



# Kahramanmaraş Sütçü İmam University

## Journal of Engineering Sciences



Geliş Tarihi : 27.06.2024  
Kabul Tarihi : 20.11.2024

Received Date : 27.06.2024  
Accepted Date : 20.11.2024

### KAN HÜCRELERİNİN OPTİMUM ODAKLI GÖRÜNTÜLENMESİ İÇİN DERİN ÖĞRENME TABANLI YAKLAŞIMIN GELİŞTİRİLMESİ

#### DEVELOPMENT OF A DEEP LEARNING-BASED APPROACH FOR OPTIMAL FOCUSED IMAGING OF BLOOD CELLS

Fatma Tuana DOĞU<sup>1\*</sup> (ORCID: 0009-0008-0916-9394)  
Zeinab DANAELI<sup>2</sup> (ORCID: 0000-0002-5881-1960)  
Hülya DOĞAN<sup>3,4</sup> (ORCID: 0000-0003-3695-8539)  
Ramazan Özgür DOĞAN<sup>5</sup> (ORCID: 0000-0001-6415-5755)  
Sena F. SEZEN<sup>4,6</sup> (ORCID: 0000-0002-7379-2518)

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Trabzon, Türkiye

<sup>3</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, Trabzon, Türkiye

<sup>4</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon, Türkiye

<sup>5</sup> Trabzon Üniversitesi, Yapay Zeka Mühendisliği Bölümü, Trabzon, Türkiye

<sup>6</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Trabzon, Türkiye

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatma Tuana DOĞU, fatmatuanadogu@gmail.com

#### ÖZET

Mikroskopik sistemlerde var olan odaklama derinliği sebebiyle kan hücreleri bulunan numuneler tamamıyla odaklı görüntülenmemektedir. Bu durum yapay zeka ve görüntü işleme algoritmalarının performans kaybına sebep olabilmektedir. Bunu çözmek için odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımları kullanılmakta ve numunenin optimum odaklı görüntüsü elde edilmektedir. Literatürde birçok odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımı bulunmasına rağmen bu alanda hala yüksek çalışma süresi, kullanılan numuneye ve mikroskop çeşidine göre farklı performans gösterme gibi çeşitli eksiklikler mevcuttur. Bu çalışmada, literatürdeki bu eksiklikleri gidermek amacıyla mikroskopik sistemlerde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için hem yeni veri seti oluşturulmakta hem de derin öğrenme tabanlı yeni bir odaklama derinliği artırılması yaklaşımı önerilmektedir. Çalışmanın performansını değerlendirmek için Algı Tabanlı Görüntü Kalitesi, Referanssız Görüntü Uzamsal Kalite, Bulanıklık ve Doğallık Görüntü Kalitesi olmak üzere dört farklı kriter kullanılmaktadır. Geliştirilen çalışmada 13 farklı odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımı test edilmektedir. Bu çalışmada performans değerlendirme kriterleri sonuçları ile kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için önerilen derin öğrenme tabanlı odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımının diğer yaklaşımlara göre daha performanslı olduğu ispatlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Derin öğrenme, odaklama derinliğinin artırılması, ışıklı mikroskop, odaklama ölçüm operatörleri

#### ABSTRACT

Due to the depth of focus in microscopic systems, samples containing blood cells cannot be imaged completely in focus. This may cause performance loss of artificial intelligence and image processing algorithms. To solve this, extended depth of field approaches are used and an optimally focused image of the sample is obtained. Although many extended depth of field approaches were developed in the literature, there are still various shortcomings in this field, such as high running time and different performance depending on the sample used and the type of microscope. To eliminate these shortcomings in the literature, a new dataset is created for optimally focused imaging of blood cells in microscopic systems and a new deep learning-based approach to depth of field is proposed. Four different criteria are used to evaluate the performance of the study: Perception-based Image Quality Evaluator, Blind Image Spatial Quality Evaluator, Blurring and Naturalness Image Quality. In the developed study, 13 different extended depth of field approaches are tested. In this study, the results of the performance evaluation criteria prove that the deep learning-based extended depth of field approach proposed for optimally focused imaging of blood cells is more performant than other approaches.

**Keywords:** Deep learning, extended depth of field, light microscope, focusing measurement operators

ToCite: DOĞU, F. T., DANAELI, Z., DOĞAN, H., DOĞAN, R. Ö., & SEZEN, F. S., (2024). KAN HÜCRELERİNİN OPTİMUM ODAKLI GÖRÜNTÜLENMESİ İÇİN DERİN ÖĞRENME TABANLI YAKLAŞIMIN GELİŞTİRİLMESİ. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 27(4), 1465-1476.

## GİRİŞ

Mikroskop, çeşitli patojenlerin (virüsler, bakteriler, mantarlar vb.) neden olduğu hastalıkların ön teşhisinde en çok tercih edilen görüntüleme araçlarından biridir. Uzmanlar mikroskopik inceleme süreciyle hastalığın enfeksiyon derecesini ve ciddiyetini belirlemektedir ve geliştirilen uygulamalarla bu süreç otomatikleştirilmektedir. Bu sayede hem uzmanların iş yükü azaltılmakta hem de daha doğru ve hızlı sonuçlar elde edilebilmektedir. Mikroskopik sistemlerde kan hücrelerinin otomatik sayımı, tespiti, sınıflandırılması ve segmentasyonu için yapay zekâ ve görüntü işleme uygulamaları geliştiren birçok çalışma vardır (Alam ve Islam, 2019; Mohamed vd., 2020; Cengil vd., 2022; Lu vd., 2021; Patil vd., 2021; Lu vd., 2023; Gu vd., 2024; Guo vd., 2024; Khan vd., 2024). Bu çalışmalarda genellikle 2B görüntüler kullanılarak yapay zekâ ve görüntü işleme teknikleri uygulanmaktadır. Mikroskopik sistemlerde var olan odaklama derinliğinden dolayı kan hücreleri bulunan numunelerin 2B görüntülerinin tüm alanı odaklanmış (optimum odaklı) olamamaktadır. Bu yüzden kan hücrelerinin gerçek yapıları 2B görüntülerde tam olarak görüntülenememektedir. Kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenememesi, mikroskopik sistemlerde gerçekleştirilen yapay zekâ ve görüntü işleme uygulamalarının performans kaybına sebep olabilmektedir. Uzmanlar çalışmalarında bu uygulamalarının performansını artırmak için optimum odaklı 2B görüntü kullanmayı tercih etmektedirler. Literatürde odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımları kullanılarak mikroskopik sistemlerde optimum odaklı (tüm alanı odaklı) 2B görüntü üretilmektedir. Araştırmacılar bu yaklaşımları iki sınıfa ayırmaktadırlar: wavefront kodlama ve imge füzyonu tabanlı (Ambikumar vd., 2016). Wavefront kodlama tabanlı yaklaşımlarda mikroskop objektifinin arka düzlemine elemanlar yerleştirilerek odaklama derinliği artırılmaktadır (Dowski ve Cathey, 1995; Akpınar vd., 2021; Mo vd., 2019). İmge füzyonu tabanlı yaklaşımlarda ise farklı odaklamalara sahip görüntü dizisi kullanılarak odaklama derinliği artırılmaktadır. Mikroskopik sistemlerde optimum odaklı 2B görüntü üretmek için literatürde en çok tercih edilen yaklaşımlar imge füzyonu tabanlı olanlardır (Hermessi vd., 2021). Literatürdeki imge füzyonu tabanlı klasik yaklaşımlar üç fazda gerçekleştirilmektedir:

