УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
ЕЛЕКТРОНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мина М. Милановић

УНАПРЕЂЕЊЕ ДИЈАГНОСТИКЕ ГЉИВИЧНИХ ИНФЕКЦИЈА НА ОСНОВУ МИКРОСКОПСКИХ МОРФОЛОШКИХ КАРАКТЕРИСТИКА ГЉИВА ПРИМЕНОМ ТЕХНИКА РАЧУНАРСКОГ ВИДА И ДУБОКОГ УЧЕЊА

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Текст ове докторске дисертације ставља се на увид јавности, у складу са чланом 30. став 8. Закона о високом образовању.
(„Службени гласник РС“, бр. 76/2005, 100/2007 – аутентично тумачење, 97/2008, 44/2010, 93/2012, 89/2013, 99/2014)

АУТОРСКА ПРАВА

Овај текст се сматра рукописом и само се саопштава јавности (члан 7. Закона о ауторском и сродним правима, „Службени гласник РС”, 104/2009, 99/2011 и 119/2012).

Ниједан део ове докторске дисертације не може се користити у било које сврхе, осим за упознавање са њеним садржајем пре одбране дисертације.

Ниш, 2026.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF ELECTRONIC ENGINEERING



Mina M. Milanović

ADVANCEMENT OF FUNGAL INFECTION DIAGNOSTICS BASED ON MICROSCOPIC MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FUNGI USING COMPUTER VISION AND DEEP LEARNING TECHNIQUES

DOCTORAL THESIS

Niš, 2026.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор**:**	Проф. др. Александар Милосављевић, Универзитет у Нишу, Електронски факултет
Наслов:	Унапређење дијагностике гљивичних инфекција на основу микроскопских морфолошких карактеристика гљива применом техника рачунарског вида и дубоког учења
Резиме:	Гљивичне инфекције представљају значајан здравствени проблем услед све веће инциденције и сложености дијагностике недерматофитних плесни. Стандардне методе детерминације засноване на микроскопским морфолошким карактеристикама захтевају висок ниво експертског знања и подложне су субјективним грешкама. Ова докторска дисертација представља нов метод и софтверско решење за аутоматизовану детерминацију родова гљива применом техника рачунарског вида и дубоког учења. Предложени двостепени приступ обухвата филтрирање нерелевантних региона дигиталних препарата високе резолуције и класификацију селектованих сегмената помоћу конволуционих неуронских мрежа. У оквиру рада креиран је обиман и разноврстан скуп података, а робусност система је евалуирана на независним узорцима из иностраних лабораторија. Постигнути резултати доприносе развоју поузданог, широко применљивог и ефикасног генеричког алата за подршку рутинском раду у микробиолошкој пракси. Развијено софтверско решење, засновано на модуларној архитектури и паралелној обради, омогућава интеграцију у постојеће

	лабораторијске информационе системе и значајно убрзање дијагностичког процеса.
Научна област:	Електротехничко и рачунарско инжењерство
Научна дисциплина:	Рачунарство и информатика
Кључне речи:	рачунарски вид; дубоко учење; конволуционе неуронске мреже; гљивичне инфекције; недерматофитне плесни; микроскопске слике; аутоматизована дијагностика; класификација слика.
UDK:	004.853:004.932:616.992
CERIF klasifikacija:	T 120
Tip licence Kreativne zajednice:	**CC BY-NC**

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Aleksandar Milosavljević, University of Niš, Faculty of Electronic Engineering
Title:	Advancement of fungal infection diagnostics based on microscopic morphological characteristics of fungi using computer vision and deep learning techniques
Abstract:	Fungal infections represent a significant health problem due to the increasing incidence and complexity of diagnosing non-dermatophyte molds. Standard determination methods based on microscopic morphological characteristics require a high level of expertise and are prone to subjective errors. This doctoral dissertation presents a novel method and a software solution for the automated determination of fungal genera using computer vision and deep learning techniques. The proposed two-stage approach comprises the filtering of irrelevant regions in high-resolution digital specimens and the classification of selected segments using convolutional neural networks. As part of this work, an extensive and diverse dataset was created, and the robustness of the system was evaluated on independent samples from foreign laboratories. The achieved results contribute to the development of a reliable, widely applicable, and efficient generic tool to support routine work in microbiological practice. The developed software solution, based on modular architecture and parallel processing, enables integration into existing laboratory information systems and a significant acceleration of the diagnostic process.

Scientific Field:	Electrical and Computer Engineering
Scientific Discipline:	Computer Science
Key Words:	computer vision; deep learning; convolutional neural networks; fungal infections; non-dermatophyte molds; microscopic images; automated diagnostics; image classification.
UDK:	004.853:004.932:616.992
CERIF Classification:	T 120
Creative Commons License Type:	**CC BY-NC**

СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

ДНК – Дезоксирибонуклеинска киселина (молекул који носи генетичку информацију у живим организмима).

ИГИ (енгл. *Invasive Fungal Infections*) – Инвазивне гљивичне инфекције (тешке инфекције код којих гљиве продиру у дубља ткива или крвоток).

СГИ – Суперфицијалне гљивичне инфекције (инфекције коже, слузокоже и аднекса).

CNN (енгл. *Convolutional Neural Networks*) – Конволуционе неуронске мреже (врста вештачких неуронских мрежа специјализованих за визуелну обраду података).

CoAtNet (енгл. *Convolution and Attention Networks*) – Мреже конволуције и пажње (хибридни модел дубоког учења за обраду слика који спаја локалност конволуционих слојева са глобалним контекстом механизма пажње ради бољег скалирања и тачности).

CT (енгл. *Computed Tomography*) – Компјутеризована томографија (дијагностичка метода снимања попречних пресека тела помоћу рендгенских зрака).

CvT (енгл. *Convolutions-to-Vision Transformers*) – Конволуције у визуелним трансформерима (архитектура неуронских мрежа за рачунарски вид која комбинује предности конволуционих мрежа и трансформера како би побољшала ефикасност и перформансе).

GAN (енгл. *Generative Adversarial Networks*) – Генеративне адверсаријалне мреже (класа модела машинског учења где се две неуронске мреже, генератор и дискриминатор, такмиче у циљу креирања реалистичних нових података).

GPU (енгл. *Graphics Processing Unit*) – Графичка процесорска јединица (специјализовани процесор за паралелну обраду података, често коришћен у машинском учењу).

Grad-CAM (енгл. *Gradient-weighted Class Activation Mapping*) – Метода за визуелизацију и интерпретацију одлука модела помоћу топлотних мапа (омогућава да се види шта је модел на слици означио као битно за дијагнозу).

LLM (енгл. *Large Language Model*) – Велики језички модел (вештачка неуронска мрежа обучена на великим количинама текста за обраду и генерисање природног језика).

LSTM (енгл. *Long Short-Term Memory*) – Дуга краткорочна меморија (специјализована архитектура рекурентних неуронских мрежа дизајнирана да успешно памти дугорочне зависности и решава проблем нестајања градијента).

MRI (енгл. *Magnetic Resonance Imaging*) – Магнетна резонанца (неинвазивна дијагностичка метода која користи магнетно поље и радио-таласе за приказ унутрашњих структура тела).

PCR (енгл. *Polymerase Chain Reaction*) – Ланчана реакција полимеразе (метода за умножавање специфичних сегмената ДНК у лабораторијским условима).

RNN (енгл. *Recurrent Neural Networks*) – Рекурентне неуронске мреже (врста неуронских мрежа са повратним везама које омогућавају чување информација кроз време, погодна за обраду секвенцијалних података).

ViT (енгл. *Vision Transformer*) – Визуелни трансформери (савремена архитектура неуронских мрежа за рачунарски вид заснована на механизму пажње).

XAI (енгл. *Explainable Artificial Intelligence*) – Објашњива вештачка интелигенција (приступ у развоју AI модела који омогућава разумевање и интерпретацију њихових одлука).

XOR (енгл. *Exclusive OR*) – Логичка функција искључивог ИЛИ (даје тачно када су улази различити, а нетачно када су исти).

Садржај

1. Увод.....1
1.1. Предмет истраживања.....1
1.2. Циљ истраживања.....2
1.3. Основне поставке истраживања.....3
1.4. Методе истраживања.....4
1.5. Допринос резултата истраживања.....5
1.6. Структура рада.....7
2. Миколошка теоријска основа истраживања.....10
2.1. Опште карактеристике гљива.....10
2.2. Медицински значај гљивичних инфекција.....12
2.2.1. Дерматофитне плесни.....17
2.2.2. Недерматофитне плесни.....18
2.3. Микроскопске морфолошке карактеристике гљива.....19
2.4. Проблеми дијагностике гљивичних инфекција.....24
2.4.1. Основе стандардне миколошке дијагностике.....24
2.4.2. Лабораторијске варијације и могућност контроле.....25
2.4.3. Савремене алтернативе и технолошка ограничења.....26
3. Рачунарски вид у медицини.....29
3.1. Основни принципи рачунарског вида.....29
3.2. Примена рачунарског вида у медицинској дијагностици.....32
3.3. Препознавање морфолошких образаца у микробиологији.....36
3.4. Примери успешних система у микроскопији.....39
3.4.1. Примери микроскопских система са сличним скупом података.....42
3.5. Ограничења и изазови.....44
4. Неуронске мреже и дубоко учење.....46
4.1. Развојни пут и еволуција неуронских мрежа.....46
4.1.1. Пионирска ера и математички темељи (1943-1957).....46
4.1.2. Први талас, Перцептрон и Селфриџов Пандемонијум (1957–1969).....47
4.1.3. Препород, вишеслојни перцептрони и конволуционе мреже (1980-те – 1990-те).....48
4.1.4. Ера дубоког учења и технолошки бум (2006–2017).....49
4.1.5. Ера скалирања, Трансформери и савремена ограничења (2017 – данас).....50
4.2. Основи дубоког учења.....51
4.3. Конволуционе неуронске мреже (CNN).....55
4.3.1. Основне архитектонске компоненте и математички принципи.....55
4.3.2. Концепти локалне повезаности и дељења тежине.....59
4.3.3. Историјска прекретница: ImageNet такмичење и AlexNet.....60

4.4. Архитектуре напредних конволуционих неуронских мрежа..... 62
4.4.1. ResNet архитектура.....62
4.4.2. EfficientNet архитектура.....64
4.5. Трансформер архитектуре..... 66
4.5.1. Механизам самопажње и структурна организација..... 66
4.5.2. Индуктивна пристрасност..... 69
4.5.3. Ограничења трансформер архитектура.....70
4.5.4. Визуелни трансформери..... 71
4.6. Хибридне CNN-ViT архитектуре..... 72
4.7. Обрада података и аугментација слика.....75
4.8. Обучавање модела..... 77
4.8.1. Оптимизатори обучавања..... 77
4.8.2. Стопа учења током обучавања.....79
4.9. Валидирање и тестирање модела..... 79
4.9.1. Метрика перформанси..... 79
4.9.2. Унакрсна валидација..... 84
4.9.3. Тестирање модела.....85
4.10. Детекција непознатих узорака.....86
4.10.1. Вектор вероватноћа и несигурност модела.....87
4.10.2. Одређивање прага сигурности..... 89
4.10.3. Ентропија као мера несигурности..... 89
4.10.4. Практичан значај OOD механизама.....91
5. Креирање скупа података.....93
5.1. Сакупљање и припрема микроскопских узорака..... 93
5.2. Опис оригиналног скупа високорезолуционих микроскопских слика.....94
5.3. Морфолошке карактеристике анализираних родова.....96
5.2.1. Alternaria spp..... 98
5.2.2. Aspergillus spp..... 99
5.2.3. Aureobasidium spp.....100
5.2.4. Bipolaris spp.....100
5.2.5. Cladosporium spp.....101
5.2.6. Fusarium spp..... 102
5.2.7. Mucorales група.....103
5.2.8. Penicillium spp.....103
5.2.9. Scopulariopsis spp.....104
5.4. Формирање скупа за детекцију релевантних сегмената.....105
5.5. Формирање скупа за идентификацију рода плесни..... 109
6. Предложени метод за детерминацију родова гљива.....112
6.1. Методолошки оквир предложеног система.....113
6.2. Метод за селекцију релевантних делова микроскопских слика.....115
6.3. Архитектуре неуронских мрежа и избор модела.....118

6.3.1. Избор архитектуре “селектор” модела..... 119
6.3.2. Избор архитектуре “детерминатор” модела.....120
6.4. Обучавање модела..... 121
6.4.1. Припрема скупа података..... 121
6.4.2. Аугментација података.....122
6.4.3. Имплементационо окружење..... 123
6.4.4. Подешавање хиперпараметара.....124
6.4.5. Праћење процеса обучавања и спречавање претренираности.....126
6.5. Употреба предложеног система.....127
6.5.1. Одлучивање на основу принципа већине.....128
7. Евалуација и валидација предложеног метода..... 130
7.1. Евалуација перформанси предложеног метода.....130
7.1.1. Тачност модела за селекцију..... 131
7.1.2. Тачност модела за детерминацију.....132
7.1.2. Анализа перформанси по појединачним класама.....134
7.2. Приказ експерименталних резултата хибридног модела CNN-ViT.....139
7.2.1. Компаративна анализа перформанси.....141
7.3. Интерпретација одлука модела применом Grad-CAM методе.....143
7.4. Валидација предложеног метода на екстерном скупу података.....146
7.5. Ограничења система и анализа грешака..... 147
8. Генеричко софтверско решење за подршку микробиолошкој дијагностици.....149
8.1. Софтверско решење за анализу високорезолуционих микроскопских слика150
8.2. Софтверска архитектура система.....156
8.2.1. Агрегација предикција и OOD механизам као надоградња већинског гласања.....158
8.2.2. REST API архитектура.....160
8.2.3. Паралелна обрада и оптимизација перформанси..... 162
8.2.4. Скалабилност и будућа интеграција.....163
8.3. Практични значај и примена..... 163
8.4. Безбедносни и етички аспекти примене.....165
9. Закључак.....168
9.1. Резиме истраживања..... 168
9.2. Резултати истраживања и допринос дисертације.....172
9.3. Правци даљег истраживања..... 174
Литература.....177
Биографија аутора.....201

1. Увод

1.1. Предмет истраживања

Убрзани технолошки развој, током којег дигитализација и вештачка интелигенција значајно трансформишу и олакшавају начин прикупљања, обраде и интерпретације података, све интензивније захвата и област медицине [1, 2]. Последњих година, једна од области где је забележен изузетан напредак јесте рачунарски вид, дисциплина вештачке интелигенције, која омогућава машинама да препознају и анализирају визуелне информације на сличан начин као што то људи чине [3]. Рачунарски вид се састоји од скупа метода и алгоритама, који омогућавају аутоматску обраду дигиталних слика и видео-записа, како би се што брже и ефикасније могли издвојити важни подаци, препознати обрасци и донети закључци на основу истих [4, 5]. С обзиром на то да се број дигиталних уређаја који креирају визуелне садржаје експанзивно повећао, појавила се и потреба за развијањем система који могу брзо и поуздано да анализирају сав тај садржај [6].

Модерне технике рачунарског вида данас се користе у многим областима, укључујући системе видео надзора, развијање аутономних возила, географске информационе системе, па и медицину [7]. Рачунарски вид и дубоко учење посебно су значајни у дијагностици, где помажу анализу медицинских снимака и рано откривање разних болести [8]. Неки од примера успешне примене су аутоматизована анализа радиолошких снимака, хистопатолошких препарата и микроскопских узорака, где су истраживања показала значајно убрзање дијагностичких процеса, смањење оптерећења здравствених радника и повећану прецизност у доношењу одлука о лечењу [9, 10]. С обзиром на то, примена модерних технологија у области микологије представља логичан и неопходан корак ка унапређењу тренутних дијагностичких процедура [11].

Идентификовање гљива узрочника инфекције и одређивање терапије код заражених пацијената је велики изазов савремене медицине, узимајући у обзир све већи број различитих родова гљива које узрокују инфекције код људи; пораст броја имуносупресивних пацијената; продужени животни век становништва и интензивне употребе антибиотика, кортикостероида, као и имуносупресива [12, 13]. Иако у

природи постоји преко 400.000 врста гљива, релативно мали број врста изазива инфекције код људи [14]. Гљивичне инфекције код људи изазивају суперфицијалне инфекције које се одликују великим бројем случајева, као и инвазивне, врло озбиљне инфекције које неретко условљавају смртни исход, посебно код пацијената који већ имају ослабљен имунски систем [15, 16, 17].

Микроскопска анализа, односно микроскопски преглед, представља једну од основних метода дијагностике гљивичних инфекција [18]. Ипак, класификација на основу морфолошких карактеристика гљива је често дуготрајан процес, и захтева детаљну анализу и мишљење стручњака [9]. Мали је број стручњака, као што су миколози и специјално обучени микробиолози, који могу са поузданошћу идентификовати врсту гљиве на основу микроскопских морфолошких карактеристика [19]. Додатан проблем дијагностике представља и то што морфолошке сличности различитих врста могу довести до погрешне интерпретације и постављања дијагнозе, па самим тим и до неадекватне терапије [20, 21]. Дужина дијагностичког процеса и кашњење у постављању тачне дијагнозе доводе до прогресије инфекције код заражених пацијената, а самим тим и до озбиљнијих клиничких стања, па чак и фаталних исхода [22, 23].

Предмет истраживања предложене докторске дисертације је детерминација родова плесни на основу њихових микроскопских морфолошких карактеристика, применом метода рачунарског вида и дубоког учења. Истраживање укључује и развој софтверског алата који треба да служи као помоћ при дијагностици у микробиолошким лабораторијама. Генеричко софтверско решење треба да омогући аутоматску анализу слика са микроскопа, која подразумева рад са сликама велике резолуције, и омогући идентификацију родова плесни на основу интегрисаног система неуронских мрежа.

1.2. Циљ истраживања

С обзиром на горе наведено, развој аутоматизованих система за класификацију врста гљива на основу микроскопских слика представља битан корак ка унапређењу дијагностичке праксе [11]. Обучавање неуронских мрежа и примена метода дубоког учења, као и коришћење техника рачунарског вида омогућава убрзану анализу визуелних карактеристика на микроскопским сликама, као што су

облик и димензије спора и структура хифа, који некад могу промаћи људском оку [24]. Обучавањем модела на већ постојећим скуповима микроскопских слика са јасно препознатим морфолошким карактеристикама [25], могуће је развити систем који може ефикасно разликовати различите родове и врсте гљива, па самим тим и помоћи при дијагностици [26,27].

Предложени систем, који је приказан у овој дисертацији, настао је са циљем да се развије модел заснован на комбинацији неколико неуронских мрежа, који ће служити за аутоматску класификацију плесни на основу снимака добијених током микроскопије [28]. Комбинујући истраживања из области рачунарског вида, дубоког учења и микологије, тежи се развијању решења које може допринети ефикаснијој, бржој и поузданијој дијагностици гљивичних инфекција [11, 13].

Циљ истраживања је и развој поузданог софтверског решења, које би могло да буде подршка стручњацима у микробиолошким лабораторијама, и омогући им асистенцију при дијагностици. Предложени систем треба да има могућност обраде слика различите резолуције и квалитета, а и могућност рада без застоја на уређајима ограничених хардверских ресурса, попут таблета и мобилних телефона, да би могао да служи као помоћни алат у реалним лабораторијским условима.

