

Dijital Patoloji ve Yapay Zekâ: Gelişimi, Uygulama Örnekleri ve Gelecek Yönelimler

Nurullah Çalık^{1,3}, Muhammet Taha Gökcan², Yasemin Topuz^{1,2}, Songül Varlı²

¹ Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, Türkiye Sağlık Veri Araştırmaları ve Yapay Zekâ Uygulamaları Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Yıldız Teknik Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Çalık N, Gökcan MT, Topuz Y, Varlı S. Dijital patoloji ve yapay zekâ: Gelişimi, uygulama örnekleri ve gelecek yönelimler. TÜSEB 2024;7(3):135-148.

Öz

Dijital patoloji ve yapay zekâ, patoloji alanında devrim niteliğinde değişikliklere önayak olan yenilikçi teknolojilerdir. Dijital patolojinin gelişimi, mikroskopik görüntülerin yüksek çözünürlüklü dijital formatta taranması ve arşivlenmesi ile başlamış, yapay zekâ entegrasyonu ile daha ileri bir boyuta taşınmıştır. Yapay zekâ algoritmaları, büyük veri setlerini hızlı ve doğru bir şekilde analiz ederek hücresel anormallikleri tanımlamada, kanser teşhisinde ve diğer patolojik bulguların otomatik sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Çalışmanın ana motivasyonunu, dijital patolojide yapay zekâ modellerinin tarihsel gelişim, uygulama alanları ve gelecek yönelimleri çerçevesinde ele alınması oluşturmaktadır. Bu bağlamda, dijital patolojinin ortaya çıkışıyla başlayan ve veri-merkezli uygulama araçlarına geçiş sürecine kadar uzanan serüven ele alınmaktadır. Dijital patolojinin tarihsel gelişimi, yapay zekâ destekli uygulama örnekleri ve bu teknolojilerin patolojik tanıya entegrasyonu çalışmada izlenen metodolojiyi açıklamaktadır. Ayrıca bu çerçevede, dijital patoloji ve yapay zekâ kombinasyonunun tanı doğruluğu artırılarak, patolojilerin iş yükünü azaltma ve hasta sonuçlarını iyileştirerek sağlık hizmetlerinde köklü değişiklikler yapma potansiyeli ile birlikte kullanım avantajları ve zorlukları ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Dijital patoloji, yapay zekâ, derin öğrenme

ABSTRACT

Digital Pathology and Artificial Intelligence: Development, Application Examples and Future Tendency

Digital pathology and artificial intelligence are innovative technologies that have led to transformative changes in the field of pathology. The development of digital pathology began with the scanning and archiving of microscopic images in high-resolution digital formats and has progressed to a more advanced level with the integration of artificial intelligence. Artificial intelligence algorithms are employed to rapidly and accurately analyze large datasets, facilitating the identification of cellular abnormalities, cancer diagnosis, and the automated classification of other pathological findings. The primary motivation of this paper is to explore the historical development, application areas, and future directions of artificial intelligence models within the framework of digital pathology. In this context, the paper presents the journey from the inception of digital pathology to the transition towards data-centric application tools. The methodology employed in this study involves a review of the historical development of digital pathology, examples of artificial intelligence-supported applications, and the integration of these technologies into pathological diagnosis. Additionally, this paper discusses the potential of the combination of digital pathology and artificial intelligence to bring about significant changes in healthcare by enhancing diagnostic accuracy, reducing the workload of pathologists, and improving patient outcomes, while also addressing the advantages and challenges associated with their use.

Keywords: Digital pathology, artificial intelligence, deep learning

Sorumlu Yazar

Nurullah Çalık

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı,
Türkiye Sağlık Veri Araştırmaları ve Yapay
Zekâ Uygulamaları Enstitüsü,
İstanbul, Türkiye

e-posta: nurullah.calik@medeniyet.edu.tr

Geliş Tarihi: 12.08.2024

Kabul Tarihi: 30.10.2024

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 30.12.2024

GİRİŞ

Son on yılda dijital patoloji, modern laboratuvarların temel taşı olarak ortaya çıkmış ve histopatoloji alanını temelden dönüştürmüştür. Dijital patoloji, histopatoloji preparat görüntülerini yüksek çözünürlüklü tam slayt görüntülerine [whole slide image (WSI)] dönüştürmek için son teknoloji tarayıcılar kullanılmasını ve daha sonra gelişmiş yapay zekâ [artificial intelligence (AI)] algoritmaları kullanılarak analiz edilmesini içerir. Tam slayt görüntü tarayıcılarının gelişimi, uygun fiyatlı depolama, yüksek ağ hızları, güçlü grafik işlem birimleri ve AI ile derin öğrenme tekniklerindeki ilerlemelerin birleşimi, dijital histopatolojide bilgisayar destekli tanıda devrim yaratmıştır.

Küresel sağlık hizmetleri ortamında artan kanser krizi, patoloğ eksikliği nedeniyle daha da kötüleşmektedir. Kanser erken teşhisinde yaşanan gecikmeler genellikle daha ağır hasta yanıtları ve daha yüksek sağlık hizmeti maliyetleri ile sonuçlanmaktadır (1).

Dijital patoloji, bu zorluklara modern teknolojilerden yararlanarak umut verici bir çözüm sunmaktadır. Dijital patoloji geleneksel patoloji iş akışını daha verimli, doğru, tekrarlanabilir ve ölçeklenebilir süreçlere dönüştürmek için teknolojiye dayanmaktadır. Dijital patoloji, patoloğların doku örneklerinden tanı koymalarına yardımcı olmak için bilgisayar destekli tanı [computer aided diagnosis (CAD)] ve AI kullanır. Yapay zekâ ve WSI tarayıcı teknolojilerindeki ilerleme, objektif ve tutarlı sonuçlar sağlayabilen otonom veya yarı otonom tanı sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Bu sistemler, gözlem-gözlemci arası varyasyonları azaltarak tanı hızını ve doğruluğu artırır. Ayrıca, patoloji verilerinin dijitalleştirilmesi, patoloğların dünya çapındaki uzmanlara danışmasına olanak tanıyarak sorunsuz bilgi paylaşımını ve iş birliğini kolaylaştırır. Dijital patoloji gelişmeye devam ettikçe, kritik sağlık hizmeti ihtiyaçlarını karşılama, hasta sonuçlarını iyileştirme ve patoloji iş akışlarını kolaylaştırma potansiyeline sahip olacak ve tıbbi teşhis alanında önemini artırarak devam edecektir.

Bu çalışmada, dijital patolojinin son otuz yıldaki gelişimi ve AI entegrasyonunun bu alandaki etkileri incelenmektedir. Çalışmanın ana motivasyonunu patolojideki dijitalleşme süreci ile bu sürecin AI ile gelişiminin ele alınması ve birtakım faydalı araçların önerilmesi oluşturmaktadır. Bu çerçeveyi oluşturmak için kronolojik bir tarihsel gelişim takip edildikten sonra AI araçları sunulmakta ve gelecek vizyonuna değinilmektedir. Öne sürülen bu metodu detaylandırmak için dijital patolojide kullanılan cihazlar analiz edilmiş, veri hazırlama yöntemleri, etiketleme ve anonimleştirme adımları irdelenmiştir. Ayrıca, dijital patolojinin tanısal hassasiyet, hız, eğitim ve konsültasyon üzerindeki yararlarının yanı sıra pratik uygulamada karşılaşılan teknik, finansal ve düzenleyici

zorlukları ele alınıp bu zorluklara yönelik çözümler önerilmektedir.

Dijital Patolojinin Gelişimi

Tarihsel süreç

Dijital patoloji yolculuğu, son otuz yılda önemli kilometre taşları ve teknolojik ilerlemelerle başlamıştır. Radyoloji uzun yıllardır dijital hâle gelmiş olsa da patolojinin dijitalleştirilmesi hâlâ emekleme aşamasındadır. Bunun sebepleri arasında tarama teknolojilerindeki zorluklar, yüksek çözünürlük gereksinimleri nedeniyle oluşan büyük veri hacimleri ve bu verilerin AI ile işlenmesi için gerekli olan hesaplama gücünün eksikliği başta gelmektedir. Bu engeller geçmişte, dijital patolojinin yaygınlaşmasını ve etkin kullanımını sınırlamıştır.

Geleneksel patoloji, dokuların mikroskop kullanan uzmanlar tarafından elle incelenmesini içermektedir. Bu yoğun emek gerektiren süreç, kameraları mikroskoplara entegre eden WSI tarayıcılar sayesinde önemli ölçüde geliştirilmiş ve geleneksel yöntemler geride bırakılmıştır. Tam slayt görüntüler genelde çok yüksek çözünürlüklü (örneğin; 73.576 × 195.257 piksel) ve diskte gigabayt (GB) boyutlarında (örneğin; sıkıştırılmamış hâliyle 38 GB) yer kaplayan dijital slayt görüntüleridir. Hematoksilin ve eozin veya çeşitli immünohistokimya (IHC) boyaları ile boyanan bu görüntüler, AI modellerinin ve patoloğların ayrıntılı analizler ve teşhisler yapmasını sağlamaktadır.

Tam slayt görüntüler, geleneksel cam slaytların taraması ve dijitalleştirilmesi ile elde edilir. Bacus Araştırma Laboratuvarı tarafından 1994 yılında geliştirilen ilk ticari WSI tarayıcı, dijital patoloji alanında önemli bir dönüm noktasıdır. Bu ilk WSI tarayıcısı, tek bir preparatı 24 saatte tarayabilmiş ve bu işlemi 300.000 dolar gibi yüksek bir maliyetle gerçekleştirebilmiştir. Tarama teknolojisindeki hızlı ilerleme sayesinde bu işlemler dakikalar içinde tamamlanabilir hâle gelmiş ve maliyetler büyük ölçüde azalmıştır. İki binli yıllardan itibaren aynı anda birçok görüntü alabilen birden fazla lens, sensör ve kamera ile donatılmış tarayıcılar geliştirilmiştir. Bu gelişmeler, WSI'lerin işleme kapasitelerini artırarak klinik kullanım için uygun hâle gelmesini sağlamıştır (2).