1. Farklı odaklamalara sahip görüntü dizisinin elde edilmesi: Bu fazda numune Z eksenini boyunca (odaklama derinliği boyunca) taranarak farklı odaklama bilgilerine sahip birden çok sayıda görüntü bilgisayar ortamına aktarılmaktadır.
2. Piksellerin odak değerlerinin hesaplanması: Bu fazda, farklı odaklamalara sahip görüntülere odaklama ölçüm operatörleri uygulanarak piksellerin odak değerleri hesaplanmaktadır. Araştırmacılar literatürdeki odaklama ölçüm operatörleri şu şekilde sınıflandırmaktadırlar:
  - Gradyan tabanlı odaklama ölçüm operatörleri: Bu operatörler birinci dereceden türev bilgilerini kullanarak piksellerin odaklama bilgilerini çıkarmaktadırlar. Gradyan tabanlı odaklama ölçüm operatörlerine Gauss Türevi (Geusebroek vd., 2000), Tenengrad (Pertuz vd., 2013), 3B Gradyan (Ahmad ve Choi, 2007) ve Gradyan Enerjisi (Malik ve Choi, 2008) örnek olarak verilebilmektedir.
  - Laplacian tabanlı odaklama ölçüm operatörleri: Bu operatörler ikinci dereceden türev bilgilerini kullanarak piksellerin odaklama bilgilerini çıkarmaktadırlar. Laplacian tabanlı odaklama ölçüm operatörlerine 3B Laplacian (An vd., 2008), Laplacian Varyansı (Pech vd., 2000) ve Laplacian Enerjisi (Ahmad ve Choi, 2007) örnek olarak verilebilmektedir.
  - Ayrık Dalgacık Dönüşümü (ADD) tabanlı odaklama ölçüm operatörleri: ADD tabanlı operatörler ayrık dalgacık dönüşümü katsayılarını kullanarak piksellerin odaklama bilgilerini çıkarmaktadırlar. Bu odaklama ölçüm operatörlerine ADD Katsayıları Toplamı (Xie vd., 2007), ADD Katsayıları Oranı (Xie vd., 2007) ve ADD Katsayıları Varyansı (Xie vd., 2007) örnek olarak verilebilmektedir.
  - İstatistik tabanlı odaklama ölçüm operatörleri: Bu operatörler görüntünün kontrast ve parlaklık gibi özelliklerini kullanarak piksellerin odaklama bilgilerini çıkarmaktadırlar. İstatistik tabanlı odaklama ölçüm operatörlerine Histogram Entropisi (Pertuz vd., 2013), Chebyshev Momentleri (Yap vd., 2004), Varyans (Pertuz vd., 2013), Normalize Varyans (Pertuz vd., 2013) ve Öz Değerler (Wee ve Paramesran, 2007) örnek olarak verilebilmektedir.
  - Ayrık Kosinüs Dönüşümü (AKD) tabanlı odaklama ölçüm operatörleri: Bu operatörler AKD katsayılarını kullanarak piksellerin odaklama bilgilerini çıkarmaktadırlar. Bu odaklama ölçüm operatörlerine AKD

Azaltılmış Enerji Oranı (Lee vd., 2009), Değiştirilmiş AKD (Lee vd., 2008) ve AKD Enerji Oranı (Shen ve Chen, 2006) örnek olarak verilebilmektedir.

- Diğer odaklama ölçüm operatörleri: Bu operatörler piksellerin belirli özelliklerini kullanarak odaklama bilgilerini çıkarmaktadırlar. Bu odaklama ölçüm operatörlerine Uzamsal Frekans (Pertuz vd., 2013), Yerel İkili Model (Lorenzo vd., 2008), Helmlı (Helmlı ve Scherer, 2001), Brenner (Pertuz vd., 2013), Ayrık Curvelet Dönüşümü (Minhas vd., 2011) ve Gabor Özellikleri (Mahmood vd., 2018) örnek olarak verilebilmektedir.
3. Optimum odak değerlerine sahip piksellerin seçilmesi: Bu fazda, tüm alanı odaklanmış (optimum odaklı) tek bir görüntü oluşturmak için görüntü dizisindeki maksimum odaklama bilgilerine sahip pikseller belirlenmektedir. Bu fazda imge füzyon seçim kuralları ile maksimum odaklama değerine sahip pikseller seçilmektedir. Ortalama ve Maksimum Seçme, klasik imge füzyon seçim kurallarına örnek olarak verilebilmektedir.

Önceki kısımlarda bahsedildiği gibi literatürde wavefront kodlama tabanlı odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımı öneren pek çok çalışma bulunmaktadır (Dowski ve Cathey, 1995; Pan vd., 2008; Zhao vd., 2013; Cao vd., 2017; Elmalem vd., 2018; Wei vd., 2019; Du vd., 2019; Akpınar vd., 2021; Li vd., 2022). Bu çalışmalara ek olarak, piksellerin odak değerlerinin hesaplanması için imge füzyonu algoritmaları ve ölçüm operatörleri literatürde sıklıkla geliştirilmektedir. Ancak, mikroskobik sistemlerde odaklama derinliğinin artırılması için sınırlı sayıda görüntü işleme (imge füzyonu) tabanlı çalışma bulunmaktadır. Tenengrad ve Laplacian gibi klasik odaklama ölçüm operatörlerinin başarılarının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Klasik odaklama ölçüm operatörlerine göre, karmaşık değerli ADD (Forster vd., 2004), Ayrık Eğricik (Curvelet) Dönüşümü (Tessens vd., 2007) tabanlı popüler odaklama ölçüm operatörleri daha belirgin odak değerleri çıkarmaktadır. Ancak, bu odaklama operatörlerinin diğer operatörlere göre çalışma süresi ve karmaşıklığı daha fazladır. Ek olarak, performansları taranan numuneye ve kullanılan büyütme objektifine göre değişiklik göstermektedir.

Derin öğrenme algoritmaları diğer araştırma alanlarında (özellikle sınıflandırma, segmentasyon, imge füzyonu) sıklıkla kullanılmakta ve oldukça yüksek performans göstermektedirler. Ancak, özellikle mikroskobik sistemlerde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için geliştirilmemişlerdir. Araştırmacılar derin öğrenme tabanlı yaklaşımları eğitmek için kapsamlı veri setlerinin olmamasını bunun sebebi olduğunu düşünmektedirler. Bu çalışmada mikroskobik sistemlerde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için hem yeni veri seti oluşturulmakta hem de derin öğrenme tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmektedir.

Bu çalışmanın literatüre temel katkıları şu şekilde özetlenebilmektedir:

1. Bu çalışmada mikroskobik sistemlerde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için derin öğrenme tabanlı yeni yaklaşım önerilmektedir. Yapılan literatür araştırmalarına göre odaklama derinliği artırılmasında derin öğrenme tabanlı yaklaşım geliştiren ilk çalışmalardandır.
2. Odaklama derinliği artırılması yaklaşımlarının kapsamlı performans analizini gerçekleştirmek amacıyla, bu çalışmada farklı sayılarda görüntülerden oluşan yeni bir veri seti oluşturulmaktadır.
3. Önerilen odaklama derinliği artırılması yaklaşımı farklı odaklamalara sahip görüntülerin yalnızca gri seviyelerini kullanan literatür çalışmalarının aksine, daha anlamlı bilgiler üretebilen derin özellikleri kullanarak piksellerin odak derecelerini elde etmektedir. Optimum odaklı görüntüleme derin özelliklerin elde edilmesinin etkinliği çeşitli metrikler - Algı Tabanlı Görüntü Kalitesi, Kör/Referansız Görüntü Uzamsal Kalitesi, Bulanıklık, Doğallık Görüntü Kalitesi - kullanılarak ispatlanmaktadır.
4. Önerilen odaklama derinliği artırılması yaklaşımı herhangi ön işlem gerektirmediğinden literatürdeki yaklaşımlara göre sürecin işlem yükünü oldukça azaltmaktadır.

Çalışmanın sonraki kısımları şu şekilde yapılandırılmıştır: Bölüm 2, yeni veri setinin detaylarını ve odaklama derinliğinin artırılması için geliştirilen yaklaşımın genel açıklamasını içeren iki alt kısımdan oluşmaktadır. Bölüm 3 sayısal bulguları ve analizleri içermektedir. Bölüm 4 ise genel sonuçlar hakkında bilgiler sunmaktadır.

