

Derin Konvolüsyonel Nesne Algılayıcı ile Plevral Efüzyon Sitopatolojisinde Otomatik Çekirdek Algılama

Automated Nuclei Detection in Pleural Effusion Cytopathology using Deep Convolutional Object Detector

Büşranur KILIÇ ORCID: 0000-0002-3790-0999
Elif BAYKAL KABLAN ORCID: 0000-0003-3552-638X
Hülya DOĞAN ORCID: 0000-0003-3695-8539
Murat EKİNCİ ORCID: 0000-0003-0411-3240
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi
Bilgisayar Mühendisliği Bölümü
Trabzon, TÜRKİYE
{bkilic, ebaykal, hulya, ekinci@ktu.edu.tr}

Mustafa Emre ERCİN ORCID: 0000-0002-7340-8045
Şafak ERSÖZ ORCID: 0000-0001-5521-7133
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Bölümü
Trabzon, TÜRKİYE
{drmustafaemreercin, sersoz@ktu.edu.tr}

Öz

Plevral efüzyon, akciğer zarları arasında sıvı birikimi olup sitopatolojik değerlendirmede çok sık karşılaşılan bir durumdur. Çekirdek algılama, plevral efüzyon tanısı için gerçekleştirilen sitopatolojik değerlendirmede kritik bir adımdır. Çünkü çekirdek hücrelerin malignite seviyesi ile ilgili önemli bilgi içermektedir. Çekirdek algılama ayrıca hücre sayımı, segmentasyonu ve takibi gibi otomatik bilgisayar-destekli tanı (Computer-Aided Diagnosis-CAD) sistem adımlarının da temelini oluşturmaktadır. Son yıllarda derin öğrenme, özellikle Konvolüsyonel Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks-CNNs), nesne algılama problemlerinde yüksek başarı elde etmiştir. Bu çalışmada modern konvolüsyonel nesne algılayıcı, YOLOv3, plevral efüzyon sitopatolojik görüntülerde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Deneyler 11157 çekirdek içeren 80 görüntü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Önerilen yöntem %94.10 kesinlik, %98.98 duyarlılık ve %96.48 F-ölçütü elde etmiştir. Yöntemin literatürdeki yöntemlere katkısı 10 kat hızlanma sağlamasıdır. Bu hızlanma dijital patolojideki gerçek zamanlı CAD uygulamaları için ciddi bir avantaj sağlamaktadır. Dolayısıyla önerilen yöntem dijital patolojide patologlar tarafından tanı aracı olarak kullanılabilir.

Gönderme ve kabul tarihi: 25.10.2019 - 01.04.2020

Makale türü: Araştırma

Anahtar Sözcükler: Bilgisayar-destekli tanı, Konvolüsyonel sinir ağları, Sitopatoloji, Çekirdek algılama, Plevral efüzyon, YOLOv3

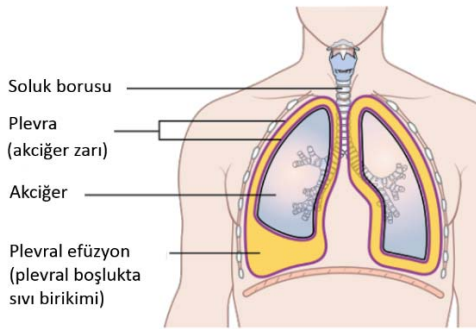
Abstract

Pleural effusion is the accumulation of fluid between the pleural surfaces and is a common condition in cytopathological evaluation. Nuclei detection is a critical step in the cytopathological evaluation for the diagnosis of pleural effusion. Because it contains important information about the level of malignancy of cells. Nuclei detection is also the basis of the automated computer-assisted diagnosis (CAD) system steps such as cell counting, segmentation and tracking. In recent years, deep learning, especially Convolutional Neural Networks (CNNs) have achieved high success in object detection problems. In this study, modern convolutional object detector, YOLOv3, was proposed for the purpose of nuclei detection in pleural effusion cytopathology images. Experiments were performed on 80 images containing 11157 nuclei. The proposed method achieved 94.10% precision, 98.98% recall and 96.48% F-measure. The contribution of the method to the existing methods in the literature is that it provides 10 times speedup. This speedup is a serious advantage for real-time CAD applications in digital pathology. Thus, the proposed method can be used as a diagnostic tool by pathologists in digital pathology.

Keywords: *Computer-aided diagnosis, Convolutional Neural Networks, Cytopathology, Nuclei detection, Pleural effusion, YOLOv3*

1. Giriş

İnsan vücudunda plevra boşluğu, periton boşluğu ve perikart boşluğu olmak üzere üç adet seröz boşluk mevcuttur. Her bir boşluk iki adet yüzey ile örtülüdür; visseral yüzey seröz boşluğa az miktarda sıvı salgılamakta, paryetal yüzey bu sıvının koordineli bir şekilde emilimini gerçekleştirmektedir. Bu koordineli çalışma yüzeylerin birbiri üzerinde sürtünmeden hareketini kolaylaştırmaktadır. Eğer paryetal yüzey tarafından yeterli emilim gerçekleştirilemezse veya visseral yüzey tarafından fazla miktarda sıvı salgılanırsa, bu durumda seröz boşlukta seröz efüzyon adı verilen sıvı birikimi meydana gelir [1,2]. Sağlıklı bir insan vücudunda bu iki yüzey birbirine çok yakınken, seröz efüzyon sonucunda yüzeyler birbirinden uzaklaşmaktadır [3]. Şekil-1’de bir seröz efüzyon türü olan plevral efüzyon oluşumu gösterilmiştir. Şekil-1’de de görüldüğü gibi sol akciğerde plevral boşlukta efüzyon oluşumu ile yüzeylerin dengesiz şekilde çalışması ile sıvı birikimi meydana gelmiştir. Sağ akciğerde ise sağlıklı plevral boşluktaki ideal sıvı miktarı görülmektedir.