1.3. Основне поставке истраживања

Традиционалне технике рачунарског вида углавном су се заснивале на ручно унетим правилима, која описују како алгоритам треба да препозна неки образац на слици [4]. Савременије методе, засноване на машинском, а нарочито дубоком учењу, надмашиле су ове технике због способности модела да сами уче и препознају шаблоне [3]. Раније је квалитет анализе поприлично зависио од прецизности задатих команди и ограничења улазног скупа података који се обрађује [29], док новије методе обраде података раде инспирисане радом људског мозга, који обрасце препознаје на основу претходних искустава [30].

Неуронске мреже, које су настале као покушај имитације рада људског неуронског система, данас омогућавају аутоматско учење релевантних карактеристика и шаблона директно из датих података [5]. Архитектуре неуронских мрежа са великим бројем слојева, спадају у методе дубоког учења и способне су да

препознају обрасце у великим скуповима података, чиме се постиже већа ефикасност, а и поузданост у односу на раније системе [31, 32, 33].

Основне поставке истраживања су претпоставка да су морфолошке разлике плесни довољно визуелно различите и садрже довољну количину структурних информација, да се успешно могу класификовати и идентификовати помоћу метода дубоког учења, као и то да неуронске мреже могу успешно препознати њихове морфолошке шаблоне на деловима микроскопских слика, чак и ако оне нису најбољег квалитета или усликане сличном опремом. Такође, једна од главних премиса истраживања је да двостепени систем, чији је први корак иницијална селекција релевантних сегмената, а затим и идентификација плесни, може бити значајан помоћни алат и допринети бржој и ефикаснијој анализи микроскопских слика.

1.4. Методе истраживања

Како би се овај циљ истраживања реализовао, најпре је урађен преглед свих постојећих решења у области детерминације гљива, као и коришћења метода машинског учења при раду са сликама добијених микроскопијом [11, 24]. Постојећи радови који се баве сличним темама показују да су се конволуционе неуронске мреже показале као добро решење за сличне проблеме [7, 28].

Различите архитектуре неуронских мрежа, као што су ResNet, EfficientNet и VisionTransformer, имплементиране помоћу посебних библиотека и платформи, као што су Keras и Tensorflow, показале су се као веома корисне у домену класификације слика и препознавања шаблона [29, 34, 35, 36, 37]. Поред коришћења метода дубоког учења за саму класификацију слика, употребљен је и Grad-CAM метод за визуелну проверу решења [38].

Током истраживања су примењене различите анализе, упоређивања као и евалуације модела дубоког учења [39]. Различите архитектуре неуронских мрежа тестиране су и затим упоређене на основу добијене тачности, како би се одабрало најефикасније решење за интеграцију у софтверски алат [29, 35].

Како би се генерализација обученог модела што боље проверила, искоришћен је специјални скуп тест података, добијен из лабораторија чије слике нису укључене у процес обуке модела [39]. Перформансе предложеног система су анализиране стандардним методама из домена машинског учења, као што су матрице конфузије, али и интерпретиране помоћу визуелних метода [38].

У циљу реализације докторске дисертације коришћене су различите истраживачке методе које су омогућиле испуњавање задатих циљева, а које су изведене кроз следеће фазе:

- Спроведена је анализа и тестирање постојећих метода рачунарског вида за класификацију слика, у циљу одабира најадекватније архитектуре за решавање актуелног проблема.
- Истражени су и анализирани проблеми у оквиру миколошке дијагностике, што је омогућило избор најпримеренијег скупа података за развој софтвера за идентификацију и дијагностику.
- Аутоматизован је процес креирања специфичног скупа података добијених микроскопијом, чиме је формирана оптимална основа за тренирање модела дубоког учења.
- Извршена је упоредна анализа добијеног решења са постојећим методама детерминације у тематски сродним истраживањима.
- Спроведена је упоредна анализа добијеног решења са алтернативним приступима који се базирају на другим методама рачунарског вида за класификацију слика.
- Успешно је извршена валидација добијених резултата коришћењем независног тест скупа података.
- Спроведено је детаљно испитивање корисности и тачности развијеног софтверског решења у реалним лабораторијским условима.

1.5. Допринос резултата истраживања

Научни допринос дисертације је развој новог приступа за аутоматску обраду микроскопских слика, који може значајно да убрза процес дијагностике и служи као помоћни алат у микробиолошким лабораторијама [11]. Аутоматизација обраде служила би као подршка при постављању дијагнозе и могла значајно да смањи време

реаговања, што је веома важно када се ради о случајевима инвазивних гљивичних инфекција [19].

Поред тога што предложени систем може потенцијално смањити субјективност у процени и минимизовати могућност људске грешке, такође може и значајно убрзати процес дијагностике и умрежавање података између различитих микробиолошких лабораторија [3]. Благовремено реаговање и интеграција система који потпомаже дијагностику може омогућити и бржу селекцију одговарајуће терапије, чиме се повећава вероватноћа за успешно лечење [22].

Допринос рада обухвата развој софтверског алата, који може да се користи за анализу високорезолуционих микроскопских слика, помоћу аутоматског издвајања релевантних сегмената и затим доношења коначне одлуке на основу агрегације свих појединачних предикција над релевантним сегментима [40]. Практични допринос обухвата и развој софтверског решења и архитектуре, на чијем темељу је могуће развити и друге алате који могу са прецизношћу да помогну и у другим микробиолошким изазовима, као што су детерминисање и других родова плесни, али и других микроорганизама као што су бактерије, што га чини генеричким решењем за решавање једног дела микробиолошких проблема [8].

Истраживање је довело до резултата које можемо груписати у неколико категорија:

- Извршен је детаљан преглед доступне литературе и водећих научних радова у области микологије, са посебним фокусом на конвенционалну дијагностику гљивичних инфекција.
- Спроведена је систематска анализа постојећих решења из домена рачунарског вида и дубоког учења намењених класификацији медицинских и биолошких слика.
- Формиран је специфичан скуп података који садржи микроскопске слике различитих родова плесни, прикупљених из домаћих архива и релевантних европских лабораторија, чиме је обезбеђена адекватна основа за обучавање и валидацију модела.
- Развијен је и имплементиран метод дубоког учења за аутоматско препроцесирање и сегментацију, односно за успешно издвајање корисних

(релевантних) делова слика високе резолуције и елиминацију неадекватних региона.

- Конципиран је и анализиран модел за класификацију сегмената мале резолуције (исечака) који су добијени из оригиналних микроскопских слика.
- Предложено је и реализовано решење за успешну детерминацију родова гљива са микроскопских слика применом метода дубоког учења.
- Извршена је валидација обученог модела кроз проверу препознавања карактеристичних шаблона (фичер-мапа) коришћењем напредних метода за визуелизацију дубоких неуронских мрежа.
- Интегрисане су све развијене методе у јединствено софтверско решење које аутоматизује комплетан процес – од учитавања микроскопске слике високе резолуције до генерисања коначне предикције рода гљиве.
- Спроведена је свеобухватна евалуација развијеног софтвера на независном тест скупу података пореклом из различитих центара, чиме је доказана робусност и генеричка природа предложеног архитектурног решења за микробиолошку дијагностику.
- Формулисан је и предложен концепт генеричког софтверског решења које треба да служи као подршка у процесу микробиолошке дијагностике.

1.6. Структура рада

Докторска дисертација је организована у девет поглавља. Након Увода, у другом поглављу приказана је миколошка теоријска основа истраживања. У овом поглављу описане су опште карактеристике гљива и плесни, разлике између дерматофита и недерматофита, њихов медицински значај, као и основне морфолошке карактеристике које су релевантне за микроскопску анализу и истраживање представљено у овој докторској дисертацији. Посебна пажња посвећена је проблемима са којима се среће стандардна миколошка дијагностика, варијацијама лабораторијских узорака и ограничењима већ постојећих дијагностичких метода.

Треће поглавље разматра примену рачунарског вида у медицини. У поглављу су описани основни принципи рачунарског вида и представљена његова примена у медицинској дијагностици, са посебним освртом на досадашње методе које су служиле за препознавање морфолошких образаца у микробиологији. Представљен је

преглед досадашњих система за анализу микроскопских слика и анализирана су њихова ограничења и изазови приликом рада у реалним лабораторијским условима.

Четврто поглавље истраживања посвећена је неуронским мрежама и дубоком учењу. У овом поглављу дат је осврт на почетке развоја неуронских мрежа, објашњени су основни принципи дубоког учења, а затим представљене архитектуре конволуционих и трансформер неуронских мрежа. Посебно су описане архитектуре ResNet, EfficientNet и Vision Transformer (ViT), али и хибридни CNN-ViT модели. У наставку поглавља, разматрани су поступци обраде, обучавања али и валидације перформанси неуронских мрежа.

Пето поглавље описује процес креирања скупа података. Приказани су сви кораци: од прикупљања и обраде микроскопских слика, до дефинисања структуре улазног скупа података са различитим родовима плесни, који је формиран за потребе обучавања неуронских мрежа.

Шесто поглавље је посвећена предложеном методу за детерминацију родова плесни. У овом поглављу за почетак су описани припрема података за обучавање поделом улазне слике на мање делове, као и проширивање скупа података како би се повећала робусност модела. Затим је детаљно приказан процес обуке модела, имплементационо окружење, а и архитектура целог предложеног система. Напослетку, описан је и механизам одлучивања који се заснива на принципу одлуке већине (енгл. majority voting), где се коначна класификација целе микроскопске слике доноси на основу доминантне предикције појединачних, претходно подељених делова.

Седмо поглавље говори о валидацији предложеног метода и у њој се приказује анализа перформанси модела, а и дискутује успешност модела по појединачним класама. Описана је интерпретација одлука модела применом Grad-CAM методе, као и способност модела за генерализацију, тестирањем над непознатим узорцима. На крају овог поглавља, разматране су и дискутоване све уочене грешке у предложеном моделу, ограничења целог система, као и резултати добијени на екстерном скупу података.

Осмо поглавље садржи предлог генеричког софтверског решења, које треба да буде помоћни алат у микробиолошкој дијагностици. Поглавље укључује опис

предложене архитектуре софтвера, протока података, као и оптимизацију ресурса, кроз локалну обраду података и развијање система за уређаје са ограниченим хардверским могућностима. Анализиран је практични значај предложеног решења, могућност његове примене, као и безбедносни и етички аспекти, које је неопходно разматрати када се развија алат који треба да се користи у медицинској пракси.

Девето поглавље представља закључак, који садржи резиме целог истраживања и најзначајнијих резултата, доприносе дисертације, али и могуће даље кораке и правце даљег истраживања у интердисциплинарној области дубоког учења и микробиолошке дијагностике.

На крају рада дат је списак литературе коришћене у изради докторске дисертације, као и извори свих коришћених илустрација.

2. Миколошка теоријска основа истраживања

У овом поглављу детаљно ће бити приказани биолошки и медицински темељи истраживања, који се односе на морфологију и детерминацију гљива и плесни. Разматрају се специфичне структуре, као што су облици хифа, конидије и споре, који су примарни морфолошки обрасци у стандардној миколошкој дијагностици. Такође, у овом поглављу су представљени тренутни проблеми у дијагностици које ово истраживање стреми да реши.

2.1. Опште карактеристике гљива

Царство гљива представља посебну групу еукариотских организама, зато што се оне по својој грађи, физиологији и начину исхране значајно разликују од других царстава, као што су царства биљака и животиња [41]. Гљиве, за разлику од биљака, не могу да синтетишу сопствену храну, тј. органске материје попут биљака, већ их добијају из околине, хетеротрофно. Њихов ћелијски зид је изграђен од хитина, за разлику од ћелијског зида биљака, изграђеног од целулозе [42]. Гљиве насељавају скоро све екосистеме на Земљи, од земљаних површина до воде, па и до живих организама, са којима могу имати паразитску или комензалску асоцијацију.

Морфолошке разлике између гљива су бројне, неке, попут квасница су једноћелијске, док су плесни мицелијске форме, односно вишећелијски организми. Гљиве се одликују великом прилагодљивишћу на неповољне услове животне средине, а захваљујући ензимима које производе, могу разлагати сложене органске супстанце, што их чини веома важним за екологију.

Једноћелијске гљиве, као што су квасници, имају једну основну ћелију која се назива бластоконидија (бластоспора) и може бити лоптастог или овалног облика. Вишећелијске гљиве су много комплекснији организми и садрже много разноврснију морфологију, са специфичним функцијама. Различите структуре разликују се по својим облицима, намени, као и међусобном распореду. Док се једноћелијске гљиве, уз морфолошке и културелне особине, најчешће диференцирају на основу биохемијских карактеристика, вишећелијске је могуће детерминисати тј. идентификовати на основу њихових специфичних структура, односно на основу макроскопских и микроскопских морфолошких карактеристика [43].

Вишећелијске гљиве карактерише формирање основне структуре – хифе. Хифе су цевасте творевине, у којима се формирају септе (попречни зидови). Сплет хифа са спорама чини мицелијум, где постоје два типа – базални (вегетативни) мицелијум помоћу кога гљива узима хранљиве материје и ваздушни (репродуктивни) мицелијум који гљивама служи за размножавање [44]. Различите врсте гљива формирају хифе различитих облика што има значаја у одређивању морфолошких карактеристика, а затим и идентификацији.

Споре су делови гљиве који могу бити различитог порекла, различите морфолошке структуре, и састављене од једне или више ћелија. Служе за репродукцију и распрострањење врсте, а такође могу служити стручњацима да идентификују врсту. Оне играју важну улогу на почетку и крају развојног циклуса сваке гљиве.

Грађа ћелија гљива је много сложенија од бактеријске, гљиве су еукариотски организми, гљиве поседују једро са ДНК материјалом, које је обавијено нуклеинском мембраном. Метаболички се прилагођавају условима живота, па могу преживети и у условима где постоји само ограничена количина кисеоника. Продукују секундарне метаболите, што може бити токсично, али и корисно у медицинске сврхе, јер већина антибиотика, који се често користе, потиче од гљивичних организама, попут пеницилина. Док су неке врсте веома корисне човеку, а са некима успешно живи у симбиози, постоје и бројне врсте које су патогене и изазивају различите микозе код људи и животиња.

У области екологије, гљиве су значајан савезник у процесима разградње материја. Поред тога, веома су и значајне за економију, јер су често део прехрамбене и биотехнолошке индустрије. Квасници се користе у производљама хлеба, вина и пива, док се неке врсте користе и за ферментацију намирница, као што су млеко и месо.

Иако су неке врсте гљива веома корисне, друге могу бити изузено штетне по здравље човека. Поред инфекција у ужем смислу гљиве могу да доведу до мицетизма (тровање нејестивим гљивама), као и микотоксикоза. Најпознатнији микотоксин (отровно једињење) је афлатоксин, који се може јавити у контаминираној храни и има

канцерогено дејство [45]. Такође, због сензибилизације организма на антигене гљива, често узрокују микоалергозе.

Још једна од занимљивих способности, специфичних за царство гљива, је та што се могу јављати у више морфолошких облика, у зависности од тренутних услова за живот. На пример, неке кваснице могу да пређу у мицелијум уколико су услови повољни. Ова појава назива се диморфизам – способност организма да се у природи појављује у две морфолошке форме и честа је код патогених гљива [46].

2.2. Медицински значај гљивичних инфекција

Упркос значајном напретку, како лабораторијских дијагностичких процедура, тако и откривању делотворнијих антимикотика, може се истаћи да су гљивичне инфекције још увек велики изазов за медицинску дијагностику. Примарни задатак микробиолошке, односно миколошке дијагностике је да обезбеди тачне информације о узрочнику инфекције, и уколико је то могуће, осетљивост узрочника на антимикробне лекове [47]. Поред наведеног, битан фактор је и да резултати миколошке анализе буду добијени у оптималном временском периоду. Немогућност утврђивања етиолошке дијагнозе, као и кашњење са почетком одговарајућег третмана, условљава нежељени ток болести [48].

Царство гљива обухвата велики број родова и врста. У медицини, гљиве узрочници инфекција обухватају кваснице и плесни. Појам гљива користи се као општи термин за све припаднике овог царства, кваснице су једноћелијске гљиве, док се термин плесни односи на вишећелијске гљиве чија је основна структура хифа. Плесни су присутне у животној средини човека, такође, део су микробиота коже и слузокожа (део су нормалне микрофлоре), али плесни могу да услове и настанак суперфицијалних и инвазивних инфекција код људи, а нарочито код пацијената са ослабљеним имунолошким системом [49]. Ове инфекције се на телу манифестују кроз веома разнолике лезије и упалне процесе, што је за различите анатомске регије приказано кроз примере на слици 2.2.1.

Бројни аутори наводе да је способност гљива да покрену патолошки процес у организму домаћина феномен, јер уколико изузмемо групу дерматофитних плесни, као и тропске гљиве, овим микроорганизмима такви процеси нису неопходни за размножавање нити опстанак у природи [15]. Међутим, иако постоји преко 400.000

познатих врста у природи, само око 50 њихових родова има способност да изазове инвазивне гљивичне инфекције [50]. Мора се истаћи чињеница да се овај број увећава сваке године, као и да се све већи број различитих родова плесни региструје као узрочник суперфицијалних и инвазивних инфекција код људи. Инвазивне инфекције карактерише изузетно висок морбидитет (озбиљан клинички ток) и морталитет (смртност), што их чини посебно важним за истраживање [51].

Последњих година забележен је значајно већи број пацијената оболелих од гљивичних инфекција изазваних вишећелијским гљивама, које се још називају и плеснима [53]. У медицинској микологији ове инфекције су класификоване у групу суперфицијалних гљивичних инфекција, чија суштина проблема лежи у изузетној заступљености у свету, као и развијању хроничног тока болести услед неадекватне дијагностике и последично, неадекватне терапије.

Суперфицијалне гљивичне инфекције (СГИ), обухватају инфекције коже и аднекса, као и инфекције слузокоже [54, 55]. Иако СГИ нису озбиљне и тешке болести, оне значајно ремете квалитет живота пацијената, али и значајно оптерећују буџет како здравственог система, тако и државног у целини [48]. Последњих година случајеви инвазивних гљивичних инфекција су у сталном порасту. Уколико се узме у обзир чињеница да је развој гљивичне инфекције чешће последица ослабљеног имунитета и сличних стања у организму пацијента, а не развој инфекције услед патогеног потенцијала гљива да створе и развију инфекцију, могу се уочити разлози који су допринели порасту броја оболелих. Неки од честих фактора ризика су комплексније процедуре и интервенције у медицини, а и учестали третмани антибиотицима, као и цитостатицима и имуносупресивима [56]. Битну улогу има и дужи животни век човека, повећање броја пацијената који су изложени интензивном медицинском лечењу, као и појава резистенције код одређеног броја врста гљива на примењене антигљивичне лекове.