## METODOLOJİ

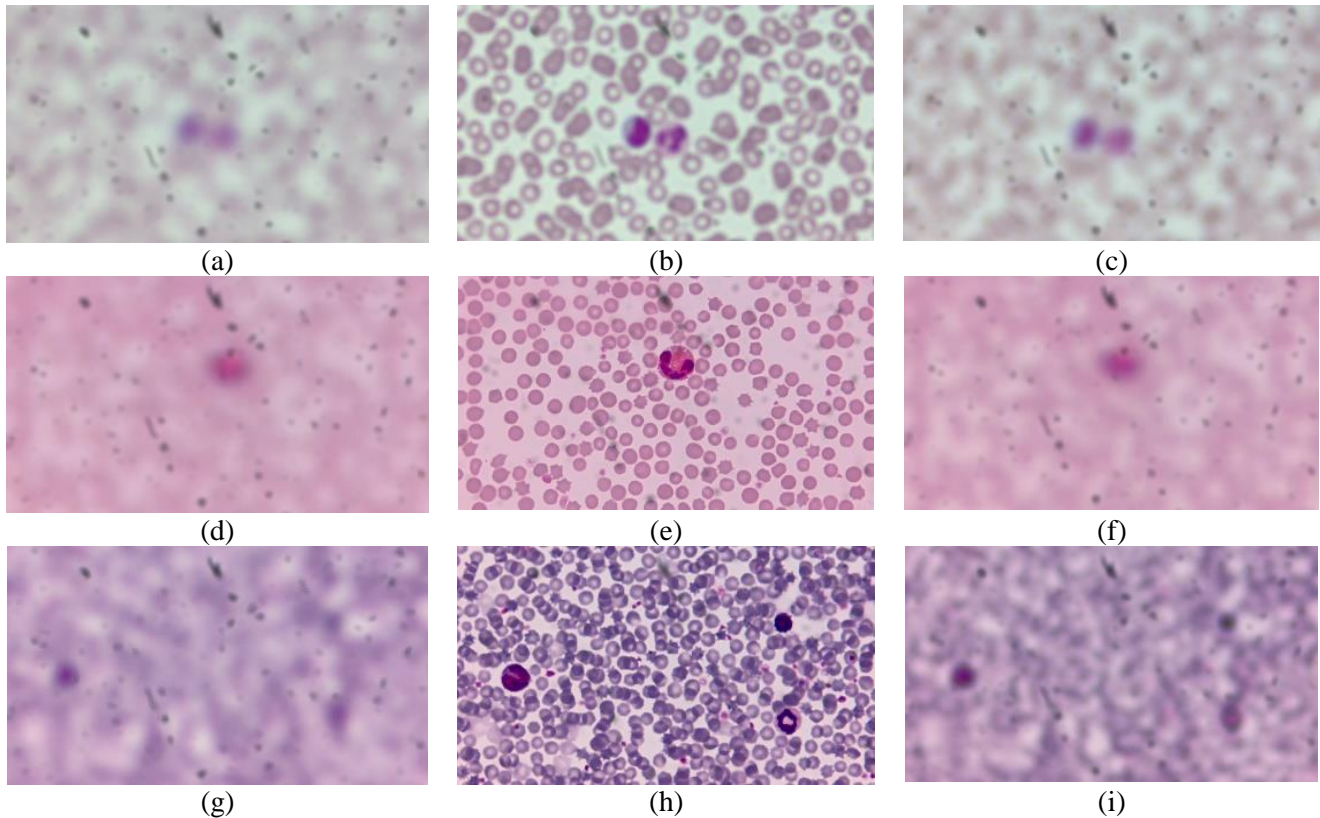
Sunulan çalışma, farklı odaklamalara sahip görüntü dizileri içeren yeni veri setinin oluşturulması ve odaklama derinliğinin artırılması için derin öğrenme tabanlı yaklaşımın önerilmesi olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

### *Farklı Odaklamalara Sahip Görüntü Dizileri İçeren Veri Setinin Oluşturulması*

Bu çalışmada odaklama derinliğinin artırılmasına yönelik yaklaşımların performanslarını değerlendirmek için farklı odaklamalara sahip görüntü dizilerini içeren yeni bir veri seti oluşturulmaktadır. Bu farklı odaklamalara sahip görüntü dizileri kan örneklerinin hazırlanmasıyla elde edilmektedir. Kan numunelerinin hazırlanma sürecinde öncelikle 1 damla kan lama damlatılmış ve sürme kan frotisi çekilmiştir. Kan havada kurutulmuştur. Wright boyası ile lam boyanmış ve kurutulmuştur. Sonrasında hazırlanan numuneler mikroskop tablası üzerine yerleştirilmekte ve ardından mikroskop tablası odaklama derinliği boyunca taranarak farklı odaklamalara sahip görüntüler elde edilmektedir. Tablo 1'de detayları listelenen farklı odaklamalara sahip görüntü dizileri - 1, 2 ve 3'ün örnek görüntüleri Şekil 1'de gösterilmektedir. Görüntü dizilerinin oluşturulması için Zeiss Primo mikroskopunda 100x büyütme objektifi kullanılmaktadır. Tüm dizilerin farklı odaklamalara sahip görüntüleri, Zeiss AxioCam mikroskop kamerası kullanılarak elde edilmektedir. Görüntüler 1920 x 1080 piksel çözünürlüğe sahiptir ve PNG dosya formatında kaydedilmektedir. Dizilerdeki görüntü sayıları sırasıyla 18, 19 ve 21'dir.

**Tablo 1.** Farklı Odaklamalara Sahip Görüntü Dizilerinin Detayları

Görüntü Dizileri	Numune	Büyütme Objektifi	Görüntü Boyutu	Görüntü Sayısı
Görüntü Dizisi - 1	Kan	100x	1920 x 1080	18
Görüntü Dizisi - 2	Kan	100x	1920 x 1080	19
Görüntü Dizisi - 3	Kan	100x	1920 x 1080	21



**Şekil 1.** Farklı Odaklamalara Sahip Görüntü Dizileri Örnekleri - 1 (a - b - c), 2 (d - e - f), 3 (g - h - i)

### *Odaklama Derinliğinin Artırılması İçin Derin Öğrenme Tabanlı Yeni Yaklaşımın Önerilmesi*

Bu çalışmada mikroskopik sistemlerde kan hücrelerinin tüm alanı odaklanmış görüntüsünün elde edilmesi için derin öğrenme tabanlı yeni yaklaşım önerilmektedir. Odaklama derinliğinin artırılması için geliştirilen yaklaşım iki temel adım içermektedir; (1) derin özelliklerin çıkarımı için ağ tasarımı ve (2) optimum odaklı görüntü üretimi. İlk adımda farklı odaklamalara sahip görüntülerin derin özelliklerinin çıkarılması için model eğitilmektedir. İkinci

adımında eğitilmiş derin öğrenme modeli kullanılarak piksellerin odak bilgileri çıkarılmakta ve kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi sağlanmaktadır. Bu adımların detayları şu şekildedir:

**Derin özelliklerin çıkarımı için ağ tasarımı.** Bu adımda farklı odaklamalara sahip görüntülerin derin özelliklerinin çıkarılması için otomatik kodlayıcı modeli geliştirilmektedir. Geliştirilen otomatik kodlayıcı modeli bu adımda eğitilmektedir. Eğitilen modelin parametreleri sabitlenmektedir. Oluşturulan otomatik kodlayıcı modeli iki ana modülden oluşmaktadır; kodlayıcı ve kod çözücü. Bu modüllerdeki optimum parametreler (konvolüsyon katman sayısı, filtre boyutları, filtre sayıları gibi) aynı amaç için gerçekleştirilen önceki çalışmalar (Danışmaz vd., 2023; Dogan vd., 2024) referans alınarak belirlenmektedir. Bu modüllerin detayları Tablo 2’de verilmektedir:

