biyobelirteç olma potansiyellerinin araştırılması.....	50
Tablo 14. Temel modellerin doğruluk sonuçları ve önerilen modelin normalize edilmiş ve edilmemiş veri kümelerindeki doğruluk oranı.....	54
Tablo 15. Çeşitli derin CNN modelleriyle denetimli öğrenme ve değiştirilmiş denetimli karşılaştırmalı öğrenme için doğruluk sonuçları.....	58
Tablo 16. Farklı ön eğitim veri setinde önceden eğitilmiş çeşitli kodlayıcılarla değiştirilmiş denetimli karşılaştırmalı öğrenme için doğruluk sonuçları.....	59
Tablo 17. UniToPatho ve toplanan veri seti için önerilen model ve geleneksel Sup-Con için doğruluk sonuçları.....	62
Tablo 18. Farklı karşılaştırmalı öğrenme algoritmaları için omurga modellerinin doğruluk sonuçları.....	63
Tablo 19. Etiketli veriler üzerinde sıfırdan eğitilen omurga modellerinin doğruluk sonuçları.....	64
Tablo 20. Önceden eğitilmiş omurga modelleri için transer öğreniminin ve ince ayarın doğruluk sonuçları.....	64
Tablo 21. <b>ki-67</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.....	66
Tablo 22. <b>VEGF</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.....	67
Tablo 23. <b>cd34</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.....	68
Tablo 24. <b>p53</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.....	69
Tablo 25. <b>BRAF</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları (kategorik değerler).....	70
Tablo 26. <b>PDL-lenfosit</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları (kategorik değerler).....	72
Tablo 27. <b>PDL-epitel</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları (kategorik değerler).....	73
Tablo 28. Shapiro-Wilk normallik testi sonuçları (E: Evet, H: Hayır).....	74
Tablo 29. Normallik testi sonucuna göre uygulanan testler.....	75
Tablo 30. Gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı mı? (E: Evet, H: Hayır).....	75
Tablo 31. Pearson korelasyon kat sayıları ve p değerleri.....	77



## Şekil Listesi

Şekil 1. Kolon duvarında polipten kanser gelişimi aşamaları (Hopkins Medicine, 2013).....	4
Şekil 2. Çalışma planı akış şeması .....	16
Şekil 3. Neoplastik, nonneoplastik ve karsinom grubuna ve bunların alt gruplarına ait kolonoskopi çerçevesi sayıları.....	17
Şekil 4. Tespit edilen poliplerin kolondaki anatomik yerlerine dair dağılım bilgileri.....	17
Şekil 5. Veri setinden polip içeren çerçevelere örnekler.....	18
Şekil 6. Kolonoskopi videosu alınan hastaların bilgilerinin kaydedildiği veri setinden örnek...18	
Şekil 7. Polip ve polip yanı kontrol dokusu.....	19
Şekil 8. Sırasıyla tübüler adenom polip ve aynı polipin yanından alınan normal doku örneğine ait farklı büyütme seviyelerinde elde edilen histopatoloji görüntüleri.....	20
Şekil 9. Nonneoplastik bir dokudan sırasıyla sol üst x2,5, sağ üst x5, sol alt x10, orta alt x20 ve sağ alt x40 büyütme seviyelerinde alınmış mikroskop görüntüleri.....	21
Şekil 10. Şekil özneliklerinin (regionprops) çıkarılması için manuel olarak oluşturulan ground truth veri seti.....	22
Şekil 11. Bir neoplastik dokunun farklı büyütme seviyelerine ait histopatoloji görüntüleri (sırasıyla x2,5, x5, x10 ve x20).....	25
Şekil 12. Neoplastik olmayan bir dokunun farklı büyütme seviyelerine ait histopatoloji görüntüleri (sırasıyla x2,5, x5, x10 ve x20).....	25
Şekil 13. Farklı tanımlar için hasta (sol) ve görüntü sayısı (sağ) grafikleri .....	26
Şekil 14. Neoplastik olan ve olmayan hasta (sol) ve görüntü (sağ) sayısı.....	27
Şekil 15. Neoplastik, hiperplastik ve normal hasta (sol) ve görüntü (sağ) sayısı.....	28
Şekil 16. (a) Solda, adenomatöz örneğin x5 büyütmesi, sağda (b) aynı görüntünün x10 büyütmesi, aynı örneğin normal hücre yapısına yakınlaştırılmış hali.....	29
Şekil 17. Çalıştırılabilir etiketleme programının ekran görüntüsü.....	29
Şekil 18. Veri tabanından iki farklı histopatoloji görüntüsü arasındaki renk yoğunluğu farklılaşması.....	30
Şekil 19. ConvNeXt bloğunun yapısı.....	35
Şekil 20. ConvNeXt mimarisi.....	35
Şekil 21. Önerilen toplu öğrenme mimarisinin yapısı.....	36
Şekil 22. Polip, polip segmentasyon bölgesi, çerçeve segmentasyon bölgesi, lümen segmentasyon bölgesi, parlama segmentasyon bölgesi.....	42
Şekil 23. Birbirinden ayırt edilmesi önemli olan iki alt polip tipine (hiperplastik ve tübüler adenom) ait kolonoskopi görüntüsüne örnekler.....	45
Şekil 24. Önışleme (dehazing) öncesi ve sonrası iki adet polipe ait orijinal görüntü/çerçeve (üstteki sıra), aynı görüntü üzerinde odaklanılarak kırılmış polipi içine alan görüntü (ortadaki sıra) ve polipin yanı sıra arka plandaki dokuların da görülebileceği şekilde kırılmış görüntü (alttaki sıra).....	46
Şekil 25. Sekiz farklı sınıflandırıcı ile farklı veri setleri ile elde edilen doğruluk oranları.....	47
Şekil 26. Modelin sınırlayıcı kutu tahminleri.....	49
Şekil 27. Veri setimizden bir örnek görüntü üzerinde (sol üstte) farklı boya normalleştirme tekniklerinin sonuçları.....	51
Şekil 28. Önerilen yöntem ve temel modellerle farklı boya normalleştirme tekniklerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 29. Önerilen yöntemin normalleştirme yapılmayan veri kümesine ait ROC çizimi.....	53
Şekil 30. Önerilen yöntemin Stain-Net algoritması ile normalleştirilen veri kümesine ait ROC çizimi.....	53
Şekil 31. EBHI veri setinde önerilen yöntem kullanıldığında elde edilen ROC eğrisi.....	55
Şekil 32. UniToPatho veri setinde önerilen yöntem kullanıldığında elde edilen ROC eğrisi..55	
Şekil 33. Adenomatöz poliplere ait histopatoloji görüntülerinin Grad-CAM sonuçları.....	56
Şekil 34. Adenomatöz olmayan poliplere ait histopatoloji görüntülerinin Grad-CAM sonuçları .....	56

Şekil 35. Denetimli ve denetimli karşılaştırmalı öğrenmenin farklı sınıflandırıcılarla doğruluk karşılaştırması.....	58
Şekil 36. Önerilen yöntemin hiperparametre analizi.....	60
Şekil 37. Önerilen yöntemin toplanılan veri setinde ROC eğrisi.....	61
Şekil 38. Önerilen yöntemin UniToPatho veri setinde ROC eğrisi.....	61
Şekil 39. Özel toplanan veri setindeki ve UniToPatho için önerilen yöntemin karışıklık matrisi .....	61
Şekil 40. Sırasıyla BRAF, ki-67 ve PDL antikorlarının slaytları .....	65
Şekil 41. BRAF antikorunun slaytlarından bazılarının tek tek gösterimi.....	65
Şekil 42. <b>ki-67</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.....	67
Şekil 43. <b>VEGF</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.....	68
Şekil 44. <b>cd34</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.....	69
Şekil 45. <b>p53</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.....	70
Şekil 46. <b>BRAF</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.....	72
Şekil 47. <b>PDL-lenfosit</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.....	73
Şekil 48. <b>PDL-epitel</b> için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.....	74
Şekil 49. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren korelogram grafiği.....	77

Kolon kanseri vakalarının çoğu kolon mukozasında anormal hücre çoğalmasından kaynaklanan poliplerle başlar. Bu projede Kayseri Şehir Hastanesi gastroenteroloji kliniğine gelen 201 hastada tespit edilen poliplere dair kolonoskopi video ve görüntülerinden ve biyopsi örneklerinden elde edilen patoloji raporu ve immunohistokimyasal (İHK) gen ve protein analizi sonuçlarını içeren kapsamlı bir veri seti oluşturulmuştur. Bu projede, elde ettiğimiz veri setinde yer alan görüntülerden kolon poliplerinin evresini/patolojisini tahmin etmek için yenilikçi derin öğrenme ve makine öğrenmesi yöntemlerini temel alan çevrim içi veya dışı kullanılabilen kapsamlı bir yapay zekâ destekli bilgisayarlı görü sistemi geliştirilmiştir. Bu proje kapsamında; kolonoskopi videolarından gerçek zamanlı polip lokalizasyonu, videolardan görüntülerin elde edilmesi, polip görüntülerinden hiperplastik ve tübüler polip ayrımının otomatik yapılması ve hekim performansı ile karşılaştırılması, bu görüntüler üzerinde ayırt edici özneliklerin tespit edilmesi, farklı büyütmelerde alınan histopatoloji görüntülerinden adenomatöz olan ve olmayan poliplerin ve poliplerin alt tiplerinin yenilikçi derin öğrenme yöntemleriyle tespiti, ki-67, p53, VEGF, PD-L1 (lenfosit) ve PD-L1 (epitel), BRAF ve cd34 isimli gen ve proteinlerin İHK analizlerinin sonuçlarının polip tipleri ve alt tipleri için yorumlanması ve poliplerin bu bilgilere göre etiketlenmesi gerçekleştirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolon polipleri, bilgisayar destekli teşhis, yapay zekâ, derin öğrenme, makine öğrenmesi, kolonoskopi, histopatoloji, immunohistokimyasal analiz



TÜBİTAK

## Abstract

Most cases of colon cancer begin with polyps resulting from abnormal cell proliferation in the colon mucosa. In this project, a comprehensive data set including the results of the pathology report and immunohistochemical (IHC) gene and protein analysis obtained from the colonoscopy videos and images and biopsy samples of the polyps detected in 201 patients who came to the gastroenterology clinic of Kayseri City Hospital was created. In this project, a comprehensive artificial intelligence assisted computer vision system, which can be used online or offline, based on innovative deep learning and machine learning methods, has been developed to predict the stage/pathology of colon polyps from the images in the dataset we have obtained. Within the scope of this project; real-time polyp localization from colonoscopy videos, extraction of images from videos, automatic differentiation of hyperplastic and tubular polyps from the colonoscopy images and comparison with physician performance, detection of distinctive features on these images, deep learning based identification of adenomatous and non-adenomatous polyps and subtypes of polyps from histopathology images taken at different magnifications. The results of IHC analyzes of genes and proteins named Ki-67, p53, VEGF, PD-L1 (epithelium), PD-L1 (lymphocyte), BRAF and cd34 were interpreted for polyp types/subtypes and polyps were labeled according to this information.

**Keywords:** Colon polyps, computer-aided diagnosis, artificial intelligence, deep learning, machine learning, early-phase cancer detection, colonoscopy, histopathology, immunohistochemical analysis





## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün açıkladığı istatistiklere göre kolon kanseri (KK), kanser türleri arasında ikinci en ölümcül türdür. Bu kanser türü her yıl yaklaşık yarım milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır. KK vakalarının çoğu kolon mukozasında anormal hücre proliferasyonundan kaynaklanan poliplerle başlar. Histolojik ve morfolojik özelliklerine göre kolon polipleri neoplastik ve non-neoplastik olarak iki ana tipe ayrılır. Neoplastik polipler malignite potansiyeli barındırırlar. Poliplerin tespiti amacıyla en sık kolonoskopi işlemi kullanılmaktadır. Kolonoskopi esnasında poliplerin yerlerinin belirlenmesinin yanı sıra probun ucundaki aparatlarla çıkarılabilmesi (polipektomi) mümkün olmaktadır. Çıkarılan hemen her polip dokusunun hematoksinel-eozin (H&E) boyalı doku slaytları rutin olarak hazırlanmakta ve patologlar tarafından mikroskop altında incelenmektedir. Tereddütte kalınan durumlarda bu dokular üzerinde immunohistokimyasal (İHK) yöntemlerle önemli ekspresyon değişikliklerini gösteren antijen (protein) analizi yapılmaktadır.

Küçük poliplerin yaklaşık %50'sinin kansere neden olmadığı kanıtlanmıştır (Healthline, 2019). Kansere neden olmayan poliplerin çıkarılması hastaya fayda yerine zarar verebilmektedir. Kötü huylu olmayan ve zamanla kansere dönüşme riski barındırmayan poliplere uzmanlar genellikle dokunmamayı tercih etmektedirler. Çünkü, bu tür poliplerin çıkarılması tıbbi maliyetleri daha da arttırmakla beraber perforasyon ve kanama gibi birçok riski de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, kolonoskopi sırasında polip türü ve alt tiplerinin tespiti, dolayısıyla malignite riskinin belirlenmesi, önemli oranda klinik anlam taşımaktadır. Kolonoskopi görüntülerinden polip türünü tespit etmek optik/sanal teşhis olarak adlandırılmakta ve bu yöntem endoskopistlerin polipektomi kararlarına yardımcı olurken patologların da iş yükünü önemli oranda azaltmaktadır.

Bu projede amacımız, kolon kanserinin öncülü olduğu bilinen kolon poliplerinin evresini/patolojisini tahmin etmek için derin öğrenme ve makine öğrenmesi yöntemlerini temel alan çevrim içi veya dışı kullanılabilen kapsamlı bir yapay zekâ destekli bilgisayarlı görü sistemi geliştirmektir. Bu sistemin, endoskopistlere kolonoskopi muayenesi esnasında, patolojiye göndermeden, ekrandaki poliplerin hangi evrede olduğunu daha iyi tespit etmek için gerçek zamanlı optik biyopsi şansı vermesi hedeflenmektedir. Neoplastik (adenomatöz de denmektedir) poliplerin bağırsak dokusundan tamamen alınmasını sağlamakla beraber, gereksiz polipektomiye önlemesi amaçlanmaktadır. Diğer yandan, kolonoskopi esnasında alınan bu lezyonların histopatolojik görüntülerinin manuel/görsel analizi, patologlar için hala zaman alıcı bir iştir. Patologların analiz süreçlerini kolaylaştırmak için ilgilenilen dokuları sınıflandırmak ve zihinlerinde oluşabilecek tereddütlerini gidermek için tıbbi modeller geliştirerek kolonoskopi sırasında yapılan optik biyopsiyi teyit etme amaçlı çözümler



geliştirmek bu projenin diğer bir amacıdır. Bu kapsamda farklı büyütmelemede kayda alınan histopatoloji görüntüleri üzerinde otomatik sınıflandırma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bahsedilen görüntü temelli yaklaşımlarla, protein seviyesinde bilgi sağlamamıza yarayan İHK analiz yöntemleriyle zenginleştirilerek kolon poliplerinin makro (kolonoskopi video ve görüntüleri), mikro (biyopsi ile alınan dokunun boyanmasını takiben mikroskop altında alınan görüntüleri ki bunlara histopatoloji görüntüleri adı verilmektedir) ve gen/protein seviyesinde karakterizasyonu üzerinde çalışılmıştır.

Bu proje, temel olarak beş adet çıktı üretmek ve onları birbirini destekleyecek biçimde kombine edecek, hekime yardımcı olarak çalışan bir sistem geliştirmek üzerine kurgulanmıştır. İlk olarak, Kayseri Şehir Hastanesi gastroenteroloji kliniğine gelen 201 hastada tespit edilen poliplere dair kolonoskopi video ve görüntülerinden ve biyopsi örneklerinden elde edilen patoloji raporu ve İHK analizi sonuçlarını içeren kapsamlı bir veri seti oluşturulmuştur. Bu veri seti; aynı polip için hem dış yüzeyin görsel olarak incelenmesi için kullanılan video ve görüntüleri hem de alınan doku örneklerinin görsel analizi için farklı büyütmelemede çekilen mikroskop görüntülerini (histopatoloji görüntülerini) içermesi ve immunohistokimyasal (İHK) analizler kapsamında çeşitli gen ve protein ekspresyon seviyelerini göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır. Böyle kapsamlı bir veri seti bildiğimiz kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Biyopsi alınan poliplerle ilgili tip, alt tip, konum, farklı gen ve protein ekspresyon seviyesi bilgilerini kullanarak çeşitli etiketlemeler yapılması, istatistiksel bilgiler üretilmesi ve kolonoskopi ve histopatoloji görüntülerinden polip tip ve alt tiplerin ve malignite potansiyelinin makine öğrenmesi ve yenilikçi derin öğrenme yaklaşımlarıyla tespiti gerçekleştirilmiştir.

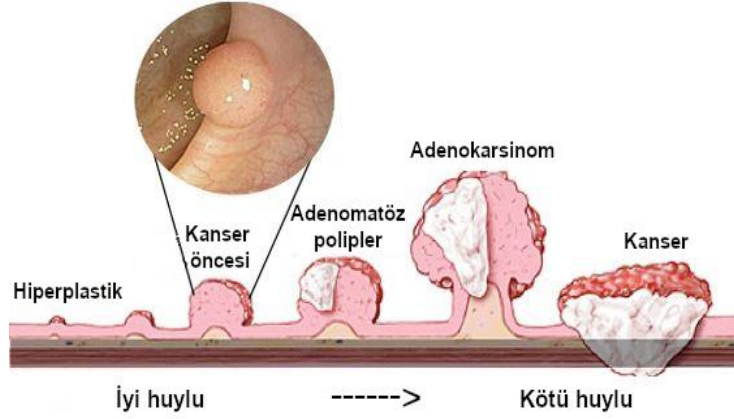
Daha detaylı bakmak gerekirse, kolonoskopi video ve görüntüsündeki kolon poliplerini, patoloji raporu sonuçlarına göre etiketleyerek (tür ve alt tip şeklinde) görüntüden polip evrelerinin ve malignite potansiyelinin otomatik tespitine dair makine öğrenmesi ve derin öğrenme yaklaşımları araştırılmıştır. Farklı doku ve organlarda optik biyopsi alanında çalışmalar mevcut olmakla beraber bu kadar geniş kapsamda bir bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Diğer yandan, patoloji kliniğinde alınan histopatolojik görüntülerden kolon poliplerinin karakterizasyonuna ve otomatik sınıflandırılmasına dair çalışmalar, patoloji raporu sonuçlarına göre gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda yenilikçi derin öğrenme yaklaşımlarının polip türü ve alt tipi tespitinde kullanılmasına dair çalışmalar yürütülmüştür. Ayrıca, kolonoskopi görüntülerinden ve İHK analizi sonuçlarından polip türü, alt tipi, malignite potansiyelini gösterebilecek prognostik faktörler (biyobelirteçler) istatistiksel yöntemlerle elde edilmeye çalışılmıştır. Son olarak, kolonoskopi görüntülerinden çıkarılan öznelikler, patoloji raporu sonucu (polip türü ve alt tipi), p53, ki-67, VEGF, BRAF, PD-L1 ve cd34 isimli gen ve proteinlerin İHK analizlerinin sonuçlarını içeren bütüncül ve benzersiz bir veri tabanı bilim camiasıyla açık kaynak olarak paylaşılması planlanmıştır.



Görüntülerin elde edilmesinde Kayseri Şehir Hastanesi Gastroenteroloji ve Patoloji Kliniklerindeki sistemler kullanılmıştır. Proje bütçesi kapsamında temini sağlanan gen ve proteinlere dair kitler üzerinde İHK analizleri Patoloji Kliniği bünyesindeki cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Görüntü işleme, makine öğrenmesi, derin öğrenme ve istatistiksel çalışmalar proje ekibinde yer alan Abdullah Gül Üniversitesi, Elektrik-Elektronik ve Bilgisayar Mühendisliği öğretim üyeleri ve lisansüstü bursiyerler tarafından yürütülmüştür. Proje sonucunda hem klinikte gerçek zamanlı ya da çevrimdışı kullanılacak bir yazılım hem de poliplerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak bilimsel bilgi üretilmiştir.

## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Kolon kanseri (KK) sindirim sisteminin son kısmı olan kalın bağırsakta görülmektedir ve dünya çapında kanser ölümlerinde en ölümcül üçüncü kanser türüdür (World Health Organisation, 2020). Her yıl yaklaşık 2 milyon yeni vaka ortaya çıkmakta ve yarım milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. (National Cancer Institute, 2020; American Institute for Cancer Research, 2019; Siegel vd., 2019). KK vakalarının çoğu kolon mukozasında anormal hücre proliferasyonundan kaynaklanan, küçük ve iyi huylu hücre grubu adı verilen adenomatöz poliplerle başlar (Mayo Clinic, 2016). Histolojik ve morfolojik özelliklere göre kolon polipleri neoplastik ve non-neoplastik olarak iki ana tipe ayrılır (Leslie vd., 2002). Adenomatöz polipler olarak da bilinen neoplastik polipler histolojileriyle düşük ve yüksek dereceli displazi içeren tübüler, villöz ve tübülovillöz adenomlar olarak sınıflandırılır (Bertelson vd., 2012). Adenomatöz/Neoplastik polipler KK gelişiminde kritik bir aşamayı temsil eden malignite potansiyeli barındırmaları dolayısıyla birincil öneme sahiptir. Şekil 1’de görüleceği üzere kolon polipleri, makroskopik görünümüleriyle de sapsız (düz, doğrudan mukozal tabakadan kaynaklanan) veya saplı (mukozadan fibrovasküler bir saptan uzanan) şeklinde sınıflandırılabilir (Shussman ve Wexner, 2014). 2019 yılında bazı hiperplastik poliplerin KK başlatma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Hissong vd., 2019). Bu nedenlerle, poliplerin yeterince erken bir aşamada tanımlanmasıyla basit bir ayakta tedavi prosedürü, kanser gelişimini durdurabilmekte, hastalık ve ölümü önleyebilmektedir (Kather vd., 2019).



Şekil 1. Kolon duvarında polipten kanser gelişimi aşamaları (Hopkins Medicine, 2013)

Kolon kanserinin tanı ve tedavisi için en yaygın olarak kolonoskopi işlemi kullanılmaktadır. Bu işlemde, kalın bağırsağın tamamı ve gerektiğinde ince bağırsağın son kısmı yumuşak, bükülebilir ve ucunda kamera bulunan bir proba hekim tarafından görsel olarak incelenmektedir. Bu inceleme esnasında video ve fotoğraf çekimi yapılması mümkün olmaktadır. Kolonoskopi esnasında poliplerin yerlerinin belirlenmesinin yanı sıra probun ucundaki aparatlarla çıkarabilmesi (polipektomi) de mümkün olmaktadır. Çıkarılan hemen her polip dokusunun hematoksinel-eozin (H&E) boyalı doku slaytları rutin olarak hazırlanmaktadır ve patologlar tarafından mikroskop altında incelenmektedir. Tereddütte kalınan durumlarda bu dokular üzerinde immunohistokimyasal (İHK) yöntemlerle önemli ifade değişikliklerini gösteren antijen (protein) analiz edilmektedir.

Ancak, küçük poliplerin yaklaşık %50'sinin kansere neden olmadığı kanıtlanmıştır (Chun, 2019). Kansere neden olmayan poliplerin çıkarılması hastaya fayda yerine zarar verebilmektedir. Kötü huylu olmayan ve zamanla kansere dönüşme riski barındırmayan poliplere uzmanlar genellikle dokunmamayı tercih etmektedirler. Çünkü, bu tür poliplerin çıkarılması tıbbi maliyetleri daha da artırırken perforasyon ve kanama gibi birçok riski de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, kolonoskopi sırasında polip türlerinin tespiti ve poliplerin karakterizasyonu klinik bir anlam taşımaktadır. Kolonoskopi görüntülerinden polip türünü tespit etmek optik/sanal teşhis olarak adlandırılmaktadır. Bu yaklaşımın kanserin erken tespitinde ve hastaların bir an önce sağlıklarına kavuşabilmelerinde ciddi bir potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bu yöntem patologların iş yükünü de önemli oranda azaltabilecektir. Son yıllarda dünya genelinde; araştırmacıların, yapay zekâ başta olmak üzere yeni yaklaşımlarla kanserin erken tespitini ve poliplerin çok tehlikeli hale gelmeden yakalanmasını sağlayan sistemler geliştirmeye çalıştıklarına şahit oluyoruz (Mori vd., 2017). Bu alandaki çalışmalar giderek artan bir ilgi görmektedir. Böyle ürünlerin ortaya konabilmesi için, kolon polipi olan bireylerden alınan kolonoskopi ve/veya histopatoloji görüntülerinin sahip olduğu



farklılıkların anlaşılması ve kuantifiye edilmesi önem arz etmektedir. Bu projede, otomatik olarak polipi ve polipin KK gelişiminde hangi aşamayı temsil ettiğini anlamlandırmak için makroskopik (kolonoskopiyle elde edilen) ve mikroskopik (histopatolojik analiz esnasında elde edilen) görüntüler üzerinde çalışılmıştır. Polipli hastalardan elde edilen kolonoskopi görüntülerinde/videolarında, görüntü/video işleme yaklaşımlarıyla polipin morfolojik, şekil, renk ve doku özellikleri çıkarılmış, alınan biyopsi örneklerinden elde edilen histopatolojik ve İmmunohistokimyasal (İHK) değerlendirme sonuçlarıyla birlikte analiz edilmeye çalışılmıştır. Yöntem kısmında detaylı olarak açıklanan, malignite riskinin varlığını gösteren parametreler ve görüntü öznitelikleri yorumlanıp anlamlandırılmaya gayret edilmiştir. Bu kapsamda hem istatistiksel karşılaştırmalar hem de otomatik sınıflandırma yaklaşımları kullanılmıştır. Belirlenen parametre ve öznitelikleri kullanarak otomatik sınıflandırma yapılacak ve hekimin görsel analizine yardımcı olacak bir yaklaşımın geliştirilmesinin ilk adımları atılacaktır. Bu adımlar, ayırıcı gücü nispeten yüksek özniteliklerin ve başarılı sınıflandırma yaklaşımlarının tespit edilmesine hizmet etmiştir. Bu sayede, gastroenteroloji uzmanlarının rutin kolonoskopi muayenesi işlemi esnasında biyopsi alıp almaması gerektiğini yönlendirebilecek gerçek zamanlı bir analiz ve görselleştirme yaklaşımı için ilk adımlar atılmıştır.

Bununla beraber bu proje, biyopsi alınmasına karar verilen hastaların histopatolojik görüntülerinin patoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesini kolaylaştırabilecek bir araştırma olmuştur. Diğer yandan bu çalışma sonucunda, hastalardan alınan polip dokusu örneği ve polipin yanından alınan normal doku örneği arasında moleküler düzeydeki farklılıkları araştırmak için immünohistokimyasal (İHK) analizler yapılmıştır. İHK analiz tekniği, bir hücre ya da dokuda özel bir antijeni (proteini) ya da hücreyi aramayı amaçlamaktadır. İHK yönteminde, bir doku veya hücre içerisindeki aranan antijenler; antikor uygulanması ve antikorun antijene spesifik bir şekilde bağlanması sonucu tanımlanabilir. Kansere genetiğinde rol aldığı bilinen antijenler literatürde mevcuttur. Bu proje için İHK analizlerinde aranan proteinler p53, ki-67, cd34, VEGF, BRAF, PD-L1 olarak belirlenmiştir. Bu proteinler için kullanılan antikorların kansere genetiğinde rol aldığı literatürde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Aktaş ve Akbulut, 2014; Zhao vd., 2017; Bozkurtlar ve Kaya, 2018; Santini ve Hellman, 2019; Yuan vd., 2019). Ancak, aynı polip üzerinde kolonoskopi ve mikroskop görüntülerinden tespit edilmesi üzerine yapılan herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Projemizin özgünlüğü poliplerde bulunan protein reaksiyonlarının ve dolayısıyla malignite potansiyelinin kolonoskopi ve histopatoloji görüntülerinden tespit edilmesidir. Bununla birlikte önceki çalışmalarda polip evrelerine özgü bağımsız prognostik belirteç analizi yapılmamış, kolon kanseri üzerine yoğunlaşmamıştır.



Diğer yandan, literatürdeki önemli ihtiyaçlardan biri olan bütüncül veri seti eksikliği, çalışmanın sonuçları ile birlikte açık kaynak olarak sunulması bu alana kapsamlı bir katkı yapılacaktır. Bu projede, hazırlanan bütüncül veri seti üzerinde makro boyuttan mikro boyutun hatta gen ve proteinlerin ekspresyon seviyelerinin tahmini gibi önemli bir problemin çözülmesine dair bir hedef söz konusudur.

Gastroenteroloji, hekimlerin endoskopik cihazların hassas manipülasyonu ve navigasyonundan hastalığın görsel olarak tanımlanmasına ve sınıflandırılmasına ve veri odaklı karar vermeye kadar çok çeşitli klinik becerilere sahip olmalarını gerektiren bir alandır. Son yıllarda, yapay zekâ araçları doktorların bu görevleri yerine getirmelerine yardımcı olmak üzere tasarlanmaya başlanmıştır. Farklı ülkelerde çeşitli araştırma grupları makine öğrenmesi ve derin öğrenmenin, kolon poliplerinin tespitinden kablosuz kapsül endoskopi görüntülerinin analizine kadar çeşitli becerilere nasıl yardımcı olabileceğini göstermiştir (Mori vd., 2017; Yuan ve Meng, 2017). Yapay zekânın gastroenterolojideki uygulama sayısı arttıkça, yöntemin başarısı ve zorlukları daha iyi anlaşılır olacaktır. Derin öğrenme ve yapay zekâ uygulamaları özellikle klinik tıpta değerlidir, çünkü tıbbi veriler çoğu zaman kolayca işlenemeyen yapılandırılmamış metinlerden, görüntülerden ve videolardan oluşmaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda önerilen bilgisayar destekli teşhis teknikleri, endoskopistlere, kaçırmış olabilecekleri poliplerin tespitinde yardımcı olmayı hedeflerken (Krishnan vd., 1998; Iakovidis vd., 2006), günümüzde gastrointestinal endoskopide yapay zekâ uygulamaları noktasında en ilgi çekici alanlardan biri hala otomatik kolon polip tespitidir. Genel olarak, otomatik polip algılama yapıları, endoskopistin, bir görsel işaretleyici veya ses uyarısı aracılığıyla ekrandaki polip varlığına karşı uyarılması için tasarlanmıştır. Kolon poliplerini tespit etmek için farklı yöntemler ve veri setleri ile çalışılmıştır (Wang vd., 2015; Shin vd., 2018; Klare vd., 2019). Araştırma grubumuzda da poliplerin varlığının ve yerinin otomatik tespitine yönelik damar yoğunluğu tabanlı ve derin öğrenme tabanlı yenilikçi yaklaşımlar geliştirmeye dair çalışmalar gerçekleştirilmiştir. (Doğan ve Yılmaz, 2018; Taş ve Yılmaz, 2021).

Bilgisayar destekli teşhis için önerilen ilk girişimler, kalın bağırsak lümen hatlarının çıkarılması ve alt gastrointestinal sistem patolojisinin saptanması için bölge/alan büyütmesi (region-growing) yöntemlerinin (piksel bazlı görüntü bölütleme yaklaşımlarının) kullanımını içermektedir (Krishnan vd., 1994). Daha sonra, araştırmalar hareketsiz/durağan endoskopik görüntülerde lezyonların tespitine yardımcı olmak için çoğunlukla doku, renk veya karma analiz yöntemlerini kullanarak akıllı desen/örüntü sınıflandırma ile birleştirilmiştir. Bu araştırmalar, neoplastik ve pre-neoplastik lezyonların olasılığını tahmin etmek için, kolondaki lezyonları mikroskopik ve makroskopik görüntülerden öznitelikler çıkarmayı hedefleyen çalışmaları içermektedir. Kolonoskopi görüntülerinden çıkarılan özniteliklerle tümör lezyonlarının histolojisini tahmin etme ile ilgili bir çalışmada büyütücü kolonoskop (magnifying colonoscope)





kullanılmıştır. Çalışma sonucunda tahmin edilen tanı ile patolojik tanı karşılaştırıldığında 1387 lezyonun 1130'unda (%81,5) uzlaşma saptanmıştır. Kolorektal tümör lezyonlarının histolojisinin, nispeten doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bu yöntemin; kolonoskopi sırasında karar vermede yardımcı olabileceği düşünülerek çalışmalara devam edilmiştir (Kudo vd., 1996). Diğer bir çalışma ise Maroulis vd. (2003) tarafından yapılan, en eski polip tespit yazılımı örneklerinden biri olan 'Kolorektal Lezyon Dedektörü' (CoLD) olarak bilinen yazılımdır. Normal veya anormal doku bölgeleri arasında ayırım yapmak için her görüntünün dalgacık dönüşümü üzerinden hesaplanan ikinci dereceden istatistiksel özelliklerini kullanmıştır. Yapay sinir ağı, bu özneliklerin sınıflandırılmasını hareketsiz/durağan görüntülerden elde etmiş ve çalışma %95'ten daha fazla bir tespit doğruluğu sağlamıştır.

Bu çalışmalar ışığında günümüzde bilgisayar sistemlerinin gelişmesi, artan veri işleme hızıyla ve çok sayıda veriye kolay ulaşılabilmemesinin sağlanmasıyla optik/sanal biyopsi çalışmaları önem kazanmış ve bilim camiasında ilgi çekici konulardan birisi olmuştur. Mori vd. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada kolonoskopi sırasında yapay zekânın kullanımıyla küçük (diminütif) poliplerinin eş zamanlı tespiti ve karakterizasyonu yapılmıştır. Bu pilot çalışma, geliştirilen sisteminin test poliplerinin %94'ünü (50'nin 47'sini) tespit ettiğini göstermiştir. Diminütif poliplerin endoskopik video görüntülerinden gerçek zamanlı değerlendirilmesi için derin bir evrimsel sinir ağı (convolutional neural networks, CNN) modeli kullanan bir başka çalışmada ise Byrne vd. (2017) yalnızca dar bant görüntüleme (narrow-band imaging, NBI) sistemi kullanarak 125 videodan çıkarılan görüntüler üzerinde çalışmıştır. Endoskopik videolar ile eğitilmiş bir yapay zekâ sisteminin, adenomları hiperplastik poliplerden yüksek hassasiyetle ayırt edebileceği sonucu çıkarılmakla birlikte bu programın hastanın klinik muayenesi esnasında doktoru yönlendirebilmesi için ek çalışmalar yapılması gerektiğinden söz edilmiştir. Min vd. (2019) kolorektal poliplerin renklerini analiz ederek poliplerin histolojik sonuçlarını tahmin etmek için bilgisayar destekli tanı sistemi geliştirmiştir. Toplam 139 adenomatöz polip ve 69 adenomatöz olmayan polip görüntüsü üzerinde modelin eğitimi gerçekleştirilmiş ve %78,4 doğru ayırma seviyesi elde edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda, Hafner vd. (2009), Liedlgruber ve Uhl (2011) yüksek büyütme kromoendoskopi ve Ganz vd. (2012), Tamaki vd. (2013) NBI ile birlikte yüksek büyütme endoskopi sistemi kullanmışlardır. Ancak, bu pahalı sistemler sadece belli merkezlerde bulunmakta ve endoskopistlerin yüksek kaliteli görüntüler elde edebilmesi için eğitilmesi gerekmektedir. Kromoendoskopi görüntüleme için kolon mukozasına özel bir boya ile renklendirme yapılmaktadır. Bunların yerine HD kolonoskopi sistemleri makul maliyetler ile standart görüntülerden belirgin şekilde daha kaliteli ve detaylı görüntüler elde etme imkânı sunmaktadır. HD kolonoskopi sistemlerinin mevcut görüntü işleme modları vardır. Örneğin, i-scan (Pentax) geliştirilmiş endoskopi görüntüsü spesifik anatomik özellikleri öne çıkaran üç farklı seçeneğiyle mukozal ve vasküler yapıların ayrıntılı görünümü



için gerçek zamanlı sanal görüntü sağlamaktadır (Neumann vd. 2013). Bir diğer sistem ise bu projede kullanacağımız, Fujinon akıllı sanal kromoendoskopi (Fuji Intelligent Chromo Endoscopy, FICE) modu ve yüksek büyütme oranıdır. FICE, ışığın dalga boyu aralığını dijital olarak sınırlamakta ve parlak renk ve ışık kalitesine sahip görüntüler sunmaktadır. Sripatoorat ve Angchuan (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, polipin histolojisini tahmin etmek için yüksek büyütme oranlı FICE modunu kullanarak 358 polipin pit örüntü sınıflandırması ile patoloji sonucunu karşılaştırmıştır. Yüksek büyütme oranlı FICE, hiperplastik ve adenomatoz poliplerin ayırımında %82,1 doğruluk göstermiştir. Bu sonuçla, FICE modunun ve yüksek büyütme oranının, muayeneler sırasında kolon poliplerinin saptanmasını ve sınıflandırılmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Wimmer vd. (2019) tarafından önerilen endoskopik görüntüleme yöntemleri, kolon lezyonlarını histolojik tanıya göre neoplastik ve non-neoplastik olarak sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Adenomlar yüzeylerinde çok miktarda kan damarı ve kılcal damarları sergilerken, hiperplazik poliplerde bunlar daha azdır. Bazı kolonoskopi sistemlerine özgü bir görüntüleme sistemi olan NBI, polip yüzeyindeki mukoza ve vasküler yapıların görselleştirilmesini kolaylaştıran bir teknolojidir ve bu özellikleriyle polip histolojisini sınıflandırma çalışmalarında kullanılmıştır (Stehle vd., 2009). Ancak, NBI sisteminin bazı istenmeyen etkileri mevcuttur. Kolon içinde bulunan artıkların renk uzayının değişmesi sonucu bilgisayar tarafından polip gibi algılanmasına neden olabilmektedir. Bununla birlikte, bu sistemi kullanacak olan endoskopistlerin kullanmayı öğrenmek için zaman harcaması, rutinde kullanılan cihazlardan maliyetinin fazla olması gibi olumsuz özelliklerinden dolayı tercih edilmemektedir. Bundan dolayı NBI ile yapılan akademik çalışmalar ticari alanda ürüne dönüşme potansiyeli açısından sınırlı kalmaktadır (Stehle vd., 2009; Gross vd., 2009; Sano vd., 2009; Rex, 2009; Rastogi vd., 2009a, 2009b; McGill vd., 2013). Ayrıca, NBI tekniği kullanımı ile beyaz ışık kolonoskopisi arasında adenom tespiti oranlarında fark bulunmadığı yapılan bazı akademik çalışmalar ile gösterilmiştir (Rex, 2009; Adler vd., 2009).

Mesejo vd. (2016) tarafından kolon poliplerinin üç farklı evresine ait kolonoskopi videolarından çıkarılan görüntüleri kullanarak sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır. Hiperplastik (21), adenom (40) ve serrated (tırtıklı) (15) polip olmak üzere üç farklı polip evresine ait NBI (76) görüntüleme modu ve beyaz ışık (white light) (76) görüntüleme modu olarak toplam 152 video açık kaynak olarak paylaşılmıştır. Mesejo vd. (2016)'nin çalışmasında üç tipi ayırmada uzmanların başarısı %63,49 iken geliştirilen yaklaşımın başarısı %58,77 olmuştur. Bu çalışmada araştırmacılar Invariant Local Binary Patterns (ILBP) ve Invariant Gabor Tekstür öznitelikleri, iki boyutlu şekil öznitelikleri ve Structure-from-Motion denilen bir üç boyutlandırma yaklaşımı ile elde ettikleri görüntüleri kullanmışlardır. Dokunun alınıp alınmaması için yaptıkları ikili sınıflandırma sonuçlarında ise uzmanların başarısı %79,60 iken geliştirilen yaklaşımın başarısı %79,38 olarak verilmiştir.



Histopatolojik görüntülerin incelenmesi, sindirim sistemindeki kanserleri teşhis ve taramak için altın standarttır. Dijital patoloji son yıllarda giderek daha popüler hale gelmiştir ve yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerin incelenmesine olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte, histopatolojik görüntülerin manuel/görsel analizi patologlar için ciddi miktarda zaman alıcı bir iştir, çünkü görüntüler 100.000x100.000 piksel boyutuna kadar çıkabilmektedir. Farklı patolojik görüntülerde ilgilenilen dokuları/yapıları otomatik olarak sınıflandırmak için tıbbi modeller geliştirmek, gelecek vaat eden çözümler olarak öngörülmektedir. Yapılan ilk çalışmalar, kolondaki lezyonların kanser mi normal mi olduğunu, mikroskopik görüntülerden öznelilikler çıkararak tahmin etmeyi içermektedir. Esgiar vd. (1998) 44 normal ve 58 kanserli mikroskop görüntüsü üzerinde eş oluşum matrisine (doku analizine) dayalı öznelilikleri incelemiş ve %90'lık bir başarı oranı raporlamıştır. Günümüzde hızlı görüntü işleme teknikleri ve görselleştirme yazılımlarıyla birlikte, histopatolojik görüntüler rutin bir teşhis yöntemi haline gelmeye başlamıştır. Son zamanlarda, derin öğrenme algoritmaları, tümör bölgesi tanımlama, metastaz tespiti ve hasta prognozu gibi patoloji görüntü analizi uygulamalarındaki başarısı araştırılmaktadır (Macenko vd., 2009; Mobadersany vd., 2018). Birçok makine öğrenme algoritmasının patoloji görüntülerini otomatik olarak bölümlere ayırması, görüntüden tahminler yapması ve öngörüler çıkarması çalışılmaya değer bulunan önemli konulardandır (Kather vd., 2019). Bu algoritmalar arasında, CNN gibi derin öğrenme yaklaşımları doğruluğu, hesaplama etkinliği ve genelleştirilebilirliği ile dikkat çekmektedir.

Her hasta için H&E boyalı doku slaytları, yani histopatoloji görüntüleri, prognostik belirteçleri nesnel olarak çıkarmak için rutin olarak kullanılmayan nicel bilgileri içermektedir. Bu potansiyel bulgular ile Kather vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada, CNN yaklaşımının hastalığın seyri hakkındaki tahminlerini, mevcut olan H&E görüntülerinden çıkarılabilmesi araştırılmıştır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, bir CNN'in insanın tümör mikro ortamını değerlendirebileceği ve prognozu doğrudan histopatolojik görüntülerden tahmin edebileceği gösterilmiştir. Açık kaynak olarak sunulan hazır histopatoloji görüntülerinden oluşan bir veri seti kullanılmıştır. CNN'deki çıkış nöron aktivasyonlarına dayanarak, çok değişkenli bir parametre ile genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olan "derin stroma (organın bağ dokusundan oluşan iskeleti) skoru"nu hesaplamışlardır. Bu skorun, Union Internationale Contre le Cancer (UICC) evreleme sistemine kıyasla sağkalım tahminini daha iyi ortaya koyduğu gösterilmiştir. Araştırmalarının sonucu olarak aynı grupta stromal alanların manuel olarak ölçülmesi ve kansere bağlı fibroblastların gen ekspresyonuna neden olması, spesifik olarak tümör aşamalarında prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Başka bir prognostik faktör çalışması olarak damarlanma üzerinde durulmuştur. Patolojik anjiyogenez malignitede potansiyel prognostik faktör ve tedavi hedefi olarak tanımlanmıştır. Çoğu durumda, anjiyojenik analiz, CD31 veya CD34'ün immüno-boyama ile tespit edilen mikro damar yoğunluğunun



ölçümüne dayanmaktadır. Histopatoloji görüntülerinde mikro damarların rolü, karmaşıklığı ve heterojenliği nedeniyle geniş bir şekilde çalışılmamıştır. Bu proje ile kolonoskopi görüntüsü de mevcut olan polipin histopatoloji görüntüsü ile birlikte kapsamlı bir analizi yapılacaktır. Ayrıca, çalışma için mikro damarların manuel olarak tanımlanması patoloğlar için gözlemciler arası değişkenlik gösteren ve yoğun emek isteyen bir iştir. Bu nedenle, klinik ile ilişki analizi için histopatoloji görüntülerinde otomatik mikro damar tespit algoritmaları geliştirmek önemlidir. Bu amaçla bir algoritma geliştiren ilk çalışma Yi vd. (2018) tarafından CNN kullanarak yapılan bir mikro damar tahmin yöntemidir. Önerilen algoritmanın uygulanabilirliği, histopatoloji görüntüleri üzerinde deneysel sonuçlarla gösterilmiştir. Ayrıca, tanımlanan mikro damar öznelikleri, hastanın klinik sonuçları ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada açık kaynaklı ve çoğunluğu akciğer kanserinden oluşan bir veri seti kullanmıştır. Akciğer kanseri çalışmaları olumlu sonuç veren histopatoloji görüntülerinden damarlanma tespiti ve analizi konusu kolon kanseri üzerinde çalışılmamış olup, bu proje ile hem kolonoskopi hem histopatoloji görüntülerinden aynı polipin damarlanma analizleri ilk defa yapılacaktır. Fraz vd. (2018) tarafından yapılan başka bir çalışmada, oral skuamöz hücreli karsinom dokusundan çıkarılan görüntüler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Histopatoloji görüntüleme ve gen/protein ekspresyonları, biyolojik örneklerin farklı açılardan analiz edilmesini sağlayan iki temel araştırma tekniğidir. Veriler ve elde edilen sonuçları göz önüne alındığında, genellikle ayrı ayrı kullanılırlar. Budinská vd. (2015), prognostik olarak ilgili görüntüleme özneliklerinin seçimine rehberlik etmek için gen ekspresyonunun nasıl doğrudan kullanılabilceği üzerine çalışma yapmıştır. Bu çalışma, meme kanseri veri seti üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada verilen bir biyobelirteç keşif senaryosunda, moleküler veriler (sürekli değişkenler olarak kabul edilen genler veya proteinler ekspresyonu), patoloji bilgisinin bir veya birkaç kategorik değişkenle temsil edildiği bir modelde patoloji bilgisi ile birleştirilebileceği ifade edilmiştir (örn. tümör derecesi vb.). Bu durumda, ham patoloji verileri – H&E görüntülerde temsil edildiği gibi– uzman tarafından niteliksel bir değişkene dönüştürülebilmektedir (tümör derecesi: "iyi farklılaştırılmış", "orta derecede farklılaştırılmış" ve "farklılaşmamış"). Böyle bir yaklaşım ile tümör derecesi, ESR1 gen ifadesi ve meme kanserinde daha güçlü bir prognostik model oluşturmak için bir genomik proliferasyon skoru ile birleştirilmiştir.

