

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**PAP SMEAR İMGELERİNDEN KANSER HASTALIĞININ OTOMATİK
TEŞHİSİNE YÖNELİK BİR İŞARET İŞLEME SİSTEMİNİN TASARIMI**

Proje No:
FBA-08-391

Proje Türü
Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Alper BAŞTÜRK
Müh. Fak. / Bilgisayar Müh. Bölümü

Araştırmacının Adı Soyadı
Doç. Dr. Enis GÜNAY
Müh. Fak. / Elektrik-Elektronik Müh. Bölümü

Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK
Prof. Dr. Işın SOYUER
Tıp Fakültesi

Aralık 2015
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

FBA-08-391 nolu bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7
2. SONUÇLAR	11
KAYNAKLAR	14

ÖZET: (*Pap Smear İmgelerinden Kanser Hastalığının Otomatik Teşhisine Yönelik Bir İşaret İşleme Sisteminin Tasarımı*) Kardiyovasküler sistem hastalıklarından kaynaklanan ölümlerden sonra, kanserler ikinci sıklıkla görülen ölüm nedenidir. Kanser hastalıkları içerisinde serviks (rahim ağzı) kanseri ise en fazla görülen kadın genital sistem kanseridir. Serviks kanseri, serviksin iç yüzeyini döşeyen silindirik epitelin çok katlı yassı epitele dönüştüğü değişim bölgesi adı verilen yerde başlayan bir kanser türüdür.

Gelişmekte olan ülkelerde her yıl yaklaşık üç yüz elli bin yeni serviks kanseri olgusu saptanırken, gelişmiş ülkelerde bu sayı yüz binden daha azdır. Gelişmekte olan ülkelerde oldukça yüksek serviks kanseri saptanmasının nedeni, servikal lezyonların invazif kansere ilerlemeden önce preinvazifken saptanarak tedavi etmeyi amaçlayan etkili tarama programlarının bu ülkelerde düzenli olarak uygulanmamasıdır. Serviks kanserinin erken tanısı, etkili ve yaygın bir tarama programının olmadığı ülkemizde de kadın sağlığı açısından önem taşımaktadır. Diğer taraftan, serviks kanseri son derece öldürücü ve tedavisi güç bir hastalık olmasına rağmen, düzenli kontroller sayesinde çok erken dönemde fark edilebilen ve çoğu zaman ameliyata bile gerek kalmadan tedavi edilebilen nadir kanserlerdendir.

Serviks kanseri tarama yöntemleri, invazif kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki kanser tarama yöntemlerinden biridir. Bu tarama yöntemleri, risk altındaki hastaları saptayabilmek amacıyla, önerilen periyotlarda mutlaka yapılmalıdır. Serviks kanserinin insidans ve mortalitesindeki azalma sadece tarama ile değil, taramanın uygun tedaviyle birleştirilmesi ile sağlanır.

Serviks kanserinin erken tanısında kullanılan en yaygın ve en etkin tarama yöntemi servikal pap smear testidir. Pap smear testi, dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan ve ektoserviks içindeki premalign ve malign lezyonları belirlemek için geliştirilmiş sitolojik bir tıbbi tarama ve görüntüleme yöntemidir. Pap smear tarama testi ile henüz semptomatik hale gelmemiş olan preinvazif servikal lezyonların saptanarak serviks kanserine bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanır.

Pap smear testlerinden elde edilen sitolojik görüntüler, hücre ve çekirdek boyutlarındaki/şekillerindeki morfolojik değişimler, çekirdeğin dokusal ve membran düzgünlüğündeki bozulmalar, çekirdek/stoplazma oranındaki değişimler gibi anomaliler açısından inceleme altına alınarak serviks kanserinin erken teşhisi ve evrelemesinde kullanılırlar.

Pap smear testi, basit ve kolay uygulanabilir bir test olmasına rağmen yetişmiş personel bulunduran bir patoloji laboratuvarına gereksinim duymaktadır. Patoloji laboratuvarlarında çalışan personelin pap smear testi ile elde edilen görüntülere getirecekleri yorumlar ise erken teşhis açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak uzman personelin yetkinliği, çalışma ortamının şartları, kişisel ve psikolojik faktörler vb. gibi etkenler verilecek kararlarda hatalara yol açabilmektedir. Aynı zamanda hastalardan alınan pap smear görüntülerinin incelenme süreçlerinin uzun oluşu da, bu testin uygulanmasındaki bir diğer problemi oluşturmaktadır. Buna karşın, teşhis süresinin azaltılması ve kararlılığının sağlanması amacıyla sitolojik görüntüleme sistemleri kullanılabilmektedir. Bu sistemlerin yurt dışı kaynaklı olmalarının yanı sıra, kurulum ve kurulum sonrası bakım maliyetlerinin de oldukça yüksek meblağlar gerektirmesi bu uygulamaların ülkemizdeki patoloji laboratuvarlarında yaygınlaşmasını engellemektedir.

Bu çalışma ile, serviks kanserinin tanısı amacıyla pap smear görüntülerinin yukarıda bahsedilen anomalilere göre analiz edilebileceği Türkçe arayüze sahip bir görüntüleme sisteminin tasarımı hedeflenmektedir. Tasarlanacak sistem sayesinde teşhis süresi azaltılabilecek ve tanı kararlılığı sağlanabilecektir.

ABSTRACT: (*Design of A Signal Processing System to Automatic Diagnose of Cervical Cancer Using Pap Smear Images*) After the deaths resulting from cardiovascular diseases, cancers are the second death reason. Within the cancer diseases, cervical cancer is the most common female genital cancer type. Cervical cancer is formed on an area, which is called as transformation zone, where inner cervix covering cylinder like epithelium turns into pug epithelium.

In developing countries every year 350.000 new cervical cancer cases are assigned while it is less than 100.000 in developed countries. The reason for very high numbers in developing countries is the lack of regular scanning for cervical lesions cure before invasive cancer. Early diagnosis of cervical cancer is important for women health in our country where the scanning programme is not prevalent and efficient. On the other hand, even though the cervical cancer is deadly and hardly cured disease, it can be realized in very early stages and can be cured without any operation.

Cervical cancer scanning methods are believed to reduce the invasive cancer insidance and mortality and for this reason its efficiency is proved. These scanning methods have to be applied in suggested periods in order to define the patients under risc. Reducing the insidance and mortality is not only provided by scanning but also by a good cooperation between scanning and treatment.