Şekil-1: Plevral efüzyon oluşumu. Sarı renk plevral boşluktaki sıvıyı göstermektedir [4].

ABD’de her yıl 1,5 milyon insana plevral efüzyon teşhisi konmaktadır ve bunların %90’ından fazlası kalp yetmezliği, tüberküloz ve siroz gibi hastalıklardan kaynaklanmaktadır [5, 6].

Plevral efüzyon sitopatolojisinde yüksek maligniteye sahip kanser hücrelerinin erken teşhisi, hastalığın evrenmesi ve ilgili kanser hücrelerinin takibine olanak sağlamaktadır [7]. Uzman patoloğlar

tarafından gerçekleştirilen sitopatolojik değerlendirme, el-göz koordinasyonu ile numune üzerindeki tüm hücrelerin morfolojik özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesini gerektirmektedir. Bu inceleme yorucu ve zaman alıcı olmasının yanı sıra, patoloğlar arası tanı farklılıklarına da yol açmaktadır. Dolayısıyla Bilgisayar Destekli Tanı (Computer-Aided Diagnosis-CAD) sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır [8]. Hücre içerisindeki en baskın yapı çekirdek olduğundan çekirdek algılama ve segmentasyonu CAD sistemlerinde en kritik adımdır. Bu adım ayrıca hücrelerin sınıflandırması aşamasında da başarıyı önemli ölçüde etkilemektedir.

Derin öğrenme yöntemleri, giriş verisinden yüksek-seviyeli özellikleri otomatik öğrenme yeteneğine sahiptir [9]. Bu yöntemler ImageNet Büyük Ölçekli Görsel Tanıma Yarışması (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge-ILSVRC) 2011 [10] ve PASCAL Görsel Nesne Sınıfları Yarışması (Visual Object Classes-VOC) 2012 [11] gibi birçok görüntü sınıflandırma yarışmasında yüksek başarı elde etmişlerdir. Son zamanlarda, Konvolüsyonel Sinir Ağları’nın gelişmesiyle birlikte, nesne algılama üzerine Daha Hızlı Bölgesel Konvolüsyonel Sinir Ağı (Faster Region-based Convolutional Neural Network-Faster R-CNN) [12], Bölgesel Tam Konvolüsyonel Sinir Ağı (Region-based Fully Convolutional Network-R-FCN) [13], Single Shot MultiBox Detector-SSD [14] ve You Only Look Once Version 3-YOLOv3 [15] gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler birçok nesne (yüz, yaya, araç vb.) algılama çalışmalarında yüksek başarı elde etmişlerdir.

YOLOv3, sırasıyla 2017 ve 2018 yılında önerilen YOLO [16] ve YOLOv2 [17]’ye alternatif olarak geliştirilen üçüncü versiyondur ve DarkNet-53 ağı yapısını temel almaktadır. Darknet-53, saniyede en yüksek sayıda kayan nokta işlemi gerçekleştirir; bu durum, GPU’yu ResNet-101’den daha verimli kullandığı anlamına gelmektedir. Sonuç olarak, YOLOv3 daha iyi bir ortalama kesinlik (Mean Average Precision-mAP) ve daha düşük hesaplama süresi elde etmektedir [15]. Bu çalışmada, YOLOv3 nesne algılayıcı plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Önerilen yöntemin performansı, daha önceki çalışmalarda kullanılan Faster R-CNN, R-FCN ve SSD yöntemleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma plevral efüzyon sitopatolojisinde YOLOv3 yöntemini kullanan ilk çalışmadır.

Çalışmanın geri kalan kısmı şu şekilde düzenlenmiştir. Bölüm 2’de literatürde plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama üzerine yapılan çalışmalar verilmiştir. Bölüm 3’te YOLOv3 yaklaşımı hakkında ayrıntılı bilgi verilecektir. Bölüm 4’te ise yöntemin çekirdek algılayıcı olarak kullanımı ve elde edilen deneysel sonuçlar verilecektir. Son olarak Bölüm 5’te değerlendirme ve gelecek çalışmalar verilecektir.

2. İlgili Çalışmalar

Çekirdek algılama dijital patolojide önemli ve zor bir adım olarak ortaya çıkmaktadır. Çekirdeklerin farklı morfolojik yapılardan oluşması, üst üste gelmesi, gürültü ve boya, yağ artefaktları içermesi çekirdek algılama yöntemlerindeki başarıyı olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca mikroskobik görüntüleme sistemlerinde bir alan derinliği (depth of field) mevcuttur. Bu aralığın içerisine düşen hücreler net görünürken, bu aralığın arka veya ön bölgesine düşen hücreler bulanık görülmektedir [18]. Bu durum da yine başarıyı düşürmektedir.

