



Kahramanmaraş Sütçü İmam University Journal of Engineering Sciences



Geliş Tarihi : 22.04.2025
Kabul Tarihi : 17.07.2025

Received Date : 22.04.2025
Accepted Date : 17.07.2025

IDX-EFFICIENTUNET: HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜLERDE ÇEKİRDEK SEGMENTASYONU İÇİN INDEX-DRİVEN ETİKETLEME MEKANİZMASINA SAHİP EFFICIENTNETB7 TABANLI U-NET YÖNTEMİ

IDX-EFFICIENTUNET: AN EFFICIENTNETB7-ENHANCED U-NET METHOD WITH INDEX-DRIVEN LABELING FOR NUCLEI SEGMENTATION IN HISTOPATHOLOGY IMAGES

Furkan ATLAN^{1*} (ORCID: 0000-0003-1602-1941)
Emrah HANCER² (ORCID: 0000-0002-3213-519)

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Yönetim Bilişim Sistemleri Bölümü, Burdur, Türkiye
²Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, Burdur, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Furkan Atlan, fatlan@mehmetakif.edu.tr

ÖZET

Histopatolojik görüntülerde hücre çekirdeklerinin doğru şekilde segmentasyonu, kanserin erken tanısı ve sınıflandırılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, U-Net temelli bir çekirdek segmentasyon modeli geliştirilmiş ve derin özellik çıkarımı için EfficientNetB7 kodlayıcı kullanılmıştır. Model, farklı çözünürlük seviyelerinden gelen bilgileri bütünleştirerek, karmaşık hücre yapısından anlamlı öznitelikler çıkarmakta ve segmentasyon doğruluğunu artırmaktadır. Ayrıca, eğitim verilerinde etiket tutarsızlıklarını ortadan kaldırmak üzere, maske sınıflarını otomatik olarak sayısal değerlere eşleyen "Index-Driven" adlı bir etiketleme mekanizması önerilmiştir. Bu yaklaşım, özellikle birden fazla kaynaktan elde edilen verilerin tekil sınıf temelli ikili segmentasyon için tutarlı biçimde hazırlanmasını sağlamaktadır. Gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, bu mimari ve etiketleme bütünlüğünün, modelin segmentasyon doğruluğunu anlamlı düzeyde artırdığını ve literatürdeki yöntemlerle rekabet edebilecek bir performans sunduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çekirdek segmentasyonu, U-Net, EfficientNetB7, semantik segmentasyon, dijital patoloji

ABSTRACT

Accurate segmentation of cell nuclei in histopathology images is essential for early cancer diagnosis and classification. In this study, we propose a U-Net-based segmentation model that incorporates an EfficientNetB7 encoder to enable deep feature extraction across multiple resolution levels. The architecture effectively captures complex cellular structures and enhances segmentation precision through rich multi-scale representations. To address label inconsistencies across datasets, we introduce an Index-Driven labeling mechanism that automatically maps semantic class annotations to numerical values. This strategy ensures consistent binary labeling, particularly when integrating heterogeneous mask sources into a unified training pipeline. Experimental results demonstrate that the integration of this architecture and labeling strategy significantly enhances the model's segmentation accuracy and provides a performance that is competitive with existing methods in the literature.

Keywords: Nuclei segmentation, U-Net, EfficientNetB7, semantic segmentation, digital pathology

ToCite: ATLAN, F., & HANCER, E., (2025). IDX-EfficientUNet: Histopatolojik Görüntülerde Çekirdek Segmentasyonu için Index-Driven Etiketleme Mekanizmasına Sahip EfficientNetB7 Tabanlı U-Net Yöntemi . *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 28(3), 1427-1439.

GİRİŞ

Mevcut kanser tanı, derecelendirme ve tedavinin başlatılması süreci, oldukça zaman alıcı ve zahmetli olup birçok yapısal sınırlılığa sahiptir. Bu süreçte, dijital patoloji sistemlerinde kullanılan tam slayt görüntüleri (Whole Slide Image, WSI) üzerinden yapılan geleneksel patolojik incelemeler, uzman patoloğlar tarafından manuel olarak yürütülmekte ve bu da tanı süresini önemli ölçüde uzatmaktadır (Brixel vd., 2022). Örneğin; biyopsi alma 1–2 saat, dokunun tespiti 6–12 saat, takip işlemleri 12 saat, doku kesitlerinin hazırlanması 1–4 saat, boyama işlemleri 1–4 saat ve slaytların incelenmesi ile raporlanması 1–12 saat sürebilmektedir. Bu işlemler toplamda günler hatta haftalar alabilmekte, özellikle vaka sayısının fazla olduğu sağlık kurumlarında patoloji sonuçlarının 3–4 haftayı bulması nedeniyle kanser tedavisinin başlaması ciddi şekilde gecikebilmektedir. Bu noktada, çekirdek segmentasyonuna dayalı yapay zekâ destekli analizler, bu süreci hızlandırmak ve daha objektif hale getirmek adına kritik bir rol oynamaktadır. Hücre çekirdeği morfolojisi, kanserin tanı ve evrelendirilmesinde temel göstergelerden biri olup, çekirdeklerin otomatik olarak segmentasyonu sayesinde hücre düzeyinde sayısal özellikler (boyut, şekil, yoğunluk, pleomorfizm, mitotik aktivite) çıkarılabilmekte ve bu da patolojik değerlendirmeyi desteklemektedir (Ahmad vd., 2023). Böylece, manuel incelemeye olan bağımlılık azaltılarak daha hızlı, tekrarlanabilir ve erken tanı süreçleri mümkün hale gelmektedir.

Çekirdek segmentasyonu, hücresel düzeyde anlamlı morfolojik bilgilerin çıkarılmasını mümkün kılarak; nükleer pleomorfizm, hiperkromazi ve mitotik aktivite gibi önemli patolojik göstergelerin objektif olarak değerlendirilmesini sağlar (Moncayo vd., 2023). Ayrıca, çekirdek segmentasyonu; hücre sayımı, hareket takibi, sitometrik analiz ve bilgisayar destekli tanı sistemlerinde temel bir ön işleme adımı olarak işlev görmektedir. Otomatikleştirilmiş segmentasyon yöntemleri sayesinde farklı kanser türlerine ait dokular yüksek doğrulukla analiz edilebilmekte, böylece hastalığın varlığı ve yayılım derecesi daha güvenilir biçimde belirlenebilmektedir. Bu da yalnızca tanının doğruluğunu artırmakla kalmamakta, aynı zamanda erken müdahale olasılığını da güçlendirmektedir (Gabdullin vd., 2024).

Son yıllarda, hücre çekirdeği segmentasyonunun tanı süreçlerinde oynadığı rolün netleşmesiyle birlikte, bu alanda derin öğrenme tabanlı yöntemlerin geliştirilmesine yönelik ilgi artmıştır. Bu doğrultuda, özellikle U-Net mimarisi, biyomedikal görüntü segmentasyonunun temel yapı taşlarından biri haline gelmiştir. U şeklindeki simetrik yapısı sayesinde bağlamsal bilgiyi koruyarak detaylı piksel düzeyinde segmentasyon sağlayabilen U-Net, encoder ve decoder katmanları arasındaki atlamalı bağlantılar (skip connections) ile uzamsal bilgiyi etkin biçimde taşır (Ronneberger vd., 2015). Ancak sınırlı alansal kapsama alanı, görüntü kalitesine duyarlılık ve aşırı öğrenme gibi problemler, bu mimarinin karmaşık yapılar içeren histopatolojik görüntülerde sınırlı performans göstermesine yol açmaktadır (Wang vd., 2021).

Bu sorunları aşmak için geliştirilen güncel U-Net tabanlı yaklaşımlar, modelin bağlamsal farkındalığını artırmak ve çeşitli hücresel yapılarla karşı genellenebilirliğini iyileştirmek amacıyla dikkat (attention) mekanizmaları, rezidüel bağlantılar ve derinleştirilmiş kodlayıcı tabanlı modüllerle desteklenmektedir. Örneğin, ClusterSeg modeli, kümelenmiş hücre çekirdeklerini ayırt edebilmek için CNN-Transformer hibrit yapısı ve çok aşamalı (2.5-yollu) bir kod çözücü mimari sunarken (Ke vd., 2023), Hancer vd. (2023) tarafından geliştirilen iyileştirilmiş U-Net, sınıf dengesizliğini azaltmak için Generalized Dice Loss (GDL) entegre edilerek daha dengeli bir segmentasyon sağlamıştır. Öte yandan, Trinh vd. (2023), EfficientNet-B4 temelli kodlayıcı yapısı ile hem doğruluk hem de verimliliği artırırken, Shah ve Kang (2023), CBAM modüllerini ve rezidüel yapıları kullanarak çekirdek şekli ve doku gibi kritik özelliklere odaklanmayı mümkün kılmıştır.