The most common and efficient scanning model in early diagnosis of cervical cancer is cervical pap smear test. Pap smear test is a medical scanning and imaging method in order to search fallen cervical cells after gathering and define the malign and premalign lesions in ectocervix. With pap smear scanning test the non-sempomatic preinvasive cervical lesions are assigned and cervical cancer based mortality and morbidites are reduced.

The cytologic images taken from pap smear tests such as; morphological changes of cell and nucleus sizes / shapes, tissue and membrane dissolution on nucleus, changes on ratios of nucleus / cytoplasm are used in early diagnosis and sectionation of cervical cancer by examining.

Pap smear test is simple and easily viable although it needs a patalogy laboratory with qualified staff. The comments of the staff on images taken from pap smear test are very important for early diagnosis. Yet; qualification of the staff, working conditions, individual and psychologic factors can be cause mistakes. Also the examining length process, which is so long, is another problem of applying the test. On the contrary, in order to reduce the length of examining and reach to clarity, cytologic imaging systems can be used. Because these systems are foreign based, setting up process and maintenance costs are so much high, the applications are not prevalent in patalogy laboratories in our country.

By this study, pap smear images analysing according to the anomalies above with a Turkish language imaging system design are aimed. By the help of designed system, the diagnosis length will be reduced and clarity will be gained.

1. GİRİŞ:

Serviks kanseri kadınlar arasında en yaygın karşılaşılan ikinci kanser türüdür [1-7]. Serviks kanserinin erken tanısında kullanılan en yaygın ve en etkin tarama yöntemi olan servikal pap smear testi 1943 yılında George Papanicolaou tarafından önerilmiş olup dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanmaktadır. Pap smear tarama testi ektoserviks içindeki premalign ve malign durumları belirlemek için geliştirilmiş sitolojik bir tıbbi tarama ve görüntüleme yöntemidir. Böylece henüz semptomatik hale gelmemiş olan preinvazif servikal lezyonların saptanarak serviks kanserine bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanır. Test esnasında takip edilen genel yaklaşım, pap smear imgelerindeki hücre, çekirdek ve stoplazma gibi içeriklerin olmaları gereken normal halleri ile kıyaslanmaları ve varsa anomalilerinin tespit edilmesidir [8].

Pap smear sonucu anormal çıkan kadınlarda rahim ağzının değerlendirilmesi ve gerekli görülen alanlardan biopsi alınarak kesin tanı konulması ise kolposkopi yardımı ile gerçekleştirilir [9]. Kolposkopi; serviks, vulva ve vajinanın incelenmesine imkan veren çeşitli büyütme ve ışıklandırma özelliklerine sahip bir mikroskop ile teşhis sürecidir. Kolposkopi sırasında ileriki patolojik incelemeler için biyopsi de yapılabilir.

Pap test tanılarının evrenlenmesi ve rapor edilmesinde çeşitli sistemler kullanılmıştır [10, 11]. Bu sistemler arasında günümüzde bütün dünyada en çok kabul göreni, 1988 yılında ilk olarak kullanılmaya başlanan ve 2001 yılında da son güncellemesi yapılan Bethesda sistemidir [11]. Bu sistem sayesinde smear almak için kullanılan araç, alınma yeri, alınma şekli, preparat hazırlama teknikleri, preparatın kalitesi ve hastalığın evreleri belirlenebilmektedir [12, 13].

Literatürde Bethesda sistemini temel alan bazı geleneksel sıvı-bazlı sitoloji yöntemleri yer almaktadır. Sıvı-bazlı sitoloji yöntemleri olarak FDA (Food and Drug Administration) kurumu ThinPrep (Cytoc, Boxborough, MA) ve AutoCyte PREP (TriPath Imaging, formerly Autocyte, Burlington, NC) yöntemlerini 1996 ve 1999 yıllarında onaylamıştır [14, 15]. Bu yöntemlerde smear örnekleri birbirine benzer metotlarla toplanmakta ve incelenmektedir. Alınan smear örnekleri fırça ve spatula yardımıyla bir lam üzerine yayılarak içerisinde solüsyon olan bir kap içerisine yerleştirilir. Burada amaç alınan serviks hücrelerinin lam üzerinde fiks edilmesidir. Fiksasyonun örnek alındıktan hemen sonra yapılmaması hücresel şekillerin bozulmasına ve kurummasına yol açmaktadır. Hazırlanan bu preparatlar ve ince tabakalı örnekler patologlar tarafından bir mikroskop yardımıyla incelenmektedir. Sıvı bazlı sitolojik testlerde uzman personelin yetkinliği, çalışma ortamının şartları, kişisel ve psikolojik faktörler vb. gibi etkenler teşhis sonuçlarını etkilemektedir. Aynı zamanda hastalardan alınan pap smear görüntülerinin mikroskopla incelenme süreçlerinin uzun oluşu da sıvı bazlı sitolojik yöntemlerin uygulanmasındaki bir diğer problemi oluşturmaktadır. Buna karşın, teşhis süresinin azaltılması ve kararlılığının sağlanması amacıyla ürüne dönüştürülmüş bilgisayar tabanlı sitolojik görüntüleme sistemleri de kullanılabilmektedir [8, 15-18].

Ürüne dönüştürülen sistemlerden PapNet (TriPath Imaging, Inc.) ve AutoPap 300QC sistemi (Neopath, Inc.) 1995 ve 1998 yıllarında FDA tarafından onaylanmıştır [15]. PapNet yöntemi pap smear görüntülerini yapay sinir ağı teknolojisini kullanarak yorumlamaktadır. Bu yöntem incelenecek olan pap smear görüntüsünü hafızasında olan 128 adet normal olmayan pap smear görüntüsü ile karşılaştırarak sonuca ulaşmaktadır. Daha sonra bir patolog aynı görüntüyü PapNet tarafından verilen yoruma göre tekrar inceler [16, 17]. AutoPap 300QC sistemi ise, bir sınıflandırma algoritması yardımıyla preparatları normal ve normal olmayan örnekler olarak sınıflandırabilmektedir [18]. Serviks kanserinin teşhisi amacıyla FDA tarafından onay verilmemiş bilgisayar tabanlı sitolojik görüntüleme sistemleri de kullanılabilmektedir. Bu sistemlere FocalPoint GS (TriPath Imaging, Inc.) bir örnek olarak gösterilebilir [19].