Uydu görüntülerinde kullanılan metodolojilerden ilham alınarak 1997 yılında Saltz grubu tarafından geliştirilen sanal mikroskop yazılım sistemi, WSI teknolojilerinde devrim niteliğinde bir yenilik olmuştur. Sanal mikroskoplar, uzamsal indeksleme mekanizmalarını kullanarak büyük miktarda verinin sorgulanmasını ve işlenmesini mümkün kılıp WSI tarayıcılarının etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Sistem, farklı çözünürlüklerde veri alabilen bir piramit yapısı içinde veriyi önbelleğe alma ve eş zamanlı sorgulama, gelişmiş veri sıkıştırma yöntemleri ve farklı kullanıcılar için internet ağları üzerinden hizmet sunma gibi özellikler sunmaktadır (3).



Şekil 1. Patolojik tanı süreci iş akışı.

Tablo 1. Patolojide dijital görüntünün elde edilmesi için gerekli adımlar

Adımlar	Açıklama
Numune Toplama	Hastadan alınan doku örnekleri, genellikle biyopsi veya cerrahi işlemlerden elde edilir. Bu numuneler, patolojik inceleme için laboratuvara gönderilmeden önce uygun şekilde etiketlenir ve saklanır.
Doku İşleme	Toplanan doku örnekleri, formalin gibi bir fiksatif ile sabitlenir. Bu işlem, doku hücrelerinin kimyasal değişikliklere karşı korunmasını sağlar. Sonrasında doku, dehidratasyon işlemi (alkol geçişleri ile suyun uzaklaştırılması) ve ardından parafinle infiltrasyon (doku örneğinin parafinle kaplanarak sertleştirilmesi) süreçlerinden geçer. Bu işlemler, doku kesitlerinin düzgün ve kesilebilir olmasını sağlar.
Kesim	Parafin bloklarından çok ince doku kesitleri (genellikle 3-5 mikron kalınlığında) mikrotom adlı bir cihaz kullanılarak kesilir.
Doku Boyama	Kesilen doku kesitleri, genellikle Hematoksilen ve Eozin (H&E) gibi boyalarla işlenir. H&E boyası, hücre yapısını ve dokusal detayları ayırt etmeye yardımcı olur.
Kapsülleme	Boyanmış doku kesitleri, iki cam blok arasına alınır. Bu işlem, doku örneklerinin korunmasını ve mikroskop altında net bir görüntü elde edilmesini sağlar.
Dijitalleştirme	Cam arasına alınmış doku kesitleri, dijital patoloji tarayıcıları kullanılarak yüksek çözünürlükte dijital görüntüler hâline getirilir. Tarayıcılar, tüm doku kesitini tarayarak dijital formatta detaylı görüntüler üretir.
Görüntü İşleme	Dijitalleştirilmiş görüntüler, kontrast ayarı, renk düzeltmeleri ve kırpma gibi işlemlerle analiz için uygun hâle getirilir.
Depolama ve Yönetim	Dijital görüntüler, veri tabanlarına veya bulut tabanlı sistemlerde saklanır. Bu süreç, görüntülerin güvenliğini ve erişilebilirliğini sağlar. Ayrıca, verilerin düzenlenmesi ve yönetilmesi, hastalıkların takibi ve karşılaştırılması için önemlidir.
Analiz ve Raporlama	Dijital görüntüler, patoloji uzmanları tarafından incelenir. Yapay zekâ ve diğer analiz araçları kullanılarak hastalıkların teşhisi ve değerlendirilmesi yapılır.

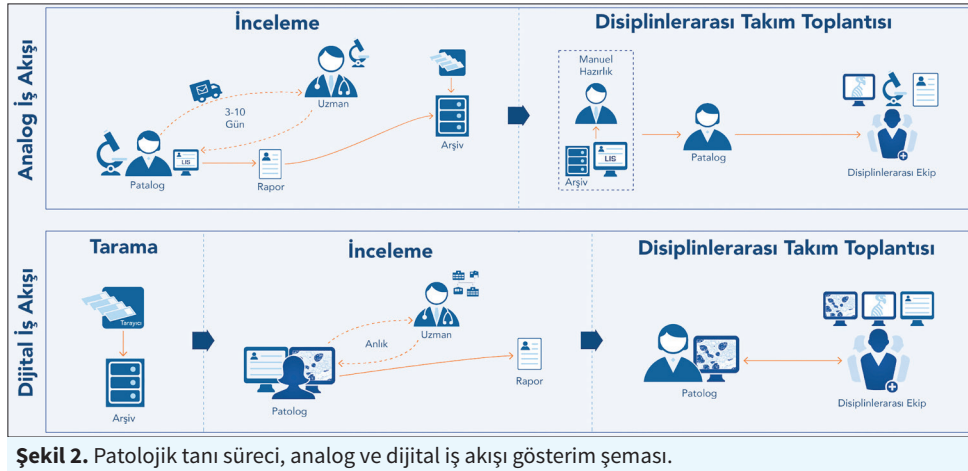
Günümüzde çeşitli şirketler, gelişmiş WSI tarayıcıları ve bunlara karşılık gelen WSI formatları geliştirmiştir. OpenSlide ve Pyvips gibi açık kaynaklı kütüphaneler bu formatlarla çalışabilmektedir. Sonuç olarak, bazı klinikler geleneksel mikroskoplara kıyasla slayt tarama teknolojisinin avantajlarından yararlanarak dijital patolojiye tamamen geçiş yapmıştır. Bununla birlikte, dijital patolojinin yaygın olarak benimsenmesi teknik, finansal ve yasal zorluklarla karşılaşmıştır (2).

2017 yılında, Philips IntelliSite Pathology Solution, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmış ilk WSI sistemi olmuştur (4). Ardından, 2019 yılında Aperio AT2 DX sistemi, 2022 yılında NanoZoomer S360MD sistemi ve 2024 yılında Roche Digital Pathology'nin VENTANA DP 200 sistemi FDA onayını alan diğer patoloji sistem ve tarayıcıları olmuşlardır (5-7).

Doku örneklerinden dijital görüntülerin elde edilmesi

Sağlıkta dijitalleşme süreci, modern tıbbın birçok alanında olduğu gibi patoloji alanında da önemli ilerlemeler sağlamaktadır. Dijitalleşme, patolojide özellikle teşhis ve tedavi süreçlerini hızlandırmak, doğruluğu artırmak ve hasta bakımını iyileştirmek amacıyla kullanılır. Ham bir dokunun alınıp dijital hâle getirilmesi için belli adımların uygulanması gerekir (Tablo 1). Uygulanacak olan bu adımlar, patoloji görüntülerinin AI ve görüntü işleme gibi teknikler bağlamında ele alınması için gerekli olan süreçleri ifade etmektedir. Şekil 1'de dijitalleşme sürecindeki iş akışı görülmektedir.

Dijital tarayıcılar ve görüntüleyiciler ise bu ekosistemin en önemli aktörleri arasında yer almaktadır. Patolojide dijital tarayıcılar, teşhis süreçlerinde devrim niteliğinde bir değişim



Şekil 2. Patolojik tanı süreci, analog ve dijital iş akışı gösterim şeması.

ortaya koymaktadır. Bu tarayıcılar, biyopsi ve cerrahi örneklerden alınan dokuların yüksek çözünürlüklü dijital görüntülerini oluşturarak patoloji uzmanlarının mikroskop yerine bilgisayar ekranlarında inceleme yapmalarını sağlamaktadır. Dijital tarayıcılar, görüntülerin hassasiyetini ve doğruluğunu artırırken, aynı zamanda hızlı ve verimli bir şekilde büyük hacimli örneklerin analiz edilmesine olanak tanımaktadır. Otomatik odaklama, renk kalibrasyonu ve çoklu slayt tarama kapasitesi gibi özellikler, her bir dokunun en net ve doğru şekilde görüntülenmesini sağlamaktadır. Ayrıca, dijital tarayıcılar sayesinde elde edilen görüntüler, uzaktan paylaşılabılır ve ikinci görüş için kolayca gönderilebilir, bu da küresel iş birliklerini ve hızlı teşhis süreçlerini mümkün kılmaktadır. Bulut tabanlı depolama ve AI destekli analiz yazılımları ile entegre edilebilen bu tarayıcılar, patoloji laboratuvarlarının verimliliğini arttırmakta ve hasta bakım kalitesini yükseltmektedir. Şekil 2’de analog ve dijital iş akışlarının farklılıkları gösterilmiştir (8).

Tarayıcılar

Dijital tarayıcılar cam slaytlar içinde gelen dokuyu sayısallaştırır ve bunu farklı odaklama mercekleri kullanarak yaparlar. En sık kullanılan optik büyütme seçenekleri 10x, 20x ve 40x olarak sıralanabilir. 40x seviye bir yakınlaştırmada 0.25 µm/piksel çözünürlüğüne ulaşılmaktadır. Piyasada farklı özelliklerde birçok tarayıcı mevcuttur.

Aperio AT2: Leica Biosystems tarafından üretilen ileri seviye bir dijital tarayıcıdır ve patoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tarayıcı, 20x ve 40x büyütme seçenekleri sunmaktadır. Yüksek kaliteli plan-apochromat optikler kullanarak renk doğruluğunu ve görüntü netliğini artırmaktadır. 15 x 15 mm boyutundaki bir bölgeyi 40x büyütmede iki dakika içinde tarayabilir ve 400 slayt kapasitesine sahiptir.

NanoZoomer S360: Hamamatsu tarafından üretilen gelişmiş ve 360 adet slaytı otomatik olarak tarayabilme kapasitesine sahip bir dijital patoloji tarayıcısıdır. Tarayıcının, 20x ve 40x büyütme seçenekleri yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesini sağlar. Özel odaklama sistemi ile her slayt için net ve keskin görüntüler sunar. Ayrıca, çoklu floresan görüntüleme yetenekleri sayesinde çeşitli histolojik ve immünohistokimyasal boyamaları aynı anda analiz edebilmektedir.

Philips IntelliSite Pathology Solution: Philips tarafından geliştirilen bir sistemdir. Dijital patolojide teşhis süreçlerini dijitalleştirerek verimliliği ve doğruluğu artırmayı hedeflemektedir. Bu sistem, yüksek çözünürlüklü dijital tarayıcılar ve güçlü yazılımlar kullanarak, dokuların dijital görüntülerini hızlı ve güvenilir bir şekilde elde etmektedir. Üç yüz slayta kadar otomatik tarama kapasitesine sahip olan sistem, 15 x 15 mm boyutundaki bir alanı 40x büyütmede tarayarak yüksek detaylı görüntüler sunabilmektedir. Sistemin dinamik odaklama ve renk kalibrasyonu özellikleri, her bir slayt için en net ve doğru görüntülerin elde edilmesini sağlamaktadır. Philips IntelliSite’in bulut tabanlı platformu, taranan görüntülerin güvenli bir şekilde depolanmasını ve kolayca paylaşılmasını mümkün kılmaktadır.