Histopatoloji görüntülerini biyobelirteç/prognostik belirteç tespiti iş akışına dahil etmek, potansiyel olarak yeni görüntü temelli belirteçlerin tanımlanmasına ve mevcut genomik ve proteomik belirteçlerin iyileştirilmesine ve hatta değiştirilmesine neden olabilir. Bununla birlikte, genomik (ve klinik vb.) verilerle birlikte anlamlı ve ayırt edici görüntü özneliklerinin çıkarılması, görüntülerin karmaşıklığından dolayı gerçekten zordur (Colen vd., 2014). Popovici vd. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, meme kanserinde histopatoloji görüntü özneliklerinin ve gen

ekspresyonunun ortak analizi üzerine çalışılmıştır. Görüntüler standart bir biyobelirteç keşif uygulamasında doğrudan kullanılan bir dizi belirgin desen ve uzamsal dağılımın ek ölçümlerine indirgenmiştir. Meme kanserinde prognostik biyobelirteç arayışında, çeşitli görüntü özniteliklerinin ve multimodal (görüntüleme ve genomik) yaklaşımların ümit verici olduğu gösterilmiştir.

Bu projede görüntülerden öznitelikler çıkarıp, kolon polipine spesifik olan proteinlerin ekspresyon analiz sonuçları ile ilişkilendirilmesi ve tespiti üzerine çalışılmıştır. Üzerinde çalışılan proteinler literatürde yapılan çalışmalar ışığında p53, ki-67, cd34, VEGF, BRAF, PD-L1 olarak belirlenmiştir (Eti ve Gürses, 2016; Akyol, 2016; Das vd., 2017; Nikolouzakis vd., 2018). Örneğin, p53 genlerinin mutasyonlarının kanserdeki rolü ve önemi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Kanser vakalarının %50'sinde mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı gen TP53 tarafından kodlanan p53 proteini en çok çalışılmış proteinlerden birisidir (Gezen ve Erman, 2018). TP53 geni, tümör proteini p53 adı verilen bir proteini yapmak için genetik kod barındırır. Bu protein bir tümör baskılayıcı olarak işlev görür; hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını kontrol altında tutar (Robles and Harris, 2010). Bir diğer protein ki-67, tümör içerisindeki proliferasyon hücreleri gösterebilen bir antikordur. Kolorektal ve mesane kanserinde proliferasyon belirteci olarak kullanılır (Akyol, 2016). Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), vaskülogenezi ve anjiyogenezi uyaran hücreler tarafından üretilen bir sinyal proteindir. Bu proteinin tümör gelişimi ve ilerlemesinde anahtar bir işlevi olduğu gösterilmiştir (Aktaş ve Akbulut 2014; Zhao vd. 2017). Bunlarla beraber kanser genetiğinde rol aldığı bilinen bu proteinlerin göğüs, akciğer kanseri ile ilişkisi üzerine çalışılmıştır (Bozkurtlar ve Kaya, 2018; Santini ve Hellman, 2019; Yuan vd., 2019). Kolon poliplerinde etkisinin araştırılması üzerine yapılan bir çalışma (Mostafa vd., 2016), literatürde eksikliği hissedilen Programlı Ölüm Ligandı-1 (Programmed Death Ligand-1, PD-L1) proteinleri üzerinedir. Bu çalışmada poliplerde PD-L1 ekspresyonunun nadiren bulunduğu yönündedir.

Makine öğrenimi ve derin öğrenme algoritmalarının gelişimi, tıbbi görüntü analizi için bilgisayar destekli tanı sistemleri araştırmalarına büyük ilgi getirmiştir. Derin öğrenme ve makine öğrenmesi algoritmaları kolon adenokarsinomu sınıflandırması, kolon polip sınıflandırması ve kolon bezi sınıflandırması ile histopatolojik görüntülerden kolorektal kanserin bireysel tanısı üzerinde de kullanılmıştır.

Derin CNN algoritmaları, bir veriyi yüksek hassasiyetle öğrenmek için büyük bir kapasiteye sahiptir. Ancak bu hassasiyet, modeli görülmemiş veriler için de genelleme yapmaya zorlar. Ayrıca, eğitim ve test verilerinde bir alan kayması varsa, modelin gerçek dünya senaryoları için sağlam ve güvenilir olması beklenmektedir. Etki alanı kaydırma sorunu, farklı slaytlar arasında yaygın olarak karşılaşılan bir sorundur. Bu farklılık, farklı boyama protokollerinin, slayt hazırlamanın veya tıp merkezinin vb. bir sonucu olabilir (Stacke vd., 2021). Bu sorunu çözmek

için araştırmacılar tarafından farklı boya normalizasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde bazı boya normalizasyon teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar; Vahandane, Macenko, Reinhard, Stain-GAN, Stain-Net olarak sıralanabilir. Vahandane, Macenko ve Reinhard yöntemleri daha geleneksel teknikler iken, Stain-GAN ve Stain-Net modelleri Generative Adversarial Network (GAN) yapılarına dayalıdır (Kang vd., 2021; Macenko vd., 2009; Reinhard vd., 2001; Shaban vd., 2019; Vahadane vd., 2016) (Kang vd., 2021; Macenko vd., ; Reinhard vd., 2001; Shaban vd., ); Vahadane vd., 2016)Proje kapsamında üzerinde yoğunlaşılacak bir derin öğrenme yaklaşımı transformatörlerdir. Bu mimariler ilk olarak “Attention is all you need” makalesinde doğal dil işleme (NLP) alanında önerilmiştir. Bu alandaki geleneksel yaklaşımlar (örneğin, RNN'ler ve LSTM'ler), herhangi bir tahmin hesaplanırken bir cümle içindeki yakın kelimelerin bilgilerini dikkate almaktadır. Ancak, mevcut durum (girdi) önceki tüm girdilerin hesaplanmasını gerektirdiğinden, süreç sıralıdır ve bu nedenle oldukça yavaştır. Transformatörler, nihai tahmini hesaplamak için, bir anlamda esasen vektörleştirilmiş kelimelerin birbirleriyle korelasyonu olan bir dikkat şemasını kullanmaktadır. Bir kelimenin diğer kelimelerle korelasyonu diğer kelimelerin korelasyonundan bağımsız olduğundan, eşzamanlı hesaplama mümkün olmaktadır ve bu nedenle derin ağları bu durumda hesaplama açısından çok daha makul hale getirmektedir. Tüm kelimeler ve korelasyonlar göz önüne alındığında, sonuçlar aslında geleneksel tekrarlayan yaklaşımlardan önemli ölçüde daha iyi bir performans göstermektedir. Ayrıca, transformatör, dikkat mekanizmalarını paralel olarak birden çok kez çalıştıran ve ayrılmış vektörleri nihai çıktıda birleştiren çok başlı dikkat mekanizmasını da içermektedir.

Transformatörlerin dil işlemeye getirdiği başarıyla şu soru ortaya çıkmıştır: Transformatör tekniği doğal dil işlemeyi, bilgisayarlı görü alanına nasıl kaydırılabilir? Bunun için “Vision Transformers” makalesi, görüntü transformatörleri için en basit yöntemi sağlamıştır. Görüntü transformatörü mimarisinde, girdi görüntüler yamalara bölünür ve daha sonra bu yamalar kullanarak gömmelere (embedding) dönüştürülür. Bu gömmelere ek olarak pozisyon bilgisi de eklenir. Ardından embedding vektörlerinin arasındaki dikkat skorlarını bulmak için, gömmeler transformatörlerin kodlayıcı ağına gönderilir. Kodlayıcının çıktısı ise son kararın verilmesi için çok katmanlı algılayıcı gibi bir sınıflandırıcıya girdi olarak verilir. Son teknoloji modellerinin farklı kıyaslama veri setlerindeki performanslarını [paperwithcode.com](http://paperwithcode.com) web sitesinde bulunan karşılaştırma tablosuna bakılarak incelenmiştir. Buna göre, günümüzde araştırmacılar görüntü sınıflandırma görevleri için Görüntü Transformatörü (Vision Transformers-ViT) kullanmaktadır. ViT, görüntü sınıflandırma, görüntü bölütleme vb. gibi bilgisayarlı görü görevlerinde uzmanlaşmış bir transformatör mimarisidir. ViT makalesine göre (Dosovitskiy vd., 2020) eğitim setindeki örnek sayısı azaldıkça modelin performansı düşmektedir. CCT, ViT'nin sınırlı veri sorununun üstesinden gelmek için oluşturulmuştur. Görüntüler için transformatör tabanlı

mimari, normalden daha büyük bir veri kümesinin yanı sıra daha uzun bir ön eğitim programı gerektirir. Bunun temel nedeni, CNN'lerin aksine, ViT'lerin (veya tipik bir transformatör tabanlı mimarinin) iyi bilgilendirilmiş endüktif önyargılara (görüntüleri işlemede kullanılan konvolüsyonlara) sahip olmamasıdır. Bu nedenle, bu modelde araştırmacılar, konvolüsyonun faydalarını ve transformatörlerin faydalarını tek bir ağ mimarisinde birleştirmişlerdir. Bu faydalar, parametre verimliliği ve uzun vadeli ve küresel bağımlılıkları (bir görüntüdeki farklı bölgeler arasındaki etkileşimler) işlemek için kendi kendine dikkati (self attention) içerir.

Geliştirdiğimiz histopatoloji veri seti kullanılarak yeni bir derin öğrenme yöntemi önerilmiştir. Bu yeni yöntem, yakın zamanda önerilen ConvNeXt mimarisi varyantlarını toplu öğrenme (ensemble learning) yöntemini kullanarak adenomatöz polipleri diğer dokulardan ayırt etmektedir. Önerilen yöntem literatürde sıkça kullanılan temel derin CNN yöntemleri ile kapsamlı bir şekilde karşılaştırılmıştır. Toplu öğrenme, sınıflandırma performansını artırmak için çeşitli sınıflandırıcıları birleştiren bir tekniktir. Farklı sınıflandırıcılar farklı bilgileri yakalayabilmekte ve bu nedenle topluluk sınıflandırıcıları daha iyi doğrulukla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, toplu öğrenme yöntemleri, farklı tıbbi görüntü sınıflandırma görevlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Das vd., 2021; Kumar vd., 2017). Kumar vd. (2017) farklı CNN sınıflandırıcılarının semantik görüntü temsilinin çeşitli seviyelerini öğrenebileceğini öne sürmüştür.

ConvNeXt mimarisi yakın zamanda Liu vd. (2022) tarafından önerilmiştir. Bu mimari, görüntü dönüştürücülerinin (Vision Transformers, ViTs) performansı ile rekabet edebilmek için hem dikkat tabanlı sınıflandırıcıların hem de geleneksel ResNet mimarilerinin avantajlarını kullanmaktadır. ConvNeXt mimarisi, geniş alıcı alan tarafından (large receptive field) küresel bağımlılıkları yakalamak için motive edilmiştir ve ana yapı taşı olarak büyük çekirdekli evrişimleri kullanmaktadır (Yang vd., 2022). Ayrıca, ConvNeXt, ImageNet-1K sınıflandırması için 'Swin Transformers'dan daha iyi performans gösterebilen saf bir CNN mimarisidir (Liu vd., 2022). ConvNeXt mimarisini önermek için, çalışmalarında Liu vd. (2022) Swin Transformerlerinin özünü kademeli olarak ağa dahil ederek ResNet mimarisini modernize etmiştir.

Diğer bir yaklaşım olan toplu öğrenme, sınıflandırma performansını artırmak için çeşitli sınıflandırıcıları birleştiren bir tekniktir. Farklı sınıflandırıcılar farklı bilgileri yakalayabilmekte ve bu nedenle topluluk sınıflandırıcıları daha iyi doğrulukla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, toplu öğrenme yöntemleri, farklı tıbbi görüntü sınıflandırma görevlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Das vd., 2021; Kumar vs., 2017). Kumar vd. (2017) farklı CNN sınıflandırıcılarının semantik görüntü temsilinin çeşitli seviyelerini öğrenebileceğini öne sürmüştür.

Proje kapsamında patoloji görüntüleri üzerinde uyguladığımız ve son dönemde tıbbi görüntü sınıflandırma görevlerinde yaygınlaşmaya başlayan bir derin öğrenme yaklaşımı olan karşılaştırmalı öğrenme (Contrastive Learning, CLR) yöntemleri kullanılmıştır (Xu vd., 2019). göğüs röntgeni görüntülerinde plevral efüzyonu sınıflandırmak için kendi kendine denetimli kontrastlı (Self-Supervised Contrastive Learning) ön eğitim uygulamıştır (Vu vd., 2021). Ayrıca, Chen vd. (2020) karşılaştırmalı öğrenme ile halka açık veri kümeleri üzerinde eğitilmiş bir kodlayıcı (encoder) kullanarak göğüs röntgeni görüntüleri üzerinde COVID-19 sınıflandırması gerçekleştirmiştir (Chen vd., 2020). Zhang vd. (2020) karşılaştırmalı kayıp (Contrastive Loss) (Zhang vd., 2020) kullanılarak eşleştirilmiş bir metin verisi ile önceden eğitilmiş tıbbi görüntü kodlayıcılarını birleştirmiştir. Tian vd. (2021) tıbbi görüntülerden anormallikleri tespit etmek için bir Kısıtlı Kontrast Dağılım Öğrenme (Constrained Contrastive Distribution Learning) metodolojisi önermiştir (Tian vd., 2021). Azizi vd. (2019) aynı görüntünün birden farklı örneği ile SimCLR kullanan bir yaklaşım kullanmıştır (Azizi vd., 2019). Ayrıca, Azizi vd. (2019) önerilen SimCLR yöntemini Büyük Transfer (BiT) gibi farklı temel modellerle çeşitli tıbbi görüntü veri kümeleri kullanarak karşılaştırmıştır. Stacke vd. (2021) alan ön eğitimi (in domain pre-training) ve Image-Net ön eğitimi kullanarak histoloji görüntüleri üzerindeki karşılaştırmalı öğrenme (Contrastive Learning) yaklaşımlarının performansını incelemiştir (Stacke vd., 2021).

Azizi vd. (2021) mamografi, göğüs röntgeni ve dermatoloji görüntüleri için tıbbi görüntü sınıflandırması için geleneksel ResNet mimarilerinin yanı sıra BiT'yi temel sınıflandırıcı olarak kullanmıştır (Azizi vd., 2021). Çalışmalarında, Galdran vd. (2021) dengesiz tıbbi görüntü sınıflandırma görevlerinde sınıflandırma performansını iyileştirmek için BiT kullanan bir metodoloji önermiştir (Galdran vd., 2021). Son zamanlarda Lu vd. (2022) BiT'yi SimSiam ile uyumlu hale getirmiştir ve cilt kanseri sınıflandırma görevinde sınıflandırma performansını iyileştirdiğini gözlemlemiştir (Lu vd., 2022). Shi vd. (2022) Eozinofilik özofajitin histopatoloji görüntülerinin sınıflandırmasında BiT kullanıldığında sınıflandırıcının performansının iyileştiğini gözlemlemiştir (Shi vd., 2022). Azizi vd. (2021) omurga kodlayıcı (backbone encoder) olarak BiT kullanarak tıbbi görüntülerin sınıflandırılması için temsili öğrenme stratejisini sunmuştur (Azizi vd., 2021).

Denetimli karşılaştırmalı öğrenme (Sup-Con), tamamen denetimli öğrenme ile kendi kendine denetimli öğrenme arasındaki boşluğu doldurmaktadır. Ayrıca, bu yöntem denetimli ortamda karşılaştırmalı öğrenmenin uygulanmasına izin verir. Temsilleri öğrenmek için, karşılaştırmalı öğrenmeyi kullanan bir model tipik olarak pozitif örnekler arasındaki mesafeyi en aza indirmeye çalışırken, negatif örnekler arasındaki mesafeyi en üst düzeye çıkarmaya çalışmaktadır. Bu yöntem, örnekleri karşılaştırarak verilerin ortak özelliklerini öğrendiğinden, insanların algılama biçimini taklit etmektedir. Ayrıca, bu modelin kayıp işlevi, zor negatiflerin ve kesin pozitiflerin öğrenilmesini arttırmaktadır (Khosla vd., 2020).





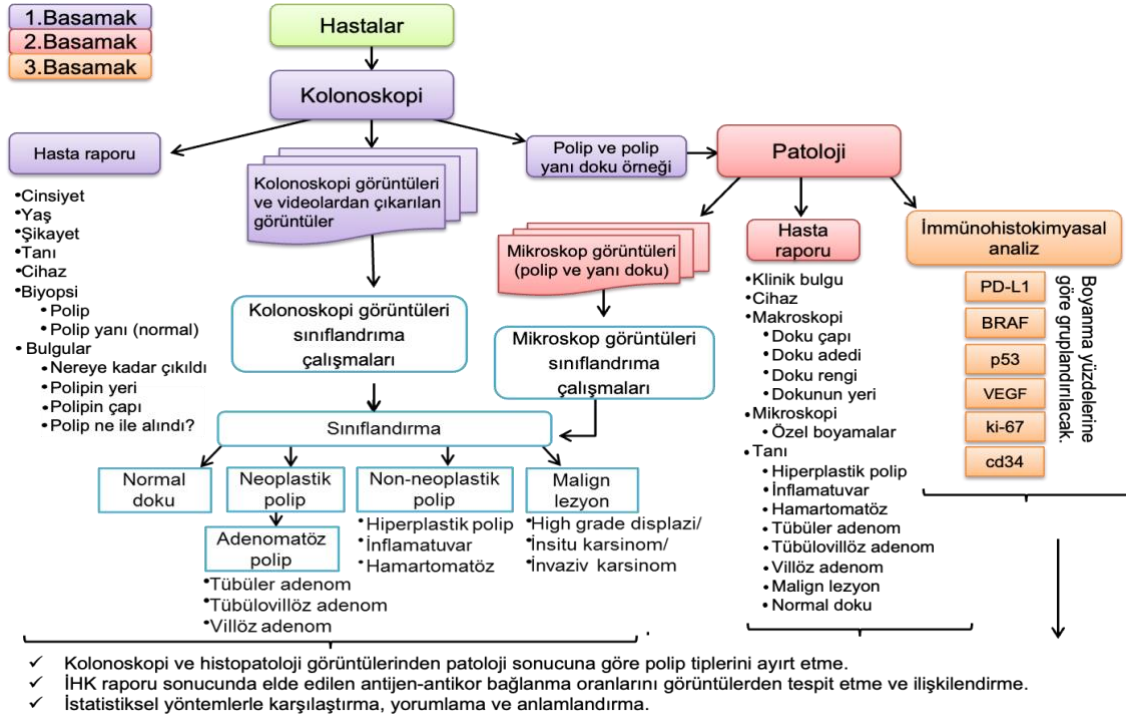
Denetimsiz bir ortamda, pozitif örnekler artırılmış görüntülerden üretilir ve negatif örnekler, eğitim mini toplu işindeki diğer örneklerden seçilmektedir. Khosla vd. (2020)'ye göre, bu rastgele örnekleme, yanlış negatifler nedeniyle temsil kalitesinde bir bozulmaya sebep olmaktadır. Öte yandan Sup-Con, pozitif ve negatif numune seçim sürecini basitleştirerek etiketli verileri kullanmaktadır.

Literatürde, tıbbi görüntü analizi görevi için öz denetimli karşılaştırmalı öğrenme modeller farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Tellez vd. (2019), tüm slayt görüntülerinden çıkarılan yamalardan gösterimleri öğrenmek için farklı büyütme (augmentation) kullanarak kendi kendini denetleyen karşılaştırmalı öğrenme yapmıştır (Tellez vd., 2019). Azizi vd. (2021) aynı görüntünün birden çok örneğiyle SimCLR kullanan bir yaklaşım kullanmıştır (Azizi vd., 2021). Ayrıca, Azizi vd. (2021) SimCLR yönteminin performansını çeşitli tıbbi görüntü veri kümelerinde Büyük Transfer (BiT) gibi farklı temel modelleri kullanarak karşılaştırmıştır. Stacke vd. (2021) alan ön eğitimi ve Image-Net ön eğitimi kullanarak histoloji görüntüleri üzerindeki karşılaştırmalı öğrenme yaklaşımlarının performansını incelemiştir (Stacke vd., 2021). Çığa vd. (2022) kendi kendini denetleyen karşılaştırmalı öğrenme için farklı organlara ait histopatoloji görüntülerini kullanmıştır (Ciga vd., 2022).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### **3.1 Veri Setinin Elde Edilmesi**

Proje kapsamında yürütülen çalışmalar üç basamakta gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadaki basamakları özetlemek üzere Şekil 2 hazırlanmıştır. Her basamak ayrı bir renk koduyla işaretlenmiştir.



Şekil 2. Çalışma planı akış şeması.

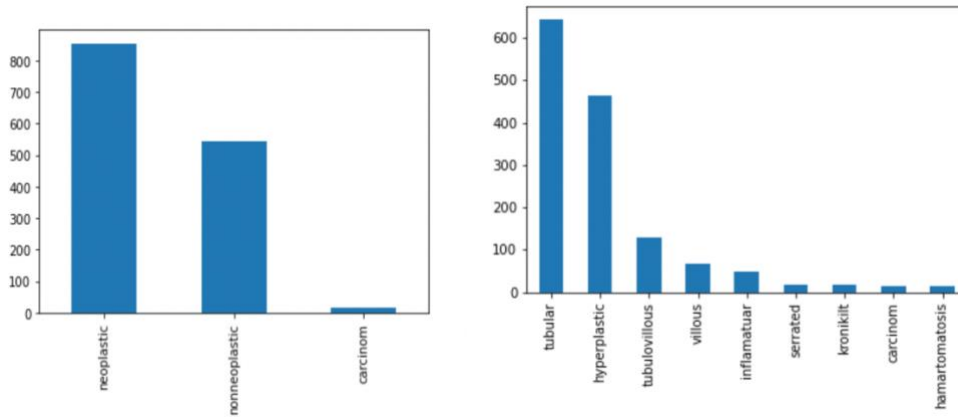
## Hastalar/Denekler (Gönüllüler)

Çalışmaya Kayseri Şehir Hastanesi (KŞH) Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran ve muayene esnasında ilk defa polip tanısı konulan 19-89 yaş arasında toplam 200 hastadan alınması planlanmıştır. Bu hedef aynı yaş aralığında ve yaş ortalaması 62 olan 123 erkek ve 82 kadın hasta olmak üzere toplam 205 hasta veri tabanına kaydedilerek tamamlanmıştır. Bu çalışmaya dair hem KŞH Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu hem de Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul izni alınmıştır. İzin alındıktan sonra KŞH'de kriterlere uygun hastalardan veriler toplanmaya başlanmıştır. Bu süreçte araştırmacı olarak görev alan gastroenteroloji uzmanı Doç. Dr. Serkan Doğan görev almıştır.

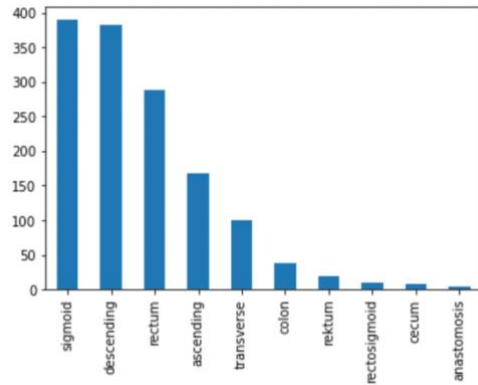
Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 19-89 yaş arasında olmak, klinik olarak normal olmak, laboratuvar testlerinin normal olması, endoskopik olarak kolonda polip olması, gönüllü olur formunu onaylamak olarak sıralanabilir. Dışlanma kriteri olarak da 19 yaşın altında ve 89 yaşın üstünde olmak, klinik olarak aktivasyon varlığı (kanlı ishal varlığı), gebelik, ciddi orta-ileri derecede sistemik hastalıkların varlığı (kronik böbrek ve kalp yetmezliği) ve gönüllü olur formunu onaylamamak şeklinde belirlenmiştir. Patoloji raporlarına göre 4 hastadan biyopsi alınmadığı tespit edilmiş ve polip örneği alınan toplam hasta sayımız 201 olarak kaydedilmiştir. 201 hastadan polip, kanser ve normal doku olmak üzere 400 biyopsi örneği de her hastaya özgü olacak şekilde veri tabanına kaydedilmiştir. 201 hastanın kolonoskopi videoları hastaneden alınmış ve proje kapsamında kullanılabilir videolar seçilmiştir. Bazı videolar polip içermemesi, kolonoskopi cihazının skopundan kaynaklı görüntü kalitesinde düşüklüğü,



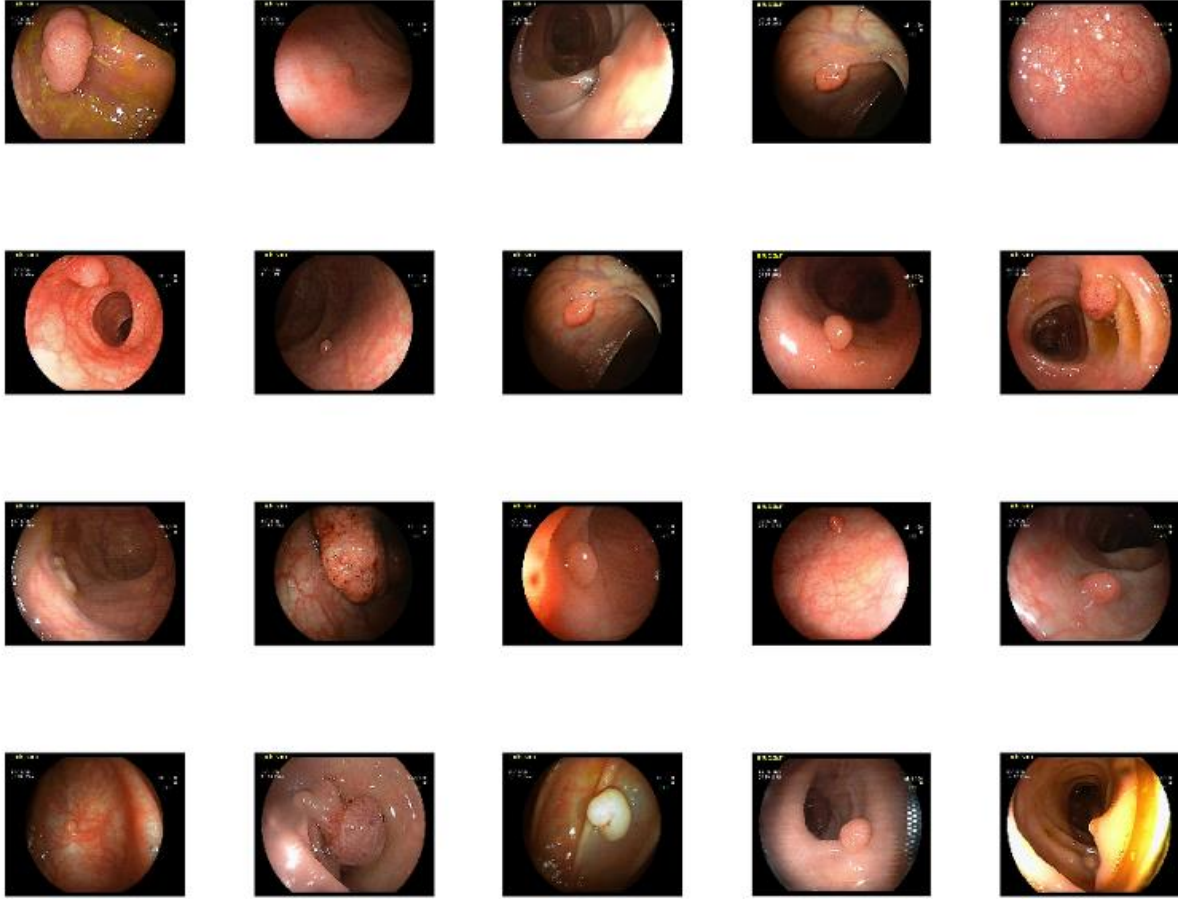
doku rezekte edildikten sonra video çekiminin başlaması ve o bölgedeki kanamanın görüntüde yer alması, birden fazla polipi olan hastalarda videodan hangi polipin hangi türe sahip olduğunun anlaşılabilmesi ve dolayısıyla sınıflandırma için etiketlenememesi gibi olumsuzluklardan dolayı çıkarılmıştır. Kalan 167 hastadan alınan kolonoskopi videolarında yer alan polipler gözle tespit edilip, patoloji raporuna göre tek tek etiketlenmiştir. Etiketlenen videolara çerçeve (frame) çıkarma işlemi uygulanmış ve bu işlem sırasında özellikle video içerisinde polip içeren ve gürültü içermeyen çerçevelerin seçilmesi için çerçevelerin lokal maksimum değerlerini baz alacak şekilde “key-frame extraction” algoritması yarı otomatik bir şekilde uygulanmış ve toplam 1412 adet çerçeve elde edilmiştir. Bu çerçevelerdeki poliplere ait klinik bilgiler aşağıdaki şekillerde (Şekil 3-6) gösterilmektedir.



Şekil 3. Neoplastik, nonneoplastik ve karsinom grubuna ve bunların alt gruplarına ait kolonoskopi çerçevesi sayıları.



Şekil 4. Tespit edilen poliplerin kolondaki anatomik yerlerine dair dağılım bilgileri.



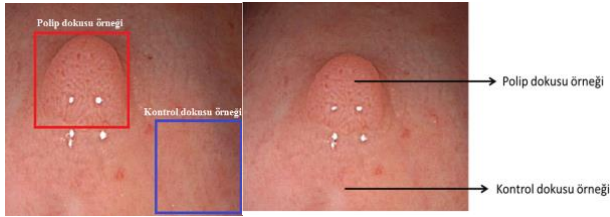
Şekil 5. Veri setinden polip içeren çerçevelere örnekler.

COLONOSCOPY				PATOLOGY		IHC							
ID	patient	polyp	Gender location	type	subtype	Ki67	braf	PDLepitel	PDL lenfosit	vegf	cd34	cd34 skor	P53
1	patient1	polyp1	M descending	nonneoplastic	hyperplastic	50	negatif	negatif	negatif	20	47	2	15
	patient1	polyp2	descending	nonneoplastic	hyperplastic	40	negatif	negatif	negatif	30	39	2	10
	patient1	polyp3	descending	nonneoplastic	hyperplastic	50	negatif	negatif	negatif	50	50	3	20
2	patient2	polyp1	M ascending	nonneoplastic	hyperplastic	50	negatif	negatif	zayıf	40	63	3	5
	patient2	polyp2	descending	neoplastic	villous	60	negatif	negatif	zayıf	70	57	2	25
3	patient3	polyp1	M ascending	nonneoplastic	nonspesifik	10	negatif	negatif	negatif	40	70	3	2
4	patient4	polyp1	F sigmoid	nonneoplastic	hyperplastic	30	negatif	negatif	zayıf	75	50	2	25
5	patient5	polyp1	F ascending	nonneoplastic	nonspesifik	15	negatif	negatif	negatif	0	55	2	5
	patient5	polyp2	ascending	nonneoplastic	nonspesifik	10	negatif	negatif	negatif	0	34	1	5
	patient5	polyp3	descending	nonneoplastic	hyperplastic	5	negatif	negatif	zayıf	20	45	2	3
	patient5	polyp4	sigmoid	neoplastic	tubular	30	negatif	zayıf	zayıf	50	44	2	15
	patient5	polyp5	sigmoid	neoplastic	tubular	50	negatif	negatif	zayıf	40	40	2	15
6	patient6	polyp1	F descending	neoplastic	tubular	60	negatif	negatif	negatif	50	86	3	25
7	patient7	polyp1	M descending	neoplastic	tubular	30	negatif	negatif	zayıf	30	49	2	15

Şekil 6. Kolonoskopi videosu alınan hastaların bilgilerinin kaydedildiği veri setinden örnek.

Bu proje kapsamında kolonoskopi esnasında toplanan biyopsi örnekleri üzerinde patoloji bölümünde mikroskop görüntüleme gerçekleştirilmiştir. Bu görüntüler her bir polip ve normal doku için 5 farklı büyütme oranına (x2,5, x5, x10, x20 ve x40) sahiptir. Görüntüleri etiketleme çalışmasında uzman patoloğ Dr. Ebru Akay görev almıştır. Polipler, histopatolojik türlerine göre

hiperplastik ve adenomatöz polipler olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Polipi oluşturan hücrelerin dizilimine/mimarisine göre adenomatöz polipler tübüler, tübülovillöz ve villöz adenom olarak üç gruba/alt tipe ayrılmıştır. Bir kolon polipine adenomatöz polip tanısı konulduğunda en az düşük dereceli (low grade) displazi içerdiği kabul edilir. Epitel hücrelerindeki nükleer atipi, nükleusların yerleşim yeri, mitoz oranı ve nükleus şekillerine göre ise displazinin derecesi artırılarak yüksek dereceli (high grade) displazi tanısı konulur. Karsinom odağı içeren polipler yüksek dereceli displazinin bir ileri safhası olup intramukozal karsinom anlamına gelmektedir. Bu aşamadan itibaren polip düşük de olsa metastaz kapasitesine sahiptir. Normal doku ise kolonoskopi muayenesi sırasında polip yanından alınan normal (kontrol grubu) dokudan oluşmaktadır. Hasta grubu olarak kolon polipi doku örneği ve kontrol grubu olarak da aynı hastanın polip dokusunun yanından alınan normal kolon dokusu kullanılmıştır. Şekil 7’de görülen resim bir hastada yer alan kolon polipini göstermektedir. Aynı şekilde mikroskop altında alınan polipli doku görüntüsü hasta grubu olarak, polip yanı normal kolon dokusunun mikroskopik görüntüsü kontrol örneği olarak kullanılmıştır. Yapılan immunohistokimyasal (İHK) çalışmalarda da aynı iki grup, hasta ve kontrol grubu olarak kullanılmıştır.



Şekil 7. Polip ve polip yanı kontrol dokusu.

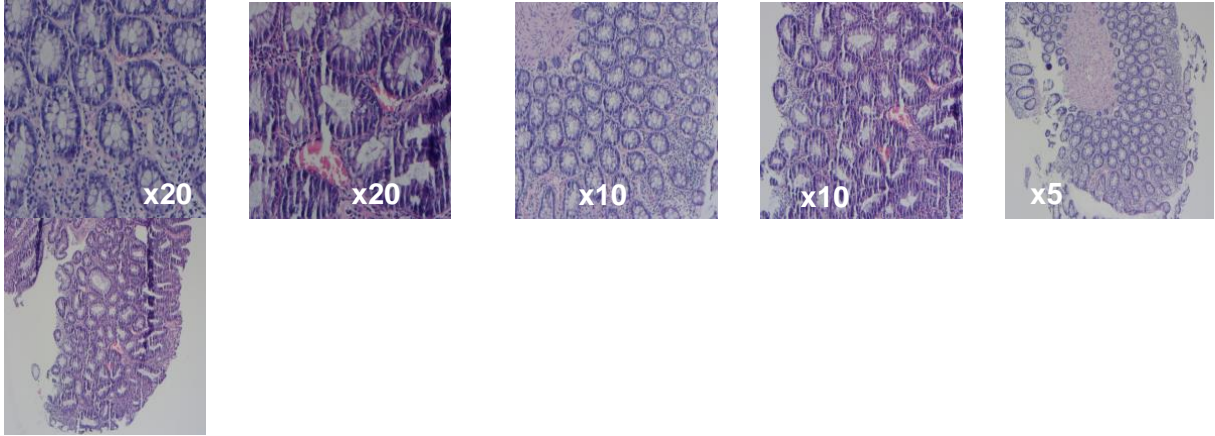
### **Kolonoskopi Video ve Görüntülerinin Elde Edilmesi**

Bu işlem için Kayseri Şehir Hastanesi (KŞH) Gastroenteroloji Kliniği’nde bulunan Fujinon marka VP-3500HD İşlemcisi ve 300 W Xenon lambalı XL-4450 ışık kaynağı olan yüksek çözünürlüklü (high definton, HD) kolonoskopi sistemi kullanılmıştır. Bu sistemin video çözünürlüğü 1920x1080 pikseldir. Bu aşamada araştırmacılarımızdan Doç. Dr. Serkan Doğan görev almıştır. Kolonoskopi işlemi esnasında hekimin görsel analizi ile belirleyeceği polipten görüntüler ve videolar kayıt altına alınmıştır. Ayrıca, polipli bölgeden ve karşılaştırmak için polip yanı normal kolon mukozasından biyopsi örneği alınmıştır. Yukarıda görüntü ve video sayılarına dair durum paylaşılmıştır.

### **Histopatoloji Görüntülerinin Elde Edilmesi**

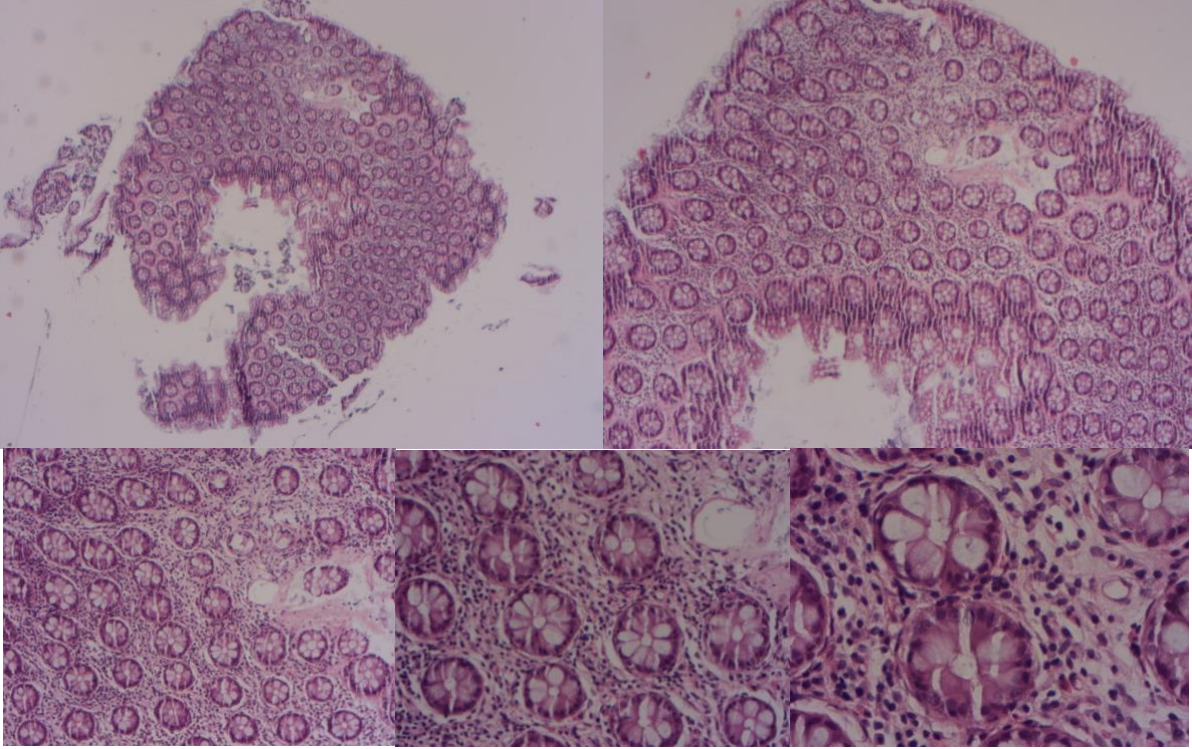
Histopatolojik analizler kapsamında Kayseri Şehir Hastanesi (KŞH) Patoloji Kliniği’nde rutin olarak yapılan hemotoksilen-eozin (H&E) boyamanın yanı sıra immunohistokimyasal analizler yapılmıştır. %10’luk formol solüsyonunda fikse edilen biyolojik örnekler parafinle bloklanarak mikroskopik kesitler elde edilmiştir. H&E ile boyanan kesitler epitelyal hücre kaybı, kript absesi,

goblet hücre hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından ışık mikroskopisi ile değerlendirilmiştir. Preparatlar Nikon Eclipse NI ışık mikroskobu ile incelenmiş Nikon DS-Fi2 ile fotoğraflanmıştır. İmmünohistokimyasal analizler için Ventana Benchmark XT immünohistokimya cihazı (Arizona, USA) kullanılmıştır. Bu süreçte uzman patolog Dr. Ebru Akay görev almıştır. Alınan örnekler standart histopatolojik analize tabi tutularak incelenmiş, farklı büyütme (x2,5, x5, x10, x20 ve x40) seviyelerinde histopatolojik görüntüler elde edilmiştir. KŞH Patoloji Kliniği'nden bir hastanın sigmoid kolonundan alınmış olan tübüler adenom (neoplastik) polip sınıfından bir polip dokusu örneği ve aynı polipin yanından alınan normal kolon dokusu örneğinin farklı büyütmelerde elde edilen görüntüleri Şekil 8'de görülmektedir. Tübüler adenom polip sınıfına (yani kansere dönüşme riski taşıyan bir polip sınıfına) ait polip dokusu ve normal kolon dokusu arasındaki farklılıklar da gözle görülür bir şekilde belli olmaktadır. Ayrıca, nonneoplastik bir dokudan farklı büyütme seviyelerinde alınmış mikroskop görüntüleri Şekil 9'da görülmektedir.



Şekil 8. Sırasıyla tübüler adenom polip ve aynı polipin yanından alınan normal doku örneğine ait farklı büyütmelerde elde edilen histopatoloji görüntüleri.





Şekil 9. Nonneoplastik bir dokudan sırasıyla sol üst x2,5, sağ üst x5, sol alt x10, orta alt x20 ve sağ alt x40 büyütme seviyelerinde alınmış mikroskop görüntüleri.

### Veri Toplama ve Veri Tabanı Oluşturma

İşlem esnasında alınan videolar/görüntüler, kolonoskopi raporları, histopatoloji görüntüleri ve patoloji raporları hem harici bir diskte hem de tüm araştırma grubunun kullanacağı/ulaşabileceği bulutta saklanmıştır. Hastanın kimlik bilgileri gizlenecek şekilde cinsiyet, yaş, tanı detayları, patoloji sonucu, kolonoskopi görüntülerinin dosya isimleri bilgiler hazırladığımız veri tabanına kaydedilmiştir. Takip eden tüm analizler bu veri tabanı kullanılarak organize edilmiştir. İlk olarak alınan video kayıtlarından görüntüler çıkarılmış, kullanılmaya uygun olan ve olmayan olarak ayrılmış ve kullanılmaya uygun olanlar polip tiplerine, alt tiplerine ve İHK raporu sonucunda elde edilen antijen-antikor bağlanma oranlarına göre etiketlenmiştir. Projenin birinci ve ikinci basamaklarının birleştiği kısım elde edilen görüntülerin işlenmesi ve yapay zekâ destekli öğrenme sistemini oluşturma kısmıdır. Bu aşamada toplanan histolojik görüntüler ve kolonoskopi videolarından elde edilen görüntüler üzerinde, hastaların klinik seyrini öngörmeye etkili bir araç olan makine öğrenmesi ve derin öğrenme yaklaşımları araştırılmıştır.