Bu doğrultuda şekillenen literatür eğilimi, U-Net'in farklı varyantlarıyla zenginleştirilen ve çeşitli veri kümeleri (ör. MonuSeg2018, TNBC, CPM17) üzerinde test edilen yaklaşımların etkili sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır. Ancak, genel eğilimlere rağmen, farklı boyutlarda, örtüşen ve düzensiz şekilli çekirdeklerin bulunduğu gerçek dünya verilerinde genelleme kapasitesinin sınırlı olduğu ve farklı doku tipleri arasında duyarlılık farklarının oluşabileceği gözlemlenmektedir. Bu bağlamda geliştirilen CompSegNet (Traoré vd., 2024), Sharp Dense U-Net (Senapati vd., 2024), Wavelet-Guided U-Net (Roy vd., 2024), Classes U-Net (Liu vd., 2024) ve SAM-2M U-Net (Yue vd., 2025) gibi son çalışmalar; bölge optimizasyonu, entropiye dayalı sınıflama, çok ölçekli dikkat mekanizmaları ve zayıf denetimli öğrenme gibi stratejilerle segmentasyonun doğruluğunu artırmayı ve veri çeşitliliği karşısında dayanıklılığı sağlamayı amaçlamıştır. Sonuç olarak, çekirdek segmentasyonuna yönelik U-Net temelli çalışmaların artan çeşitliliği, bu alandaki araştırma potansiyelini ortaya koymaktadır (Basu vd., 2024; Nunes vd., 2024). Ancak, veri

çeşitliliğine karşı sınırlı genelleme yeteneği, görüntü kalitesine duyarlılık ve hem bağlamsal hem de ince ayrıntılı bilgilerin aynı anda yakalanmasındaki güçlükler halen önemli araştırma alanları olarak varlığını sürdürmektedir. Bu çalışmada, U-Net tabanlı bir çekirdek segmentasyon yöntemi geliştirilerek histopatolojik görüntülerde piksel düzeyinde yüksek doğruluklu bir segmentasyon işlemi sağlanması amaçlanmıştır. Bu amacı gerçekleştirmek için öncelikli olarak U-Net mimarisi, EfficientNetB7 ile entegre edilerek güçlü bir kodlayıcı (encoder) yapısı elde edilmiştir. EfficientNetB7'nin derin, parametrik verimli ve dikkat mekanizmalı (SE blokları) yapısı sayesinde, karmaşık dokusal örüntülere sahip hücresel yapılardan anlamlı özellikler çıkarılması sağlanmıştır. Ayrıca, geliştirilen modelde kullanılan Index-Driven veri hazırlama yaklaşımı ile etiket tutarlılığı otomatik olarak sağlanmış ve farklı kaynaklardan gelen maskelerin tekil bir sınıfa indirgenmesi kolaylaştırılmıştır. Bu iki temel bileşen bir araya getirilerek, hem yapısal olarak zengin hem de veri açısından tutarlı bir segmentasyon çerçevesi oluşturulmuştur.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Veri Setleri

Çalışma kapsamında kullanılan veri setleri aşağıda açıklanmıştır:

a) *MoNuSeg2018 (Kumar vd., 2017)*: Bu çalışma kapsamında, çoklu organ kaynaklı histopatolojik görüntüler içeren MoNuSeg veri seti kullanılmıştır. Veri seti, hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanmış toplam 51 histopatolojik görüntüden oluşmakta olup, her biri 1000 × 1000 piksel çözünürlüğe sahiptir. Görüntüler, yedi farklı doku tipine ait örnekleri içermektedir. Veri setindeki toplamda 21.000'den fazla çekirdek yapı, uzmanlar tarafından manuel olarak işaretlenmiştir. Literatürde yaygın olarak benimsenen bölünme stratejisine uygun olarak, veri seti iki alt gruba ayrılmıştır: 37 görüntü eğitim için ve 14 görüntü test için kullanılmaktadır.

b) *CPM17 (Graham vd., 2019)*: Bu veri seti, Computational Precision Medicine (CPM) dijital patoloji yarışması kapsamında sunulmuştur. H&E ile boyanmış toplam 64 histopatolojik görüntüden oluşan veri setinde, manuel olarak çizilmiş 7.570 adet çekirdek görüntüsü yer almaktadır. Orijinal yarışma protokolüne uygun olarak veri seti eşit şekilde ikiye bölünmüştür; 32 görüntü eğitim amacıyla, kalan 32 görüntü ise test aşamasında kullanılmak üzere ayrılmıştır. CPM17 veri seti, farklı kaynaklardan elde edilen görüntüleri içermesi ile öne çıkmakta; bu sayede geliştirilen yöntemlerin genelleme kabiliyetlerinin ölçülmesine olanak tanımaktadır.