Bu tarayıcıların haricinde “MoticEasyScan”, “Olympus Life Science”, “Optrascan” ve “Huron TissueScope” gibi daha birçok tarayıcı da dijital patoloji alanında önemli bir rol oynamaktadır. MoticEasyScan, kompakt ve kullanıcı dostu tasarımıyla küçük ve orta ölçekli laboratuvarlar için ideal bir seçenek sunarken, Olympus Life Science tarayıcıları, yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve hassas odaklama özellikleriyle dikkat çekmektedir. Optrascan, uygun maliyetli çözümleri ve yüksek verimlilik sunan tarama teknolojisiyle öne çıkarken, Huron TissueScope, geniş formatlı tarama kapasitesi ve çoklu görüntüleme modları ile büyük laboratuvarların ihti-

yaçlarına cevap vermektedir. Bu çeşitlilik, farklı laboratuvar gereksinimlerine ve bütçelere uygun tarayıcı seçenekleri sunarak dijital patoloji süreçlerini daha erişilebilir ve etkili hâle getirmektedir. Şekil 3'te tarayıcılara sahip dijitalleştirilmiş bir laboratuvar görselleştirilmiştir.

Dijital tarayıcıların sağladığı en önemli faydalardan biri de patolojide AI modellerinin etkin kullanımına olanak tanımasıdır. Geleneksel mikroskopik incelemelerin yerini alan dijital tarayıcılar, mikroskopik görüntüleri yüksek çözünürlüklü dijital formatta tarayarak AI algoritmalarının bu verileri analiz etmesini sağlar. Bu sayede, AI modelleri hücresel yapıları ve anormallikleri tanımlayabilir, kanser hücrelerini saptayabilir ve diğer patolojik bulguları otomatik olarak sınıflandırır.

Dijital Patolojinin Yapay Zekâ Entegrasyonu

Veri hazırlama, etiketleme ve anonimleştirme

Güvenilir AI modelleri geliştirmek için verilerin hazırlanması, etiketlenmesi ve anonimleştirilmesi bu dönüşümün merkezinde yer alan en önemli unsurlardır. Dijital patolojinin AI ile entegre olmasında, veri hazırlama, etiketleme ve anonimleştirme süreçleri kritik bir rol oynar. Veri hazırlama aşamasında, preparat örneklerinden elde edilen dijital görüntüler, yapay zekâ algoritmaları tarafından analiz edilebilirlik adına optimize edilmekte ve standart hâle getirilmektedir. Etiketleme sürecinde, uzman patoloğlar tarafından görüntülerdeki önemli yapılar ve anormallikler belirlenip işaretlenmektedir. Anonimleştirme ise, hasta mahremiyetini korumak için görüntülerden kişisel bilgilerin kaldırılması işlemidir. Bu süreçler, dijital patolojinin yapay zekâ destekli tanı ve analizlerde güvenilir, etkili ve etik bir şekilde kullanılmasını sağlar.

Veri hazırlanma süreci

Veri hazırlama süreci, patoloji laboratuvarı iş akışında elde edilen preparatların özel tarayıcılar kullanılarak yüksek çözünürlüklü WSI oluşturulması ile başlar. Bu görüntülerin kalitesi, sonraki analizlerin temelini oluşturduğundan ve analizlerinin doğruluğunu etkilediğinden son derece önemlidir (9). Dijital slayt tarayıcılar ile elde edilen görüntülerin kalitesini artırmak ve AI modellerinde kullanıma uygun hâle getirmek için yaygın olarak beş temel adım uygulanır:

Normalizasyon: Farklı boyama teknikleri ve tarayıcıların neden olduğu varyasyonları azaltmak adona görüntüler arasında tutarlı renk temsilinin sağlanması için gerçekleştirilen adımdır (10-12).

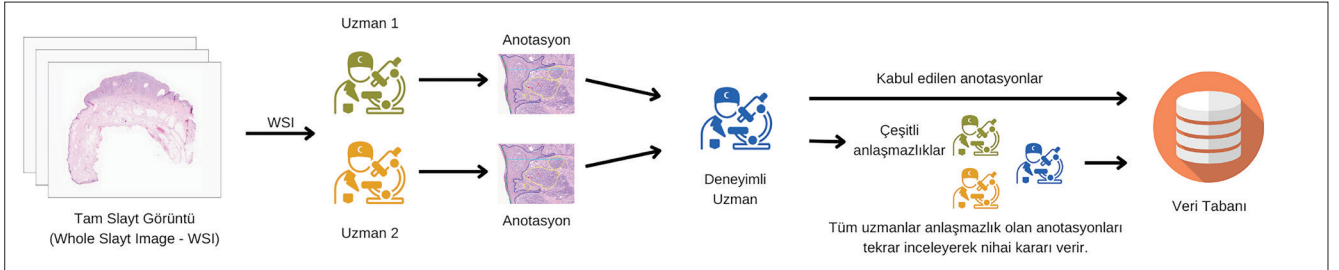
Gürültü azaltma: Analizi etkileyebilecek unsurları ve görüntüde oluşan tarayıcı veya boya kaynaklı gürültüyü gidermek için çeşitli filtrelerin uygulandığı adımdır.

İlgi bölgesi çıkarma: Görüntülerdeki ilgi alanlarının (region of interest) belirlenerek bu alan dışında kalan arka plan vb. bölgelerin izole edildiği adımdır.

Yama çıkarma: Slaytların dijitalleştirilmesi ile elde edilen WSI'ler genellikle çok yüksek çözünürlüklü olduğundan ve diskte GB boyutlarında yer kapladığından (örneğin; 73.576 × 195.257 piksel, sıkıştırılmamış hâliyle 38 GB) tüm görüntüyü doğrudan bir derin öğrenme modeline girdi olarak vermek mümkün değildir. Bu nedenle, WSI'ler ayrı ayrı analiz edilebilen daha küçük yamalara bölünürler. Bu adım, hesaplama kaynaklarını yönetmek ve ilgili doku alanlarına odaklanabilmek için oldukça önemlidir (13).



Şekil 3. Dijitalleştirilmiş patoloji laboratuvarının örnek gösterimi (yapay zekâ kullanılarak üretilmiştir).



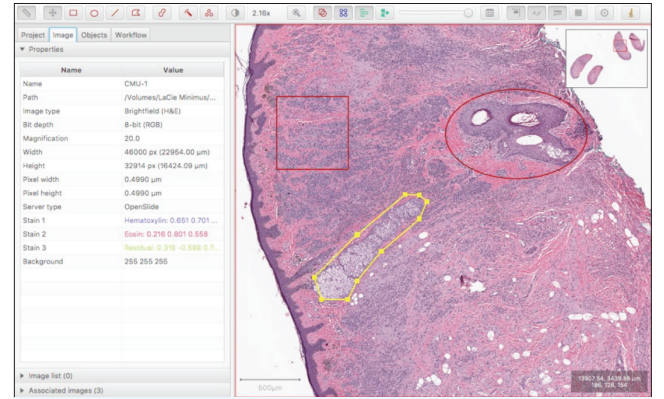
Şekil 4. Veri etiketleme süreci örnek gösterimi.

Veri artırma: Sınırlı düzeydeki etiketli veri AI alanında özellikle derin öğrenme modelleri için önemli bir zorluktur. Bu zorluğun üstesinden gelmek için daha büyük ve daha çeşitli bir eğitim veri kümesi oluşturmaya yardımcı olan dönüştürme, çevirme ve yakınlaştırma gibi dönüşümler yoluyla veri kümesi boyutu yapay olarak artırılabilir (14,15).

Etiketleme süreci

Veri etiketleme, görüntüleri ilgili sınıf bilgileri ile açıklama sürecidir ve bu etiketli veriler AI modellerini eğitmek ve doğrulamak için temel gerçek görevi görür. Doğru etiketleme, dijital patolojide güvenilir CAD sistemlerinin geliştirilmesi için son derece önemlidir. Veri etiketleme temelde ikiye ayrılabilir. Bunlar manuel açıklama ve yarı otomatik açıklamadır. Manuel açıklama, uzman patoloğların görüntüleri manuel olarak açıklayarak ilgi alanlarını işaretledikleri ve bunları tanısal bilgilerle etiketledikleri bir süreçtir. Bu süreç oldukça zaman alıcı ve çaba gerektirmesine rağmen, yüksek kaliteli etiketli veri kümeleri oluşturmak için kritik öneme sahiptir. Yarı otomatik açıklamada ise manuel etiketleme sürecinde yaşanan iş yükünü azaltmak için yarı otomatik araçlar kullanılır. Bu araçlar, başlangıçta AI algoritmalarından yararlanır ve AI tarafından tespit edilen alanlar daha sonra uzmanlar tarafından incelenip düzeltilerek etiketli veri kümeleri oluşturulur. Bu yaklaşım, doğruluğu korurken etiketleme sürecini hızlandırır (16-18).

Güvenilir bir AI modeli geliştirebilmek için etiketlerin kalitesini ve tutarlılığını sağlamak son derece önemlidir. Doku alanlarındaki benzerlik düzeyinin yüksek olması nedeniyle aynı olgunun patolojik bulgularında patoloğların uzmanlık düzeylerine göre gözlem ve gözlemciler arasında çok sayıda farklılık meydana gelmektedir (19,20). Etiket standartlarını korumak için periyodik denetimler ve kalite kontrolleri yapılmalıdır. Dijital patoloji görüntülerinde hekimlerin kararları öznel olabilmektedir. Görüntülerin tek patoloğ tarafından etiketlenmesi hataları ortaya çıkartabildiği için örneklerin birden fazla klinisyen tarafından etiketlenmesi ve etiketleme grubuna ek olarak validasyon ekibi tarafından da kontrol edilmesi sağlıklı bir veri setinin ortaya çıkması için kritik öneme sahiptir. Şekil 4'te örnek bir anotasyon süreci görülebilir.