Слика 2.1.1. Примери клиничких манифестација дерматофитних инфекција: (A) tinea capitis – сквамозне промене на кожи главе; (B) tinea cruris – вишеструке ануларне, еритематозне и сквамозне лезије у препонској регији; (C) tinea incognito – карактеристичан изглед „прстен у прстену“; (D) tinea corporis – ануларна еритематозна и сквамозна лезија са знацима инфламације; (E) tinea faciei – вишеструки концентрични еритематозни и сквамозни прстенови на лицу; (F) tinea corporis – вишеструке ануларне еритематозне промене на надлактици; (G) онихомикоза великог ножног прста са дерматофитомом и уздужним стријама; (H) онихомикоза удружена са tinea pedis, са субунгвалним наслагама и ануларном сквамозном променом на кожи стопала (преузето из [52]).

Поред ових узрочника, медицинска дијагностика је у последњим годинама напредовала, па се самим тим и детектује више случајева, које можда раније није било могуће открити [21]. С обзиром на то да су гљиве еукариотски организми, лечење инфекција које оне изазивају је често изазовно, јер агресивни лекови могу уклонити и људско ткиво поред ћелија инфективне гљиве [44]. Њихова способност опстанка често се примећује и због сталног развијања резистенције на антимиотике, што је један од разлога настанка хроницитета инфекције, или у случају инвазивних форми, настанку клиничких проблема у третману [47].

Упркос значајном напретку, како лабораторијских дијагностичких процедура, тако и откривању делотворнијих антимикотика, може се истаћи да су гљивичне инфекције још увек велики изазов за медицинску дијагностику. Примарни задатак микробиолошке, односно миколошке дијагностике је да обезбеди тачне информације о узрочнику инфекције, и уколико је то могуће, осетљивост узрочника на антимикробне лекове. Поред наведеног, битан фактор је и да резултати миколошке анализе буду добијени у оптималном временском периоду. Немогућност утврђивања етиолошке дијагнозе, као и кашњење са почетком одговарајућег третмана, условљава нежељени ток болести [48].

Последњих година забележен је значајно већи број пацијената оболелих од гљивичних инфекција изазваних вишећелијским гљивама, које се још називају и плеснима [53]. У медицинској микологији ове инфекције су класификоване у групу суперфицијалних гљивичних инфекција, чија суштина проблема лежи у изузетној заступљености у свету, као и развијању хроничног тока болести услед неадекватне дијагностике и последично, неадекватне терапије.

Суперфицијалне гљивичне инфекције (СГИ), обухватају инфекције коже и аднекса, као и инфекције слузокоже [54, 55]. Иако СГИ нису озбиљне и тешке болести, оне значајно ремете квалитет живота пацијената, али и значајно оптерећују буџет како здравственог система, тако и државног у целини [48] (слика 2.2.3.).



Слика 2.2.3. Пример суперфицијалних гљивичних инфекција (преузето из [57]).

Другу групу чине инвазивне гљивичне инфекције које карактерише изузетно висок морбидитет (врло озбиљна клиничка слика) и висок морталитет (код високог процента пацијената болест има смртни исход). Многе болести, које код људи доводе до пада одбрамбених снага организма, као и многе медицинске процедуре и терапијски протоколи, значајно су утицали на појаву већег броја пацијената са инвазивним гљивичним инфекцијама (ИГИ) [58].

Једна од прихваћених подела плесни, које могу бити узрочници и СГИ, али и инвазивних инфекција код људи, дели их на дерматофитне и недерматофитне плесни. Дерматофитне плесни, или дерматофити су најчешћи узрочници инфекција коже, аднекса и дерматофитозе су једне од најчешћих инфекција људи у свету. Упркос настојањима да се дијагностика ових инфекција унапреди, било са првим покушајима испитивања физиолошких карактеристика до примене молекуларних техника, у већини лабораторија у којима је детерминација дерматофита део рутинског рада, ове гљиве се идентификују до нивоа рода или врсте на основу морфолошких карактеристика [59, 60, 61].

2.2.1. Дерматофитне плесни

Најновија класификација дерматофита на основу молекуларних истраживања сврстава ове гљиве у 9 родова (*Trichophyton* spp. , *Epidermophyton* spp., *Nannizzia* spp., *Microsporum* spp., *Lophophyton* spp., *Arthroderma* spp., *Ctenomyces* spp., *Guarromyces* spp. и *Paraphyton* spp.) [62]. Међутим, у медицини се још увек користи претходна класификација где се као најзначајнији издвајају родови *Trichophyton spp., Epidermophyton spp., и Microsporum spp.* Идентификација дерматофита узрочника инфекције људи до нивоа рода или врсте, има медицински значај првенствено због утврђивања да ли дерматофити припадају антропофилној, зоофилној и геофилној групи. Узрочници из ових група изазивају инфекције које се разликују у озбиљности клиничке слике, избору третмана и дужини трајања успостављене терапије, резервоара и извора инфекције, трансмисије, као и потребних епидемиолошких мера које треба спровести за спречавање ширења инфекције.

Иако се дерматофитозе још увек у највећем броју случајева дијагностикују емпиријски од стране дерматолога (локализација и клинички налаз код пацијента), без лабораторијске потврде, један мањи узорак се на одређеном подручју испитује са циљем праћења заступљености одређених родова и врста дерматофита. Утврђивање спектра заступљених врста дерматофита на одређеном географском подручју је неопходно јер спектар није сталан, а врло често у детерминацији родова и врста примењује се и епидемиолошки аспект. Конкретно за подручје града Ниша и југоисточне Србије, више од 75 година истражује се и анализирају подаци о заступљеним врстама у овом подручју. Резултати показују перманентну промену заступљених врста дерматофита, при чему се од деведесетих година прошлог века до

данас утврђује доминантност зоофилних узрочника, односно најчешћи изазивачи дерматофитоза су гљиве рода *Microsporum (M.)* и то врста *M. canis* [63, 64]. Зоофилне врсте инфицирају животиње, али се могу пренети и на људе након контакта са животињом која има симптоматску или асимптоматску инфекцију. Оне доводе до инфекција праћених интензивном запаљенском реакцијом и често имају тенденцију хроничног тока. Лечење је дуготрајно и у појединим случајевима може трајати и до годину дана. Код одређеног броја оболелих, инфекције могу бити праћене грозницом и лимфаденопатијом, односно отоком регионалних лимфних жлезда. Након излечења, ове инфекције могу оставити трајне последице у виду ожиљака или перманентне алопеције (губитка косе). Интерхумана трансмисија је могућа, али ретко се догађа [48].

Значајно ређе, као узрочник у нашем региону региструје се врста *M. gypseum* која се сада на основу молекуларних анализа класификована у род *Nannizzia (N.). N.gypseum*, раније *Microsporum gypseum*, је геофилна врста и за разлику од зоофилне врсте узрокује инфекције са значајно блажим симптомима и знацима инфекције, интерхумана трансмисија је ретка, пролази у краћем временском року – краћи третман, није праћена запаљенским реакцијама организма и инфекција не оставља ожиљке. Резервоар и извор инфекције је земља контаминирана спорама ове врсте. Диференцирање ових врста, *M. canis* и *Nannizzia gypseum (M. gypseum)* је захтеван процес. Наиме, обе врсте карактерише спорулисање до макроконидија, врло сличних морфолошких карактеристика, тако да је експертско знање до субспецијалистичког нивоа потребно за идентификацију. Са друге стране инфекције изазване овим врстама разликују се значајно у избору третмана, дужини трајања терапије, као и дужини трајања мониторинга пацијената [65, 66].

2.2.2. Недерматофитне плесни

За разлику од општепознатих дерматофита и њиховог медицинског значаја, врло мало се зна о недерматофитним плеснима. Разлог томе је чињеница да су недерматофитне плесни у оквиру рутинског рада микробиолошких лабораторија, углавном интерпретиране као контаминанти у процесу култивисања. Затим, ове инфекције су ниске преваленције, у већини лабораторија миколошки преглед није део рутинског рада, тако да изостаје изоловање и идентификација плесни. Поред наведеног, мало је публикација у референтној литератури са циљем истицања

клиничког значаја ове групе инфективних агенаса. Међутим, последњих година све већи број различитих родова и врста недерматофитних плесни пријављено је као узрочник инфекција људи. Овај све већи број недерматофитних плесни, зарад јасније комуникације на релацији миколог-клиничар, условио је и неке најопштије класификације што их је груписало у гљиве рода *Aspergillus* и не-*Aspergillus* плесни [67]. Затим, не-*Aspergillus* плесни које могу узроковати настанак инфекције код људи сврстане су у групу *Mucorales* плесни [68], затим хијалине (светле) плесни (*Fusarium* spp. [69]; *Penicillium* spp. [70]; *Scopulariopsis* spp. [71]; *Trichoderma* spp. [72] и друге) и дематиацее (тамно пигментисане плесни) које доводе до феохифомикоза (*Alternaria* spp. [73]; *Curvularia* spp. [74]; *Bipolaris* spp. [75]; *Cladosporium* spp.; *Aureobasidium* spp.; *Exophiala* spp. [76]; *Schizophyllum* spp. и друге) [77].

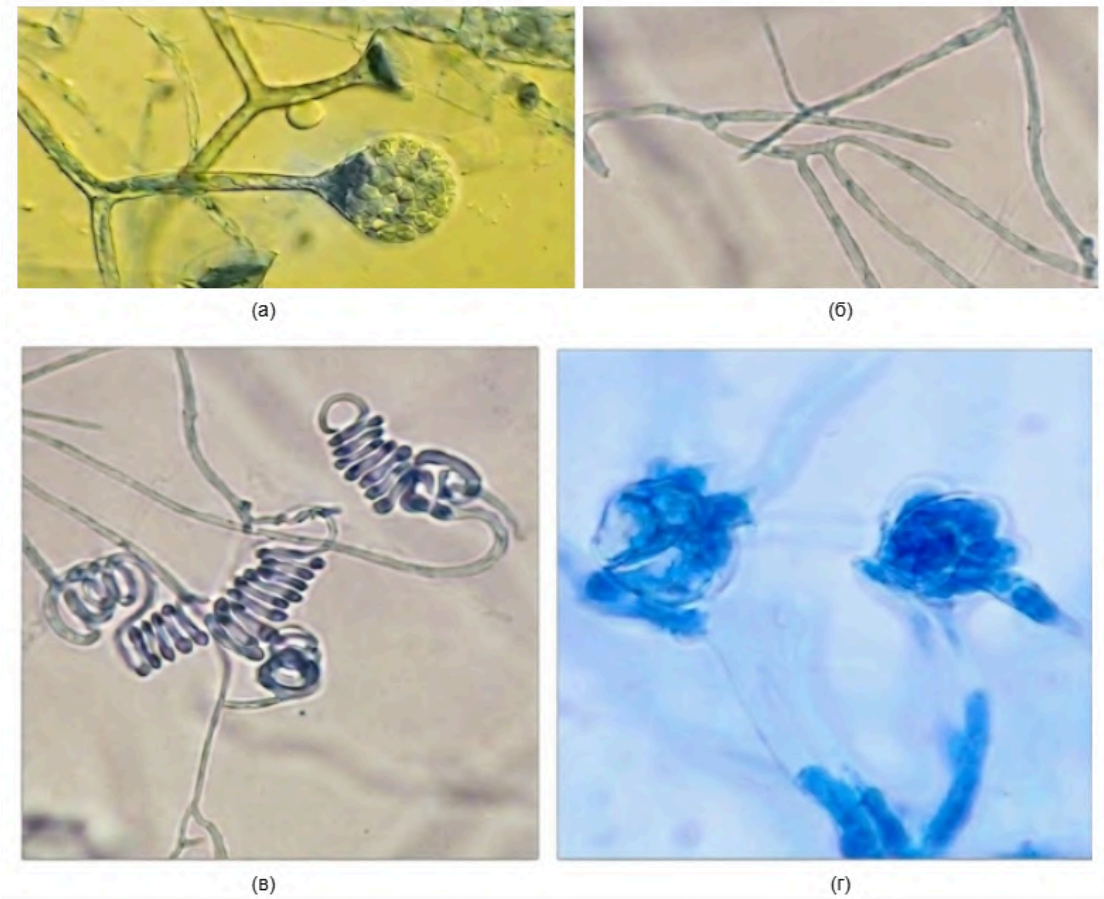
Етиолошка дијагноза подразумева изоловање гљива и плесни из узорака пацијената, а након тога и анализу и идентификацију изолата. Највећи број лабораторија за микробиологију које обухватају и миколошке анализе, за идентификацију узрочника, користе стандардну микробиолошку процедуру која обухвата микроскопски преглед, затим култивисање и идентификацију гљива на основу морфолошких макроскопских и микроскопских карактеристика [25].

Иако је значајан напредак постигнут у домену молекуларне технике и дијагностике [78], као и примене масене спектрометрије (енгл. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry – MALDI-TOF) [79], ове дијагностичке процедуре су још увек недоступне и скупе за већину лабораторија. Због тога би развијање алата, који би могао да помогне дијагностику плесни и убрза етиолошки процес било значајно за ову грану медицине, аутоматизујући клиничку праксу која је веома спора или прескупа за неке од малобројних лабораторија [80].

2.3. Микроскопске морфолошке карактеристике гљива

Гљиве у паразитској фази раста, односно у материјалу добијеног од пацијента, не формирају карактеристичне структуре, већ се налазе у једноћелијској фази раста. Разграната морфологија постоји само код вишећелијских гљива, које називамо плеснима и које формирају хифе, односно протоплазматске структуре које настају из конидија (спора).

Хифе могу бити једноћелијске, мултинуклеарне и то су несептиране хифе (слика 2.3.1.), док вишећелијске хифе имају попречне преграде и оне се називају септиране хифе [18].

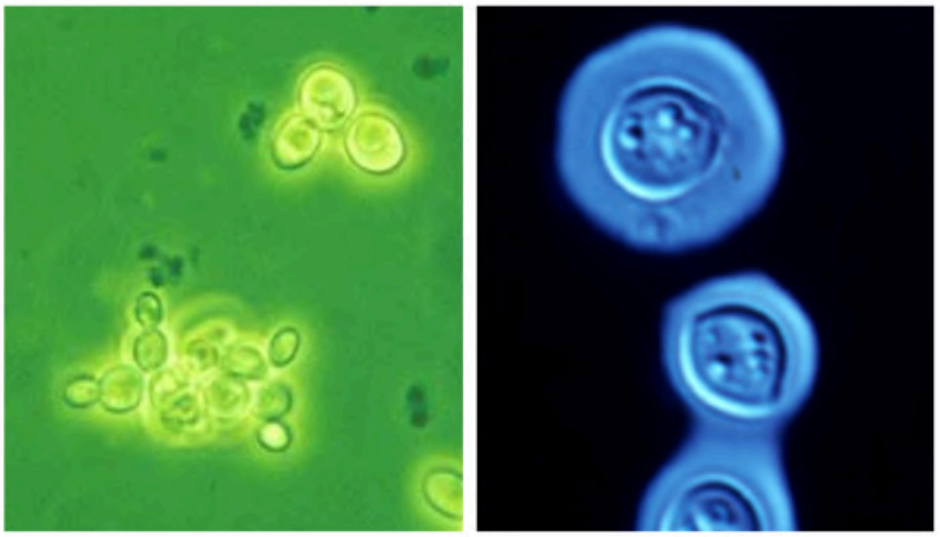


Слика 2.3.1. Примери различитих типова хифа: (а) асептирана хифа са спорангијумом, (б) септирана хифа, (в) спирална хифа, (г) рекетаста хифа (преузето из [15]).

Поред формирања хифа, вишећелијске гљиве карактерише и продукција конидија и спора. То су творевине различитог порекла, облика и димензија, састављене од једне или више ћелија [18]. Према пигменту разликују се хијалоконидије (безбојне) и феоконидије (тамно обојене споре).

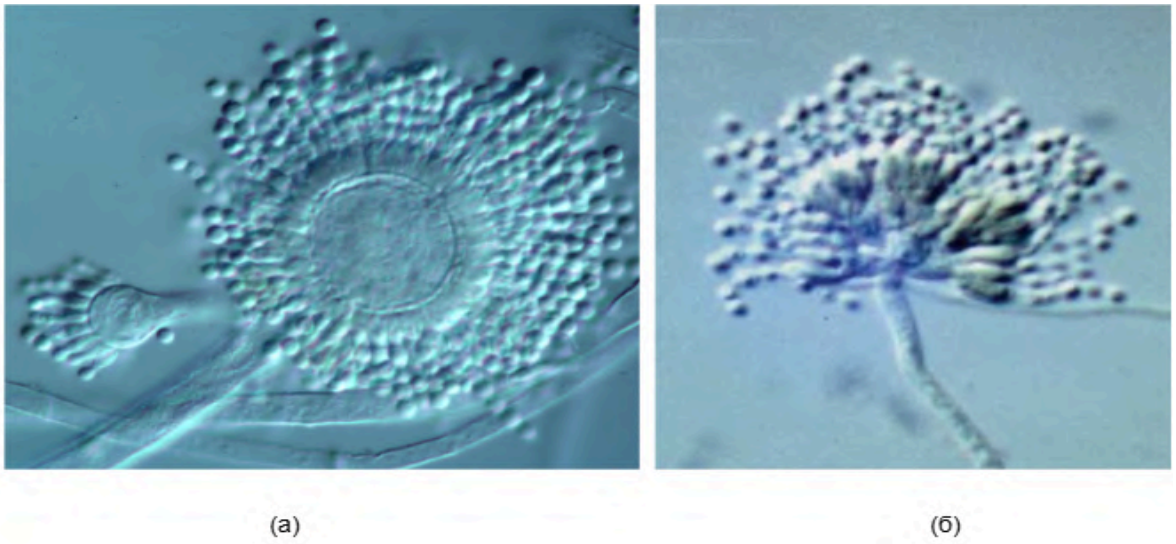
По морфологији и начину настанка, конидије могу бити:

Бластоконидије (бластоспоре) – настају пупљењем, основна су ћелија квасница али их формирају и неке плесни (слика 2.3.2.).



Слика 2.3.2. Примери различитих бластоконидија (а) *Candida spp.*, (б) *Cryptococcus spp.* (преузето из [15]).

Фијалоконидије (конидиоконидије) – су конидије које настају на фијалидама. Фијалиде су конидигене ћелије које полазе од специјализованих хифа које називамо конидиофорама (специјализован терминално проширен крај хифе, или правилно рачваст (слика 2.3.3.).



Слика 2.3.3. Примери различитих фијалоконидија (а) *Aspergillus spp.*, (б) *Penicillium spp.* (преузето из [15]).

Артроконидије (артроспоре) – су врста таличних спора које настају фрагментацијом хифа (слика 2.3.4.).



Слика 2.3.4. Пример артроконидије, *Geotrichum spp.* (преузето из [15]).

Хламидоконидије (хламидоспоре) – су холоталичне споре дебелих зидова отпорне на неповољне услове средине (споре преживљавања) (слика 2.3.5.).