**Tablo 2.** Geliştirilen Otomatik Kodlayıcı Modüllerinin Detayları

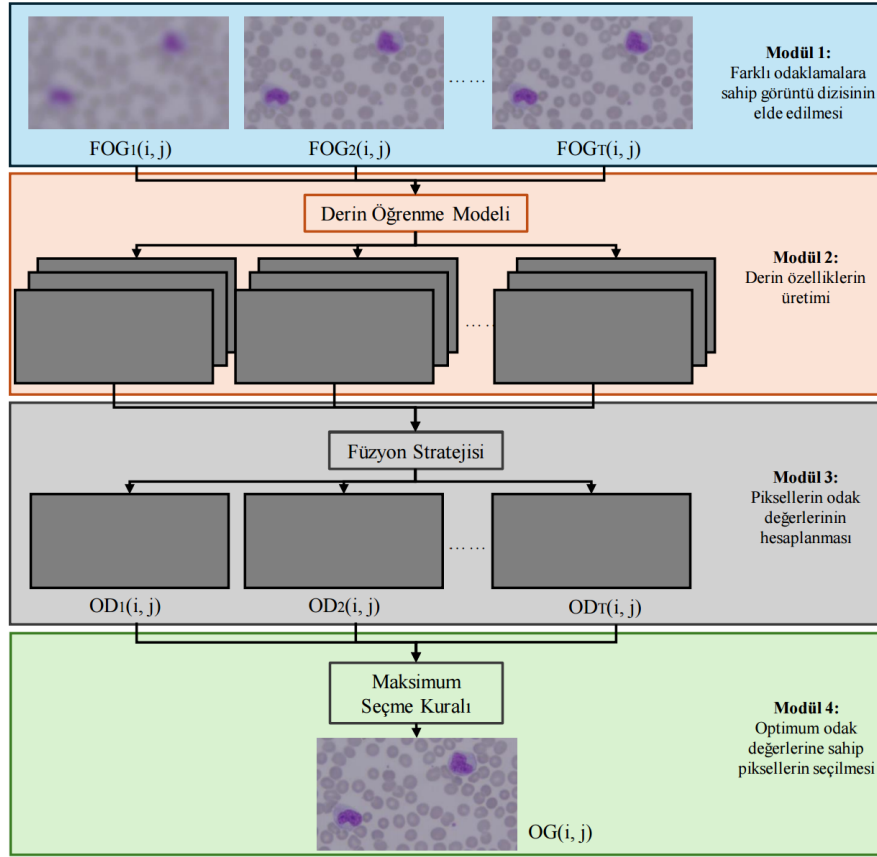
Modül	Blok	Giriş Boyutu	Filtre Boyutu	Filtre Sayısı
Kodlayıcı	Konvolüsyonel Blok - 1	256 x 256 x 1	3 x 3	16
	Konvolüsyonel Blok - 2	256 x 256 x 16	3 x 3	32
	Konvolüsyonel Blok - 3	256 x 256 x 32	3 x 3	48
	Konvolüsyonel Blok - 4	256 x 256 x 48	3 x 3	64
Kod Çözücü	Konvolüsyonel Blok - 1	256 x 256 x 64	3 x 3	48
	Konvolüsyonel Blok - 2	256 x 256 x 48	3 x 3	32
	Konvolüsyonel Blok - 3	256 x 256 x 32	3 x 3	16
	Konvolüsyonel Blok - 4	256 x 256 x 16	3 x 3	1

**Kodlayıcı modülü:** Bu modül kan hücreleri içeren farklı odaklamalara sahip görüntüleri giriş olarak almakta ve özelliklerini çıkarmaktadır. Bu modülde birbirine çıkışları bağlı 4 adet konvolüsyonel blok bulunmaktadır. Bu bloklar konvolüsyon, yığın (batch) normalizasyon ve ReLu katmanlarından oluşmaktadır. Konvolüsyon katmanlarının filtre boyutları 3 x 3, filtre sayıları ise sırasıyla 16, 32, 48 ve 64 olarak atanmaktadır. Bu modül farklı odaklamalara sahip görüntüler ile aynı çözünürlüğe sahip derin özellik matrisleri oluşturmaktadır.

**Kod Çözücü modülü:** Bu modül, kodlayıcı modülde çıkarılan özellikleri kullanarak farklı odaklamalara sahip görüntüleri tekrar üretmektedir. Bu modülde birbirine çıkışları bağlı 4 adet blok bulunmaktadır. Bu bloklar konvolüsyon, yığın normalizasyon ve ReLu katmanlarından oluşmaktadır.

**Optimum odaklı görüntü üretimi.** Bu adımda, eğitilmiş derin öğrenme modeli kullanılarak piksellerin odak bilgileri çıkarılmakta ve kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi sağlanmaktadır. Şekil 2’de optimum odaklı görüntü üretimi adımının görsel temsili verilmektedir. Şekil 2’de dört modülden oluşan optimum odaklı görüntü üretimi adımı verilmektedir.

1. Farklı odaklamalara sahip görüntü dizisinin elde edilmesi:  
Bu modülde kan numunesi Z eksenini (odaklama derinliği) boyunca taranarak farklı odaklama bilgilerine sahip birden çok sayıda görüntü ( $FOG_1(i, j)$ ,  $FOG_2(i, j)$ , ...,  $FOG_T(i, j)$ ) bilgisayar ortamına aktarılmaktadır. Burada  $i$  ve  $j$  farklı odaklamalara sahip görüntü çözünürlüğünü,  $T$  ise görüntü sayısını temsil etmektedir.
2. Derin özelliklerinin üretimi:  
Bu modülde, önceki adımda (derin özelliklerin çıkarımı için ağ tasarımı) eğitilen derin öğrenme modeli giriş olarak farklı odaklamalara sahip görüntüleri almakta ve her görüntü için derin özellikleri çıkış olarak üretmektedir.
3. Piksellerin odak değerlerinin hesaplanması:  
Bu modülde, her farklı odaklamalara sahip görüntü için oluşturulan derin özelliklere füzyon stratejisi uygulanmaktadır. Füzyon stratejisi, derin özelliklerden maksimum değerleri belirleyerek her piksel için odak değeri ( $OD_1(i, j)$ ,  $OD_2(i, j)$ , ...,  $OD_T(i, j)$ ) hesaplanmaktadır.
4. Optimum odak değerlerine sahip piksellerin seçilmesi:  
Bu modülde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için maksimum odaklama bilgilerine sahip pikseller belirlenmektedir. Bu pikselleri seçmek için Maksimum Seçme kuralı kullanılmaktadır.



**Şekil 2.** Optimum Odaklı Görüntü Üretimi Adımının Görsel Temsili; (1) Farklı Odaklamalara Sahip Görüntü Dizisinin Oluşturulması, (2) Derin Özelliklerin Üretimi, (3) Piksellerin Odak Değerlerinin Hesaplanması Ve (4) Optimum Odak Değerlerine Sahip Piksellerin Seçilmesi

## DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE DEĞERLENDİRMELER

Çalışmada odaklama derinliğinin artırılması için önerilen yaklaşım, Intel Core i7-9750 ve 2.60 GHz işlemci, 16 GB RAM ve NVIDIA GeForce RTX 3060 GPU'ya sahip bir PC üzerinde çalışan Python 3.6 yazılımından oluşan bir cihaz konfigürasyonu kurularak gerçekleştirilmektedir.