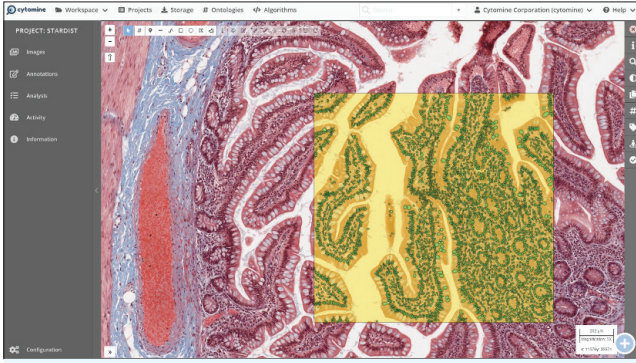


Şekil 5. QuPath etiketleme yazılımı örnek ekran görüntüsü.

Veri hazırlama ve etiketleme, AI tabanlı tanı araçlarının performansını doğrudan etkileyen dijital patolojideki temel süreçlerdir. Etkili veri toplama, ön işleme ve artırma, giriş verilerinin yüksek kalitede ve analiz için uygun olmasını sağlar. Uzman patoloğlar ve gelişmiş açıklama araçları tarafından desteklenen doğru ve etkili veri etiketleme, güvenilir AI modelleri eğitmek için gerekli temel gerçeği sağlar. Dijital patoloji gelişmeye devam ettikçe, bu süreçlerdeki sürekli iyileştirmeler, patolojide yapay zekânın tüm potansiyelinden yararlanmak için önemli olacaktır.

Patoloji görüntülerinin etiketlenmesi ve analizi için birçok açık kaynak veya ücretli yazılımlar mevcuttur. Bu platformlar genellikle belli standartlara uygun görüntüleri çalıştırabilmektedir. Her bir yazılımın kendisine ait farklı avantajları bulunmaktadır. Bazı etiketleme araçları olarak:

QuPath (21): Arayüzü Şekil 5'te verilen QuPath programı, dijital patoloji ve biyomedikal görüntü analizi için geliştirilen açık kaynaklı ve güçlü bir yazılım olarak dikkat çekmektedir. 2016 yılında başlatılan bu proje, yüksek çözünürlüklü doku görüntülerini analiz etmek için çeşitli araçlar sunmaktadır ve özellikle büyük veri setlerinin yönetimi ve analizi için uygun olmaktadır. Kolay anlaşılır arayüzü, gelişmiş görüntü bölütlemesi, hücre sayımı, makine öğrenimi tabanlı sınıflandırma ve analiz yetenekleri ile öne çıkmaktadır.



Şekil 6. Cytomine etiketleme yazılımı örnek ekran görüntüsü.

ImageJ/Fiji (22): Bir diğer açık kaynak görüntüleme sistemidir. Biyomedikal görüntüleme ve analiz için dünya çapında kullanılan bir yazılımdır. Fiji ise, ImageJ'nin geliştirilmiş bir dağıtımı olup, biyomedikal araştırmalar için optimize edilmiş birçok eklenti ve araç içerir. ImageJ/Fiji, yüksek çözünürlüklü görüntülerin işlenmesi, analizi ve görselleştirilmesi için geniş bir yelpazede araçlar sunmaktadır. Yazılım, hücre sayımı, doku segmentasyonu, floresan görüntü analizi ve 3D görüntüleme gibi çeşitli biyomedikal uygulamalar için kullanılabilir. ImageJ/Fiji'nin açık kaynaklı doğası, kullanıcıların kendi eklentilerini geliştirmesine ve paylaşmasına olanak tanımaktadır.

PathML (23): Boston'daki Dana-Farber Kanser Enstitüsündeki araştırmacılar tarafından geliştirilen, görüntü analiz iş akışları için farklı formatlardaki ve farklı görüntüleme modalitelerindeki görüntüleri hazırlamaya yardımcı olan ücretsiz ve açık kaynaklı bir araç kitidir. Platform, Python 3 ile yazılmış olup, H&E, IHC, IF ve 3D görüntüler gibi çeşitli görüntüleme modalitelerini ve TIFF, OME-TIFF, Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), SVS ve diğer tarayıcıların özel dosya formatları dâhil olmak üzere 160'tan fazla yaygın görüntü formatını desteklemektedir. PathML, farklı görüntü dosya formatlarında ön işleme adımları oluşturmak ve çalıştırmak için genel bir çerçeve sağlar. Platformun sağladığı AI ve makine öğrenimi tabanlı analiz uygulamaları dokuların incelenmesinde büyük kolaylık sağlar. PathML, Python programlama dili ile yazılmış olup, TensorFlow ve PyTorch gibi popüler makine öğrenimi kütüphaneleriyle bütünleşmiş şekilde çalışabilmektedir.

Cytomine (24): Büyük ölçekli görüntü tabanlı çalışmalarda multidisipliner ekiplerin aktif ve dağıtılmış iş birliği yapabilmesi için tasarlanmış, açık kaynaklı web tabanlı bir anotasyon, görüntü analizi ve görüntü yönetim aracıdır (Şekil 6). Çeşitli mikroskopi görüntü formatlarını destekler ve görüntüleri internet üzerinden organize etme, keşfetme, paylaşma ve analiz etme imkânı sunmaktadır. Kullanıcılar bu platform üzerinde projeler oluşturabilir, etiketleme ekle-

yebilir, paylaşabilir ve mevcut algoritmaların yanı sıra kendisinin oluşturduğu algoritmalar ve modellerle analiz yapabilmektedir.

Anonimleştirme

Ülkemizde, sağlıkla ilgili veriler Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) kapsamında “özel nitelikli kişisel veri” sınıfında yer almaktadır. Bu verilerin toplanması, kullanılması ve işlenmesi ülkemiz için KVKK, Avrupa için General Data Protection Regulation (GDPR) ve Amerika için Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) gibi standartlara uygun olmak zorundadır. İlk bakışta, bir WSI'den hastayı tanımlamak olanaksız gibi görülmektedir. Hastanın vücudundan çıkarılmış olan biyolojik dokudan üretilen histolojik slaytlar ve WSI'ler doğrudan hastadan yeniden üretilemez. Ancak WSI'ler nispeten karakteristik doku yapısına sahiptir, her görüntüyü çok benzersiz hâle getirebilir ve hastayı tanımlayan bilgilerin çıkarılmasına olanak sağlayacak ayrıntılar içerebilir (25). Dijital sistemlere geçiş, hassas tıbbi verilerin güvenliğini ve gizliliğini sağlamada araştırmacılar ve eğitimciler için önemli zorluklar ve sorumluluklar getirir. Dijital patoloji verilerinin paylaşılması ve kullanımı önemli gizlilik endişeleri doğurmakta ve sağlam anonimleştirme tekniklerini gerektirmektedir. Anonimleştirme ve güvenlik önlemleri, hasta bilgilerini korumak, regülasyonlara uymak, patologlar arasında iş birliğini kolaylaştırmak ve bilimsel araştırmanın gelişimi için kritik öneme sahiptir. Anonimleştirilmiş veriler araştırmacılar ve klinisyenler arasında daha özgürce paylaşılabilir, bu da bilimsel keşifleri teşvik eder ve hasta sonuçlarını iyileştirir (25-27).

Anonimleştirme, bireylerin yeniden tanımlanmasını önlemek için bir veri kümesindeki kişisel tanımlayıcıları kaldırma veya değiştirme işlemidir. Bu sayede veriler özellikle araştırma için kullanıldığında veya kurumlar arasında paylaşıldığında hasta gizliliği korunmuş olur. Dijital patoloji verilerini etkili bir şekilde anonimleştirmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir:

Görüntü işleme teknikleri: Bir görüntünün belirli bölgelerini bulanıklaştırma veya maskeleyme gibi teknikler, tanımlanabilir özelliklerin kaldırılmasına yardımcı olabilir. Çeşitli yöntemlerle verilere görüntü eklenerek hastanın yeniden tanımlanmasının önüne geçilebilir (28).

Meta veri temizleme: Tanımlanabilir meta verilerin kaldırılması veya gizlenmesi hayati önem taşır. Meta veri temizleme için geliştirilmiş otomatik araçlar, meta verilerdeki hassas bilgileri tespit etmek ve sansürlemek için kullanılabilir (28).

Makine öğrenimi ve yapay zekâ tabanlı yöntemler. Makine öğrenimi ve AI alanındaki son gelişmeler, dijital patoloji verilerinin anonimleştirilmesi için yeni olanaklar sunar.

Yapay zekâ algoritmaları, patoloji görüntülerindeki tanımlanabilir özellikleri otomatik olarak tespit etmek ve sansürlemek üzere eğitilebilir. Örneğin, evrişimli sinir ağları (convolutional neural network), patoloji slaytlarındaki hasta tanımlayıcılarını yüksek doğrulukla tanımlamak ve gizlemek için kullanılmaktadır (29).

Takma adlaştırma, tanımlanabilir bilgilerin takma adlar veya kodlarla değiştirildiği başka bir tekniktir. Anonimleştirmenin aksine, takma adlı veriler gerektiğinde yeniden tanımlanabilir ve bu da hasta takibinin gerekli olabileceği tıbbi durumlarda bağlam sürekliliğinin sağlanmasını kolaylaştırır. Bu teknik, KVKK, GDPR ve HIPAA gibi düzenlemelerle uyumludur ve veriden elde edilecek maksimum fayda ile veri gizliliği arasında bir denge sağlar. Verilerin doğası gereği zorluklar olsa da görüntü işleme teknikleri, meta veri temizleme ve kimliksizleştirme çerçevelerinin bir kombinasyon olarak kullanılması gizlilik risklerini etkili bir şekilde azaltabilir.

Patolojide yapay zekânın uygulama alanları

Yapay zekâ, otonom olarak öğrenebilen ve verilerden anlamlı bilgiler çıkarabilen algoritmalar geliştirmeye odaklanan dinamik bir disiplindir.

Son on yılda derin öğrenme yöntemlerinin ortaya çıkması, dijital patolojide devrim yaratmıştır. Geleneksel yaklaşımların aksine, derin öğrenme modellerinin otonom olarak öğrenebilmesi ve özellikleri doğrudan ham verilerden çıkarabilmesi mümkündür. Evrişimli sinir ağları, konvolüsyon işlemlerinin öğrenilebilir parametrelerle birleştirilmesiyle oluşur ve görüntülerdeki karmaşık desenleri tanımlama ve sınıflandırmada olağanüstü performans göstermektedir. Bu modeller, temel kenar ve dokulardan başlayarak hücre çekirdeği ve doku mimarisi gibi daha karmaşık yapılara kadar hiyerarşik özellikleri öğrenme kabiliyetine sahiptir (30).