Elde edilen literatürde serviks kanserinin pap smear ve kolposkopi imgeleri aracılığıyla otomatik teşhisine yönelik bazı teorik yöntemler de yer almaktadır [20-37]. Bu yöntemler

temel olarak 1. Zaman ve/veya frekans uzayı tabanlı imge işleme yöntemleri [21-28], 2. Yapay zeka tabanlı imge işleme yöntemleri [29-33] ve 3. Optik ve spektroskopik yöntemler [34-37] olmak üzere 3 sınıfa ayrılabilir ve bu yöntemlerin bir çoğunda imgelerden elde edilen nitelikler uygulamaya özel olarak sınıflandırılır.

Pap smear imgelerinden dalgacık dönüşümü yardımıyla istatistiki niteliklerin elde edilmesi ve bu niteliklerin sınıflandırılarak kanser teşhisinin öngörülmesi ile ilgili bir çalışma [21]'de önerilmektedir. Bu çalışma ile normal yapılı olmayan hücre çekirdekleri Haar dalgacıkları [20] vasıtasıyla bulunmaya çalışılmış ve elde edilen nitelikler diğer kanser teşhislerinden elde edilen nitelikler ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada boyutları daha önce sabitlenmiş imgelerden Brute Force yaklaşımı [21] ile elde edilen niteliklerin kullanımı ile teşhis doğruluğu %3-10 oranında ayrıca artırılmıştır.

4000 adet çoklu spektral doku özelliği kanserli hücrelerin sezilmesi amacıyla [22]'de kullanılmıştır. Bu çalışmada her biri 52 banttan oluşan 40 imgelik bir veritabanı kullanılmış olup, bu veritabanında toplam 41 adet kanserli 108 adet de normal hücre oluşumunun bulunduğu 149 hücre yer almaktadır. Çalışmada ilk olarak imge zemini yok edilerek ilgilenilmeyen nesnelerin elimine edilmesi sağlanmıştır. 16x16 imge elemanı boyutundaki pencereler kullanılarak her bir imgeden belirli nitelikler elde edilerek toplamda 40 imgenin farklı bantları da işleme katılarak 156732 adet örnek vektör toplanmıştır. 40 imgenin arasından rasgele seçilen 28 imge çalışmanın eğitim veri seti olarak seçilmiştir. İmge elemanı sınıflandırmasında en iyi başarıyı sağlayan dalgacıklar Daubechies 16 [20] ve Gabor [38] olarak rapor edilmiştir. Bu çalışma ile çoklu spektral özellikler ve dokusal verilerin birbirlerini tamamlayıcı şekilde kullanılması ile hassasiyet ve doğruluğun artırılabilceği gösterilmiştir.

Gabor dalgacıklarının servikal imgelerin dokusal niteliklerinin elde edilmesi amacıyla kullanıldığı bir diğer çalışma [33]'de sunulmuştur. Çalışmada eşiklenmiş servikal imgelerden nitelikler elde edilmiş, bu amaçla eşikleme amacıyla literatürde yaygınca kullanılan Otsu eşikleme [39] yöntemi tercih edilmiştir. Çalışma ile serviks kanserinin teşhisi ve önlenmesi amacıyla bilgisayar destekli sistemlerin geçerliliği kanıtlanmaya çalışılmıştır.

Konfokal videolardan elde edilen verilerden çekirdek boyutu ve yoğunluğu gibi nitelikler çıkarılarak servikal dokunun normal veya erken kanser döneminde olup olmadığı yönünde sınıflandırma yapılabilmektedir [24]. Bu yöntemin diğer yöntemlere göre avantajının tek bir seansta teşhisin konulabilmesi olarak belirtilse de bu avantajın göreceliliğe sahip olduğu açıktır. Çalışmanın başarıyı çekirdek boyutunun ve yoğunluğunun doğru bir şekilde belirlenmesine doğrudan bağlıdır. Çekirdeksi oluşumların konfokal videolarda parlak imge elemanları olarak belirmesinden yola çıkılarak, videolardaki çekirdek oluşumlarının lokal özellikler kullanılarak elde edilebilmesi amacıyla Markov rasgele alan modeli ve bölütlemesi [40] kullanılmıştır.

Kolposkopi imgelerinden elde edilen niteliklerinin kullanıldığı bir çalışmada [25] veri analizinin gerçekleştirilebilmesi amacıyla Bayesian öğrenme yöntemi [41] kullanılmış ve ardından en yüksek sonsal olasılığa [42] bağlı olarak bölütleme gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile kolposkopik yöntemler kullanılarak elde edilen imgelerdeki renk değişimleri yardımıyla serviks kanseri tanısının konulabileceği gösterilmeye çalışılmış, yöntemin jinekologların kolposkopik verileri yorumlaması esnasında yardımcı bir araç olabileceği vurgulanmıştır.

Diğer bir çalışmada, k-ortalama gruplandırma [43] ve modifiye edilmiş alan büyütme algoritması [44, 45] bir arada kullanılarak pap smear imgelerinde kenar sezimi için bir yöntem geliştirilmiştir [26]. Çalışmada, geliştirilen yöntemin pap smear imgelerindeki servikal hücrelerin çekirdek ve stoplazma oluşumlarının sezilmesinde etkin bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiş, elde edilen sonuçlar literatürdeki güncel ve geleneksel kenar sezme yöntemleri ile kıyaslanmıştır. Yöntem ile elde edilen bölütlenmiş pap smear

imgelerinin sitopatolojistlerin teşhislerini daha etkin yapabilmeleri konusunda yardımcı olacağı belirtilmektedir.

Pap smear imgelerindeki hücre çekirdeklerinin otomatik bir şekilde elde edilmesine yönelik diğer bir yaklaşım [27]'de sunulmaktadır. Sistemin temel basamakları sırasıyla, imge elde etme, uyarlamalı histogram denkleştirme, global eşikleme, morfolojik aşındırma, hücre çekirdeğine yaklaşıklık yapılması, çekirdek sınırının başlangıç kestirimi, biçim değiştirme modelinin oluşturulması ve final çekirdek sınırlarının çıkarımı [46] şeklindedir. Yöntemde bahsi geçen her bir basamak sırasıyla imgeye uygulanmakta ve her bir basamağın giriş işareti bir önceki adım sonucunda elde edilen imge olmaktadır. Bu basamakları gruplamak gerekirse, uyarlamalı histogram denkleştirme, global eşikleme ve morfolojik aşındırma ilk işleme adımlarını; hücre çekirdeğine yaklaşıklık yapılması ve çekirdek sınırının başlangıç kestirimi, çekirdek sınırlarına ilk kestirimin yapılması adımı; ve biçim değişim modelinin oluşturulması ve final çekirdek sınırlarının çıkarımı ise biçim değişim modelinin uygulanma adımı oluşturmaktadır. İlk işleme adımı ile imge eşikleme sayesinde ikili bir imge haline getirilmektedir. Bu işlem daha önce de bahsi geçen Otsu eşikleme yöntemi [39] ile gerçekleştirilmektedir. Bu adımın sonrasında ise hücre çekirdeğinin sezilebilmesi amacıyla ilk olarak hücre çekirdeğinin merkezi belirlenmeye çalışılmakta, ardından hücre sınırlarının başlangıç kestirimi yapılmaktadır. En son ise biçim değiştirme modeli oluşturulmaktadır. Yöntem ile yüksek başarımla elde edildiği çalışmada rapor edilmiş, uzman patoloğların teşhislerinde kolaylaştırıcı bir araç olabileceğine değinilmiştir.