Literatürde, çekirdek algılama üzerine birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların birçoğu renk, kenar ve parlaklık bilgisine bağlı olarak elle çıkarılan düşük seviyeli özellikleri kullanmaktadır. Bu çalışmaların bir alandan başka bir alana adapte edilmesi zordur. Son zamanlarda derin öğrenme yöntemleri nesne tanıma, nesne algılama gibi çeşitli bilgisayarla görme problemlerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Derin öğrenme yöntemleri yüksek seviyeli özellikleri otomatik öğrenebilme kabiliyetine sahiptir. Literatürde, plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilen birkaç çalışma mevcuttur. Viola-Jones nesne algılama yaklaşımı birçok nesne algılama problemine başarıyla uygulanmıştır ve hız ve doğruluk açısından yüksek sonuçlar vermiştir. Baykal vd. [19] bu yaklaşımı plevral efüzyon sitoloji görüntülerinde çekirdek algılama amacıyla önermiş ve %89,32 doğruluk elde etmişlerdir. Daha sonra Yığınlanmış Seyrek Otokodlayıcı (Stacked Sparse Autoencoders-SSAE) kullanarak başarıyı %98,30’a yükseltmişlerdir [20]. Bu yöntemlerin başarısı 178 çekirdek içeren 3 sitoloji görüntüsü üzerinde ölçülmüştür. Ancak bu yöntemler karmaşık arka plan, çekirdeklerin üst üste gelmesi ve çekirdeklerin kenarda olması gibi durumlarda düşük performans göstermişlerdir.

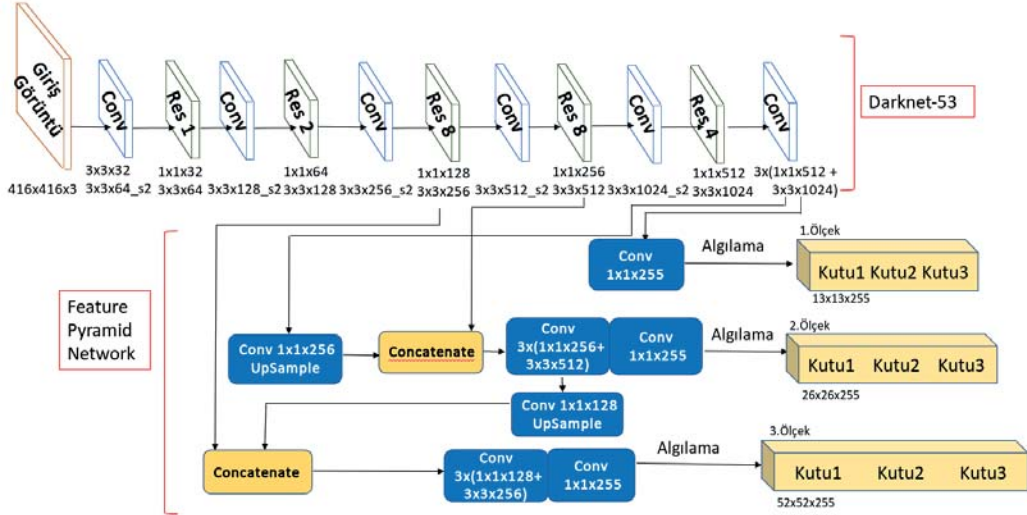
Literatürde mevcut olan bu küçük veri seti yeni ve daha kapsamlı bir veri seti oluşturma ihtiyacını doğurmuştur. Dolayısıyla Baykal vd. [21] çekirdek algılama üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarının daha güvenilir olması amacıyla yeni bir plevral efüzyon sitoloji veri seti önermişlerdir. Ayrıca önerilen veri seti üzerinde üç adet konvolüsyonel nesne algılayıcıyı çekirdek algılama amacıyla önermişlerdir. Önerilen Faster R-CNN, R-FCN ve SSD yöntemleri ile elde edilen algılama sonuçları yüksek olmasına rağmen, gerçek zamanlı CAD uygulamalarında bu yöntemlerin yeterli hız sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Önerilen yöntemin hızı CAD uygulamaları için önemlidir, çünkü patolojik numune örneği milyonlarca hücre içermektedir. Bu yüzden önerilecek yöntemin hem yüksek algılama başarısına sahip olması hem de hızlı olması gerekmektedir. YOLOv3’ü diğer yöntemlerden ayıran en önemli fark gerçek zamanlı nesne algılamada elde ettiği yüksek başarı olmuştur. Dolayısıyla bu çalışmada YOLOv3 nesne algılayıcı Plevral Efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir ve daha hızlı algılama hedeflenmiştir.

3. YOLOv3

YOLOv3 hızlı ve doğru sonuç üreten gerçek zamanlı bir nesne algılayıcısıdır. Nesne algılama amacıyla konvolüsyonel sinir ağı tarafından öğrenilen özellikleri kullanmaktadır. Geleneksel bilgisayarla görme algoritmalarında farklı konum ve ölçeklerdeki nesnelere aramak için kayan pencere yaklaşımı kullanılır. Bu pahalı bir işlem olduğu için nesnenin en-boy oranının genellikle sabit olduğu varsayılmıştır. YOLO algoritması ise tüm görüntüyü ağ üzerinden yalnızca bir kez iletilerek nesne tespit problemine farklı bir şekilde yaklaşmaktadır.

YOLOv3 ün ağ yapısı Şekil-2’de gösterilmiştir. YOLOv3 özellik çıkarıcı olarak Darknet-53 ağını ve nesnelere tahmin etmek amacıyla da Özellik Piramit Ağı (Feature Pyramid Network)’na benzer bir yapı kullanmaktadır.