### **3.2 Kolonoskopi Görüntüleri Üzerinde Gerçekleştirilen Makine Öğrenmesi Çalışmaları**

Tüm hastalardan elde edilen 1412 adet kolonoskopi çerçevesi yerine klinik olarak ayırt edilmesi anlamlı olan iki alt tipe odaklanılmıştır. Bu alt tipler nonneoplastik grubuna ait olan hiperplastik polipler ve neoplastik grubuna ait olan tübüler adenom poliplerdir. Görüntü kalitesi yüksek ve daha net olan poliplerden birer çerçeve seçilerek toplam 59 hasta üzerinden özellik çıkarma, azaltma ve sınıflandırma işlemleri yapılmıştır. İlk olarak seçilen görüntülere önışleme aşamasında kontrast iyileştirme için dehazing algoritması uygulanmıştır. Kolonoskopi görüntülerinden polipin tipini sınıflandırma aşamasında, görüntülerdeki polipe farklı odaklanma durumlarının sınıflandırma başarısına etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla her bir polip için dört farklı veri seti hazırlanmıştır. Birinci veri seti herhangi bir işlem uygulanmamış orijinal kolonoskopi görüntüsüdür. İkinci veri seti ise herhangi bir normal kolon mukozası olmadan olabildiğince polipe odaklanmış şekilde kırılmış polip görüntüleridir. Üçüncü veri seti kırılmış her polipin boyutuna göre %40 oranında normal kolon mukozası eklenmiş halidir, yani standart şekilde mukoza eklenmiştir. Dördüncü veri seti ise bu üç veri setinden elde edilen görüntülerde polipin yerinin manuel olarak çizilmesi ile ground truth elde edildiği halidir. Bu son veri seti, poliplerin şekil özniteliklerini çıkarmak için elde edilmiştir (Şekil 10).



Şekil 10. Şekil özniteliklerinin (regionprops) çıkarılması için manuel olarak oluşturulan ground truth veri seti.

Öznitelik çıkarma işleminde 8 farklı yöntem uygulanmıştır. Tablo 1’de özniteliklerin ait olduğu kategori ve elde edilen öznitelik sayısı ifade edilmiştir. Bu yöntemler sırasıyla Kenar/İç Piksel Sınıflandırması (Border/Interior Pixel Classification, BIC) 128 öznitelik, Eşik Komşuluk İstatistikleri (Threshold Adjacency Statistics, TAS) 162 öznitelik, Yerel İkili Model (Local Binary Part, LBP) 352 öznitelik, \*Birinci Derece Ölçüler (First Order Measures, FOM) 8 öznitelik gri seviyedeki görüntüden, 24 öznitelik RGB renk uzayından olmak üzere toplam 32 öznitelik, Zernike 72 öznitelik, \*\*Haralick 13 öznitelik, Yerel Renk Histogramı (Global Color Histogram,

GCH) 30 öznitelik, \*\*\*Regionprops 12 öznitelik olmak üzere toplam 801 adet öznitelik her çerçeve için çıkarılmıştır.

Tablo 1. Çıkarılan özniteliklere ait yöntem, kategori ve öznitelik sayısı.

Yöntem	Kategori	Öznitelik#
BIC	Renk	128
GCH	Renk	30
Regionprops	Şekil	12
Zernike	Şekil	72
FOM	Doku	32
Haralick	Doku	13
TAS	Doku	162
LBP	Doku	352

\*Birinci Derece Ölçüler: 1 - Ortalama | 2 - Mod | 3 - Varyasyon | 4 - Standart sapma | 5 - Dağılım | 6 - Nüfus örneklem standart sapması | 7 - Enerji | 8 - Entropi

\*\*Haralick Ölçüler: Açısal Saniye Moment | Kontrast | korelasyon | Kareler Toplamı: Varyans | Ters Fark Momenti | Toplam Ortalama | Toplam Varyans | Toplam Entropi | entropi | Fark Varyansı | Fark Entropisi | Korelasyonun Bilgi Ölçüsü 1 | Korelasyonun Bilgi Ölçüsü 2

\*\*\*Regionprops Şekil Ölçümleri: Alan, Euler Sayısı, Küçük Eksen Uzunluğu, Kapsam, Yönlendirme, Çevre, Dışbükey Alan, Dolu Alan, Katılık, Dairesellik, Dış Merkezlilik, Eşdeğer Çap, Ana Eksen Uzunluğu

Regionprops şekil özellikleri sadece veri seti 4'ten yani ground truth görüntülerinden elde edilmiştir. Diğer özellikler üç veri setinin önışleme uygulanmadan önceki ve sonraki hallerine uygulanmış ve hepsi sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma işlemi için Logistic Regression, Random Forest, naive Bayes, Decision Tree, k-NN, SVM sınıflandırıcıları ayrı ayrı ve hard voting ensemble yöntemi kullanılarak sonuçlar elde edilmiştir.

### **Kolonoskopi Görüntülerinden Elde Edilen Özniteliklerin Hiperplastik ve Tübüler Grupları Ayırt Etmedeki Performansı**

Klinik çalışmalarda, çeşitli teşhis yöntemlerinden ve laboratuvar testlerinin sonuçlarından yararlanılarak hasta ve sağlıklı bireylerin ayrımının yapılması amaçlanır. Bu durumda bir testin, hasta bireyleri sağlıklılardan ne kadar doğrulukla ayırt edebildiğinin bilinmesi çok önemlidir. Tıbbi karar verme sürecinde, testin ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla kullanılan yöntemlerden biri de ROC (Receiver Operating Characteristic, alıcı işlem karakteristikleri) analizi yöntemidir. Bu rapor döneminde kolonoskopi görüntülerinden elde edilen özniteliklerin hiperplastik ve tübüler grupları ayırt etme sürecinde nasıl bir performans gösterebildiği araştırılmıştır. Öznitelik çıkarma işleminden sonra elde edilen özniteliklerden en yüksek başarı gösteren veri setine

ROC analizi yöntemi uygulanmıştır. Bu veri seti orijinal görüntüleri ön işleme uygulanmış veri seti olmakla beraber, en iyi sonuç veren yöntem de LBP öznitelikleri olmuştur. LBP özniteliklerinin içinden, hiperplastik ve tübüler gruplarını ayırt etmede en güçlü ilişkiye sahip olan en iyi 10 özniteliği seçip bu özniteliklerin biyobelirteç olma potansiyeli araştırılmıştır. En iyi 10 özniteliği seçmek için ki-kare istatistiksel testi kullanılmıştır.

### **Derin Öğrenme Yaklaşımları ile Görüntü Sınıflandırılması**

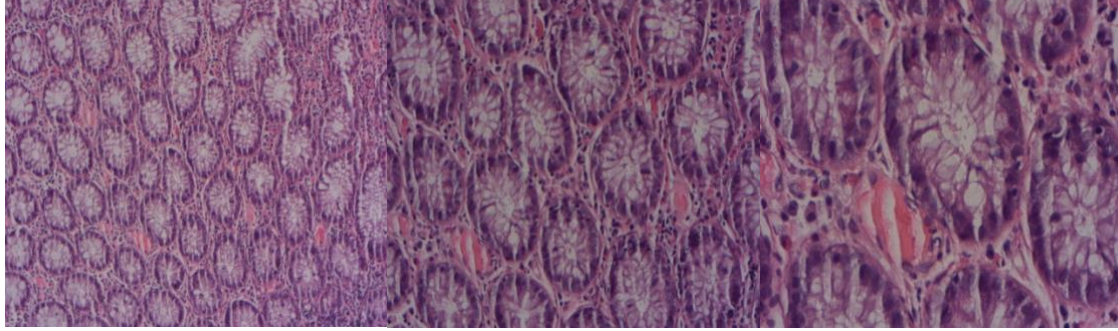
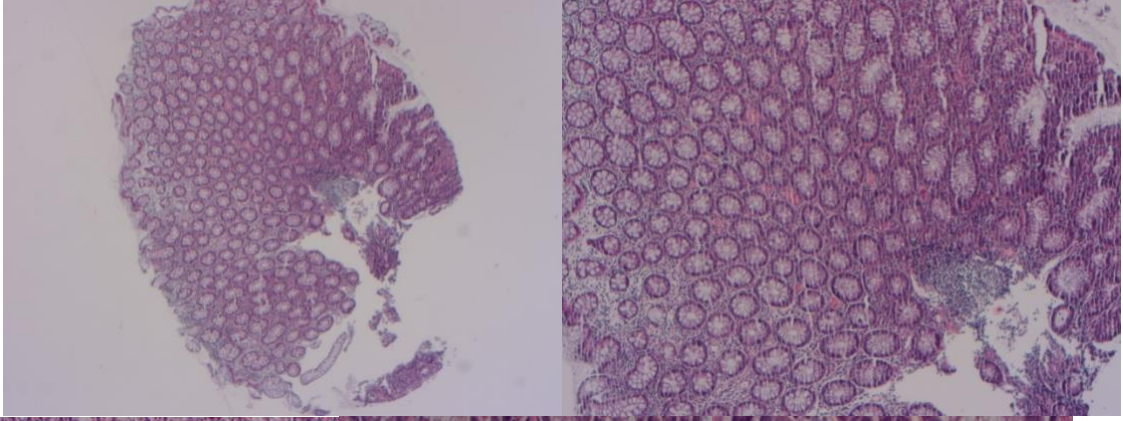
Derin öğrenme yaklaşımı girdi olarak görüntüleri alması ve amaca uygun önceden eğitilmiş modeller üzerinde testler yapılması ile başlar. Makine öğrenmesinde görüntülerden öznitelikler çıkarmak ve bu öznitelikleri kullanarak modeli eğitime işlemi genellikle yapılmaktadır. Ayrıca, çok yüksek piksel sayısında olmamak şartıyla görüntüleri doğrudan kullanarak da makine öğrenmesi yaklaşımlarıyla model eğitmek mümkündür. Derin öğrenme yaklaşımında model eğitime işlemi yerel filtreler, ara basamaklar ve çok katmanlı yapay sinir ağları kullanılarak yapılmaktadır. Özellikle derin öğrenme algoritmalarında veri seti ne kadar büyük ve çeşitli olursa aynı oranda öğrenme de başarılı olacaktır. Veri setinin yeterli olmadığı durumlarda veri artırma/güçlendirme yöntemleri kullanılabilir. Böylece aynı görüntüden farklı açılarda, farklı renk tonlarında ve farklı gürültülerde veriler elde edilebilir. Aslında bu işlemler sırasındaki temel amaç, problemimizin gerçek dünyadaki örneklerin çeşitliliğine ne kadar yakın olduğudur. Orijinal kolonoskopi görüntü seti (kolonoskopi veri seti 1) ve kırılmış polip (kolonoskopi veri seti 4) setinin üzerinde farklı performans metrikleri kullanılarak elde edilen ikili (neoplastik-nonneoplastik) ve çoklu (Tübüler, Villöz, Tübülovillöz - Hiperplastik, İnflamatuar, Hamartomatöz) sınıflandırma gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada ResNet-18, ResNet-50, AlexNet ve GoogleNet mimarileri orijinal kolonoskopi görüntüleri üzerinde transfer öğrenme yaklaşımı kullanılarak denenmiştir. Kırılmış polip görüntülerinde ResNet-18 ve AlexNet mimarileri transfer öğrenme yaklaşımı kullanılarak denenmiştir.

### **3.3 Histopatoloji Görüntüleri Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar**

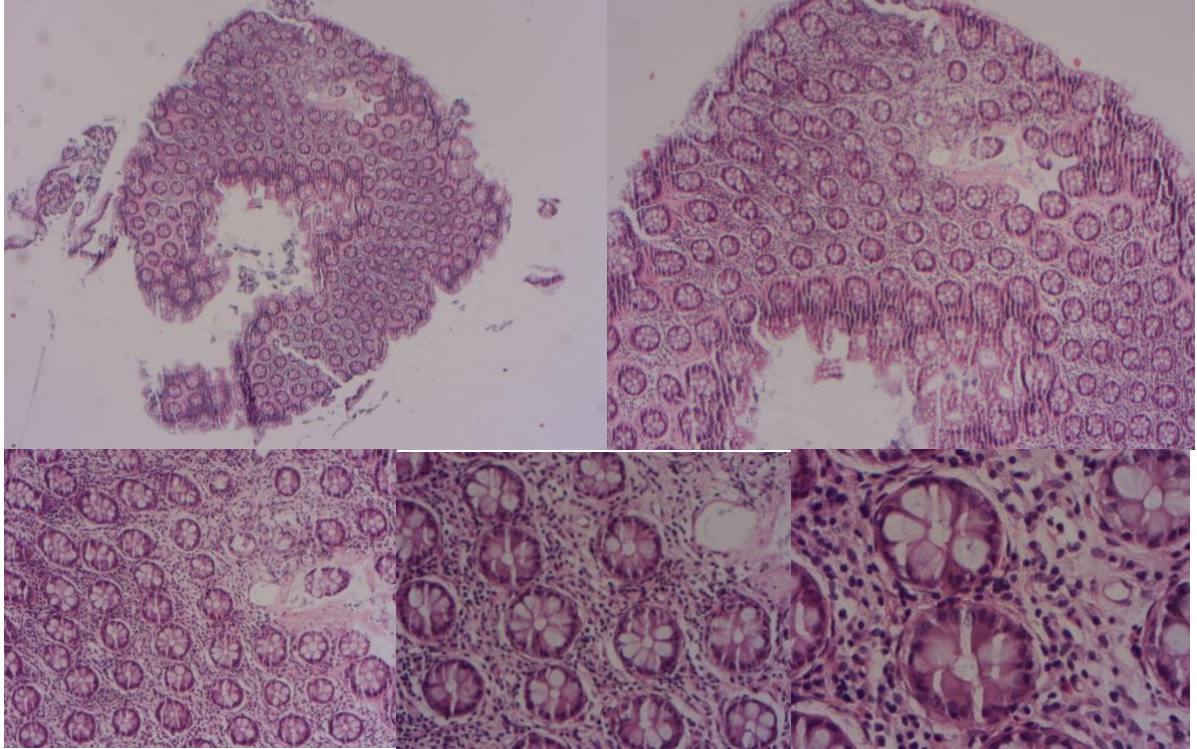
#### **Veri Setinin Oluşturulması**

Histopatoloji veri setinde toplamda 82 hastanın patoloji görüntüleri bulunmaktadır. Bu patoloji görüntüleri polip dokusu ve polip yanı normal dokudan elde edilmiştir. Bazı hastalarda birden çok polip dokusu bulunmaktadır. Her doku örneği, 5 farklı büyütme seviyesi ile mikroskop altında incelenmektedir. Şekil 11 ve 12'den de görülebileceği gibi, büyütme ayarları dokuya ne kadar yakından baktığımızı gösterir. Büyütme seviyeleri: x2.5, x5, x10, x20, x40. Tablo 2, tanı, neoplazma durumu için numune ve hasta sayısını göstermektedir. Şekil 13 ise farklı tanıları için hasta (sol) ve örnek sayısını (sağ) grafiklerle göstermektedir.





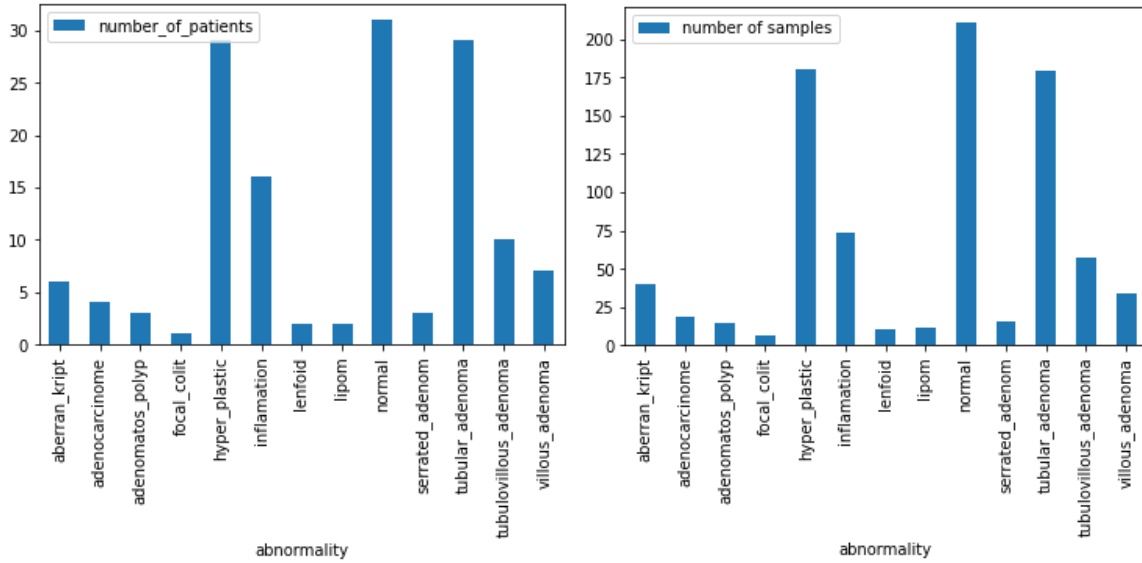
Şekil 11. Bir neoplastik dokunun farklı büyütme seviyelerine ait histopatoloji görüntüleri (sırasıyla x2,5, x5, x10 ve x20).



Şekil 12. Neoplastik olmayan bir dokunun farklı büyütme seviyelerine ait histopatoloji görüntüleri (sırasıyla x2,5, x5, x10 ve x20).

Tablo 2. Farklı tanıları için numune ve hasta sayısı.

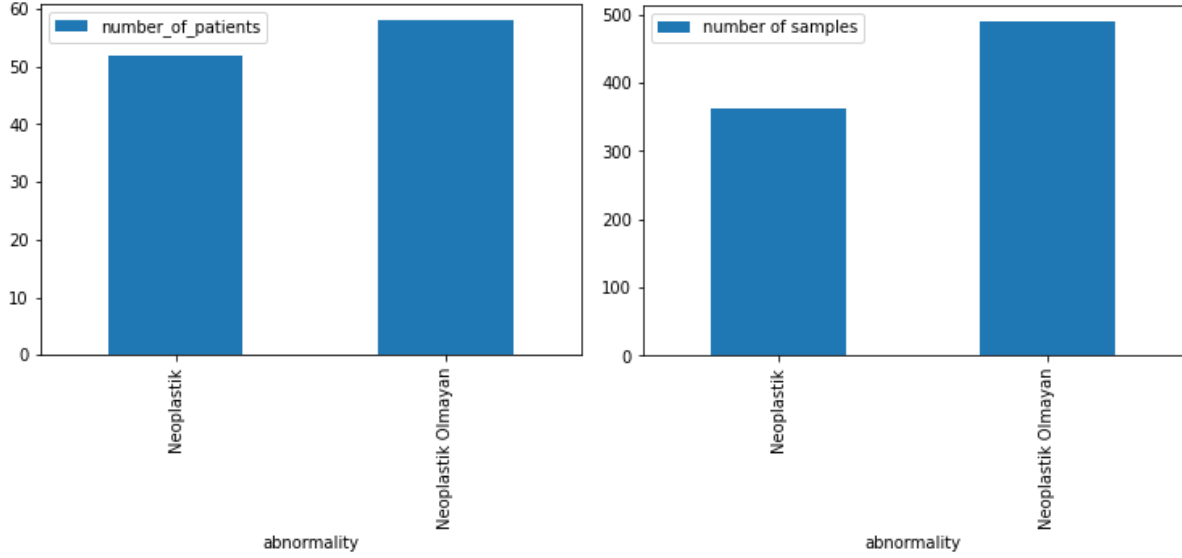
Vaka	Neoplazm Durumu	Görüntü Sayısı	Hasta Sayısı
Aberran Kript	Neoplazm	40	6
Adenokarsinom	Neoplazm	19	4
Adenomatöz Polip	Neoplazm	14	5
Fokal Kolit	Neoplazm	6	1
Hiperplastik Polip	Neoplazm Olmayan	181	29
İnflamasyon	Neoplazm Olmayan	74	16
Lenfoid	Neoplazm Olmayan	10	2
Lipom	Neoplazm Olmayan	11	2
Normal	Neoplazm Olmayan	211	31
Tırtıklı Adenom	Neoplazm	15	3
Tübüler Adenom	Neoplazm	180	29
Tubulovillöz Adenom	Neoplazm	57	10
Villöz Adenom	Neoplazm	34	7



Şekil 13. Farklı tanıları için hasta (sol) ve görüntü sayısı (sağ) grafikleri.

İki ana polip sınıfı/kategorisi bulunmaktadır bunlar: neoplastik ve neoplastik olmayan. Neoplastik polipler kansere dönüşebilirken neoplastik olmayan poliplerin dönüşmesi beklenmez. Bu nedenle kolonoskopi işlemi sırasında neoplastik poliplerin çıkarılması şiddetle tavsiye edilir. Ayrıca hiperplastik polipler normal bir dokuya göreceli olarak daha yakın değerlendirilmektedir. Bu nedenler hiperplastik polipleri neoplastik poliplerden ayırt etmek ve adenomatöz polipleri saptamak hayati önem taşımaktadır. Bu bilgilerin ışığında deneyleri üzerinde yapmak için üç farklı veri seti oluşturulmuştur. Veri seti 1 (VS1) içerisinde neoplastik ve neoplastik olmayan iki sınıfı bulundurmaktadır (Şekil 14). Neoplastik olmayan sınıfta

sıralanan tanıya sahip olan örnekler bulunmaktadır; normal, hiperplastik ve iltihaplı doku. Neoplastik sınıfta ise villöz adenom, tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve kanserli doku örneklerinden oluşmaktadır.



Şekil 14. Neoplastik olan ve olmayan hasta (sol) ve görüntü (sağ) sayısı.

Ayrıca, ikinci veri seti (VS2) iki sınıftan gelen örneklerden oluşmaktadır; neoplastik, hiperplastik. Şekil 15 neoplastik, normal ve hiperplastik içerisindeki hasta (sol) ve örnek (sağ) sayısını bar grafikte göstermektedir.

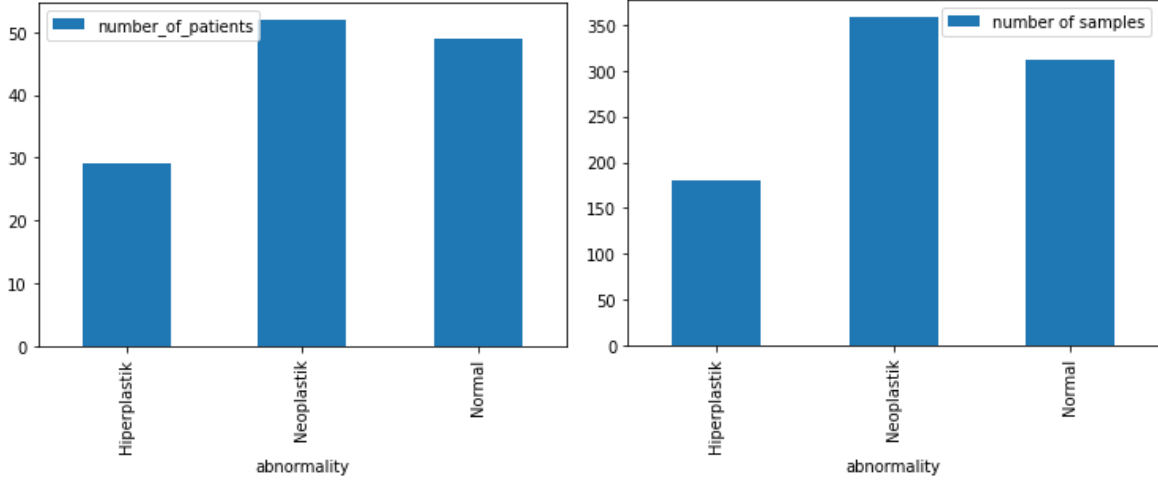
Üçüncü bir veri seti (VS3) kullanılarak ise farklı büyütme ayarlarının, sınıflandırma üzerindeki etkisinin gözlemlenmesi hedeflenmiştir. Bu veri setinde her bir büyütme ayarı ayrı bir şekilde neoplastik ve neoplastik olmayan dokuları içermektedir. Bu veri setinde alt kümeler bulunmaktadır; örneğin x2,5 büyütme oranı için sadece x2,5 büyütme oranına sahip neoplastik ve neoplastik olmayan dokuların bulunduğu bir alt veri seti oluşturulup, eğitim ve testler bu alt veri setinde gerçekleştirilmiştir. VS3 içinde bulunan alt veri setleri: ayrı ayrı x2,5, x5, x10, x20 ve x40 büyütme oranlarına sahip görüntülerden oluşmuştur. Tablo 3'te her bir büyütme oranı için bulunan toplam görüntü sayısı verilmiştir.

Tablo 3. Büyütme setleri ve setlere ait görüntülerin dağılımı.

Neoplastik /Büyütme Oranı Seti	x2,5	x5	x10	x20	x40
Neoplastik	81	84	83	82	38
Neoplastik Olmayan	103	105	110	109	66

Projenin ilk senesinde deneyleri ilk olarak VS1 üzerinde yapmaya karar verilmiştir. Bunun sebebi ise sınıflandırmanın iki adımda yapılması planlanmaktadır. Bunun için, algoritma ilk

olarak gelen görüntünün neoplastik olup olmadığına karar verecektir, sonrasında ise neoplastik ise hangi sınıfa ait değilse hangi sınıfa ait olduğuna karar verecektir.



Şekil 15. Neoplastik, hiperplastik ve normal hasta (sol) ve görüntü (sağ) sayısı.

Çalışmalar sırasında toplamda 671 histopatoloji görüntüsü (HPG) kullanılmıştır. Kullanılan görüntülerin 359'u adenomatöz poliplere, 312'si ise adenomatöz olmayan dokular olarak kategorize edilen hiperplastik polipler, normal doku ve kronik inflamasyona aittir. Tablo 4'te hasta ve örnek sayılarının detayları sunulmuştur.

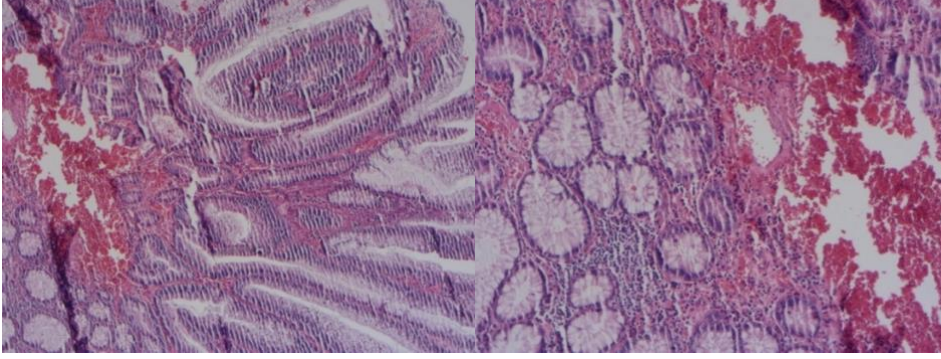
Tablo 4. Adenomatöz, hiperplastik ve normal dokular için örnek ve hasta sayısı.

Sınıf	Görüntü Sayısı	Hasta Sayısı
Adenomatöz	359	52
Hiperplastik	181	29
Normal/Kronik İnflamasyon	131	30

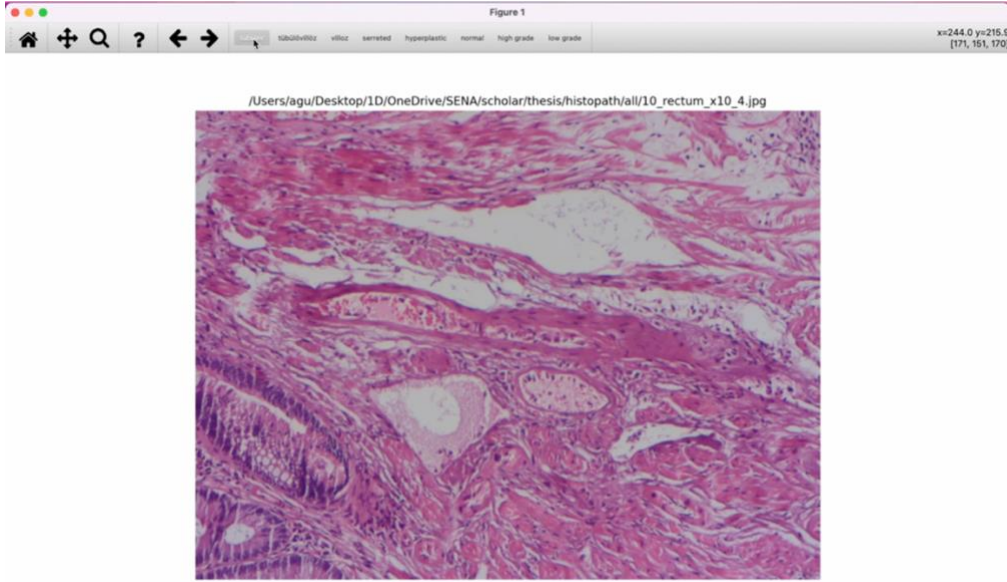
Veri setinde histopatoloji görüntülerinin her biri için, histopatoloji görüntüsünün belirli bir oranına yakınlaştıran farklı büyütme seviyeleri bulunmaktadır. Öte yandan bir histopatoloji görüntüsü birden fazla sınıftan örnekler içerebilmektedir. Örneğin, bir adenomatöz histopatoloji görüntüsü, normal hücre yapısını veya adenomatöz hücre yapısının farklı alt tiplerini içerebilmektedir. Şekil 16(a), adenomatöz bir örneğin x5 büyütmesini göstermektedir, ancak Şekil 16(b)'ye bakıldığında aynı görüntünün x10 büyütmesinin aynı örneğin normal hücre yapısına yakınlaştığı görülmektedir. Bunlara bağlı olarak, veri setinin doğru etiketlenmesi için, uzman patolog olan araştırmacının (Uzm. Dr. Ebru Akay) tüm görüntüler üzerinde çalışabilmesine imkân sağlayan herhangi bir bilgisayarda çalıştırılabilir bir etiketleme programı yazılmıştır, Şekil 17 geliştirilen programın ekran görüntüsünü göstermektedir. Bu program yardımıyla hekimin, veri setindeki görüntüleri tek tek görüp, dilerse yakınlaşarak detaylı inceleme sonucunda bir alt tip kararı vermesi sağlanmaktadır. Hekimin kararı arkada çalışan



veri tabanına kaydedilmektedir. Belirli zaman aralıklarında çalışılıp, çalışmaya ara verildiğinde de kaldığı yerden başlanabilecek bir yapıda program tasarlanmıştır.



Şekil 16. (a) Solda, adenomatöz örneğin x5 büyütmesi, sağda (b) aynı görüntünün x10 büyütmesi, aynı örneğin normal hücre yapısına yakınlaştırılmış hali.



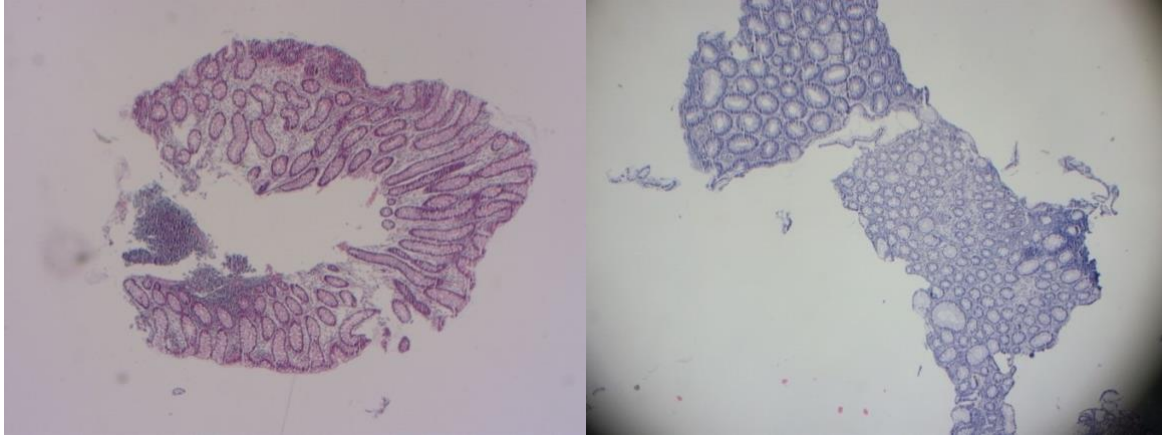
Şekil 17. Çalıştırılabilir etiketleme programının ekran görüntüsü.

Bu alandaki ilk çalışmamızda iki ana polip sınıfı/kategorisi bulunmaktadır. Burada bunlar adenomatöz ve adenomatöz olmayan olarak isimlendirilmiştir. Adenomatöz polipler kansere dönüşebilirken adenomatöz olmayan poliplerin kansere dönüşmesi beklenmez. Bu nedenle kolonoskopi işlemi sırasında adenomatöz poliplerin çıkarılması şiddetle tavsiye edilir. Ayrıca hiperplastik polipler normal bir dokuya göreceli olarak daha yakın değerlendirilmektedir. Bu nedenle hiperplastik polipleri adenomatöz poliplerden ayırt etmek ve adenomatöz polipleri saptamak hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle bu dönem yapılan çalışmalarda adenomatöz polipleri adenomatöz olmayan dokulardan ayırt etmeye odaklanılmıştır. Ayrıca, histopatolojik görüntülerde renk varyasyonları olduğu için veri seti üzerinde boya normalizasyon tekniklerini

kullanarak deneyler yapılmıştır ve farklı normalizasyon tekniklerini temel alan modeller kullanılarak karşılaştırılmıştır.

### **Boya Normalizasyonu**

Derin CNN algoritmaları, bir veriyi yüksek hassasiyetle öğrenmek için büyük bir kapasiteye sahiptir. Ancak bu hassasiyet, modeli görülmemiş veriler için de genelleme yapmaya zorlar. Ayrıca, eğitim ve test verilerinde bir alan kayması varsa, modelin gerçek dünya senaryoları için sağlam ve güvenilir olması beklenmektedir. Etki alanı kaydırma sorunu, farklı slaytlar arasında yaygın olarak karşılaşılan bir sorundur. Bu farklılık, farklı boyama protokollerinin, slayt hazırlamanın veya tıp merkezinin vb. bir sonucu olabilir (Stacke et al., 2021). Örneğin, Şekil 18'de veri tabanımızdan iki farklı görüntü arasındaki renk yoğunluğu farklılaşması görülebilmektedir.



Şekil 18. Veri tabanından iki farklı HPG arasındaki renk yoğunluğu farklılaşması.

Yukarıda verilen nedenlere bağlı olarak derin CNN algoritmalarının etki alanı kaydırma sorununa karşı daha dayanıklı olmasını sağlanmalıdır. Bu sorunu çözmek için araştırmacılar tarafından farklı boya normalizasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde bazı boya normalizasyon teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar; Vahandane, Macenko, Reinhard, Stain-GAN, Stain-Net olarak sıralanabilir. Vahandane, Macenko ve Reinhard yöntemleri daha geleneksel teknikler iken, Stain-GAN ve Stain-Net modelleri Generative Adversarial Network (GAN) yapılarına dayalıdır (Kang ., 2021; Macenko Reinhard ., 2001; .; Vahandane ., 2016).

### **İkili ve Çoklu Sınıflandırma**

Deneylere başlamak için VS1 kullanılarak, eğitim, doğrulama ve test kümeleri oluşturulmuştur. Ancak bu kümeleri oluştururken önemli bir husus bulunmaktadır; Her hastanın neoplastik ve

neoplastik olmayan sınıflara ait yaklaşık 10 farklı HI'si olduğundan, eğitim, doğrulama ve test kümeleri hasta bazlı örneklerden oluşturulmuştur. Bu şu anlama gelmektedir: Bir hastadan alınan tüm görüntüler, eğitime veya doğrulama veya test setlerine aittir. Bu şekilde sınıflandırma algoritmalarının aynı dokuyu farklı kümelerde görmemesini amaçlanmaktadır. Eğitim, doğrulama ve test kümeleri, sırasıyla %70, %15, %15 oranlarına sahiptir. Bu kümelerde bulunan VS1 için toplam hasta ve görüntü sayısı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Veri Seti 1'e ait kümeler için görüntü ve hasta sayısı.

Küme	Görüntü Sayısı	Hasta Sayısı
Eğitim	607	54
Doğrulama	148	13
Test	97	10

Bir sonraki adımda, farklı modelleri keşfetmek ve bir temel oluşturmak için bazı geleneksel CNN algoritmaları ve son teknoloji modeller kullanılmıştır. Andrew NG ve derin öğrenme alanındaki diğer öncüler tarafından belirtildiği gibi, önce çeşitli modelleri keşfetmek, ardından en iyi performansı gösteren yöntemlere bakıcılık yapmak üzere bir plan yapılmıştır. Bakıcılık yapılmasından kasıt ise, daha iyi performans elde etmek için en iyi performans gösteren yöntemlerde optimizasyon ve regularizasyon yapmak anlamına gelmektedir. Temel oluşturmak için kullanılan çeşitli geleneksel derin CNN sınıflandırıcıları ResNet, InceptionResNet, Inception, AlexNet, SqueezeNet, EfficientNet ve NasNet'dir.

### Görüntü Transformatörleri

Çalışma sırasında kullanılan transformatör yapıları: Görüntü Transformatörleri, Kompakt evrişimli ViT'ler (CCT) ve kaydırılmış pencere (SWIN) transformatörleridir. Görüntü transformatörlerinin bazı dezavantajlarının vardır, bunlar; görüntüyü pencerelere bölerken bilginin kaybolması ve fazla veriye ihtiyaç duymasıdır. Bu problemlerin üstesinden gelmek için farklı tipte ViT'ler geliştirilmiştir. Bizim veri setimizde sınırlı sayıda görüntü bulunması ve patoloji görüntülerinde birden fazla hücre ve bağlı bileşenlerin bulunmasından dolayı diğer ViT yapıları da kullanılmıştır. SWIN transformatörleri, pencere yaması sırasında bilgi kaybı sorununun üstesinden gelir. ViT, bir görüntüyü komşu yamalara ayırdığından, komşu yamalar arasındaki bazı bilgiler kaybolabilir. Bu sorunu aşmak için SWIN transformatörleri geliştirilmiştir. SWIN transformatörü, temsilleri kaydırılmış pencerelerle hesaplanan hiyerarşik bir transformatördür. Kaydırılan pencere şeması, kendi kendine dikkat (self-attention)



hesaplamasını örtüşmeyen yerel pencerelerle sınırlandırarak daha fazla verimlilik sağlarken, aynı zamanda çapraz pencere bağlantılarına da izin verir.

ViT mimarileri dışında, tüm ağlar eğitim ve doğrulama setleriyle ince ayarlanmıştır (fine tuning). Eğitim için eğitim veri seti ve doğrulama veri seti kullanılmıştır. Modellerin performanslarının değerlendirilmesi için ise test kümesi kullanılmıştır. Eğitim sırasında CNN algoritmaları için kullanılan epoch sayısı 100'dür. Her bir epoch için batch sayısı 16 olarak ayarlanmıştır. Deneyler sırasında veri büyütme yapılmıştır. Kullanılan veri büyütme yöntemleri: rastgele döndürme, rastgele translation, rastgele yakınlaşma, rastgele çevirmedir. Regülerizasyon yöntemi olarak ise bırakma yöntemi (drop out) kullanılmıştır. Optimizasyon yöntemi olarak SGD kullanılmıştır. Aşırı öğrenme durumunu engellemek için bir başka yöntem olarak ise etiket yumuşatma (label smoothing) kullanılmıştır. Transformatörlerin mimarileri için ise, veri artırımı yöntemi kullanılmıştır. Transformatörlerin epoch sayısı 250 olarak ayarlanmıştır. Her bir epoch için batch sayısı 16'dır. Transformatörlerin encoder yapısının sonunda bulunan MLP içinde bırakma (drop out) yöntemi kullanılarak aşırı öğrenme engellenmeye çalışılmıştır. Transformatörlerin mimarilerinde optimizasyon algoritması olarak Adam kullanılmıştır.

### **ConvNeXt Mimarisi**

Bu çalışmada yeni bir derin öğrenme yöntemi önerilmiştir. Bu yeni yöntem, yakın zamanda önerilen ConvNeXt mimarisi varyantlarını toplu öğrenme (ensemble learning) yöntemini kullanarak adenomatöz polipleri diğer dokulardan ayırt etmektedir. Önerilen yöntem literatürde sıkça kullanılan temel derin CNN yöntemleri ile kapsamlı bir şekilde karşılaştırılmıştır. Buna ek olarak, önerilen yöntemin genelleme kabiliyetini test etmek için, EBHI ve UniToPatho olmak üzere halka açık iki veri seti kullanılmıştır. UniToPatho veritabanı, 292 görüntüden çıkarılan 9536 hematoksilin&eoizin (H&E) boyalı yamalar içermektedir, görüntülerin her biri x20 büyütme sahiptir. Ayrıca, görüntüler normal doku, hiperplastik polip, tübüler adenom ve tübülo-villöz adenom (Barbano vd., 2021) sınıflara aittir. EBHI veri seti, normal, düşük dereceli ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazm ve adenokarsinom kategorilerine sahip 5532 görüntüden oluşmaktadır. x40, x100, x200 ve x400 olmak üzere dört büyütme ait görüntüler EBHI veri setinde yer almaktadır (Hu vd., 2022).

Ayrıca, önerilen modelin açıklanabilirliğini sağlamak için Grad-CAM yöntemi kullanılmıştır. Grad-CAM metodu modelin dikkat haritasını adenomatöz ve adenomatöz olmayan görüntüler için incelemektedir. Grad-CAM çıktıları, bir görüntünün neden adenomatöz veya adenomatöz olmayan olarak sınıflandırıldığını açıklayarak patoloğa rehberlik edebilme potansiyeline sahiptir.



Deneyler sırasında veri seti üzerine farklı normalizasyon algoritmaları uygulanarak farklı görüntü kümeleri oluşturulmuştur. Her bir veri seti için eğitim, doğrulama ve test kümeleri oluşturulmuştur. Ancak bu kümeleri oluştururken önemli bir husus bulunmaktadır; her hastanın adenomatöz ve adenomatöz olmayan sınıflara ait yaklaşık 10 farklı görüntüsü olduğundan, eğitim, doğrulama ve test kümeleri hasta bazlı örneklerden oluşturulmuştur. Bu şu anlama gelmektedir: Bir hastadan alınan tüm görüntüler, eğitime veya doğrulama veya test setlerine aittir. Bu şekilde sınıflandırma algoritmalarının aynı dokuyu farklı kümelere görmemesi amaçlanmaktadır. Eğitim, doğrulama ve test kümeleri, sırasıyla %70, %15, %15 oranlarına sahiptir. Bu kümelere bulunan toplam hasta ve görüntü sayısı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Deneylerde kullanılan veri kümesindeki görüntü ve hasta sayısı.

Küme	Görüntü Sayısı	Hasta Sayısı
Eğitim	409	56
Doğrulama	148	17
Test	114	11

Önerilen yöntemin performansı, yaygın olarak kullanılan önceden eğitilmiş derin CNN yöntemleri ve dikkat temelli yöntemle karşılaştırılmıştır. Bu ablasyon testleri için şu derin CNN yapıları kullanılmıştır: Inception-v3, ResNet-v2-50, ResNet-v2-101, InceptionResNet-v2, ViT, EfficientNet-v2-s, ConvNeXt-Large, ConvNeXt-Base, ConvNeXt-Small ve ConvNeXt-Tiny. Bu derin modellerinin ağırlıkları ImageNet veri setinde önceden eğitilmiştir (pre-trained) ve histopatoloji veri setinde ince ayarlanmıştır (fine-tuned). İnce ayarlama yapılmasının nedeni; derin CNN modelleri sıfırdan oluşturmak çok büyük miktarda veri gerektirmektedir ve bu modeller doğal görüntüler üzerinde önceden eğitilmiştir. Tüm deneyler, 52 GB RAM ve NVIDIA Tesla K80, NVIDIA Tesla T4 ve NVIDIA Tesla P100 GPU hızlandırıcıları ile Google Colab Platformu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Önerilen deneylerin uygulaması Python v3.7.13 ile TensorFlow v2.8.0 frameworkü ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ağ parametreleri, aktivasyonlar, epok sayıları ve öğrenme oranları ile ilgili diğer detaylar Tablo 7 ve 8'de verilmiştir.

Tablo 7. Deneylerde kullanılan parametreler.

Parameters	Values
Optimizer	ADAM
Learning Rate	0.001
Number of Epochs	100
Batch Size	64
Regularizer	L2 Norm

Tablo 8. Çalışmalar sırasında kullanılan modellerin parametre sayısı.