Literatürdeki diğer bir çalışmada ise hücre çekirdeğinin morfolojik özelliklerinin serviks kanserinin teşhisine yönelik olarak matematiksel teknikler ile nasıl yorumlanabileceği üzerinde detaylı bir şekilde durulmuştur [28].

Daha önce de bahsedildiği gibi, serviks kanserinin teşhisine yönelik çalışmaların bir kolunu da yapay zeka yaklaşımları oluşturmaktadır. Bu çalışmalara örnek olabilecek bir yaklaşım [29]'da sunulmuştur. Çalışmada 3 katmanlı 6x6x1 yapısındaki bir çok katmanlı yapay sinir ağı [47] ve bir olasılıksal sinir ağı [48, 49] kullanılmış, bu ağların başarımları birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada ağ yapılarının başarımları ayrıca bir k-en yakın komşu algoritmasının [50] başarımları ile de kıyaslanmıştır. Bu çalışma ile de jinekologlara yardımcı bir araç geliştirmek amaçlanmıştır.

Yapay sinir ağları kullanılarak kanser verilerinin zeki bir sınıflandırıcı sistem ile sınıflandırılmasına yönelik bir diğer yapay sinir ağı tabanlı çalışma [30]'da sunulmuştur. Bu çalışmada kullanılan yapay sinir ağı türü radyal taban fonksiyonu ağı [47] olup, ağın eğitiminde k-ortalama gruplandırma [43] ve en küçük kareler [51, 52] yöntemleri bir arada kullanılmıştır. Serviks kanseri verilerinin yanı sıra çalışmada göğüs kanseri verileri de kullanılmıştır. Çalışmada serviks kanseri, normal, LSIL ve HSIL (bu aşamalara Yöntem kısmında değinilmiştir) şeklinde 3 aşama ile evrelenmektedir. Çalışmada gerçekleştirilen sistem, doğruluk, hassasiyet, özelleşmişlik, yanlış-negatif ve yanlış-pozitif kriterlerine göre test edilmiş, başarımın makul seviyelerde olduğu belirtilmiştir.

Serviks kanseri hastalarına ait verilerin ve hastalıklarına yönelik konulan teşhislerin sunucu/istemci modeli ve Java tabanlı veritabanı teknolojisi sayesinde bir yerel ağ üzerinde paylaşılması ile ilgili bir çalışma [31]'de verilmiştir. Yöntem, evreleme özelliğinin yanında, aynı evrede olan hastaların bulunması ve hastalıklarına benzer teşhisler getirilmiş hastaların veritabanından taranabilmesi gibi ek özellikler de sunmaktadır. Ayrıca, sınıflandırma amacıyla 15x5x1 yapısında 3 katmanlı bir ileri beslemeli yapay sinir ağı çalışmada kullanılmıştır.

Pap smear testlerinin yapay sinir ağları kullanılarak otomatik sınıflandırılmasına yönelik bir çalışma [32]'de verilmektedir. Çalışmada ilk olarak ön işleme tabii tutulan pap smear imgelerinden 10 adet nitelik çıkarılmaktadır. Daha sonra bulanık kurallara dönüştürülmüş olan klasik Bethesda sistemi [11] vasıtasıyla pap smear testlerine normal/anormal kararı

getirilmektedir. Bu çalışmada kullanılan yapay sinir ağı tipi çok katmanlı sigmoidal sinir ağı olup, ağı 10x4x2 tipindedir. 2 çıkış sayesinde normal/anormal çıktısı elde edilmektedir. Ağı eğitiminde Levenberg-Marquardt eğitim algoritması [53, 54] kullanılmıştır.

Diğer bir çalışmada geriye yayımlı yapay sinir ağları kullanılarak servikal kanser için bir risk sınıflandırma modeli oluşturulmuştur [33]. Çalışmada kullanılan hastalıklı 50 denekte skuamoz hücre karsinom teşhisi konulmuştur. Ayrıca 115 tane sağlıklı denek kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Deneklerin yaş grubu 32-73 arasındadır. Veri bankası 45 kişilik hastalıklı grup, 110 kişilik kontrol grubu olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. Ayrıca test için 5'er tane hastalıklı ve sağlam hasta kullanılmıştır. Yapay sinir ağlarına verilen giriş verileri 5 kategoriye ayrılmaktadır: HPV enfeksiyon durumu, hastanın eğitim durumu, eşlerinin eğitim durumları, ilk doğum yaptıkları yaşları ve genetik alt yapı.

Servikal dokunun fleürösans etkinliğinin inceleme altına alındığı spektroskopik tabanlı bir çalışma [34]'de sunulmaktadır. Çalışmada vurgulanan bulgulardan birisi, hastadaki serviks kanseri riski arttıkça, fleürösans etkinliğinin de ters orantılı bir şekilde azaldığıdır. Bu çalışma ile normal, LGSIL, HGSIL gibi evrelemeler yapılabilmektedir.

Kolposkopik imgeler üzerinde optik incelemelerin gerçekleştirildiği bir çalışma [35]'de verilmektedir. Çalışma ile bir çoklu spektral görüntüleme sistemi geliştirilmiştir. Çalışmadaki ilgi çekici bir yön, yazarın ışık-doku etkileşimine yaklaşımıdır. Servikal doku, mukus, epitel ve vasküler pleksus olmak üzere 3 katmanlı bir yapıya sahiptir ve bu her 3 katmanın da ışığı yansıtma özelliği birbirlerinden farklıdır. Çalışmada çözümü sağlanan problemlerden birisi farklı spektral bantlardaki ışımalarının kontrol altına alınması vasıtasıyla engellenebilen rasgele saçılmadır.