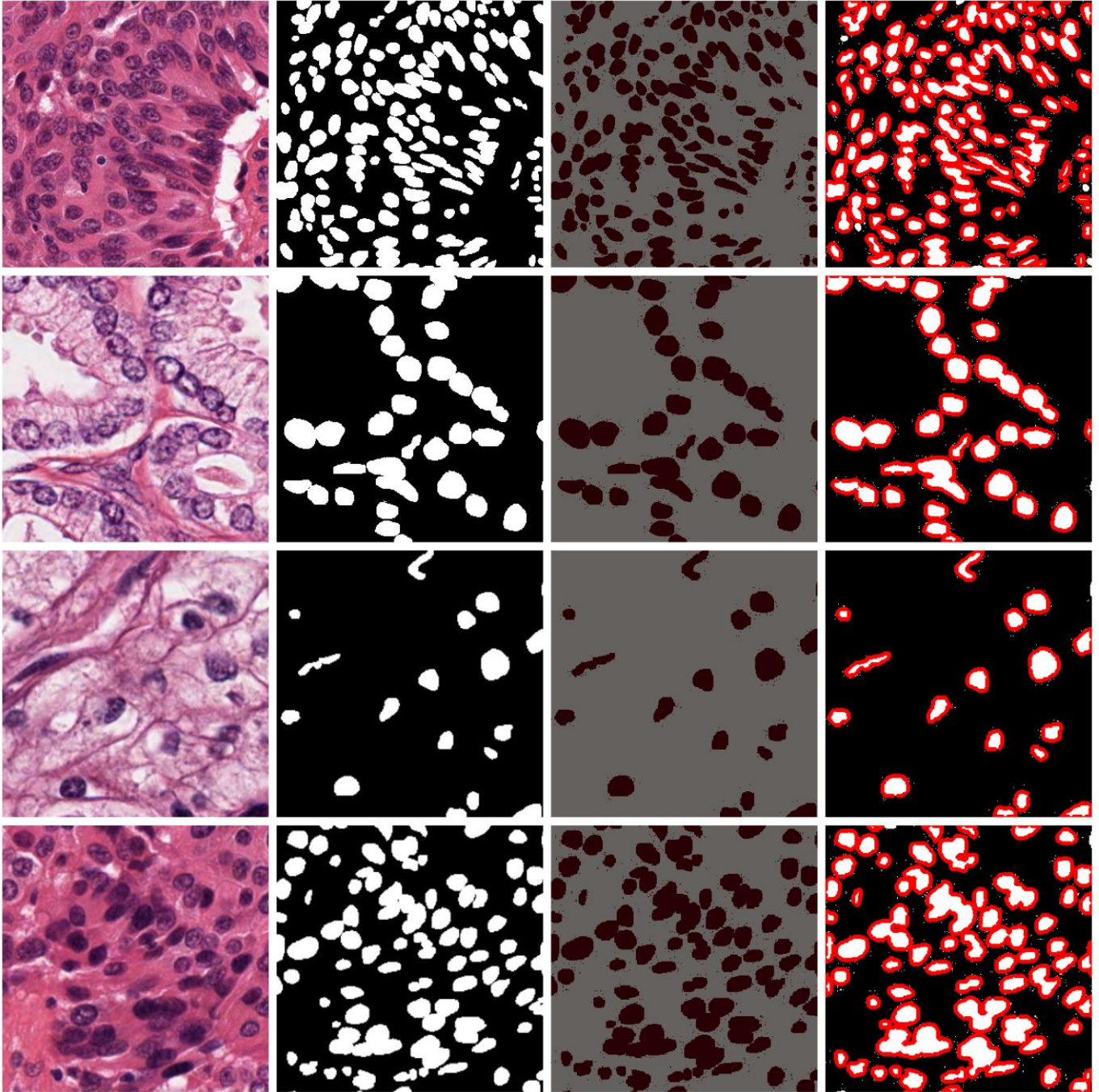
Veri Artırma

Çalışmada kullanılan veriler 320x320 boyutlarında dilimlendikten (tek bir görüntü parçalara ayrıldıktan) sonra bu görüntülere yatay çevirme (horizontal flip), konum kaydırma (shifting) ve parlaklık artırma (brightness contrast) gibi ön işleme teknikleri kullanılarak veri artırma işlemi yapılmıştır. Veri artırma işlemi sonrası eğitim verilerinin sayısı 3391'e yükselmiştir.

Önerilen IDX-EfficientUNet Yöntemi

Bu çalışmada, histopatolojik görüntülerde çekirdek segmentasyonu görevini başarıyla yerine getirecek tek sınıfa dayalı fakat ikili (binary) segmentasyon yaklaşımı benimseyen bir yöntem tasarlanmıştır. "IDX-EfficientUNet" olarak adlandırılan bu yöntem, hem Index-Driven olarak adlandırdığımız bir veri hazırlama süreci hem de EfficientNetB7 tabanlı bir U-Net mimarisini bir araya getirir. Böylece, veri bütünlüğünü otomatik olarak yöneten bir etiket eşleştirme (indeksleme) mekanizması ile derin konvolüsyon bloklarının getirdiği zengin özellik çıkarma kapasitesi aynı çerçeve içinde konumlandırılır. Burada amaç, histopatolojik görüntülerdeki hücre çekirdeklerinin piksel düzeyinde tutarlı şekilde tespit ve ayrıştırılmasını sağlayan, güçlü ve ölçeklenebilir bir segmentasyon yaklaşımıdır. Önerilen IDX-EfficientUNet yönteminin temel bileşenleri aşağıda açıklanmıştır:

a) *Index-Driven ile Ön İşleme*: Önerilen yaklaşımın temel bileşenlerinden biri, veri hazırlık sürecinde kullanılan Index-Driven ön işleme stratejisidir. Bu yöntem, maske görüntülerinde yer alan sınıf etiketlerini (örneğin metinsel açıklamalar veya renk bazlı kodlamalar) modelin doğrudan işleyebileceği biçimde sayısal (binary) etiketlere dönüştürmeyi amaçlar. Index-Driven mekanizması, her maske görüntüsünde bulunan tüm pikselleri, önceden tanımlanmış bir sınıf değeri (örneğin "çekirdek") üzerinden otomatik olarak işler. Çekirdek bölgeleri daima 1, arka plan pikselleri ise 0 olarak yeniden kodlanır. RGB veya gri tonlamalı maskeler de bu süreçte ikili (binary) formata dönüştürülür. Bu işlem, kodlama düzeyinde sınıf değerlerinin eşlenmesi ve maske görüntüsünün tüm pikselleri üzerinde uygulanmasıyla gerçekleştirilir.



Şekil 1. Index-Driven yönteminin doku ve maske görüntüleri üzerindeki etkisi: Soldan sağa doğru sırasıyla orijinal görüntü, gerçek maske, Index-Driven uygulanmış orijinal görüntü ve Index-Driven uygulanmış maske görüntüsü.

Farklı laboratuvarlardan gelen ya da çeşitli anotasyon protokolleriyle oluşturulmuş maskeler arasında etiketleme farklılıkları gözlemlenebilmektedir. Örneğin, bazı veri setlerinde çekirdek bölgeleri [255, 255, 255] (RGB) veya 128/255 gibi gri tonlamalı değerlerle temsil edilebilmektedir. Bu çeşitlilik, model eğitiminde tutarsızlıklara ve hatalara yol açabilir. Index-Driven yöntemi, bu tür heterojen etiketlemeleri tek bir standartta birleştirerek (1 → çekirdek, 0 → arka plan), manuel müdahale gerektirmeden tüm maskelerde etiket standardizasyonu sağlar. Bu sayede, farklı veri kaynaklarından gelen maskeler üzerinde manuel müdahaleye gerek kalmaksızın otomatik etiket eşleştirme gerçekleştirilir. Ayrıca, farklı laboratuvarlar veya anotasyon protokollerinden elde edilen maske görüntüleri, doğrudan ve dönüştürme gerektirmeksizin model eğitimine entegre edilebilir. Bu süreç, yalnızca veri hazırlığını kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda eğitim sırasında ortaya çıkabilecek etiket çakışmalarını ve semantik belirsizlikleri ortadan kaldırarak modelin daha kararlı, güvenilir ve genellenebilir bir şekilde öğrenmesini mümkün kılar.

Şekil 1’de, Index-Driven yöntemi ile işlenmiş maske görüntüleri ve bunlara ait kontur çizimleri sunulmaktadır. Görselde yer alan kontur ve desenler, model performansından ziyade, yöntemle elde edilen sınıf ayrımının görsel ifadesini ortaya koymak amacıyla filtrelenmiş biçimde sunulmuştur. Sonuç olarak, Index-Driven stratejisi yalnızca ön işleme adımı değil; aynı zamanda, önerilen modelin veri bütünlüğünü sağlayan temel bir bileşeni olarak işlev görmektedir. Özellikle çok kaynaklı histopatolojik segmentasyon çalışmaları için etkili, sürdürülebilir ve yeniden kullanılabilir bir çözüm sunmaktadır.

b) *EfficientNet Tabanlı Kodlayıcı ve U-Net Mimarisi*: Temel mimarimiz, encoder ve decoder kısımlarından oluşmakta olup, encoder kısmında EfficientNetB7’nin güçlü özellik çıkarma yeteneğinden faydalanılmıştır. EfficientNetB7 (Tan ve Le, 2019), derin katmanlarda bile düşük maliyetli fakat yüksek kapasiteli bir özellik çıkarma süreci gerçekleştirebilmek üzere “depthwise separable convolution” ve “squeeze-and-excitation (SE)” gibi gelişmiş konvolüsyon blokları kullanır. Derinlemesine ayrı konvolüsyonlar, hesaplama yükünü azaltarak parametre verimliliği sağlarken, SE blokları ise kanallar arasında bir dikkat mekanizması kurarak önemli sinyallerin güçlendirilmesini gerçekleştirir. Özellikle histopatolojik görüntülerde sık rastlanan düşük kontrastlı ve karmaşık dokusal örüntüler, bu tip bir kanal-temelli yeniden ağırlıklandırma sayesinde daha iyi korunur. Modelin derinlik (depth), genişlik (width) ve çözünürlük (resolution) boyutlarında dengeli bir ölçeklendirme prensibi izleyen “compound scaling” yaklaşımı, bu mimarinin eğitim sürecinde makul bir hesaplama performansı sunmasına imkân tanır.