Mode	Parametre Sayısı
ConvNeXt-Large	229,843,637
ConvNeXt-Base	87,568,514
ConvNeXt-Small	49,456,226
ConvNeXt-Tiny	27,821,666
Inception-v3	21,806,882
ResNet-v2-50	23,568,898
ResNet-v2-101	42,630,658
InceptionResNet-v2	54,339,810
ViT	36,047,682
EfficientNet-v2-s	20,333,922
Önerilen Metot	115,390,180

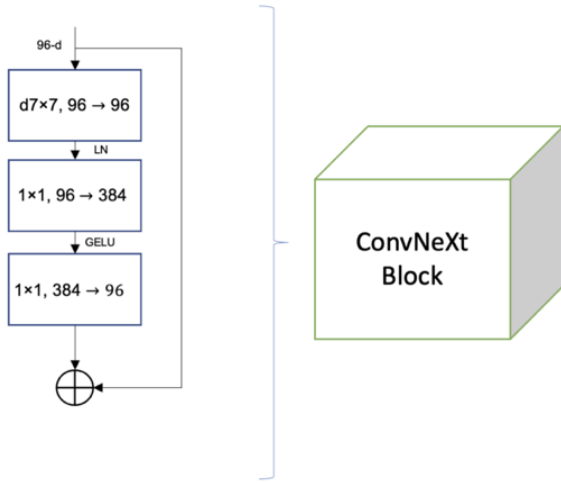
### Toplu (Ensemble) Öğrenme

Toplu öğrenme, sınıflandırma performansını artırmak için çeşitli sınıflandırıcıları birleştiren bir tekniktir. Bu çalışmada, AlexNet ve LeNet mimarileri tıbbi görüntülerde ince ayarlanmıştır. Önerilen yöntemle, tek başına AlexNet ve LeNet mimarileriyle karşılaştırılmıştır.

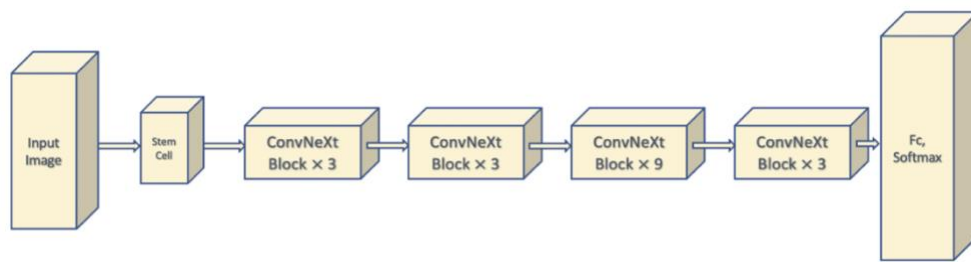
### ConvNeXt Mimarisi

ConvNeXt mimarisi yakın zamanda Liu vd. tarafından önerilmiştir (Liu vd., 2022). Bu mimari, görüntü dönüştürücülerinin (Vision Transformers, ViTs) performansı ile rekabet edebilmek için hem dikkat tabanlı sınıflandırıcıların hem de geleneksel ResNet mimarilerinin avantajlarını kullanmaktadır. Tipik olarak, bir ağ, girdi görüntülerinin işlendiği bir kök hücre (stem cell) ile

başlamaktadır. ConvNeXt mimarisinin kök hücre uygulaması,  $4 \times 4$  boyutunda ve 4 adımlı (stride) konvolüsyonel katmanlar kullanarak bir patchify katmanı uygulayan bir “Patchify” tasarımından oluşmaktadır. Ayrıca, ağın sıralanan aşamaları ConvNeXt bloklarını oluşmaktadır. Klasik bir ConvNeXt mimarisi için her aşamada, blok sayısı 3:3:9:3 ile orantılanmıştır. Bir ConvNeXt bloğu, derinlik bilgili bir evrişim (depth-wise convolution) içermektedir, bunu ise  $1 \times 1$  evrişimler takip etmektedir. Buradaki derinlik bilgili evrişim, kanalları gruplayarak özel bir grup bazlı evrişim türünü uygulamaktadır. Derinlik bilgili evrişim ve  $1 \times 1$  evrişimlerin kombinasyonu, görüntü transformatörleri arasında paylaşılan bir özelliğe benzer bir etki göstermektedir. Ek olarak, ConvNeXt mimarisi, iki  $1 \times 1$  evrişim katmanı arasında aktivasyon olarak bir Gauss Hatası Doğrusal Birimi (GELU) uygulamaktadır ve toplu normalleştirme (batch normalization) yerine katman normalleştirmesini (layer normalization) kullanmaktadır. Bu mimariye ait detaylar Şekil 19 ve 20’de verilmiştir.



Şekil 19. ConvNeXt bloğunun yapısı.



Şekil 20. ConvNeXt mimarisi.

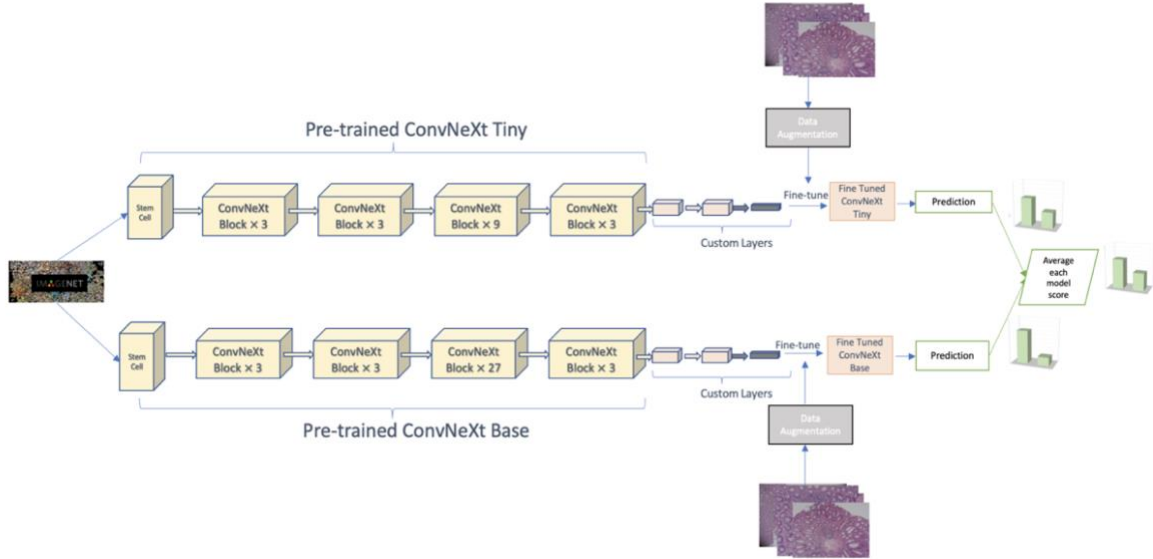
Ayrıca, ConvNext-Tiny (T), -Small (S), -Base (B), -Large (L) ve -X-Large (XL) gibi çeşitli ConvNeXt varyantları blok sayısı parametresinde başka oranların kullanılması ile önerilmiştir. Varyant çeşitliliği, her aşama için kanal sayısı ve blok sayısı değişikçe farklılık gösterir. Tablo 9 varyantların farklı konfigürasyonlarını göstermektedir.

Tablo 9. ConvNeXt varyantlarının farklı konfigürasyonları.

Model / Konfigürasyonları	Her aşama için kanal sayısı (C)	Her aşama için blok sayısı (B)
ConvNeXt-T	(96, 192, 384, 768)	(3, 3, 9, 3)
ConvNeXt-S	(96, 192, 384, 768),	(3, 3, 27, 3)
ConvNeXt-B	(128, 256, 512, 1024)	(3, 3, 27, 3)
ConvNeXt-L	(192, 384, 768, 1536)	(3, 3, 27, 3)
ConvNeXt-XL	(256, 512, 1024, 2048)	(3, 3, 27, 3)

### Toplu Öğrenme için Önerilen Yöntem

Şekil 21 kolon histopatoloji görüntüleri adenomatöz veya adenomatöz olmayan olarak sınıflandırmak için önerilen çerçeveyi göstermektedir. Kolon poliplerinin sınıflandırma problemi ile ilgili önceki çalışmalarda baskın olarak tek bir derin CNN algoritması kullanılmıştır. Daha önceki çalışmalara göre, (He vd., 2015), (Krizhevsky vd., 2017), (Simonyan ve Zisserman, 2014), (Szegedy vd., 2014) CNN mimarileri, sınıflandırıcı performansı için önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, daha karmaşık problemler için derin CNN mimarileri kullanılmaktayken, basit bir problem için daha sıkı CNN'ler tercih edilmektedir. Ek olarak, belirtildiği gibi, temel sınıflandırıcıları bir girdi görüntüsünün çeşitli özelliklerini yorumlayabildiğinden, topluluk yöntemleri tek bir derin CNN algoritmasından daha iyi performans göstermektedir. Sonuç olarak, önerilen metot ConvNeXt varyantlarını ile toplu öğrenme kullanılarak tasarlanmıştır.



Şekil 21. Önerilen toplu öğrenme mimarisinin yapısı.

Dikkate dayalı ağlar (attention-based) veya CNN'ler yerine ConvNeXt mimarisi, adenomatöz kolon WSI'leri sınıflandırmak için seçilmiştir. Bunun nedeni ise; ViT'den farklı olarak, ConvNeXt



mimarisi eğitimde büyük miktarda veri gerektirmemektedir. Veri setimizde sınırlı sayıda örnek bulunduğu için, ConvNeXt mimarisi kendini ViT gibi verilere aç, dikkat temelli yöntemlerden daha fazla tercih edilir kılmıştır. Ayrıca, CNN'lerin aksine, ConvNeXt geniş alıcı alanı (large receptive field) nedeniyle daha uzun bağımlılıkları yakalayabilmektedir. Uzmanlar, konumsal olarak uzak hücre yapıları arasındaki ilişkiyi görsel olarak inceleyerek histopatolojik bir görüntüde adenomatöz bir polip yapısını tanıyabilmektedir. Bu, ConvNeXt'i bu görev için daha uygun hale getirmektedir.

Topluluk modelinin temel sınıflandırıcıları olarak, ImageNet-21k veri setinde önceden eğitilmiş ConvNeXt-Tiny ve ConvNeXt-Base modelleri kullanılmıştır. Ayrıca, bu modelleri doku sınıflandırma görevine daha uygun hale getirmek için, üst katmana bir bırakma (drop-out) ve yoğun (dense) bir katman ekleyerek modellerin her biri veri seti ile ayrı ayrı ince ayarlanmıştır (fine-tuned). Öğrenme oranı 0,001 olan Adam optimizer kullanılmış ve eğitim sırasında adaptif momentum optimizasyon algoritması öğrenme oranını optimize etmiştir. Ayrıca, kayıp fonksiyonu olarak ikili çapraz (binary cross entropy) entropi, 0,1 değerine sahip etiket yumuşatma (label smoothing) ile birlikte kullanılmıştır. Burada, etiket yumuşatma, ağı yüksek güvenle bir sınıf seçmekten kurtarmaktadır. Eğitim grubu boyutu (batch size) 64'e ayarlanmıştır ve her iki ağ da ayrı ayrı 50 epok ile ince ayarlanmıştır. Son olarak, her bir modelin sınıfların her biri için olasılıksal çıktıları, nihai bir karar vermek için ortalama katmana gönderilmektedir ve bu katmanda olasılıksal çıktıların ortalaması alınarak nihai karar verilmektedir.

## **Denetimli Karşılaştırmalı Öğrenme**

### ***Sup-Con***

SupCon mimarisi, bir kodlayıcı ağı ve projektör ağından oluşmaktadır. Ayrıca, öğrenme sürecinin iki aşaması bulunmaktadır. İlk aşamada, bir grup girdiye iki kez veri artırma uygulanıp ve kopyalar kodlayıcı ağına beslenir. Kodlayıcı ağı, yerleştirmeler üretir. Yerleştirmeler, projeksiyon ağı aracılığıyla iletilir. Projeksiyon ağının normalize edilmiş çıktıları kullanılarak kontrast kaybı hesaplanır. Denklemler 1, sorgunun aynı sınıftaki örnek kümeleriyle karşılaştırıldığını gösterir. Ek olarak, ikinci aşamada, birinci aşamadaki dondurulmuş temsiller üzerinde bir doğrusal sınıflandırıcı eğitilir. İkinci aşama, kodlayıcının üzerinde tamamen bağlantılı bir katmandan oluşur ve bunu hedef sınıflarla birlikte bir softmax katmanı takip eder.

### ***Büyük Transfer (BiT)***

Büyük Aktarım (BiT), yukarı ve aşağı bileşenleri incelediği bazı mimari ince ayarlar sunarak transfer öğrenme paradigmasını yeniden ele alıyor. Yukarı akış bileşenleri ön eğitimde kullanılırken, aşağı akış bileşenleri yeni bir görevin ince ayarı sırasında kullanılır. Yukarı akış görevlerinin bileşenleri ölçek, grup normalleştirme ve ağırlık standardizasyonudur. BiT modellerinin altyapısı, farklı ölçeklerdeki doğal veri kümeleri üzerinde denetimli öğrenme ile

önceden eğitilmiş, farklı boyutlardaki ResNet-v2 mimarileridir. Toplu Normalleştirme yerine Grup Normalleştirilmesinin uygulanması ve Ağırlık Standardizasyonunun uygulanması dışında mimari temel aynıdır. Ayrıca BiT, sınıf başına sınırlı sayıda örnek içeren düşük veri rejiminde iyi performans gösterir. Ek olarak BiT, tıbbi görüntü sınıflandırma görevlerinde yaygın olarak kullanılır.

### **Önerilen Metot**

Histoloji görüntüleri kullanılarak polip sınıflandırması üzerine yapılan önceki çalışmalar, ağırlıklı olarak transfer öğrenme yöntemlerini kullanmaktadır. Bununla birlikte, Raghu ve ark. tıbbi ve doğal görüntüler arasındaki alan uyumsuzluğunun transfer öğrenmeyi engellediğini göstermiştir [30]. Öte yandan, son çalışmalar, BiT yönteminin, alan uyarlamasındaki olağanüstü performansı nedeniyle, tıbbi görüntü sınıflandırma görevlerinde transfer öğrenme yaklaşımlarının performansını iyileştirdiğini göstermektedir. Ayrıca, Sup-Con'un kayıp işlevi, zor negatiflerin ve kesin pozitiflerin öğrenilmesini hızlandırmaktadır. Sonuç olarak, 1'de gösterildiği gibi BiT ve Denetimli Karşılaştırmalı (SupCon) Öğrenme çerçevesini birleştirerek bir çerçeve tasarlanmıştır. Kullanılan verikümesi sınırlı sayıda örnek içermektedir ve BiT düşük veri rejiminde iyi performans göstermektedir. Ayrıca, BiT'in alt bileşenleri, görsel görev uyarlamasını kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Bu nedenler doğrultusunda Sup-Con'un kodlayıcısı (encoder) olarak BiT kullanılmıştır. Sup-Con iki aşamalı çalışmaktadır. İlk aşama sırasında Sup-Con gizli özniteklere, denklem 1'de de gösterildiği gibi, her bir sorguyu numune setindeki aynı sınıftan bir örnek ile karşılaştırılarak bulmayı hedeflemektedir. Bu eğitimden sonra dondurulmuş temsiller ikinci aşamaya iletilir. İkinci aşamanın tasarımı ise şu şekildedir: Kodlayıcıyı bir bırakma katmanı (drop-out), L2 çekirdek düzenleyicileri kullanan tam bağlantılı bir katman, bir bırakma katmanı ve bir Softmax katmanı takip etmektedir.

### **Deney Düzenliği**

Sup-Con yönteminin kodlayıcısı olarak BiT-M modeli kullanılmaktadır. İlk aşamada kodlayıcı 16 parti büyüklüğünde Sup-Con kaybı kullanarak 100 epoch'ta eğitilmiştir. İkinci aşamada, öğrenme oranı 0,001 ve momentumu 0,9 olan stokastik gradyan iniş (SGD) optimize edici ile uyarlanabilir momentum optimizasyon algoritması kullanılarak, eğitim sırasında öğrenme oranı optimize edilmiştir. Kayıp fonksiyonu olarak kategorik çapraz entropi, 0.1 değerine sahip etiket yumuşatma ile birlikte kullanılmıştır. Ayrıca, önerilen yöntem yaygın olarak kullanılan önceden eğitilmiş Derin CNN yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Önceden eğitilmiş CNN'leri, önerilen Sup-Con çerçevesinin kodlayıcısı olarak da kullanılmıştır ve böylece Denetimli Öğrenme ile Denetimli Karşılaştırmalı Öğrenmenin performansını karşılaştırılmıştır. Deneyler sırasında, önerilen yöntem ve geleneksel Sup-Con'un performansı karşılaştırılmıştır. Aşağıdaki





hiperparametrelerin farklı ayarları için modelin performansını keşfetmek üzere hiperparametre optimizasyonu uygulanmıştır:

- Öğrenme oranı: 0.0001, 0.0005, 0.001, 0.005, 0.01
- İyileştirici: ADAM, SGD, RMSprop, Adagrad
- Sıcaklık Değeri: 0.03, 0.05, 0.08, 0.1

Ek olarak, alan içi ön eğitimin etkisini gözlemlemek için ön eğitim seti değiştirilmiştir. Performans ölçütleri olarak bu testler için standart performans ölçütleri kullanılmıştır; ağırlıklı ortalama ve sınıfa dayalı F1 skoru, kesinlik, geri çağırma ve genel doğruluk. Son olarak, önerilen modellerin geliştirilebilirliğini doğrulamak için model, halka açık bir UniToPatho veri tabanında test edilmiştir. Önceden eğitilmiş CNN modelleri TensorFlow'dan alınmıştır. Kullanılan modeller: BiT-M (ImageNet-21k üzerinde eğitilmiştir), DenseNet-201 (ImageNet üzerinde eğitilmiştir), Inception-V3 (ImageNet üzerinde eğitilmiştir), ResNetV2-50 (ImageNet üzerinde eğitilmiştir) InceptionResNet-V2 (ImageNet üzerinde eğitilmiştir) ve Xception (ImageNet üzerinde eğitilmiştir). Kullanılan tüm modeller önceden eğitilmiştir; bunun nedeni, bu modelleri sıfırdan oluşturmanın çok büyük miktarda veri gerektirmesidir. Ayrıca, en son teknolojiye sahip CNN modellerinin doğal görüntüler üzerinde önceden eğitilmiş olması ve histopatoloji görüntülerinin de farklı bir alana ait olması nedeniyle denetimli öğrenmenin karşılaştırılması için ince ayar yaklaşımı izlenilmiştir. Yukarıda belirtilen önceden eğitilmiş tüm modeller, Sup-Con çerçevesinin ilk aşamasında kodlayıcı olarak kullanılmıştır. Tüm deneyler, 52 GB RAM ve NVIDIA Tesla K80, NVIDIA Tesla T4 ve NVIDIA Tesla P100 GPU hızlandırıcılara sahip Google Colab Platformu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Önerilen deneylerin uygulaması TensorFlow v2.8.0 çerçevesi ile Python v3.7.13 ile gerçekleştirilmiştir.

### **Kendi Kendine Denetimli Karşılaştırmalı Öğrenme**

Bu çalışma sırasında cevaplamaya çalışılan soru: "Çok sayıda etiketlenmemiş görüntü ve sınırlı sayıda etiketli görüntü elde edildiğinde tüm verileri nasıl kullanılabilir?" olmuştur. Veri etiketleme süreci yoğun bir emek gerektirmekte ve zaman almaktadır. Ayrıca hasta bilgilerinin gizliliği nedeniyle etiketleme işlemi genellikle verilerin toplandığı hastanede gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada, etiketlenmiş verilerin yanı sıra etiketlenmemiş verilerden yararlanarak Göreve Özgü Kendi Kendine Denetimli Karşılaştırmalı Öğrenme (Self-Supervised Learning- SSL) algoritmalarının performansını keşfetmeyi hedeflenmiştir.

Bu çalışma sırasında, kendi kendini denetleyen karşılaştırmalı öğrenme yapmak için farklı Deep CNN modeli omurga olarak kullanılmıştır. Halka açık UniToPatho veri seti etiketsiz olarak kullanılarak omurga modelleri kendi kendini denetleyen karşılaştırmalı ön eğitimi gerçekleştirmiştir. Ön eğitimden sonra, proje kapsamında Kayseri Şehir Hastanesinden elde

edilen kolon histopatoloji görüntüleri ile ön eğitilmiş modellerin üzerinde denetimli eğitim (supervised) yapılmıştır. Ayrıca, bu çalışmada, çeşitli karşılaştırmalı öğrenme algoritmaları da kullanılmıştır. Kullanılan karşılaştırmalı öğrenme algoritmaları SimCLR, SimSiam ve Barlow Twins'tir.

### ***Deney Düzenegi***

Histopatoloji görüntülerini kullanarak kolon polip tiplerini sınıflandırmak için yapılan bu çalışmada, UniToPatho veri seti kendi kendini eğiten karşılaştırmalı ön eğitim için etiketsiz olarak kullanılmıştır. Kendi kendini denetleyen karşılaştırmalı ön eğitimden sonra, özel olarak toplanmış verileri ve etiketlerini kullanarak modelle üzerinde transfer öğrenim yapılmıştır. Çeşitli karşılaştırmalı öğrenme algoritmalarının performansını keşfetmek için, karşılaştırmalı model oluşturulurken SimSiam, SimCLR ve Barlow Twins algoritmaları kullanılmıştır. Ayrıca karşılaştırmalı modelin omurgası olarak yaygın olarak kullanılan ResNet-18, ResNet-50 ve EfficientNet modellerini kullanılmıştır. Bunlara ek olarak, Kendi Kendine Denetimli Öğrenmenin performansını Denetimli Öğrenme ile karşılaştırmak için, omurga modelleri denetimli bir ortamda özel toplanan veri kümesi ve UniToPatho (etiketleri kullanılarak) veri kümesi üzerinde ön-eğitilmiştir.

UniToPatho veri seti, 292 tam slayt görüntüsünden (WSI) çıkarılan 9536 hematoksilen ve eozin lekeli yamadan oluşmaktadır, slaytların her biri x20 büyültmeye sahiptir. Ayrıca, görüntülerin sınıfları; normal doku, hiperplastik polip, tübüler adenom ve tübülovillus adenomdur.

### **3.4 Gerçek Zamanlı Görüntü/Video İşleme**

Bu projede, gerçek zamanlı görüntü/video işleme ve sınıflandırma çalışmalarında MATLAB ve Python programları kullanılarak, derin öğrenme ve makine öğrenmesi yaklaşımlarıyla eğitilen sistemler gerçek zamanlı analiz, tespit ve teşhis için eğitilmiştir (Korbar vd., 2017; Byrne vd., 2017; Ponzio vd., 2018). Bu basamakta görüntüleri gerçek zamanlı işleyebilmek için oluşturduğumuz modellere girdi olarak videolardan çerçeve çıkarma işlemi yapmadan doğrudan ham video verilmiştir.

Projenin önemli hedeflerinden olan gerçek zamanlı polip segmentasyonu ve tespiti için, Python ile kullanılabilen keras-segmentation kütüphanesinden faydalanılmıştır. Bu kütüphanenin tercih edilmesinin başlıca sebebi birçok farklı temel modeli ve segmentasyon modelini bir arada bulundurmasıdır. Bu yönüyle birçok farklı opsiyona sahip olan kütüphanenin kullanıma sunduğu modeller Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. keras-segmentation kütüphanesinde bulunan temel modeller ve segmentasyon modelleri.

Model Adı	Temel Model	Segmentasyon Modeli
fcn_8	Vanilla CNN	FCN8
fcn_32	Vanilla CNN	FCN8
fcn_8_vgg	VGG 16	FCN8
fcn_32_vgg	VGG 16	FCN32
fcn_8_resnet50	Resnet-50	FCN32
fcn_32_resnet50	Resnet-50	FCN32
fcn_8_mobilenet	MobileNet	FCN32
fcn_32_mobilenet	MobileNet	FCN32
pspnet	Vanilla CNN	PSPNet
vgg_pspnet	VGG 16	PSPNet
resnet50_pspnet	Resnet-50	PSPNet
unet_mini	Vanilla Mini CNN	U-Net
unet	Vanilla CNN	U-Net
vgg_unet	VGG 16	U-Net
resnet50_unet	Resnet-50	U-Net
mobilenet_unet	MobileNet	U-Net
segnet	Vanilla CNN	Segnet
vgg_segnet	VGG 16	Segnet
resnet50_segnet	Resnet-50	Segnet
mobilenet_segnet	MobileNet	Segnet

İlk aşamada modelin yüksek doğrulukla çalışması gerçek zamanlı performanstan daha yüksek önceliğe sahip olduğundan, nispeten daha fazla eğitilebilir parametreye sahip olan resnet50\_unet, vgg\_segnet ve vgg\_unet modelleri eğitime tabi tutulmuştur.

Eğitimlerde CVC-EndoSceneStill veri seti kullanılmıştır. Bu veri setinde toplamda 912 kolonoskopi görüntüsü bulunmaktadır. Bu görüntülerle birlikte poliplerin bulunduğu bölgenin segmentasyon bilgisini tutan etiketler, kolonoskopi ekranına ait çerçevenin segmentasyon bilgisini tutan etiketler, kolonda bulunan lümene ait segmentasyon bilgisini tutan etiketler ve

görüntüde ışık kaynağının sebep olduğu parlama bölgelerinin segmentasyon bilgisini tutan etiketler paylaşılmıştır. Veri setindeki örnek görüntülerden biri ve buna ait bahsedilen segmentasyon etiketleri Şekil 22’de verilmiştir.



Şekil 22. Polip, polip segmentasyon bölgesi, çerçeve segmentasyon bölgesi, lümen segmentasyon bölgesi, parlama segmentasyon bölgesi.

Veri setinin edinilmesinin ardından, tüm görüntülere ve etiketlerine kullanılan kütüphanenin kabul ettiği 288x384 boyutlarına yeniden boyutlandırma yapıp, etiketlerin piksel değerlerine normalizasyon işlemi uygulanarak tüm değerlerin 0-1 aralığına getirilmesi sağlanmıştır. Ön işlemin ardından veri seti eğitim, doğrulama ve test setleri olmak üzere üçe bölündü. Veri seti bölme işleminin ardından eğitim setinde 500, doğrulama setinde 62 ve test setinde 50 adet görüntü elde edilmiştir. İlk aşama olan bu eğitimlerde, bahsedilen etiketlerden yalnızca polip segmentasyon bölgesine ait etiketler kullanılarak görüntülerde ikili (binary) segmentasyon uygulaması gerçekleştirilmeye çalışılmıştır.

Fazla parametreye sahip olduğu için ilk aşamada tercih edildiğinden bahsedilen modellerin tamamı aynı veri seti ile öncelikle 30 epok boyunca eğitilmiştir. Değerlendirme metriği olarak doğruluk oranı tercih edilmiştir. Bu metrik, doğru tahmin edilen piksellerin tüm piksellere oranı ile hesaplanmaktadır.

### **3.5 Prognostik Belirteçlerle İmmünohistokimyasal Analizlerin Yapılması**

Bu çalışmada kolon polipine spesifik olan proteinler analiz edilmiştir. Üzerinde çalışılan planlanan proteinler **p53, ki-67, VEGF, BRAF, PD-L1 (epitel), PD-L1 (lenfosit) ve cd34** olarak belirlenmiştir. Patoloji bölümündeki kolon polip vakalarına ait parafin bloklar ve preparatlar üzerinde çalışılmıştır. Parafin bloklardan adezivli camlar üzerine immünohistokimyasal boyama yapmak üzere her bir parafin bloktan kesitler alınmış, her olguya ait parafin bloklardan proteinleri çalışmak üzere kesitler hazırlanmıştır. Daha sonraki aşamada, deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma (CCL, standart) işlemi dâhil tüm boyama basamakları Benchmark XT (Ventana Arizona, USA) otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu projede İHK analizlerinin kullanılma amacı ise kanser genetiğinde rol aldığı bilinen proteinlerin, poliplerin evrelerinde bulunma oranlarını antikor uygulaması ile tespit etmektir. Bu uygulama antikorun antijene spesifik bir şekilde bağlanması

sonucu tanımlanır. İHK sonuçları antikor-antijen bağlanma oranlarına göre yüzdelik olarak raporlanmıştır. Polipin klinik seyri hakkında önceden bilgi veren prognostik belirteç olarak araştırdığımız antijenlerin spesifik olduğu antikorlar (kullanıma uygun klonları) **p53 (bp53-11)**, **ki-67 (30-9)**, **BRAF (V600E)**, **PD-L1 (SP142)**, **VEGF (SP125)** ve **cd34 (QBend/10)** olarak belirlenmiştir. Polip evrelerinin temsil ettiği moleküler düzeyde gerçekleşen bu değişiklikler arasında anlamlı düzeylerde farklılıklar olup olmadığı araştırılmıştır. Bu basamakta proje bütçesi ile alınan antikorlar ile antijen (protein) arama uygulaması yapılmış ve antikor-antijen bağlanma skorlarına göre sonuçlar raporlandırılmıştır. İHK analizleri KŞH Patoloji Kliniği'nde uzman patolog Dr. Ebru Akay tarafından yapılmıştır.

Boyanan slaytların değerlendirme kısmında uygulanan metot her antikor için farklı olmakla beraber; **BRAF** değerlendirilirken sitoplazmik boyanmalar baz alınmış, kolondaki nükleer pozitiflikler (yani boyanmalar) baz alınamamış, değerlendirilmemiştir. Negatif ve pozitif boyanma olarak ayrılmış, pozitif boyanmada kendi içinde kuvvetli ve negatif olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Mikroskopta x5 büyütme oranı ile alan bulunup x10 büyütmede sitoplazmik boyanma değerlendirilmiştir. **ki-67** ve **p53** değerlendirilirken nükleer boyanmalar baz alınmıştır. Nükleer boyaları değerlendirirken x5 gibi küçük büyütmede lezyonun olduğu bölge tespit edilip, x40'lık büyütmede nükleusların tamamı sayılmış ve boyananlara göre yüzde verilmiştir. **PD-L1** değerlendirilirken 2 farklı yöntem uygulanmıştır. Bunlardan biri zeminde lamina propria içindeki var olan iltihabi hücrelerin (**lenfosit**) boyanma yüzdesi, diğeri de **epitelin** sitoplazmik boyanmasıdır. **VEGF** değerlendirilmesinde damar yaygınlığı ve yoğunluğu olarak 2 parametre kullanılmıştır. Yaygınlık parametresinde boyanan hücreler yüzde olarak verilmiş, yoğunluk parametresinde boyanma kuvveti negatif, zayıf ve orta kuvvetli olarak belirtilmiştir. **cd34** değerlendirilmesinde x5 gibi küçük büyütme oranı ile lezyonun olduğu alan belirlenip, bu alanda damar yoğunluğunun en fazla olduğu bölüm seçilip x40'lık büyütme oranı ile damar sayısı belirtilmiştir. Damar sayısı önceden yapılmış benzer çalışmalara göre kesim değerlerine ayrılmıştır.

### **3.6 İstatistiksel Analiz ve Toplanan Verilerin Değerlendirilmesi**

İstatistiksel analizler için IBM SPSS programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Tüm değişkenlere dağılım testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler *t* testi, normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası farklılıklar değerlendirilmiştir. Kolonoskopi ve mikroskop görüntülerinden çıkarılan/elde edilen öznetelikler ile İHK çalışmasından gelecek olan boyanma yüzdeleri/miktarları arasında bir ilişki olup olmadığı ve eğer ilişki varsa bu ilişkinin yönünün belirlenmesinde korelasyon analizi

kullanılmıştır. Korelasyon analizinde en sık kullanılan Pearson ve Spearman korelasyonlarından faydalanılmıştır.

Varyans Analizi (ANOVA) ikiden fazla bağımsız gruptan elde edilen verilerin grup ortalamalarının farklı olup olmadığını test etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu analiz, ikiden fazla grubun normal dağılan benzer ortalamalı kitlelerden alınıp alınmadığı, ortak varyans kullanılarak test edilmektedir. Normal dağılıma uymayan durumda Friedman testi ANOVA'ya alternatif olarak kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. Burada amacımız proje bütçesi ile alınan antikolar ile antijen bağlanma skorlarını/yüzdelerini/oranlarını görüntüden çıkardığımız özniteliklerden tespit etmeye çalışmaktır. Bunun için görüntülerden çıkarılan öznitelikler ile İHK raporu skorlamasını ilişkilendirmek için korelasyon testi uygulanmıştır. Görüntülerden elde edilen öznitelikler ile polip tipi (patoloji sonucu) ve antijen-antikor bağlanma skoru (İHK sonucu) arasında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Anlamlı bulunan öznitelikler bizim için makroskobik görüntüden biyolojik dokunun moleküler düzeydeki değişikliklerini ifade etmek için ve polip tipinin klinik seyrinin önceden tespit edilebilmesi için prognostik belirteç olarak nitelendirilmesi hedeflenmiştir.

### **3.7 Performans Metrikleri**

Bu çalışmada kullanılan performans metrikleri doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), duyarlılık (sensitivity) ve F skorudur. Bunlara dair detaylar aşağıda paylaşılmıştır.

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (1)$$

Burada TP ve TN gerçek pozitifleri ve gerçek negatifleri temsil ederken, FP ve FN yanlış pozitifleri ve yanlış negatifleri temsil etmektedir. f-measure, kesinlik (precision) ve duyarlılığın (recall) ağırlıklı harmonik ortalamasıdır. Kesinlik, denklem 2 kullanılarak hesaplanır ve pozitif olarak tahminlenen değerlerin gerçekte kaç tanesinin pozitif olduğunu gösterir. Duyarlılık gerçek pozitiflerden kaç tanesinin model tarafından pozitif olarak tahmin edildiğini verir (denklem 3). Çalışmamızda kesinlik ve duyarlılık aynı ağırlıklara sahiptir ve bu nedenle denklem 11 kullanılarak f-ölçüsü hesaplanmıştır. Burada TP ve TN gerçek pozitifleri ve gerçek negatifleri temsil ederken, FP ve FN yanlış pozitifleri ve yanlış negatifleri temsil etmektedir. f-measure, kesinlik (precision) ve duyarlılığın (recall) ağırlıklı harmonik ortalamasıdır (Li vd., 2016). Kesinlik, denklem 2 kullanılarak hesaplanır ve pozitif olarak tahminlenen değerlerin gerçekte kaç tanesinin pozitif olduğunu gösterir. Duyarlılık gerçek pozitiflerden kaç tanesinin model tarafından pozitif olarak tahmin edildiğini verir (denklem 3). Çalışmamızda kesinlik ve



duyarlılık aynı ağırlıklara sahiptir ve bu nedenle denklem 4 kullanılarak f-measure hesaplanmıştır.

$$Kesinlik = \frac{TP}{TP + FP} \quad (2)$$

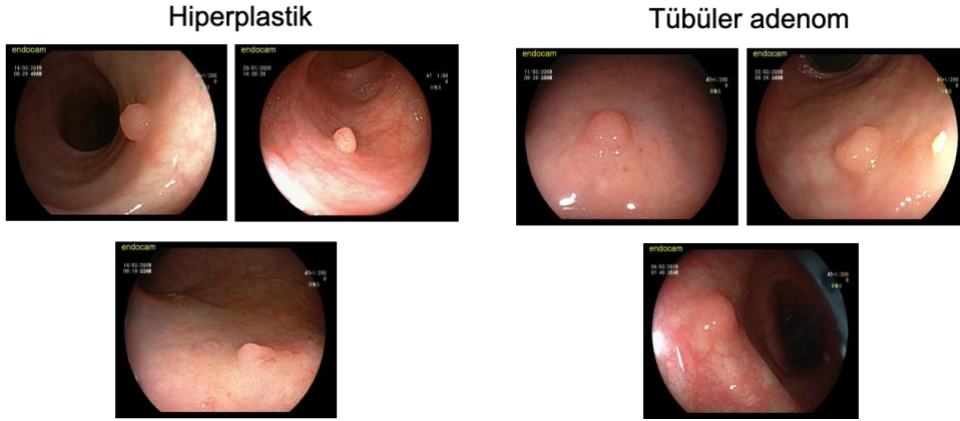
$$Duyarlılık = \frac{TP}{TP + FN} \quad (3)$$

$$f - measure = 2 \times \frac{Kesinlik \times Duyarlılık}{Kesinlik + Duyarlılık} \quad (4)$$

## 4. BULGULAR

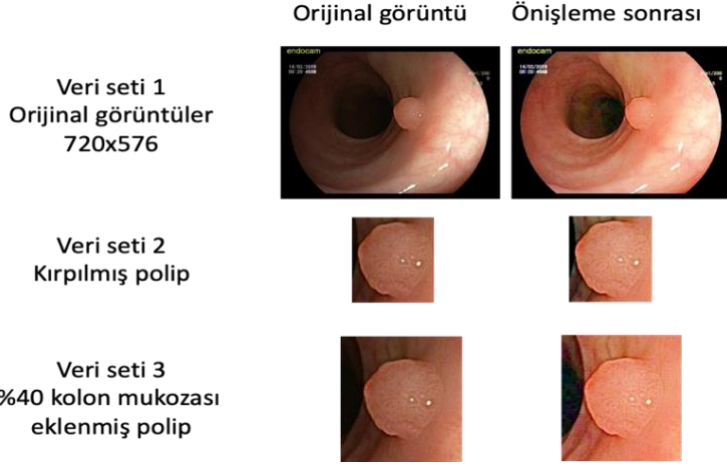
### 4.1 Kolonoskopi görüntüleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalara ait bulgular

Şekil 23 birbirinden ayırt edilmesi önemli olan iki alt polip tipine ait örnekleri göstermektedir. Soldaki üç adet görüntü/çerçeve hiperplastik, sağdaki üç adet çerçeve de tübüler adenom alt tipine ait poliplerine aittir.



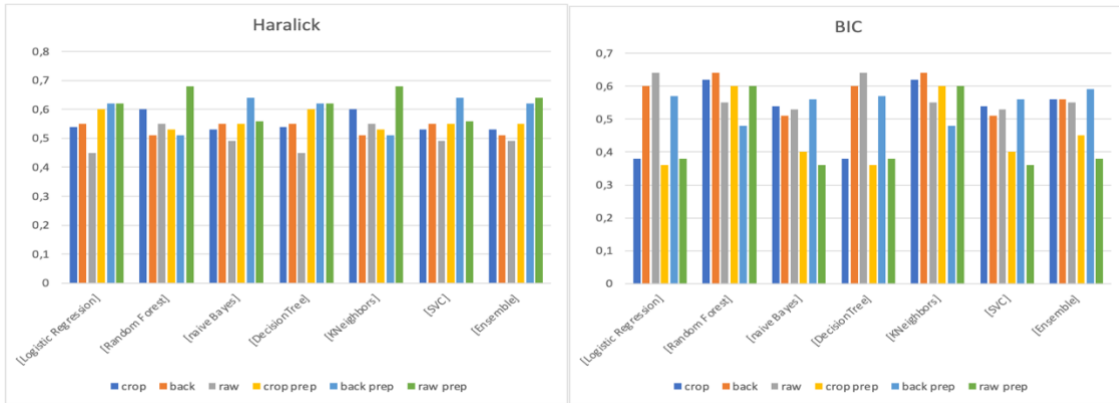
Şekil 23. Birbirinden ayırt edilmesi önemli olan iki alt polip tipine (hiperplastik ve tübüler adenom) ait kolonoskopi görüntüsüne örnekler.

Önişleme (dehazing) öncesi ve sonrası iki adet polipe ait orijinal görüntü, aynı görüntü üzerinde odaklanılarak kırılmış polipi içine alan görüntü ve polipin yanı sıra arka plandaki dokuların da görülebileceği şekilde kırılmış görüntü Şekil 24'de yer almaktadır. Dehazing algoritmasını kullandığımızda kolon dokusunun ve poliplerin daha açık ve net görüldüğü değerlendirilmiştir.



Şekil 24. Önişleme (dehazing) öncesi ve sonrası iki adet polipe ait orijinal görüntü/çerçeve (üstteki sıra), aynı görüntü üzerinde odaklanılarak kırılmış polipi içine alan görüntü (ortadaki sıra) ve polipin yanı sıra arka plandaki dokuların da görülebileceği şekilde kırılmış görüntü (alttaki sıra).

Toplam 6 farklı veri seti için ve 8 farklı sınıflandırıcı için doğruluk oranı (accuracy) sonuçları Şekil 25'te detaylı olarak gösterilmiştir. Şekilde kullanılan kısaltmalar şöyle açıklanabilir: crop: veri seti 2, crop prep: veri seti 2 önişleme uygulanmış, back: veri seti 3, back prep: veri seti 3 önişleme uygulanmış, raw: veri seti 1, raw prep: veri seti 1 önişleme uygulanmış veri setine karşılık gelmektedir. En yüksek sınıflandırma başarısı veri seti 1'in ön işleme uygulanmış halinden, LBP özelliklerini çıkararak Lojistik Regresyon ve Karar Ağacı sınıflandırma algoritması ile %78 olarak elde edilmiştir.





Şekil 25. Sekiz farklı sınıflandırıcı ile farklı veri setleri ile elde edilen doğruluk oranları.

## Kolonoskopi Görüntülerinde Derin Öğrenme

Orijinal kolonoskopi görüntü seti ve kırılmış polip setinin üzerinde farklı performans metrikleri kullanılarak elde edilen ikili (neoplastik-nonneoplastik) ve çoklu (tübüler, villöz, tübülovillöz - hiperplastik, inflamatuvar, hamartomatöz) sınıflandırma sonuçları Tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 11. Kolonoskopi görüntüleri üzerinde derin/transfer öğrenme kullanılarak elde edilen sınıflandırma sonuçları.

Veri seti	Sınıflar	Model	Doğr.	Prec.	Recall	F1
Orijinal kolonoskopi görüntüleri	Neoplastik/ Nonneoplastik	ResNet-18	0,60	0,57	0,61	0,59
		ResNet-50	0,50	0,58	0,48	0,53
		<b>AlexNet</b>	<b>0,68</b>	<b>0,77</b>	<b>0,65</b>	<b>0,70</b>
		GoogleNet	0,53	0,54	0,53	0,53
Orijinal kolonoskopi görüntüleri	Tübüler, Villöz, Tübülovillöz / Hiperplastik, Inflamatuvar, Hamartomatöz	ResNet-18	0,24	0,69	0,23	0,35
		ResNet-50	0,30	0,50	0,30	0,38
		AlexNet	0,35	0,52	0,36	0,43
		GoogleNet	0,34	0,53	0,36	0,43
Kırılmış polip	Neoplastik/ Nonneoplastik	ResNet-18	0,45	0,76	0,3	0,43
		ResNet-50	0,48	0,76	0,4	0,51
		AlexNet	0,52	0,77	0,56	0,65
		GoogleNet	0,51	0,76	0,55	0,65
Kırılmış polip	Tübüler, Villöz, Tübülovillöz / Hiperplastik, Inflamatuvar, Hamartomatöz	ResNet-18	0,53	0,65	0,52	0,58
		ResNet-50	0,57	0,66	0,53	0,59
		AlexNet	0,42	0,54	0,54	0,54
		GoogleNet	0,43	0,55	0,55	0,55

## Kolonoskopi Görüntülerinde Gerçek Zamanlı Polip Tespiti

### Model Eğitimi ve Sonuçlar

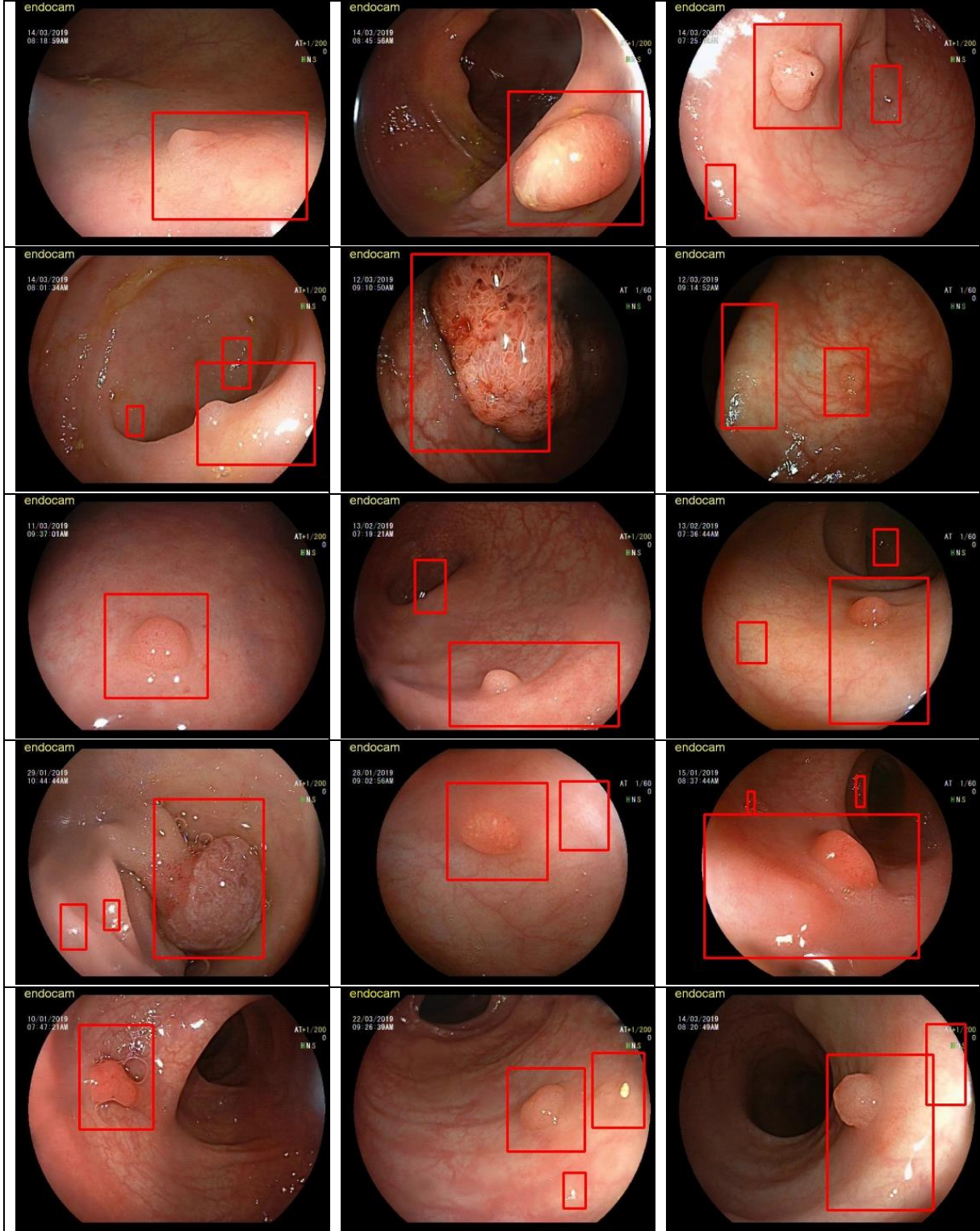
Fazla parametreye sahip olduğu için ilk aşamada tercih edildiğinden bahsedilen modellerin tamamı aynı veri seti ile öncelikle 30 epok boyunca eğitilmiştir. Değerlendirme metriği olarak doğruluk oranı tercih edilmiştir. Bu metrik, doğru tahmin edilen piksellerin tüm piksellere oranı ile hesaplanmaktadır. Eğitilen modellerin test veri setindeki performans sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Eğitilen modeller ve eğitim sonuçları.