Dijital patolojinin yaygınlaşması, bilgisayarla görme alanında pek çok gelişmeye öncülük eden çalışmaların ortaya konmasına olanak tanımıştır. 2015 yılında U-Net ile segmentasyonda büyük bir gelişme ile tıbbi görüntülerdeki hücre yapılarının doğru bir şekilde bölütlenmesini mümkün hâle getirmiştir (31). Ardından YOLO (You Only Look Once) nesne algılama sistemi geliştirilerek verimli ve doğru hücre algılamaya odaklanan çalışmalar için bir temel oluşturulmuştur (32).

Evrişimli sinir ağlarına ek olarak, tekrarlayan sinir ağları (recurrent neural network) da farklı zaman aralıklarındaki verileri işleme yetenekleri sayesinde hastalıkların tekrarlama ihtimallerini tahmin eden modellerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (33). Ayrıca, üretken çekişmeli ağlar (generative adversarial networks), boya normalizasyonu gibi görevlerde kullanılarak, farklı etki alanlarındaki görüntülerin

yapı ve dokusunu korurken boya farklılıklarını gidermede başarılı olmuştur. Bu, görüntülerin tutarlılığını ve doğruluğunu artırarak dijital patolojideki gelişmelere önemli katkılar sağlamıştır (34).

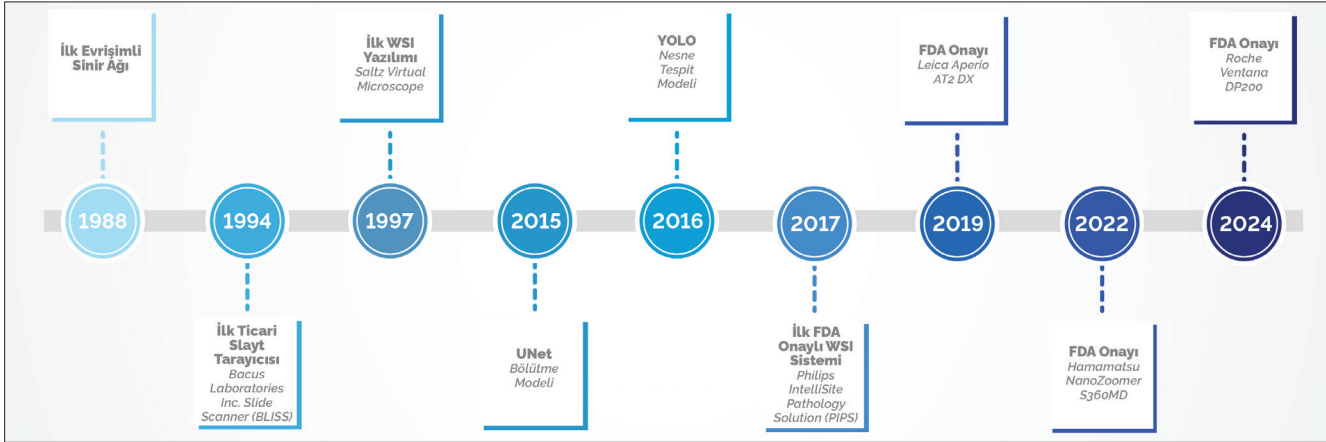
Derin öğrenme algoritmaları, etkili bir şekilde çalışabilmeleri için çok miktarda etiketlenmiş veriye ihtiyaç duyar. Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas Program) gibi projeler ve Mitoz Etki Alanı Genelleştirme Yarışması (Mitosis Domain Generalization Challenge) gibi yarışmalar, kapsamlı WSI verileri sağlayarak dijital patolojinin yaygınlaşmasına önemli katkılarda bulunmuştur (35,36). Bu girişimler, büyük miktarda patoloji verisini dijitalleştirerek araştırmacıların ve klinisyenlerin verileri daha kolay analiz etmelerini ve kullanmalarını sağlamıştır. Sonuç olarak, dijital patolojinin klinik uygulamalarda benimsenmesi hızlanmış ve bu alanda yeni keşiflere ve yeniliklerin ortaya çıkmasına önayak olmuştur.

Yapay zekânın dijital patolojiye entegrasyonu, doku segmentasyonu, hücre tespiti ve sınıflandırma gibi karmaşık görevlerin patoloji iş akışlarında uygulanabilmesine olanak tanımıştır. Yapay zekâ, çeşitli kaynaklardan gelen büyük veri kümelerini analiz ederek, geleneksel yöntemlerle gözden kaçabilecek kalıpları ve korelasyonları ortaya çıkararak insan sınırlamalarını aşmaktadır. Karmaşık verileri otonom olarak öğrenme ve analiz etme yeteneği, geleneksel iş akışlarını dönüştürerek daha doğru, verimli ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (37). Şekil 7'de dijital patolojinin gelişimindeki köşe taşları gösterilmiştir.

Sınıflandırma modelleri

Patolojide sınıflandırma problemi birçok farklı durumda ele alınabilmektedir. Bazı araştırmacılar dokuları yama tabanlı sınıflandırırken kimi yöntemler graf tabanlı mimariler kullanıp doku yayılımını göz önünde bulunduran çalışmalar yürütmektedirler. Her yöntemin amacı AI kullanarak tanıma sürecini otomatik, hızlı ve en düşük hata ile yapmaktır. Yapay zekâ modelleri, özellikle evrişimsel sinir ağları gibi derin öğrenme teknikleri, histopatolojik görüntülerden özellikleri çıkararak ve bu özellikleri kullanarak doku veya hücre tiplerini sınıflandırmaktadır. Bu modeller, büyük veri kümeleri üzerinde eğitilmekte ve böylece yüksek doğruluk oranları ile sınıflandırabilmektedir. Böylece, karar destek sistemleri geleneksel yöntemlere kıyasla daha hızlı ve objektif sonuçlar sunarak patolojide tanı süreçlerini iyileştirmekte ve hata payını azaltmaktadır. Bu alanla ilgili literatürde birçok araştırma mevcuttur. Bu başlık altında ilgili problemin çözümü için kullanılabilecek iki tane açık kaynak yazılım aracı tanıtılmıştır.

ChampKit Kütüphanesi, derin öğrenme modellerini yama tabanlı histopatoloji sınıflandırması için hızlı bir şekilde değerlendiren bir yazılım aracıdır (38). Geliştirilen bu



Şekil 7. Dijital patolojinin gelişimindeki temel taşlar.

platform hem algoritma geliştiricileri hem de biyomedikal araştırmacılar için sağlam ve sistematik bir inceleme olanağı sunarak, mevcut ve yeni modellerin patoloji veri setlerinde değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır. Çalışma çerçevesinde, kullanıcıların komut satırından model eğitimi yapabilmeye olanak tanımak için çeşitli kamu veri setleri bir araya getirilmiştir. İlgili yazılım, ResNet18, ResNet50 ve R26-ViT gibi popüler derin öğrenme modellerinin yanında diğer ileri seviye modelleri de çalıştırabilmektedir.

Diğer önemli bir yazılım deposu ise Mahmood Lab'da verilmiştir (39). Bu sayfa, Harvard Tıp Fakültesi ve "Brigham and Women's Hospital'da geliştirilen, hesaplamalı patoloji ve AI tabanlı tıbbi araştırmalara odaklanan çeşitli ileri düzey projeleri barındırmaktadır. Yazılım paketi ayrıca birden fazla görüntüleme modlarından, ailevi ve hasta geçmişlerinden ve çoklu omik verilerden gelen bilgileri birleştirmek için çok modlu füzyon algoritmaları da içermektedir. Bu sayede daha hassas tanısal, prognostik ve terapötik belirlemeler yapılabilmesine olanak tanımaktadır.

Nesne tespiti ve bölütleme modelleri

Dijital patolojide nesne tespiti modelleri kullanıldığında birçok avantaj sağlanmaktadır. Bu modeller, mikroskop görüntülerindeki hücreleri, dokuları ve diğer biyolojik yapıları yüksek doğrulukla tespit eder. İnsan gözünün kaçırabileceği küçük detayları bile yakalayarak analiz edebilmektedir. Otomatikleştirilmiş bu süreç, patologların iş yükünü azaltmakta ve daha hızlı teşhis koymalarına yardımcı olmaktadır. Literatürde bu alanda önemli çalışmalar mevcuttur. Elazab ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, gliomaların histopatolojik görüntülerine dayanan çok sınıflı bir beyin tümörü derecelendirme sisteminin geliştirildiği anlatılmıştır (40). Glial hücreler tarafından oluşturulan primer beyin tümörlerinin derecelendirilmesi, hastalığın prognozu ve tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir. Yazarların önerdiği teknik

çerçevesinde YOLOv5 ve ResNet50 tabanlı hibrit bir model kullanılmaktadır. YOLOv5'in işlevi, büyük histopatolojik WSI'de tümörü lokalize etmek ve sınıflandırmaktır. Ardından, sistem ResNet'e entegre edilerek hibrit bir sınıflandırma mekanizması ele alınmıştır. Oluşturulan model, Cancer Genome Atlas veri kümesi üzerinde test edilmiş ve diğer standart yöntemlerden daha iyi performans göstermiştir. Önerilen model, düşük dereceli glioma (LGG) II ve LGG III arasında önemli bir ayrım sağlamaktadır. Dört sınıfı %97.2 doğruluk, %97.8 hassasiyet, %98.6 duyarlılık ile sınıflandırmada başarılı olmuştur.

Mitoz, birçok kanserin derecelendirilmesinde hayati bir kriterdir. Patologların mitoz tespitindeki gözlemci varyasyonunu azaltmak amacıyla dijital patoloji teknikleri uygulanmaktadır. Piansaddhayanaon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ReCasNet adlı yeni bir derin öğrenme modeli geliştirildiği anlatılmıştır (41). Bu model, mitoz sayımını ve tespitini iyileştirmek için iki aşamalı bir çerçeve kullanmaktadır. Geleneksel yöntemlerin yavaş ve hata eğilimli olmasından dolayı, ReCasNet üç ana noktada iyileştirme sunmaktadır. Önerilen stratejiler doğrultusunda, tespit aşamasındaki düşük kaliteli yanlış pozitifler azaltılabilmektedir. Özgün yöntemler, nesneleri yeniden çerçeveye yerleştirilerek kullanışsız merkeze sahip nesneleri düzeltmektedir. ReCasNet, köpek deri mast hücre tümörü ve köpek meme karsinomu veri setlerinde %4.8'e varan bir F1 skorlar iyileşmesi sağladığı raporlanmıştır.