Darknet-53: Yolov2’nin Darknet-19’u ile ResNet kullanılarak oluşturulmuştur. ResNet ağı kullanılarak geçmiş katmanların değerleri ileriki katmanlara daha güçlü iletilmiş olur. Darknet-53 ağı toplamda 75 katmandan oluşmaktadır. Bunların 53 tanesi konvolüsyon (Conv) katmanı geri kalanları ise Res katmanlarıdır. Bu katmanlar kısayol (shortcut)



Şekil-2: YOLOv3 mimarisi

Çizelge-1: Özellik çıkarıcıların karşılaştırılması. Top-1 doğruluğu, Top-5 doğruluğu, Saniye gerçekleştirilen milyar kayan noktalı işlem sayısı (BFLOP/s), ve saniyede resim sayısı (Frames Per Second-FPS)

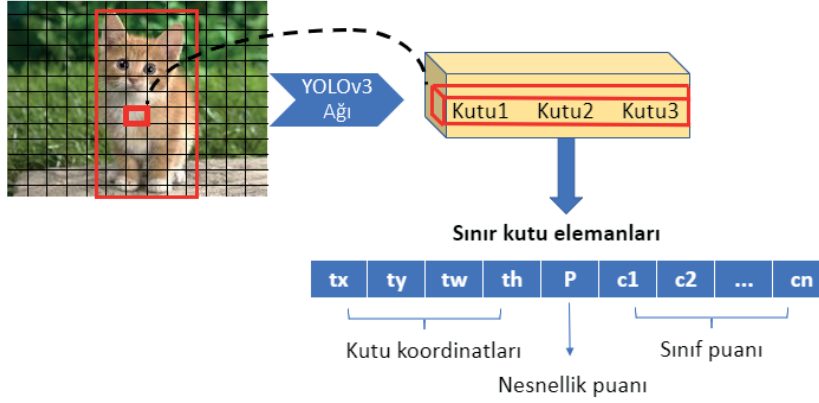
| Özellik Çıkarıcı | Top-1 doğruluğu | Top-5 doğruluğu | BFLOP/s | FPS |
|------------------|-----------------|-----------------|---------|-----|
| DarkNet-19 | 74.1 | 91.8 | 1246 | 171 |
| ResNet-101 | 77.1 | 93.7 | 1039 | 53 |
| ResNet-152 | 77.6 | 93.8 | 1090 | 37 |
| DarkNet-52 | 77.2 | 93.8 | 1457 | 78 |

bağlantılarına sahip ardışık 3x3'lük ve 1x1'lik konvolüsyon katmanlarından oluşur. YOLOv3 mimarisinde neredeyse her konvolüsyon katmanından sonra yığın normalizasyonu uygulanır.

Yığın normalizasyonu yapay sinir ağlarının hızını, performansını ve dengesini arttırmak için kullanılan bir tekniktir. Yığın normalizasyonundan sonra da aktivasyon fonksiyonu olarak leaky relu kullanılmaktadır. Darknet-53'ün saniyede gerçekleştirdiği kayan noktalı işlem sayısı yüksek olduğu için GPU'yu iyi kullanmakta ve değerlendirmeyi ResNet-101 veya ResNet-152'den daha hızlı ve daha verimli gerçekleştirmektedir. ImageNet üzerindeki bazı sonuçlar Çizelge-1'de verilmiştir.

Özellik Piramit Ağı (Feature Pyramid Network): YOLOv3 piramit ağlarına benzer bir yapı kullanarak

üç farklı ölçekte özellik çıkarmaktadır. Bu üç ölçek çeşitli boyutlardaki nesnelere algılamak için tasarlanmıştır. Giriş görüntüsü ağı verildiğinde ağ görüntüyü $N \times N$ boyutlu hücrelere böler. 3.ölçek giriş görüntüsünü 52×52 boyutlu hücrelere bölerek küçük boyutlu nesnelere algılanmasını sağlar. 2.ölçek 26×26 boyutlu hücrelere bölerek orta boyutlu nesnelere algılanmasını ve 1. ölçek 13×13 boyutlu hücrelere bölerek büyük boyutlu nesnelere algılanmasını sağlar. Ağı çıktısında tahmin edilen sınır kutusunun koordinatları, nesnellik puanı ve hangi sınıfa ait olduğu bilgisi verilir.



Şekil-3. YOLOv3 içerisindeki her bir sınır kutusuna ait elemanlar.

Her bir ölçeğin çıkış boyutu $N \times N \times [3x(4 + 1 + C)]$ olur. Burada 3 her bir hücre için hesaplanan sınır kutu sayısını, 4 her bir sınır kutusu için hesaplanan değerleri t_x, t_y, t_w, t_h , 1 nesnellik puanını ve C ise sınıf sayısını ifade etmektedir. Şekil-3'te her sınır kutusuna ait elemanlar gösterilmiştir.

Sınır Kutularının Tahmini: Sınır kutularını doğrudan tahmin etmek yerine Şekil-4'teki gibi önceden belirlenen çıpa kutuları kullanılmaktadır. K-means kümeleme algoritması uygulanarak en iyi çıpa kutuları hesaplanmaktadır. K-means uygulanırken Öklid uzaklığı yerine Intersection over Union (IoU) skoru kullanılmıştır. K-means ile elde edilen çıpa kutuları boyutlarına göre uygun ölçeğe atanmaktadır. Ağ her bir sınır kutusu için t_x, t_y, t_w, t_h olmak üzere 4 koordinat tahmininde bulunur.