Model	Doğruluk oranı
resnet50_unet	0,94
vgg_segnet	0,93
vgg_unet	0,92

Modellerin test veri setinde değerlendirilmesinin ardından, projeye ait olan ve modelin hiç görmediği 15 görüntü üzerinde önce segmentasyon uygulanmış ve ardından segmentasyon

uygulanan görüntüde sınırlayıcı kutu (bounding box) çizdirilmiştir. Doğruluk oranı en yüksek olan resnet50\_unet modeline ait sınırlayıcı kutu tahminleri ile elde edilen sonuçlar Şekil 26'da görülmektedir.



Şekil 26. Modelin sınırlayıcı kutu tahminleri.



## **4.2 Kolonoskopi Görüntüleri Üzerinde Yapılan İstatistiksel Analizler ve Biyobelirteç Tespiti Bulguları**

Kolonoskopi görüntüleri üzerinde gerçekleştirilen öznitelik çıkarma işleminden sonra elde edilen özniteliklerden en yüksek başarı gösteren veri setine ROC analizi yöntemi uygulanmıştır. Bu veri seti orijinal görüntülere ön işleme uygulanmış veri seti olmakla beraber, en iyi sonuç veren yöntem de LBP öznitelikleri olmuştur. LBP özniteliklerinin içinden, hiperplastik ve tübüler gruplarını ayırt etmede en güçlü ilişkiye sahip olan en iyi 10 özniteliği seçip bu özniteliklerin biyobelirteç olma potansiyeli araştırılmıştır. En iyi 10 özniteliği seçmek için ki-kare istatistiksel testi kullanılmış ve en iyi 10 öznitelik önem sırasına göre F2, F1, F351, F3, F352, F5, F321, F9, F220, F17 olarak tespit edilmiştir. En iyi 6 öznitelik için biyobelirteç olma potansiyellerinin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri aşağıdaki tabloda (Tablo 13) verilmiştir.

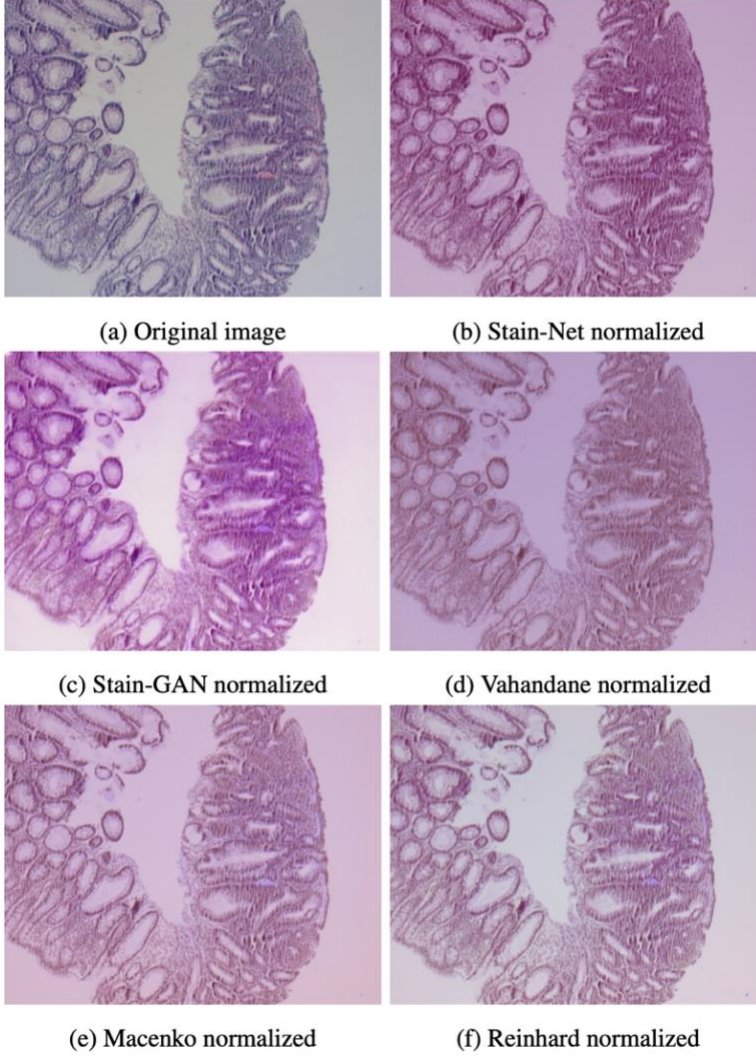
Tablo 13. En iyi 6 öznitelik için (F2, F1, F3, F5, F9 ve F17) biyobelirteç olma potansiyellerinin araştırılması.

	F2			F1			F3		
<b>Ölçüm</b>	<b>Değer</b>	<b>Alt limit</b>	<b>Üst limit</b>	<b>Değer</b>	<b>Alt limit</b>	<b>Üst limit</b>	<b>Değer</b>	<b>Alt limit</b>	<b>Üst limit</b>
Duyarlılık	0,6176	0,4504	0,761	0,6765	0,5084	0,8087	<b>0,7059</b>	0,5383	0,8317
Seçicilik	0,68	0,4841	0,8279	0,56	0,3707	0,7333	0,56	0,3707	0,7333
Pozitif Kestirim Değeri	<b>0,7241</b>	0,5428	0,853	0,6765	0,5084	0,8087	0,6857	0,5202	0,8145
Negatif Kestirim Değeri	0,5667	0,392	0,7262	0,56	0,3707	0,7333	0,5833	0,3883	0,7553
	F5			F9			F17		
<b>Ölçüm</b>	<b>Değer</b>	<b>Alt limit</b>	<b>Üst limit</b>	<b>Değer</b>	<b>Alt limit</b>	<b>Üst limit</b>	<b>Değer</b>	<b>Alt limit</b>	<b>Üst limit</b>
Duyarlılık	0,5882	0,4222	0,7363	0,6471	0,4791	0,7851	0,4706	0,3145	0,6326
Seçicilik	0,64	0,4452	0,7975	0,6	0,4074	0,766	0,72	0,5242	0,8572
Pozitif Kestirim Değeri	<b>0,6897</b>	0,5077	0,8272	<b>0,6875</b>	0,5143	0,8205	0,6957	0,4913	0,844
Negatif Kestirim Değeri	0,5333	0,3614	0,6977	0,5556	0,3731	0,7241	0,5	0,3447	0,6553

## **4.3 Histopatoloji Görüntüleri Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalara Ait Bulgular**

Veri setimizden adenomatöz bir görüntüye Vahandane, Macenko, Reinhard, Stain-GAN ve Stain-Net gibi farklı boya normalizasyon yöntemlerinin uygulandığı bir örnek Şekil 27'de görülmektedir.



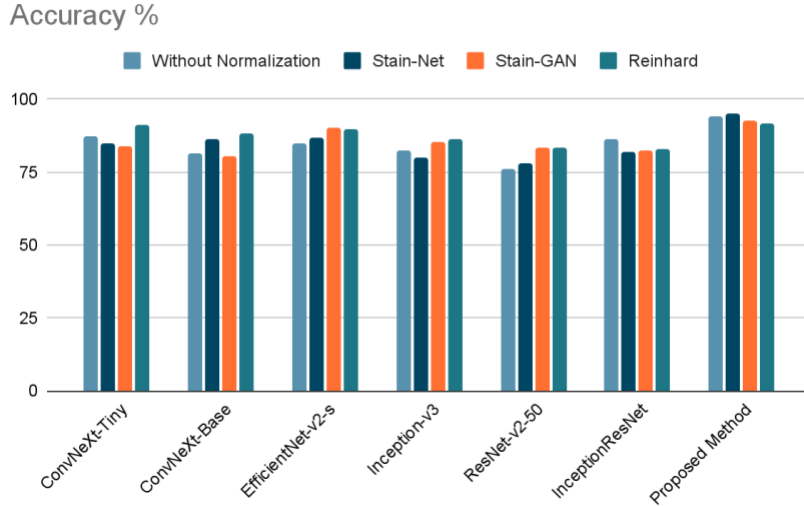


Şekil 27. Veri setimizden bir örnek görüntü üzerinde (sol üstte) farklı boya normalleştirme tekniklerinin sonuçları.

### Derin Öğrenme ile Polip Tipi Sınıflandırma Bulguları

Bu proje sırasında, patoloji görüntüleri üzerindeki çalışmalar üç ana kategoriden oluşmuştur. Polip sınıflandırmasının klinik iş akışında, önemli bir tanısal zorluk, adenomatöz poliplerin adenomatöz olmayan dokulardan ayırt edilmesidir. Bu nedenle, projenin patoloji görüntülerinin araştırılması sırasında ilk olarak, adenomatöz poliplerin ve adenomatöz olmayan dokuların ikili sınıflandırmasını çözmek için farklı yaklaşımlar araştırılmıştır. Farklı normalleştirme teknikleri ile oluşturulmuş veri kümeleri için, öncelikle yukarıda bahsedilen temel sınıflandırıcılarla deneyler yapılmıştır. Bu deneylerin sonuçları Tablo 6'da gösterilmektedir. Tablo 14 ve Şekil 28'de görüleceği üzere Stain-GAN ve Reinhard normalleştirme uygulanmış veri kümeleri diğer normalleştirme metotlarına göre daha iyi bir performans göstermiştir. Ayrıca, Stain-GAN ve Reinhard normalleştirilmiş veri kümelerinin doğruluk ve F1 skorları, temel modeller için yaklaşık olarak %3-5 oranında iyileştirilmiştir. Önerilen modelin performansı her bir boya

normalleştirme tekniği için değerlendirilmiş olup Tablo 6'da verilmiştir. Önerilen yöntem, Stain-Net normalleştirilmiş veri kümesinde en iyi performansı göstermektedir ve sırasıyla %95, ve %93,9 değerleriyle en yüksek doğruluk ve F1 skorları elde edilmiştir. Öte yandan, önerilen modelinin performansı Vahande normalizasyonu uygulanmış veri kümesinde, diğer normalizasyon yöntemi uygulanmış verilere göre, daha zayıftır ve sırasıyla %88,8 ve %87,1 değerleriyle doğruluk ve F-skoru elde edilmiştir. Buna ek olarak Tablo 14'te de görüleceği üzere, önerilen yöntemin ve tüm temel sınıflandırıcıların performansı, Vahandane normalleştirilmiş verileri için zayıftır. Bu performans farkının sebebi, Şekil 27 ve Şekil 27'de gösterildiği gibi Vahandane normalleştirilmiş görüntülerinin diğer normalleştirilmiş görüntülerden daha zayıf kontrasta sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sorunu çözmek için rastgele kontrast, rastgele parlaklık ve rastgele renk tonunu içeren farklı veri büyütme (data augmentation) teknikleri uygulanmıştır, ancak yine de performansta bir iyileşme olmamıştır.



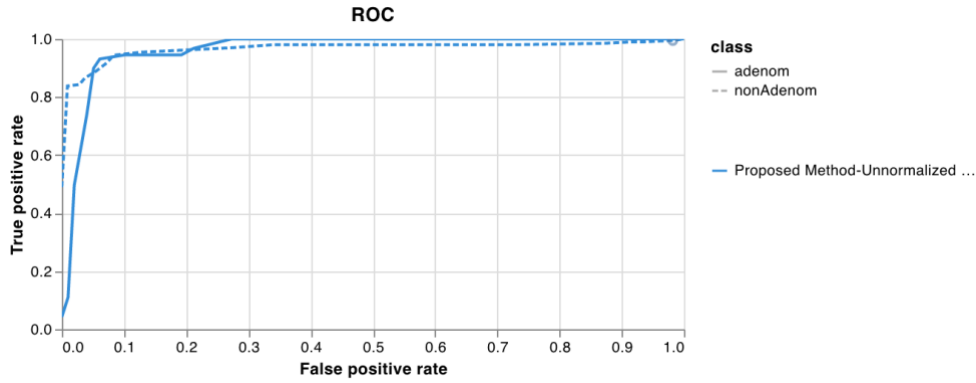
Şekil 28. Önerilen yöntem ve temel modellerle farklı boya normalleştirme tekniklerinin karşılaştırılması.

Ayrıca, en iyi performans gösteren son teknoloji Derin CNN sınıflandırıcılarının normalize edilmemiş veriler ve Stain-GAN, Stain-Net ve Reinhard algoritmaları kullanılarak normalize edilmiş veriler üzerindeki performansının kapsamlı bir karşılaştırması Şekil 28'de sunulmuştur. Şekilden ve tablodan da görülebileceği gibi, Reinhard normalize edilmiş veri seti için ConvNeXt-Tiny ve ConvNeXt-Base modelleri %91,4 ve %88,1 maksimum doğruluk oranlarını elde etmiştir.

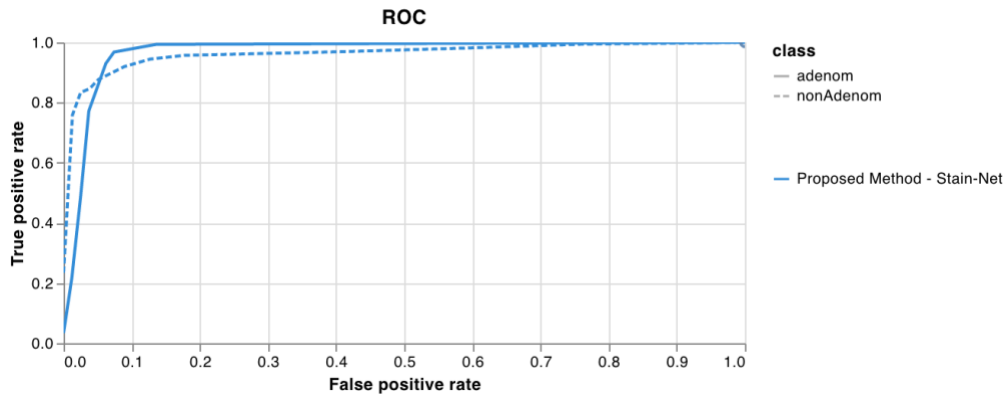
Diğer yandan, tek derin CNN sınıflandırıcılarının doğruluk sonuçlarının farklı normalizasyon teknikleri açısından çok fazla farklılık gösterdiğini gözlenmektedir. Ancak, farklı normalleştirme teknikleri için önerilen yöntemin performansı temel modellere nispeten daha küçüktür. Bunlara bağlı olarak, önerilen modelin veri kümelerindeki renk değişimlerine karşı daha sağlam

olduğunu ve tekli model sınıflandırıcılarından daha iyi genelleme yaptığı kanısını varılmaktadır. Ayrıca, önerilen yöntem farklı normalizasyonlar uygulanmış veri kümelerinde en iyi performansı gösteren temel derin CNN sınıflandırıcıların performansını sıralanan miktarlarda geçmiştir: Normalize edilmemiş ve Stain-Net ile normalleştirilmiş veriler için genel doğruluğu %6, Vahandane normalleştirilmiş verileri için %4, Stain-GAN normalleştirilmiş verileri için %3, Reinhard ve Vahandane normalleştirilmiş verileri %2 oranında geçmiştir.

Önerilen toplu öğrenme (ensemble) yöntemi en iyi doğruluğu, %95 doğrulukla Stain-Net normalleştirilmiş veriler için elde etmiştir ve bunu %89 ile Efficient-Net-v2-S takip etmektedir. Önerilen yöntemin normalize edilmemiş veri seti ve Stain-Net normalleştirilmiş veri seti için ROC eğrileri sırasıyla Şekil 29 ve Şekil 30'de sunulmuştur. Deneylerin sonuçları, önerilen topluluk modelinin performansının tüm normalleştirilmiş veri kümeleri ve normalleştirilmemiş veri kümesi üzerinde tatmin edici bir şekilde performansı artırdığını göstermektedir. Özellikle normalleştirilmemiş veri kümesi üzerindeki sonuçlar, veri kümesindeki görüntülerin renk yoğunluğu açısından farklılık göstermesi nedeniyle önerilen topluluk modelinin iyi bir genelleme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 29. Önerilen yöntemin normalleştirme yapılmayan veri kümesine ait ROC çizimi.



Şekil 30. Önerilen yöntemin Stain-Net algoritması ile normalleştirilen veri kümesine ait ROC çizimi.

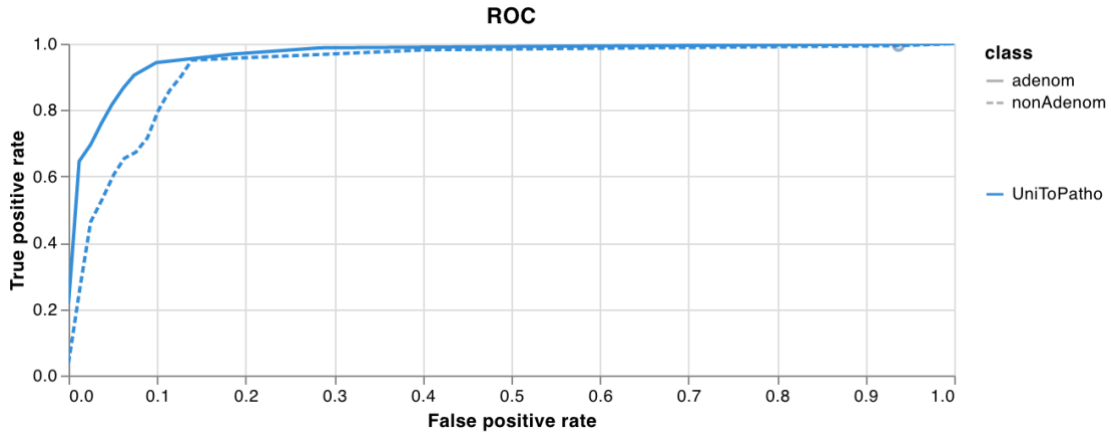
Tablo 14. Temel modellerin doğruluk sonuçları ve önerilen modelin normalize edilmiş ve edilmemiş veri kümelerindeki doğruluk oranı.

	Normalize Edilmemiş		Stain-Net		Stain-GAN		Reinhard		Macenko		Vahande	
	Doğr. (%)	F1 (%)	Doğr. (%)	F1 (%)	Doğr. (%)	F1 (%)	Doğr. (%)	F1 (%)	Doğr. (%)	F1 (%)	Doğr. (%)	F1 (%)
<b>ConvNeXt-L</b>	84.38	65.54	83.13	74.25	88.75	74.42	86.88	80.00	84.38	65.54	81.25	69.41
<b>ConvNeXt-B-21k</b>	80.63	73.94	86.25	85.00	80.00	58.89	86.67	75.71	74.38	49.73	57.50	37.36
<b>ConvNeXt-B-21k-ft-1k</b>	81.25	63.64	66.25	43.48	80.63	58.56	88.13	79.04	88.13	83.44	54.38	40.00
<b>ConvNeXt-S</b>	78.13	63.58	81.25	63.64	83.75	65.91	86.88	77.84	83.75	67.82	71.88	67.59
<b>ConvNeXt-Ti</b>	87.50	77.38	85.00	72.94	83.75	73.81	<b>91.36</b>	<b>89.02</b>	88.75	78.57	82.50	72.62
<b>Inception-v3</b>	82.50	68.60	80.00	68.24	85.53	69.77	86.25	74.12	82.50	66.67	75.74	63.44
<b>ResNet-v2-50</b>	76.25	60.92	78.13	63.58	82.50	64.77	82.50	64.77	75.63	54.14	77.50	62.07
<b>ResNet-v2-101</b>	79.81	65.52	77.36	56.98	83.13	72.19	80.00	58.89	74.21	53.93	71.25	49.45
<b>InceptionResNet-v2</b>	<b>86.25</b>	<b>76.19</b>	81.88	71.01	82.50	74.70	83.02	71.43	79.38	57.46	80.00	70.24
<b>ViT</b>	78.13	51.34	75.63	54.14	48.13	47.20	55.33	56.74	59.12	53.66	58.13	68.46
<b>EfficientNet-v2-s</b>	86.25	85.00	88.68	88.05	87.50	79.52	89.38	84.66	85.00	72.94	83.13	76.36
<b>EfficientNet-v2-s-21k-ft-1k</b>	85.00	83.75	86.88	82.21	<b>90.00</b>	<b>86.42</b>	89.87	82.93	<b>89.31</b>	<b>87.50</b>	83.75	81.08
<b>EfficientNet-v2-s-21k</b>	85.63	87.90	<b>89.38</b>	<b>78.11</b>	89.44	86.42	89.38	78.11	88.75	87.50	<b>84.13</b>	<b>71.62</b>

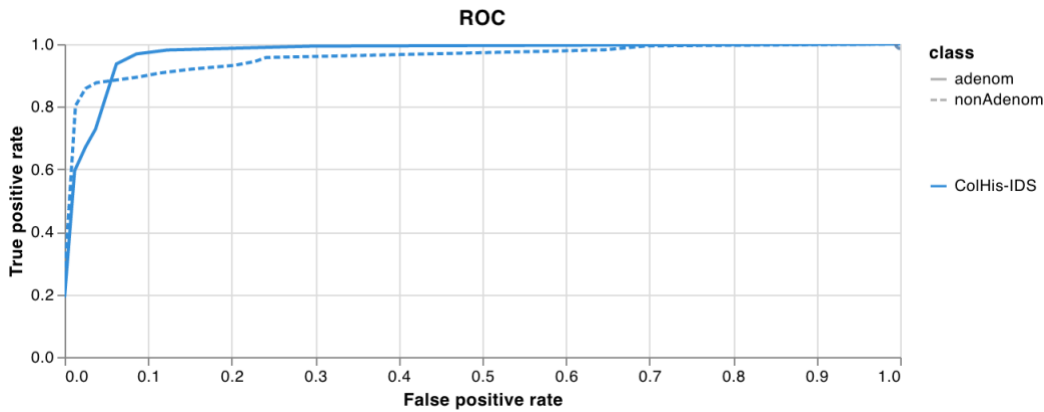
Önerilen Metot	93.75	93.58	95.00	93.90	92.50	91.25	91.88	90.57	91.93	90.48	88.82	87.12
----------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

### Genelleme Testi

Modelin genelleme kabiliyetini test etmek için halka açık veri setleri olan UniToPatho ve EBHI'den kolon adenomatöz ve adenomatöz olmayan görüntüler kullanılmıştır. Elde edilen görüntüler, ince ayar yapılmadan normalizasyon yapılmayak veri kümesi üzerinde eğitilen ve test edilen modele beslenir. EBHI veri setlerinden test seti için genel olarak %91,1 doğruluk elde edilmiştir. Aynı model, UniToPatho veri kümesi için %90 doğruluk verdi. Genelleme testinin ROC eğrileri Şekil 31 ve 32'de verilmiştir.



Şekil 31. EBHI veri setinde önerilen yöntem kullanıldığında elde edilen ROC eğrisi.

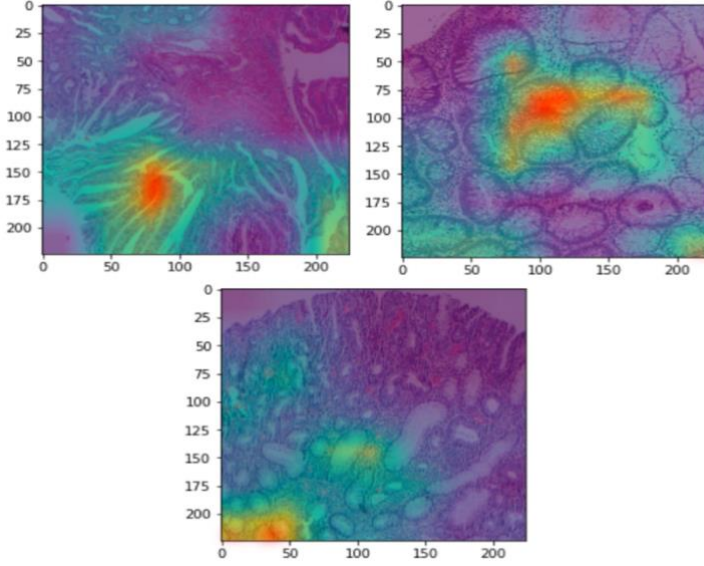


Şekil 32. UniToPatho veri setinde önerilen yöntem kullanıldığında elde edilen ROC eğrisi.

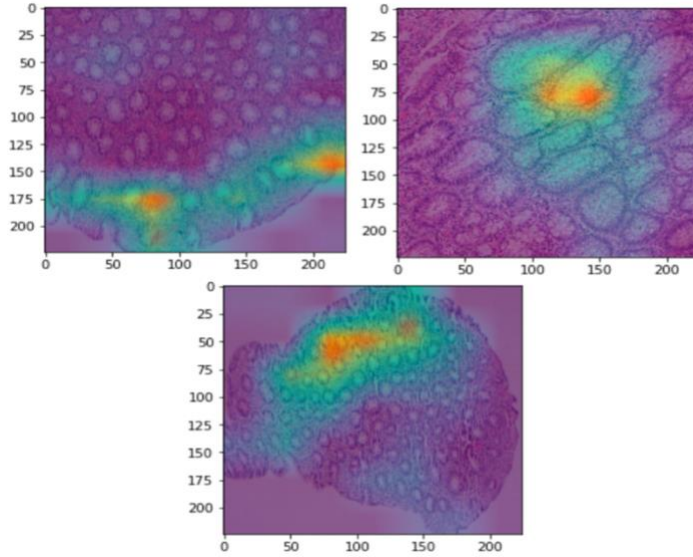
### Önerilen Yöntemin Grad-CAM Bulguları

Önerilen modellerin sınıf aktivasyon haritalarını görebilmek için gradyan ağırlıklı sınıf aktivasyon haritalama (Grad-CAM) yöntemi kullanılmıştır (Selvaraju vd., 2020). Grad-CAM yöntemi, modelin aktivasyon haritalarını kullanarak daha fazla odaklanılan bölgelerin kırmızı renkle vurgulandığı ve daha az dikkat çekici bölgelerin sarı ila mavi renklerle vurgulanmasıyla

derin bir modelin çalışmasını açıklamaktadır. Şekil 14 ve 15, sırasıyla adenomatöz ve adenomatöz olmayan dokular için önerilen modellerin Grad-CAM sonuçlarını göstermektedir. Şekillerden de anlaşılacağı gibi, önerilen model bir görüntüyü sınıflandırmak için konumsal olarak uzak hücre yapılarına odaklanmaktadır. Ayrıca, patolojik görüntü için önerilen modelin Grad-CAM çıktıları, bir görüntünün neden adenomatöz veya adenomatöz olmayan olarak sınıflandırıldığını açıklayarak bir patoloğa rehberlik edebileceği düşünülmektedir.



Şekil 33. Adenomatöz poliplere ait histopatoloji görüntülerinin Grad-CAM sonuçları.



Şekil 34. Adenomatöz olmayan poliplere ait histopatoloji görüntülerinin Grad-CAM sonuçları.



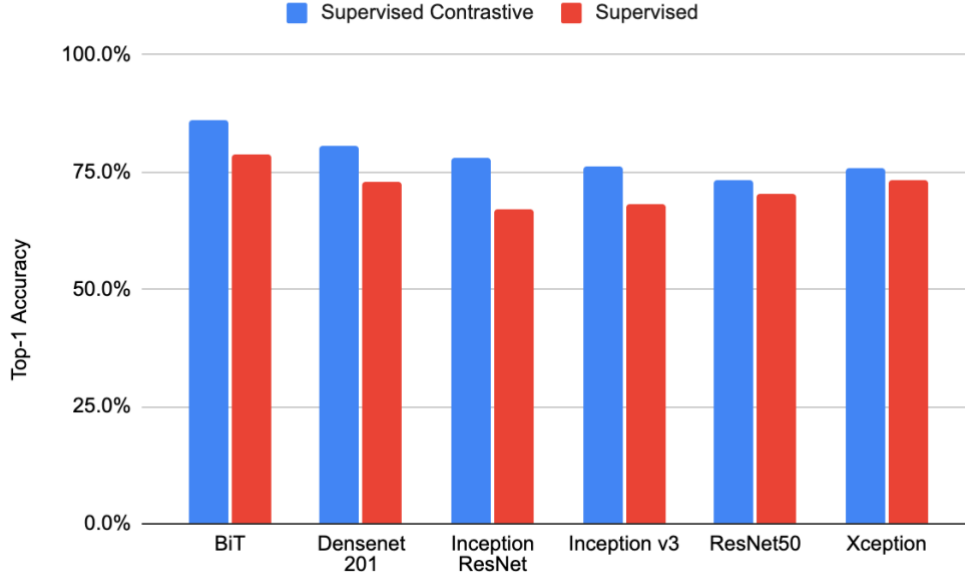
## Denetimli Karşılaştırmalı Öğrenme ile Polip Alt Tipi Sınıflandırma Bulguları

Bu proje sırasında patoloji görüntüleri üzerinde yapılan ikinci çalışma ise tübüler, tübülovillöz/villöz ve hiperplastik poliplerin polip tipi sınıflandırması üzerine çoklu sınıf sınıflandırması yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, histopatolojik görüntüleri kullanarak kolorektal polipleri sınıflandırmak için Sup-Con öğrenme çerçevesinin değiştirilmiş bir versiyonunu kullanarak BiT modelini eğitmektir. Bu amaçla, önce bir taban çizgisi (baseline) oluşturmak için yukarıda bahsedilen sınıflandırıcılar benimsenmiştir. ResNet-50, Korbar vd. (2017) tarafından önerildiği gibi uygulanmıştır. Ayrıca, diğer derin kazanç yaklaşımları uygulanmıştır ve her modelin test performansı Tablo 15 ve Şekil 35'te gösterilmektedir.

Model	Denetimli karşılaştırmalı öğrenme				Denetimli öğrenme			
	Doğruluk	Prec.	Recall	F1	Doğruluk	Prec.	Recall	F1
BiT	86,19%	86,34%	86,19%	86,09%	78,91%	78,89%	79,16%	78,95%
HP		83,58%	93,33%	88,19%		78,18%	80,37%	79,26%
TBA		87,88%	86,57%	87,22%		81,03%	75,20%	78,01%
TVA		87,50%	77,78%	82,35%		77,01%	82,72%	79,76%
DenseNet-201	80,69%	80,17%	81,59%	80,44%	73,02%	72,98%	73,04%	73,00%
HP		87,85%	80,34%	83,93%		72,73%	74,07%	73,39%
TBA		80,77%	75,68%	78,14%		73,77%	72,00%	72,87%
TVA		70,89%	90,32%	79,43%		72,29%	73,17%	72,73%
Inception-ResNet	77,93%	78,10%	77,99%	77,94%	67,01%	67,51%	67,79%	67,19%
HP		74,77%	81,63%	78,05%		58,33%	70,79%	63,96%
TBA		80,77%	74,34%	77,42%		74,04%	60,63%	66,67%
TVA		78,48%	78,48%	78,48%		69,62%	73,33%	71,43%
Inception-v3	76,21%	76,32%	76,26%	76,20%	68,33%	68,36%	68,54%	68,28%
HP		73,83%	79,80%	76,70%		66,04%	70,71%	68,29%
TBA		78,85%	72,57%	75,58%		65,09%	69,70%	67,32%
TVA		75,95%	76,92%	76,43%		75,00%	64,71%	69,47%
ResNet-50	73,10%	73,26%	73,06%	73,07%	70,24%	70,52%	70,41%	70,24%
HP		70,09%	77,32%	73,53%		66,04%	75,27%	70,35%
TBA		75,96%	71,82%	73,83%		71,43%	71,43%	71,43%
TVA		73,42%	69,88%	71,60%		74,36%	63,74%	68,64%

Xception	75,86%	75,92%	75,82%	75,81%	73,45%	73,57%	73,43%	73,42%
HP		74,77%	80,00%	77,29%		71,70%	76,77%	74,15%
TBA		76,92%	72,73%	74,77%		73,33%	74,04%	73,68%
TVA		75,95%	75,00%	75,47%		75,95%	68,97%	72,29%

Tablo 25. Çeşitli derin CNN modelleriyle denetimli öğrenme ve değiştirilmiş denetimli karşılaştırmalı öğrenme için doğruluk sonuçları.



Şekil 35. Denetimli ve denetimli karşılaştırmalı öğrenmenin farklı sınıflandırıcılarla doğruluk karşılaştırması.

Tablo 15'te, her model için Genel Doğruluk ve her sınıf için Kesinlik/Precision, Geri Çağırma/Recall ve F1 skorları verilmiştir. Ek olarak, model adının geçtiği satırda her model için Kesinlik/Precision, Geri Çağırma/Recall ve F1 skorlarının ağırlıklı ortalaması bulunmaktadır. Tablo 15'te BiT'nin denetimli ortamda en iyi performansı gösterdiğini görülmektedir, bunu Inception-ResNet ve DenseNet-201 takip etmektedir. Ayrıca, önerilen SupCon metodolojisinin performansını görmek için, Sup-Con'un kodlayıcısı olarak temel modeller kullanılmıştır.

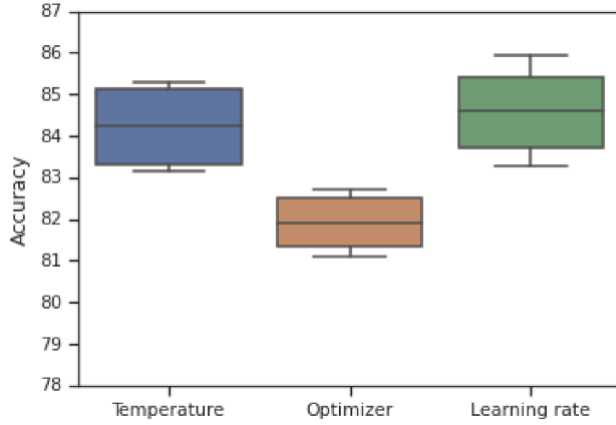
Tablo 15 ve Şekil 35'te gösterildiği gibi, önerilen yöntem genel doğruluğu BiT için %8, Inception-ResNet için %10, DenseNet201 için %5, Inception-v3 için %8, ResNet-50 için %3 ve Xception için %2 artmıştır. Veri kümemizde önerilen yöntem, kodlayıcı olarak BiT-M kullanıldığında en iyi performansı göstermektedir ve %86,2 doğruluk oranını vermektedir. Öte yandan, %73,10 doğruluk, oranı ile ResNet-50 kodlayıcı olarak kullanıldığında modelin performansın çok daha zayıf olduğu gözlenmektedir. Buradaki fark BiT-M'nin ResNet-50'nin etki alanı uyarlamasını kolaylaştırmak için geliştirilmiş bir versiyonu olmasından kaynaklanmaktadır.

Ayrıca, farklı ön eğitim setlerinin performansını karşılaştırmak için iki farklı ayar kullanılmıştır. İlk deneysel kurulum sırasında, ön eğitim seti olarak halka açık UniToPatho veri setini kullanılmıştır, ikinci deneysel kurulum için ImageNet tarafından eğitilmiş modeller kullanılarak ve bu modeller UniToPatho veritabanı ile tekrardan eğitilmiştir. Sınıflandırıcı olarak ise, Tablo 15'teki Sup-Con metodolojisinin en başarılı sonucu veren ilk üç model kullanılmıştır. Bu karşılaştırma için sonuçlar Tablo 16'da verilmiştir. Sonuçlar ImageNet tarafından önceden eğitilmiş DenseNet, Inception-ResNet-v2'nin doğruluklarının, ImageNet tarafından eğitilmiş modellerin UniToPatho veri tabanı ile tekrardan eğitildiğinde %2 oranında arttığını göstermektedir. Ancak aynı deney için BiT-M'nin performansı %4 azaltılmıştır. Bu düşüşün nedeni, UniToPatho örneklerinin yalnızca bir büyütmeden kırılması, bizim veri setimizin ise dört farklı büyütme seviyesinden görüntüler içermesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, tubulovillöz polip türü, tübüler polipler ve hiperplastik polip türleri için numune sayısı UniToPatho için dengesizdir, bu durum BiT'nin performansını ciddi şekilde etkilediği düşünülmektedir. Öte yandan ImageNet önceden eğitilmiş BiT-M %86,2 ile en iyi doğruluğu elde etmektedir.

Tablo 16. Farklı ön eğitim veri setinde önceden eğitilmiş çeşitli kodlayıcılarla değiştirilmiş denetimli karşılaştırmalı öğrenme için doğruluk sonuçları.

Model	UniToPatho				ImageNet				UniToPatho + ImageNet			
	Doğ. (%)	Prec. (%)	Rec. (%)	F1	Doğ. (%)	Pre. (%)	Rec (%)	F1	Doğ. (%)	Prec. (%)	Rec. (%)	F1
DenseNet-201	63,10	62,45	64,44	62,81	80,69	80,17	81,59	80,44	82,07	82,06	82,71	82,31
HP		73,83	58,09	65,02		87,85	80,34	83,93		83,18	80,18	81,65
TBA		57,69	66,67	61,86		80,77	75,68	78,14		78,85	76,64	77,73
TVA		55,70	68,75	61,54		70,89	90,32	79,43		84,81	93,06	88,74
InceptionResNet-V2	72,41	71,97	72,97	72,03	77,63	77,76	78,12	77,78	80,69	80,30	81,11	80,47
HP		82,24	69,29	75,21		75,89	80,95	78,34		88,79	77,87	82,97
TBA		60,58	74,12	66,67		78,85	70,09	74,21		72,12	81,52	76,53
TVA		74,68	75,64	75,16		78,48	84,93	81,58		81,01	84,21	82,58
BiT-M	79,58	78,85	82,26	79,11	86,19	86,34	86,19	86,09	82,41	82,17	82,30	60,00
HP		88,68	74,02	80,69		83,58	93,33	88,19		85,98	85,98	93,12
TBA		84,62	78,57	81,48		87,88	86,57	87,22		81,73	78,70	94,60
TVA		60,76	96,00	74,42		87,50	77,78	82,35		78,48	82,67	99,13

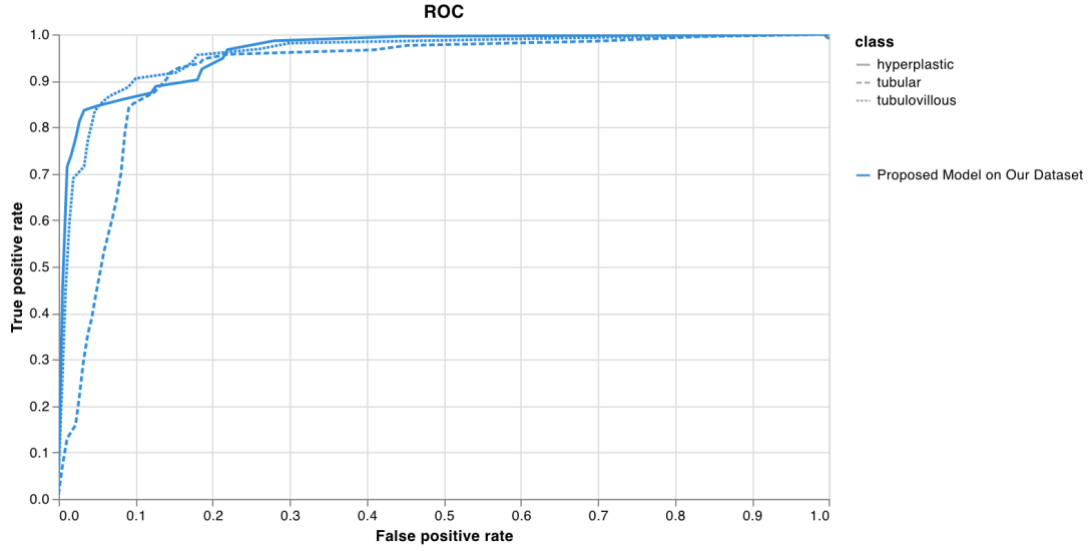
Ek olarak, önerilen yöntem üzerinde hiperparametre optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, Sup-Con'un çeşitli öğrenme oranları, optimizasyon yöntemleri ve sıcaklık değerleri uygulanmıştır. Şekil 3'de standart bir kutu çizimi, hiperparametreler için doğruluk değişimini göstermektedir. Önerilen yöntemin doğruluk varyansının düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca, önerilen yöntem için %87,1'lik en iyi doğruluk sıralanan parametreler için elde edilmiştir: 0,0005 öğrenme oranı, Adam Optimizer ve sıcaklık değeri 0,05.



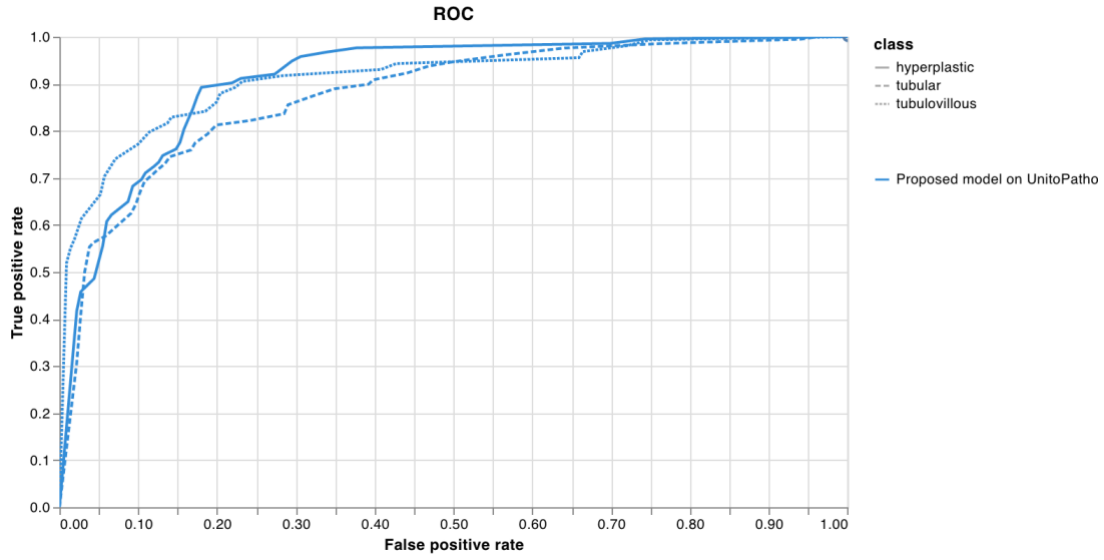
Şekil 16. Önerilen yöntemin hiperparametre analizi.