Örnek bölütleme (instance segmentation), bir görüntüdeki her bir nesnenin sınırlarını piksel düzeyinde tespit eden ve bu nesneleri örnek bazında ayırt eden bir tekniktir. Dijital patolojide, doku örnekleri içindeki hücre, hücre çekirdekleri veya beze gibi çok sayıda yapının tek tek hassas bir şekilde bölütlenmesine olanak sağlanabilir. Bu ayrıntı düzeyi, doğru tanı ve tedavi planlaması için hayati önem taşımaktadır (42).

Nesne tespiti modelleri belli bir alanın sınırlı kutu koordinatlarını verirken bölütleme modelleri ise o alan içinde bulunan nesnenin piksel bazında sınıflandırılmasına olanak tanır. Bu modeller, görüntüdeki belirli alanları veya yapıları tanımlamak ve ayırmak için kullanılmaktadır. Özellikle tıbbi görüntüleme ve dijital patolojide, hücreler, dokular, tümörler ve diğer biyolojik yapılar gibi nesnelerin sınırlarını belirlemek için elverişli mimarilerdir. Nasir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma bu konuya isabetli bir örnek teşkil etmektedir (42). İlgili makalede, derin öğrenme tabanlı çok sınıflı anlamsal bölütleme (semantic segmentation) yöntemlerinin dijital patoloji görüntülerinde kolorektal kanser tespiti ve sınıflandırması üzerine durulmuştur. Araştırmada, H&E boyalı tam slayt görüntülerde 14 farklı doku katmanına bölütleyen bir yapay zekâ yöntemi sunulmuştur. Çalışmada, dört farklı kayıp fonksiyonu (Categorical Cross-entropy, Focal Loss, Bi-tempered Loss ve Lovasz-softmax Loss) test edilmiştir. Yöntemler bağımsız 1000'den fazla hasta kohortunda test edilmiş ve "Lovasz-softmax Loss" diğer yöntemlere kıyasla en yüksek başarıyı göstermiştir. Buna benzer birçok çalışma sayesinde bölütleme modelleri dijital patolojideki problemlere uygulanabilmektedir. Hem nesne tespiti hem de bölütleme modelleri için incelenebilecek önemli bir açık kaynak araç NVIDIA MONAI (Medical Open Network for AI) platformudur (43). Burada geliştirilen modeller ile tıbbi görüntüleme alanında PyTorch tabanlı açık kaynaklı AI uygulamaları yürütülmektedir. Dünyanın farklı sağlık kurumları tarafından benimsenen MONAI, federe öğrenme ile gizlilik ve güvenliği artırırken, AI destekli açıklama araçlarıyla tıbbi görüntülerin hızlı ve doğru bir şekilde etiketlenmesine imkân tanır. Sistemin kullanılmasına örnek olarak, Cincinnati Children's Hospita'da bilgisayarlı tomografi görüntülerinden kalp hacmi segmentasyonu verilebilmektedir. Ayrıca İngiltere'deki "NHS Trusts", dört hastanede hastalık tespit araçları sağlamak için MONAI tabanlı "AI Deployment Engine" platformuna geçiş yapmıştır. Bunlara ek olarak, Qure.ai ve SimBioSys gibi girişimler, akciğer kanseri ve beyin yaralanmaları gibi durumlar için karar destek modellerini geliştirmekte ve dağıtmaktadırlar.

Açıklanabilir yapay zekâ

Yapay zekâ modellerinin sonuçlara nasıl ulaştığına dair şeffaflık eksikliği, açıklanabilirliği azaltabilir ve özellikle hassas veri setlerinde beklenmedik hatalara yol açarak patologları yanıltabilir ve tanısal doğruluğu olumsuz etkileyebilir.

Açıklanabilir yapay zekâ [explainable AI (xAI)] teknolojileri, yapay zekâ modellerinin karar süreçlerini şeffaf hâle getirerek, patologların dijital görüntüleme verileri üzerinde daha etkili kararlar alabilmelerini sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu yöntemler, klinik uygulamalarda güvenilirliği artırmaktadır. Örneğin, Gradient-weighted Class Activation

Mapping, modellerin karar verirken dikkat ettiği bölgeleri görselleştirerek, modelin hangi özelliklere dayandığını ve hangi bölgeleri incelediğini açıklığa kavuşturmuştur. Bu yöntem, dijital patolojide sıkça kullanılmakta olup, patologların modelin hangi görüntü özelliklerine odaklandığını anlamalarına yardımcı olmaktadır. HistoMapr gibi xAI modelleri, uzmanların "neden" sorularına açıklayıcı cevaplar verebilen sistemler sunmaktadır. Geriye dönük analizler, dikkat mekanizmaları ve belirginlik haritaları gibi yöntemler sayesinde patologlar, AI sistemlerinin kararlarını daha iyi anlayarak yanlış pozitif ya da negatifleri tespit edebilir ve sonuçları klinik bağlamda daha güvenilir bir şekilde değerlendirebilirler. Sonuç olarak, xAI, dijital patolojide tanısal doğruluğu artırma ve yapay zekâ destekli kararların benimsenmesini kolaylaştırma potansiyeline sahiptir (44,45).

Avantajlar, Zorluklar ve Çözüm Önerileri

Yapay zekâ kullanmanın getireceği potansiyel faydalar

Dijital patolojideki yenilikler, görüntülerin kaydedilmesi ve paylaşılmasına olanak tanımanın yanı sıra AI ile entegre olmasıyla beraberinde önemli gelişmelere kapı aralamıştır. Onkoloji, ilaç geliştirme, eğitim, kalite kontrol ve telepatoloji alanlarında önemli avantajlar sunmaktadır.

Patoloji alanındaki kriz, kanser tanısı için bir ayı aşabilen uzun bekleme süreleri ve kişi başına düşen patolog sayısının sürekli azalması ile kendini göstermektedir. Bu yetersizlik, tanı ve tedavi süreçlerindeki gecikmeleri artırarak sağlık hizmetlerinde mevcut krizi derinleştirmektedir. Derin öğrenme yöntemleri, kanser türlerini, tümörlerin iyi huylu ya da kötü huylu olup olmadıklarını ve hastalığın evrelerini otomatik olarak belirleme yeteneği sunmaktadır. Bu yenilik, patologların daha fazla hastaya hizmet verebilmesini sağlayarak, özellikle artan kanser vakaları karşısında, personel maliyetlerini düşürmektedir. Bu nedenle bazı klinikler, dijital patoloji iş akışına geçiş yapmaya teşvik edilmektedir (46). Tam slayt görüntü teknolojisi, yeni nesil patologların yetiştirilmesine olanak sağlayabilir. Hâlihazırda sunumlarda ve derslerde kullanılan bu teknoloji, gerçek zamanlı olarak öğrenimi mümkün kılar. Ayrıca, AI aracılığıyla kalite kontrolün bir parçası olarak laboratuvarlarda kullanılabilir ve böylelikle patologların tanılarını onaylayarak veya düzelterek gelişimlerini sağlar (47).

Dijital slayt görüntüleyiciler, patologların geleneksel mikroskoplardan daha kolay bir şekilde farklı büyütme oranlarına erişmesini, slaytlarda her yönde gezinmesini ve aynı anda birden fazla slaytın yan yana görüntülenmesini sağlar. Ayrıca, dijital slaytlar ve ilgili teşhis sonuçları hasta kayıtlarında saklanabilir. Bu sayede patologlar, gerektiğinde hastanın geçmişi ve diğer hastalarla karşılaştırmalar yaparak tanıları daha iyi geliştirme fırsatına sahip olur.

Telepatoloji coğrafi engelleri ortadan kaldırarak patolojilerin dünyanın her yerinden dijital görüntülere erişebilmesini ve bunları analiz edebilmelerini sağlamıştır. Bu, çeşitli alanlardaki uzmanlarla iş birliği yoluyla daha güvenilir teşhisler yapılmasını kolaylaştırmaktadır (48).

Gözlemci ve gözlemler arasındaki farklılıklar, hastalığın teşhisini zorlaştırmakta ve doğruluğunu azaltmaktadır. Makine ve derin öğrenme teknikleri, daha önce ulaşılamayan ayrıntılı analizleri mümkün kılarak, manuel ve öznel teşhislerden otomatik ve nesnel teşhis yöntemlerine geçişi sağlamaktadır.

Bu yenilikler, dijital patolojinin benimsenmesini hızlandırarak laboratuvar verimliliğini önemli ölçüde artırmaktadır. Dijital patoloji, daha yüksek doğruluk oranları ve hızlandırılmış tanı süreçleri ile sağlık hizmetlerini dönüştürme potansiyeline sahiptir. Hastalar daha hızlı, daha kesin tanı ve daha etkili tedavilerden faydalanmaktadır.

Veri işlemenin önündeki zorluklar ve çözüm önerileri

Dijital patoloji ve AI kullanımı, patoloji alanında teşhis ve analiz süreçlerini büyük ölçüde iyileştirme potansiyeline sahipken, bu teknolojilerin entegrasyonunda çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Veri kalitesi ve standardizasyon eksiklikleri, büyük veri yönetimi sorunları, algoritmaların güvenilirliği ve genelleştirilebilirlik kaygıları, yasal düzenlemeler ve kullanıcı eğitimi gibi faktörler bu teknolojilerin etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılmasını engelleyebilmektedir. Bu zorlukların aşılması, dijital patoloji ve yapay zekânın tıbbi uygulamalarda geniş çapta benimsenmesine olanak tanıyacaktır.

Veri kalitesi ve standardizasyonu, karşılaşılan başlıca sorunlar arasında gelmektedir. Farklı cihazlar ve laboratuvarlar tarafından üretilen dijital görüntülerin format ve kalitelerinde büyük farklılıklar bulunmakta, bu da veri bütünlüğünü ve karşılaştırılabilirliği zorlaştırmaktadır. Tıpta DICOM grubunun karo piramit tabanlı format standartları gibi uluslararası veri standartları oluşturulmalı ve laboratuvarların bu standartlara uygun çalışması sağlanmalıdır. Ayrıca, görüntü kalitesini artırmak için gelişmiş tarayıcılar ve optimizasyon algoritmaları kullanılmalı, veri işleme süreçleri standart hâle getirilmelidir. Bu adımlar, dijital patolojide veri kalitesini ve karşılaştırılabilirliği artıracaktır.