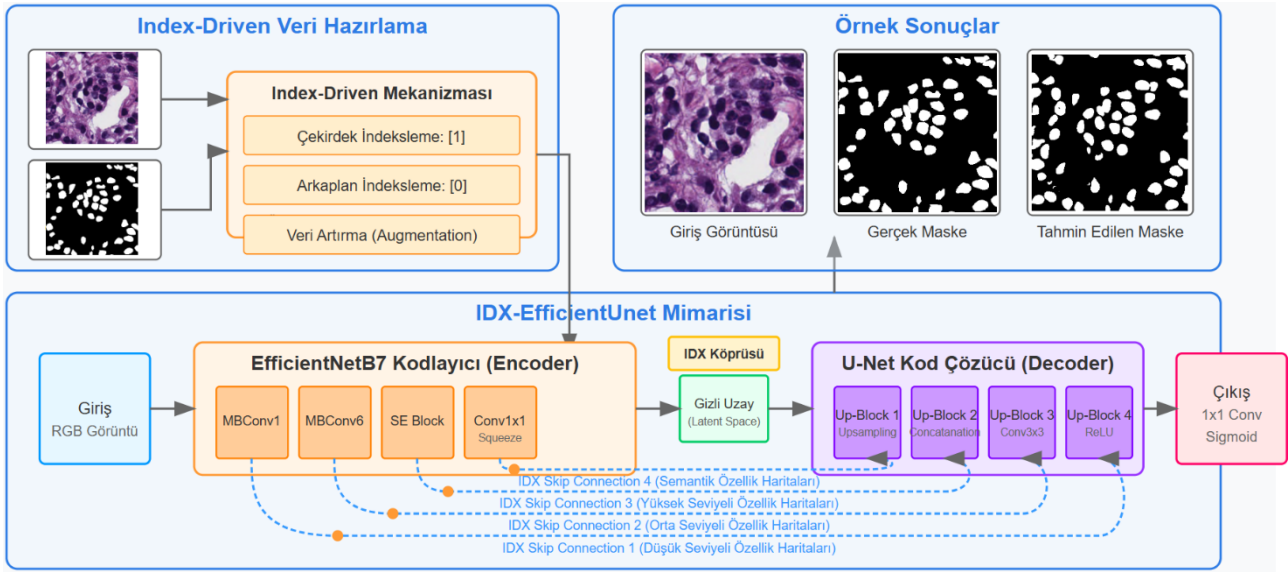
IDX-EfficientUNet’te çok ölçekli özellik entegrasyonu, U-Net yapısına has kodlayıcı-kod çözücü kurgusu ve atlama bağlantıları (skip connections) üzerinden yürütülür. Encoder aşamasında giderek artan kanal boyutlarıyla elde edilen soyut temsiller, decoder aşamasında yukarı örnekleme katmanları yardımıyla orijinal çözünürlüğe yakın boyutlara geri taşınır. Bu süreçte, kodlayıcının erken katmanlarında yer alan ince dokusal bilgiler, atlama bağlantıları sayesinde derin katmanlardan gelen yüksek seviyeli özelliklerle birleştirilir. Böylece küçük ve kritik nükleus alanları, daha geniş semantik bağlamla birlikte değerlendirilerek piksel düzeyinde daha isabetli sınıflandırma elde edilir. Bu çok katmanlı yaklaşım, modelin düşük ışık, yoğun gürültü veya renk varyasyonları gibi zorluklarla karşılaştığı gerçek histopatolojik ortamlarda bile performansını korumasına katkıda bulunur.

Ayrıca, modelin aşırı öğrenme (overfitting) eğilimini azaltmak ve genelleme başarımını artırmak amacıyla çeşitli önleme stratejileri uygulanmıştır. Öncelikle, eğitim sürecinde doğrulama kaybının uzun süre iyileşmemesi durumunda öğrenme sürecinin gereksiz yere devam etmesini engellemek için erken durdurma (early stopping) yöntemi kullanılmıştır. Bu strateji ile doğrulama performansı 25 ardışık epoch boyunca artış göstermediğinde eğitim sonlandırılmış ve en iyi model ağırlıkları korunmuştur. Ayrıca, modelin mimarisinde kullanılan EfficientNetB7 encoder yapısı, batch normalization katmanlarını yapısal olarak içermekte olup, bu sayede ağırlık öğrenme sürecinde aktivasyonların kararlı bir dağılımda kalması sağlanmıştır. Kod düzeyinde dropout veya L2 regularizasyon teknikleri kullanılmamış olmakla birlikte, modelin eğitiminde kapsamlı veri artırma stratejilerinin uygulanması ve sınıf etiketlerinin tutarlı hale getirilmesi, overfitting etkilerini önemli ölçüde sınırlamıştır. Yürütülen deneylerde, erken durdurma ve batch normalization yöntemlerinin tek başına yeterli olduğu ve modelin doğrulama başarımında kararlı sonuçlar elde edildiği gözlemlenmiştir. Bu durum, önerilen yöntemin veri üzerinde aşırı uyumlanmadan kaçınarak genellenebilir bir öğrenme gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Ek olarak IDX-EfficientUNet yaklaşımı, tek sınıfa (örneğin “çekirdek”) dayalı ikili segmentasyonda, model çıktı katmanında yalnızca bir kanal üzerinden sigmoid aktivasyon ile çalışarak çekirdek pikselleri (1) ve arka plan (0) ayrımı yapar. Çıktı katmanında kullanılan 1×1 konvolüsyon, kanal sayısını minimize eder ve böylece model, çekirdek varlığını piksel bazında tahmin edebilecek şekilde eğitilir. Bu sayede; tek sınıf segmentasyonunda aranan yüksek hassasiyetli sonuçlar, çok katmanlı ve çok ölçekli özellik birleştirmesiyle zenginleştirilmiş verimli bir çerçevede elde edilir.

Şekil 2, önerilen IDX-EfficientUNet yönteminin temel bileşenlerini ve veri akışını göstermektedir. Sol üstteki Index-Driven ön işleme aşamasında, histopatolojik giriş görüntüleriyle maske görüntüleri bir indeksleme mekanizması aracılığıyla işlenir. IDX-EfficientUNet mimarisi, EfficientNetB7 tabanlı kodlayıcı kısmı, Gizli Uzay (Latent Space) ve U-Net yapısındaki kod çözücü bölümünden oluşmaktadır. Gizli Uzay, kodlayıcı çıktısının en sıkıştırılmış halidir ve modelin görüntülerden çıkardığı en soyut öznelik temsillerini içerir; bu aşamada nüklei yapılarına ait yüksek seviyeli özellikler kodlanmaktadır. Mimaride özellikle dikkat çeken unsur, kodlayıcı ile kod çözücü arasındaki dört seviyeli indekslenmiş (IDX) skip connection bağlantılarıdır. Bu bağlantılar, farklı seviyelerdeki özellik haritalarının

(düşük, orta, yüksek ve semantik) kodlayıcıdan kod çözücüye doğrudan aktarılmasını sağlayarak segmentasyon performansını artırmaktadır. Sağ üst köşede ise model tarafından üretilen örnek çıktılar görülmektedir.



Şekil 2. IDX-EfficientUNet yöntemi

DENEYSEL TASARIM

Parametre Ayarları

Deneysel çalışmalar, NVIDIA RTX 4070 8 GB ekran kartı ve GPU kaynağı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. IDX-EfficientNet'e ait parametre ayar bilgileri Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. IDX-EfficientNet parametre ayarları

Parametre	Değer
learning_rate	0.0001
Epochs	100
Model Parametre Sayısı	75,048,097
Toplam Çalışma Süresi	81 (dakika)
Optimize edici	Adam

Performans Değerlendirme Metrikleri

Modelin segmentasyon başarımı, iki yaygın değerlendirme metriği olan Dice Similarity Coefficient (DSC) ve Aggregated Jaccard Index (AJI) kullanılarak ölçülmüştür. Bu metrikler aşağıda açıklanmıştır:

a) DSC: Bu metrik tahmin edilen segmentasyon bölgesi ile gerçek (ground truth) bölge arasındaki örtüşmeyi ölçen bir metriktir.

$$DSC = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \quad (1)$$

Burada P , model tarafından tahmin edilen piksel kümesini (prediction), G ise gerçek etiketli piksel kümesini (ground truth) ifade eder; $|P \cap G|$ terimi ise her iki kümede ortak olan, yani doğru şekilde tahmin edilmiş piksellerin sayısını temsil eder.

b) AJI: Klasik Jaccard Index'in bir genellemesidir ve özellikle nesne tabanlı (instance-level) segmentasyon görevlerinde kullanılır. AJI, doğru eşleşen segmentlerin örtüşmesini hesaplarken, aynı zamanda yanlış tespit edilen ve kaçırılan nesnelere de dikkate alır.

$$AJI = \frac{\sum_{i=1}^{n_g} |G_i \cap S(G_i)|}{\sum_{i=1}^{n_g} |G_i \cup S(G_i)| + \sum_{k \in K} |S_k|} \quad (2)$$

Burada n_g , toplam gerçek çekirdek (ground truth) sayısını; G_i i'ninci gerçek çekirdek piksel kümesini; $S(G_i)$, G_i ile eşleşen (yani en çok örtüşmeye sahip) segmentasyon çekirdeğinin kümesini; $\{S_k | k \in K\}$ herhangi bir gerçek nükleusla eşleşmeyen segmentasyon çekirdeklerine ait piksel kümelerini ifade etmektedir.