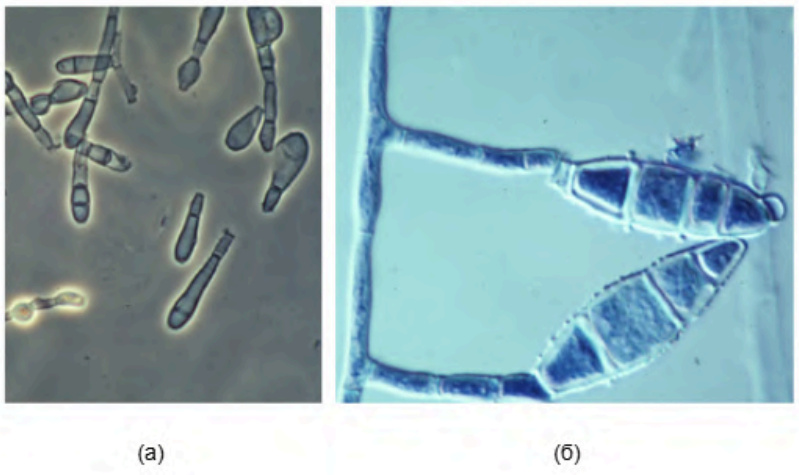
Слика 2.3.5. Пример хламидоконидије, *Candida spp.* (преузето из [15]).

Спорангиоспоре – ендоспоре које се налазе у врећастим проширењима спорангијама на специјализованим хифама (спорангиофорима) (слика 2.3.6.).



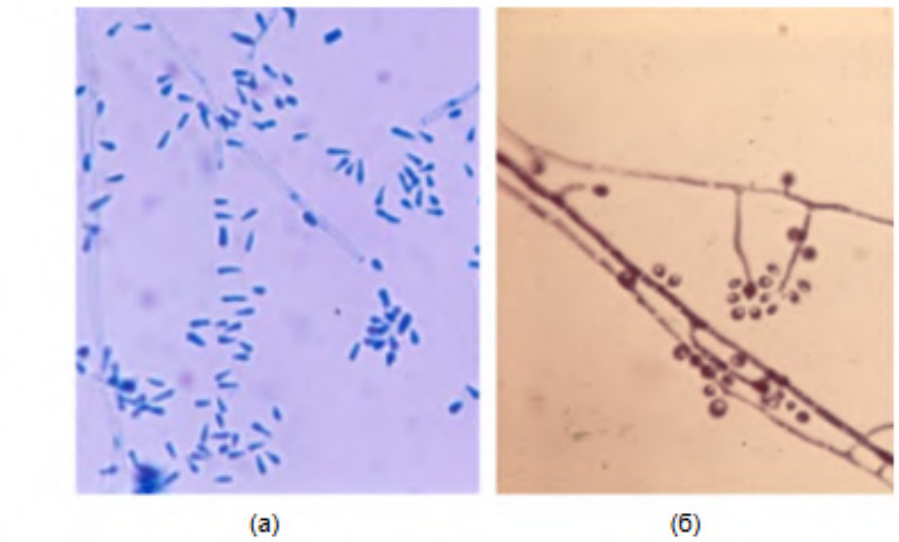
Слика 2.3.6. Примери спорангијума код припадника реда Mucorales: (а) млади спорангијум, (б) зрели спорангијум испуњен спорангиоспорама (преузето из [15]).

Макроконидије (макроалевриоспоре) – су холоталичне вишећелијске конидије које настају конверзијом целокупног материјала хифа у вишећелијске конидије. Број ћелија, изглед зидова и целе макроконидије значајне су у идентификацији врсте (слика 2.3.7.).



Слика 2.3.7. Пример макроконидија (а) *Epidermophyton spp.,* (б) *Microsporum spp.* (преузето из [15]).

Микроконидије (микроалевриоспоре) – настају на сличан начин као макроконидије, али се појединачне ћелије раздвајају (слика 2.3.8.).



Слика 2.3.8. Пример микроконидија (а) *Geotrichum spp.,* (б) *Candida spp*. (преузето из [15]).

2.4. Проблеми дијагностике гљивичних инфекција

Мали број расположивих антимикотичних лекова, као и процедурално дуге конвенционалне методе у дијагностици гљивичних инфекција, условиле су појаву да изоловање и идентификација гљива, потенцијалних узрочника инфекције, није део рутинског рада већине микробиолошких лабораторија. Практично, и суперфицијалне и инвазивне гљивичне инфекције лече се емпиријски, на основу искуства, без лабораторијских доказа.

Такође, неуспостављене или недовољно стандардизоване методе, при том ниске осетљивости (тачности), уз немогућност контроле/супервизије, додатно усложњавају проблем [25].

2.4.1. Основе стандардне миколошке дијагностике

Вишећелијске гљиве се данас најчешће идентификују на основу својих макроскопских и микроскопских морфолошких карактеристика. Овај приступ је још

увек у медицини непревазиђен, конвенционалан начин дијагностике који, да би се спровео, подразумева добро познавање морфологије гљивичних ћелија [65].

Предности ових метода су, пре свега, њихова исплативост, јер анализе нису скупе, али оне имају много значајних мана. Највећи недостаци ових стандардних метода су потреба за експертским знањем субспецијалистичког нивоа, немогућност супервизије, као и дуго време испитивања морфологије, које може трајати више дана, а некад и недеља, да би се плесни могле идентификовати [18].

Треба нагласити да плесни образују своју типичну, препознатљиву грађу само у сапрофитској фази раста, односно култивисањем у лабораторији на одговарајућим хранљивим подлогама, под погодним условима.

У случајевима када је узрочник системска микоза, кашњење у дијагнози може довести до клинички лоше слике пацијента, па и фаталног исхода. Такође, тачност дијагнозе зависи од искуства микробиолога, што уводи субјективност у процес. Многе врсте гљива имају сличну морфологију, па се грешке у идентификацији јављају у довољном броју случајева да они не могу бити занемарљиви.

2.4.2. Лабораторијске варијације и могућност контроле

Свака примењена метода у микробиолошкој лабораторији треба да буде високе сензитивности и специфичности, али и да може бити поновљена под истим условима ради интерне и екстерне контроле, супервизије.

У микологији, идентификацију гљива на основу морфолошких карактеристика је врло тешко подвргнути контролама које подразумевају исте услове као прва анализа. Наиме, гљиве треба одржати у лабораторијским условима, што подразумева како субкултивисање, тако и замрзавање. Гљиве поред свега наведеног, карактерише и одлика плеоморфизма. Ова појава код гљива подразумева да се у току одржавања соја/изолата у сапрофитској форми раста на вештачким хранилиштима, морфолошке карактеристике рода губе, тако да гљива у току ове иреверзибилне варијације не може бити детерминисана. То условљава да се контроле не могу спровести, јер сој који се шаље референтном центру/лабораторији може бити измењен, првенствено у формирању карактеристичних структура које омогућавају идентификацију [81].

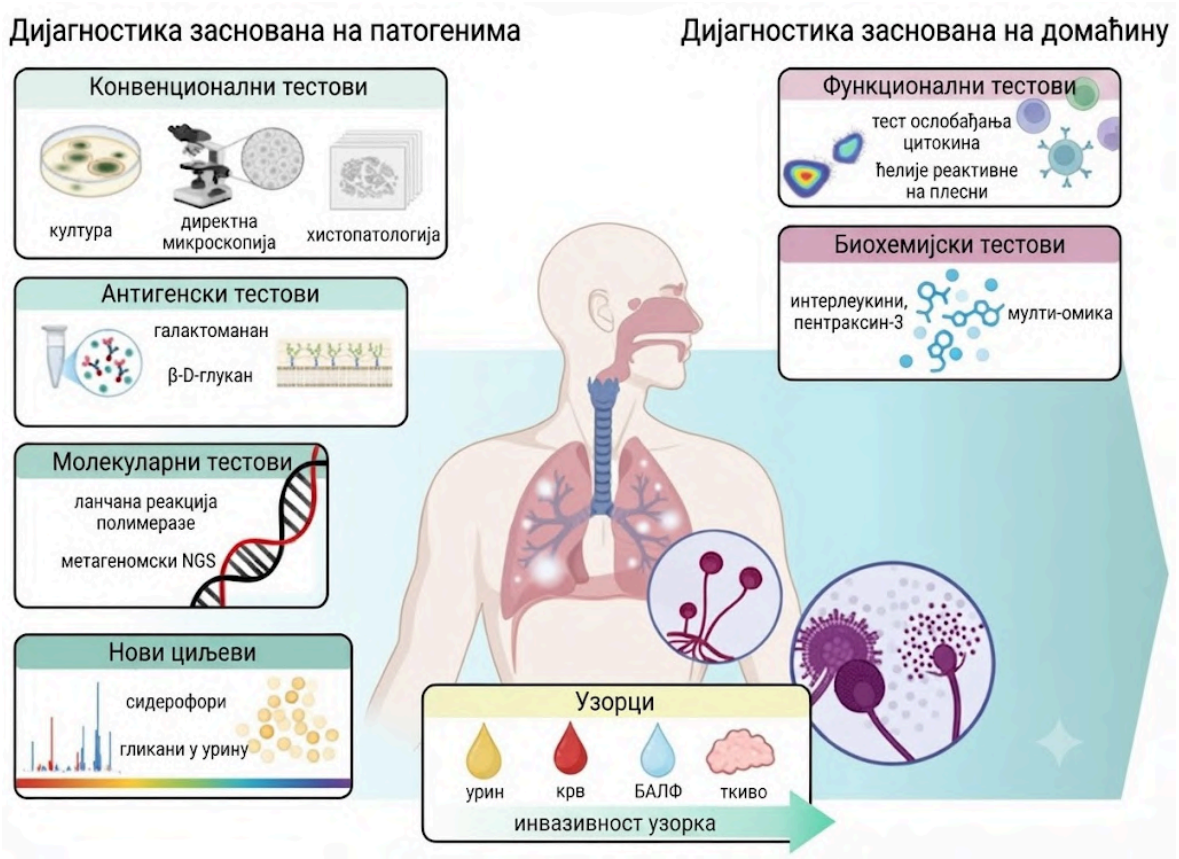
Поред наведеног, велики проблем представља и транспорт изолата, током чега може доћи до контаминације и то најчешће гљивама из спољне средине [82, 83, 84].

Ове отежавајуће околности још више упућују на неопходност прецизне и тачне дијагностике још у првој миколошкој анализи, односно истичу потребу за брзом и тачном детерминацијом рода/врсте гљива узрочника инфекције [85].

2.4.3. Савремене алтернативе и технолошка ограничења

Иако су последњих година развијени бројни дигитални алати и базе података намењени подршци миколошкој дијагностици, њихова доступност и стандардизација и даље су ограничени. Недостатак централизованих база података, са великим бројем слика и јасно објашњеним и детерминисаним морфолошким карактеристикама гљива, додатно отежава униформност у клиничкој дијагностици [86]. У многим случајевима идентификација се ослања на претходно искуство појединца, односно на знање стручњака који прегледа препарате.

Како би се превазишла ограничења традиционалих метода, последњих година развијени су савремени дијагностички системи, који се заснивају на детекцији самог патогена (енгл. pathogen-based diagnostics). Поред антигенских тестова за детекцију галактоманана и бета-Д-глукана, развијен и велики број молекуларних тестова, као што су PCR анализа и метагеномско секвенционирање (NGS), као и идентификација нових метаболичких циљева попут сидерофора или гликана у урину [87]. Ипак, примена оваквих напредних метода је веома скупа, а и технички захтевна, због чега оне нису широко доступне у свакодневној дијагностици и слабо се користе у лабораторијама [88]. Поред ових тестова, паралелно се развијају и нови дијагностички приступи који се заснивају на одговору домаћина (енгл. host-based diagnostics), и обухватају функционалне тестове (ослобађања цитокина) и биохемијске анализе (интерлеукини, пентраксин-3, мулти-омика), и затим прате реакцију имунитета пацијента. Ипак, ове процедуре изискују пуно времена, а и непоуздане су. Комплетан преглед савремених дијагностичких приступа, у зависности од врсте клиничког узорка и инвазивности саме процедуре узорковања, приказан је на слици 2.4.3.1.



Слика 2.4.3.1. Преглед савремених дијагностичких процедура (преузето из [89]).

Класичне методе врло често резултирају јако спором дијагностиком, где је понекад и прописана терапија неадекватна због резистенције рода гљиве на прописане антимикотике. Када су у питању инвазивне микозе, сваки сат кашњења може бити критичан [90]. Култивација у организму пацијента може трајати недељама, што је неприхватљиво у савременој медицини, и представља велики проблем у миколошкој дијагностици [91].

Ови проблеми подстакли су развијање дигиталних, аутоматских система, који су засновани на машинском учењу. Увођење дигиталних микроскопа, али и све чешћа употреба мобилних телефона и таблета као помоћних алата, омогућава стварање дигиталних узорака у кратком времену [92], док дубоке неуронске мреже могу аутоматизовати процес закључивања на основу морфологије, па самим тим помоћи дијагностику и рад стручњака [93]. Овакви системи могу смањити време дијагностике, повећати објективност и увести униформност у клиничке праксе.

Дигитализација података омогућава и систематску едукацију и пренос знања. Анализа слика и аутоматско означавање карактеристика могу бити значајан алат и за обуку стручњака, као и за могућу сарадњу лабораторија [94, 95]. Због тога, интеграција паметних, аутоматских система представља будућност у побољшању и убрзању медицинских процеса.

3. Рачунарски вид у медицини

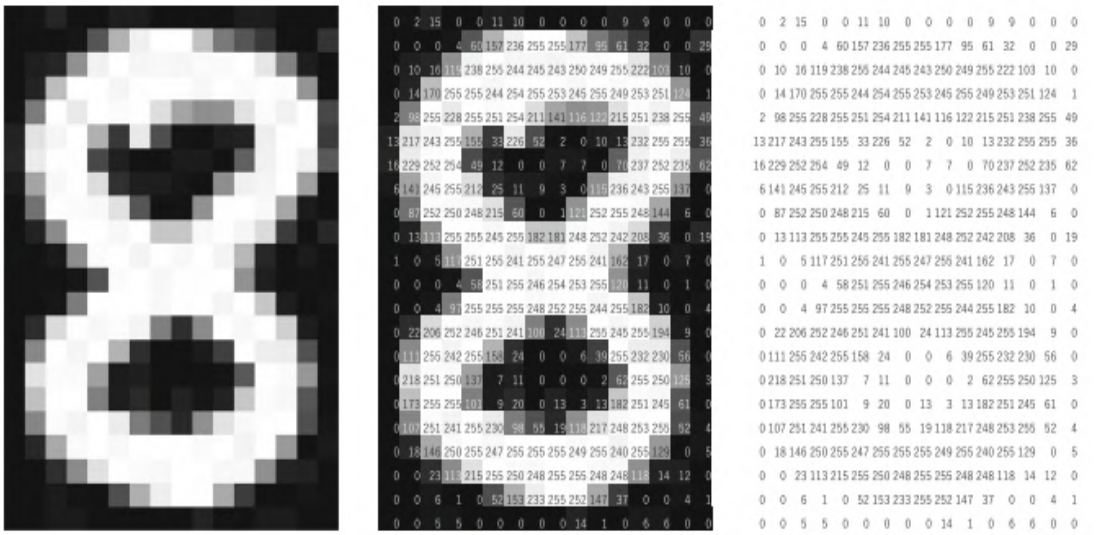
Треће поглавље посвећено је прегледу основних принципа рада рачунарског вида, као и његовој досадашњој примени у домену микробиологије. У овом поглављу, биће анализирана досадашња решења, њихове предности и мане, као и могућности коришћења метода рачунарског вида у домену класификација плесни на основу њихових морфолошких карактеристика.

3.1. Основни принципи рачунарског вида

Рачунарски вид представља дисциплину у развоју софтверских система, која служи да омогући рачунару да, што сличније људском оку, процесуира и обради визуелне информације [96]. С обзиром на огроман пораст дигиталних информација у данашњем свету, као што су слике и видео-записи, потреба за брзом и поузданом анализом је сваким даном све већа. Не само да савремени системи данас морају да омогуће класификацију великих количина слика и дуготрајних видео-записа, већ су све више интегрални део многих индустрија, као што су надзорни системи, куповина преко интернета, навигациони сателитски системи као и многи други [97]. Различите технике рачунарског вида данас се примењују у многим областима, од 3Д моделирања, безбедносних система, па и у медицинској дијагностици [98]. Док су традиционалнији системи захтевали јасно дефинисане инструкције, које би програм пратио, данас се све више користе савремене методе машинског учења, који омогућавају системима да самостално уче из података, препознају сложене обрасце и сами себе унапређују [99]. Одређени алгоритми машинског учења, попут неуронских мрежа, инспирисане су радом и функцијама људског мозга, који такође доноси закључке на основу претходних искустава и шаблона. Адекватним тренингом, систем постаје прецизнији и ефикаснији у односу на класичне алгоритме, некад препознајући и обрасце који нису очигледни голом оку.

Рачунар обрађује дигиталне слике као сирове податке (слика 3.1.1.), при чему је неопходно да се оне трансформишу у репрезентацију погодну за аутоматску анализу и учење модела. У савременим системима заснованим на дубоком учењу, ова трансформација се најчешће реализује кроз аутоматско издвајање карактеристика, без потребе за ручно дефинисаним корацима попут сегментације или експлицитне

припреме слике. Такви модели, посебно конволуционе неуронске мреже, директно из пиксела уче релевантне обрасце који су важни за задатак класификације.



Слика 3.1.1. Перцепција визуелних образаца код човека и рачунара (преузето из [100]).

Основни задаци рачунарског вида обухватају неколико кључних нивоа анализе визуелног садржаја, у зависности од грануларности информација које је потребно издвојити (слика 3.1.2.). Најједноставнији међу њима је класификација слике, односно њено сврставање у једну од унапред дефинисаних категорија на основу доминантног објекта, без одређивања његове тачне позиције у простору [101, 102]. Напреднији ниво чини семантичка сегментација (енгл. *semantic segmentation*), која анализира слику на нивоу појединачних пиксела и сваком пикселу додељује припадајућу класу (нпр. мапирање граница ткива или позадине), али без разликовања појединачних објеката исте врсте. Насупрот томе, детекција објеката (енгл. *object detection*) идентификује присуство и локацију једног или више објеката на слици, уоквирујући их правоугаоним граничним кутијама (енгл. *bounding boxes*). Коначно, најсложенији задатак представља сегментација инстанци (енгл. *instance segmentation*), која комбинује претходна два приступа тако што не само да детектује и уоквирује сваки појединачни објекат посебно, већ врши и његову прецизну пикселску сегментацију. Пре примене ових метода у пракси, систем се валидира како

би се осигурала његова поузданост, нарочито у осетљивим областима као што је медицинска дијагностика и анализа медицинских снимака [103].



Слика 3.1.2. Основни задаци рачунарског вида: класификација, семантичка сегментација, детекција објеката и сегментација инстанци (преузето из [104]).

Значајан напредак у овој области омогућен је развојем конволуционих неуронских мрежа и метода дубоког учења, које омогућавају препознавање суптилних образаца у сложеним визуелним подацима, често невидљивих људском оку. Ови модели данас имају широку примену у медицини, укључујући дигиталну патологију, посебно у дијагностици гљивичних и бактеријских инфекција [105, 106].