Pap smear testlerinde görülen yüksek oranlı yanlış-negatif sonuçlar ve kolposkopinin yetersizliklerinin giderilebilmesi için fourier-transformu kızılötesi (FTIR) spektroskopisi yöntemi kullanılmaktadır [36]. FTIR verisi işleyen destek vektör makineleri (SVM) kullanılarak pap smear testi geliştirilmiştir. Normal servikal hücrelerin kızılötesi spektrumu ile displazi, premalignant ve kanser durumlarının gözlemlendiği servikal hücrelerin kızılötesi spektrumları farklılıklar arz etmektedir. Bu farklılıkların belirlenebilmesi amacıyla da destek vektör makinelerinden yararlanılmaktadır.

Servikal kanserin erken teşhisi için fleürösan nanokristaller de kullanılmıştır [37]. Biyomedikal görüntülemede kuantum noktaları organik fleürösan alternatif oluşturmaktadır. Kontrol edilebilir emisyonlarına karşın sınırsız yayılım göstermeleri, kimyasal yada metabolik etkilere karşı daha dayanıklı olmaları gibi avantajları bulunmaktadır.

Elde edilen literatürden yapay sinir ağlarının serviks kanserinin sınıflandırılmasında kullanıldığı görülmektedir. Ancak, gürültü ve/veya belirsizliğin mevcut olduğu durumlarda yapay sinir ağları genellikle makul bir başarımla gösterememektedir [55]. Oysa yapay sinir ağlarının örneklerden öğrenebilme ve bulanık mantığın belirsizliği modelleyebilme özelliklerini bir araya getiren bulanık sinir ağları, gürültü ve belirsizliğe karşı başarımları çok daha yüksek olan sistemlerdir [56-59]. Elde edilen literatürde, bulanık sinir ağlarının ve yapay sinir ağlarının bütünler şekilde birarada kullanıldığı serviks kanserine yönelik bir çalışmaya ve/veya ürüne gerek ulusal gerekse uluslararası platformlarda rastlanmamıştır.

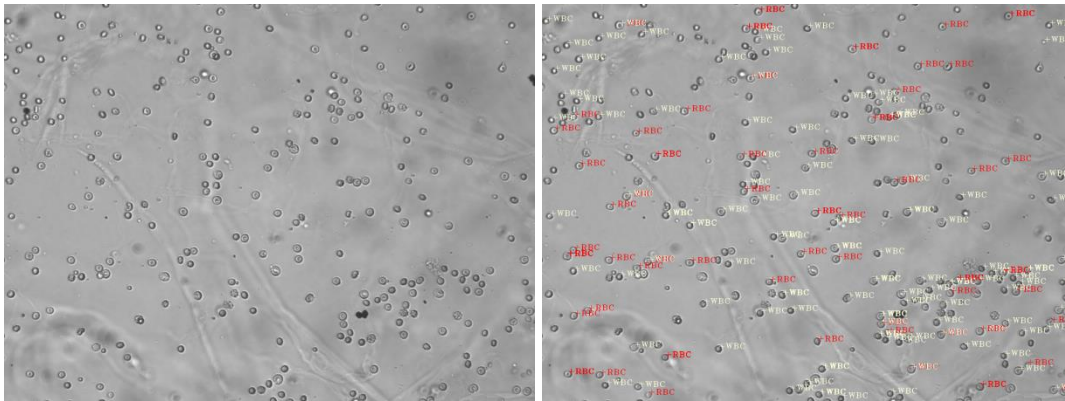
2. SONUÇLAR:

Oluşturulan görüntü işleme teknikleri kanser hastalığı gibi derecelendirilmesi insan hayatı açısından kritik öneme sahip bir konuda maalesef yeterli başarıma ulaşmamıştır. Ancak bu noktada elde edilen görüntü işleme tecrübesi ile hastalıkların teşhisinde önemli bir yere sahip olan mikroskobik idrar analizi başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmiştir.

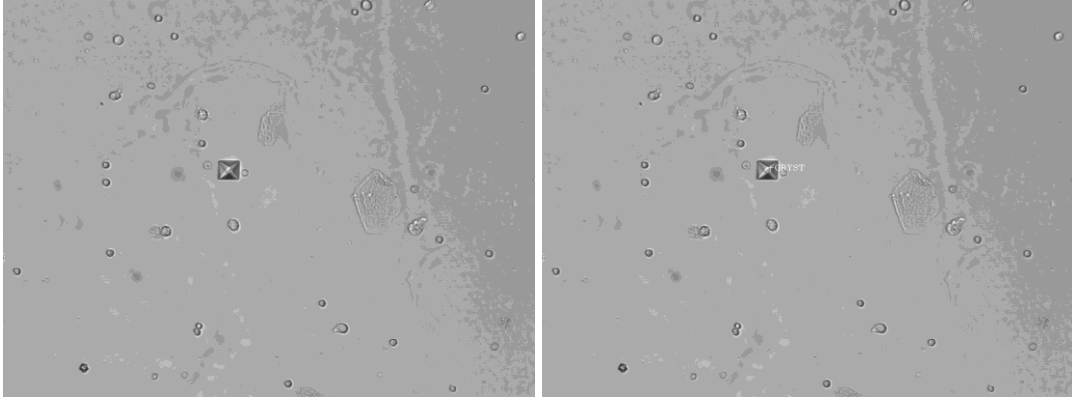
Tam idrar analizi fiziksel, kimyasal ve mikroskobik olmak üzere üç farklı analiz yönteminin birleşimiyle gerçekleştirilir. Bu üç yöntem, önceleri uzman personel tarafından klasik yöntemler kullanılarak göz ve mikroskop yardımıyla gerçekleştirilirken, günümüzde uzman personele yardımcı cihaz ve sistemler ile yapılmaktadır. Bunlardan fiziksel ve kimyasal analizi gerçekleştiren cihaz ve sistemler uygun maliyetleri sebebiyle ülkemiz sağlık kuruluşlarında yaygın bir şekilde kullanılırken, mikroskobik analizör sistemleri ise tamamının yurt dışı kaynaklı ve yüksek maliyetli olmaları sebebiyle belirli merkezlerde kullanılabilmektedirler. Diğer taraftan, konvansiyonel mikroskobik analiz süreçlerinin uzun oluşu, uzman personelin yetkinliği, çalışma ortamının şartları, kişisel ve psikolojik faktörler vb. gibi etkenler mikroskobik analizin uygulanmasındaki dezavantajları oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalar neticesinde öncelikle idrar örneğinde karşılaşılabilecek partiküllere ait tanıtıcı niteliklerin elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda idrar numunelerinden elde edilen görüntülerde beyaz ve kırmızı kan hücrelerini diğer idrar parametrelerinden ayırıcı yapısal nitelikler olarak dairesel biçimde olmaları, çaplarının 6-8 μ m'ye denk gelecek sayıda pikselden oluşması, en/boy oranının 0.8 ve 1.3 aralığında olması ve alansal büyüklükleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca beyaz ve kırmızı kan hücrelerini birbirinden ayırıcı nitelik olarak ise merkez ve civar piksellerinin renk yoğunluklarının kırmızı kan hücresinde koyu, beyaz kan hücresinde ise daha parlak olması olarak tespit edilmiştir. Epitel hücrelerini ayırıcı nitelikler olarak çeperi çevreleyen düzensiz poligondaki kenar sayısının 5-15 arası olması ve alansal büyüklükleri olarak belirlenmiştir. Kristal yapılarını (oxalate ve phosphate) diğer yapılardan ayırıcı nitelikler olarak köşeli olmaları, köşe açılarının 80~90° aralığında olması, en/boy oranları ve alansal büyüklük olarak tespit edilmiştir. Silender yapıları diğer parametrelerden ayırıcı nitelikler olarak ise en/boy oranları ve renk yoğunlukları olarak belirlenmiştir.