Modelin eğitimi sırasında kayıp fonksiyonu olarak İkili Çapraz Entropi – Dice Kayıp (Binary Cross Entropy Dice Loss, BCE_DL) kullanılmıştır. Bu fonksiyon, Binary Cross Entropy (BCE) ve Dice Loss (DL) bileşenlerinin birleşiminden oluşur. Böyle bir birleşim, özellikle sınıf dengesizliği bulunan segmentasyon problemlerinde modelin hem piksel düzeyindeki doğruluğunu hem de genel örtüşme başarımını artırmayı amaçlar. BCE_DL'nin matematiksel tanımı Denklem (3)–(5) ile verilmiştir:

$$BCE_DL = BCE(y, \hat{y}) + DL(y, \hat{y}) \quad (3)$$

$$BCE(y, \hat{y}) = -(y \log(\hat{y}) + (1 - y) \log(1 - \hat{y})) \quad (4)$$

$$DL = 1 - DSC \quad (5)$$

Burada y , her bir piksel için gerçek etiket değerini ifade eder. İkili segmentasyon bağlamında $y \in \{0,1\}$ olacak şekilde, çekirdek pikselleri 1, arka plan pikselleri ise 0 olarak temsil edilmektedir. \hat{y} , model tarafından tahmin edilen piksel düzeyindeki çıktı değeridir ve genellikle $[0, 1]$ aralığında sürekli bir olasılık değeri olarak elde edilir. BCE, modelin tahminleri ile gerçek etiketler arasındaki çapraz entropi farkını ölçerken; DL bileşeni, DSC değerinden türetilerek örtüşme başarısını yansıtan bir kayıp ölçütü sunar. Bu birleşik kayıp fonksiyonu, modelin küçük sınıflara karşı duyarlılığını artırmakta ve genel segmentasyon kalitesini yükseltmektedir.

DENEYSEL SONUÇLAR

Literatürdeki Çalışmalarla Karşılaştırma

IDX-EfficientUNet yönteminin literatürdeki güncel yaklaşımlarla karşılaştırmalı performansı, MoNuSeg2018 ve CPM17 veri setleri üzerinde gerçekleştirilen deneyler sonucunda AJI ve DSC metrikleri üzerinden değerlendirilmiş ve Tablo 2'de sunulmuştur. Tablo içerisinde, her bir veri seti ve metrik için elde edilen en yüksek performans değerleri kalın biçimde vurgulanmıştır.

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, IDX-EfficientUNet yönteminin MoNuSeg2018 veri seti üzerinde literatürdeki mevcut yöntemlere kıyasla üstün bir performans sergilediği açıkça görülmektedir. Özellikle AJI skoru, hücre çekirdeklerinin nesne düzeyinde doğru bir şekilde ayrıştırıldığını göstermekte ve modelin yalnızca piksel düzeyinde değil, aynı zamanda yapısal bütünlük açısından da başarılı sonuçlar ürettiğini ortaya koymaktadır. Bu veri seti üzerinde elde edilen DSC skoru ise 0,90'ın üzerine çıkarak, segmentasyon doğruluğu açısından oldukça güçlü bir başarıyı temsil etmektedir. Bu değer, hem çekirdek bölgesinin detaylı biçimde tespit edildiğini hem de modelin sınıf ayrımını net biçimde gerçekleştirdiğini göstermektedir. Karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, literatürde yer alan yöntemlerin aynı veri seti üzerindeki DSC skorları genellikle 0,81–0,82 aralığında kalmakta ve bu da önerilen modelin belirgin bir performans farkı ortaya koyduğunu göstermektedir.

CPM17 veri seti üzerinde yapılan değerlendirmelerde, önerilen IDX-EfficientUNet yöntemi, yine oldukça başarılı sonuçlar elde etmiş ve segmentasyon doğruluğu açısından rekabetçi bir performans sergilemiştir. Özellikle, modelin ürettiği DSC skoru 0,90 seviyesinin üzerine çıkarak, hücre çekirdeklerinin piksel düzeyinde doğru bir şekilde tespit edildiğini ve modelin sınıf ayrımını son derece isabetli biçimde gerçekleştirdiğini göstermektedir. Bu başarı, çekirdek yapılarının yoğunluğu ve morfolojik çeşitliliği ile bilinen CPM17 veri seti için son derece anlamlıdır. Öte yandan, aynı veri seti üzerindeki AJI skoru 0,67 seviyesine ulaşmıştır. Bu değer, modelin nesne düzeyinde doğru eşleşmeler sağlama yeteneğini ortaya koymakla birlikte, en yüksek AJI skoruna sahip olan FEEDNet yöntemine kıyasla bir miktar düşük kalmaktadır. Ancak burada dikkat çeken önemli bir nokta, FEEDNet'in AJI skorunda üstünlük göstermesine rağmen DSC skorunun 0,87 seviyesinde kalmış olmasıdır. Bu durum, FEEDNet'in nesne eşleşmesinde başarılı olmakla birlikte, piksel düzeyinde segmentasyon doğruluğunda IDX-EfficientUNet kadar yüksek performans sergileyemediğini göstermektedir. Bu bağlamda, IDX-EfficientUNet yöntemi, CPM17 veri seti üzerinde hem yüksek DSC skoru hem de tatmin edici düzeyde AJI skoru ile dengeli bir performans profili ortaya koymakta, bu da modelin

hem detaylara hassasiyetle odaklanabildiğini hem de genel yapısal bütünlüğü koruyabildiğini göstermektedir. Modelin genellenebilirliği ve farklı veri setlerine uyum sağlayabilme kapasitesi açısından da bu sonuçlar oldukça umut vericidir.

Tablo 2. Önerilen Yöntemin Literatürdeki Çalışmalarla Karşılaştırılması

Veri seti	Model	DSC	AJI
MoNuSeg2018	CIA-Net (Zhou vd., 2019)	0,8180	0,6200
	HoVer-Net (Graham vd., 2019)	0,8180	0,6110
	DRCA-Net (Dogar vd., 2023)	0,8150	0,6510
	A-Net (Kadaskar ve Patil, 2024)	0,8250	0,6180
	Crns (Yuan vd., 2025)	0,8326	0,6367
	HistoNeXt (Chen vd., 2025)	0,8260	0,6250
	IDX-EfficientUNet	0,9100	0,6792
CPM17	DIST (Naylor vd., 2018)	0,8260	0,6160
	Micro-Net (Raza vd., 2019)	0,8570	0,6680
	FEEDNet (Deshmukh, 2022)	0,8780	0,7030
	CAUS Network (Ruan, 2024)	0,7510	0,5460
	MS Encoding (Guan vd., 2025)	0,8270	0,6750
	Crns (Yuan vd., 2025)	0,8049	0,5738
	IDX-EfficientUNet	0,9028	0,6707

Ablasyon Çalışmaları

Çalışmanın bu bölümünde, önerilen IDX-EfficientUNet yönteminde yer alan temel bileşenlerin model performansına etkisi analiz edilmiştir. Bu amaçla, modelin farklı konfigürasyonları üzerinde yapılan deneysel değerlendirmelerin sonuçları, BCE_DL, DSC ve AJI metrikleri üzerinden hesaplanmış ve Tablo 3'te sunulmuştur. Tabloda yer alan "Omurga" sütunu, modelin kodlayıcı (encoder) bölümünde kullanılan ön eğitilmiş CNN mimarisini (örneğin U-Net, EfficientNetB7) temsil etmektedir. "IDX" sütununda ise '+' simgesi, Index-Driven ön işleme mekanizmasının kullanıldığını; '-' simgesi ise bu mekanizmanın devre dışı bırakıldığını göstermektedir. Ayrıca, Index-Driven ön işlemenin etkin olduğu ve olmadığı senaryolar, tüm diğer hiperparametreler sabit tutularak karşılaştırılmıştır. Böylece, yalnızca etiketleme stratejisine ait farkın model performansına olan katkısı yalıtılmış bir şekilde analiz edilmiş ve yöntemin etkisi doğrudan gözlemlenebilir hale getirilmiştir.