Bir diğer zorluk ise dijital patolojide büyük veri yönetimidir. Devasa boyutlardaki patoloji görüntülerinin depolanması, işlenmesi ve analiz edilmesi nedeniyle ciddi problemler ortaya çıkmaktadır. Tam slayt görüntü verilerinin etkin bir şekilde yönetilebilmesi için güçlü bir altyapıya ihtiyaç duyulmaktadır. Çözüm olarak, bulut tabanlı depolama ve yüksek performanslı bilgi işlem altyapıları kullanılarak veri işleme kapasiteleri artırılabilir. Ek olarak, veri sıkıştırma teknikleri

ve etkin dosya formatları kullanılıp depolama gereksinimleri azaltılarak büyük veri yönetimi daha verimli hâle getirilebilir.

Veri kalitesi ve yönetimi aşamalarından sonra karşılaşılabilecek bir diğer önemli problem ise AI algoritmalarının güvenilirliği ve yanlılığıdır. Güncel modellerde değişik cihazlardan elde edilen farklı veri setlerinde tutarlı ve doğru sonuçlar sağlama açısından büyük bir problem ile karşılaşmaktadır. Algoritmalar, sınırlı veya belirli veri setleri üzerinde eğitildiklerinde, farklı veri türleri ve koşullarında başarımları kısıtlı kalmaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek için algoritmaların geniş ve çeşitlendirilmiş veri setleri üzerinde eğitilmesi ve kapsamlı testlerden geçirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, algoritmaların performansı düzenli olarak izlenmeli ve güncellenmelidir. Model yanlılığından kurtulmak için farklı merkezlerden gelen verilerin eğitim sürecine dâhil edilmesi gerekebilir. Bu durumda, verilerin tek merkeze iletilerek orada toplanması problemi ortaya çıkabilir. Federe öğrenme gibi yöntemler sayesinde veri güvenliği sorunu çözülebilir ve merkeziyetçi yapıda model eğitimleri gerçekleştirilebilir.

Veri etiketleme, sağlık alanında zaman alıcı ve zorlu bir süreçtir. Özellikle dijital patoloji uygulamalarında, piksel veya yama düzeyinde doğru ve tutarlı etiketleme sağlamak, önemli zaman ve kaynak gerektiren bir iştir. Bu probleme cevap vermek amacıyla geliştirilen zayıf denetimsiz öğrenme yöntemi olan Çoklu Örnek Öğrenimi [Multiple Instance Learning (MIL)], bir veri kümesindeki her örneğin etiketlendiği geleneksel denetimli öğrenmenin aksine, yalnızca örnek kümelerinin veya "torbalarının" etiketlendiği ancak bu torbalar içindeki ayrıntıların etiketsiz kaldığı durumları ele alır. Çoklu Örnek Öğrenimi, her bir bölge için ayrıntılı etiketler gerektirmeden tüm WSI için yalnızca tek bir etiketin (örneğin; kanser varlığı) mevcut olduğu zayıf etiketli verilerden öğrenmeyi kolaylaştırır. Çoklu Örnek Öğrenimi modelinin görevi, bu torbadaki kritik yamaları belirlemek ve bu yamaların slaytın genel etiketine nasıl katkıda bulunduğunu öğrenmektir. Böylece, MIL yöntemleri, zayıf etiketli veri senaryolarında patolojik analizlerin daha verimli ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak tanır (49).

Gelecek Yönelimler

Dijital patolojinin geleceğine yönelik temel hedeflerden biri, genomik, görüntüleme ve metabolik veriler gibi çeşitli veri kaynaklarının entegrasyonu yoluyla hastalıklara ilişkin anlayışımızı geliştirmektir. Bu multimodal yaklaşım, hastaya özgü varyant analizini iyileştirmeyi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini kolaylaştırmayı vadetmektedir. Araştırmacılar ve klinisyenler, kapsamlı veri setlerinden yararlanarak çeşitli durumların altında yatan moleküler ve hücrel mekanizmaları hakkında daha derin bilgiler edinebilir ve böylece daha çok hedefe yönelik ve etkili tedavi yöntemleri bulabilir (46).

Mevcut klinik uygulamalar ağırlıklı olarak iki boyutlu verilere dayanmaktadır. Doku kesimi sırasında tahripten dolayı önemli morfolojik ayrıntılar gizlenebilir veya bozulabilir. Bunların üstesinden gelmek için üç boyutlu füzyon teknikleri, dokuların üç boyutlu olarak yeniden yapılandırılmasını sağlayarak umut verici bir çözüm sunmaktadır. Bu yöntem, teşhislerin güvenilirliğini artırır ve hasta bakımının genel kalitesini iyileştirir. Ayrıca, IHC gibi multipleks görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi, teşhis yeteneklerini daha da zenginleştirmeye olanak tanır. Aynı doku örneğindeki çeşitli yapıları analiz etmek için birden fazla, probleme özgü boyalar kullanılabilir. Böylelikle, doku mimarisi ve patolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve detaylı bir analiz yapılmasına olanak sağlayabilir (50).

Derin öğrenme algoritmalarının “karakutu” doğası önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Modellerin sonuçlara nasıl ulaştığına dair şeffaflığın eksikliği, açıklanabilirliği azaltabilir ve özellikle hassas veri setlerinde beklenmedik hatalara sebep olabilir. Bundan dolayı patologları yanlış yönlendirebilir ve tanısal doğruluğu etkileyebilir.

Gelecekteki gelişmeler, xAI’ın net, etkileşimli açıklamalar sağlama ve patologlarla neden-sonuç ilişkilerini iletme becerisini geliştirmeye odaklanmalıdır. İnsan-AI iş birliği, AI araçlarını klinik uygulamaya etkili bir şekilde entegre etmek ve tanı süreçlerini karmaşıklştırmak yerine tamamlamalarını sağlamak için gerekli olacaktır (49).

Sağlıkta dijital dönüşüm ve yapay zekâ kullanımına yönelik millî politikalar da geliştirilmektedir. Sağlık verilerinin işlenmesindeki gelecek vizyonu için incelenmesi gereken çalışmalar yapılmıştır (51,52). Veri işleme süreçlerinde etik kurul ve ülke içi veri koruma kanunları önemli rol oynamaktadır. Sağlık verilerinin veri paylaşımında ve işlenmesinde KVKK devreye girmektedir. Özellikle altıncı maddenin sağlık verilerinin işlenmesi için özel olarak incelenmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Bu çalışma çerçevesinde, dijital patolojinin gelişimi ve devrimsel bir teknoloji olan AI ile entegrasyonu geniş bir çerçevede ele alınmıştır. Yapay zekâ araçlarının patoloji alanındaki gelişime olan katkısı, uygulama örneklerini ve gelecek yönelimleri irdelenmiştir.

Dijital veriye giden ilk adım olan ham dokuların taranması, veri hazırlama, etiketleme ve anonimleştirme süreçleri altında detaylıca anlatılmıştır. Veri hazırlama aşamasında, dijital görüntülerin optimize ve standardize edilmesi, AI algoritmalarının performansını artırmaktadır. Etiketleme sürecinde ise uzman patologlar karar destek sistemlerinin ihtiyaç duyduğu eğitim veri kümesini oluşturmaktadırlar. Bu safhada aşılması gereken birçok zorluk bulunmaktadır. Çok çeşitli veri yığınları ile eğitilen modellerin doğruluğu ve güvenilirliği artmaktadır. Tüm bu süreçlerin içerisinde anonimleştirme

ayrı bir öneme sahiptir. Bir taraftan AI modellerini en güncel ve çeşitli veri setleri ile eğitirken diğer yandan da hasta mahremiyetini korumak ve kişisel bilgilerin görüntülerden elde edilmesinin önüne geçmek gerekir. Anonimleştirme süreci, veri paylaşımı ve iş birliği için hayati önem taşımaktadır.

Yapay zekâ modellerinin kullanılması bağlamında, derin öğrenme ve makine öğrenmesi algoritmalarının dijital patolojiye entegrasyonunu ve bu teknolojilerin patoloji iş akışlarını nasıl dönüştürdüğü konuları tartışılmıştır. Yapay zekâ mimarileri, boyanmış görüntülerde hücresel anormalliklerin otomatik olarak tanımlanmasını ve sınıflandırılmasını sağlamaktadır. Bu süreç tanıyı hızlandırır ve doğruluğu artırmaktadır. Ayrıca, bu teknolojiler, gözlemci ve gözlemciler arası farklılıkları azaltarak daha objektif ve tutarlı sonuçlar elde edilmesine yardımcı olur.