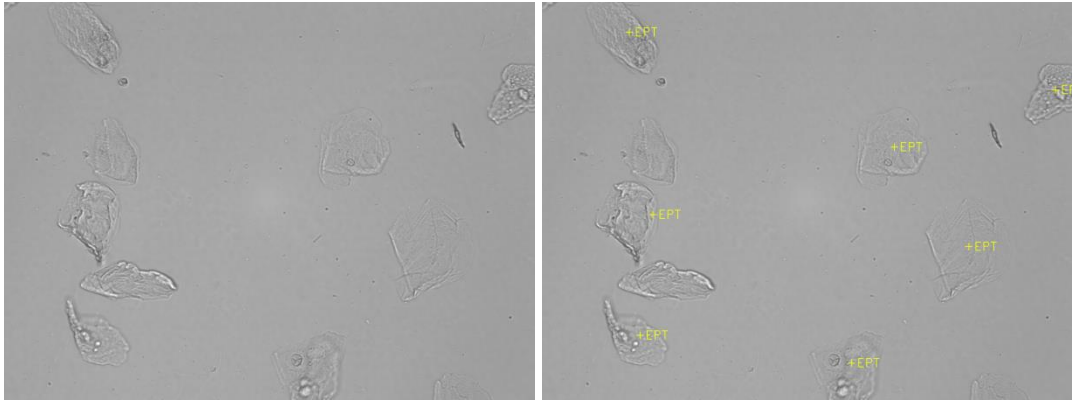
Daha sonra ise idrar örneğinde karşılaşılabilecek partiküllerin tespit edilmesine yönelik görüntü işleme tekniklerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Partiküllerin tespitine yönelik gerçekleştirilen görüntü işleme çalışmaları sonucu aşağıdaki çıktılar Şekil 1-Şekil 6'da verilmiştir:



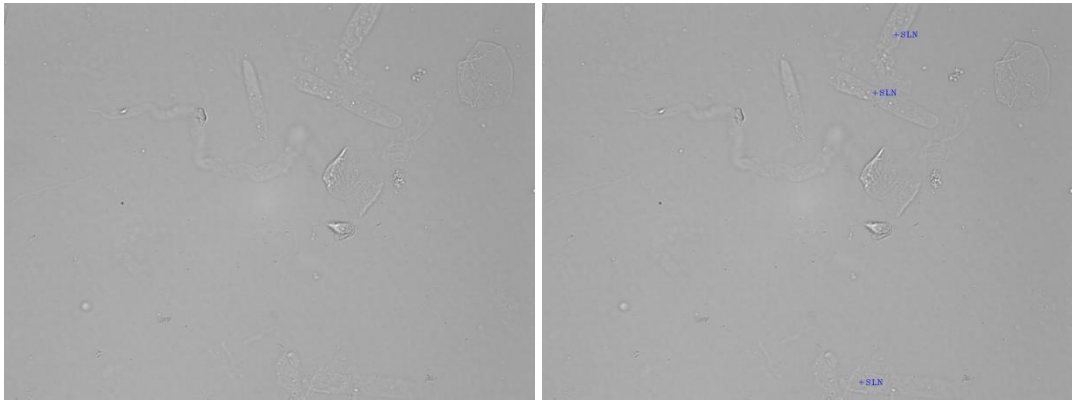
Şekil 1. Beyaz ve kırmızı kan hücrelerinin tespiti