Bu çalışmada mikroskopik sistemlerde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için yeni veri seti oluşturulmaktadır. Bu veri seti 3 farklı mikroskop görüntü dizisi içermektedir. Mikroskopik sistemlerde optimum odaklı herhangi bir görüntü (referans görüntü) olmadığından, odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımlarının performans analizlerini gerçekleştirmek için referans görüntü gerektirmeyen kriterler kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan performans değerlendirme kriterlerinin detayları şu şekildedir:

- Algı Tabanlı Görüntü Kalitesi (Perception based Image Quality Evaluator - PIQE):**  
PIQE, referans görüntüye ihtiyaç duymadan bir görüntünün kalitesini blok tabanlı olarak değerlendiren bir objektif ölçüm yöntemidir (Venkatanath vd., 2015). İnsan gözünün algıladığı kaliteye dayalı olarak görüntüdeki düşük kaliteli bölgeleri tespit ederek değerlendirme yapmaktadır. İdeal yaklaşımla oluşturulan optimum odaklı görüntünün PIQE değerinin diğer yaklaşımlara göre daha düşük olması beklenmektedir.
- Kör/Referanssız Görüntü Uzamsal Kalitesi (Blind/Referenceless Image Spatial Quality Evaluator - BRISQUE):**  
BRISQUE, referans görüntüye ihtiyaç duymadan, doğal sahne istatistiklerini kullanarak bir görüntünün kalitesini değerlendirmektedir (Mittal vd., 2012). İnsan algısına dayalı özellikler üzerinden görüntüdeki distorsiyonları tespit etmekte ve bir kalite skoru üretmektedir. İdeal yaklaşımla oluşturulan optimum odaklı görüntünün BRISQUE değerinin diğer yaklaşımlara göre daha düşük olması beklenmektedir.
- Bulanıklık (Blur Metric - BM):**  
BM, bir görüntüdeki bulanıklık seviyesini ölçmek için kullanılan bir objektif kalite değerlendirme yöntemidir (Crete vd., 2007). Genellikle görüntünün keskin kenarlarını ve detaylarını analiz ederek bulanıklık miktarını

numerik bir değerle ifade etmektedir. İdeal yaklaşımla oluşturulan optimum odaklı görüntünün BM değerinin diğer yaklaşımlara göre daha düşük olması beklenmektedir.

#### 4. Doğallık Görüntü Kalitesi (Naturalness Image Quality Evaluator - NIQE):

NIQE, bir görüntünün doğallığını değerlendirerek kalitesini ölçen bir metrik olarak kullanılmaktadır (Mittal vd., 2012). Görüntüdeki doğal sahne istatistiklerini temel almakta ve referans görüntüye ihtiyaç duymadan kalite skoru üretmektedir. İdeal yaklaşımla oluşturulan optimum odaklı görüntünün NIQE değerinin diğer yaklaşımlara göre daha düşük olması beklenmektedir.

Bu çalışmada, kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için Bölüm 2'de detaylı şekilde anlatılan otomatik kodlayıcı modeli tasarlanmaktadır. Otomatik kodlayıcı modelinin eğitim süreci giriş görüntülerinin derin özelliklerinin çıkarılması için gerçekleştirilmektedir. Çalışmanın optimum odaklı görüntü üretimi süreci danışmansız öğrenmeye dayandığından otomatik kodlayıcı modeli ilk olarak MS-COCO veri kümesi- 2017 (Lin vd., 2014) ile eğitilmektedir. Eğitim sürecinde 5000 görüntü kullanılmaktadır. Daha sonra 150 mikroskop görüntüsü kullanılarak modelin ince ayarlı (fine-tuned) öğrenmesi gerçekleştirilmektedir. Modelin eğitim süreci tamamlandıktan sonra, parametreleri sabitlenmekte ve farklı odaklamalara sahip giriş görüntülerinin derin özellikleri çıkarılmaktadır. Derin öğrenme modelinin batch size ve epoch sayıları sırasıyla 48 ve 40 olarak atanmaktadır. Kayıp fonksiyonu olarak  $L_1$  kayıp fonksiyonu kullanılmaktadır.

Çalışmada görüntü dizilerine 6 farklı gruptan seçilmiş toplam 12 odaklama ölçüm operatörü uygulanarak önerilen yaklaşımın performans değerlendirmesi gerçekleştirilmektedir. Tüm görüntü dizileri için farklı odaklama ölçüm operatörleriyle elde edilen optimum odaklı görüntülerin performans değerlendirme kriterlerinin sonuçları Tablo 3 – 5'te gösterilmektedir.

**Tablo 3.** Görüntü Dizisi – 1 için Farklı Odaklama Ölçüm Operatörleriyle Elde Edilen Optimum Odaklı Görüntülerin Performans Değerlendirme Kriterlerinin Sonuçları

Grup	Odaklama Operatörü	PIQE	BRISQUE	NIQE	BM
Gradyan	Gradyan Enerjisi	77,8097	43,4586	8,5254	0,2113
	3B Gradyan	78,6112	43,4682	9,1588	0,2469
Laplacian	Laplacian Enerjisi	74,5815	43,4472	8,4506	0,1596
	3B Laplacian	74,4615	43,4367	8,3497	0,1608
Dalgacık	ADD Kat. Oranı	77,3080	43,4582	8,4807	0,1808
	ADD Kat. Varyansı	76,5553	43,4582	8,8322	0,1705
İstatistik	Normalize Varyans	77,2567	43,4584	8,1567	0,2210
	Cheb. Momentleri	72,6137	43,3279	7,1759	0,1532
AKD	Değiştirilmiş AKD	80,4789	45,9854	10,3321	0,2968
Diğer	Brenner	78,5349	43,7569	9,6173	0,2467
	Helmlı	77,6432	43,4349	9,4466	0,2432
	Gabor Özellikleri	75,6901	42,8460	7,9328	0,1432
<b>Önerilen</b>	<b>Derin Öğrenme</b>	<b>71,8456</b>	<b>42,2333</b>	<b>6,9043</b>	<b>0,1221</b>

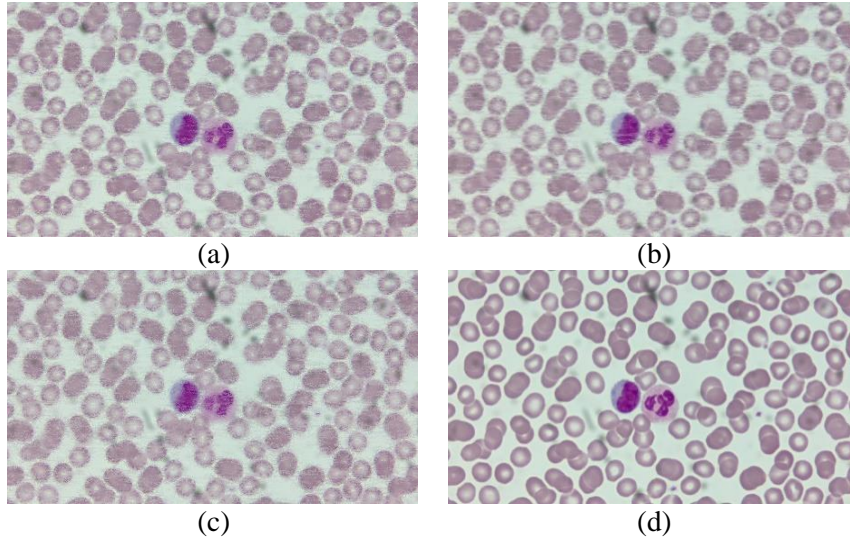
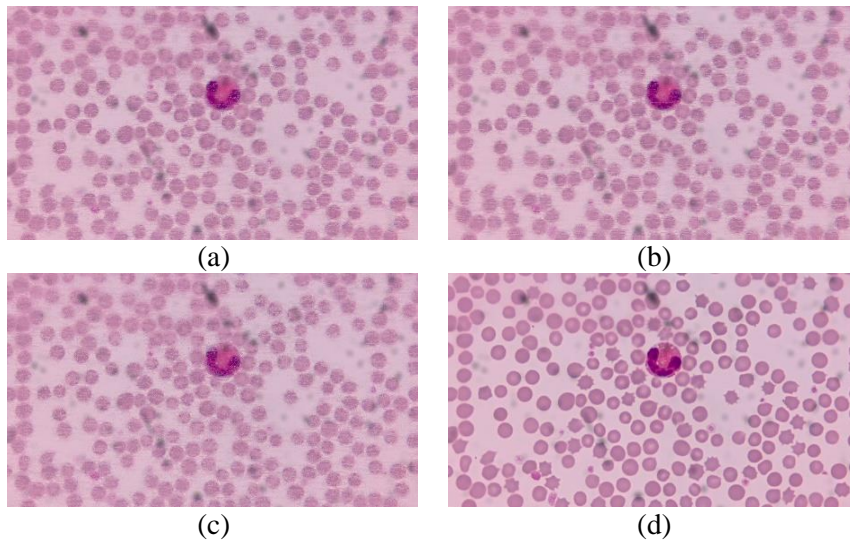
**Tablo 4.** Görüntü Dizisi – 2 için Farklı Odaklama Ölçüm Operatörleriyle Elde Edilen Optimum Odaklı Görüntülerin Performans Değerlendirme Kriterlerinin Sonuçları