### Genelleme Testi

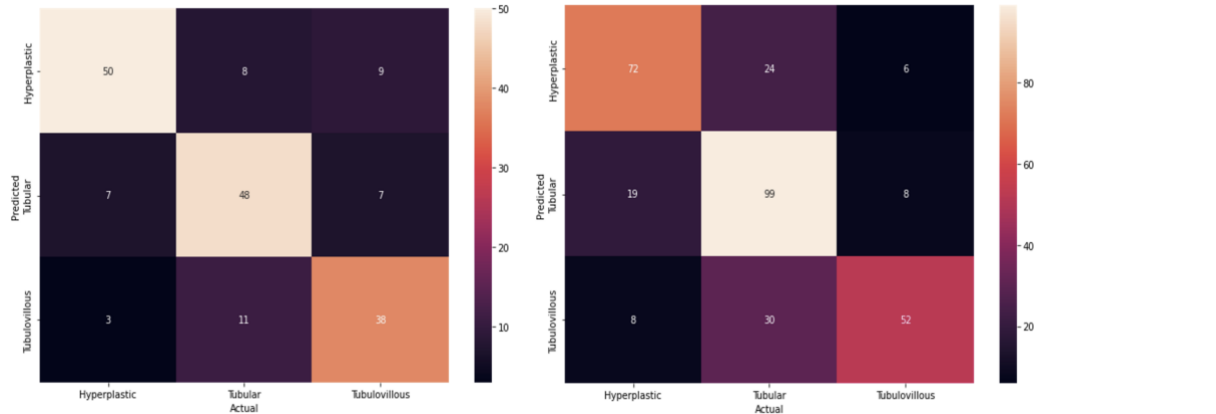
Modelin genelleme yeteneğini test etmek için hem UniToPatho hem de özel olarak toplanan veri kümelerinden örnekler kullanılmıştır. Ek olarak, önerilen yöntemin ve geleneksel Sup-Con'un performansı her iki veri seti içinde karşılaştırılmıştır. Modeller, UnitoPatho ve özel olarak toplanan veri seti kullanılarak ayrı ayrı ince ayarlanmıştır (fine-tuning). Sonuçlar tabloda X'de mevcuttur. Önerilen yöntemin özel veritabanı ve UnitoPatho üzerindeki ROC eğrileri sırasıyla Şekil 37 ve 38'de mevcuttur. Ek olarak, her bir veri seti için modellerin sınıflandırma karışıklık matrisleri Şekil 6'da gösterilmektedir. Tablo 17'de görülebileceği gibi, önerilen yöntem, doğruluğu UnitoPatho ve özel veritabanı için sırasıyla %6 ve %9 oranında iyileştirmiştir. Ayrıca, önerilen yöntem UniToPatho veri setinde literatürdeki diğer yöntemlerden daha iyi bir performans göstermiştir. UniToPatho veri tabanında çok sınıflı sınıflandırma için literatürde %64,29 ve %66,55 doğruluk elde edilmektedir (Wang vd., 2022; Wang vd., 2023).



Şekil 37. Önerilen yöntemin toplanılan veri setinde ROC eğrisi.



Şekil 38. Önerilen yöntemin UniToPatho veri setinde ROC eğrisi.



Şekil 39. Özel toplanan veri setindeki ve UniToPatho için önerilen yöntemin karışıklık matrisi.

Tablo 17. UniToPatho ve toplanan veri seti için önerilen model ve geleneksel Sup-Con için doğruluk sonuçları.

Model	Toplanan Veri kümesi				UnitoPatho			
	Ov. Acc. (%)	Pre. (%)	Rec (%)	F1	Ov. Acc. (%)	Pre. (%)	Rec (%)	F1
Geleneksel Sup-Con	75,17%	75,12%	76,04%	75,16%	63,95%	69,89%	63,98%	65,24%
HP		73,83%	77,45%	75,60%		88,24%	90,91%	89,55%
TBA		81,73%	69,11%	74,89%		74,04%	50,33%	59,92%
TVA		68,35%	83,08%	75,00%		32,74%	55,22%	41,11%
Önerilen Yöntem	86,19%	86,34%	86,19%	86,09%	70,13%	71,77%	70,13%	70,28%
HP		83,58%	93,33%	88,19%		70,59%	72,73%	71,64%
TBA		87,88%	86,57%	87,22%		78,57%	64,71%	70,97%
TVA		87,50%	77,78%	82,35%		57,78%	78,79%	66,67%

### Kendi Kendine Denetimli Karşılaştırmalı Öğrenme

Bu çalışmada, etiketlenmemiş verilerin yanı sıra etiketlenmiş verilerden yararlanarak Göreve Özgü Kendi Kendini Denetleyen Karşılaştırmalı Öğrenme (SSL) algoritmalarının performansı çoklu sınıflandırma problemi için incelenmiştir. Bu çalışmanın performans sonuçları Tablo 18, 19 ve 20'de mevcuttur. Tablo 18, ResNet-18, ResNet-50 ve EfficientNet'in farklı omurga sınıflandırıcıları için çeşitli karşılaştırmalı öğrenme algoritmalarının performans sonuçlarını göstermektedir. Her deneysel düzenek için ve her model için genel bir doğruluk sunulmuştur. Ayrıca her sınıf için precision (kesinlik), recall (geri çağırma) ve F1 skorları da verilmiştir. Ek olarak, model adının geçtiği satırda her model için Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 skorlarının ağırlıklı ortalaması bulunmaktadır.

ResNet-18 modeli, SimCLR algoritması için %66,21'lik bir genel doğruluk elde ederek en iyi performansı göstermektedir. Bunu, SimSiam ve Barlow-Twins algoritmaları için %56,21 genel doğruluk oranıyla ResNet-50 takip etmektedir. EfficientNet'in performansı ortalamanın altında kalmaktadır, bunun sebebi olarak UniToPatho veri setinin dengesiz doğasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, EfficientNet, verilerin azınlığını oluşturan hiperplastik sınıf için %0 kesinlik, geri çağırma ve F1 skoruna sahiptir. Bu sonuçlara bakılarak, kendinden denetimli ön eğitimin etiketlenmemiş verileri eğer dengesiz ise, sınıflandırıcının olumsuz etkilenebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, burada ulaşılabilecek başka bir sonuç ise, etiketlenmemiş verilerin doğası gereği dengeli veya dengesiz olduğunu bilinmemektedir. Dolayısıyla öz denetimli öğrenme kullanırken omurga modelini daha basit tutulması dengesiz veri kümesinin getireceği kötü sonuçları engelleyebileceği düşünülmektedir.



Tablo 18. Farklı karşılaştırmalı öğrenme algoritmaları için omurga modellerinin doğruluk sonuçları.

Model	SimCLR				SimSiam				Barlow Twins			
	Doğ. %	Prec. %	Rec. %	F1	Doğ. %	Prec. %	Rec. %	F1 %	Doğ. %	Prec. %	Rec. %	F1 %
ResNet-18	<b>66,21</b>	<b>67,30</b>	<b>66,25</b>	<b>65,89</b>	51,03	54,13	52,63	47,20	54,14	56,02	54,50	52,87
HP		73,33	61,68	67,01		63,33	17,76	27,74		52,38	41,12	46,07
TBA		59,85	78,85	68,05		49,73	87,50	63,41		51,88	79,81	62,88
TVA		69,84	55,70	61,97		49,35	48,10	48,72		65,22	37,97	48,00
ResNet-50	55,56	57,44	55,78	54,88	<b>56,21</b>	<b>58,89</b>	<b>56,27</b>	<b>55,53</b>	<b>56,21</b>	<b>58,24</b>	<b>56,40</b>	<b>55,63</b>
HP		54,74	48,60	51,49		55,21	49,53	52,22		56,04	47,66	51,52
TBA		52,41	74,51	61,54		52,35	75,00	61,66		52,35	75,00	61,66
TVA		66,67	40,51	50,39		71,11	40,51	51,61		68,00	43,04	52,71
EfficientNet	39,20	27,25	39,43	32,19	41,38	29,06	43,73	34,60	41,38	29,35	43,78	34,70
HP		0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
TBA		49,65	68,27	57,49		54,07	70,19	61,09		54,62	68,27	60,68
TVA		29,75	47,47	36,58		30,32	59,49	40,17		30,63	62,03	41,00

Ayrıca, kendi kendini denetleyen ön eğitimin performansını karşılaştırmak için omurga modelleri özel olarak toplanılan veriler üzerinde sıfırdan eğitilmiştir ve sonuçlar Tablo 18'de bulunmaktadır. Kendi kendini yöneten ön eğitim, ResNet-18 için doğruluğu %16,9 arttırmıştır ancak, ResNet-50 ve EfficientNet için performans sonuçları, denetimli öğrenme ile aynı seviyede kalmıştır. Tablo 19 ve Tablo 20'nin sonuçları karşılaştırıldığında, ResNet-18'deki etiketlenmemiş verilerden yararlanmak, modelleri sınırlı sayıda örnek üzerinde sıfırdan eğitmek yerine daha iyi performans gösterdiği gözlemlenmektedir.

Ek olarak, SSL ve Denetimli Öğrenmenin sonuçlarını İnce ayar ve transfer öğrenimi ile karşılaştırmak için SSL'nin omurga sınıflandırıcılarını kullanılmıştır. Omurga sınıflandırıcıları, Image-Net üzerinde önceden eğitilmiş olarak kullanılmıştır. Ayrıca, özel olarak toplanan veri kümemizde transfer öğrenimi ve ince ayar da uygulanmıştır ve performans sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

ImageNet üzerinde önceden eğitilmiş modellerde yapılan ince ayar iyi performansı gösterdiği gözlemlenmiştir ve %75,17'lik en iyi doğruluk, EfficientNet'in özel olarak toplanan veri setinde ince ayarı yapıldığında elde edilmiştir. Tablolara bakılarak çıkarılabilecek bir diğer sonuç ise, etki alanı uyumsuzluğu nedeniyle aktarım öğreniminin (transfer learning) iyi çalışmadığıdır. Öte yandan, ince ayar yaklaşımı (fine-tuning), etki alanı uyarlamasını kullanarak daha iyi performans göstermiştir. Transfer öğrenimi ve SSL'nin sonuçlarını karşılaştırılırsa, SSL'nin transfer öğreniminden daha iyi performans gösterdiği sonucuna varılabilir, çünkü SSL için

eğitim öncesi (pre-training) veri kümesi ile eğitim veri kümesi arasında etki alanı uyumsuzluğu bulunmamaktadır ve ilgilenilen aşağı akış görevi (down stream task) aynıdır.

Tablo 19. Etiketli veriler üzerinde sıfırdan eğitilen omurga modellerinin doğruluk sonuçları.

Model	Doğruluk	Prec.	Recall	F1
ResNet-18	49,31%	53,48%	50,09%	48,85%
HP		69,39%	31,78%	43,59%
TBA		56,92%	71,15%	63,25%
TVA		31,53%	44,30%	36,84%
ResNet-50	<b>56,55%</b>	<b>58,26%</b>	<b>56,69%</b>	<b>55,79%</b>
HP		57,14%	48,60%	52,53%
TBA		53,02%	75,96%	62,45%
TVA		66,00%	41,77%	51,16%
EfficientNet	42,07%	29,92%	44,53%	35,28%
HP		0,00%	0,00%	0,00%
TBA		55,47%	68,27%	61,21%
TVA		31,48%	64,56%	42,32%

Tablo 20. Önceden eğitilmiş omurga modelleri için transfer öğreniminin ve ince ayarın doğruluk sonuçları.

Model	Transfer Öğrenim				İnce Ayar			
	Doğruluk	Prec.	Recall	F1	Doğruluk	Prec.	Recall	F1
ResNet-18	50,69%	59,49%	48,87%	47,30%	71,38%	72,13%	71,44%	70,97%
HP		45,88%	83,18%	59,14%		70,80%	74,77%	72,73%
TBA		80,00%	26,92%	40,29%		76,92%	57,69%	65,93%
TVA		49,18%	37,97%	42,86%		67,68%	84,81%	75,28%
ResNet-50	27,15%	8,10%	29,83%	12,74%	74,48%	74,99%	74,30%	74,01%
HP		0,00%	0,00%	0,00%		73,73%	81,31%	77,33%
TBA		0,00%	0,00%	0,00%		78,75%	60,58%	68,48%
TVA		27,15%	100,00%	42,70%		71,74%	83,54%	77,19%
EfficientNet	45,17%	48,90%	45,21%	45,48%	<b>75,17%</b>	<b>75,60%</b>	<b>75,50%</b>	<b>75,24%</b>
HP		48,54%	46,73%	47,62%		77,55%	71,03%	74,15%
TBA		61,54%	38,46%	47,34%		80,21%	74,04%	77,00%
TVA		33,61%	51,90%	40,80%		67,71%	82,28%	74,29%

Bu çalışmada, etiketlenmemiş verilerden yararlanmak için göreve özel Kendi Kendine Denetimli Öğrenimin (SSL) performansı araştırılmıştır. Bunun için ise SSL'nin performansını

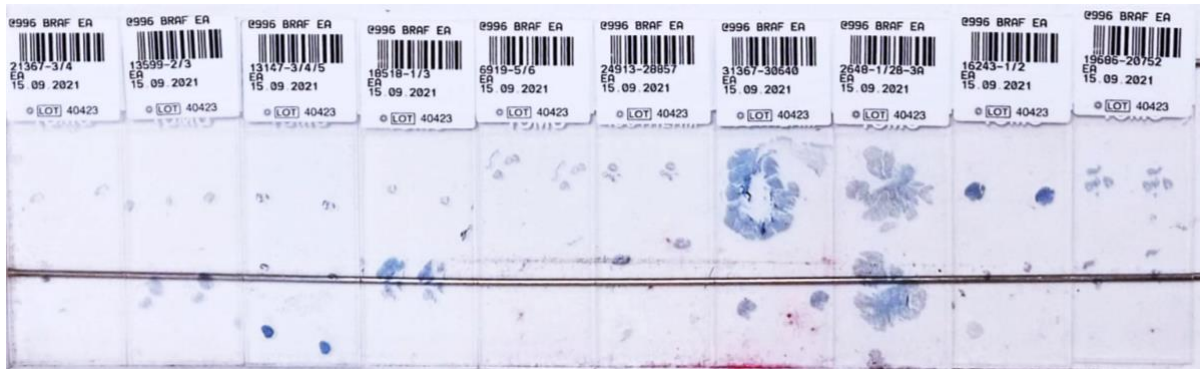
kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için çeşitli karşılaştırmalı öğrenme algoritmaları kullanılmıştır. Ayrıca, SSL'nin performansını karşılaştırmak için, omurga modellerini özel olarak toplanılan veri seti üzerinde sıfırdan eğitilmiştir. Bu deneyler arasında ResNet-18 omurgasına sahip SSL %66,21 doğruluk oranı ile en iyi performansı göstermiştir. Bunlara ek olarak, SSL omurga modellerinin ve ImageNet önceden eğitilmiş omurga modellerinin ince ayar/aktarım öğreniminin performansları karşılaştırılmıştır. Etki alanı uyumsuzluğu olmaması ve ilgilenilen alt akış görevinin SSL için aynı olması nedeniyle SSL, ImageNet önceden eğitilmiş modelleriyle transfer öğreniminden daha iyi performans göstermektedir. Ancak, ince ayarın performansını ImageNet önceden eğitilmiş modellerle karşılaştırıldığında SSL'nin performansı zorlanmaktadır. Literatürde de belirtildiği gibi, sınırlı sayıda etiket olduğunda doğru etiketleri oluşturmak için denetimli öğrenim yetersiz kalmaktadır ve bu da omurga ağının eğitimini yanıltıcı hale getirmektedir (Cascante-Bonilla vd., 2021; Xu vd., 2022)

#### **4.4 İmmunohistokimyasal (İHK) Analizine Ait Bulgular**

İmmunohistokimyasal analizinin ilk adımı olan slaytların hazırlanmasına örnek olarak, BRAF, ki-67 ve PD-L1 antikorlarının slaytlarının olduğu görüntü Şekil 40'ta ve BRAF için tek tek slaytlar Şekil 41'de gösterilmiştir.



Şekil 40. Sırasıyla BRAF, ki-67 ve PD-L1 antikorlarının slaytları.



Şekil 41. BRAF antikorunun slaytlarından bazılarının tek tek gösterimi.

## Proteinlerin Polip Tiplerine ve Alt Tiplerine Göre Dağılımı ve İstatiksel Bulgular

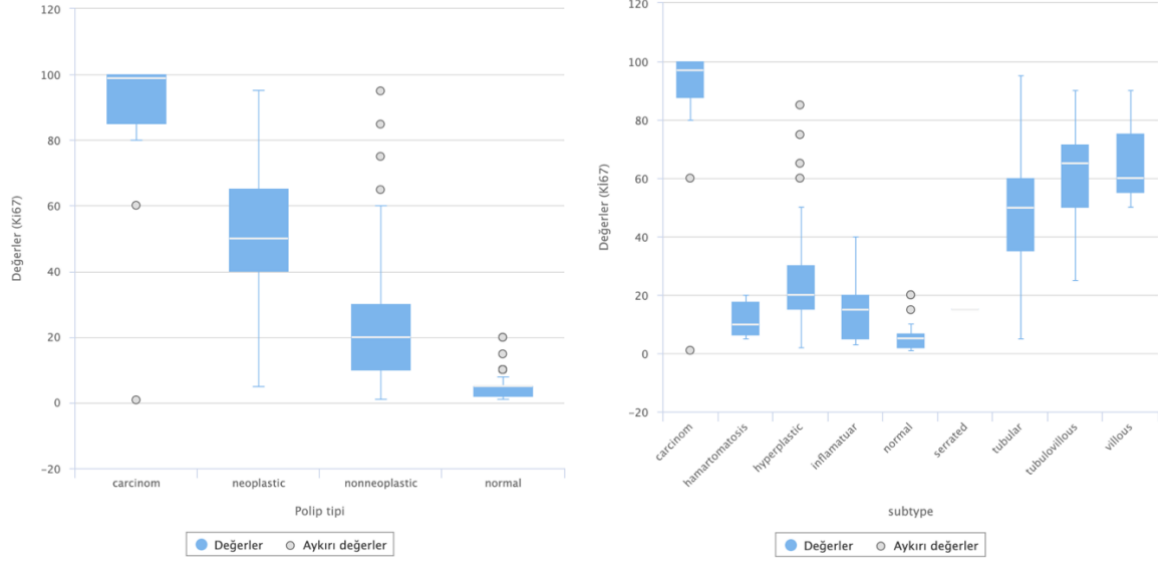
Tablolar 21 ila 27 tüm protein/genler için gerçekleştirilen immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının tablolaştırılarak gösterimini içermektedir. Tabloların üst kısmında tip ile ilgili sayısal ya da kategorik bulgular yer alırken, alt kısımlarda ise alt tipe ait bulgular yer almaktadır. Böylelikle İHK analizi sonuçlarına göre araştırılan protein/genlerin ayıricılığı sayısal olarak tespit edilmeye çalışılmıştır.

Tablo 21. **ki-67** için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.

Tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	13	86	27,997	7,765	69,0816	102,9184
Neoplastik	188	51,9149	18,4145	1,343	49,2655	54,5643
Nonneoplastik	113	22,5841	17,1406	1,6124	19,3892	25,7789
Normal	74	5,0811	3,9889	0,4637	4,1569	6,0052

Alt tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	14	86,6429	27,006	7,2177	71,0501	102,2357
Hamartomatöz	4	11,25	6,2915	3,1458	1,2388	21,2612
Hiperplastik	80	25,375	16,3919	1,8327	21,7272	29,0228
İnflamatuvar	20	15,7	11,4068	2,5506	10,3614	21,0386
Normal	80	5,175	3,9451	0,4411	4,2971	6,0529
Tırtıklı	2	15	0	0	15	15
Tübüler	149	49,2617	17,8335	1,461	46,3747	52,1488
Tübülovillöz	30	61	18,3077	3,3425	54,1638	67,8362
Villöz	9	65,5556	13,3333	4,4444	55,3066	75,8045

Şekiller 42 ila 48 tüm protein/genler için gerçekleştirilen immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının görsel olarak gösterimini içermektedir. Şekillerde sol kısmında tip ile ilgili sayısal ya da kategorik bulguların gösterimi yer alırken, sağ kısımlarda ise alt tipe ait bulgular gösterilmektedir. Böylelikle İHK analizi sonuçlarına göre araştırılan protein/genlerin ayıricılığı görsel olarak tespit edilmeye ve yorumlanmaya çalışılmıştır.

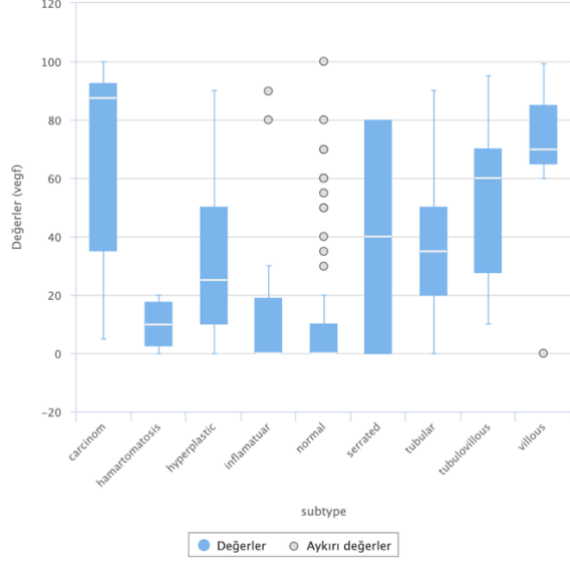
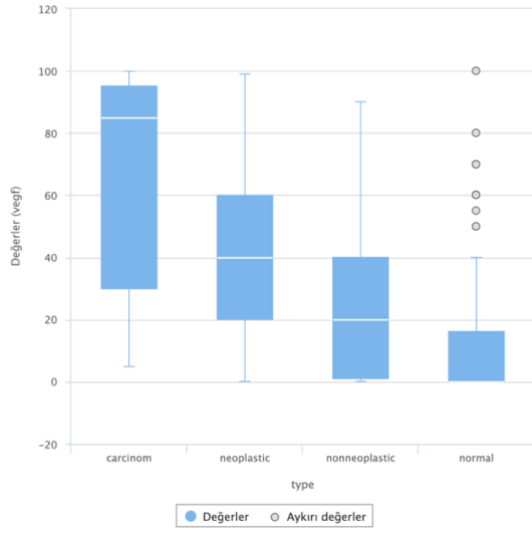


Şekil 42. **ki-67** için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.

Tablo 22. **VEGF** için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.

Tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	13	66,9231	35,8549	9,9444	45,2562	88,59
Neoplastik	190	40,8684	25,6368	1,8599	37,1996	44,5372
Nonneoplastik	113	26,885	27,9648	2,6307	21,6725	32,0974
Normal	74	13,7838	24,0355	2,7941	8,2152	19,3524

Alt tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	14	68,5714	34,9961	9,3531	48,3653	88,7776
Hamartomatöz	4	10	8,165	4,0825	-2,9923	22,9923
Hiperplastik	80	31,7	26,7711	2,9931	25,7424	37,6576
İnflammatuar	20	14,35	26,168	5,8513	2,103	26,597
Normal	80	12,8125	23,364	2,6122	7,6131	18,0119
Tırtıklı	2	40	56,5685	40	-468,2482	548,2482
Tübüler	151	36,9603	24,1056	1,9617	33,0842	40,8364
Tübülovillöz	30	52,5	24,8704	4,5407	43,2133	61,7867
Villöz	9	67,6667	28,0446	9,3482	46,1097	89,2237



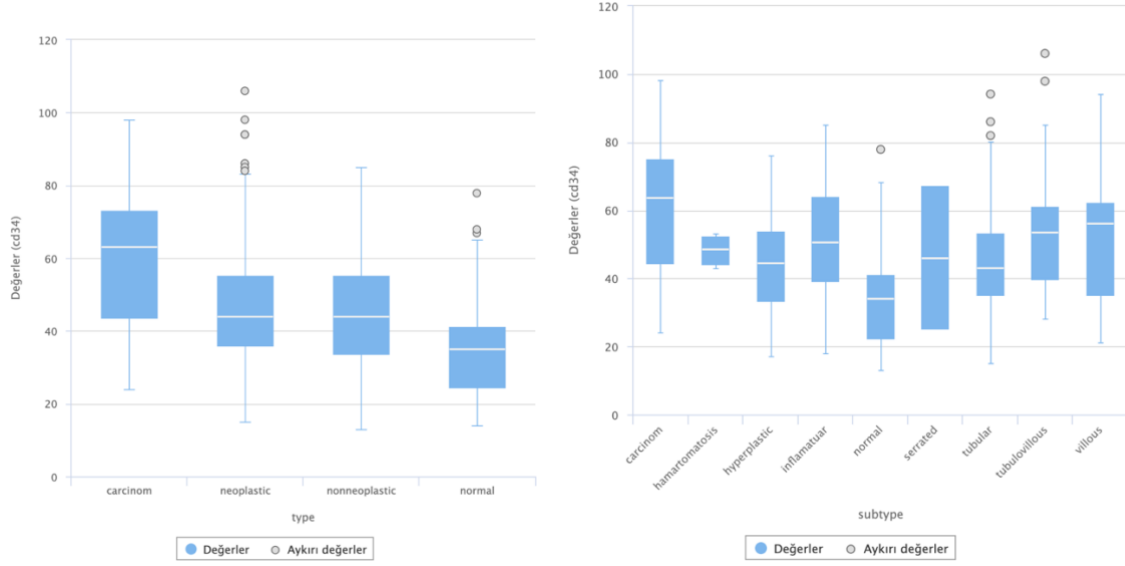
Şekil 43. VEGF için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.

Tablo 23. cd34 için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.

Tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	13	59,6923	20,4955	5,6844	47,307	72,0776
Neoplastik	190	46,7579	16,0005	1,1608	44,4681	49,0477
Nonneoplastik	113	45,6637	15,9875	1,504	42,6838	48,6437
Normal	74	35,0946	13,3223	1,5487	32,0081	38,1811

Alt tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	14	60,9286	20,2274	5,406	49,2496	72,6075
Hamartomatöz	4	48,25	4,272	2,136	41,4523	55,0477
Hiperplastik	80	45,325	14,6476	1,6376	42,0653	48,5847
İnflamatuvar	20	51,1	17,7465	3,9682	42,7944	59,4056
Normal	80	34,3375	13,3634	1,4941	31,3636	37,3114
Tırtıklı	2	46	29,6985	21	-220,8303	312,8303
Tübüler	151	44,894	14,2717	1,1614	42,5992	47,1889
Tübülovillöz	30	54,7667	19,8662	3,6271	47,3485	62,1848
Villöz	9	51,3333	21,6564	7,2188	34,6867	67,9799



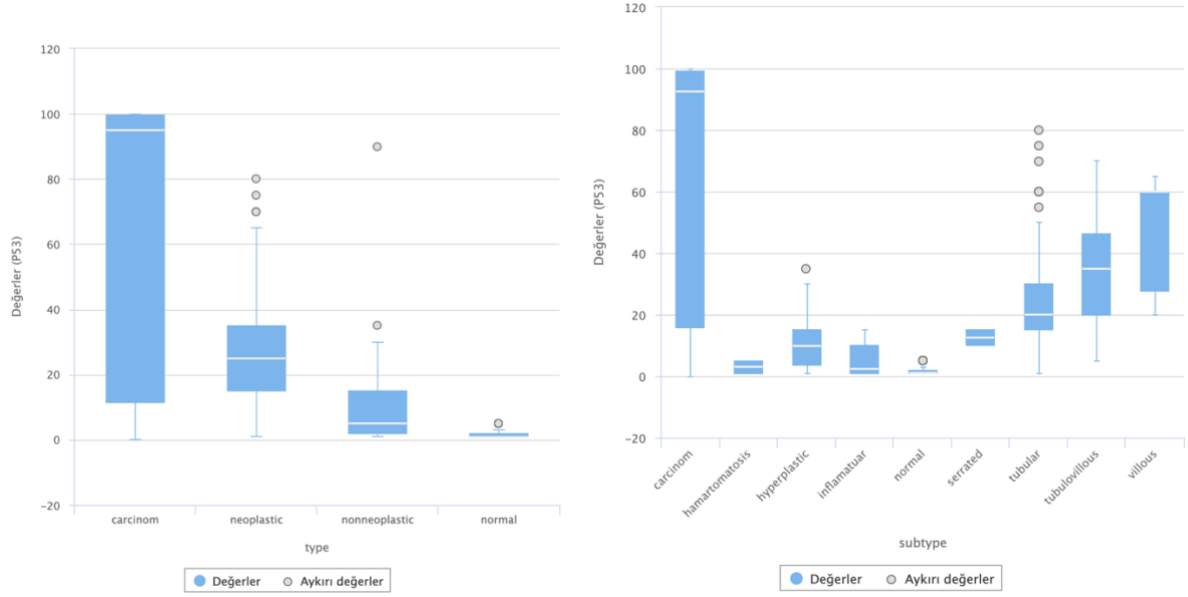


Şekil 44. **cd34** için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.

Tablo 24. **p53** için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları.

Tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	13	65,4615	43,7352	12,13	39,0326	91,8905
Neoplastik	190	27,6053	16,233	1,1777	25,2822	29,9283
Nonneoplastik	113	9,5044	11,0479	1,0393	7,4452	11,5637
Normal	74	1,7297	1,3477	0,1567	1,4175	2,042

Alt tip	N	Ortalama	S.Sapma	S.Hata	Alt (Ortalama)	Üst (Ortalama)
Karsinom	14	67,2143	42,5281	11,3661	42,6593	91,7693
Hamartomatöz	4	3	2,3094	1,1547	-0,6748	6,6748
Hiperplastik	80	10,3375	8,555	0,9565	8,4337	12,2413
İnflammatuar	20	5,35	4,9127	1,0985	3,0508	7,6492
Normal	80	1,7625	1,3524	0,1512	1,4615	2,0635
Tırtıklı	2	12,5	3,5355	2,5	-19,2655	44,2655
Tübüler	151	24,9338	14,6441	1,1917	22,5791	27,2885
Tübülovillöz	30	35	17,3702	3,1714	28,5139	41,4861
Villöz	9	47,7778	17,6973	5,8991	34,1744	61,3811

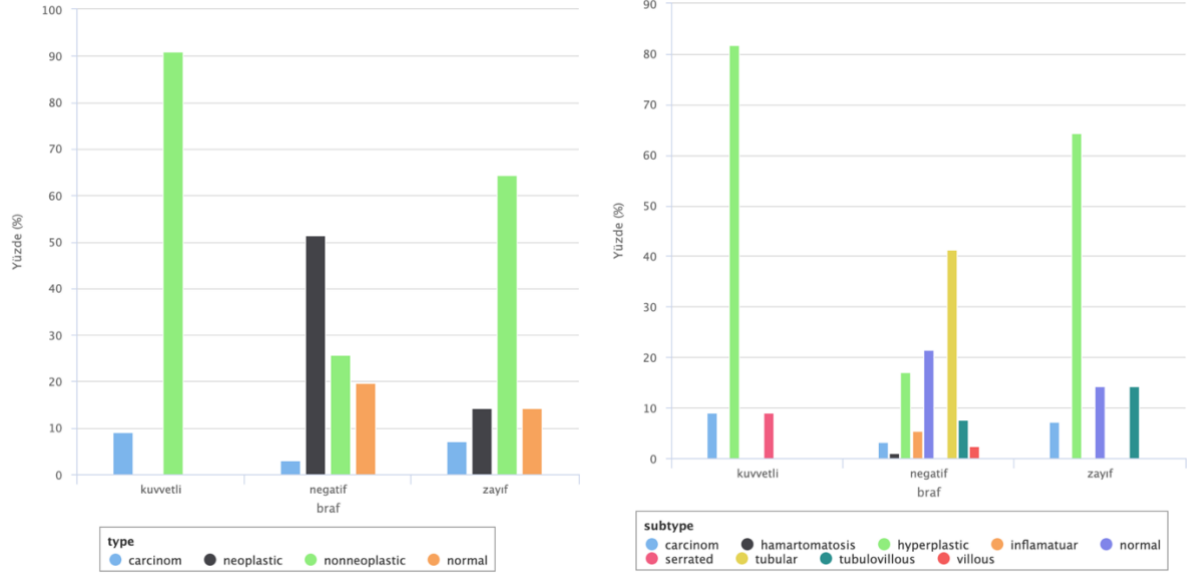


Şekil 45. **p53** için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.

Tablo 25. **BRAF** için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları (kategorik değerler).

<b>BRAF</b>	<b>Tip</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Birikimli %</b>
Kuvvetli	Karsinom	1	9,0909	9,0909
Kuvvetli	Nonneoplastik	10	90,9091	100
	(Toplam)	11		
Negatif	Karsinom	11	3,0137	3,0137
Negatif	Neoplastik	188	51,5068	54,5205
Negatif	Nonneoplastik	94	25,7534	80,274
Negatif	Normal	72	19,726	100
	(Toplam)	365		
Zayıf	Karsinom	1	7,1429	7,1429
Zayıf	Neoplastik	2	14,2857	21,4286
Zayıf	Nonneoplastik	9	64,2857	85,7143
Zayıf	Normal	2	14,2857	100
	(Toplam)	14		
(Kayıp değer)	Karsinom	2	15,3846	15,3846
(Kayıp değer)	Neoplastik	5	38,4615	53,8462
(Kayıp değer)	Nonneoplastik	3	23,0769	76,9231
(Kayıp değer)	Normal	3	23,0769	100
	(Toplam)	13		
	Genel Toplam	403		

<b>BRAF</b>	<b>Alt tip</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Birikimli %</b>
Kuvvetli	Karsinom	1	9,0909	9,0909
Kuvvetli	Hiperplastik	9	81,8182	90,9091
Kuvvetli	Tırtıklı	1	9,0909	100
	(Toplam)	11		
Negatif	Karsinom	12	3,2877	3,2877
Negatif	Hamartomatöz	4	1,0959	4,3836
Negatif	Hiperplastik	62	16,9863	21,3699
Negatif	İnflamatuar	20	5,4795	26,8493
Negatif	Normal	78	21,3699	48,2192
Negatif	Tırtıklı	1	0,274	48,4932
Negatif	Tübüler	151	41,3699	89,863
Negatif	Tübülovillöz	28	7,6712	97,5342
Negatif	Villöz	9	2,4658	100
	(Toplam)	365		
Zayıf	Karsinom	1	7,1429	7,1429
Zayıf	Hiperplastik	9	64,2857	71,4286
Zayıf	Normal	2	14,2857	85,7143
Zayıf	Tübülovillöz	2	14,2857	100
	(Toplam)	14		
(Kayıp değer)	Karsinom	2	15,3846	15,3846
(Kayıp değer)	Hiperplastik	2	15,3846	30,7692
(Kayıp değer)	İnflamatuar	1	7,6923	38,4615
(Kayıp değer)	Normal	3	23,0769	61,5385
(Kayıp değer)	Tübüler	4	30,7692	92,3077
(Kayıp değer)	Tübülovillöz	1	7,6923	100
	(Toplam)	13		
	Genel Toplam	403		

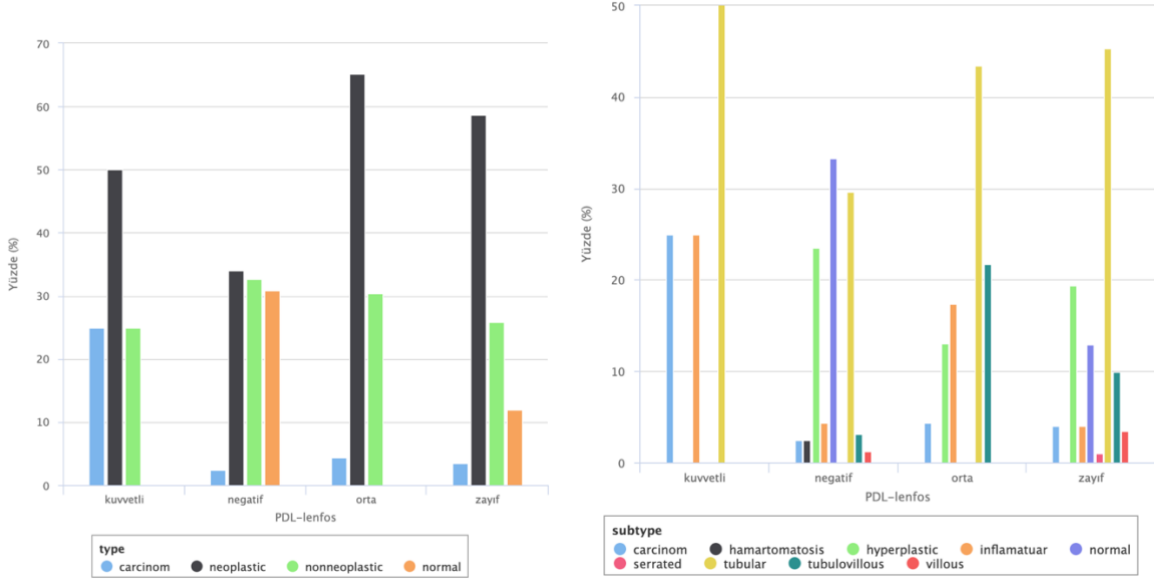


Şekil 46. BRAF için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.

Tablo 26. PD-L1 (lenfosit) için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları (kategorik değerler).

PDL-lenfosit	Tip	N	%	Birikimli %
Kuvvetli	Karsinom	1	25	25
Kuvvetli	Neoplastik	2	50	75
Kuvvetli	Nonneoplastik	1	25	100
	(Toplam)	4		
Negatif	Karsinom	4	2,4691	2,4691
Negatif	Neoplastik	55	33,9506	36,4198
Negatif	Nonneoplastik	53	32,716	69,1358
Negatif	Normal	50	30,8642	100
	(Toplam)	162		
Orta	Karsinom	1	4,3478	4,3478
Orta	Neoplastik	15	65,2174	69,5652
Orta	Nonneoplastik	7	30,4348	100
	(Toplam)	23		
Zayıf	Karsinom	7	3,4826	3,4826
Zayıf	Neoplastik	118	58,7065	62,1891
Zayıf	Nonneoplastik	52	25,8706	88,0597
Zayıf	Normal	24	11,9403	100
	(Toplam)	201		
(Kayıp değer)	Karsinom	2	15,3846	15,3846
(Kayıp değer)	Neoplastik	5	38,4615	53,8462
(Kayıp değer)	Nonneoplastik	3	23,0769	76,9231
(Kayıp değer)	Normal	3	23,0769	100

	(Toplam)	13		
	Genel Toplam	403		

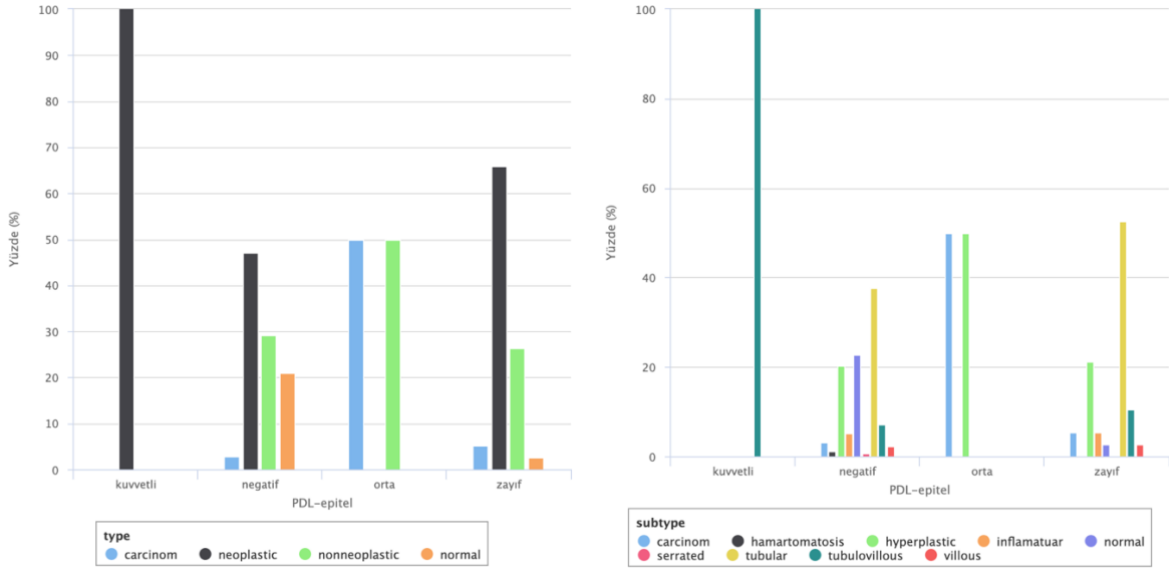


Şekil 47. PD-L1 (lenfosit) için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.

Tablo 27. PD-L1 (epitel) için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulguları (kategorik değerler).

PDL-epitel	Tip	N	%	Birikimli %
Kuvvetli	Neoplastik	1	100	100
	(Toplam)	1		
Negatif	Karsinom	10	2,8653	2,8653
Negatif	Neoplastik	164	46,9914	49,8567
Negatif	Nonneoplastik	102	29,2264	79,0831
Negatif	Normal	73	20,9169	100
	(Toplam)	349		
Orta	Karsinom	1	50	50
Orta	Nonneoplastik	1	50	100
	(Toplam)	2		
Zayıf	Karsinom	2	5,2632	5,2632
Zayıf	Neoplastik	25	65,7895	71,0526
Zayıf	Nonneoplastik	10	26,3158	97,3684
Zayıf	Normal	1	2,6316	100
	(Toplam)	38		
(Kayıp değer)	Karsinom	2	15,3846	15,3846
(Kayıp değer)	Neoplastik	5	38,4615	53,8462
(Kayıp değer)	Nonneoplastik	3	23,0769	76,9231
(Kayıp değer)	Normal	3	23,0769	100

	(Toplam)	13		
	Genel Toplam	403		



Şekil 48. PD-L1 (epitel) için polip tipi ve alt tipine dayalı immunohistokimyasal (İHK) analiz bulgularının grafiksel gösterimi.

### Proteinlerin Polip Tiplerine ve Alt Tiplerine Göre İstatistiksel Analizleri

Parametrik testleri uygulayabilmek için verilerin düzenli olarak dağılması gerekir. Verilerin normal dağılımlı olup olmadıkları grafikler yoluyla veya normallik testleri ile karar verilebilir. Shapiro-Wilk testi istatistiksel gücü oldukça yüksek olduğu için çoğunlukla tercih edilen bir normallik testidir. Bu çalışmada tüm değişkenlere dağılım testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası farklılıklar değerlendirilmiştir.

Tablo 28. Shapiro-Wilk normallik testi sonuçları (E: Evet, H: Hayır).

Proteinler	ki-67	VEGF	cd34	p53
<b>Cinsiyet</b>	H	H	H	H
<b>Polip tipleri</b>				
Karsinom	H	H	E	H
Neoplastik	H	H	H	H
Nonneoplastik	H	H	E	H
Normal	H	H	H	H
<b>Polip alt tipleri</b>				
Karsinom	H	H	E	H
Villöz	E	H	E	H
Tübülovillöz	E	H	E	H
Tübüler	E	H	H	H
Hiperplastik	H	H	H	H



Hamartomatöz	E	E	E	H
İnflamatuar	H	H	E	H
Normal	H	H	H	H

Normallik testi sonucuna göre uygulanan testler Tablo 29'da verilmiştir.

**Tablo 29. Normallik testi sonucuna göre uygulanan testler.**

Değişken 1	Değişken 2	Test
Polip tipi	ki-67	Kruskal-Wallis
Polip alt tipi	ki-67	ANOVA
Cinsiyet	ki-67	Mann-Whitney U
Polip tipi	VEGF	Kruskal-Wallis
Polip alt tipi	VEGF	Kruskal-Wallis
Cinsiyet	VEGF	Mann-Whitney U
Polip tipi	cd34	Kruskal-Wallis
Polip alt tipi	cd34	Kruskal-Wallis
Cinsiyet	cd34	Mann-Whitney U
Polip tipi	p53	Kruskal-Wallis
Polip alt tipi	p53	Kruskal-Wallis
Cinsiyet	p53	Mann-Whitney U

Tablo 30 ise gruplar arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına dair istatistiksel testin sonuçlarını göstermektedir.