$$b_x = \sigma(t_x) + C_x \quad (1)$$

$$b_y = \sigma(t_y) + C_y \quad (2)$$

$$b_w = p_w e^{t_w} \quad (3)$$

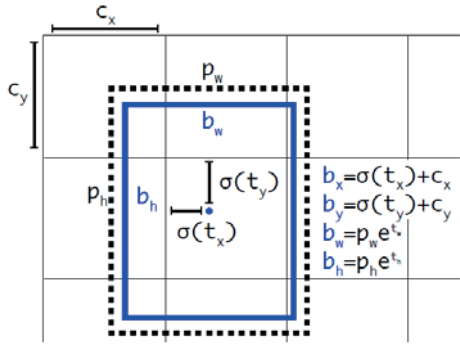
$$b_h = p_h e^{t_h} \quad (4)$$

Çizelge-2: Her bir ölçek için kullanılan çıpa (anchor) boyutları

| | Orijinal | Önerilen |
|---------|------------------------|---|
| Ölçek 1 | 116,90;156,198;373,326 | 60,60 |
| Ölçek 2 | 30,61;62,45;59,119 | 30,30 |
| Ölçek 3 | 10,13;16,30;33,23 | 11,18;19,12;18,19;17,23;23,19;21,22;22,26;25,23;29,29 |

Çizelge-3: Önerilen yöntemin pleural efüzyon sitopatoloji veri seti üzerine yapılan çalışmalara göre çekirdek algılama performansı (en iyi sonuçlar kalın yazılmıştır)

| Nesne Algılayıcı | Özellik Çıkarıcı | TP | FP | FN | Kesinlik (%) | Hassasiyet (%) | FPR (%) | F-ölçütü (%) | Test süresi (sn/görüntü) |
|------------------|-------------------|-------|-----|------|--------------|----------------|---------|--------------|--------------------------|
| Faster R-CNN | ResNet-101 | 10815 | 71 | 342 | 99.34 | 96.93 | 0.63 | 98.12 | 1.627 |
| Faster R-CNN | Inception v2 | 10723 | 97 | 434 | 99.10 | 96.11 | 0.86 | 97.58 | 1.121 |
| R-FCN | ResNet-101 | 10833 | 279 | 324 | 97.48 | 97.09 | 2.50 | 97.28 | 1.912 |
| SSD | MobileNet | 9747 | 337 | 1410 | 96.65 | 87.36 | 3.02 | 91.77 | 0.688 |
| SSD | Inception v2 | 9739 | 342 | 1418 | 96.60 | 87.29 | 3.0 | 91.70 | 0.903 |
| YOLOv3 | DarkNet-53 | 11044 | 692 | 113 | 94.10 | 98.98 | 6.20 | 96.48 | 0.060 |



Şekil-4: YOLOv3 çıpa kutular ile sınır kutu tahmini

Nesnellik puanı: Bir nesnenin sınırlayıcı kutu içinde bulunma olasılığını göstermektedir. YOLOv3 lojistik regresyon kullanarak her bir sınırlayıcı kutu için bir nesnellik puanı öngörmektedir. Eğer bir sınır kutusu kesin referans nesnesini diğer sınır kutularından daha fazla içeriyorsa 1 olmalıdır. Ayrıca bir sınırlayıcı kutunun kesin referans nesnesi ile kesişimi belli bir eşik değerinden fazla olmasına rağmen en iyisi değilse o sınırlayıcı kutu ihmal edilmektedir. Böylece her bir kesin referans nesnesi için yalnızca bir tane sınır kutusu atanmış olur.

Sınıf Tahmini: Her bir sınırlayıcı kutu çok etiketli sınıflandırma (multi-label classification) kullanarak sınır kutularının içerebileceği sınıfları tahmin eder. Nesnenin belirli bir sınıfa ait olma olasılığını hesaplamak için softmax yerine bağımsız lojistik sınıflandırıcı (independent logistic classifier) kullanır. Eğitim aşamasında ise hata fonksiyonu

olarak ikili çapraz-entropi (binary cross-entropy) kullanılır.