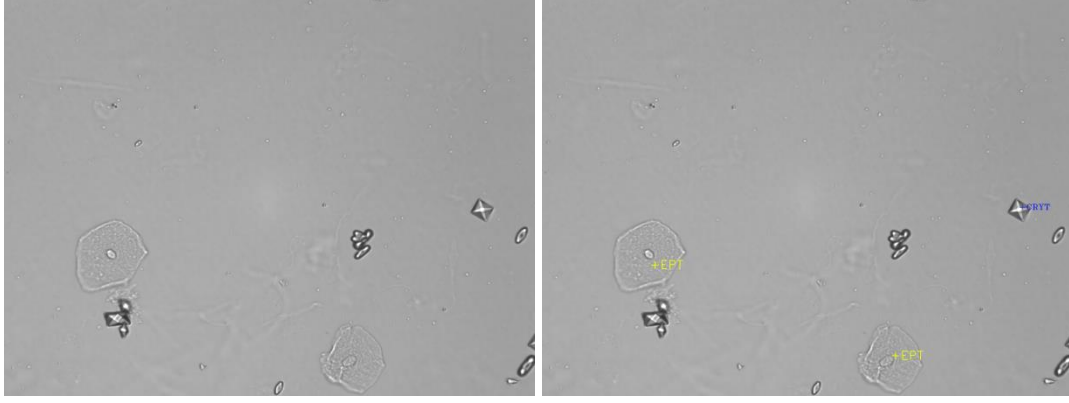
Şekil 2. Kristal yapının tespiti



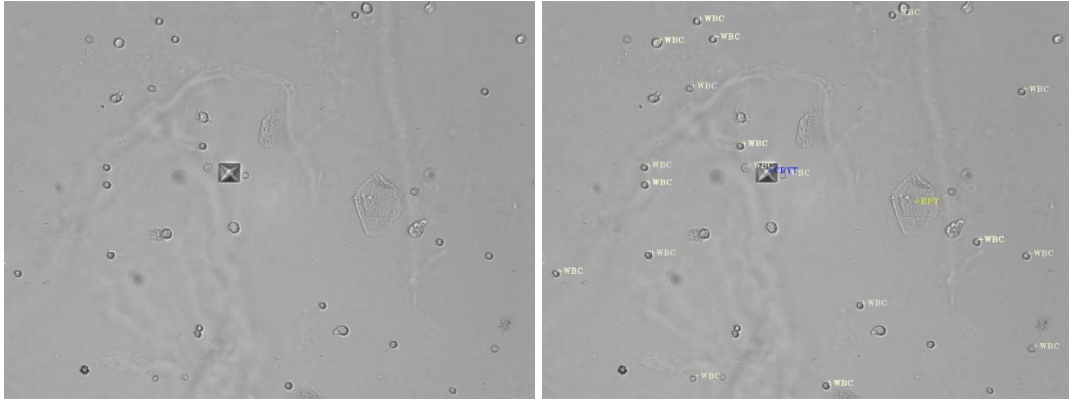
Şekil 3. Epitel hücrelerinin tespiti



Şekil 4. Silender hücrelerinin tespiti



Şekil 5. Epitel + kristal hücrelerinin tespiti



Şekil 6. Epitel + kristal + beyaz kan hücrelerinin tespiti

KAYNAKLAR:

1. E.L. Franco, N.F. Schlecht and D. Saslow, The epidemiology of cervical cancer, *Cancer J*, vol. 9, pp. 348-359, 2003.
2. R.A. Smith, V. Cokkinides, and H.J. Eyre, American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, *Cancer J Clin*, vol. 55, pp. 31-44, 2005.
3. M. Follen and R. Richards-Kortum, Emerging Technologies and Cervical Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 5, pp. 363-365, 2000.
4. C.J. McDonald, *Cancer Statistics, 1999*, CA-Cancer Journal for Clinicians, vol. 49, 1999.
5. G.F. Sawaya and D.A. Grimes, New technologies in cervical cytology screening: a word of caution, *Obstet Gynecol*, vol. 94, pp. 307-310, 1999.
6. B.M. Schroeder, ACS updates guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer, *American Family Physician*, vol. 67, no. 9, pp. 2011-2016, 2003.
7. G.F. Sawaya, et al., Current approaches to cervical-cancer screening, *New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 21, pp. 1603-1607, 2001.
8. G.M. Kuzey, *Temel Patoloji*, Güneş Kitabevi, 2007.
9. W.A. van Niekerk, C.J. Dunton, R.M. Richart, M. Hilgarth, H. Kato, R.H. Kaufman, L.J. Mango, S. Nozawa, M. Robinowitz, Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial*, *Acta Cytol.* vol. 42, no. 1, pp. 33-49, 1998.
10. R.M. Richart, Screening techniques for cervical neoplasia, *Clin. Obstet Gynecol.*, vol. 10, pp. 748, 1967.
11. D. Solomon, Bethesda 2001: A Revised System for Reporting Pap Test Results Aims to Improve Cervical Cancer Screening, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 2002.
12. E. McGoogan, T.J. Colgan, I. Ramzy, B. Cochand-Priollet, DD. Davey, HK. Grohs, Cell preparation methods and criteria for sample adequacy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial* *Acta Cytol.*; vol. 42, pp. 25-32, 1998.
13. J.M. Du Plessis, A.E. Schaetzing, P.A. Wrantz, M. Louw, Aylesbury and cervitula spatulas: a comparative study to assess the adequacy of cervical smears, *Acta Cytol.*, vol. 45, pp. 675-678, 2001.
14. CIGNA Technical Report, *Cervical Cancer Screening Technologies*, 2006.
15. K.E. Hartmann, S.A. Hall, K. Nanda, J.F. Boggess, D. Zolnoun, Screening for Cervical Cancer, Report for Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, 2002.
16. M. Cenci, C. Nagar, A. Vecchione, PAPNET-assisted primary screening of conventional cervical smears, *Anticancer Res.* 20(5C), pp. 3887-3889, 2000
17. W.J. Meering, H. Doornewaard, M. van Ballegooijen, A. Bos, Y. van der Graaf, J.G. van den Tweel, Y.T. van der Schouw, J.D. Habbema, Cost analysis of PAPNET-assisted vs. conventional Pap smear evaluation in primary screening of cervical smears, *Acta Cytol.*; vol. 45, no. 1, pp. 28-35, 2001.
18. A.D. Brown, A.M. Garber, Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing, *JAMA*, vol 281, no 4, pp. 347-353, 1999
19. T.F. Kardos, The FocalPoint System: FocalPoint Slide Profiler and FocalPoint GS, *Cancer Cytopathology*, pp. 334-339, 2004
20. A.V. Katsuk, Application of wavelet in image analysis, 8th International Symposium on Science and Technology, pp. 140-142, 2004.