Grup	Odaklama Operatörü	PIQE	BRISQUE	NIQE	BM
Gradyan	Gradyan Enerjisi	70,0240	32,6582	7,6478	0,1788
	3B Gradyan	68,7236	32,1661	7,2711	0,1642
Laplacian	Laplacian Enerjisi	68,0596	31,9590	7,4060	0,1579
	3B Laplacian	66,7490	31,9448	7,1095	0,1568
Dalgacık	ADD Kat. Oranı	70,2155	33,5648	8,1795	0,1725
	ADD Kat. Varyansı	69,6333	33,0123	8,0916	0,1654
İstatistik	Normalize Varyans	67,3799	32,8951	7,3830	0,1686
	Cheb. Momentleri	60,8015	30,3283	6,3963	0,1430
AKD	Değiştirilmiş AKD	74,0789	34,8369	9,4432	0,1902
Diğer	Brenner	69,2856	33,4561	7,9012	0,1731
	Helmlı	71,7549	33,9589	8,5678	0,1780
	Gabor Özellikleri	68,1123	32,0878	7,5509	0,1590
<b>Önerilen</b>	<b>Derin Öğrenme</b>	<b>65,7643</b>	<b>30,0865</b>	<b>6,9540</b>	<b>0,1321</b>

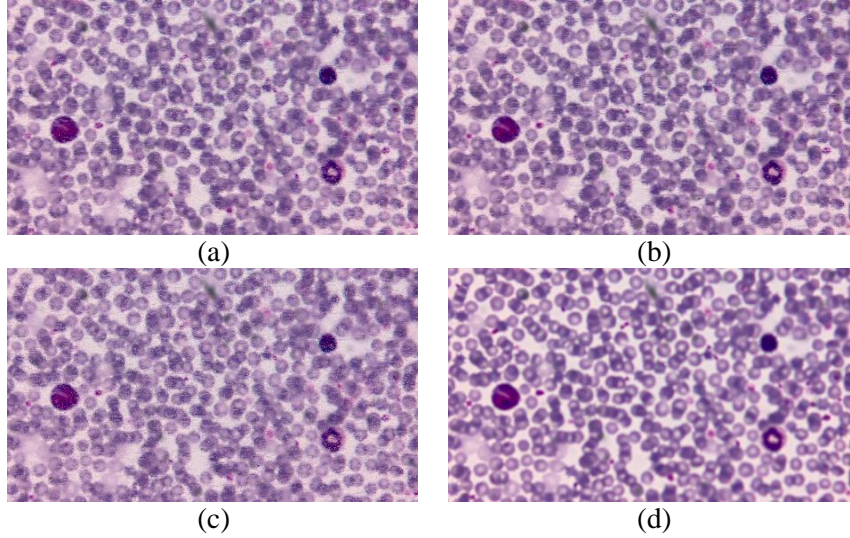
**Tablo 5.** Görüntü Dizisi – 3 için Farklı Odaklama Ölçüm Operatörleriyle Elde Edilen Optimum Odaklı Görüntülerin Performans Değerlendirme Kriterlerinin Sonuçları

Grup	Odaklama Operatörü	PIQE	BRISQUE	NIQE	BM
Gradyan	Gradyan Enerjisi	74,3291	39,1548	12,0798	0,2465
	3B Gradyan	74,8140	39,6599	12,0842	0,2501
Laplacian	Laplacian Enerjisi	76,9822	40,1198	13,8623	0,2820
	3B Laplacian	76,0781	40,0563	13,8418	0,2863
Dalgacık	ADD Kat. Oranı	75,7186	39,7113	12,7998	0,2411
	ADD Kat. Varyansı	78,1407	41,8996	14,9742	0,2948
İstatistik	Normalize Varyans	72,5686	38,1552	11,0586	0,2581
	Cheb. Momentleri	69,0456	36,3063	9,9712	0,1980
AKD	Değiştirilmiş AKD	80,6458	42,9072	14,0954	0,2903
Diğer	Brenner	76,3869	40,5673	13,2241	0,2845
	Helmi	76,7109	40,4441	13,1064	0,2896
	Gabor Özellikleri	75,4578	38,9903	12,6790	0,2311
<b>Önerilen</b>	<b>Derin Öğrenme</b>	<b>68,7741</b>	<b>33,0901</b>	<b>8,0460</b>	<b>0,1886</b>

Çalışmada oluşturulan görüntü dizileri için Brenner, Normalize Varyans, 3B Laplacian ve önerilen derin öğrenme tabanlı yaklaşımlar ile oluşturulan optimum odaklı görüntüler Şekil 3 – 5'te gösterilmektedir.

**Şekil 3.** Görüntü Dizisi – 1 için Brenner (a), Normalize Varyans (b), 3B Laplacian (c) ve Önerilen Derin Öğrenme (d) Tabanlı Yaklaşımlarla ile Oluşturulan Optimum Odaklı Görüntüler**Şekil 4.** Görüntü Dizisi – 2 için Brenner (a), Normalize Varyans (b), 3B Laplacian (c) ve Önerilen Derin Öğrenme (d) Tabanlı Yaklaşımlarla ile Oluşturulan Optimum Odaklı Görüntüler





**Şekil 5.** Görüntü Dizisi – 3 için Brenner (a), Normalize Varyans (b), 3B Laplacian (c) ve Önerilen Derin Öğrenme (d) Tabanlı Yaklaşımlarla ile Oluşturulan Optimum Odaklı Görüntüler

Daha önce de belirtildiği gibi odaklama derinliğinin artırılması için geliştirilen ideal bir yaklaşımın daha düşük PIQE, BRISQUE, NIQE ve BM değerlerine sahip optimum odaklı görüntü oluşturması beklenmektedir. Tablo 3 – 5'teki farklı ölçüm operatörleriyle oluşturulmuş görüntülerin performans değerlendirme kriterlerinin sonuçları, önerilen derin öğrenme tabanlı yaklaşımın literatürde en yaygın kullanılan yaklaşımlardan daha yüksek performanslı olduğunu ispatlamaktadır. En yüksek PIQE, BRISQUE, BM ve NIQE değerleri ile AKD ve istatistik tabanlı yaklaşımların en kötü performansa sahip oldukları gözükmemektedir. Ek olarak, bu çalışmada farklı odaklamalara sahip giriş görüntülerinden elde edilen derin özelliklerin odak değerlerinin hesaplanmasında daha etkin olduğu görülmektedir.

Şekil 3 – 5'teki öznel görsellere göre odaklama derinliğinin artırılması için önerilen yaklaşım ile oluşturulan optimum odaklı görüntüler daha az bulanıklığa sahiptir. Derin öğrenmenin tüm farklı odaklamalara sahip görüntü dizileri için optimum performans sağladığını gösteren Tablo 3 ve 5'teki sayısal sonuçlar, Şekil 3 – 5'teki görsel sonuçlarla uyumludur.