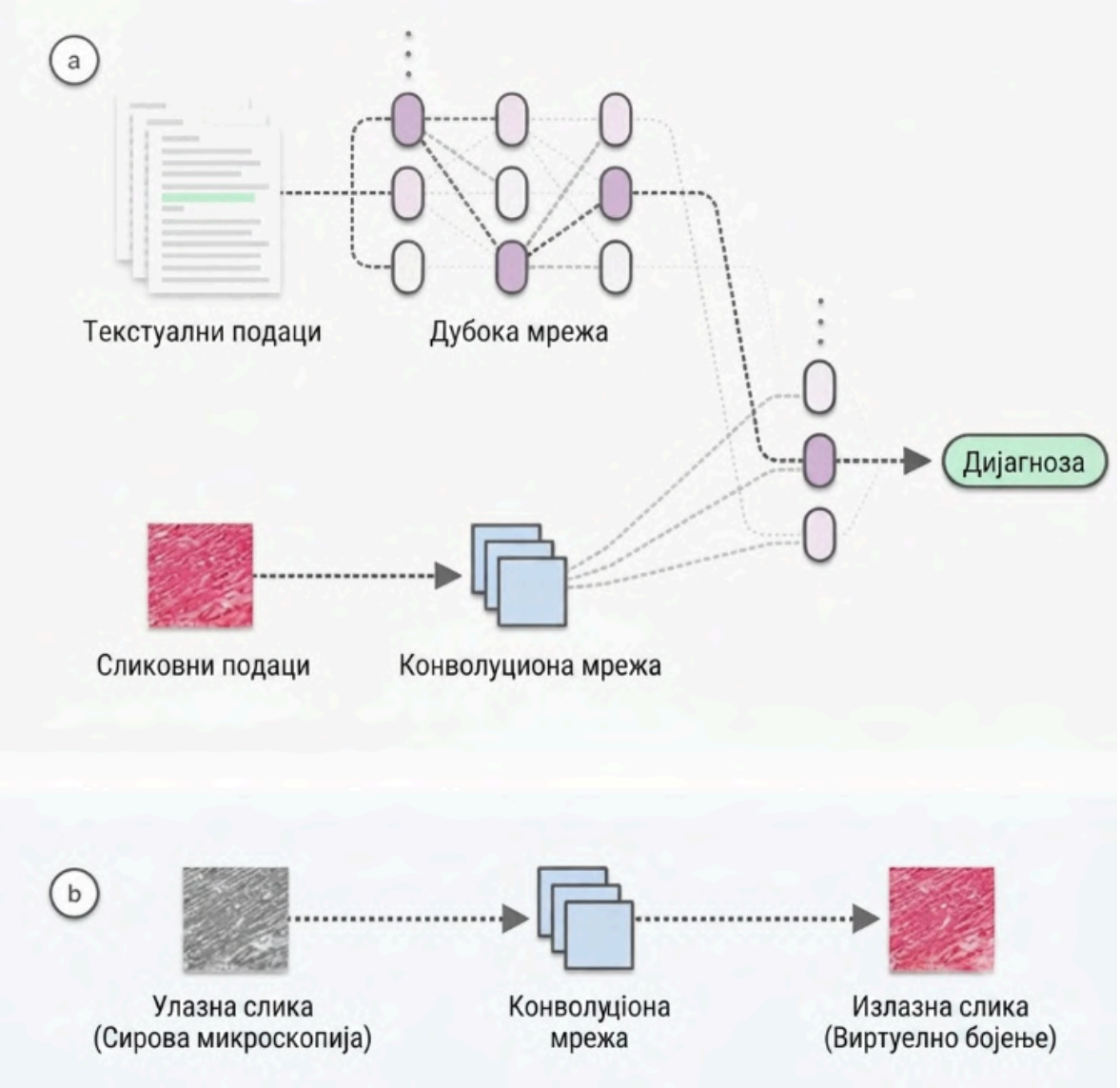
Ефикасност и поузданост система који раде помоћу техника рачунарског вида у великој мери зависе од квалитета, па и количине података који се користе за тренирање модела. Процес класификације података често укључује рад стручњака из области, а поготову у областима где је прецизност битна као што је медицина, у циљу препознавања специфичних микроскопских карактеристика и изоловања патогена из болесничког материјала [107, 108]. Уколико је скуп података нетачно обележен или је једна група података значајно мања од друге, модел неће имати адекватне обрасце из којих може да учи. Да би се ови проблеми решили, данас се све више користе методе као што су делимична супервизија и пренос знања, које омогућавају моделу да учи из комбинација означених и неозначених података, како би се скратио процес тренинга и решили проблеми ограниченог скупа података [109]. Поред тога, све више система

данас интегрише методе рачунарског вида са другим методама вештачке интелигенције, који не само да онда могу да класификују податке на основу научених образаца, већ могу и да разумеју контекст у коме су се они појавили [110]. Овакви приступи омогућавају повезивање шаблона са клиничким подацима и знањем, што дијагностику чини све прецизнијом.

У будућности се очекује развој система, који се састоје од модела који не само да ће моћи да класификују и обрађују податке, него ће моћи и да "објасне" на који начин су дошли до одређеног закључка. Овакви модели били би велики напредак, посебно у области медицинске дијагностике, јер би лекарима помагали и да утврде дијагнозу, али и да разумеју процес закључивања модела, па самим тим и предупреде потенцијалне грешке. На овај начин, транспарентност система и поверење у систем постају већи и изражајнији, и рачунарски вид ће постати интелигентни сарадник у многим областима, а посебно у дијагностици [111].

3.2. Примена рачунарског вида у медицинској дијагностици

Медицинска дијагностика се све више ослања на технике рачунарског вида у многим областима. Системи који користе рачунарски вид не само да убрзавају откривање многих болести, већ често дају и објективне и прецизне прелиминарне дијагнозе [1] (слика 3.2.1.). Као што је приказано на слици 3.2.1.а, савремени дијагностички алати често користе мултимодални приступ, где се кроз напредне дубоке мреже врши фузија хетерогених података – истовременом анализом текстуалних медицинских извештаја и сликовних података ради доношења коначне дијагнозе. Поред тога, рачунарски вид омогућава и процесе попут виртуелног бојења ткива (слика 3.2.1.б), где конволуционе неуронске мреже трансформишу сирове, необојене микроскопске снимке у обојене дигиталне препарате, чиме се драстично убрзава лабораторијска анализа.



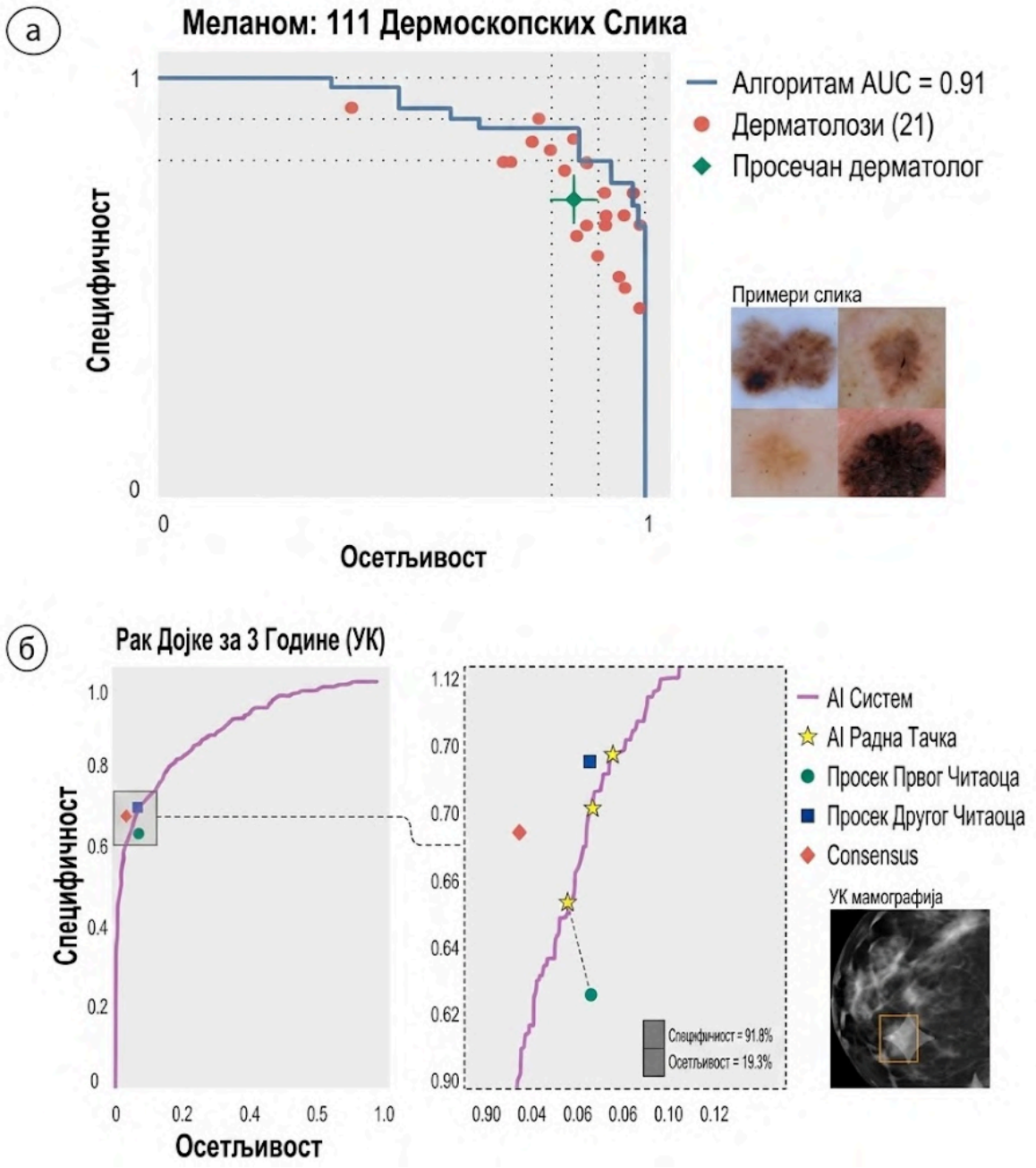
Слика 3.2.1. Пример рада дијагностичког алата у области микроскопије: (а) мултимодална интеграција података за постављање дијагнозе, (б) трансформација слике поступком виртуелног бојења (преузето из [112]).

Једна од првих успешних примена рачунарског вида забележена је у радиологији, где се данас врши аутоматска анализа рендгенских, CT као и MRI снимака [4]. Кроз овакву аутоматску анализу, брзо се детектују тумори, крварења, преломи, као и други патолошки проблеми [113, 114]. У пракси су забележени и случајеви где су системи засновани на дубоком учењу успевали да препознају и суптилне абнормалности које би можда промакле људском виду, чиме се неупитно побољшала оваква врста дијагностике [3].

Поред радиологије, значајан допринос дијагностици помоћу рачунарског вида забележен је и у дерматологији, где системи могу са великом прецизношћу да идентификују кожне лезије. Оваква класификација омогућава рано разликовање бенигних од малигних промена [115] .

Значајну примену рачунарски вид нашао је и у офталмологији, где се често користи за анализе снимака мрежњаче, што доприноси раном откривању компликација, као што је дијабетичка ретинопатија [116]. Рано откривање ове компликације, која у почетним стадијумима често не изазива никакве симптоме, омогућава пружање адекватне терапије на време, чиме се спречавају даља оштећења вида.

У патологији и сродним дијагностичким гранама, примена рачунарског вида постаје кључна за компензовање недостатка стручног кадра и смањење субјективности при прегледима. Модерни системи засновани на дубоком учењу омогућавају високу прецизност која је данас упоредива, а неретко и супериорнија у односу на људске експерте, што је квантитативно приказано на слици 3.2.2. кроз РОЦ (*ROC*) криве које прате однос осетљивости (*Sensitivity*) и специфичности (*Specificity*). Када је реч о класификацији меланома на основу дермоскопских слика (слика 3.2.2. а), алгоритам дубоког учења постиже високу површину испод криве ($AUC = 0.91$), при чему плава крива перформанси алгоритма пролази изнад дијагноза већине од 21 тестираног дерматолога (црвене тачке), као и изнад њиховог просека (зелени ромб), што указује на бољи баланс у избегавању лажно позитивних резултата. Сличан тренд супериорности приказује и систем за скрининг рака дојке на основу трогодишњих мамографских снимака (слика 3.2.2. б), где се на увећаном сегменту јасно види да радна тачка вештачке интелигенције (остварујући специфичност од 91.8% и осетљивост од 19.3%) успешно парира консензусу лекара и просеку првог и другог читаоца који су анализирали исте снимке. Веома важна улога оваквих аутоматизованих система је допринос у стандардизацији резултата, чиме се драстично смањује варијабилност између закључака различитих лабораторија и медицинских центара, док лекари добијају поуздан алат за доношење коначних одлука [117].



Слика 3.2.2. Поређење перформанси система вештачке интелигенције и лекара специјалиста у медицинској дијагностици: **(а)** Класификација меланома на основу дермоскопских слика; **(б)** Скрининг и детекција рака дојке на основу мамографских снимака (преузето из [118]).

Рачунарски вид све више постаје и део молекуларне медицине и микробиологије, где се користи за анализу узорака на ћелијском нивоу [2]. Микроскопске слике, које садрже узорак ћелија, бактерија и гљива, могу се успешно анализирати на основу својих морфолошких карактеристика, што као последицу даје

рано откривање инфекција, па и адекватно пружање терапије и праћење стања. С обзиром на то да су различите врсте инфекција често отпорне на одређене терапије, брзим и поузданим класификовањем се омогућава и адекватан избор антибиотика, али и открива отпорност различитих врста на одређене типове антимикотика. Адекватна терапија, поготово ако је одређена на време, доприноси брзом побољшању стања пацијента, док кашњење са истом или неадекватно одређени лек може допринети јако брзом погоршању клиничке слике код пацијента, па и оставити трајне последице.

Медицинска дијагностика све више укључује и мултимодалне системе, који не само да помажу дијагностику класификацијом одређених снимака, препарата и резултата, већ дају увид и у индивидуалне карактеристике пацијента као и комплетну његову клиничку слику [119]. Неки системи данас омогућавају и брзу размену података између стручњака из истих или сродних департмана, што представља будућност модерне медицине. Не само да овакви системи дају брз и лак увид у све релевантне податке о самом пацијенту, они омогућавају и лаку размену знања, нова открића у медицини као и лакше праћење свих релевантних података.

3.3. Препознавање морфолошких образаца у микробиологији

Разликовање и препознавање морфолошких карактеристика микроорганизама је веома важан део савремене дијагностике. Помоћу визуелних карактеристика и образаца, које стручњак уочава под микроскопом, анализира се препарат и идентификује се микроорганизам присутан на препарату [9]. Оваква дијагностика у великој мери зависи од стручности микробиолога, који мора са сигурношћу донети суд након детаљне анализе облика, величине, распореда, као и структуре присутне на препарату. Највећа мана овакве анализе је често субјективност стручњака, где може доћи до потенцијалне грешке у процени, посебно у случајевима када се ради о врстама које имају сличне морфолошке обрасце [60] или се ради о реткој врсти са којом се стручњак до сада није сретао. Аутоматизација анализе микроскопских слика ради на решавању овог проблема, пружајући објективну и у неким случајевима детаљнију анализу препарата.

Класификација помоћу алгоритама рачунарског вида у микроскопији заснива се на препознавању карактеристика као што су споре, колоније и хифе [24]. Кроз

тренинг модела, исти је у стању да научи одређене визуелне шаблоне који припадају различитим врстама микроорганизама, и да затим исте препозна на другим микроскопским сликама. Родови и врсте бактерија, гљива и паразита често могу бити морфолошки слични, а да при томе проузрокују инфекције различите инвазивности и које захтевају различите терапије [67]. Како би што успешније могли да класификују овакве врсте, системи рачунарског вида често се комбинују са методама дубоког учења, како би са што већом прецизношћу препознавали обрасце, некад и невидљиве људском оку [26, 27]. На овај начин, дијагностика постаје поузданија, време прегледања узорака се значајно смањује, а субјективност у анализи података нестаје.

Један од највећих изазова код препознавања морфолошких образаца на микроскопским сликама јесте формирање погодног тренинг скупа. Многе врсте приказују варијабилност и између својих јединки, у зависности од услова у којима расту, температуре, подлоге, али и других фактора [120]. Док варијабилност самих препарата некада представља изазов и за стручњаке, методе дубоког учења су се показали као јако добри у погледу издвајања битних информација у односу на варијабилне. На пример, конволуционе неуронске мреже пружају анализу кроз неколико слојева, и док се почетни слојеви концентришу на основне елементе попут ивица, даљи слојеви препознају елементе попут сложенијих структура, као што су групе ћелија и мреже хифа [121]. Анализа у више слојева омогућава и већу тачност самог система, који у многим случајевима премашује 90-95% [11].

Помоћ при дијагностици помоћу метода дубоког учења није сконцентрисана само на област микологије, којом се бавимо у овом истраживању, већ се успешно примењује и на друге области микробиологије [8]. Морфолошки облици као код бактерија попут бацила и кока успешно се могу класификовати [66], док се у паразитологији омогућава разликовање јаја хелмината или диференцирање протозоа, што омогућава спровођење адекватне терапије [97].

У области микологије, велику улогу у класификацији играју карактеристике попут спора/конидија, микро и макроконидија, хифа, специјализованих хифа, фијалида. Ове карактеристике често могу да наликују једна на другу, зато је укључивање система на бази рачунарског вида одлична помоћ у дијагностици, где не

само да повећавају прецизност и дају додатну анализу стручњаку, такође омогућавају анализу великог броја слика за кратко време.

Помоћ при дијагностици морфолошких образаца у микологији је веома значајна због великог броја плесни које су потенцијални узрочници инфекција. Познато је да постоји више од 400 000 врста гљива, а нове врсте се често откривају [16]. Такође, многе од врста, као што су плесни, имају велики број варијетета. Ако узмемо за пример род Aspergillus, можемо говорити о многим различитим врстама, од којих су неке веома корисне, на пример у фармацији, док су неке потенцијално опасне и изазивају инфекције [49, 122].

Разликовање плесни не игра велику улогу само у медицини, оне имају велики утицај и на област агрикултуре, где могу довести до великих материјалних губитака услед кварења великих количина хране [123]. Благовремено реаговање и препознавање ширења плесни на одређеним узорцима омогућава стручњацима да благовремено реагују, смање губитке хране и материјалних добара, као и да заштите крајње кориснике од конзумирања [45]. Самим тим, класификација ових узорака помоћу техника рачунарског вида представља моћног савезника и у овој индустрији.

Човек се често сусреће са различитим облицима плесни, и у највећем броју случајева његов имуни систем се без проблема бори са истима. Ипак, у ситуацијама када је имуни систем ослабљен, инфекције изазване микозама могу довести до већих здравствених проблема, а у неким случајевима чак и до критичног стања па и смрти пацијента [13]. Микроскопија је један од основних метода и алата за дијагностику ових обољења, а прецизност у анализи омогућава разликовање безопасних и опасних гљива зарад успостављања адекватне дијагнозе.