21. A.N. Bondarenko, A.V. Katsuk, and N.S. Katsuk, Extracting feature vectors of biomedical images, Proceedings of the 9th Russian-Korean International Symposium on Science and Technology KORUS 2005, pp. 579-583, 2005.
22. Y. Liu; T. Zhao; J. Zhang, Learning multispectral texture features for cervical cancer detection, IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, pp. 169-172, 2002.
23. V. Van Raad, Design of Gabor wavelets for analysis of texture features in cervical images, Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, vol. 1, pp. 806-809, 2003.
24. B.L. Luck, A.C. Bovik, R.R. Richards-Kortum, Segmenting cervical epithelial nuclei from confocal images Gaussian Markov random fields, Proceedings of International Conference on Image Processing ICIP 2003, vol. 2, pp. 1069-1072, 2003.
25. H.G. Acosta-Mesa, B. Zitova, H.V. Rios-Figueroa, N. Cruz-Ramirez, A. Marin-Hernandez, R. Hernandez-Jimenez, B.E. Cocotle-Ronzon, and E. Hernandez-Galicia, Cervical cancer detection using colposcopic images: a temporal approach, Sixth Mexican International Conference on Computer Science ENC 2005, pp. 158-164, 2005.
26. N.A.M. Isa, Automated Edge Detection Technique for Pap Smear Images Using Moving K-Means Clustering and Modified Seed Based Region Growing Algorithm, International Journal of The Computer, the Internet and Management vol. 13, no.3, pp. 45-59, 2005.
27. M.E. Plissiti, A. Charchanti, O. Krikoni and D.I. Fotiadis, Automated segmentation of cell nuclei in PAP smear images, IEEE International Special Topic Conference on Information Technology in Biomedicine ITAB 2006, 2006.
28. J. Jantzen, G. Dounias, Analysis of Pap-smear Image Data, Proceedings of the Nature-Inspired Smart Information Systems 2nd Annual Symposium, NISIS, 2006.
29. I. Claude, R. Winzenrieth, P. Pouletaut, J.-C. Boulanger, Contour features for colposcopic image classification by artificial neural networks, Proceedings of 16th International Conference on Pattern Recognition, vol. 1, pp. 771-774, 2002.
30. N.A.M. Isa, N.H.A. Hamid, H.A.M. Sakim, M.Y. Mashor and K.Z. Zamli, Intelligent classification system for cancer data based on artificial neural network, 2004 IEEE Conference on Cybernetics and Intelligent Systems, vol. 1, pp. 196- 201, 2004.
31. P. Phinjaroenphan, S. Bevinakoppa, Automated prognostic tool for cervical cancer patient database, Proceedings of International Conference on Intelligent Sensing and Information Processing, pp. 63-66, 2004.
32. Z. Li; K. Najarian, Automated classification of Pap smear tests using neural networks, International Joint Conference on Neural Networks IJCNN 2001, vol. 4, pp. 2899-2901, 2001.
33. X. Qiu, N. Tao, Y. Tan, and X. Wu, Constructing of the risk classification model of cervical cancer by artificial neural network, Expert Systems with Applications, vol. 32, pp. 1094-1099, 2007.
34. E.V. Trujillo, D. Sandison, N. Ramanujam, M. Follen-Mitchell, S. Cantor and R. Richards-Kortum, Development of a cost-effective optical system for detection of cervical pre-cancer, Proceedings of the 18th Engineering in Medicine and Biology Society, vol. 1, pp. 191-193, 1996.
35. C. Balas, A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 48, no. 1, pp. 96-104, 2001.
36. E. Njoroge, S.R. Alty, M.R. Gani, and M. Alkatib, Classification of Cervical Cancer Cells using FTIR Data, Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, pp. 5338-5341, 2006
37. D.L. Nida, M.S. Rahman, K.D. Carlson, R. Richards-Kortum, and M. Follen, Fluorescent nanocrystals for use in early cervical cancer detection, Gynecologic Oncology, vol. 99, pp. S89 – S94, 2005.

38. D. Gabor, Theory of communication, J. Inst. Elect. Eng., vol. 93, no. 26, pp. 429-459, 1946.
39. N. Otsu, A Threshold Selection Method from Gray-Scale Histogram, IEEE Trans. Systems, Man, and Cybernetics, vol. 8, pp. 62-66, 1978.
40. G.R. Cross, A. K. Jain, Markov Random Field Texture Models, IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. PAMI-5, no. 1, pp. 25-39, 1983.
41. F. Nir, G. Dan, and G. Moises, Bayesian Network Classifiers, Machine Learning, vol. 29: pp. 131-163, 1997.
42. R.O. Duda, P.R. Hart, and D.G. Stork, Pattern Classification. Wiley Interscience, 2001.
43. J.T. Tou, R.C. Gonzalez, Pattern Recognition Principles. Reading, MA: Addison-Wesley, 1974.
44. R. Adams and L. Bischof, Seeded region growing, IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell., vol. 16, no. 6, pp. 641-647, 1994.
45. S.A. Hojjatoleslami and J. Kittler, Region growing: A new approach, IEEE Trans. Image Processing, vol. 7, pp. 1079-1084, 1998.
46. M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos, Snakes: Active contour models, International Journal of Computer Vision, vol. 1, 321-331, 1987.
47. S. Haykin, Neural Networks: A Comprehensive Foundation, Prentice Hall PTR, Upper Saddle River, NJ, 1994.
48. D.F. Specht, Probabilistic neural network, Neural Netw., vol. 3, no. 1, pp. 109-118, 1990.
49. P.D. Wasserman, Advanced Methods in Neural Computing, New York: Van Nostrand Reinhold, pp. 35-55, 1993.
50. R.P.W. Duin, Nearest neighbor interpolation for error estimation and classifier optimization, in Proc. 8th Scandinavian Conf. Image Anal.. pp. 5-6, Tromso, Norway, 1993.
51. F. Ling, Givens Rotation Based on Least Squares Lattice and Related Algorithms, IEEE Trans. on Signal Processing, vol. 39, pp. 1541-1551, 1991.
52. S. Chen, S.A. Billings and P.M. Grant, Recursive Hybrid Algorithm for Non-Linear System Identification Using Radial Basis Function Networks, Int. J. of Control, vol. 55, pp. 1051-1070, 1992.
53. V.R. Vemuri, Artificial Neural Networks, Concepts and Control Applications, IEEE Computer Soc. Pr., Los Alamos, California, 1992.
54. C. Christodoulou, M. Georgiopoulos, Applications of Neural Networks in Electromagnetics, Artech House, Norwood, 2001.
55. J.S.R. Jang, C.T. Sun, E. Mizutani, Neuro-fuzzy and soft computing, Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall International Inc., 1997.
56. M. E. Yuksel and A. Basturk, Efficient removal of impulse noise from highly corrupted digital images by a simple neuro-fuzzy operator, International Journal of Electronics and Communications, vol. 57, no. 3, pp. 214-219, 2003.
57. M. E. Yuksel, A. Basturk and E. Besdok, Detail-preserving restoration of impulse noise corrupted images by a switching median filter guided by a simple neuro-fuzzy network, EURASIP Journal on Applied Signal Processing, vol. 2004, no. 16, pp. 2451-2461, 2004.
58. M. E. Yuksel and A. Basturk, A simple generalized neuro-fuzzy operator for efficient removal of impulse noise from highly corrupted digital images, International Journal of Electronics and Communications, vol. 59, no. 1, pp. 1-7, 2005.
59. M. E. Yuksel and A. Basturk, Efficient Distortion Reduction of Mixed Noise Filters by Neuro-fuzzy Processing, Lecture Notes in Artificial Intelligence LNAI 4252, pp. 331-339, 2006.