a) *Index-Driven Etkisi:* Tablo 3 incelendiğinde, önerilen yöntemde kullanılan Index-Driven ön işleme stratejisinin segmentasyon performansı üzerinde belirgin ve tutarlı bir iyileştirme sağladığı açıkça görülmektedir. Özellikle aynı mimari kullanıldığında, Index-Driven mekanizması etkinleştirildiğinde performans metriklerinde kayda değer artışlar gözlemlenmiştir. Örneğin, VGG mimarileri üzerinde yapılan deneylerde, DSC skoru, Index-Driven olmadan yaklaşık 0,30 civarındayken, bu mekanizma uygulandığında 0,90 seviyesine ulaşmıştır. Aynı şekilde, BCE_DL değeri 0,60 seviyesinden 0,30 seviyelerine gerilemiş; bu da modelin segmentasyon hatalarında önemli bir azalma olduğunu göstermektedir. AJI skorları da dramatik biçimde iyileşmiş, yaklaşık 0,20 seviyelerinden 0,67 civarına kadar çıkmıştır. Bu eğilim yalnızca VGG mimarileriyle sınırlı kalmamakta; benzer performans artışları ResNet ve EfficientNet tabanlı modellerde de gözlemlenmektedir. Bu anlamlı fark, Index-Driven stratejisinin etiket tutarlılığını otomatik olarak sağlamasıyla açıklanabilir. Farklı kaynaklardan gelen maske görüntüleri, özellikle büyük ölçekli veri setlerinde, etiket adlandırma ve temsil biçiminde çeşitli uyumsuzluklar içerebilir. Index-Driven yaklaşımı, bu uyumsuzlukları ortadan kaldırarak modelin yalnızca hedef sınıfa (örneğin tümör/çekirdek) odaklanmasını mümkün kılmakta, böylece etiketleme sürecindeki belirsizlikleri ortadan kaldırarak öğrenme sürecini daha istikrarlı ve güvenilir hale getirmektedir. Ayrıca, sonuçlar göstermektedir ki yalnızca güçlü bir mimari (örneğin ResNet152) kullanmak model başarısı için yeterli değildir. Etiket yapısındaki tutarlılık eksiklikleri, modelin kapasitesinden tam anlamıyla yararlanılmasını engelleyebilir. Bu bağlamda Index-Driven yaklaşımı, karmaşık ve düşük kontrastlı dokuların bulunduğu histopatolojik görüntülerde yüksek genellenebilirlik ve daha tutarlı sınıf ayrımı sağlamaktadır. Genel olarak, yapılan ablasyon çalışması, Index-Driven ön işleme stratejisinin önerilen IDX-EfficientUNet çerçevesinde kilit önemde bir bileşen olduğunu ortaya koymaktadır. Strateji sayesinde hem piksel düzeyinde (DSC)

hem de nesne düzeyinde (AJI) belirgin performans artışları elde edilmiş, yöntemin farklı veri kaynaklarıyla tutarlı biçimde çalışabilirliği güçlendirilmiştir.

Tablo 3. IDX Yönteminin Önerilen Metodolojideki Sonuçlara Etkisi

Veri Seti	Omurga	IDX	BCE_DL	DSC	AJI
MoNuSeg2018	EffcientNetB4	-	0,5873	0,6016	0,6645
		+	0,2908	0,9217	0,6614
	EffcientNetB5	-	0,5942	0,6190	0,6685
		+	0,3085	0,9151	0,6730
	EffcientNetB6	-	0,6128	0,4901	0,6522
		+	0,3003	0,9196	0,6613
	EffcientNetB7	-	0,5989	0,5956	0,6749
		+	0,3139	0,9100	0,6792
	ResNet18	-	0,6426	0,4583	0,6039
		+	0,3041	0,9141	0,6752
	ResNet34	-	0,6025	0,6066	0,6199
		+	0,3023	0,9111	0,6590
	ResNet50	-	0,5678	0,5290	0,6146
		+	0,3008	0,9127	0,6746
	ResNet101	-	0,6823	0,4324	0,4862
		+	0,3118	0,9095	0,6791
	ResNet152	-	0,7328	0,2961	0,1953
		+	0,3087	0,9130	0,6627
	Vgg16	-	0,6984	0,3040	0,2023
		+	0,3100	0,9126	0,6667
Vgg19	-	0,6773	0,3205	0,2201	
	+	0,3085	0,9131	0,6734	
CPM17	EffcientNetB4	-	0,6083	0,5996	0,6310
		+	0,3359	0,9100	0,6581
	EffcientNetB5	-	0,6111	0,6020	0,6599
		+	0,3446	0,9083	0,6693
	EffcientNetB6	-	0,6400	0,4792	0,6522
		+	0,3410	0,9047	0,6531
	EffcientNetB7	-	0,6093	0,5811	0,6691
		+	0,3508	0,9028	0,6707
	ResNet18	-	0,6958	0,4428	0,6003
		+	0,3352	0,9104	0,6614
	ResNet34	-	0,6083	0,5929	0,6101
		+	0,3602	0,8993	0,6459
	ResNet50	-	0,5811	0,5197	0,6058
		+	0,3667	0,8997	0,6642
	ResNet101	-	0,6397	0,4215	0,4732
		+	0,3489	0,9005	0,6701
	ResNet152	-	0,7560	0,2894	0,1824
		+	0,3558	0,9000	0,6567
	Vgg16	-	0,7088	0,3006	0,1941
		+	0,3661	0,8932	0,6501
Vgg19	-	0,7202	0,3112	0,2100	
	+	0,3603	0,9012	0,6685	

b) *Omurga Etkisi:* Tablo 3 incelendiğinde, Index-Driven etkisi olmaksızın, EffcientNet ailesinin segmentasyon doğruluğu ve kayıp fonksiyonunu minimize etme açısından diğer mimarilere kıyasla daha üstün bir performans

sergilediği görülmektedir. ResNet ailesi, performans açısından EfficientNet'in gerisinde kalırken; VGG mimarisi, genel olarak en düşük performansı göstermiştir. Örneğin, MoNuSeg2018 veri setinde EfficientNetB7 modeli 0,67 AJI skoru elde ederken, VGG16 ve VGG19 sırasıyla yalnızca 0,20 ve 0,22 AJI skorlarına ulaşabilmiştir. Benzer şekilde, CPM17 veri setinde de paralel bir performans dağılımı gözlemlenmiştir. ResNet mimarileri (ResNet18, ResNet101 ve ResNet152), Index-Driven etkisi olmadığında EfficientNet ailesi kadar başarılı olamamış ve genel olarak daha düşük performans göstermiştir. Bu sonuçlar, Index-Driven yaklaşımı olmadan değerlendirildiğinde, omurga mimarisinin model performansı üzerindeki etkisinin açık bir şekilde ortaya çıktığını ve özellikle EfficientNetB7'nin belirgin bir üstünlük sağladığını göstermektedir.

Bununla birlikte, Index-Driven mekanizması devreye alındığında, tüm mimarilerde kayda değer bir performans artışı gözlemlenmiştir. Bu durum, Index-Driven yaklaşımının mimariden bağımsız olarak genel performansı artırıcı etkisini ortaya koymaktadır. Ancak, bu genel artışa rağmen, EfficientNetB7 mimarisi hem MoNuSeg2018 hem de CPM17 veri setlerinde AJI skoru bakımından hâlâ en başarılı model olarak öne çıkmaktadır. Bu da, Index-Driven etkisi olsa dahi EfficientNet mimarisinin yüksek segmentasyon doğruluğuna olan katkısını koruduğunu göstermektedir.

c) *Ek Analizler:* Şekil 3'te, önerilen IDX-EfficientUNet modeli ile, Index-Driven ön işleme stratejisi uygulanarak eğitilmiş segmentasyon sonuçları ile, yalnızca EfficientNetB7 kodlayıcısı entegre edilmiş ancak Index-Driven yöntemi kullanılmamış U-Net modeline ait segmentasyon sonuçları karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Görseller, çalışmada kullanılan MoNuSeg2018 ve CPM17 veri setlerine ait örneklerden seçilmiş olup, her iki veri setinden ikişer görüntüye ait tahmin çıktıları sunulmuştur. Sırasıyla; orijinal görüntü, gerçek maske (ground truth), IDX-EfficientUNet tahmini ve yalnızca EfficientNetB7'li U-Net tahmini gösterilmiştir.