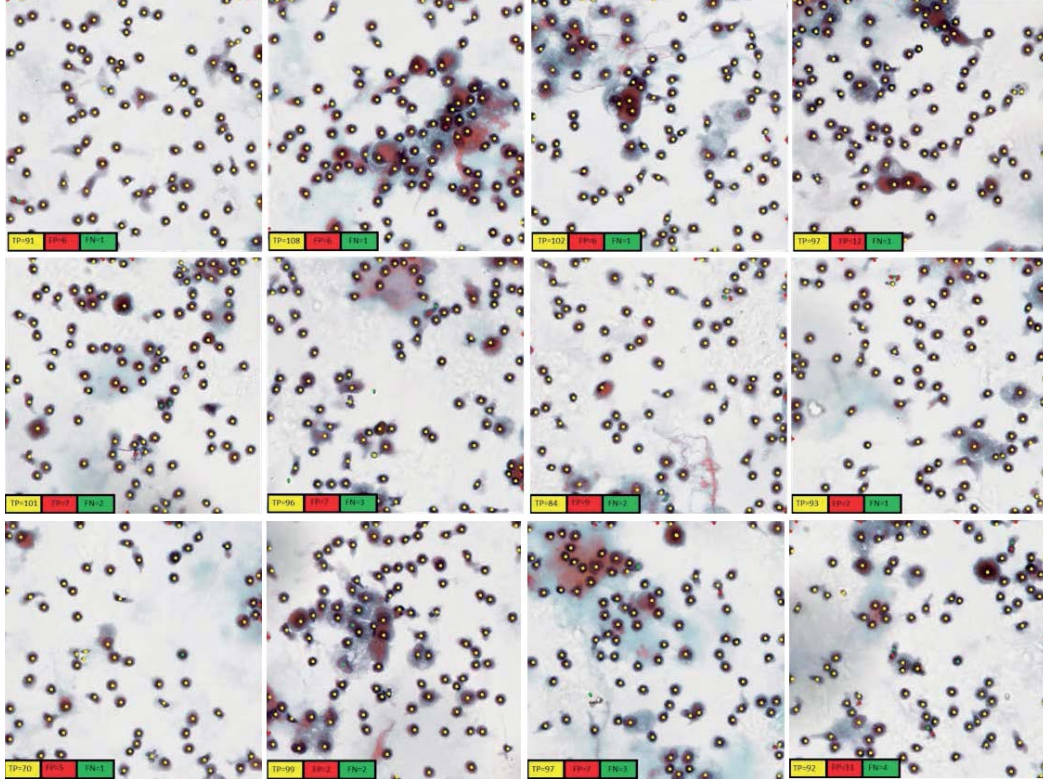
4. Deneysel Sonuçlar

4.1. Veri Seti

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde pleural efüzyon sitoloji örneklerinden oluşan veri seti kullanılmıştır [21]. Numuneler Papanicolaou boyası ile boyanmıştır. Görüntüler, 40x büyütme objektifinde Aperio ScanScope sayısallaştırıcı ile alınmıştır. Elde edilen büyük boyutlu görüntülerin üst üste gelmeyen 600 x 600 piksel boyutlu alanları kırılarak veri seti oluşturulmuştur. Bu alanlar, gürültü, boya ve yağ artefaktı, morfolojik yapıdaki çeşitlilik ve otomatik odaklanamama gibi çeşitli problemleri içerecek şekilde seçilmiştir. Her bir görüntüde yaklaşık 100 çekirdek mevcuttur. Veri seti 200 görüntüden oluşmaktadır ve ikiye ayrılmıştır: eğitim için %40 (80 görüntü) ve test için %60 (120 görüntü). Eğitim seti 7526 çekirdek içeren 80 görüntüden oluşmaktadır. Tüm modeller sırasıyla 40 (3683 çekirdek), 60 (5610 çekirdek) ve 80 (7526 çekirdek) görüntü kullanılarak eğitilmiştir ve 11157 çekirdek içeren tüm test görüntülerini kullanarak test edilmiştir. Bu sayede, eğitim örneği sayısının çekirdek algılama performansına etkisi de incelenmiştir.

4.2. Performans Ölçütleri

Önerilen nesne algılayıcısının performansını, önceki çalışmadaki [21] diğer konvolüsyonel nesne algılayıcıları ile karşılaştırabilmek için dört ölçüt kullanılmıştır: Kesinlik, Hassasiyet ya da Gerçek Pozitif Oranı (True Positive Rate-TPR),



Şekil-5: Önerilen yöntemin çekirdek algılama sonuçları (Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla TP, FP ve FN sayısını ifade etmektedir)

Yanlış Pozitif Oranı (False-Positive Rate-FPR) ve F-ölçütü, elde edilen algılama, algılanan pencere merkezi ile kesin referans pencere merkezi arasındaki farka göre Doğru Pozitif (True Positive-TP) olarak kabul edilmiştir. Eşik değeri olarak, fark 10 pikselden düşükse, [20] 'de belirtildiği gibi TP olarak kabul edilmiştir. TN, FP ve FN sırasıyla doğru negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatiftir. Ayrıca, gerçek zamanlı algılama için önemli olan algılama hızı/test süresi de ölçüt olarak kullanılmıştır.

$$\text{Kesinlik} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (5)$$

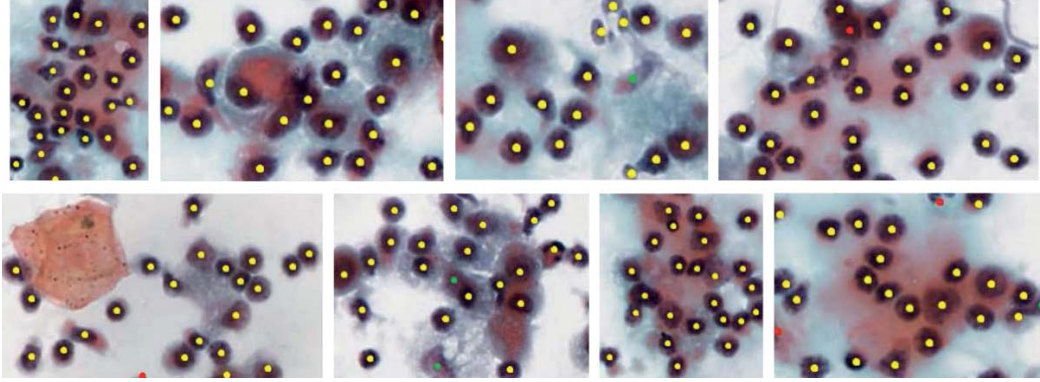
$$\text{Hassasiyet} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (6)$$

$$\text{Yanlış Pozitif Oranı} = \frac{FP}{FP+TN} \quad (7)$$

$$F - \text{ölçütü} = 2x \frac{\text{Kesinlik} \times \text{Hassasiyet}}{\text{Kesinlik} + \text{Hassasiyet}} \quad (8)$$

4.3. Ağ Yapılandırması

Çalışmada, YOLOv3 mimarisi önerildiği şekilde uygulanmıştır. DarkNet-53 ağı giriş görüntülerini 32 katı olarak kabul ettiğinden, ağ giriş boyutu 416 × 416 olarak ayarlanmıştır. Momentum 0.9, bozulma 0.0005, öğrenme oranı 0.001 ve yığın boyutu 64 olarak ayarlanmıştır. Eğitim sürecinde, orijinal YOLOv3'ten farklı olarak, Çizelge-2'de verilen şekilde 11 çıpa kullanılmıştır. Ölçek 1, büyük boyutlu nesnelere için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ortalama çekirdek büyüklüğü oldukça küçük olduğundan, sadece ağ için gereken minimum ölçek,