Avantajlar, zorluklar ve çözüm önerileri bölümünde, dijital patolojinin ve yapay zekânın sunduğu potansiyel faydalar ile karşılaşılan zorluklar işlenmiştir. Özellikle veri kalitesi, standardizasyon eksiklikleri, büyük veri yönetimi ve algoritmaların güvenilirliği gibi konular AI modellerinin patoloji ekosistemine dâhil olması sürecinde aşılması gereken önemli engellerdir. Bu zorlukların üstesinden gelinmesi, dijital patolojinin geniş çapta benimsenmesine ve klinik uygulamalarda etkin bir şekilde kullanılmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada dijital patolojinin en önemli aktörlerinden biri olan AI modellerinin saha entegrasyonu süreci ve ortaya çıkabilecek potansiyel faydalar ve zorluklar ele alınmıştır. Bu teknolojilerin sürekli gelişimi, modern tıbbın teşhis ve tedavi süreçlerini daha ileri bir düzeye taşımasında kritik bileşenler arasında yer alacaktır. Sağlık hizmetlerinde köklü değişikliklere yol açma gücüne sahip böylesi bir enstrümanın kuvvet çarpanı olarak kullanılması için nitelikli iş gücüne ve süreci destekleyici politikalara ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Ana fikir/Planlama- SV, YT, NÇ; Analiz/Yorum- NÇ, YT, MTG; Veri Sağlama- Tüm yazarlar; Yazım - NÇ, MTG, YT; Gözden geçirme ve düzeltme- SV, YT; Onaylama- Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Koh B, Tan DJ, Ng CH, Fu CE, Lim WH, Zeng RW, et al. Patterns in cancer incidence among people younger than 50 years in the US, 2010 to 2019. JAMA Network Open 2023;6(8):e2328171. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.28171>
2. Pantanowitz L, Sharma A, Carter AB, Kurc T, Sussman A, Saltz J. Twenty years of digital pathology: An overview of the road travelled, what is on the horizon, and the emergence of vendor-neutral archives. J Pathol Inform 2018;9(1):40. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_69_18

3. Ferreira R, Moon B, Humphries J, Sussman A, Saltz J, Miller R, et al. The virtual microscope. In Proceedings of the AMIA Annual Fall Symposium 1997;449.
4. U.S. Food & Drug Administration (FDA). IntelliSite pathology solution (PIPS, Philips Medical Systems). Erişim adresi: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/intellisite-pathology-solution-pips-philips-medical-systems> (Erişim tarihi: 12.08.2024).
5. Leica Biosystems. Leica Biosystems receives FDA 510(k) clearance to market a digital pathology system for primary diagnosis. Erişim adresi: <https://www.leicabiosystems.com/us/news-events/leica-biosystems-receives-fda-510k-clearance-to-market-a-digital-pathology-system-for/> (Erişim tarihi: 07.08.2024).
6. Hamamatsu. Hamamatsu Photonics Announces U.S. FDA clearance for the NanoZoomer® S360MD Slide scanner system for Surgical Pathology Diagnostics. Erişim adresi: <https://www.hamamatsu.com/us/en/news/products-and-technologies/2022/20221004000000.html> (Erişim tarihi: 07.08.2024).
7. Roche Diagnostics. Roche receives FDA clearance on its digital pathology solution for diagnostic use. Erişim adresi: <https://diagnostics.roche.com/global/en/news-listing/2024/roche-receives-fda-clearance-on-its-digital-pathology-solution-for-diagnostic-use.html> (Erişim tarihi: 07.08.2024).
8. Häger S. Digitizing pathology? Don't create another silo. Medical Sectra 2016. Erişim adresi: <https://medical.sectra.com/resources/digitizing-pathology-dont-create-another-silo/> (Erişim tarihi: 27.07.2024).
9. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. Scientific Reports 2017;7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
10. Macenko M, Niethammer M, Marron JS, Borland D, Woosley JT, Xiaojun Guan, et al. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. 2009. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2009.5193250>
11. Vahadane A, Peng T, Sethi A, Albarqouni S, Wang L, Baust M, et al. Structure-preserving color normalization and sparse stain separation for histological images. IEEE Transactions on Medical Imaging 2016;35(8):1962-71. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2529665>
12. Tellez D, Litjens G, Bándi P, Bulten W, Bokhorst JM, Ciompi F, et al. Quantifying the effects of data augmentation and stain color normalization in convolutional neural networks for Computational pathology. Medical Image Analysis 2019;58:101544. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.101544>
13. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Werneck Krauss Silva V, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nature Med 2019;25(8):1301-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1>
14. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. Med Image Analysis 2017;42:60-88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>
15. Komura D, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis. Comput Struct Biotech J 2018;16:34-42. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.01.001>
16. Clarke ZA, Andrews TS, Atif J, Pouyababahr D, Innes BT, MacParland SA, et al. Tutorial: Guidelines for annotating single-cell transcriptomic maps using automated and manual methods. Nat Prot 2021;16(6):2749-64. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00534-0>
17. Marini N, Marchesin S, Otálora S, Wodzinski M, Caputo A, van Rijnthoven M, et al. Unleashing the potential of digital pathology data by training computer-aided diagnosis models without human annotations. npj Digital Medicine 2022;5(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00635-4>
18. Montezuma D, Oliveira SP, Neto PC, Oliveira D, Monteiro A, Cardoso JS, et al. Annotating for artificial intelligence applications in digital pathology: A practical guide for pathologists and researchers. Modern Pathol 2023;36(4):100086. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100086>
19. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: Observer accuracy and reproducibility study. BMJ 2017;28:j2813. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2813>
20. Slotman A, Xu M, Lindale K, Hardy C, Winkowski D, Baird R, et al. Quantitative nuclear grading: An objective, artificial intelligence-facilitated foundation for grading noninvasive papillary urothelial carcinoma. Labor Invest 2023;103(7):100155. <https://doi.org/10.1016/j.labinv.2023.100155>
21. QuPath. Erişim adresi: <https://qupath.github.io> (Erişim tarihi: 15.07.2024).
22. Fiji. Erişim adresi: <https://imagej.net/software/fiji> (Erişim tarihi: 15.07.2024).
23. PathML. Erişim adresi: <https://pathml.org> (Erişim tarihi: 15.07.2024).
24. Cytomine. Erişim adresi: <https://cytomine.com/> (Erişim tarihi: 18.07.2024).
25. Holub P, Müller H, Bíl T, Pireddu L, Plass M, Prasser F, et al. Privacy risks of whole-slide image sharing in digital pathology. Nature Communications. 2023;14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37991-y>
26. Hulsen T. Sharing is caring-data sharing initiatives in Healthcare. Int J Envir Res Pub Health 2020;17(9):3046. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093046>
27. Chauhan C, Gullapalli RR. Ethics of AI in pathology. Am J Pathol 2021;191(10):1673-83. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.06.011>
28. Bisson T, Franz M, Dogan OI, Romberg D, Jansen C, Hufnagl P, et al. Anonymization of whole slide images in histopathology for research and education. Digital Health 2023;9:20552076231171475. <https://doi.org/10.1177/20552076231171475>
29. Majeed A, Lee S. Anonymization techniques for Privacy Preserving Data Publishing: A comprehensive survey. IEEE Access 2021;9:8512-45. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.3045700>
30. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(11):703-15. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0252-y>

31. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for biomedical image segmentation. *Lecture Notes in Comput Sci* 2015;234-41. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
32. Redmon J, Divvala S, Girshick R, Farhadi A. You only look once: Unified, real-time object detection. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.91>
33. Bychkov D, Linder N, Turkki R, Nordling S, Kovanen PE, Verrill C, et al. Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2018;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21758-3>
34. Shaban MT, Baur C, Navab N, Albarqouni S. Staingan: Stain style transfer for digital histological images. 2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019). 2019. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2019.8759152>
35. Cooper LA, Demicco EG, Saltz JH, Powell RT, Rao A, Lazar AJ. Pancancer insights from the cancer genome atlas: The Pathologist's Perspective. *J Pathol* 2018;244(5):512-24. <https://doi.org/10.1002/path.5028>
36. Aubreville M, Stathonikos N, Bertram CA, Klopfleisch R, ter Hoeve N, Ciompi F, et al. Mitosis domain generalization in histopathology images - The MIDOG challenge. *Med Image Analysis* 2023;84:102699-9. <https://doi.org/10.1016/j.media.2022.102699>
37. Go H. Digital pathology and artificial intelligence applications in pathology. *Brain Tumor Research and Treatment*. 2022;10(2):76. <https://doi.org/10.14791/btrt.2021.0032>
38. Kaczmarzyk JR, Gupta R, Kurc TM, Abousamra S, Saltz JH, Koo PK. ChampKit: A framework for rapid evaluation of deep neural networks for patch-based histopathology classification. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2023;239:107631. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107631>
39. Mahmood Lab - Computational Pathology. Erişim adresi: <https://faisal.ai/> (Erişim tarihi: 04.08.2024).
40. Elazab N, Gab-Allah WA, Elmogy M. A multi-class brain tumor grading system based on histopathological images using a hybrid Yolo and RESNET Networks. *Scientific Reports*. 2024;14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54864-6>
41. Piansaddhayanaon C, Santisukwongchote S, Shuangshoti S, Tao Q, Sriswasdi S, Chuangsuwanich E. ReCasNet: Improving consistency within the two-stage mitosis detection framework. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2023;135:102462. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2022.102462>
42. Nasir ES, Parvaiz A, Fraz MM. Nuclei and glands instance segmentation in histology images: A narrative review. *Artificial Intelligence Rev* 2022;56(8):7909-64. <https://doi.org/10.1007/s10462-022-10372-5>
43. Medical Open Network for Artificial Intelligence. Erişim adresi: <https://monai.io/> (Erişim tarihi: 26.07.2024).
44. Tosun AB, Pullara F, Becich MJ, Taylor DL, Chennubhotla SC, Fine JL. HistoMaprTM: An explainable ai (XAI) platform for Computational Pathology Solutions. *Lecture Notes in Comput Sci* 2020;204-27.
45. van der Velden BHM, Kuijff HJ, Gilhuijs KGA, Viergever MA. Explainable artificial intelligence (XAI) in deep learning-based medical image analysis. *Med Image Analysis* 2022;79:102470. <https://doi.org/10.1016/j.media.2022.102470>
46. Bokhorst J-M, Nagtegaal ID, Frassetto F, Vatrano S, Mesker W, Vieth M, et al. Deep learning for multi-class semantic segmentation enables colorectal cancer detection and classification in digital pathology images. *Sci Rep* 2023;13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35491-z>
47. Williams BJ, Bottoms D, Treanor D. Future-proofing pathology: The case for clinical adoption of digital pathology. *J Clin Pathol* 2017;70(12):1010-8. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204644>
48. Niazi MK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol* 2019;20(5). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30154-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30154-8)
49. Gadermayr M, Tschuchnig M. Multiple instance learning for digital pathology: A review of the state-of-the-art, Limitations & future potential. *Comput Med Imaging Graph* 2024;112:102337. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2024.102337>
50. Dietz RL, Hartman DJ, Pantanowitz L. Systematic review of the use of telepathology during intraoperative consultation. *Am J Clin Pathol* 2019;153(2):198-209. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz155>
51. Cumhurbaşkanlığı Dijital Dönüşüm Ofisi. Ulusal yapay zekâ stratejisi 2021-2025. Erişim adresi: <https://cbddo.gov.tr/uyz/> (Erişim tarihi: 20.07.2024).
52. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı. Akıllı yaşam ve sağlık ürün ve teknolojileri yol haritası. Erişim adresi: <https://www.sanayi.gov.tr/assets/pdf/plan-program/AkilliYasamveSaglikUrunveTeknolojileriYolHaritasi.pdf> (Erişim tarihi: 02.08.2024).