Görsellerden de açıkça görüldüğü üzere, IDX-EfficientUNet modeli ile elde edilen segmentasyon çıktıları, yalnızca EfficientNetB7 kodlayıcılı modelin sonuçlarına göre belirgin şekilde daha başarılıdır. Özellikle, maske verilerinin Index-Driven yöntemi ile önceden indekslenmesi, modelin tahmin ettiği segmentasyonların boyutsal olarak gerçek maske görüntülerine daha yakın olmasını sağlamıştır. Index-Driven olmayan modelde, çekirdeklerin koordinatları yer yer doğru tahmin edilmiş olsa da, özellikle çekirdek boyutları tam olarak tespit edilememiştir. Ayrıca, üst üste binen ya da kümelenmiş çekirdek yapılarının belirlenmesi bu modelde büyük ölçüde başarısız olmuştur. Buna karşılık, IDX-EfficientUNet ile yapılan tahminlerde örtüşen ve sınırları belirsiz çekirdek yapılarının da doğru şekilde segment edildiği gözlemlenmektedir.

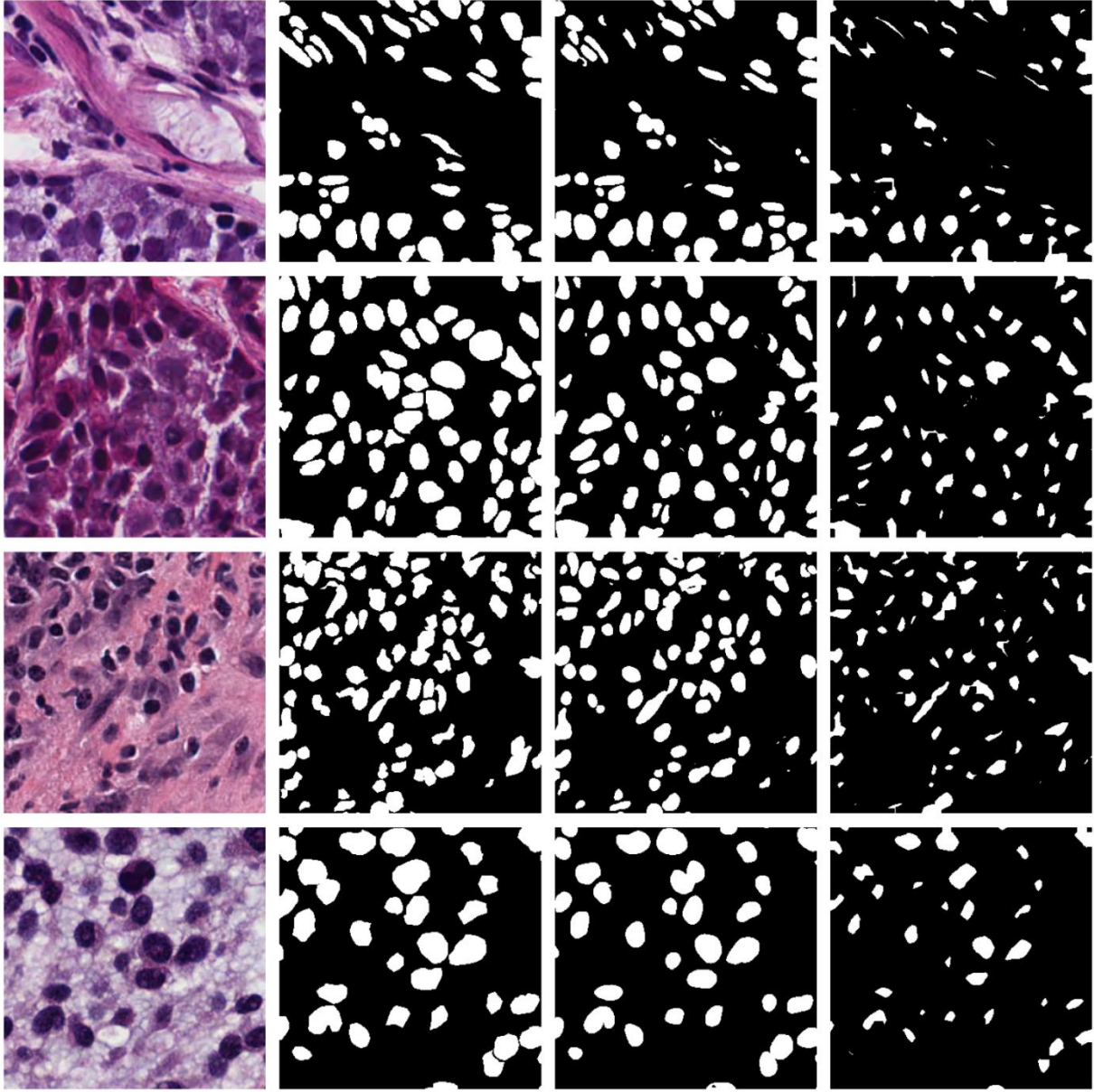
Hücrelerin boyutsal bütünlüğü ve birbirleriyle olan mesafelerinin Şekil 3'te net biçimde ortaya konması, Tablo 3'te sunulan DSC metrikleri arasındaki farkları görsel olarak da doğrular niteliktedir. Bu bağlamda, yalnızca sayısal sonuçlarla değil, aynı zamanda görsel analizle de Index-Driven stratejisinin model performansına olan katkısı açıkça ortaya konmuştur.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, histopatolojik görüntülerde çekirdek segmentasyonu görevini daha doğru ve genellenebilir biçimde gerçekleştirmek amacıyla, EfficientNetB7 tabanlı ve Index-Driven etiketleme stratejisiyle desteklenen bir U-Net yöntemi olan IDX-EfficientUNet önerilmiştir. Geliştirilen modelin başarımı, MoNuSeg2018 ve CPM17 veri setleri üzerinde yürütülen kapsamlı deneysel analizlerle değerlendirilmiş ve DSC, AJI ile BCE_DL gibi yaygın segmentasyon metrikleri kullanılarak ölçülmüştür. Deneysel bulgular, önerilen yöntemin hem piksel düzeyinde (DSC) hem de nesne düzeyinde (AJI) yüksek doğruluk sağlayabildiğini ortaya koymuştur. Özellikle, EfficientNetB7 gibi parametrik olarak verimli derin mimariler ile Index-Driven stratejisinin birlikte kullanılması, segmentasyon doğruluğunu anlamlı ölçüde artırmış ve kayıp fonksiyonunu önemli düzeyde azaltmıştır. Geliştirilen model, klasik U-Net yapısına kıyasla daha güçlü öznetelik temsilleri öğrenmiş ve çekirdek yapılarındaki morfolojik çeşitliliği daha iyi yakalayarak daha iyi sonuçlar üretmiştir.

İlerleyen çalışmalarda, bu yöntemin yalnızca çekirdek segmentasyonu ile sınırlı kalmaksızın çoklu sınıf segmentasyon görevlerine de uyarlanması hedeflenmektedir. Böylece, yalnızca nükleus değil, aynı zamanda tümör dokusu, mitoz gibi farklı hücresel yapıların aynı anda ayrıştırılabildiği bir yapı oluşturulabilecektir. Bu amaç doğrultusunda modelin çıktı katmanlarının çok sınıflı hale getirilmesi ve etiketleme yapısının genişletilmesi planlanmaktadır. Ayrıca, sınıflar arası dengesizlik problemlerini aşmak için ağırlıklı kayıp fonksiyonları, örnekleme

stratejileri ve dikkat mekanizmaları gibi ileri tekniklerin entegrasyonu da gelecek çalışmalar kapsamında değerlendirilecektir.