## DEĞERLENDİRME

Işıklı mikroskopik sistemlerde genellikle 2B görüntüler kullanılarak kan hücrelerinin otomatik sayımını, tespitini, sınıflandırılmasını ve segmentasyonunu gerçekleştiren çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bu sistemlerde var olan odaklama derinliğinden dolayı kan hücreleri bulunan numuneler optimum odaklı görüntülenememektedir. Bu durum, kan hücrelerinin otomatik sayımını, tespitini, sınıflandırılmasını ve segmentasyonunu gerçekleştiren çalışmalarda performans kaybına sebep olabilmektedir. Literatürde odaklama derinliği artırılarak numunenin optimum odaklı (tüm alanı odaklanmış) görüntüsü oluşturulmaktadır. Odaklama derinliğinin artırılması sürecinde hala yüksek çalışma süresi, kullanılan numuneye ve mikroskop çeşidine göre farklı performans gösterme gibi çeşitli eksiklikler mevcuttur. Bu çalışmada, literatürdeki bu eksiklikleri gidermek amacıyla mikroskopik sistemlerde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için hem yeni veri seti oluşturulmakta hem de derin öğrenme tabanlı yeni bir odaklama derinliği artırılması yaklaşımı önerilmektedir.

Bu çalışmanın literatüre temel katkıları şu şekilde sıralanabilmektedir: (1) Mikroskopik sistemlerde kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için hem yeni veri seti oluşturulmakta hem de odaklama derinliği artırılmasında derin öğrenme tabanlı yeni yaklaşım önerilmektedir. (2) Optimum odaklı görüntü üretme sürecinde odak bilgileri hesaplanırken derin özelliklerin ne kadar etkili olduğu incelenmektedir. (3) Bu çalışma görüntü dizisindeki piksellerin odak değerlerinin hesaplanmasında derin özellikleri kullanmaktadır.

Odaklama derinliğinin artırılması için geliştirilen yaklaşım iki temel adım içermektedir; (1) derin özelliklerin çıkarımı için ağ tasarımı ve (2) optimum odaklı görüntü üretimi. İlk adımda (derin özelliklerin çıkarımı için ağ tasarımı), farklı odaklamalara sahip görüntülerin derin özelliklerinin çıkarılması için model eğitilmektedir. İkinci

adımda (optimum odaklı görüntü üretimi), eğitilmiş derin öğrenme modeli kullanılarak piksellerin odak bilgileri çıkarılmakta ve kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi sağlanmaktadır.

Çalışmanın performansını değerlendirmek için Algı Tabanlı Görüntü Kalitesi (Perception based Image Quality Evaluator - PIQE), Referanssız Görüntü Uzamsal Kalite (Blind Image Spatial Quality Evaluator), Bulanıklık (Blurring) ve Doğallık Görüntü Kalitesi (Naturalness Image Quality) olmak üzere dört farklı kriter kullanılmaktadır. En iyi performansa sahip odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımının bu değerlerinin minimum olması beklenmektedir. Geliştirilen çalışmada 13 farklı odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımı test edilmektedir. Bu çalışmada hem performans değerlendirme kriterlerinin sonuçları hem de görsel temsillerle kan hücrelerinin optimum odaklı görüntülenmesi için önerilen derin öğrenme tabanlı odaklama derinliğinin artırılması yaklaşımının diğer yaklaşımlara göre daha performanslı olduğu ispatlanmaktadır.

## TEŞEKKÜR

Desteklerinden dolayı Karadeniz Teknik Üniversitesi İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne teşekkür ederiz. Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje no. TSA-2019-8561 ve FBB-2023-10975) ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (Proje no. 1919B012224345) tarafından desteklenmiştir. Ayrıca bu çalışma, TÜBİTAK 2219 Uluslararası Doktora Sonrası Araştırma Burs Programı tarafından sağlanan fonla desteklenmiştir (Proje no. 1059B192300257).

## KAYNAKLAR

- Ahmad, M. B., & Choi, T. S. (2007). Application of three dimensional shape from image focus in LCD/TFT displays manufacturing. *IEEE Transactions on Consumer Electronics*, 53(1), 1-4. <https://doi.org/10.1109/TCE.2007.339492>
- Akpinar, U., Sahin, E., Meem, M., Menon, R., & Gotchev, A. (2021). Learning wavefront coding for extended depth of field imaging. *IEEE Transactions on Image Processing*, 30, 3307-3320. <https://doi.org/10.1109/TIP.2021.3060166>
- Alam, M. M., & Islam, M. T. (2019). Machine learning approach of automatic identification and counting of blood cells. *Healthcare Technology Letters*, 6(4), 103-108. <https://doi.org/10.1049/htl.2018.5098>
- Ambikumar, A. S., Bailey, D. G., & Gupta, G. S. (2016, November). Extending the depth of field in microscopy: A review. In 2016 International Conference on Image and Vision Computing New Zealand (IVCNZ) (pp. 1-6). IEEE.
- An, Y., Kang, G., Kim, I. J., Chung, H. S., & Park, J. (2008, December). Shape from focus through Laplacian using 3D window. In 2008 Second International Conference on Future Generation Communication and Networking (Vol. 2, pp. 46-50). IEEE.
- Cao, Z., Zhai, C., Li, J., Xian, F., & Pei, S. (2017). Combination of color coding and wavefront coding for extended depth of field. *Optics Communications*, 392, 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.optcom.2017.02.016>
- Cengil, E., Çımar, A., & Yıldırım, M. (2022). A hybrid approach for efficient multi-classification of white blood cells based on transfer learning techniques and traditional machine learning methods. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*, 34(6), e6756. <https://doi.org/10.1002/cpe.6756>
- Crete, F., Dolmiere, T., Ladret, P., & Nicolas, M. (2007, February). The blur effect: perception and estimation with a new no-reference perceptual blur metric. In Human Vision and Electronic Imaging XII (Vol. 6492, pp. 196-206). SPIE.
- Danışmaz, S., Emir, S. N., Doğan, H., & Doğan, R. Ö. (2023). Odaklama derinliğinin artırılmasında derin özelliklerin odaklama değerlerinin çıkarılmasındaki etkilerinin incelenmesi. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 31(3), 917-930. <https://doi.org/10.31796/ogummf.1299670>
- Dogan, H., Dogan, R. O., Ay, I., & Sezen, S. F. (2024). DL-EDOF: Novel Multi-Focus Image Data Set and Deep Learning-Based Approach for More Accurate and Specimen-Free Extended Depth of Focus. *Journal of Imaging Informatics in Medicine*, 1-23. <https://doi.org/10.1007/s10278-024-01076-z>
- Dowski, E. R., & Cathey, W. T. (1995). Extended depth of field through wave-front coding. *Applied Optics*, 34(11), 1859-1866. <https://doi.org/10.1364/AO.34.001859>