Интеграција техника рачунарског вида и дубоког учења у микробиолошку праксу представља важан корак ка развијању рачунарски помогнуте дијагностике. Систем који аутоматски анализира слику лишен је субјективности, док се посао стручњака убрзава и своди на надзор и разумевање добијених резултата. Због тога рачунарски помогнути системи све више постају неизоставан део здравственог система.

3.4. Примери успешних система у микроскопији

Напредни алгоритми за обраду слика су се показали као одлична помоћ у различитим областима микроскопије [11]. Истраживачки и клинички процеси све више се ослањају на методе рачунарског вида, дубоког учења и вештачке интелигенције, зарад добијања брзе, прецизне и детаљне анализе различитих микробиолошких слика.

Један од најпознатијих примера развијен је на Универзитету Станфорд, под називом DeepCell. Заснован на конволуционим неуронским мрежама, овај систем је омогућио прецизну сегментацију ћелија, праћење њихових промена кроз време, и самим тим детаљнију анализу у медицини, као и у сродним наукама као што је биологија [28]. Након овог пројекта, слични системи развијани су за идентификацију различитих врста бактерија и гљива на основу њихових визуелних карактеристика.

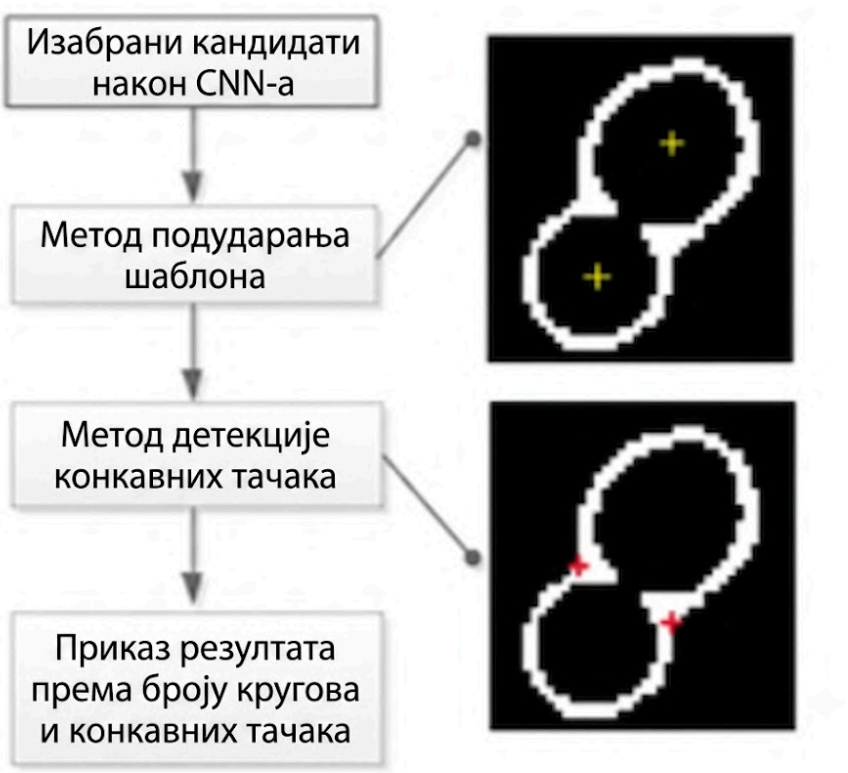
Обрада и анализа великог броја слика постаје стандард у свету, па се тако алати попут CellProfiler и ImageJ све више користе у лабораторијама [10]. Њихова флексибилност по питању одређивања карактеристика омогућава примену у различитим областима. Све више се ради на развијању система који ће моћи потпуно да аутоматизују процес дијагностике, од снимања узорака, до анализе и формирања целог извештаја који је систем генерисао, који онда стручњак може да прочита и донесе крајњу одлуку.

Такође, један од битнијих примера примене рачунарског вида у пракси су системи развијени у оквиру истраживачке лабораторије Google DeepMind, обучавани на огромном броју медицинских снимака и са способношћу да дијагностикује велики број очних болести, прецизни скоро као најпознатији офталмолози [119]. Попут њега, IBM Watson је систем који помоћу напредних алгоритама пружа анализу медицинских података и подршку при постављању дијагнозе. Поред тога, овај систем укључује и анализу хистолошких препарата и може предвидети исход лечења [6].

У области микологије, данас су развијени системи који могу са прецизношћу да разликују морфолошке карактеристике најпревалентнијих родова попут родова *Candida* и *Aspergillus*, што омогућава брзу идентификацију узрочника инфекција [124]. Ови системи користе дубоке неуронске мреже за анализу структура и

препознавање образаца, па омогућавају детекцију чак и суптилних разлика које нису лако уочљиве људском оку.

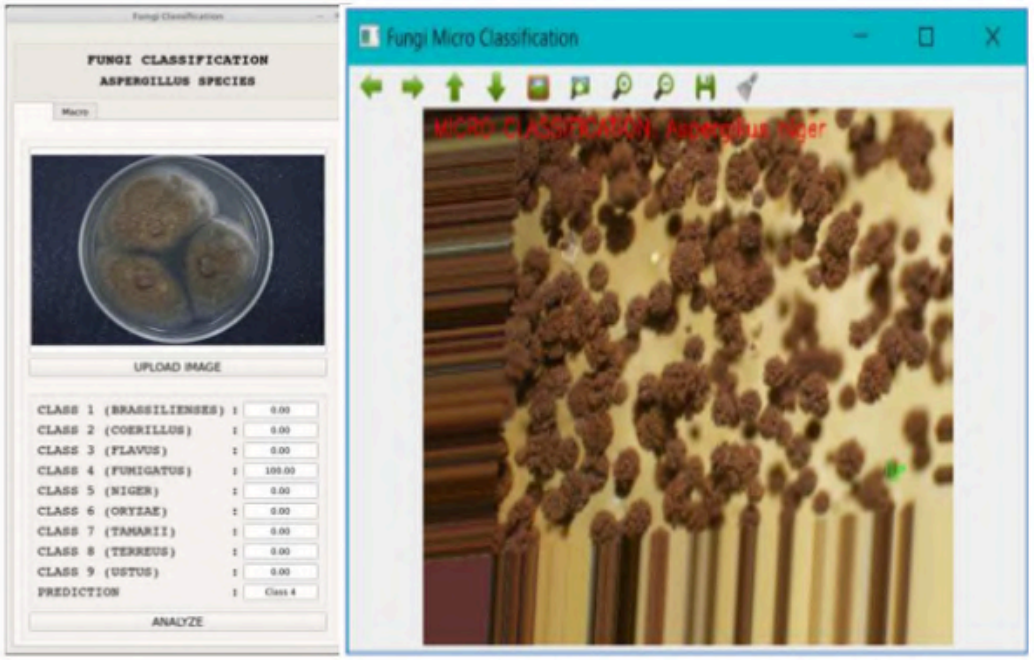
Иако се многи системи данас развијају тако да користе методе дубоког учења, значајан број истраживања комбинује те методе са класичним методама рачунарског вида. Један од таквих приступа је коришћење хистограма оријентисаних градијената (HOG) за екстракцију карактеристика помоћу рачунарског вида, које се затим прослеђују алгоритмима као што је SVM [125]. SVM (енгл. Support Vector Machine) је алгоритам машинског учења који се најчешће примењује за класификацију података, тако што тражи најбољу границу између њих. Овакав приступ показао се као добро решење за специфичне проблеме у дијагностици, као што су класификација крвних ћелија [4], детекција и детерминација јаја цревних паразита [126], као и анализа слика хистопатолошких препарата [9], али захтева пажљиво ручно подешавање параметара, што га чини мање флексибилним у односу на системе који користе дубоке неуронске мреже.



Слика 3.4.1. Пример коришћења HOG дескриптора за сегментацију и раздвајање слепљених микробиолошких објеката (ћелија) (преузето из [125]).

HOG дескриптори у комбинацији са SVM алгоритмима и конволуционим неуронским мрежама чине добар тандем и данас се комбинују за различите намене у микробиолошким истраживањима, као што је аутоматска идентификација гљива у микроскопским директним препаратима направљеним од узорака пацијената [127, 128]. Овакав хибридни приступ представља морфолошку методу која се фокусира на препознавање очекиваних геометријских облика на слици, чији је конкретан поступак обраде илустрован на слици 3.4.1. Након што CNN изврши примарну детекцију и издвоји потенцијалне кандидате на слици, често се дешава да су кружни објекти (ћелије) међусобно преклопљени или слепљени. Да би се овај проблем решио, најпре се примењује метода поклапања шаблона (енгл. *Template match method*) како би се лоцирали центри појединачних објеката, што је на слици означено жутим крстићима унутар селектованих контура. Након тога, користи се метода детекције конкавних тачака (енгл. *Concave point detection method*) која на местима спајања два објекта идентификује удубљења (означена црвеним крстићима). Коначни резултати се затим генеришу и пријављују на основу избројаног броја кругова и детектованих конкавних тачака, чиме се постиже прецизно раздвајање слепљених објеката. Иако овакав вишестепени приступ значајно унапређује тачност класификације и бројања у сложеним микроскопским сценама, он са собом носи и одређене мане, пре свега у виду високе сложености самог дизајна алгоритма и продуженог времена потребног за његово тренирање и подешавање.

Иновација коришћењем напредних метода рачунарског вида и конволуционих неуронских мрежа некада се може запазити и у виду интерфејса апликације (слика 3.4.2.) која у позадини користи ове алгоритме. На овај начин могу се приказати још неки детаљи који ће стручњацима помоћи, као што је вероватноћа коју је модел приказао за сваку од класа за специфичну слику.



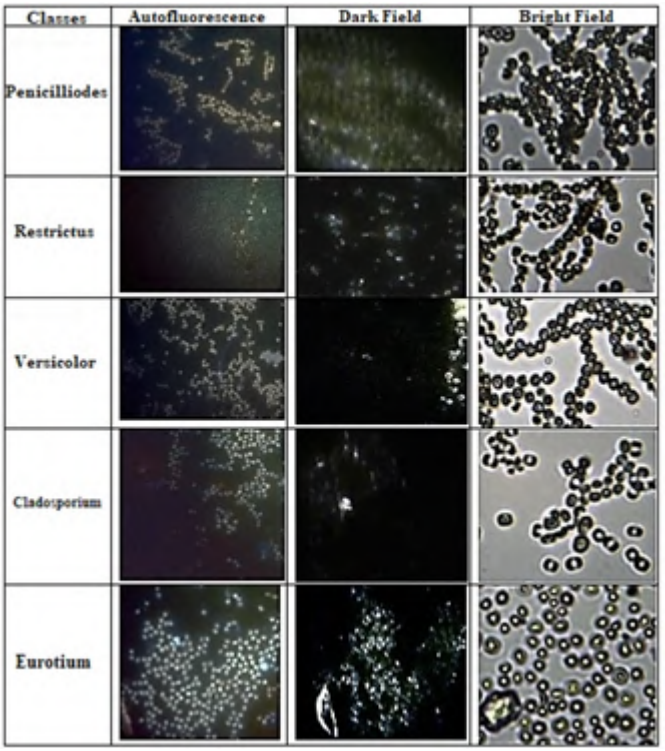
Слика 3.4.2. Пример интерфејса микробиолошких помоћних алата (преузето из [129, 130]).

Увођење оваквих система у лабораторије све више постаје незаменљив алат модерне медицине. Дигитализација података и аутоматизовање процеса не само да смањује време процеса које стручњаци проведу до постављању дијагнозе, већ значајно помажу лабораторијама да прате стање и промене у резултатима. На тај начин, рачунарски вид све више постаје алат без кога у будућности неће моћи да се замисли модерна дијагностика.

3.4.1. Примери микроскопских система са сличним скупом података

Постоје два рада која по скупу података можемо упоредити са нашим истраживањем. Први је рад аутора Промакхота и Сринончата (енгл. Prommakhot и Srinonchat) [131]. Поменуто истраживање користи исечене слике са микроскопа, које наликују на слике из нашег истраживања, али је коришћено као почетно, експериментално истраживање. Циљ поменутог истраживања био је само да покаже је ли уопште могуће класификовати слике са микроскопа, па су за овај изазов коришћене само две класе. Једна од њих је класа *Aspergillus* рода, која је један од главних узрочника инфекција, па је самим тим одабрана и у нашем истраживању, док је друга класа род *Chaetomium*, који ми нисмо уврстили у наш скуп података. Поменуто истраживање, иако са одличним резултатима (скоро 98% тачности), више

је показатељ да су конволуционе неуронске мреже добар избор за класификацију слика добијених са микроскопа, па самим тим и може служити као основа за даље истраживање.



Слика 3.4.1.1. Слике плесни добијене оптичким сензором (преузето из [132]).

Друго значајно истраживање, чији улазни скуп има подударности са нашим, јесте истраживање које су спровели Тахир и сарадници (енгл . Tahir et al.) [132]. Ово истраживање тежи да реши сличан проблем у дијагностици, чак и погађа сличне инфекције изазване плеснима, али од родова плесни који су уврштени, са нашим истраживањем поклапа се само род *Penicillium*. Приметна разлика у односу на наше истраживање је количина улазних података (у том истраживању коришћено је преко 40 000 слика), али и метод на основу кога су исте добијене (слика 3.4.1.1.), будући да је за потребе тог истраживања коришћена веома сложена и скупа опрема, као и *air-sampling* техника, за чију примену је опремљен тек незнатан број лабораторија у свету. Узевши у обзир напредну технику која је коришћена за добијање слика, иако је на први поглед истраживање слично, улазни подаци за тренинг нимало не наликују једни на друге. Ипак, иако је то истраживање користило и већи број улазних података и напредну опрему, која производи чистије слике без визуелних сметњи, добијена

прецизност класификатора је 94%, што је врло охрабрујуће и показује да је могућ напредак у овој области.

3.5. Ограничења и изазови

Иако рачунарски вид показује значајан потенцијал у медицинској пракси, развијање система који раде коришћењем оваквих метода наилази на различите изазове. Да би се обезбедила што поузданија употреба ових система, неопходно је разумети њихове изазове и пронаћи адекватна софтверска и методолошка решења [133].

Квалитет и разноврсност података један је од кључних фактора који утичу на поузданост тренинга, а касније и самог система. У зависности од лабораторије и апаратуре помоћу којих су снимљене, микробиолошке слике могу да варирају у резолуцији, квалитету, контрасту и осветљењу, што значајно отежава тренинг модела [134]. Лабораторијска пракса и припрема препарата, као и протокол за обраду, могу изразито утицати на прецизност и генерализацију система. Уколико је алгоритам обучен на строго специфичном и уједначеном скупу података, он неће показати исте резултате у свим лабораторијама у реалном времену. Додатан изазов представља и начин формирања скупа за тренинг, који захтева дуготрајан рад стручњака како би сви подаци били анотирани и обележени исправно. Ако се модел тренира на нетачним подацима, и његови закључци ће бити погрешни, па и сама класификација компромитована.

У раду са миколошким препаратима, велики изазов представља и ограничен број случајева где је узрочник нека од ретких врста, што додатно отежава формирање погодног скупа података. Због тога се истраживачи при тренирању модела и развоју система често ослањају на синтетичко креирање нових узорака применом техника аугментације над постојећим подацима, у циљу повећања робусности система [113]. Битно је напоменути да је веома важно да миколог прегледа и додатне, креиране и модификоване слике пре почетка тренинга, како би се избегло погрешно учење мреже услед вештачких артефаката.

Поред самог скупа података, изазов који се среће после тренинга је разумевање процеса одлучивања модела. Иако валидирање обученог модела јесте саставни део процеса који показује прелиминарну тачност система, сем тог

квантитативног податка о тачности, који може бити веома висок (на пример изнад 95%), алгоритам је за истраживаче попут „црне кутије“ (енгл. *black box*). Морамо бити апсолутно сигурни да систем доноси одлуке на основу коректних морфолошких карактеристика самог патогена. Уколико се на неки начин не валидира визуелни образац помоћу кога модел класификује микроскопске слике, може се десити да одлуку доноси на основу погрешних параметара, као што су боја подлоге слајда, техничке мрље, артефакти у позадини, као и погрешни морфолошки делови који су небитни за дефинисање конкретне врсте гљиве.

Одговор на изазов разумевања како модел долази до одлука представљају савремене методе визуелне интерпретације модела и објашњиве вештачке интелигенције (енгл. eXplainable Artificial Intelligence – XAI). Једна од најчешће коришћених метода у биомедицинском рачунарском виду је Grad-CAM (енгл. *Gradient-weighted Class Activation Mapping*), која може визуелно да прикаже који региони са слика су кључно допринели финалном доношењу одлуке [135]. Помоћу топлотних мапа (енгл. *heatmaps*), ова метода на оригиналној микроскопској слици различитим бојама квантификује и приказује у којој мери је одређени скуп пиксела учествовао приликом класификације. Анализом помоћу Grad-CAM метода можемо потврдити да је модел донео закључак на основу исправних миколошких карактеристика (као што су структура филамената или облик спора) које припадају само тој врсти, а не неких других информација. На овај начин и медицински стручњак може стећи реално поверење у предложено софтверско решење, као и проверити његову клиничку исправност.

Трећи важан изазов приликом успостављања система који раде помоћу техника рачунарског вида јесте њихово прилагођавање у складу са сигурносним, правним и етичким оквирима. Поред заштите података и приватности пацијента, неопходно је имати јасно дефинисане процедуре којима ће систем вештачке интелигенције бити детаљно тестиран и сертификован пре имплементације у реалну клиничку праксу [136]. Постојање јасних стандарда, као и међународних регулатива, омогућава безбедно и контролисано коришћење оваквих система у процедурама модерног здравственог система.

4. Неуронске мреже и дубоко учење

У овом, четвртом поглављу, дат је и теоријски и математички преглед развоја и еволуције савремених архитектура неуронских мрежа, који је искоришћен као интегрални део помоћног софтверског алата за помоћ дијагностици. Поглавље садржи опис основа дубоког учења, од првих идеја и перцептрона, до напредних конволуционих неуронских мрежа и трансформер архитектуре, као и могућностима формирања хибридних архитектура на основу ових мрежа. Поглавље је заокружено детаљним описима о обради података, проширивању скупа података као и могућностима за обучавање и опзимизацију перформанси модела.

4.1. Развојни пут и еволуција неуронских мрежа

Разумевање напредних архитектура неуронских мрежа захтева преглед њиховог развоја, који је имао неколико кључних фаза напретка, али и значајне проблеме који су довели до престанка истраживања на неко време, чак у два наврата. Еволутивни пут започео је поставком првих математичких апстракција, и траје све до данас када говоримо о комплексним вишеслојним архитектурама које могу да реше напредне проблеме.

4.1.1. Пионирска ера и математички темељи (1943-1957)

Идеја о неуронским мрежама и прва истраживања настала су пре него што су уопште развијени модерни дигитални рачунари. Почеци се везују за 1943. годину, када су неурофизиолог Ворен Мекалок и математичар Волтер Питс објавили рад под називом "A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity" [137]. У овом раду представљен је први математички концепт вештачких неурона, данас познат као McCulloch-Pitts неурон.