Şekil-6: Önerilen yöntemin karmaşık arka plana sahip görüntüler üzerinde elde ettiği çekirdek algılama sonuçları (Sarı, kırmızı ve yeşil noktalar sırasıyla TP, FP ve FN sayısını ifade etmektedir)

60 × 60 seçilmiştir. Ölçek 2, orta boyutlu nesnelere için kullanılmaktadır. Bu nedenle, yalnızca ağır gerektirdiği minimum ölçek değeri, 30 × 30 seçilmiştir. Görüntülerdeki nesne boyutları oldukça küçük olduğundan, yalnızca küçük ölçekli nesnelere algılamak amacıyla, Ölçek 3 için K-means kümeleme algoritması uygulanarak uygun çip kutu değerleri hesaplanmıştır. Maksimum olmayan bastırma eşiği değeri (Non Maximum Suppression-NMS) 0,45'ten 0,2'ye düşürülmüştür. IoU değeri ise 0,25 olarak seçilmiştir.

4.4. Sonuçlar

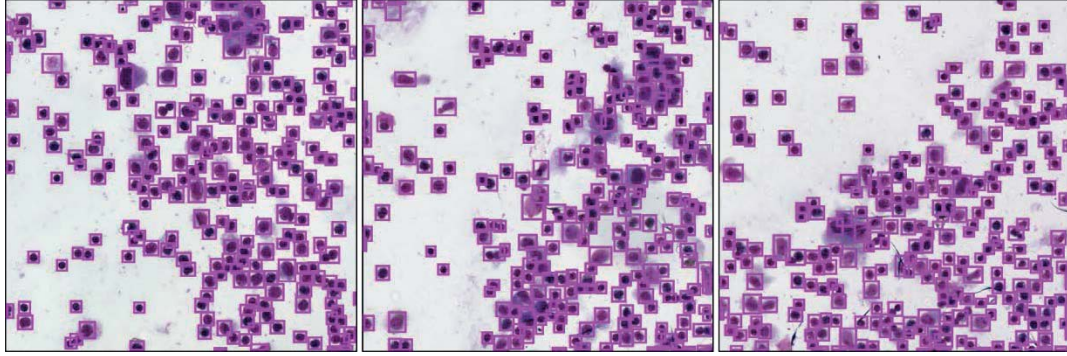
Bu çalışmada, önerilen yöntem daha önce aynı veri seti üzerinde uygulanan diğer konvolüsyonel nesne algılayıcılar ile (Daha Hızlı R-CNN, R-FCN ve SSD) [16] karşılaştırılmıştır. Tüm testler 8GB RAM ve bir NVIDIA GeForce GTX 1050Ti GPU barındıran Intel Core i7 işlemcili bir sistem üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Önerilen yöntemin önceki çalışmalarla karşılaştırmalı çekirdek algılama sonuçları Çizelge-3'te verilmiştir. Sonuçlar irdelendiğinde, yöntemin en önemli katkısının algılama hızı olduğu sonucuna varılmıştır. Önerilen yöntemin çekirdek algılama hızını 10 kat artırabileceği ve yüksek kesinlik ve hassasiyet sağladığı deneysel olarak kanıtlanmıştır. DarkNet-53, saniyede en yüksek kayan nokta işlemi gerçekleştirdiğinden, YOLOv3, Faster R-CNN, R-FCN ve SSD ile karşılaştırıldığında Çizelge-3'te görüldüğü gibi en hızlı algılama sağlayan konvolüsyonel nesne algılayıcıdır. Önerilen yöntem

sonuç olarak %94.10 kesinlik, %98.98 hassasiyet ve %96.48 F-ölçütü sağlamıştır. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında YOLOv3 en yüksek hassasiyete sahiptir. Diğer sonuçlardaki düşüklük ise yöntemin yanlış algılama (FP) oranının fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo-3'te verilen görüntüler üzerinde elde edilen çekirdek algılama sonuçları Şekil-5'te verilmiştir. Şekil-5'te de görüldüğü gibi FP oranının yüksek olması önerilen yöntemin kenar bölgelerde yanlış algılama gerçekleştirmesinden kaynaklanmaktadır. Önerilen yöntem ayrıca Şekil-6'da görüldüğü gibi gürültü, boya ve yağ artefaktı ve otomatik odaklanamama gibi karmaşık arka plana sahip görüntülerde de yüksek algılama elde etmiştir.

Sitopatolojik görüntülerde renk değişimi; farklı tarayıcıların kullanımı, farklı boya üreticilerinin değişken kimyasal renklendirme ve manuel boyama prosedüründeki tutarsızlıklar gibi birçok faktörden dolayı sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. Dolayısıyla tek bir boya ile eğitilmiş modelin farklı boya üzerinde de algılama gerçekleştirebilmesi istenen bir durumdur. Bu amaçla çalışmada Papanicolaou boyası ile boyanmış görüntülerde eğitilmiş yöntem Giemsa boyası ile boyanmış görüntüler üzerinde de test edilmiştir. Şekil-7'de 3 adet Giemsa ile boyanmış sitopatolojik görüntüde elde edilen görsel algılama sonuçları yöntemin boyadan bağımsız algılama yapabildiğini göstermiştir.