- Du, H., Dong, L., Liu, M., Zhao, Y., Wu, Y., Li, X., ... & Kong, L. (2019). Increasing aperture and depth of field simultaneously with wavefront coding technology. *Applied Optics*, 58(17), 4746-4752. <https://doi.org/10.1364/AO.58.004746>
- Elmalem, S., Giryas, R., & Marom, E. (2018). Learned phase coded aperture for the benefit of depth of field extension. *Optics Express*, 26(12), 15316-15331. <https://doi.org/10.1364/OE.26.015316>
- Forster, B., Van De Ville, D., Berent, J., Sage, D., & Unser, M. (2004). Complex wavelets for extended depth-of-field: A new method for the fusion of multichannel microscopy images. *Microscopy Research and Technique*, 65(1-2), 33-42. <https://doi.org/10.1002/jemt.20092>
- Geusebroek, J. M., Cornelissen, F., Smeulders, A. W., & Geerts, H. (2000). Robust autofocusing in microscopy. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 39(1), 1-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0320\(20000101\)39:1<1::AID-CYTO2>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0320(20000101)39:1<1::AID-CYTO2>3.0.CO;2-J)
- Gu, W., & Sun, K. (2024). AYOLOv5: Improved YOLOv5 based on attention mechanism for blood cell detection. *Biomedical Signal Processing and Control*, 88, 105034. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105034>
- Guo, Y., Shahin, A. I., & Garg, H. (2024). An indeterminacy fusion of encoder-decoder network based on neutrosophic set for white blood cells segmentation. *Expert Systems with Applications*, 246, 123156. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2024.123156>
- H Mohamed, E., H El-Behaidy, W., Khoriba, G., & Li, J. (2020). Improved white blood cells classification based on pre-trained deep learning models. *Journal of Communications Software and Systems*, 16(1), 37-45. <https://doi.org/10.24138/jcomss.v16i1.818>
- Helmlı, F. S., & Scherer, S. (2001, June). Adaptive shape from focus with an error estimation in light microscopy. In ISPA 2001. Proceedings of the 2nd International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis. In conjunction with 23rd International Conference on Information Technology Interfaces (IEEE Cat. (pp. 188-193). IEEE.
- Hermessi, H., Mourali, O., & Zagrouba, E. (2021). Multimodal medical image fusion review: Theoretical background and recent advances. *Signal Processing*, 183, 108036. <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2021.108036>
- Khan, Z., hamad Shirazi, S., Shahzad, M., Munir, A., Rasheed, A., Xie, Y., & Gul, S. (2024). A Framework for Segmentation and Classification of Blood Cells Using Generative Adversarial Networks. *IEEE Access*, 12, 51995-52015. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2024.3378575>
- Lee, S. Y., Kumar, Y., Cho, J. M., Lee, S. W., & Kim, S. W. (2008). Enhanced autofocus algorithm using robust focus measure and fuzzy reasoning. *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology*, 18(9), 1237-1246. <https://doi.org/10.1109/TCSVT.2008.924105>
- Lee, S. Y., Yoo, J. T., Kumar, Y., & Kim, S. W. (2009). Reduced energy-ratio measure for robust autofocusing in digital camera. *IEEE Signal Processing Letters*, 16(2), 133-136. <https://doi.org/10.1109/LSP.2008.2008938>
- Li, Y., Wang, J., Zhang, X., Hu, K., Ye, L., Gao, M., ... & Xu, M. (2022). Extended depth-of-field infrared imaging with deeply learned wavefront coding. *Optics Express*, 30(22), 40018-40031. <https://doi.org/10.1364/OE.471443>
- Lin, T. Y., Maire, M., Belongie, S., Hays, J., Perona, P., Ramanan, D., ... & Zitnick, C. L. (2014). Microsoft coco: Common objects in context. In Computer Vision—ECCV 2014: 13th European Conference, Zurich, Switzerland, September 6-12, 2014, Proceedings, Part V 13 (pp. 740-755). Springer International Publishing.
- Lorenzo, J., Castrillon, M., Méndez, J., & Deniz, O. (2008, December). Exploring the use of local binary patterns as focus measure. In 2008 International Conference on Computational Intelligence for Modelling Control & Automation (pp. 855-860). IEEE.
- Lu, Y., Qin, X., Fan, H., Lai, T., & Li, Z. (2021). WBC-Net: A white blood cell segmentation network based on UNet++ and ResNet. *Applied Soft Computing*, 101, 107006. <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2020.107006>
- Lu, N., Tay, H. M., Petchakup, C., He, L., Gong, L., Maw, K. K., ... & Hou, H. W. (2023). Label-free microfluidic cell sorting and detection for rapid blood analysis. *Lab on a Chip*, 23(5), 1226-1257. <https://doi.org/10.1039/D2LC00904H>
- Mahmood, F., Mahmood, J., Zeb, A., & Iqbal, J. (2018, April). 3D shape recovery from image focus using Gabor features. In Tenth international conference on machine vision (ICMV 2017) (Vol. 10696, pp. 368-375). SPIE.

- Malik, A. S., & Choi, T. S. (2008). A novel algorithm for estimation of depth map using image focus for 3D shape recovery in the presence of noise. *Pattern Recognition*, 41(7), 2200-2225. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2007.12.014>
- Minhas, R., Mohammed, A. A., & Wu, Q. J. (2011). Shape from focus using fast discrete curvelet transform. *Pattern Recognition*, 44(4), 839-853. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2010.10.015>
- Mittal, A., Moorthy, A. K., & Bovik, A. C. (2012). No-reference image quality assessment in the spatial domain. *IEEE Transactions on Image Processing*, 21(12), 4695-4708. <https://doi.org/10.1109/TIP.2012.2214050>
- Mittal, A., Soundararajan, R., & Bovik, A. C. (2012). Making a “completely blind” image quality analyzer. *IEEE Signal Processing Letters*, 20(3), 209-212. <https://doi.org/10.1109/LSP.2012.2227726>
- Mo, X., Zhang, T., Wang, B., Huang, X., Kuang, C., & Liu, X. (2019). Alleviating image artifacts in wavefront coding extended depth of field imaging system. *Optics Communications*, 436, 232-238. <https://doi.org/10.1016/j.optcom.2018.12.006>
- Pan, C., Chen, J., Zhang, R., & Zhuang, S. (2008). Extension ratio of depth of field by wavefront coding method. *Optics Express*, 16(17), 13364-13371. <https://doi.org/10.1364/OE.16.013364>
- Patil, A. M., Patil, M. D., & Birajdar, G. K. (2021). White blood cells image classification using deep learning with canonical correlation analysis. *Irbm*, 42(5), 378-389. <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2020.08.005>
- Pech-Pacheco, J. L., Cristóbal, G., Chamorro-Martinez, J., & Fernández-Valdivia, J. (2000, September). Diatom autofocusing in brightfield microscopy: a comparative study. In Proceedings 15th International Conference on Pattern Recognition. ICPR-2000 (Vol. 3, pp. 314-317). IEEE.
- Pertuz, S., Puig, D., & Garcia, M. A. (2013). Analysis of focus measure operators for shape-from-focus. *Pattern Recognition*, 46(5), 1415-1432. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2012.11.011>
- Shen, C. H., & Chen, H. H. (2006, January). Robust focus measure for low-contrast images. In 2006 Digest of technical papers international conference on consumer electronics (pp. 69-70). IEEE.
- Tessens, L., Ledda, A., Pizurica, A., & Philips, W. (2007, April). Extending the depth of field in microscopy through curvelet-based frequency-adaptive image fusion. In 2007 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing-ICASSP'07 (Vol. 1, pp. I-861). IEEE.
- Venkatanath, N., Praneeth, D., Bh, M. C., Channappayya, S. S., & Medasani, S. S. (2015, February). Blind image quality evaluation using perception based features. In 2015 twenty first national conference on communications (NCC) (pp. 1-6). IEEE.
- Wee, C. Y., & Paramesran, R. (2007). Measure of image sharpness using eigenvalues. *Information Sciences*, 177(12), 2533-2552. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2006.12.023>
- Wei, X., Han, J., Xie, S., Yang, B., Wan, X., & Zhang, W. (2019). Experimental analysis of a wavefront coding system with a phase plate in different surfaces. *Applied Optics*, 58(33), 9195-9200. <https://doi.org/10.1364/AO.58.009195>
- Xie, H., Rong, W., & Sun, L. (2007). Construction and evaluation of a wavelet-based focus measure for microscopy imaging. *Microscopy Research and Technique*, 70(11), 987-995. <https://doi.org/10.1002/jemt.20506>
- Yap, P. T., & Raveendran, P. (2004). Image focus measure based on Chebyshev moments. *IEE Proceedings-Vision, Image and Signal Processing*, 151(2), 128-136.
- Zhao, T., Mauger, T., & Li, G. (2013). Optimization of wavefront-coded infinity-corrected microscope systems with extended depth of field. *Biomedical Optics Express*, 4(8), 1464-1471. <https://doi.org/10.1364/BOE.4.001464>