McCulloch-Pitts неурон представља математичку апстракцију биолошких неурона, који има један или више бинарних улаза (сигнала из других неурона), може да их сабира, и уколико та сума прелази одређени праг, он се “активира” и прослеђује сигнал 1. Уколико сума не прелази праг, прослеђује се сигнал 0. На овај једноставан начин, неурон је могао да рачуна логичке функције попут И, ИЛИ, НЕ, и на тај начин спроводи универзалне рачунице [137]. Ипак, иако је овај приступ био веома

делотворан, свака веза и прагови морали су бити ручно подешавани, што је био спор и напоран посао [30].

Наредни напредак у истраживању направио је Доналд Хеб, 1949. године у својој књизи "The Organization of Behavior" [138]. У књизи је постављен постулат биолошког учења, који каже да када су два неурона у исто време активна, веза између њих јача. Самим тим, створило се правило "неурони који се заједно окидају, заједно се повезују", што је основа савремених алгоритама за подешавање тежина у неуронским мрежама [30].

4.1.2. Први талас, Перцептрон и Селфриџов Пандемонијум (1957–1969)

Надовезујући се на рад Мекалока, Питса и Хеба, Френк Розенблат је 1957. године конструисао Перцептрон [139]. Револуција овог модела била је у томе што може сам да учи из података [3]. Розенблат је увео концепт тежинских коефицијената, који служе да се улазни сигнали множе пре сабирања, а и итеративни алгоритам, како би се те тежине прилагођавале на основу грешке коју је до тада модел направио при класификацији.

Перцептрон је био велика вест у области науке, и у медијима су се захваљујући њему појавиле предикције како ће машине ускоро моћи саме да говоре, пишу и буду "свесне" [30]. Следећи рад који је направио помак у овом домену је Пандемонијум, Оливера Селфриџа, који представља хијерархијски модел за препознавање образаца. Селфриџ је увео концепт паралелног процесирања кроз слојеве специјализованих компоненти, такозваних "демона". Овај модел додатно је учврстио идеју да се шаблони могу препознавати на више нивоа, од детекције простих облика, до семантички повезаних целина [140].

Почетна еуфорија прекинута је 1969. године, када Марвин Мински и Симор Пеперт објављују књигу "Perceptrons", у којој су образложили доказе да једнослојни неурони не могу да реше ни најпростије линеарно несепарабилне проблеме, попут XOR логичке функције [141]. Иако су аутори напоменули да би вишеслојне мреже могле да реше овакве проблеме, тада није постојао математички алгоритам за тренирање такве вишеслојне структуре, па је финансирање свих пројеката везаних за неуронске мреже нагло прекинуто, и овај прекид у развоју трајао је током целих 1970-их [30].

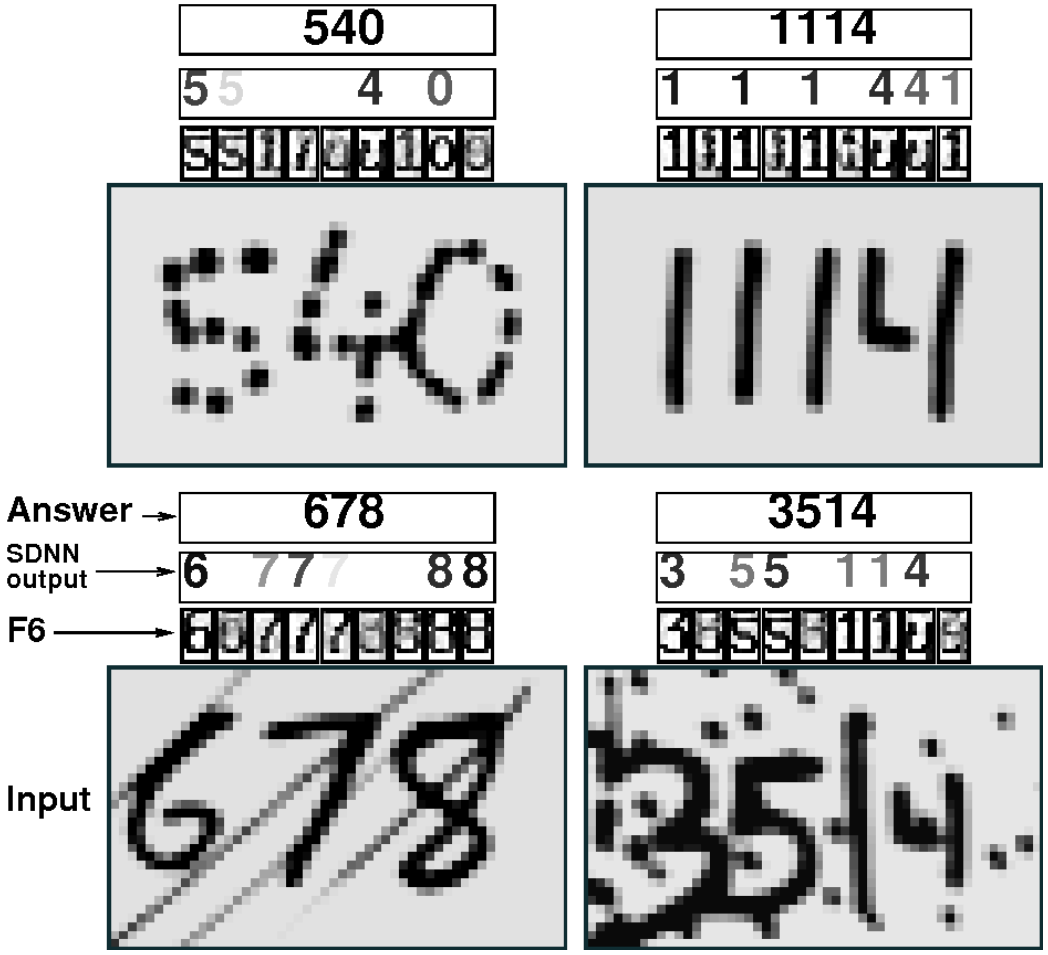
4.1.3. Препород, вишеслојни перцептрони и конволуционе мреже (1980-те – 1990-те)

Алгоритам пропагације грешке уназад (енгл. *backpropagation*) вратио је популарност неуронских мрежа 1980-их година. Дејвид Рамелхарт, Џефри Хинтон и Роналд Вилијамс су публиковали рад у којем је представљен овај алгоритам 1986. године и тиме објаснили како може да се реши проблем који су Мински и Пеперт претходно поставили [142].

Помоћу пропагације грешке, математички је могуће ефикасно рачунање и градијента грешке кроз све скривене слојеве мреже [142]. Захваљујући том алгоритму и градијенту грешке, омогућено је тренирање вишеслојних перцептрона, који лако могу да реше линеарно несепарабилне проблеме попут XOR операције, а и да моделују нелинеарне функције [3]. Овај период многи посматрају као период конекционизма, чији темељи су из филозофије и полазе од идеје да интелигенција настаје из дистрибуиране активности великог броја једноставних јединица, које уче емпиријски из података [143].

Јан Лекун је 1998. године дошао до новог пробоја у области, комбиновањем алгоритма пропагације грешке са концептом рецептивних поља [144]. Идеја о рецептивним пољима потекла је из биолошког истраживања визуелног кортекса мачака, које су раније спровели Хјубел и Визел [145]. Комбинујући те две идеје, Лекун је креирао прву значајнију конволуциону неуронску мрежу познату као LeNet-5, која је постигла успех у препознавању ручно писаних бројева, на чековима и поштанским пошиљкама [5] (слика 4.1.3.1.).

Упркос овим значајним открићима, током 1990-их година рад на неуронским мрежама је поново био у сенци, највише због хардверских ограничења тадашњих рачунара [3]. Без довољно процесорске снаге, и са премало података за тренинг, обука модела је малтене била немогућа [29]. Други проблем развоја је и то што су вишеслојне мреже патиле од проблема исчезавајућег градијента (енгл. *vanishing gradient*), па су математичке методе попут машине са векторима подршке (SVM), преузеле примат [143].



Слика 4.1.3.1. Препознавање ручно писаних бројева (преузето из [146]).

4.1.4. Ера дубоког учења и технолошки бум (2006–2017)

Нова прекретница у развоју неуронских мрежа догодила се средином 2000-их. Тим предвођен Џефријем Хинтоном је 2006. године доказао да се дубоке мреже (са више скривених слојева) могу ефикасно обучавати ако се примени фаза ненадгледаног предобучавања по слојевима. Тада је термин „неуронске мреже" ребрендиран у дубоко учење (енгл. *deep learning*) [147].

Истински тријумф догодио се 2012. године на престижном такмичењу под називом *ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge* (ILSVRC), у научној заједници колоквијално познатом као ImageNet такмичење [29]. Задатак овог изазова био је класификација високорезолуционих слика у 1000 различитих категорија, при чему је скуп података обухватао преко 1,2 милиона узорака за обуку. На овом

такмичењу, архитектура *AlexNet* (коју су дизајнирали Алекс Крижевски, Иља Суцкевер и Џефри Хинтон), која се састојала од 5 конволуционих и 3 потпуно повезана слоја, буквално је десетковала конкуренцију. Смањивши стопу грешке за скоро 10% у односу на дотадашње класичне рачунарске алгоритме засноване на ручно дефинисаним обележјима, ова мрежа је покренула савремену револуцију у рачунарском виду [3].

Након овог успеха уследио је експлозиван развој и поновна актуелизација различитих архитектура. Иако су рекурентне неуронске мреже (енгл. *Recurrent Neural Networks* – RNN) и архитектура дуге краткорочне меморије (енгл. *Long Short-Term Memory* – LSTM) концептуално развијене знатно пре ренесансе конволуционих мрежа, оне су у овом периоду доживеле пуну имплементацију и доминацију у обради секвенцијалних података, као што су текст и говор [143]. Са друге стране, новопројектоване генеративне адверсаријалне мреже (енгл. *Generative Adversarial Networks* – GAN) омогућиле су синтезу потпуно реалистичних слика [148]. Истовремено, британска компанија *DeepMind*, која је у почетку пословала као независна фирма пре него што ју је преузео технолошки гигант Google, доживела је светску славу. Компанија се најпре прославила развојем система заснованих на дубоком појачаном учењу (енгл. *deep reinforcement learning*) примењеним на Атари видео-игре, да би касније у оквиру свог научног развоја креирала систем *AlphaGo*, који је у комплексној дрвеној игри Го савладао светског шампиона [149].

4.1.5. Ера скалирања, Трансформери и савремена ограничења (2017 – данас)

Најновија фаза еволуције започела је 2017. године када је Google-ов тим истраживача објавио рад "Attention Is All You Need", чиме је представио трансформер (енгл. *Transformer*) архитектуру. Ова архитектура, заснована на механизму пажње, избацила је рекурентне везе из употребе, што је омогућило паралелизацију обуке на огромним количинама текстуалних података [150].

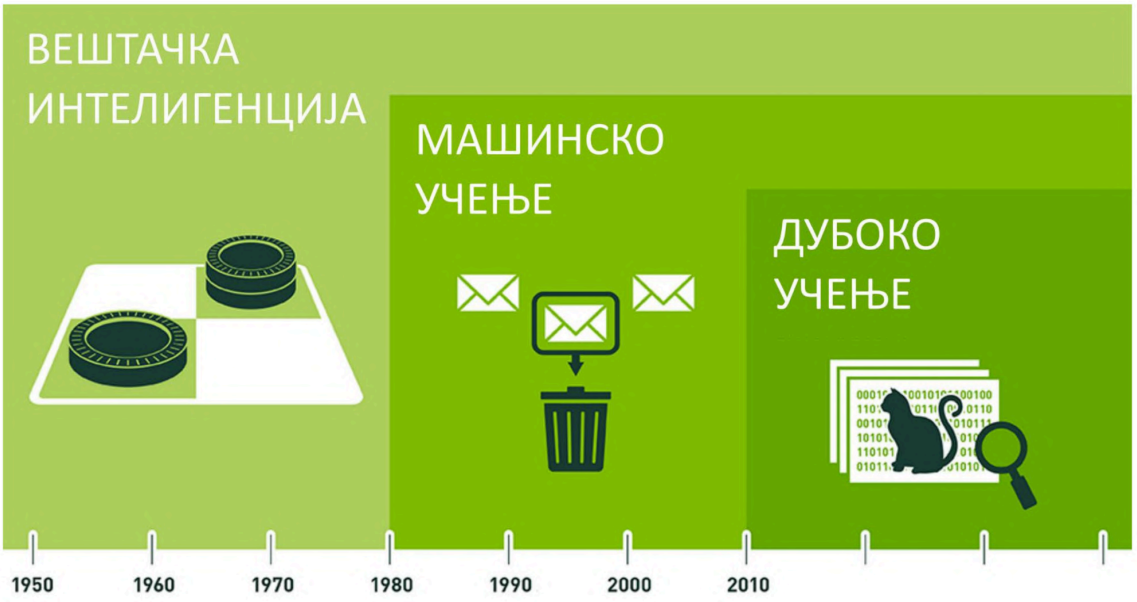
На основу трансформер архитектура, развијени су савремени језички модели (енгл. *Large Language Model – LLM*), укључујући и серију ChatGPT модела које милиони људи данас свакодневно користе. Ови проналасци подстакли су актуелну „еру скалирања”, у којој се напредак тражи искључиво кроз повећање броја параметара (на стотине милијарди) и рачунарске моћи [151].

Као што су и ранији модели попут Перцептрона и дубоких мрежа наилазили на своја ограничења и лимите, тако и данашњи модели имају своје проблеме и изазове. LLM модели троше енормне количине електричне енергије у дата центрима, користе огромне количине воде за хлађење система, а и минерале који су у природи у дефициту, за производњу нових графичких процесора (енгл. *Graphics Processing Unit – GPU*) [152]. Савремени научници, попут Јана Лекуна, указују и на моралне дилеме и немогућност модела да стварно каузално закључују, нити да разумеју узрок и последицу, већ се закључивање своди на статистичку предикцију [146].

Историја неуронских мрежа до сада је показала да, када год истраживање почне да доживљава стагнацију, потребно је променити парадигму. Тренутна истраживања усмеравају се ка моделовању света, новим архитектурама које би требало да покушавају да изграде робусно разумевање физичких и узрочно-последичних веза стварног света, уместо досадашњег пуког препознавања шаблона [146].

4.2. Основи дубоког учења

У научној литератури, дубоко учење се дефинише као ужи подскуп машинског учења, које са своје стране представља интегрални део ширег домена вештачке интелигенције (слика 4.2.1.). Дубоко учење (енгл. *deep learning*) је једна од најзначајнијих области вештачке интелигенције. Основа дубоког учења су дубоке неуронске мреже, које поседују велики број слојева, и омогућавају аутоматско учење и препознавање шаблона из података [3]. Док су се раније гране машинског учења ослањале на задавање стриктних смерница и правила како би систем радио, системи који раде помоћу дубоког учења самостално уочавају обрасце и структуре, и на тај начин уче [2]. Омогућавање самом систему да може да учи и да напредује је променило начин на који се развијају интелигентни системи. Самим тим, у неким областима попут обраде природног језика и медицине, напредак је сваког дана уочљивији [91].



Слика 4.2.1. Хијерархијски однос између вештачке интелигенције, машинског учења и дубоког учења кроз временску еволуцију (преузето из [153]).

Назив дубоко учење настао је због специфичне архитектуре неуронских мрежа, које се састоје од великог броја међусобно повезаних слојева [30]. Сваки слој има своје неуроне, посебно архитектурално повезане како би што боље пренели и трансформисали улазне податке зарад даље анализе. У процесу обуке, сваки слој спонтано развија и учи своју специфичну улогу у хијерархији издвајања карактеристика. Тако почетни слојеви често раде на откривању површних података као што су ивице, боје, текстуре, а дубљи слојеви проширују анализу, комбинујући податке из почетних слојева [3]. На основу информација добијених из почетних слојева, дубљи слојеви могу препознати сложене обрасце или семантичке структуре (слика). Идеја за неуронске мреже настала је по узору на људски нервни систем, где неурони прихватају и преносе спољне стимулансе у виду примарних сензорних информација, које даље мозак хијерархијски обрађује, синтетише и на основуњих доноси закључке [5].

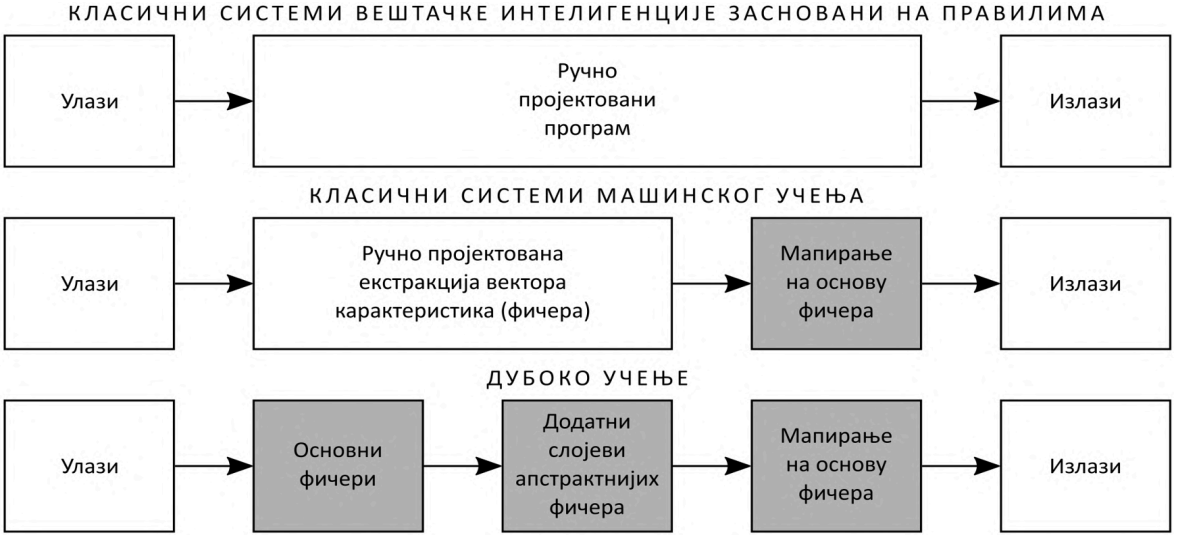
Иако су теоријски концепти вештачких неуронских мрежа постављени знатно раније, тек је у двадесет првом веку остварена комплетна синергија кључних фактора неопходних за њихову практичну реализацију и експлозиван развој. Први фундаментални предуслов био је нагли развој интернета и дигиталних уређаја, што је омогућило прикупљање и генерисање масовних скупова података (енгл. *datasets*),

који су заменили дотадашње ограничене базе података. Други пресудан фактор односи се на експоненцијални пораст рачунарске снаге, а пре свега на имплементацију графичких процесорских јединица (GPU) за паралелизацију комплексних матричних прорачуна. Овај технолошки скок омогућио је ефикасно тренирање високопараметарских модела над великим количинама информација у разумном временском року, чиме су по први пут постигнуте супериорне перформансе у односу на традиционалне приступе [29].