Şekil-7: Önerilen yöntemin farklı boya ile boyanmış görüntüler üzerinde elde ettiği çekirdek algılama sonuçları (Dikdörtgen şekiller algılama pencerelerini göstermektedir)

5. Değerlendirme ve Gelecek Çalışmalar

Plevral efüzyon sitopatolojide sıklıkla karşılaşılan bir numunedir. Çekirdek hücre hakkında önemli bilgiler içerdiğinden çekirdek algılama ve segmentasyonu sitopatolojik değerlendirme sürecinde temel adım olarak görülmektedir. Algılama hızı gerçek zamanlı bilgisayar-destekli tanı uygulamalarında çok önemlidir. Bunun sebebi numunelerin milyonlarca hücre içermesidir. Literatürdeki yöntemler yüksek kesinlik sağlamlarına rağmen gerçek zamanlı uygulamalar için yeterli hız sağlayamamaktadır. Bu çalışmada YOLOv3 yöntemi plevral efüzyon sitopatolojisinde çekirdek algılama amacıyla önerilmiştir. Önerilen yöntem literatürdeki mevcut çalışmalardan farklı olarak 10 kat yüksek algılama hızı sağlamıştır. Gerçek zamanlı uygulamalar için bu katkı çok önemli bir katkı olmuştur. Bu çalışmada YOLOv3 önerildiği haliyle kullanılmıştır ancak gelecek çalışmalarda yöntem yanlış pozitif oranını azaltacak şekilde geliştirilecektir. Yöntemin ayrıca farklı büyütme objektiflerindeki (20x, 60x, vb.) ve farklı boyalardaki (Giemsa, vb.) başarısı test edilecektir.

Teşekkür

Bu çalışma, 117E961 nolu TÜBİTAK projesinin desteği altında KTÜ Bilgisayarla Görü ve Örüntü Tanıma Laboratuvarınca yürütülmüştür.

Kaynakça

- [1] Davidson B, Firat P, Michael CW (2011) Serous effusions: etiology. Prognosis and Therapy. SpringerScience & Business Media, Diagnosis
- [2] Shidham VB, Atkinson BF (2007) Cytopathologic diagnosis of serous fluids e-book. Elsevier HealthSciences
- [3] Sheaff MT, Singh N (2012) Cytopathology: an introduction. Springer, Berlin
- [4] (2019) Pleural Effusion & Heart Surgery: What Should Patients Know? <https://www.heart-valve-surgery.com/pleural-effusion.php>, Accessed 19-Oct-2019
- [5] DeBiasi, E. M., Pisani, M. A., Murphy, T. E., Araujo, K., Kookoolis, A., Argento, A. C., & Puchalski, J. (2015). Mortality among patients with pleural effusion undergoing thoracentesis. *European Respiratory Journal*, 46(2), 495-502.
- [6] Mareš, M., Zrtov, M., tasny, B., & Light, R. W. (1993). The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. *Chest*, 104(5), 1486-1489.
- [7] Cakir E, Demirag F, Aydın M, Unsal E (2009) Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells: a logistic regression analysis. *DiagnCytopathol* 37(1):4-10
- [8] Schneider TE, Bell AA, Meyer-Ebrecht D, Bocking A, Aach T (2007) Computer-aided cytological cancer diagnosis: cell type classification as a step towards fully automatic cancer diagnostics on cytopathological specimens of serous effusions. In:

- Medical Imaging 2007: Computer-Aided Diagnosis, International Society for Optics and Photonics, vol 6514, p 65140G
- [9] Ma, X., Wang, H., & Geng, J. (2016). Spectral-spatial classification of hyperspectral image based on deep auto-encoder. *IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing*, 9(9), 4073-4085.
- [10] Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, Huang Z, Karpathy A, Khosla A, Bernstein M et al (2015) Imagenet large scale visual recognition challenge. *Int J Comput Vis* 115(3):211-252
- [11] Everingham M, Van Gool L, Williams C, Winn J, Zisserman A (2012) The pascal visual object classes challenge 2012 results. See <http://www.pascalnetwork.org/challenges/VOC/voc2012/workshop/index.html>, vol 5
- [12] Ren S, He K, Girshick R, Sun J (2015) Faster r-cnn: towards real-time object detection with regions proposal networks. In: *Advances in neural information processing systems*, pp 91-99
- [13] Dai KJ, R-fcn YL (2016) Object detection via region-based fully convolutional networks. *NIPS*
- [14] Liu W, Anguelov D, Erhan D, Szegedy C, Reed S, Fu CY, Berg AC (2016) Ssd: single shot multibox detector. In: *European conference on computer vision*. Springer, pp 21-37
- [15] Redmon, J., & Farhadi, A. (2018). Yolov3: An incremental improvement. *arXiv preprint arXiv:1804.02767*
- [16] Redmon, J., Divvala, S., Girshick, R., & Farhadi, A. (2016). You only look once: Unified, real-time object detection. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 779-788)
- [17] Redmon, J., & Farhadi, A. (2017). YOLO9000: better, faster, stronger. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 7263-7271).
- [18] Sheppard C, Wilson T (1978) Depth of field in the scanning microscope. *Optics Lett* 3(3):115-117
- [19] Baykal E, Dogan H, Ekinci M, Ercin ME, Ersoz S, (2017) Automated nuclei detection in serous effusion cytology based on machine learning. In: *Signal processing and communications applications conference (SIU), 2017 25th. IEEE*, pp 1-4
- [20] Baykal E, Doğan H, Ercin ME, Ersoz S, Ekinci M (2018) Automated nuclei detection in serous effusion cytology with stacked sparse autoencoders. In: *Signal processing and communications applications conference (SIU), 2018 26th. IEEE*, pp 1-4
- [21] Baykal, E., Dogan, H., Ercin, M. E., Ersoz, S., & Ekinci, M. (2019). Modern convolutional object detectors for nuclei detection on pleural effusion cytology images. *Multimedia Tools and Applications*, 1-20.