**Tablo 30. Gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı mı? (E: Evet, H: Hayır)**

Proteinler	ki-67	VEGF	cd34	p53
<b>Cinsiyet</b>	H	E	H	H
<b>Polip tipleri</b>				
Karsinom	E	E	E	E
Neoplastik	E	E	E	E
Non-neoplastik	E	E	E	E
Normal	E	E	E	E
<b>Polip alt tipleri</b>				
Karsinom	E	E	E	E
Villöz	E	E	E	E
Tübülovillöz	E	E	E	E
Tübüler	E	E	E	E
Hiperplastik	E	E	E	E
Tırtıklı	E	E	E	E
Hamartomatöz	E	E	E	E
İnflamatuar	E	E	E	E
Normal	E	E	E	E

Polip tipleri arasında ki-67 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,001$ ). Bu anlamlılık değerleri Kruskal-Wallis testi sonucunda elde edilmiştir:

karsinom vs. neoplastik ( $p < 0,001$ ),  
karsinom vs. nonneoplastik ( $p < 0,001$ ),  
karsinom vs. normal ( $p < 0,001$ ),  
neoplastik vs. nonneoplastik ( $p < 0,001$ ),  
neoplastic vs. normal ( $p < 0,001$ ),  
nonneoplastic vs. normal ( $p < 0,001$ ) arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Polip alt tipleri arasında ki-67 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.001$ ). Bu anlamlılık değerleri ANOVA testi sonucunda elde edilmiştir:

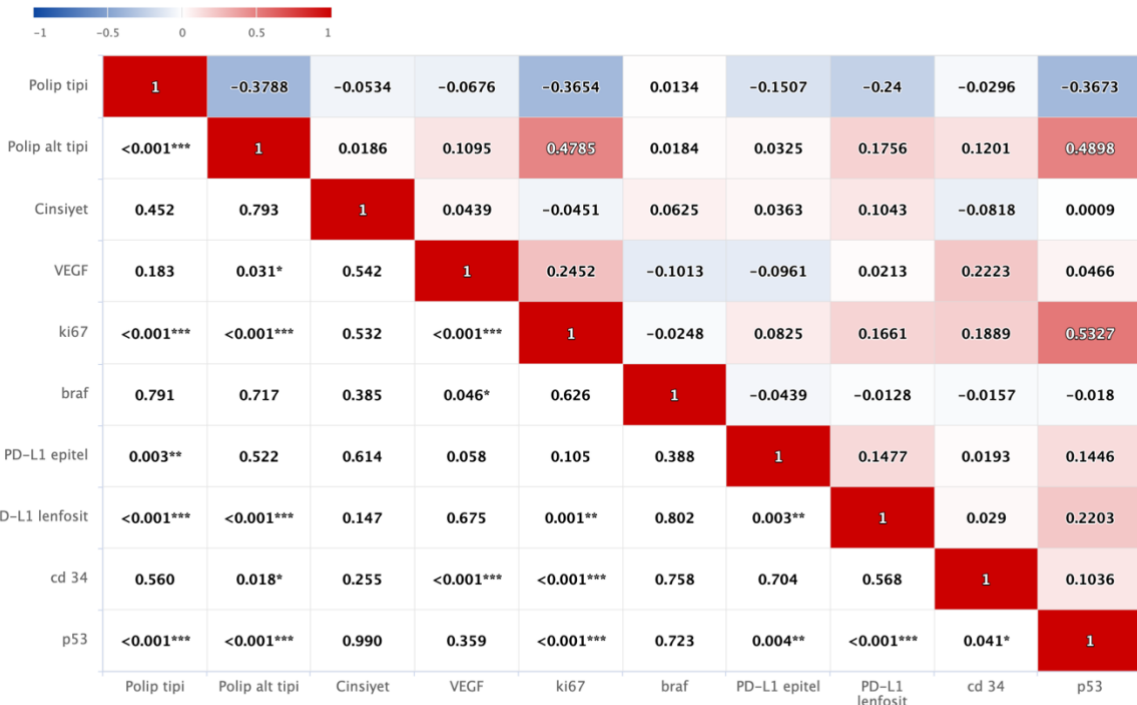
hamartomatöz - karsinom ( $p < 0.001$ ),  
hiperplastik - karsinom ( $p < 0.001$ ),  
inflamatuvar - karsinom ( $p < 0.001$ ),  
normal - karsinom ( $p < 0.001$ ),  
tırtıklı (serrated) - karsinom ( $p < 0.001$ ),  
tübüler - karsinom ( $p < 0.001$ ),  
tübülovillöz - karsinom ( $p < 0.001$ ),  
villöz - karsinom ( $p = 0.045$ ),  
tübüler - hamartomatöz ( $p < 0.001$ ),  
tübülovillöz - hamartomatöz ( $p < 0.001$ ),  
villöz - hamartomatöz ( $p < 0.001$ ),  
normal - hiperplastik ( $p < 0.001$ ),  
tübüler - hiperplastik ( $p < 0.001$ ),  
tübülovillöz - hiperplastik ( $p < 0.001$ ),  
villöz - hiperplastik ( $p < 0.001$ ),  
tübüler - inflamatuvar ( $p < 0.001$ ),  
tübülovillöz - inflamatuvar ( $p < 0.001$ ),  
villöz - inflamatuvar ( $p < 0.001$ ),  
tübüler - normal ( $p < 0.001$ ),  
tübülovillöz - normal ( $p < 0.001$ ),  
villöz - normal ( $p < 0.001$ ),  
tübülovillöz - tırtıklı (serrated) ( $p = 0.002$ ),

villöz - tırtıklı (serrated) (p=0.001),  
tübülovillöz - tübüler (p=0.006) arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Tablo 31. Pearson korelasyon kat sayıları ve p değerleri.

Biyobelirteçler	ki-67	VEGF	cd34	p53	PD-L1		BRAF
					PD-L1 (epitel)	(lenfosit)	
<b>Cinsiyet</b>	r=-0.0451 p=0.532	r=0.0439 p=0.542	r=-0.0818 p=0.255	r=0.0009 p=0.990	r=0.0363 p=0.614	r=0.1043 p=0.147	r=0.0625 p=0.385
<b>Polip tipleri</b>	r=-0.3654 p<0.001	r=-0.0676 p=0.183	r=-0.0296 p=0.560	r=-0.3673 p<0.001	r=-0.1507 p=0.003	r=-0.24 p<0.001	r=0.0134 p=0.791
<b>Polip alt tipleri</b>	r=0.4785 p<0.001	r=0.1095 p=0.031	r=0.1201 p=0.018	r=0.4898 p<0.001	r=0.0325 p=0.522	r=0.1756 p<0.001	r=0.0184 p=0.717

Tablo 31'de Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı ya da kısaca Pearson korelasyon katsayısı r hesaplanarak, iki değişken arasındaki doğrusal ilişkinin gücünü belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlılığı p değeri ile ifade edilmiştir. İki değişken arasındaki ilişki ne kadar güçlüyse, r değeri 1 veya -1'e o kadar yakın olmakla beraber ilişkinin yönü de pozitif ya da negatif olarak ifade edilir. Tabloda sadece belirteç olma potansiyelleri araştırılan protein/genler ile cinsiyet ve polip tipleri arasındaki ilişki ifade edilmiştir.



(\*) 0.05, (\*\*) 0.01 ve (\*\*\*) 0.001 düzeylerinde anlamlı  
(1) Korelasyon katsayıları üst köşegen hücrelerinde  
(2) p-değerleri alt köşegen hücrelerinde

Şekil 49. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren korelogram grafiği.

Şekil 49'da korelogram grafiği Tablo 31'e ek olarak biyobelirteçlerin de birbiriyle ilişkisini ifade etmektedir. Korelasyon tahminleri üst köşegende verilmiştir. Alt köşegen, karşılık gelen korelasyon tahminlerinin p değerlerine karşılık gelir.

## 5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında açıkladığı istatistiklere göre kolon kanseri (KK), kanser türleri arasında ikinci en ölümcül türdür. 2020'de dünya çapında 1,93 milyon yeni kolorektal kanser (KK) vakası teşhis edildi ve 940.000 kişi kolorektal kanser nedeniyle vefat etti (Xi ve Xu, 2021). Ayrıca, 2040 yılında yeni KK vakalarının 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Kolondaki kanserli dokunun erken tespiti ve çıkarılması, ölüm oranlarını düşürmek için kritik öneme sahiptir (Zauber vd., 2012).

Tüm polip türleri kolorektal kansere dönüşmeyebilmektedir (Patient education: Colon polyps (Beyond the Basics) - UpToDate) Polip tipleri adenomatöz polipler ve adenomatöz olmayan polipler olmak üzere iki ana kategoriye aittir. Adenomatöz polip türleri villöz, tübüler, tübülovillöz polipler oluşturmaktadır ve adenomatöz olmayan polipler ise hiperplastik ve enflamatuar poliplerden oluşmaktadır (Meseeha ve Attia, 2022). Adenomatöz polipler kademeli olarak displastik değişiklikler göstererek zamanla ortaya çıkan yüksek dereceli displastik değişiklikler ile malign hale gelmektedir. Bu nedenle adenomatöz poliplerin erken saptanması, çıkarılması ve uzun süreli tedavinin planlanması önemlidir.

Kansere neden olmayan poliplerin çıkarılması hastaya fayda yerine zarar verebilmektedir. Kötü huylu olmayan ve zamanla kansere dönüşme riski barındırmayan poliplere uzmanlar genellikle dokunmamayı tercih etmektedirler. Çünkü, bu tür poliplerin çıkarılması tıbbi maliyetleri daha da artırırken perforasyon ve kanama gibi birçok riski de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, kolonoskopi sırasında polip türlerinin tespiti ve poliplerin karakterizasyonu klinik bir anlam taşımaktadır. Kolonoskopi görüntülerinden polip türünü tespit etmenin kanserin erken tespitinde ve hastaların bir an önce sağlıklarına kavuşabilmelerinde ciddi bir potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan, kanser tarama programlarına artan bir talep bulunmaktadır. Bu nedenle son on yılda patolojik kolon biyopsi slayt hacimleri iki katına çıkmıştır (Bilal vd., 2022). Biyopsi sayısının artması patoloğların iş yükünü de arttırmaktadır. Bu nedenle, erken evre hastalığın tespiti giderek zorlaşmaktadır. Sonuç olarak, son yıllarda bilgisayar destekli teşhis sistemleri bu emek yoğun işi kolaylaştırmak ve geleneksel yaklaşımların hatalarını en aza indirmek için kullanılmak üzere önerilmiştir.

Polip sınıflandırmasının klinik iş akışındaki ana zorluk, adenomatöz polipleri adenomatöz olmayan dokulardan ayırmaktır. Ayrıca, polip tiplerinin ön sınıflandırılmasının gastroenteroloğun ve patoloğun işini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu projede adenomatöz polipleri adenomatöz olmayan dokulardan ayırt etmek için çeşitli metodolojileri araştırılmıştır. Ayrıca, bu proje sırasında tübüler, tübülovillöz/villöz ve hiperplastik poliplerin polip tipi sınıflandırması için sistemler önerilmiştir. Önerilen bilgisayar destekli teşhis sisteminin, bu emek yoğun karar verme sürecini kolaylaştırması umulmaktadır.

Bu proje kapsamında ilk olarak, Kayseri Şehir Hastanesi'nde 201 hastada tespit edilen poliplere dair kolonoskopi video ve görüntülerinden ve biyopsi örneklerinden elde edilen patoloji raporu ve İHK analizi sonuçlarını içeren kapsamlı bir veri seti oluşturulmuştur. Bu veri seti; aynı polip için hem dış yüzeyin görsel olarak incelenmesi için kullanılan video ve görüntüleri hem de alınan doku örneklerinin görsel analizi için farklı büyütmelelerde çekilen mikroskop görüntülerini (histopatoloji görüntülerini) içermesi ve immunohistokimyasal (İHK) analizler kapsamında çeşitli gen ve protein ekspresyon seviyelerini göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır. Böyle kapsamlı bir veri seti bildiğimiz kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Biyopsi alınan poliplerle ilgili tip, alt tip, konum, farklı gen ve protein ekspresyon seviyesi bilgilerini kullanarak çeşitli etiketlemeler yapılması, istatistiki bilgiler üretilmesi ve kolonoskopi ve histopatoloji görüntülerinden polip tip ve alt tiplerin ve malignite potansiyelinin makine öğrenmesi ve yenilikçi derin öğrenme yaklaşımlarıyla tespiti gerçekleştirilmiştir.

Son yıllarda, yapay zekâ tabanlı yaklaşımlar kolonoskopi işlemi esnasında ve sonrasında hekimlerin karşılaşılabilecekleri problemlere yardımcı olmak üzere tasarlanmaya başlanmıştır. Farklı araştırma grupları tarafından geliştirilen ilk yapay zekâ tabanlı yaklaşımlar, endoskopistlere kaçırmış olabilecekleri poliplerin tespitinde yardımcı olmayı hedeflemektedir (Krishnan vd., 1998; Iakovidis vd., 2006). Kolon poliplerini tespit etmek için farklı yöntemler ve veri setleri ile çalışılmıştır (Wang vd., 2015; Shin vd., 2018; Klare vd., 2019).

Bu projede kolonoskopi görüntüleri üzerinde birkaç aşamadan oluşan çalışmalar yürütülmüştür. İlk aşamada elde ettiğimiz tüm videolardan çıkarılan görüntüler üzerinde poliplerin yerlerinin otomatik, yarı otomatik veya elle belirlenmesinin ardından poliplerin bir miktar arka plan dokusunu da içerecek ya da içermeyecek şekilde kesilmesi gerçekleştirilmiştir. İlk olarak tüm görüntüler ve sadece kırılmış polip görüntüleri üzerinde gerçekleştirildiğimiz ikili (Neoplastik/Nonneoplastik) ve çoklu (Tübüler, Villöz, Tübülovillöz / Hiperplastik, İnflamatuar, Hamartomatöz) sınıflandırma çalışmalarında klasik transfer öğrenme yaklaşımları denenmiş ve yaklaşım %70 doğrulukla ikili ve %60 doğrulukla çoklu sınıflandırmanın yapılabildiği görülmüştür.

Bu konudaki ikinci çalışmamızda tüm görüntü, sadece polipin olduğu görüntü ve bir miktar (%40) arka plan dokusu ile birlikte polipin olduğu görüntülerden özellik çıkarma ve sınıflandırma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın ardından yapılan değerlendirmede görüntü kalitesi ile sıkıntılı varlığı tespit edilmiş ve daha kaliteli ve polip dokusunun içindeki örüntüleri de gözle de görebileceğimiz çerçevelerin seçilmesine karar verilmiştir. Bu süreçte aslında en önemli polip sınıfı ayırma probleminin hiperplastik ve tübüler adenom alt tipleri olduğu bilgisi ile hareket edilmesinin uygun olacağı değerlendirilmiştir. Bu kapsamda yapılan makine öğrenmesi sonuçları kesilmiş değil de tüm görüntüler üzerinde çalışmanın daha doğru sınıflandırma başarısını netice verdiği gözlenmiştir. Farklı özellik çıkarma ve sınıflandırma yaklaşımları denenmiş ve LBP özellik çıkarma ve Lojistik Regresyon ve Karar Ağacı sınıflandırma yöntemleriyle %78 doğruluk değeri elde edilmiştir. Projede araştırmacı olarak yer alan gastroenterologdan aynı görüntüleri gözle sınıflandırması istendiğinde kendisinin %62,7 doğrulukla hiperplastik ve tübüler adenom polipleri birbirinden ayırabildiği gözlenmiştir. Son yıllarda kolonoskopi görüntü ve videoları üzerinde gerçekleştirilen çoğu gerçek zamanlı olmayan çalışmalara bakıldığında farklı sayıda görüntü, farklı sınıflandırma problemleri, çeşitli derin öğrenme yaklaşımları ve performanslar elde edilmiştir. Bunlardan bazılarına değinmek gerekmektedir. Örneğin, Komeda vd. (2017) adenomatöz olan ve olmayan diye sınıflandırdığı 1800 görüntü üzerinde CNN yaklaşımı ile %75'lik bir doğruluk elde etmiştir. Patino-Barrienos vd. (2020) malign olan olmayan diye sınıflandırdığı 600 görüntü üzerinde VGG-16 yaklaşımı ile %83'lük bir doğruluk elde etmiştir. Ozawa vd. (2020) adenomatöz, hiperplastik ve tırtıklı (sessile serrated) diye sınıflandırdığı 16,418 görüntü üzerinde CNN yaklaşımı ile %83'lük bir PPV elde etmiştir. Wei vd. (2020) tübüler, adenomatöz, tübülovillöz, hiperplastik ve tırtıklı (sessile serrated) diye sınıflandırdığı 508 görüntü üzerinde 18, 34, 50, 101 ve 152 katmanlı ResNet mimarisi toplu öğrenme için bir araya getirdiğinde %87'lik bir doğruluk elde etmiştir. Korbar vd. (2017) hiperplastik, tırtıklı (sessile serrated), geleneksel tırtıklı (traditional serrated) ve tübüler/tübülovillöz diye sınıflandırdığı 2074 görüntü üzerinde 50 katmanlı ResNet mimarisi kullandığında %93'lük bir doğruluk elde etmiştir. Zachariah vd. (2020) tırtıklı (sessile serrated) ve adenomatöz diye sınıflandırdığı 5278 görüntü üzerinde Inception-ResNetv2 mimarisi kullandığında %97'lik bir NPV elde etmiştir. Rahman vd. (2021) hiperplastik, tırtıklı adenomatöz (sessile adenoma) ve polip olmayan diye sınıflandırdığı 26,512 görüntü üzerinde Xception Ensemble, ResNet-101 ve VGG-19 mimarileri kullandığında %98'lik bir doğruluk elde etmiştir.

Bu projenin İHK analiz çalışmalarında amaç protein ekspresyonlarının kolon kanserinde, kanserin varlığı veya yokluğu için bir biyobelirteç olarak incelenmesinin yanısıra bir prognostik belirteç ve tedaviye yanıt için prognostik bir belirteç olma potansiyelleri incelenmiştir. İHK analizi sonuçları göstermiştir ki üzerinde çalışma yapılan proteinlerin kolon kanseri ile ilişkisi



literatür ile uyumludur. Değişkenler arasında bir ilişki var mı, var ise bu ilişkinin gücünün ne olduğu Pearson korelasyon testi ile belirlenmiştir. Pearson korelasyon katsayısı  $r$ , iki değişken arasındaki doğrusal ilişkinin gücünü belirler. İHK analiz sonuçları iki farklı şekilde ifade edilmiştir. 0 ile 100 arasında bir boyanma yüzdesi ile sayısal olarak ifade edilen sonuçlar ve kategorik olarak etiketlenen pozitif ve negatif olma durumuna göre sonuçlar yöntemde belirtilen şekilde elde edilmiştir. PD-L1 kategorik olarak pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre de pozitif olma durumu kuvvetli, orta ve zayıf olmak üzere ifade edilmiştir. Literatürde genel olarak araştırmalar, PD-L1 ekspresyonunun kolorektal kanserde diğer kanser türlerine kıyasla nispeten düşük olduğunu ve kanser hücrelerinin kendisinden ziyade çoğunlukla tümöre sızan bağışıklık hücrelerinde bulunduğunu göstermiştir. Journal of Clinical Oncology'de 2018'de yayınlanan bir çalışma, kolorektal kanserli 404 hastadan alınan tümör dokusu örneklerinde PD-L1 ekspresyonunun hastaların sadece küçük bir yüzdesinde (%3,7) mevcut olduğunu bulmuş ve sağkalım gibi hasta sonuçları ile ilişkili olmadığını göstermiştir (Wang vd., 2021). Başka bir çalışmada ise kolon kanserli 156 hastadan alınan tümör dokusu örneklerinde, PD-L1 ekspresyonunun vakaların yalnızca %3,2'sinde mevcut olduğunu ve sağkalım gibi hasta sonuçlarıyla ilişkili olmadığını bulunmuştur (Palicelli vd., 2019). Bu çalışmaların sınırlı sayıda hasta üzerinde yapıldığını ve bu bulguları daha geniş bir hasta popülasyonunda doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmek önemlidir. Ek olarak, kullanılan PD-L1 testi çalışmalar arasında değişebilir ve PD-L1 pozitifliği için eşik değer de değişebilir ve bu da çalışmanın sonucunu etkileyebilir. Kolon kanserinde PD-L1 ekspresyonu kanser hücrelerinin küçük bir yüzdesinde gözlemlenmektedir ancak in-situ yöntemlerle daha detaylı değerlendirilmesi gerekir. Sonuç olarak, literatür ve projenin bulguları neticesinde PD-L1 ekspresyonu kolon kanserinde polip tiplerini ayırt edici gücü nispeten düşük ve kanserin varlığını/yokluğunu belirlemek veya hasta sonuçlarını/tedaviye yanıtını tahmin etmek için yararlı bir biyobelirteç değildir. Kolon kanserindeki PD-L1 ekspresyonu, diğer klinik ve patolojik faktörler bağlamında yorumlanmalıdır. Pearson korelasyon test sonuçlarına göre PD-L1 (epitel) ve polip tipi değişkenleri arasında korelasyon yok ya da negatif yönlü, çok zayıf bir korelasyon vardır. Bununla birlikte, ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum yüksek örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, klinik olarak anlamlı olmayabilir ( $r=-0.1507$ ,  $p=0.003$ ). Bununla beraber PD-L1 (lenfosit) ve polip tipi değişkenleri arasında negatif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ( $r=-0.24$ ,  $p<0.001$ ).

ki-67 İHK sonuçlarında 0-100 arasında sayısal sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre proliferasyon belirteci olarak bilinen ve hücre sel büyümeye bağlı nükleer protein olan Ki-67 sonuçları göstermektedir ki, ki-67 sonuçları kanserli dokularda 80-100 arasında, neoplastik sınıfta 40-65, non-neoplastik 10-25 ve normal dokularda 0-5 arasında değer almaktadır. Aynı

şekilde polip alt tipleri arasında da klinik olarak anlamlı bir ilişki olduğunu elde edilen bulgular göstermektedir. Tong vd., (2022) yüksek ki-67 seviyeleri üzerinde yaptığı araştırmaya göre, invaziv derinlik, lenf nodu metastazı ve tümör farklılaşması kolorektal kanserde kötü prognozla yakından ilişkilidir. Başka bir çalışmada, ki-67'nin İHK sonuçları ile klinikopatolojik ve moleküler özellikler karşılaştırılmış. Kolon kanserinin %26,3'ü düşük, %56,7'si orta ve %17,0'si yüksek ki-67 olarak derecelendirilmiş. Yüksek seviyelerde p53 ekspresyonu da yüksek seviyelerde ki-67 ekspresyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Melling, 2016). Literatürdeki çalışmalara uyumlu olarak projenin bulguları da pozitif bir klinik sonucun kolon kanserinde artan ki-67 ekspresyonu ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Pearson korelasyon test sonuçlarına göre polip tipi ve ki-67 değişkenleri arasında negatif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ( $r=-0.3654$ ,  $p<0.001$ ). Polip alt tipi ile de pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ( $r=0.4785$ ,  $p<0.001$ ).

BRAF, hücre büyümesi ve gelişimi için çok önemlidir. BRAF geninde V600E bulunursa BRAF gen mutasyon test sonucu pozitifdir (yani bir mutasyon mevcuttur). Metastatik BRAF mutant kanserler incelendiğinde tümörlerin %60'ının sağ kolonda olduğu görülmüştür. Sağ kolond bulunan proksimal tümörler, önemli ölçüde yoğun bir BRAF mutasyonu sergiler (Barras, 2015). Bu proje 403 polip üzerinde yapılan BRAF boyanmasında 13 karsinom dokudan 1 tanesi kuvvetli pozitif, 1 tanesi zayıf pozitif olmakla beraber 11 tanesi negatif sonuç vermekle beraber nonneoplastik poliplerde de kuvvetli pozitiflik tespit edilmiştir. Literatür ile bir uyumlu olmamasının yanısıra polip tipleri ile arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Pearson korelasyon test sonuçlarına göre polip tipi ve BRAF değişkenleri arasında BRAF ve tip değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktur ( $r=0.0134$ ,  $p=0.791$ ). Aynı şekilde polip alt tipi ile de anlamlı bir korelasyon yoktur ( $r=0.0184$ ,  $p=0.717$ ).

cd34, daha önce neo-anjiyogenez derecesinin doğrudan bir ölçüsü olarak mikrodamar yoğunluğunu vurgulamak için kullanılmış olan bir endotelyum proteindir. Bununla birlikte, sadece yeni kurulmuş damarlarla değil, aynı zamanda tümör dokuları içinde sadece sıkışmış normal damarlarla da yanıt verebilir. Kolon kanserli 55 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada bulgular, cd34'ün neo-anjiyogenezin orta derecede diferansiye adenokarsinomlu hastalarda %65.2 ve iyi diferansiye adenokarsinomlu hastalarda %59.3 oranında gözlenen güçlü aktivasyon ile kuvvetli bir belirteç olduğunu ortaya koymuş (Inda vd., 2009). Başka bir çalışma da ise, kolon kanserinde cd34 ile immünoişaretlenmiş kan damarlarının cd34 mRNA gen ekspresyonu ile mikrodamar yoğunluğu arasındaki ilişkisi incelenmiştir. cd34 immün etiketli kan damarlarının miktarını ve cd34 mRNA'nın nispi hacmini belirlemek için, kolorektal kanserli 76 hastadan alınan numuneler üzerinde standart immünohistokimya ve gen ekspresyonu yapıldı. Sonuçlar, cd34 geninin ekspresyonunun kolorektal kanser için prediktif bir belirteç olarak kullanılmasının makul olduğunu belirtmiştir (Toma vd., 2018). Bu projeden elde edilen



bulgularda ise cd34 ve polip tipi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamasına rağmen ( $r=-0.0296$ ,  $p=0.560$ ), polip alt tipi ile korelasyon yok ya da pozitif yönlü çok zayıf bir korelasyon vardır. Bununla birlikte, ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum yüksek örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, klinik olarak anlamlı olmayabilir ( $r=0.1201$ ,  $p=0.018$ ). Bu sonuçlar da gösteriyor ki cd34 kolon kanseri için prediktif bir belirteç olarak kullanılması makul olmakla beraber kanser öncesi oluşumları ayırt etmek için klinik olarak anlamlı olmayabilir.

Birçok kolon kanseri hastasında, kanser hücreleri tarafından aşırı eksprese edilen ve salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tümör anjiyogenezinin çok önemli bir bileşenidir. VEGF, vasküler endotelial hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını ve göçünü uyararak anjiyogeneze ve tümöre oksijen ve beslenme sağlanmasına yol açar. Nagano vd. (2019) yaptığı çalışmada kolon kanseri hücrelerinin hücre yüzeylerinde VEGFR-1 gösterdiğini ve aktif olduğunu gösterdi. Bununla beraber, VEGFR-1'in proliferatif aktiviteyi hücre otonom bağımlı bir şekilde uyarmak için EGF-R ekspresyonunu kontrol ettiği moleküler seviyede gösterilmiştir. Kan damarı gelişimi, homeostaz ve lenfatik damar oluşumu, VEGF ailesinin üyeleri tarafından düzenlenir. Anjiyogenez ve vaskülojeniz, bu ailenin baskın üyesi olan VEGF-A'dan önemli ölçüde etkilenir. Kanser hastalarında tümör tarafından VEGF-A üretimi, tümör gelişimi ve yayılması için gerekli bir "anjiyogenez kaymasına" neden olur. Aslında, tümör kitlesi büyüdükçe, VEGF ailesi üyelerinin yeni oluşturulan damar üzerindeki etkisi, tümörün besin ihtiyacını karşılamasına yardımcı olur. Biyobelirteç VEGF, kolon kanserini erken evrelerinde tanımlamak için kullanılabilir ve tümör anjiyogenezinin önemli bir düzenleyicisidir (Lapeyre-Prost vd., 2017). Bu projeden elde edilen bulgularda ise VEGF ve polip tipi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamasına rağmen ( $r=-0.0676$ ,  $p=0.183$ ), polip alt tipi ile korelasyon yok ya da pozitif yönlü çok zayıf bir korelasyon vardır. Bununla birlikte, ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum yüksek örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, klinik olarak anlamlı olmayabilir ( $r=0.1095$ ,  $p=0.031$ ). Bu sonuçlar da gösteriyor ki cd34 kolon kanseri için prediktif bir belirteç olarak kullanılması makul olmakla beraber kanser öncesi oluşumları ayırt etmek için klinik olarak anlamlı olmayabilir.

Genom mutasyonunu önleyerek stabiliteyi sağlamadaki rolü nedeniyle kanser gelişimini engeller. Bu nedenle p53, bir tümör baskılayıcı gen olarak kategorize edilir. Kanserde en sık mutasyona uğrayan gendir. Mutasyonların neden olduğu p53 fonksiyon kaybının hem model sistemlerde hem de insanlarda kanser gelişimini teşvik ettiği kesin olarak kanıtlanmıştır. p53 analizinin bir teşhis ve saptama tekniği olarak kullanılması büyük bir potansiyele sahiptir. Hücre döngüsünü düzenleyerek, gerektiğinde DNA onarımını teşvik ederek ve onarılamaz hasara uğramış hücrelerde apoptoz olarak bilinen programlı hücre ölümüne neden olarak işlev görür



(Li, 2015). Hücre döngüsünün durdurulması, DNA hasar onarımı, yaşlanma ve apoptoz, p53 geni tarafından yanıt olarak koordine edilen çok çeşitli genotoksik hücresel stres faktörlerinin getirdiği çeşitli etkilerden sadece birkaçıdır. Kolon kanserlerinin yaklaşık %40-50'sinde p53 mutasyonu vardır. Kolon kanserinin ilerlemesi ve sonucu, p53 mutasyon durumu ile yüksek oranda ilişkilidir (Li, 2015). Literatürle uyumlu bir şekilde kanser öncesi polip evrelerinde de Pearson analizi sonucu polip tipi ve p53 değişkenleri arasında negatif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ( $r=-0.3673$ ,  $p<0.001$ ). Bununla beraber polip alt tipi ile p53 arasında da pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ( $r=0.4898$ ,  $p<0.001$ ).

Projenin bu aşamasında biyobelirteçler ve polip tipleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığının araştırılmasının yanı sıra aralarındaki ilişkinin de yönü ve kuvveti araştırılarak istatistiksel olarak bu ilişki anlamlı mı analiz edilmiştir. Literatürdeki benzer çalışmaların daha çok kolon kanserli dokular üzerinde yapıldığı ve kolon polipleri üzerindeki etkisinin araştırılması proje başvuru metninde ifade edildiği gibi güncel literatürde de polip spesifik biyobelirteç çalışmaları bulunmamaktadır. Elde edilen bu bulgular gösteriyor biyobelirteçlerin her birinin prognostik belirteç olma potansiyelleri, bu projeden elde edilen 403 kolon polip tiplerine özgü olarak, spesifik bir gruba yoğunlaşıp araştırılması literatür ve klinik çalışmalar için anlam ifade eden ve eksikliği hissedilen bir durumdur.

Bu proje sırasında, patoloji görüntüleri üzerindeki çalışmalar üç ana kategoriden oluşmuştur. Polip sınıflandırmasının klinik iş akışında, önemli bir tanısal zorluk, adenomatöz poliplerin adenomatöz olmayan dokulardan ayırt edilmesidir. Bu nedenle, projenin patoloji görüntülerinin araştırılması sırasında ilk olarak, adenomatöz poliplerin ve adenomatöz olmayan dokuların ikili sınıflandırmasını çözmek için farklı yaklaşımlar araştırılmıştır. Bu problem için bu çalışma sırasında yeni bir çerçeve önerilmiştir. Bu çerçeve toplu öğrenme ConvNeXt varyantları ile birleştirilip, StainNet normalizasyonu uygulanan özel olarak toplanılmış veri setinde %95 doğruluk oranına ulaşmıştır. Önerilen yöntem, ayrı ayrı ince ayarlanmış iki ConvNeXt varyantını, yani ConvNeXt-Tiny ve ConvNeXt-Base'i birleştirmektedir. Bu temel modeller, görüntü temsil seviyelerinde ağ modifikasyonları ile sınıflandırma problemine uygun hale getirilmiştir. Bunlara ek olarak, Grad-Cam yöntemi de kullanılarak önerilen modelin açıklanabilirliği de incelenmiştir.

Kapsamlı deneylerin sonuçları, temel modellerin bir araya getirilmesiyle oluşturulan toplu öğrenme yönteminin tek başına temel modellerden daha iyi bir performansa sahip olduğunu göstermiştir.

Ensemble yöntemleri, meme ve kolon histoloji görüntülerinde kanser sınıflandırma görevlerinde kullanılmaktadır. Ancak, toplu öğrenme yöntemleri kolonik adenomatoz polip

tespitinde histoloji görüntülerinden kullanılmamıştır. Literatürde, araştırmacılar genellikle derin CNN modellerini tek başına kullanmaktadır. Örneğin, Korbar vd., (2017) çalışmalarında çeşitli ResNet-50 varyasyonlarını kullanmış ve en iyi performans gösteren varyasyonu seçerek veri setlerinde %91,3 doğruluk elde etmiştir (Korbar vd.,2017). Byeon vd., (2022) EfficientNet'i kolon polip alt tiplerinin sınıflandırması için uygulamış ve veri setlerinde 98,8 F1 puanı elde etmiştir (Byeon vd., 2022). Iizuka vd., (2020) histopatoloji görüntülerinde adenomatoz, non-adenomatoz ve kanserli dokuları ayırt etmek için Inception-V3 kullanmış ve %96 doğruluk elde etmiştir (Iizuka vd., 2020). Bu çalışma sırasında yukarıdaki araştırmacıların kendi çalışmalarında kullandığı, ResNet50, EfficientNet, Inception-v3 uygulanmıştır ve önerilen yöntem ile özel olarak toplanılan veri setinde performanslar karşılaştırılmıştır. Önerilen yöntem normalizasyon yapılmamış veri setinde %93,75 doğruluk sağlarken, ResNet50, EfficientNet ve Inception-v3 özelleştirilmiş veri setinde sırasıyla %76,25, %86,25 ve %82,5 doğruluk elde etmiştir. Bu modellerin literatürdeki çalışmaların performansları ile proje kapsamında toplanılan veride gösterdiği performans farkı, farklı veri seti dağılımlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Literatürde önerilen modeller genellikle belirli özel veri kümeleriyle test edilmiştir. Ayrıca, modeller belirli bir veri kümesi için geliştirildiği için, diğer veri kümelerinde iyi çalışmayabilmektedir. Bu problem ise gerçek dünya uygulamaları için bir dezavantaj olabilmektedir. Bu sorunu aşmak için araştırmacılar, özel bir veri kümesi için oluşturulan modelleri karşılaştırmak için halka açık veri kümeleri kullanmaktadırlar (Kallipolitis vd., 2021; Wang vd., 2022; Wang vd., 2023; Kassani vd., 2019; Bilal vd., 2022). Bu nedenle, bu çalışmada önerilen modelin performansını UniToPatho ve EBHI adlı iki halka açık veri kümesinde de araştırmak için ek deneyler yapılmıştır. Önerilen yöntem UniToPatho ve EBHI'de sırasıyla 90% ve 91,1% başarı elde ederek diğer yöntemlerin önüne geçmektedir. Literatürdeki diğer yöntemler UniToPatho veri kümesinde %64,29 ve %66,55 başarı elde etmiştir (Wang vd., 2022; Wang vd., 202). Bu sonuçlar, önerilen modelin farklı veri kümeleri için umut verici bir genelleme yeteneğine sahip olduğunu ve gerçek yaşam senaryolarında çalışma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Modellerin genelleştirme yeteneğini artırmak için boyama normalizasyon teknikleri, araştırmacılar tarafından geniş ölçüde kullanılmaktadır. HI üzerinde yapılan polip sınıflandırmasına yönelik önceki çalışmaların aksine, bu çalışmada boyama normalizasyon teknikleri bir toplu modelle birleştirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, kolon polip sınıflandırması için HI üzerinde boyama normalizasyon yöntemlerini içeren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde, Perlo vd., (2021) yalnızca polip sınıflandırması için Macenko normalizasyon tekniğini kullanmıştır (Perlo vd., 2021) Bu çalışma sırada yapılan deneyler ile farklı sınıflandırıcılar için normalizasyon tekniklerinin performansının önemli ölçüde farklılaştığı



gözlemlenmiştir. Bu nedenle, farklı boyama normalizasyon teknikleriyle çeşitli sınıflandırıcıların birleştirilmesi daha faydalı sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Tıbbi görüntü analizinde, yapay zekâ yöntemlerinin siyah kutu doğası gerçek uygulamalarda kullanımlarını kısıtlayabilmektedir. Son yıllarda, bu durum opak algoritmaların açıklanabilirliği ve gerekliliği hakkında tartışmalara neden olmuştur (Amann vd., 2020). Çağdaş derin öğrenme modelleri için birkaç araç tanıtan çözümler sunulmuştur (Singh vd., 2020). Sorunu çözmenin temel yaklaşımı, kararın altında yatan nedeni klinisyene yardımcı bir çıktı olarak sağlamaktır. Bu çıktı, sözlü veya görsel ipuçları olabilir. Bu, klinik uzmanın ve sistemin kararları arasında uyumsuzluk olduğunda özellikle faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu durumda, görsel çıktı, sistemin karar süreci hakkında ipuçlarını değerlendirerek neden farklı tanı koyduğunu kontrol etmek için klinisyene yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Grad-Cam yöntemi literatürde patoloğların karar verme sürecinde yardımcı olmak için çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır (Bilal vd., 2022; Song vd., 2020; Korbar vd., 2017; Byeon vd., 2022; Iizuka vd., 2020, Tsuneki vd., 2021). Wei vd., (2021) uzman patoloğlara Grad-Cam çıktıları değerlendirilmeleri için sunmuştur (Wei vd., 2021). Bilal vd., uzmanlara modelin değerlendirilmesi için Grad-Cam çıktıları sağlamıştır (Bilal vd., 2022). Perlo vd., modelin açıklanabilirliğini sağlamak için Grad-Cam yöntemini kullanmıştır (Perlo vd., 2021). Iizuka vd., modellerinin performansını patoloğlar ve tıp öğrencileriyle karşılaştırmak için Grad-Cam çıktıları kullanmıştır (Iizuka vd., 2020). Byeon vd., farklı polip tipleri için Grad-Cam çıktıları kullanarak modelini değerlendirmiştir (Byeon vd., 2022). Song vd., Grad-Cam sonuçlarını karar destek için patoloğlara sağlamıştır (Song vd., 2020). Yukarıda sayılan çalışmalara göz önüne alınarak, bu çalışma sırasında önerilen sistem, kararı en çok etkileyen görüntü bölgelerini vurgulayarak yorumlanabilirliğe yönelik bir yöntem olan Grad-Cam yöntemini kullanmıştır.

Bu proje sırasında patoloji görüntüleri üzerinde yapılan ikinci çalışma ise tübüler, tübülovillöz/villöz ve hiperplastik poliplerin polip tipi sınıflandırması üzerine çoklu sınıf sınılandırması yapılmıştır. Bu çalışma sırasında ise yeni bir yöntem önerilmiştir. Bu yöntem Süpervize Edilmiş Kontrastif (Sup-Con) Öğrenme ve Big Transfer (BiT) metodolojilerini birleştirerek histopatolojik görüntülerde polip sınıflandırması yapmıştır. BiT-M mimarisini bir kodlayıcı olarak kullanan özelleştirilmiş Sup-Con versiyonu, denetimli bir ortamda en son Deep CNN modellerine kıyasla üstün performans gösterdiği tüm metriklerde başarı elde ettiği gözlemlenmiştir. Ek olarak, önerilen yöntemin performansı kodlayıcı olarak farklı derin CNN modelleri kullanılarak geleneksel denetimli öğrenme yöntemleri ile karşılaştırılmıştır ve Sup-Con'un genel doğruluğu %5 arttırdığını bulunmuştur. Önerilen yöntemin genelleme kabiliyeti, UniToPatho veritabanı üzerinde test edilmiştir. Önerilen model, özel toplanmış veri setinde %87.1 ve UniToPatho veri setinde %70.3 doğruluk oranlarına ulaşmaktadır ve UniToPatho veri setinde diğer literatürdeki yöntemleri geride bırakmaktadır. Ayrıca, bu çalışma sırasında





ImageNet'te önceden eğitilmiş modellerin yanı sıra, alan bilgisi kullanılarak önceden eğitilmiş modelleri de içeren, çeşitli eğitim ayarlarının performansını da araştırılmıştır. Farklı ön eğitim ayarlarının performansı; ImageNet ön eğitilmiş Derin CNN modelleri ile aynı modellerin sıfırdan alana özgü veri seti kullanılarak ön eğitimi yapılması ile modellerin performansı karşılaştırılmıştır. Kapsamlı deneyler sonucunda ImageNet üzerinde eğitilmiş Derin CNN modellerinin kendi veri setimizdeki transfer öğrenme performansı, sadece UniToPatho veri kümesini kullanarak sıfırdan eğitilen modelin kendi veri setimizde transfer öğrenme yapıldığı durumda azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, UniToPatho veri tabanındaki örneklerin sabit bir büyütme seviyesinden alınmış olmasıyla, özel veri setimizin farklı büyütme seviyelerindeki örnekleri içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Proje sırasında patoloji görüntüleri üzerinde yapılan son çalışma sırasında “Çok sayıda etiketlenmemiş görüntü ve sınırlı sayıda etiketli görüntü elde edildiğinde tüm verileri nasıl kullanılabilir?” sorusuna cevap aranmıştır. Bu çalışmada, etiketlenmemiş verilerin kullanımını arttırmak için görev özelinde Kendi Kendini Denetimli Öğrenme'nin (Self-Supervised Learning-SSL) etkinliği incelenmiştir. SSL'nin performansını kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için, farklı kontrastif öğrenme algoritmaları kullanılmış ve karşılaştırma yapmak için özel toplanan veri setimizdeki kodlayıcı modelleri sıfırdan eğitilmiştir. Bu deneyler arasında, SSL ile eğitilen ResNet-18, %66.21 doğruluk elde ederek en iyi sonucu vermiştir. Ayrıca, SSL kodlayıcı modellerinin performansı, ImageNet önceden eğitilmiş modellerin ince ayarlanması ve transfer öğrenme ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, SSL'in, alan uyumsuzluğu olmaması ve ilgi duyulan sonraki görevin benzerliği nedeniyle transfer öğrenmeye göre daha iyi performans gösterdiğini göstermiştir. Ancak, SSL'in performansı, ImageNet önceden eğitilmiş modellerin ince ayarlanmasıyla karşılaştırıldığında zayıf kalmıştır. Bunun sebebi ise literatürde de belirtildiği gibi, doğru sahte etiketler oluşturmak için kullanılabilir etiket sayısının sınırlı olması, SSL'nin etkinliğini azaltmakta ve kodlayıcı ağın yanıltıcı eğitimine neden olabilmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu projede ana amaçlarımız, kolon kanserinin öncülü olduğu bilinen kolon poliplerinin evresini/patolojisini otomatik ya da yarı otomatik yöntemlerle tahmin etmek ve bu konuda makro, mikro ve protein seviyesinde derinlemesine ve geniş bir spektrumda bilgi edinmek ve elde edilen veri ve bulguları bilim dünyasıyla paylaşmaktır.

Bu kapsamda yaklaşık 200 hastanın her birinden elde edilen kolonoskopi video ve görüntülerinden, histopatoloji görüntülerinden ve patoloji raporu ve immunohistokimyasal (İHK)



analiz sonuçlarından yararlanarak ortaya çıkarılan bilimsel bilginin literatüre kazandırılmasına gayret edilmiş ve yakın gelecekte de yenilerinin kazandırılması planlanmaktadır.

Elde edilen kapsamlı veri seti; video, görüntü, kolonoskopi ve patoloji raporunda elde edilen poliplere ait konum, boyut, tip, alt tip gibi bilgiler, farklı büyütmelerde histopatoloji/mikroskop görüntüleri ve konu ile ilgili olduğu tespit edilen farklı proteinlerin ekspresyon seviyelerini içermesi açısından dünyada benzeri olmayan bir mahiyettedir. Farklı veri setlerinde parça parça bu verilere rastlanabilmekte iken bu kadar geniş bir kapsamda veri ancak bu proje ile üretilebilmiştir. Bu çalışma gastroenteroloji, patoloji, veri bilimi ve mühendisliği ve biyomedikal mühendisliği alanlarının yakın işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Bizim yaptığımız ve bu raporda bulgularını paylaştığımız çalışmaların üzerine daha yenilerinin yapılması kuvvetle muhtemeldir. Biz de grup olarak bu veri seti üzerinde farklı soruların cevaplarını aramaya devam etmeyi umuyoruz. Zaten yakın zamanda veri setimizi bilim camiasıyla paylaşmak üzere düzenleyeceğiz.