Şekil 3. Index-Driven etkisini gösteren örnek görseller: Soldan sağa sırasıyla orijinal görüntü, maske, Index-Driven ile birlikte kullanılan EfficientNet çıktısı ve Index-Driven olmadan elde edilen EfficientNet çıktısı.

KAYNAKLAR

Ahmad, I., Xia, Y., Cui, H., & Islam, Z. U. (2023). DAN-NucNet: A dual attention based framework for nuclei segmentation in cancer histology images under wild clinical conditions. *Expert Systems with Applications*, 213, 118945. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2022.118945>

Basu, A., Senapati, P., Deb, M., Rai, R., & Dhal, K. G. (2024). A survey on recent trends in deep learning for nucleus segmentation from histopathology images. *Evolving Systems*, 15(1), 203-248. <https://doi.org/10.1007/s12530-023-09491-3>

Brixtel, R., Bougleux, S., Lézoray, O., Caillot, Y., Lemoine, B., Fontaine, M., ... & Renouf, A. (2022). Whole slide image quality in digital pathology: review and perspectives. *IEEE Access*, 10, 131005-131035. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2022.3227437>

- Chen, J., Wang, R., Dong, W., He, H., & Wang, S. (2025). HistoNeXt: dual-mechanism feature pyramid network for cell nuclear segmentation and classification. *BMC Medical Imaging*, 25(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01550-2>
- Deshmukh, G., Susladkar, O., Makwana, D., & Mittal, S. (2022). FEEDNet: A feature enhanced encoder-decoder LSTM network for nuclei instance segmentation for histopathological diagnosis. *Physics in Medicine & Biology*, 67(19), 195011. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac8594>
- Dogar, G. M., Shahzad, M., & Fraz, M. M. (2023). Attention augmented distance regression and classification network for nuclei instance segmentation and type classification in histology images. *Biomedical Signal Processing and Control*, 79, 104199. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104199>
- Gabdullin, M. T., Mukasheva, A., Koishiyeva, D., Umarov, T., Bissembayev, A., Kim, K. S., & Kang, J. W. (2024). Automatic cancer nuclei segmentation on histological images: comparison study of deep learning methods. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 29(6), 1034-1047. <https://doi.org/10.1007/s12257-024-00130-5>
- Graham, S., Vu, Q. D., Raza, S. E. A., Azam, A., Tsang, Y. W., Kwak, J. T., & Rajpoot, N. (2019). Hover-net: Simultaneous segmentation and classification of nuclei in multi-tissue histology images. *Medical image analysis*, 58, 101563. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.101563>
- Guan, B., Chu, G., Wang, Z., Li, J., & Yi, B. (2025). Instance-level semantic segmentation of nuclei based on multimodal structure encoding. *BMC bioinformatics*, 26(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12859-025-06066-8>
- Hancer, E., Traoré, M., Samet, R., Yıldırım, Z., & Nemati, N. (2023). An imbalance-aware nuclei segmentation methodology for H&E stained histopathology images. *Biomedical Signal Processing and Control*, 83, 104720. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.104720>
- Kadaskar, M., & Patil, N. (2024). ANet: Nuclei Instance Segmentation and Classification with Attention-Based Network. *SN Computer Science*, 5(4), 348. <https://doi.org/10.1007/s42979-024-02661-3>
- Ke, J., Lu, Y., Shen, Y., Zhu, J., Zhou, Y., Huang, J., ... & Shen, D. (2023). Clusterseg: A crowd cluster pinpointed nucleus segmentation framework with cross-modality datasets. *Medical Image Analysis*, 85, 102758. <https://doi.org/10.1016/j.media.2023.102758>
- Kumar, N., Verma, R., Sharma, S., Bhargava, S., Vahadane, A., & Sethi, A. (2017). A dataset and a technique for generalized nuclear segmentation for computational pathology. *IEEE transactions on medical imaging*, 36(7), 1550-1560. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2677499>
- Liu, A., Zhang, Y., Xia, Y., Wan, X., Zhou, L., Song, W., ... & Yuan, X. (2024). Classes U-Net: A method for nuclei segmentation of photoacoustic histology imaging based on information entropy image classification. *Biomedical Signal Processing and Control*, 91, 105932. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105932>
- Moncayo, R., Martel, A. L., & Romero, E. (2023). Removing non-nuclei information from histopathological images: A preprocessing step towards improving nuclei segmentation methods. *Journal of Pathology Informatics*, 14, 100315. <https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100315>
- Naylor, P., Laé, M., Reyat, F., & Walter, T. (2018). Segmentation of nuclei in histopathology images by deep regression of the distance map. *IEEE transactions on medical imaging*, 38(2), 448-459. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2865709>
- Nunes, J. D., Montezuma, D., Oliveira, D., Pereira, T., & Cardoso, J. S. (2024). A survey on cell nuclei instance segmentation and classification: Leveraging context and attention. *Medical Image Analysis*, 103360. <https://doi.org/10.1016/j.media.2024.103360>
- Raza, S. E. A., Cheung, L., Shaban, M., Graham, S., Epstein, D., Pelengaris, S., ... & Rajpoot, N. M. (2019). Micro-Net: A unified model for segmentation of various objects in microscopy images. *Medical image analysis*, 52, 160-173. <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.12.003>
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In *Medical image computing and computer-assisted intervention—MICCAI 2015: 18th international conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, proceedings, part III* 18 (pp. 234-241). Springer international publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28

- Roy, A., Pramanik, P., Kaplun, D., Antonov, S., & Sarkar, R. (2024). AWGUNET: Attention-aided wavelet guided u-net for nuclei segmentation in histopathology images. In 2024 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) (pp. 1-4). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ISBI56570.2024.10635449>
- Ruan, H. (2024). A Color-Aware Unsupervised Segmentation Network for Nuclei in Histopathology Images. In 2024 4th International Conference on Electronic Information Engineering and Computer Communication (EIECC) (pp. 627-631). IEEE. <https://doi.org/10.1109/EIECC64539.2024.10929140>
- Senapati, P., Basu, A., Deb, M., & Dhal, K. G. (2024). Sharp dense u-net: an enhanced dense u-net architecture for nucleus segmentation. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 15(6), 2079-2094. <https://doi.org/10.1007/s13042-023-02017-y>
- Shah, H. A., & Kang, J. M. (2023). An optimized multi-organ cancer cells segmentation for histopathological images based on CBAM-residual U-Net. *IEEE Access*, 11, 111608-111621. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3295914>
- Traoré, M., Hancer, E., Samet, R., Yıldırım, Z., & Nemati, N. (2024). CompSegNet: An enhanced U-shaped architecture for nuclei segmentation in H&E histopathology images. *Biomedical Signal Processing and Control*, 97, 106699. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.106699>
- Trinh, M. N., Nguyen, V. D., Pham, V. T., & Tran, T. T. (2023). An EfficientNet-encoder U-Net joint residual refinement module with Tversky–Kahneman Baroni–Urbani–Buser loss for biomedical image segmentation. *Biomedical Signal Processing and Control*, 83, 104631. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.104631>
- Wang, T., Lei, Y., Fu, Y., Wynne, J. F., Curran, W. J., Liu, T., & Yang, X. (2021). A review on medical imaging synthesis using deep learning and its clinical applications. *Journal of applied clinical medical physics*, 22(1), 11-36. <https://doi.org/10.1002/acm2.13121>
- Yuan, R., Zhang, W., Dong, X., & Zhang, W. (2025). Crns: CLIP-driven referring nuclei segmentation. *The Journal of Supercomputing*, 81(1), 174. <https://doi.org/10.1007/s11227-024-06692-8>
- Yue, G., Ma, X., Li, W., An, Z., & Yang, C. (2025). 2MSPK-Net: A nuclei segmentation network based on multi-scale, multi-dimensional attention, and SAM prior knowledge. *Biomedical Signal Processing and Control*, 100, 107140. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.107140>
- Zhou, Y., Onder, O. F., Dou, Q., Tsougenis, E., Chen, H., & Heng, P. A. (2019). Cia-net: Robust nuclei instance segmentation with contour-aware information aggregation. In *Information Processing in Medical Imaging: 26th International Conference, IPMI 2019, Hong Kong, China, June 2–7, 2019, Proceedings 26* (pp. 682-693). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20351-1_53