Veri toplama sürecini kısaca açıklamak gerekirse şu notları paylaşmamız gerekmektedir:

- 1) Gastroenteroloji uzmanı araştırmacımız (Doç. Dr. Serkan Doğan, SD) ile bir bursiyerimizin (Refika Sultan Doğan, RSD, bu iki birey akraba değildir) devamlı iletişim halinde olmuşlardır.
- 2) Kolonoskopi esnasında kolonunda polip olduğu tespit edilen bir hastanın üniteye geldiği ve kolonoskopi video ve görüntülerinin alındığı ve raporunun hazırlandığı bilgisi SD tarafından RSD'ye bildirilmiştir. RSD belirli aralıklarla Kayseri Şehir Hastanesindeki kolonoskopi ünitesine giderek ve üniteye görevli hemşire ve sekreterlerle iletişime geçerek verileri taşınabilir bir hafızaya aktarmıştır. Bu süreçte bazen SD'nin video kaydı almadığı ya da yeterli kalitede görüntü almadığının tespit edilmesi durumunda verinin kayıt altına alınması ama çalışmaya dahil edilmemesi gibi bir karar verilmiştir.
- 3) Kolonoskopi ünitesinde yaşanan hızlı prosesi hepimiz takdir edeceğiz. Bu prosenin içine ekstra bir işlemin girmesi bazen tahmin edilemeyen zorlukları netice vermiştir. SD ve RSD'nin bu konudaki özverili tavrı ve uyumlu gayretinin böyle bir verinin toplanabilmesine büyük yardımı olmuştur.
- 4) Klinik rutinde kolonoskopi işlemi esnasında polip dokusundan elde edilen biyopsi spesimenleri bir küçük şişenin içine konarak patoloji bölümüne iletilmektedir. Bu işlemdeki zorluk bu spesimenin takip edilerek patoloji bölümündeki araştırmacımızın üzerinde özellikle çalışması için bilgilendirilmesidir. Belirli aralıklarla RSD'nin hazırladığı ve devamlı büyüyen veri tabanı ve listeler gastroenteroloji ve patoloji bölümleri arasındaki iletişimi sağlamada kullanılmıştır. Bu noktada RSD ve proje yürütücüsü veri tabanının sahip olması gereken alanları belirlemiş ve hangi verilerin nasıl saklanacağını stratejisini netleştirmiştir.



5) Patoloji bölümünde çalışmaya dahil edilen hastaların biyopsi spesimenleri özel işlemlere tabi tutularak görüntülenmiş, proje yürütücüsü, RSD ve uzman patolog Ebru Akay (EA) işbirliğinde farklı büyütmelemlerde mikroskop görüntüleri alınmış ve veri setimize dahil edilmiştir. Bunun için de RSD'nin EA ile devamlı iletişimde olmuştur.

6) Mikroskop görüntüleri üzerinde çalışmaya odaklanan bursiyerimiz Sena Büşra Yengeç-Taşdemir (SBYT) EA'nın görüntülerin farklı bölgelerine odaklanıp, bu bölgeleri polip tipi ve alt tipi ile etiketlemesini sağlayacak bir arayüz geliştirmiştir. Bunun sonucunda histopatoloji görüntüleri üzerindeki çalışmalarının altlığı oluşturulmuş oldu. Tüm slayta değil de slaytın bir bölgesine odaklanarak gerçekleştirilen klinik tanı koyma sürecinin benzeri bizim geliştirdiğimiz adımlara da böylelikle yansıtılmıştır.

7) Patoloji biriminde görüntü alma işlemi gerçekleştirilirken İHK analizi için kitler son literatüre dayanarak tespit edilmiş, sipariş edilmiş, test edilmiş ve sonunda dokulara uygulanmıştır. Bu işlem, klinikte tüm biyopsi spesimenlerine rutin bir uygulama olmadığından ayrıca odaklanması gereken bir işittir. Ayrıca, bazı hastaların biyopsi spesimenlerini alıp başka hastanelere götürdükleri tespit edilmiş ve başka verilerin elde edilmiş olmasına rağmen bu hastalar çalışmaya dahil edilememiştir.

8) Tüm bu aşamaların sonucunda video, görüntü, kırılmış görüntü, raporlardan çıkarılan bilgiler ve protein ekspresyon seviyeleri gibi kapsamlı bir veri seti oluşturulmuştur. Bu süreçte tüm proje ekibinin ciddi emekleri söz konusu olmuştur.

Bu süreçte yaşanan en büyük kısıt kolonoskopi videolarının bir kısmının yeterli kalitede olmamasıdır. Literatürde paylaşılan diğer veri setlerine de baktığımızda aynı problemi orada da görmekteyiz. Gürültülerin çoklukla bulunduğu çerçevelerle çalışmanın zorlukları bu projenin kolonoskopi görüntüleri ile ilgili fazında yaşanmıştır. Hem gürültülü çerçevelerin de bulunduğu set üzerinde hem de özellikle en kaliteli görünüme sahip çerçevelerde oluşturduğumuz bir alt küme üzerinde makine öğrenmesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen doğruluk seviyeleri literatürdekilere oranla biraz düşük olarak gerçekleşmiştir. Ancak, takdir edilecektir ki kanser ve normal dokuları ayrı birer sınıf olarak eklediğinizde sınıflandırma problemi daha kolay hale gelebilmektedir. Hangi sınıftan ne kadar görüntünün veri setine eklenmiş olduğu da önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Hiperplastik ve tübüler poliplerin ayrımı ile ilgili olarak gerçekleştirdiğimiz ikinci çalışmamızda, %80'e yakın doğruluk elde ederek bir gastroenteroloji uzmanının yakaladığı doğruluğun yaklaşık %15 üzerinde bir performans ortaya konmuştur. Bu konuda daha farklı özniteliklerle ve sınıflandırma yaklaşımlarıyla ve belki de meta verileri de ekleyerek daha yüksek doğruluk seviyelerinin yakalanabileceğini değerlendirmekteyiz.



Bu projede elde edilen görüntüler ve etiketlerden yararlanılarak, derin öğrenme ve makine öğrenmesi yöntemlerini temel alan çevrim içi veya dışı kullanılabilen kapsamlı bir yapay zekâ destekli bilgisayarlı görü sistemi geliştirmesi amaçlanmıştır. Bu sistemin, endoskopistlere kolonoskopi muayenesi esnasında, patolojiye göndermeden, ekrandaki poliplerin hangi evrede olduğunu daha iyi tespit etmek için gerçek zamanlı optik biyopsi şansı vermesi hedeflenmiştir. Neoplastik (adenomatöz de denmektedir) poliplerin bağırsak dokusundan tamamen alınmasını sağlamakla beraber, gereksiz polipektomi önlemesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları hala kolonoskopi görüntülerinden çok yüksek başarı seviyelerinde polip alt tipi belirlenmesi mümkün olamamıştır. Ancak, bu husustaki çalışmalara önümüzdeki süreçte devam edilecektir. Farklı görüntüleme modları ve renk uzaylarından da yararlanılması planlanmaktadır.

Gerçek zamanlı polip tespiti literatürü çok zengin bir mahiyettedir. Onlarca makalenin yayınlandığı ve hatta bazı ticari ürünleri/yazılımların yavaş yavaş kullanılmaya başlandığı bir dönemden geçiyoruz. Kısa süre içinde gerçek zamanlı olarak tespit edilen polipin üzerinde makine öğrenmesi ve derin öğrenme yaklaşımları kullanarak polip tipine ve malignite potansiyeline dair bir ön teşhiste bulunulabilecek ve böylece hekimlere yardımcı olacak bir yazılımı ortaya çıkarmak istiyoruz. Bu sürecin de küçük de olsa hekim müdahalesine açık olmasının gerekli olduğu görülmektedir. Kolonoskopi video ve görüntülerindeki parlama ve diğer görüntülerin neden olduğu yanlışlıkları hekimin devrede olmasıyla azaltılabileceği ve hatta bu müdahalenin hangi durumlarda gerçekleştirildiği bilgisinin yeni öğrenme sürecine dahil edilebileceği bir yaklaşım geliştirilmesi öngörülmektedir.

Makine öğrenmesi ve derin öğrenme çalışmaları haricinde biyobelirteç olarak görüntülerden çıkarılan bazı özniteliklerin polip tipi ve alt tipinin belirlenmesinde kullanılmasına dair çalışmalar sonucunda LBP olarak bilinen bir öznitelik çıkarma yaklaşımı kullanılarak elde edilen bazı özniteliklerin diğer özelliklere göre (farklı öznitelik çıkarma yöntemleri ve şekilsel özelliklere göre) ayırıcı güçlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Diğer yandan, kolonoskopi esnasında alınan lezyonların histopatolojik görüntülerinin manuel/görsel analiz süreçlerini kolaylaştırmak için ilgilenilen dokulardan farklı büyütmelerde kayda alınan histopatoloji görüntüleri üzerinde otomatik sınıflandırma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Projede gerçekleştirilen kapsamlı deneyler, temel modellerin bir araya getirilmesiyle oluşturulan toplu öğrenme yönteminin tek başına temel modellerden daha iyi bir performans ürettiğini göstermektedir. Bu alanda yeni çalışmaların kapıları da her zaman açık olacaktır. Histopatoloji görüntüleri ile İHK analizlerinin birbiriyle ilişkilendirilmesi de gelecek çalışmalar olarak planlanmaktadır. İHK analiz sonuçları ile etiketlenmiş görüntülerin doğru



sınıflandırılabilmesi klinikte ciddi bir anlam ifade edebilecektir. Ayrıca, kolonoskopi ve histopatoloji görüntülerinden elde edilen özneliklerin karşılaştırılması ve ilişkilendirilmesi gelecek çalışmalar olarak planlanmıştır.

Klinik akışta ciddi katkısı olacağı düşünülen hususlardan birisi de; x2,5 veya x5 gibi küçük büyütmelelerde elde edilen histopatoloji görüntülerinin normal ve anormal kısımlarının manuel olarak işaretlenerek anormal bölgelerin otomatik segmentasyon/bölütleme yaklaşımları ile tespit edilmesidir. Bu konuda bir yüksek lisans öğrencisi çalışmaya başlamıştır. Şu anda patoloğun gözle gerçekleştirdiği tespitin otomatik ya da yarı otomatik yaklaşımlarla işaretlenmesinin gözden kaçabilecek anormalliklerin yakalanmasına yardımcı olabileceği değerlendirilmektedir.

Bunlara ek olarak, immunohistokimyasal (İHK) analizlerle ilgili bulgularımızın literatüre katkısının yüksek olacağı değerlendirilmiştir. p53, ki-67, VEGF, BRAF, PD-L1 (epitel), PD-L1 (lenfosit) ve cd34 isimli gen ve proteinlerin İHK analizlerinin sonuçları daha kapsamlı olarak projenin bitiminin ardından tekrar ele alınacak ve bir tıp dergisinde paylaşılacaktır. Bazı proteinler için gerçekleştirilen istatistiksel analizler, daha derinlemesine ve proteinlerin ekspresyonunun birbirleriyle olan ilişkileri de ele alınarak irdelenecektir. Bu konuda biyoistatistik uzmanlarıyla bilimsel işbirliğimiz devam etmektedir. Bir bursiyerimizin doktora tez jürisinde bir biyoistatistik doçenti yer almaktadır. Kendisiyle istişarelerimiz devam etmektedir.

Son olarak, bu proje farklı disiplinlerden araştırmacı ve bursiyerlerin katkısı ile gerçekleştirilmiş, interdisipliner uygulamalı bilimsel çalışma gerçekleştirme pratiğimize katkısı olduğu değerlendirilmiştir. Birbiriyle konuşabilen ve ortak amaçlar için bir araya gelen bilim insanlarının bilime ve insanlığa katkısının çok daha yüksek olacağı görülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

- Adler A., Pohl H., Papanikolaou I.S. 2009. "A Prospective Randomised Study on Narrow-Band Imaging Versus Conventional Colonoscopy for Adenoma Detection: Does Narrow-Band Imaging Induce a Learning Effect?", *Gut*, 57, 59-64.
- Agrahari, H., Iwahori, Y., Bhuyan, K. 2014. "Automatic Polyp Detection Using Dsc Edge Detector and Hog Features", *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Conference on Pattern Recognition Applications and Methods*, Science and Technology Publications, 495-501.
- Aktaş, S.H., Akbulut, H. 2014. "Kolorektal Kanserde Anjiyogenez ve Anti-Anjiyogenik Tedaviler", *Türk Onkoloji Dergisi*, 29(2), 67-79.
- Akyol, A. 2016. "Kolorektal Kanserdeki Biyobelirteçler", *Güncel Gastroenteroloji*, 20(2), 119–129.
- Alhindi, T. J., Kalra, S., Ng, K. H., Afrin, A., Tizhoosh, H. R. 2018. "Comparing LBP, HOG and Deep Features for Classification of Histopathology Images", *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks*, 1-4.



TÜBİTAK

- Amann, J., Blasimme, A., Vayena, E., Frey, D., Madai, V.I. and Precise4Q Consortium, 2020. Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective. *BMC medical informatics and decision making*, 20, pp.1-9.
- American Institute for Cancer Research. "Colorectal cancer statistics". <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>  
Son erişim tarihi: 11 Mart 2023.
- Azizi, S., Mustafa, B., Ryan, F., Beaver, Z., Freyberg, J., Deaton, J., ... & Norouzi, M. (2021). Big self-supervised models advance medical image classification. In *Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision* (pp. 3478-3488).
- Barbano, C. A., Perlo, D., Tartaglione, E., Fiandrotti, A., Bertero, L., Cassoni, P., & Grangetto, M. (2021, September). Unitopatho, a labeled histopathological dataset for colorectal polyps classification and adenoma dysplasia grading. In *2021 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)* (pp. 76-80). IEEE.
- Barras, D. 2015. "BRAF mutation in colorectal cancer: an update: supplementary issue: biomarkers for colon cancer." *Biomarkers in Cancer*, 7, BIC-S25248.
- Bay H., Tuytelaars T., Van Gool L. 2006. "SURF: Speeded Up Robust Features", *Computer Vision – ECCV 2006 Lecture Notes in Computer Science*, 3951.
- Bertelson, N. L., Kalkbrenner, K. A., Merchea, A., Dozois, E. J., Landmann, R. G., De Petris, G., Etzioni, D. A. 2012. "Colectomy for Endoscopically Unresectable Polyps", *Diseases of the Colon & Rectum*, 55(11), 1111–1116.
- Bilal, M., Tsang, Y.W., Ali, M., Graham, S., Hero, E., Wahab, N., Dodd, K., Sahota, H., Lu, W., Jahanifar, M. and Robinson, A., 2022. AI based pre-screening of large bowel cancer via weakly supervised learning of colorectal biopsy histology images. *medRxiv*, pp.2022-02.
- Budinská, E., Čápková, L., Schwarz, D., Dušek, L., Jaggi, R., Feit, J., Popovici, V. 2015. "Gene Expression-Guided Selection of Histopathology Image Features", 2015 IEEE 15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, BIBE 2015.
- Bozkurtlar, E., Kaya, H. 2018. "Molecular Pathology of Lung Cancer/ Akciger Kanseri Moleküler Patoloji." *Nuclear Medicine Seminars*, 4(1), 26.
- Byeon, S.J., Park, J., Cho, Y.A. and Cho, B.J., 2022. Automated histological classification for digital pathology images of colonoscopy specimen via deep learning. *Scientific Reports*, 12(1), p.12804.
- Bychkov, D., Linder, N., Turkki, R., Nordling, S., Kovanen, P. E., Verrill, C., Lundin, J. 2018. "Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer", *Scientific Reports*, 8(1), 1–11.
- Byrne, M. F., Chapados, N., Soudan, F., Oertel, C., Pérez, M. L., Kelly, R., Rex, D. K. 2017. "Real-time Differentiation of Adenomatous and Hyperplastic Diminutive Colorectal Polyps During Analysis of Unaltered Videos of Standard Colonoscopy Using a Deep Learning Model", *Gut*, 68(1), 94–100.
- Cascante-Bonilla, P., Tan, F., Qi, Y. and Ordonez, V., 2021, May. Curriculum labeling: Revisiting pseudo-labeling for semi-supervised learning. In *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence* (Vol. 35, No. 8, pp. 6912-6920).
- Chen, D. S., Irving, B. A., Hodi, F. S. 2012. "Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy-Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1", *Clinical Cancer Research*, 18(24), 6580–6587.
- Chen X., Yao L., Zhou T., Dong J., and Zhang Y., "Momentum Contrastive Learning for Few-Shot COVID-19 Diagnosis from Chest CT Images," *Pattern Recognit*, vol. 113, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.patcog.2021.107826.
- Chun, C. (2019). "Colonic Polyps: Types, Causes, Treatment, and More". Healthline. <https://www.healthline.com/health/colorectal-polyps>  
Son erişim tarihi: 11 Mart 2023
- Ciga, O., Xu, T., & Martel, A. L. (2022). Self supervised contrastive learning for digital histopathology. *Machine Learning with Applications*, 7, 100198.
- Colen, R., Foster I., Gatenby R., Giger M.E., Gillies R., Gutman D., Heller M., Jain R., Madabhushi A, Madhavan S., Napel S., Rao A., Saltz J., Tatum J., Verhaak R., Whitman



- G. 2014. "NCI Workshop Report: Clinical and Computational Requirements for Correlating Imaging Phenotypes with Genomics Signatures", *Translational Oncology*, 7(5), 556-569.
- Corley, D.A., Jensen, C.D., Marks, A.R., Zhao, W.K., Lee, J.K., Doubeni, C.A. 2014. "Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death", *New England Journal of Medicine*, 370(14), 306.
- Demir, H. 2018. "Classification of Texture Images Based on the Histogram of Oriented Gradients Using Support Vector Machines", *Istanbul University - Journal of Electrical & Electronics Engineering*, 18, 90-94.
- Dalal, N., Triggs, B. 2005. "Histograms of Oriented Gradients for Human Detection", *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 886-893.
- Das, V., Kalita, J., Pal, M. 2017. "Predictive and Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer : A Systematic Review of Recent Advances and Challenges", *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 87, 8–19.
- Doğan, R. S., Yilmaz, B. 2018. "Polyp Localization in Colonoscopy Images Using Vessel Density", 2018 Medical Technologies National Congress, TIPTEKNO 2018, 1-4.
- Dosovitskiy, A., Beyer, L., Kolesnikov, A., Weissenborn, D., Zhai, X., Unterthiner, T., ... & Hounsby, N. (2020). An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. arXiv preprint arXiv:2010.11929.
- Esgiar, A. N., Naguib, R. N. G., Sharif, B. S., Bennett, M. K., Murray, A. 1998. "Microscopic Image Analysis For Quantitative Measurement and Feature Identification of Normal And Cancerous Colonie Mucosa", *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 2(3), 197–203.
- Eti, N., Gürses, İ. 2016. "Kolon Poliplerinde Adenom - Karsinom Sekansında Sox- 2 Ve B - Katenin Ekspresyonun Yeri ve Taniya Katkısının Araştırılması", *Mersin Üniversitesi T. I. P. Fak. U. Tez*.
- Fraz, M. M., Shaban, M., Graham, S., Rajpoot, N. M. 2018. "Uncertainty Driven Pooling Network for Microvessel Segmentation in Routine Histology Images", *Workshop on Ophthalmic Medical Image Analysis, OMIA 2018*, 4.
- Galdran, A., Carneiro, G., & González Ballester, M. A. (2021). Balanced-mixup for highly imbalanced medical image classification. In *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2021: 24th International Conference, Strasbourg, France, September 27–October 1, 2021, Proceedings, Part V 24* (pp. 323-333). Springer International Publishing.
- Ganz, M., Yang, X., Slabaugh, G., "Automatic Segmentation of Polyps in Colonoscopic Narrow-Band Imaging Data", *Biomedical Engineering, IEEE Transactions*, 59, 8, 2144–2151.
- Gezen, M., Erman, B. 2018. "DNA Hasar Yanıtlarında p53 Tümör Baskılayıcı Proteinin Görevi", *Kanser İmmünolojisi, Türkiye Klinikleri*, 17-23.
- Gross, S., Kennel, M., Stehle, T., Wulff, J., Tischendorf, J., Trautwein, C., Aach, T. 2009. "Polyp Segmentation in NBI Colonoscopy". *Informatik Aktuell*, 252–256.
- Häfner, M., Kwitt, R., Uhl, A., Gangl, A., Wrba, F., Vécsei, A. 2008. "Feature Extraction From Multi-Directional Multi-Resolution Image Transformations for the Classification of Zoom-Endoscopy Images", *Pattern Analysis and Applications*, 12, 407-413.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 770-778).
- Hissong, E., Fernandes, H., Jessurun, J. 2019. "Colonic Mucosa with Polypoid Hyperplasia", *American Journal of Clinical Pathology*, 152(4), 423-430.
- Hopkins Medicine. "Sporadic (Nonhereditary) Colorectal Cancer". [https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology\\_hepatology/pdfs/small\\_large\\_intestine/poradic\\_nonhereditary\\_colorectal\\_cancer.pdf](https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/pdfs/small_large_intestine/poradic_nonhereditary_colorectal_cancer.pdf)
- Son erişim tarihi: 11 Mart 2023.

- Hu, W., Li, C., Rahaman, M. M., Chen, H., Liu, W., Yao, Y., ... & Li, X. (2023). EBHI: A new Enteroscope Biopsy Histopathological H&E Image Dataset for image classification evaluation. *Physica Medica*, 107, 102534.
- Iakovidis, D. K., Maroulis, D. E., Karkanis, S. A. 2006. "An Intelligent System for Automatic Detection of Gastrointestinal Adenomas in Video Endoscopy", *Computers in Biology and Medicine*, 36(10), 1084–1103.
- Iizuka, O., Kanavati, F., Kato, K., Rambeau, M., Arihiro, K. and Tsuneki, M., 2020. Deep learning models for histopathological classification of gastric and colonic epithelial tumours. *Scientific reports*, 10(1), p.1504.
- Inda, Ana M.; Garcia, Marcela Nilda; Andrini, Laura Beatriz; ... & Ana Lia 2009. "Evaluation of Angiogenesis with the Expression of VEGF-C and CD34 in Human Colon Cancer", *Current Chemical Biology*, 3(3), 302–305. doi:10.2174/187231309789054823.
- Kallipolitis, A., Revelos, K. and Maglogiannis, I., 2021. Ensembling EfficientNets for the classification and interpretation of histopathology images. *Algorithms*, 14(10), p.278.
- Kather, J. N., Krisam, J., Charoentong, P., Luedde, T., Herpel, E., Weis, C. A., Halama, N. 2019. "Predicting Survival from Colorectal Cancer Histology Slides Using Deep Learning: A Retrospective Multicenter Study", *PLoS Medicine*, 16(1), 1–22.
- Kather, J. N., Pearson, A. T., Halama, N., Jäger, D., Krause, J., Loosen, S. H., Luedde, T. 2019. "Deep Learning Can Predict Microsatellite Instability Directly from Histology in Gastrointestinal Cancer", *Nature Medicine*, 25, 1054–1056.
- Kassani, S.H., Kassani, P.H., Wesolowski, M.J., Schneider, K.A. and Deters, R., 2019. Classification of histopathological biopsy images using ensemble of deep learning networks. arXiv preprint arXiv:1909.11870.
- Khosla, P., Teterwak, P., Wang, C., Sarna, A., Tian, Y., Isola, P., ... & Krishnan, D. (2020). Supervised contrastive learning. *Advances in neural information processing systems*, 33, 18661-18673.
- Klare, P., Sander, C., Prinzen, M., Haller, B., Nowack, S., Abdelhafez, M., Wittenberg, T. 2019. "Automated Polyp Detection in the Colorectum: A Prospective Study (With Videos)", *Gastrointestinal Endoscopy*, 89(3), 576-582.
- Komeda Y, Handa H, Watanabe T, Nomura T, Kitahashi M, Sakurai T, Okamoto A, Minami T, Kono M, Arizumi T, Takenaka M, Hagiwara S, Matsui S, Nishida N, Kashida H, Kudo M. 2017. "Computer-aided diagnosis based on convolutional neural network system for colorectal polyp classification: preliminary experience", *Oncology* 93(Suppl. 1):30–34.
- Korbar, B., Olofson, A. M., Miraflor, A. P., Nicka, K. M., Suriawinata, M. A., Torresani, L., Hassanpour, S. 2017. "Deep-Learning for Classification of Colorectal Polyps on Whole-Slide Images", *Journal of Pathology Informatics*, 8(30).
- Krishnan, S. M., Tan, C. S., Chan, K. L. 1994. "Closed-Boundary Extraction Of Large Intestinal Lumen", *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, 16(1), 610–611.
- Krishnan, S. M., Yang, X., Chan, K. L., Kumar, S., Goh, P. M. Y. 1998. "Intestinal Abnormality Detection from Endoscopic Images", 20(2), 895–898.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I., & Hinton, G. E. (2017). Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM*, 60(6), 84-90.
- Kudo, S. E., Tamura, S., Nakajima, T., Yamano, H. O., Kusaka, H., Watanabe, H. 1996. "Diagnosis of Colorectal Tumorous Lesions by Magnifying Endoscopy", *Gastrointestinal Endoscopy*, 44(1), 8–14.
- Lapeyre-Prost, A., Terme, M., Pernot, S., Pointet, A. L., Voron, T., Tartour, E., & Taieb, J. 2017. "Immunomodulatory activity of VEGF in cancer", *International Review of Cell and Molecular Biology*, 330, 295-342.
- Leslie, A., Carey, F. A., Pratt, N. R., Steele, R. J. C. 2002. "The Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence", *British Journal of Surgery*, 89(7), 845–860.
- Liedlgruber, M., Uhl, A. 2011. "Computer-aided Decision Support Systems for Endoscopy in the Gastrointestinal Tract: A Review", *Biomedical Engineering, IEEE Reviews*, 4, 73–88.

- Liu, Z., Mao, H., Wu, C. Y., Feichtenhofer, C., Darrell, T., & Xie, S. (2022). A convnet for the 2020s. In Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (pp. 11976-11986).
- Loris, N., Alessandra, L., Sheryl, B. 2012. "Survey on LBP Based Texture Descriptors for Image Classification", Expert Systems with Applications, 39, 3634–3641.
- Lu, Y., Jha, A., Deng, R., & Huo, Y. (2022, April). Contrastive learning meets transfer learning: a case study in medical image analysis. In Medical Imaging 2022: Computer-Aided Diagnosis (Vol. 12033, pp. 715-722). SPIE.
- Macenko, M., Niethammer, M., Marron, J. S., Borland, D., Woosley, J. T., Guan, X., Thomas, N. E. 2009. "A Method for Normalizing Histology Slides for Quantitative Analysis", 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, ISBI 2009, 1107–1110.
- Maroulis, D. E., Iakovidis, D. K., Karkanis, S. A., Karras, D. A. 2003. "CoLD: A Versatile Detection System for Colorectal Lesions in Endoscopy Video-Frames", Computer Methods and Programs in Biomedicine, 70(2), 151–166.
- Mayo Clinic. "Symptoms and Causes - Colon Cancer".  
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/colon-cancer/symptoms-causes/syc-20353669>
- Son erişim tarihi: 11 Mart 2023.
- Mayr, M., Treszl, A., Balzer, K., Wegscheider, K., Aschenbeck, J., Aminimalai, A., Rösch, T. 2014. "Endoscopic Versus Histological Characterisation of Polyps During Screening Colonoscopy", Gut, 63(3), 458–465.
- McGill, S. K., Evangelou, E., Ioannidis, J. P. A., Soetikno, R. M., Kaltenbach, T. 2013. "Narrow Band Imaging to Differentiate Neoplastic and Non-Neoplastic Colorectal Polyps in Real Time: A Meta-Analysis of Diagnostic Operating Characteristics", Gut, 62(12), 1704–1713.
- M. Meseeha and M. Attia, "Colon Polyps," Aug. 2022, Accessed: Jan. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761/>
- Melling, N., Kowitz, C. M., Simon, R., Bokemeyer, C., Terracciano, L., Sauter, G., ... & Marx, A. H. 2016, "High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer." Journal of clinical pathology, 69(3), 209-214.
- Mesejo P., Pizarro, D., Abergel, A., Rouquette, O., Beorchia, S., Poincloux, L., Bartoli, A. 2016. "Computer-Aided Classification of Gastrointestinal Lesions in Regular Colonoscopy", IEEE Transactions on Medical Imaging, 35(9), 2051-2063.
- Min, M., Su, S., He, W., Bi, Y., Ma, Z., Liu, Y. 2019. "Computer-aided Diagnosis of Colorectal Polyps Using Linked Color Imaging Colonoscopy to Predict Histology", Scientific Reports, 9(1), 1–8.
- Mobadersany, P., Yousefi, S., Amgad, M., Gutman, D. A., Barnholtz-Sloan, J. S., Velázquez Vega, J. E., Cooper, L. A. D. 2018. "Predicting Cancer Outcomes from Histology and Genomics Using Convolutional Networks", Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 115(13), E2970–E2979.
- Mori, Y., Kudo, S., Berzin, T. M., Misawa, M., Takeda, K. 2017. "Computer-Aided Diagnosis for Colonoscopy: What Can We Expect of CAD in Clinical Automated Detection of Colorectal Polyps", Endoscopy, 813–819.
- Mori, Y., Kudo, S. ei, Misawa, M., Mori, K. 2019. "Simultaneous Detection and Characterization of Diminutive Polyps With the Use of Artificial Intelligence During Colonoscopy", VideoGIE, 4(1), 7–10.
- Mostafa, M., Hartley, H., Mackinnon, A., Hagen C. 2016. "Evaluation of PD-L1 and PD-1 in Colorectal Polyps", American Journal of Clinical Pathology, 146(1), 305.
- Nagano, H., Tomida, C., Yamagishi, N., & Teshima-Kondo, S. 2019. "VEGFR-1 regulates EGF-R to promote proliferation in colon cancer cells", International Journal of Molecular Sciences, 20(22), 5608.
- National Cancer Institute. "Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer".  
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
- Son erişim tarihi: 11 Mart 2023.



- Neumann, H., Vieth, M., Fry, LC. 2013. "Learning Curve of Virtual Chromoendoscopy for the Prediction of Hyperplastic and Adenomatous Colorectal Lesions: A Prospective 2 Center Study", *Gastrointestinal Endoscopy*, 2013, 78(1), 115-120.
- Nikolouzakis, T. K., Vassilopoulou, L., Fragkiadaki, P., Sapsakos, T. M., Papadakis, G. Z., Spandidos, D. A., Tsiaoussis, J. 2018. "Improving Diagnosis, Prognosis and Prediction by Using Biomarkers in CRC Patients (Review)", *Oncology Reports*, 39(6), 2455–2472.
- Ojala, T., Pietikäinen, M., Mäenpää, T. 2002. "Multiresolution Gray-Scale and Rotation Invariant Texture Classification with Local Binary Patterns", *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 24(7), 971–987.
- Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Kumagai Y, Shichijo S, Tada T. 2020. "Automated endoscopic detection and classification of colorectal polyps using convolutional neural networks", *Ther Adv Gastroenterol* 13:1756284820910659.
- Palicelli, A., Shebl, A., Boldorini, R., Elnaghi, K., & ElHawary, A. K. 2019. "Role of ERCC1 expression in colorectal adenoma-carcinoma sequence and relation to other mismatch repair proteins expression, clinicopathological features and prognosis in mucinous and non-mucinous colorectal carcinoma", *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 62(3), 405.
- Patient education: Colon polyps (Beyond the Basics) - UpToDate., <https://www.uptodate.com/contents/colon-polyps-beyond-the-basics> (Erişim Ocak 12, 2023).
- Patino-Barrientos S, Sierra-Sosa D, Garcia-Zapirain B, Castillo-Olea C, Elmaghraby A. 2020. "Kudo's classification for colon polyps' assessment using a deep learning approach", *Appl Sci* 10(2):501.
- Perlo, D., Tartaglione, E., Bertero, L., Cassoni, P. and Grangetto, M., 2022. Dysplasia grading of colorectal polyps through convolutional neural network analysis of whole slide images. In *Proceedings of 2021 International Conference on Medical Imaging and Computer-Aided Diagnosis (MICAD 2021) Medical Imaging and Computer-Aided Diagnosis* (pp. 325-334). Springer Singapore.
- Popovici, V., Budinská, E., Čápková, L. 2016. "Joint Analysis of Histopathology Image Features and Gene Expression in Breast Cancer", *BMC Bioinformatics*, 17, 209.
- Ponzio, F., Macii, E., Ficarra, E., Di Cataldo, S. 2018. "Colorectal Cancer Classification using Deep Convolutional Networks - An Experimental Study", *11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies*, 2, 58–66.
- Rahman MM, Wadud Md AH, Hasan MM. 2021. "Computerized classification of gastrointestinal polyps using stacking ensemble of convolutional neural network", *Inf Med Unlocked* 24:100603.
- Ramella, G., Baja, G. S. 2011. "Color Histogram-Based Image Segmentation", *Computer Analysis of Images and Patterns: 14th International Conference, CAIP 2011*, 76-83.
- Rastogi, A., Keighley, J., Singh, V., Callahan, P., Bansal, A., Wani, S., Sharma, P. 2009. "High Accuracy of Narrow Band Imaging Without Magnification for the Real-Time Characterization of Polyp Histology and Its Comparison with High-Definition White Light Colonoscopy: A Prospective Study", *American Journal of Gastroenterology*, 104(10), 2422–2430.
- Rastogi, A., Pondugula, K., Bansal, A., Wani, S., Keighley, J., Sugar, J., Sharma, P. 2009. "Recognition of Surface Mucosal and Vascular Patterns of Colon Polyps by Using Narrow-Band Imaging: Interobserver and Intraobserver Agreement and Prediction of Polyp Histology", *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(3), 716–722.
- Rex, D. K. 2009. "Narrow-Band Imaging Without Optical Magnification for Histologic Analysis of Colorectal Polyps". *Gastroenterology*, 136(4), 1174–1181.
- Ribeiro, E., Uhl, A., Hafner, M. 2016. "Colonic Polyp Classification with Convolutional Neural Networks", *IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*, 39, 253–258.
- Robles, A. I., Harris, C. C. 2010. "Clinical Outcomes and Correlates of TP53 Mutations and Cancer", *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(3), 1–15.





- Samowitz, W. S., Sweeney, C., Herrick, J., Albertsen, H., Levin, T. R., Murtaugh, M. A., ... & Slattery, M. L. 2005. "Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers", *Cancer research*, 65(14), 6063-6069.
- Sano, Y., Ikematsu, H., Fu, K. I., Emura, F., Katagiri, A., Horimatsu, T., Yoshida, S. 2009. "Meshed Capillary Vessels by use of Narrow-Band Imaging for Differential Diagnosis of Small Colorectal Polyps", *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(2), 278–283.
- Santini, F.C., Hellmann, M.D. 2019. "PD-1/PD-L1 Axis in Lung Cancer", *Cancer Journal*, 24(1),15–19.
- Shaban M. T., Baur, C. Navab N. and Albarqouni S., "Staingan: Stain Style Transfer for Digital Histological Images," 2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019), Venice, Italy, 2019, pp. 953-956, doi: 10.1109/ISBI.2019.8759152.
- Shin, Y., Qadir, H. A., Aabakken, L., Bergsland, J., Balasingham, I. 2018. "Automatic Colon Polyp Detection Using Region Based Deep CNN and Post Learning Approaches", *IEEE Access*, 6, 40950–40962.
- Shin, Y., Qadir, H. A., Balasingham, I. 2018. "Abnormal Colon Polyp Image Synthesis Using Conditional Adversarial Networks for Improved Detection Performance", *IEEE Access*, 6, 56007–56017.
- Shussman, N., Wexner, S. D. 2014. "Colorectal polyps and polyposis syndromes", *Gastroenterology Report*, 2(1), 1–15.
- Shi, Y., Liu, Q., Xu, J., Asad, Z., Cui, C., Correa, H., ... & Huo, Y. (2022, April). Eosinophilic esophagitis multi-label feature recognition on whole slide imaging using transfer learning. In *Medical Imaging 2022: Digital and Computational Pathology* (Vol. 12039, pp. 277-284). SPIE.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. 2019. "Cancer statistics, 2019", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34.
- Simonyan, K., & Zisserman, A. (2014). Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv preprint arXiv:1409.1556*.
- Singh, A., Sengupta, S. and Lakshminarayanan, V., 2020. Explainable deep learning models in medical image analysis. *Journal of Imaging*, 6(6), p.52.
- Song, Z., Yu, C., Zou, S., Wang, W., Huang, Y., Ding, X., Liu, J., Shao, L., Yuan, J., Gou, X. and Jin, W., 2020. Automatic deep learning-based colorectal adenoma detection system and its similarities with pathologists. *BMJ open*, 10(9), p.e036423.
- Sripatoorat, P., Angchuan, S. 2014. "Feasibility of Fujinon Intelligent Color Enhancement (FICE) with Magnification in Differentiating between Diminutive Adenomatous and Hyperplastic Polyps", *Thai Journal of Gastroenterology*, 15(2).
- Stacke, K., Eilertsen, G., Unger, J., & Lundström, C. (2020). Measuring domain shift for deep learning in histopathology. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 25(2), 325-336.
- Stehle, T., Auer, R., Gross, S., Behrens, A., Wulff, J., Aach, T., Tischendorf, J. 2009. "Classification of Colon Polyps in NBI Endoscopy Using Vascularization Features", *Medical Imaging 2009: Computer-Aided Diagnosis*, 7260, 72602.
- Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., ... & Rabinovich, A. (2015). Going deeper with convolutions. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 1-9).
- Tamaki, T., Yoshimuta, J., Kawakami, M., Raytchev, B., Kaneda, K., Yoshida, S., Takemura, Y., Onji, K., Miyaki, R., Tanaka, S. 2013. "Computeraided Colorectal Tumor Classification In {NBI} Endoscopy Using Local Features", *Medical Image Analysis*, 17(1), 78 – 100.
- Tellez, D., Litjens, G., van der Laak, J., & Ciompi, F. (2019). Neural image compression for gigapixel histopathology image analysis. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 43(2), 567-578.
- Tian, Y., Pang, G., Liu, F., Chen, Y., Shin, S. H., Verjans, J. W., ... & Carneiro, G. 2021. "Constrained contrastive distribution learning for unsupervised anomaly detection and localization in medical images", In *Medical Image Computing and Computer Assisted*

- Intervention–MICCAI 2021: 24th International Conference, Strasbourg, France, Eylül 27–Ekim 1, 2021, Proceedings, Part 24 (pp. 128-140). Springer International Publishing.
- Tong, G., Zhang, G., Liu, J., Zheng, Z., Chen, Y., Niu, P., & Xu, X. (2020). Cutoff of 25% for Ki67 expression is a good classification tool for prognosis in colorectal cancer in the AJCC-8 stratification. *Oncology reports*, 43(4), 1187-1198.
- Toma, S. C., Uscatu, C. D., Ungureanu, B. S., Mirea, C. S., Dumitrescu, T., Georgescu, E. F., ... & Georgescu, I. 2018. "Correlations between CD34 immunolabelled blood vessels and CD34 mRNA expression in colorectal cancer", *Current Health Sciences Journal*, 44(1), 60.
- Tsuneki, M. and Kanavati, F., 2021. Deep learning models for poorly differentiated colorectal adenocarcinoma classification in whole slide images using transfer learning. *Diagnostics*, 11(11), p.2074.
- Topalian, S. L., Drake, C. G., Pardoll, D. M. 2012. "Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) Pathway to Activate Anti-Tumor Immunity", *NIH*, 24(2), 207–212.
- Viola, P., Jones, M. 2001. "Rapid Object Detection using a Boosted Cascade of Simple Features", *Conference On Computer Vision And Pattern Recognition*, 394,(1–3).
- Wang, S., Yuan, B., Wang, Y., Li, M., Liu, X., Cao, J., Li, C., & Hu, J. (2021). "Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a meta-analysis." *International Journal of Colorectal Disease*, 36(1), 117–130.
- Wang, X., Yang, S., Zhang, J., Wang, M., Zhang, J., Yang, W., Huang, J. and Han, X., 2022. Transformer-based unsupervised contrastive learning for histopathological image classification. *Medical Image Analysis*, 81, p.102559.
- Wang, X., Du, Y., Yang, S., Zhang, J., Wang, M., Zhang, J., Yang, W., Huang, J. and Han, X., 2023. RetCCL: Clustering-guided contrastive learning for whole-slide image retrieval. *Medical Image Analysis*, 83, p.102645.
- Wang, P., Berzin, T. M., Glissen Brown, J. R., Bharadwaj, S., Becq, A., Xiao, X., Liu, X. 2019. "Real-Time Automatic Detection System Increases Colonoscopic Polyp and Adenoma Detection Rates: A Prospective Randomised Controlled Study", *Gut*, 1813–1819.
- Wei, J., Suriawinata, A., Ren, B., Liu, X., Lisovsky, M., Vaickus, L., Brown, C., Baker, M., Nasir-Moin, M., Tomita, N. and Torresani, L., 2021. Learn like a pathologist: curriculum learning by annotator agreement for histopathology image classification. In *Proceedings of the IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision* (pp. 2473-2483).
- Wei JW, Suriawinata AA, Vaickus LJ, Ren B, Liu X, Lisovsky M, Tomita N, Abdollahi B, Kim AS, Snover DC et al. 2020. "Evaluation of a deep neural network for automated classification of colorectal polyps on histopathologic slides", *JAMA Netw Open* 3(4):e203398–e203398
- Wimmer, G., Gadermayr, M., Wolkersdörfer, G., Kwitt, R., Tamaki, T., Tischendorf, J., Uhl, A. 2019. "Quest for the Best Endoscopic Imaging Modality for Computer-Assisted Colonic Polyp Staging", *World Journal of Gastroenterology*, 25(10), 1197–1209.
- World Health Organisation. "Latest global cancer data".  
<https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Son erişim tarihi: 11 Mart 2023.
- Xi Y. and Xu P., "Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040," *Transl Oncol*, vol. 14, no. 10, p. 101174, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.TRANON.2021.101174.
- Xu, Y., Jia, Z., Wang, L. B., Ai, Y., Zhang, F., Lai, M., & Chang, E. I. 2017. "Large scale tissue histopathology image classification, segmentation, and visualization via deep convolutional activation features". *BMC Bioinformatics*, 18(1), 1-17.
- Xu, X., Liao, J., Cai, L., Nguyen, M.C., Lu, K., Zhang, W., Yazici, Y. and Foo, C.S., 2022. Revisiting Pretraining for Semi-Supervised Learning in the Low-Label Regime. *arXiv preprint arXiv:2205.03001*.
- Vu, Yen Nhi Truong and Wang, Richard and Balachandar, Niranjan and Liu, Can and Ng, Andrew Y. and Rajpurkar, Pranav. 2021. "MedAug: Contrastive learning leveraging patient metadata improves representations for chest X-ray interpretation", *arXiv*.





- Yi, F., Yang, L., Wang, S., Guo, L., Huang, C., Xie, Y., Xiao, G. 2018. "Microvessel prediction in H&E Stained Pathology Images Using Fully Convolutional Neural Networks", *BMC Bioinformatics*, 19.
- Yuan, Y., Meng, M. Q. H. 2017. "Deep Learning for Polyp Recognition in Wireless Capsule Endoscopy Images: Medical Physics", 44(4), 1379–1389.
- Yuan, C., Liu, Z., Yu, Q. 2019. "Expression of PD-1/PD-L1 in Primary Breast Tumours and Metastatic Axillary Lymph Nodes and Its Correlation with Clinicopathological Parameters", *Scientific Reports*, 9(1).
- Yuvaraju, M., Sheela, K., Sobana Rani, S. 2015. "Feature Extraction of Real-Time Image Using Sift Algorithm", *International Journal of Research in Electrical & Electronics Engineering*, 3, 1-7.
- Zachariah R, Samarasena J, Luba D, Duh E, Dao T, Requa J, Ninh A, Karnes W. 2020. "Prediction of polyp pathology using convolutional neural networks achieves 'resect and discard' thresholds", *Am J Gastroenterol* 115(1):138–144.
- Zauber, A.G., Winawer, S.J., O'Brien, M.J., Lansdorp-Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Hankey, B.F., Shi, W., Bond, J.H., Schapiro, M., Panish, J.F. and Stewart, E.T., 2012. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*, 366, pp.687-696.
- Zhang Y., Jiang H., Miura Y., Manning C. D., and Langlotz C. P., "Contrastive Learning of Medical Visual Representations from Paired Images and Text," *Proc Mach Learn Res*, vol. 182, pp. 1–24, Oct. 2020, doi: 10.48550/arxiv.2010.00747.
- Zhao, M., Yu, Z., Li, Z., Tang J., Lai, X., Liu, L. 2017. "Expression of Angiogenic Growth Factors VEGF, bFGF and ANG1 in Colon Cancer After Bevacizumab Treatment in Vitro: A Potential Self-Regulating Mechanism", *Oncology Report*, 37(1), 601-607.