Разлика између ових методологија јасно је илустрована кроз компаративни преглед архитектура на слици 4.2.2. Рани системи засновани на експертским правилима (енгл. *rule-based systems*) ослањали су се на потпуно ручно пројектоване алгоритме за обраду улаза ради добијања излаза. Насупрот њима, класично машинско учење (енгл. *classic machine learning*) уводи математичко мапирање на основу обележја, али и даље примарни фокус и инжењерски напор усмерава на ручно конструисање екстрактора карактеристика (енгл. *hand-designed features*). Свеобухватни оквир приказан на слици 4.2.2 означава концепт учења репрезентација (енгл. *representation learning*), код којег систем почиње самостално да проналази кључна обележја (енгл. *features*) из података. Највећи искорак унутар овог концепта остварује дубоко учење (енгл. *deep learning*), које уводи такозвано учење „од краја до краја" (енгл. *end-to-end learning*). Коришћењем вишеслојних структура, дубоко учење у потпуности елиминише потребу за људском интервенцијом у фази издвајања карактеристика; систем из сировог улаза самостално и хијерархијски учи како једноставна обележја, тако и додатне слојеве апстрактнијих карактеристика кроз мрежу слојева [3]. Елиминисањем ручног задавања и пројектовања екстрактора, не само да је драстично смањено време развоја и ангажовање инжењера, већ су постигнути високи резултати и отворене могућности за решавање комплексних проблема који раније нису били изводљиви.

Минимизација грешака неуронских мрежа постиже се коришћењем напредних математичких алгоритама попут *backpropagation* и *gradient descent*. Ови алгоритми служе за сталну оптимизацију тежина у слојевима мреже, где мрежа стално учи и сама себе поправља током тренинга. Док је *backpropagation* (позадинско ширење грешке) алгоритам који "враћа уназад" грешке излазног слоја кроз све слојеве мреже како би мрежа анализирала где је погрешила, *gradient descent* (градијентални спуст) оптимизује тежине и "штелује" мрежу како би била што

прецизнија. Кроз сваку интеракцију (епоху) тренинга, тежине се ажурирају тако да се функција грешке смањује. Итерације се настављају све док грешка не постане прихватљива или док се у више епоха резултат не промени. На овај начин, комбинујући ове алгоритме, мрежа учи из тренинг података и сама се прилагођава, оптимизујући се у односу на грешке које прави [30].



Слика 4.2.2. Компаративни приказ различитих делова система вештачке интелигенције који илуструје еволуцију од ручно пројектованих правила до дубоког учења (преузето из [3]).

Још једна од предности неуронских мрежа је та што могу успешно да одговоре и на изазове који нису били део тренинга, чиме се постиже генерализација података. Ова особина је веома важна у системима где подаци често варирају и нису идентични као подаци пружени у току тренинга [154]. Генерализација целог система често зависи од квалитета и квантитета улазних података, као и каснијег валидирања и тестирања [124].

Дубоко учење је данас основа алата који се користе у многим индустријама, као што су системи за препознавање говора, обраду текста, као и аутономна возила. Способност препознавања образаца који нису структуирани, а некад можда и неуочљиви човеку, чини ове методе изузетно важним за кориснике [30].

У медицини, примена дубоког учења је нашла свој пут у радиологији, патологији, офталмологији итд., а све више нових области данас добија своју подршку кроз ове алате [2]. Неуронске мреже данас се све више користе и у

микробиологији, због своје способности да препознају различите врсте микроорганизама на основу микроскопских слика [11].

Иако су методе дубоког учења веома напредне, развијање ефикасних модела има и своје изазове. Тачност неуронских модела често зависи од квалитета тренинга, односно примера из којих он учи. Како би се остварила што већа покривеност и обезбедила довољна количина примера за тренинг, добро је да скуп података буде што већи [125]. Тренирање над великим скуповима података често је велики рачунарски изазов, који изискује или добру рачунарску опрему или коришћење комерцијалних платформи за рачунарство у облаку [155]. У медицини, посебан изазов представља и валидирање одлука које модел доноси, односно интерпретација закључака како би се осигурала коректна помоћ при дијагностици.

Ипак, упркос изазовима, дубоко учење представља једну од интегралних технологија данашњице и све више постаје неизоставан део многих система, као што су рачунарски помогнути системи за дијагностику [1]. Способност неуронских мрежа да комбинују велику количину података и из њих препознају обрасце чини их одличним савезником при развијању алата за многе индустрије [2].

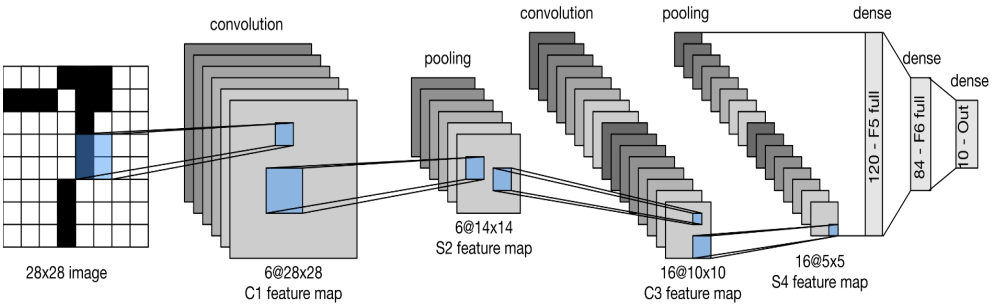
4.3. Конволуционе неуронске мреже (CNN)

Конволуционе неуронске мреже (енгл. Convolutional Neural Networks – CNN) су посебна класа дубоких, унапред повезаних (енгл. feed-forward) неуронских мрежа, које су развијене за ефикасну обраду, анализу и сегментацију дводимензионалних података. За разлику од ранијих, вишеслојних перцептора, код којих је сваки слој био повезан са свим неуронима из претходног слоја, архитектура CNN-а користи просторну структуру података [30]. Помоћу локалне повезаности и дељења тежина, драстично се смањује број слободних параметара у моделу, па се самим тим олакшавају рачунарске операције и обука оваквих модела [5].

4.3.1. Основне архитектонске компоненте и математички принципи

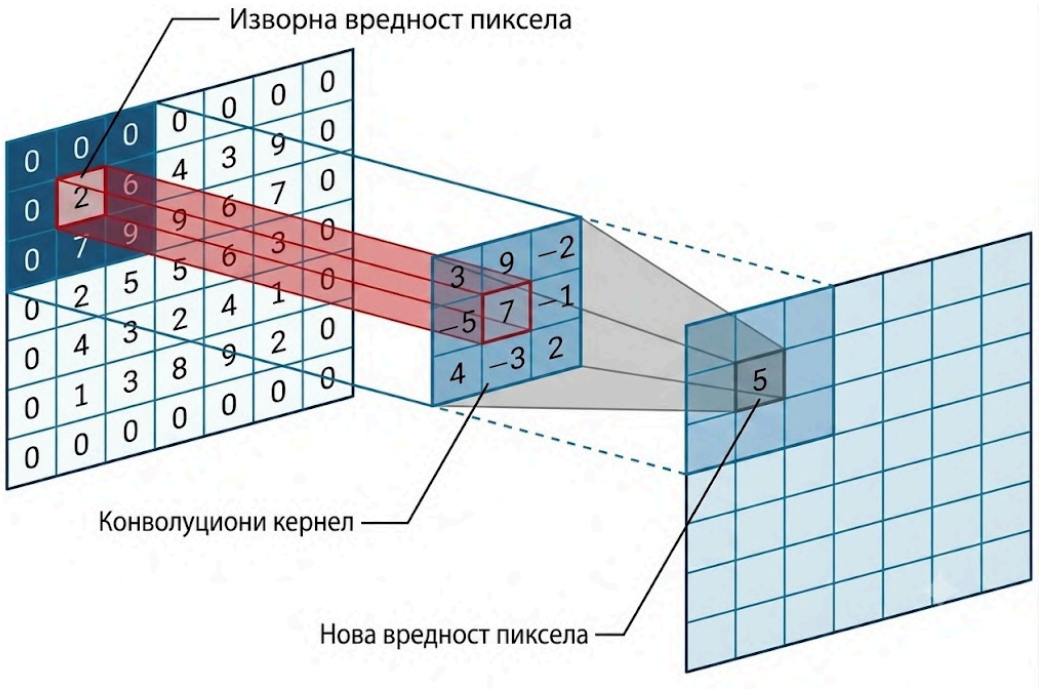
Класична CNN архитектура (слика 4.3.1.1) садржи три главна типа слоја, који се циклично понављају: конволуциони слојеви (енгл. convolutional layers), слојеви за сажимање (енгл. pooling layers) и потпуно повезани слојеви (енгл. fully-connected layers) [30]. Један од најранијих и најзначајнијих CNN модела је LeNet-5, који

представља основу модерних конволуционих мрежа и јасно илуструје принципе конволуције, субсамплинга и потпуно повезаних слојева (слика 4.3.1.1.).



Слика 4.3.1.1. Приказ LeNet-5 CNN архитектуре (преузето из [156]).

Конволуциони слојеви су фундаментални слојеви ових архитектура, по којима су и добиле име. Уместо анализе целе слике одједном, ови слојеви примењују 2Д конволуцију [7]. Попут филтера, конволуционо језгро (kernel) представља матрицу тежинских коефицијената малих димензија, које се превлачи преко улазних података (слика 4.3.1.2.). На свакој позицији након превлачења врши се скаларни продукт између вредности у филтеру и локалног региона, односно вредности пиксела, формирајући тако дводимензионалну матрицу, названу мапа обележја (енгл. feature map) [5].



Слика 4.3.1.2. Илустрација рада конволуционог слоја и екстракција карактеристика (преузето из [157]).

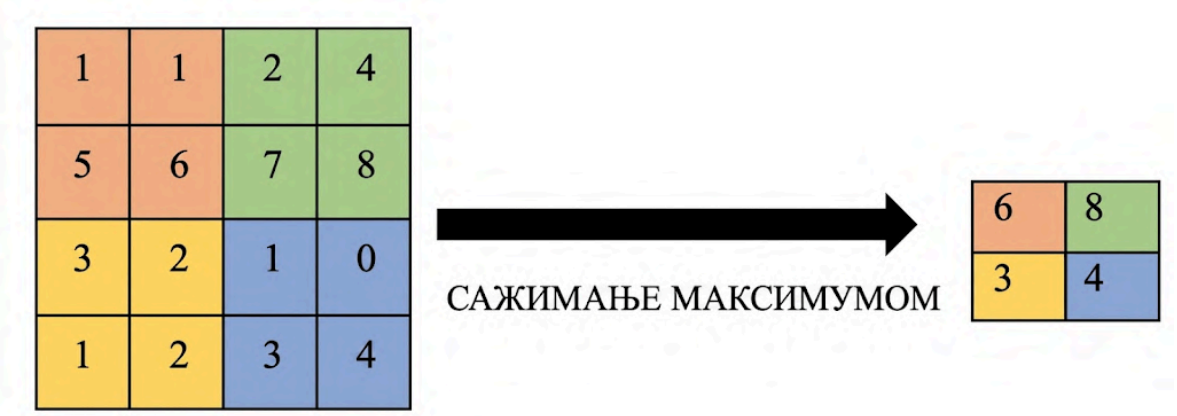
Димензије излазног тензора (мапе обележја) директно зависе од следећих хиперпараметра [158]:

- Ширине и висине улазног тензора (мапе обележја): Просторне димензије улазних података над којима се примењује конволуциона операција. Веће улазне димензије углавном доводе до већих излазних мапа обележја.
- Величине величине филтара (енгл. *kernel size*): Одређује област улазне мапе обележја коју филтер посматра у једном кораку. Већи филтери захватају шири контекст и, уколико се не користи просторно проширење (*padding*), доводе до мањих излазних мапа обележја.
- Корак клизања (енгл. *stride*): Број пиксела за који се филтер помера у сваком кораку. Што је већи корак, то просторно чини излазне мапе мањим.
- Просторно проширење (енгл. *padding*): Додавање нула на крајеве улазне слике како би се очувале димензије након конволуције и спречио губитак информација са делова слика при ивицама.
- Број филтера: Сваки конволуциони слој користи више десетина или стотина међусобно независних филтера. Сваки појединачни филтер је задужен за екстракцију специфичног визуелног обрасца, у почетним слојевима препознају

се основни облици попут ивица и линија, док каснији слојеви комбинују ове информације како би могле да препознају комплексније структуре.

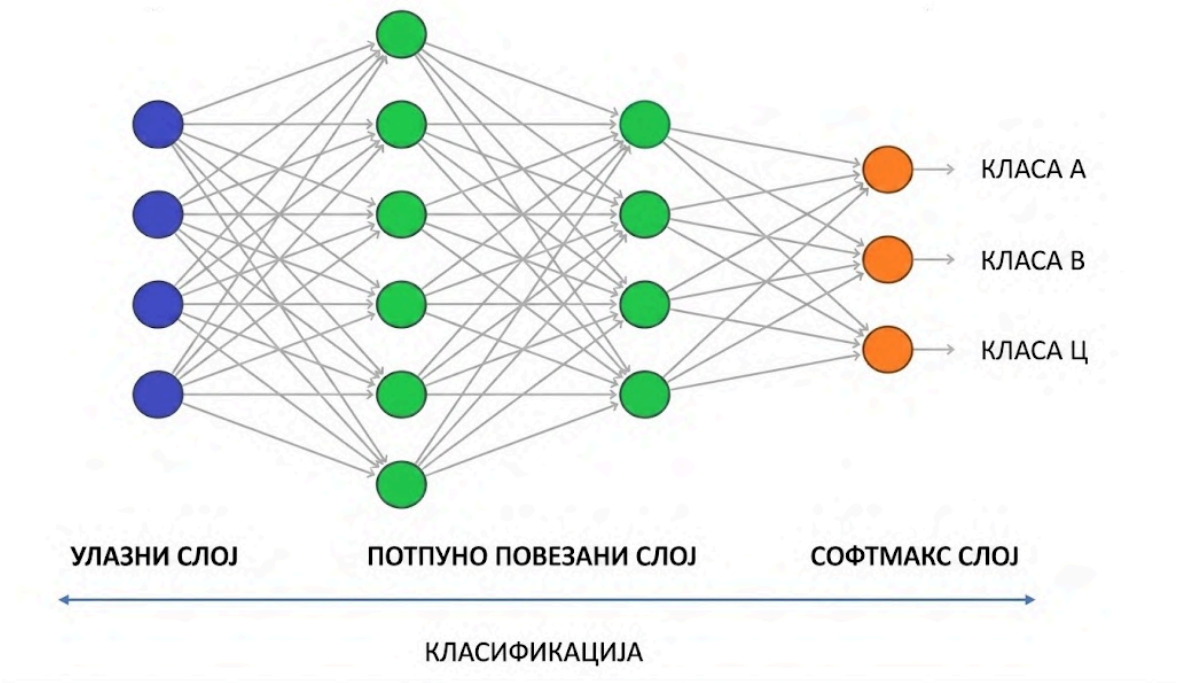
Након што завршe конволуциони слојеви, њихове излазне вредности се прослеђују кроз нелинеарну активационну функцију. Нелинеарност је од кључног значаја, јер би у супротном цела мрежа, без обзира на њен број слојева, одређивала само једну комплексну линеарну трансформацију, и не би била способна да моделује сложене нелинеарне обрасце из стварног света [159].

Слојеви за сажимање налазе се између конволуционих слојева, и њихов задатак је прогресивна редукција просторних димензија, попут ширине и висине. Најчешће коришћена операција је сажимање максимумом (енгл. *Max-Pooling*) (слика 4.3.1.3.), где се унутар прозора дефинисаних димензија (нпр. 2 x 2 или 3 x 3) задржава само максимална вредност, док се остале одбацују. На овај начин се смањује рачунарска комплексност и меморијски захтеви за даље слојеве мреже, а модел стиче инваријантност на мале транслације, односно могућност да препозна одређене обрасце и шаблоне чак и ако су они благо померени на слици [7].



Слика 4.3.1.3. Илустрација сажимања максимумом: пример приказује прозор димензија 2 x 2 уз корак померања 2.

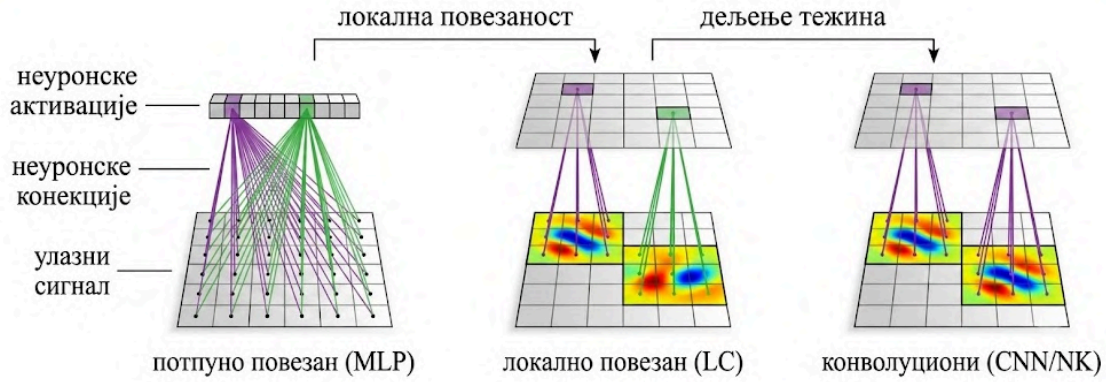
Потпуно повезани слојеви налазе се на крају циклуса, и њихов задатак је да изврше финалну одлуку, на основу синтезе свих препознатих карактеристика. Ови слојеви доносе коначни суд о класификацији улазног објекта помоћу активационе функције на излазу, користећи функције попут Softmax за мултикласну класификацију [30] (слика 4.3.1.4.).



Слика 4.3.1.4. Илустрација потпуно повезаних који имплементирају класификатор (преузето из [160]).

4.3.2. Концепти локалне повезаности и дељења тежине

Ефикасност ових архитектура у односу на раније, густо повезане мреже, произилази из два концепта, локалне покривености и дељења тежине. Код класичних неуронских мрежа, када бисмо на пример као улаз имали слику велике резолуције од 1024 x 1024 пиксела, са три канала боје, улазни вектор би имао преко три милиона вредности. Повезивање таквог улаза са само 100 неурона у првом скривеном слоју резултовало би са више од 300 милиона тежина, што би неизбежно довело до системског и рачунарског преоптерећења, а и претренираности модела [7].



Слика 4.3.2.1. Приказ рецептивног поља потпуно повезане, локално повезане и CNN мреже (преузето из [161]).

Конволуционе неуронске мреже решавају овај проблем увођењем локалног рецептивног поља, где је сваки неурон повезан само са малим, локалним регионом улазног тензора (слика 4.3.2.1.). Димензије повезаног региона одређене су величином филтера. Помоћу оваквог приступа, модел може да остане фокусиран на локалне корелације, јер међусобно блиски пиксели носе много више повезаних информација у односу на просторно удаљене [144].

Други принцип је дељење тежина, који подразумева да су тежински коефицијенти филтера константни док се он креће преко улазног тензора. То значи да, уколико један филтер научи да детектује одређену структуру, он је може детектовати на било ком делу улазне слике. Ово драстично смањује меморијски простор за складиштење модела, јер не захтева памћење посебних параметара за сваки регион слике [5, 30].

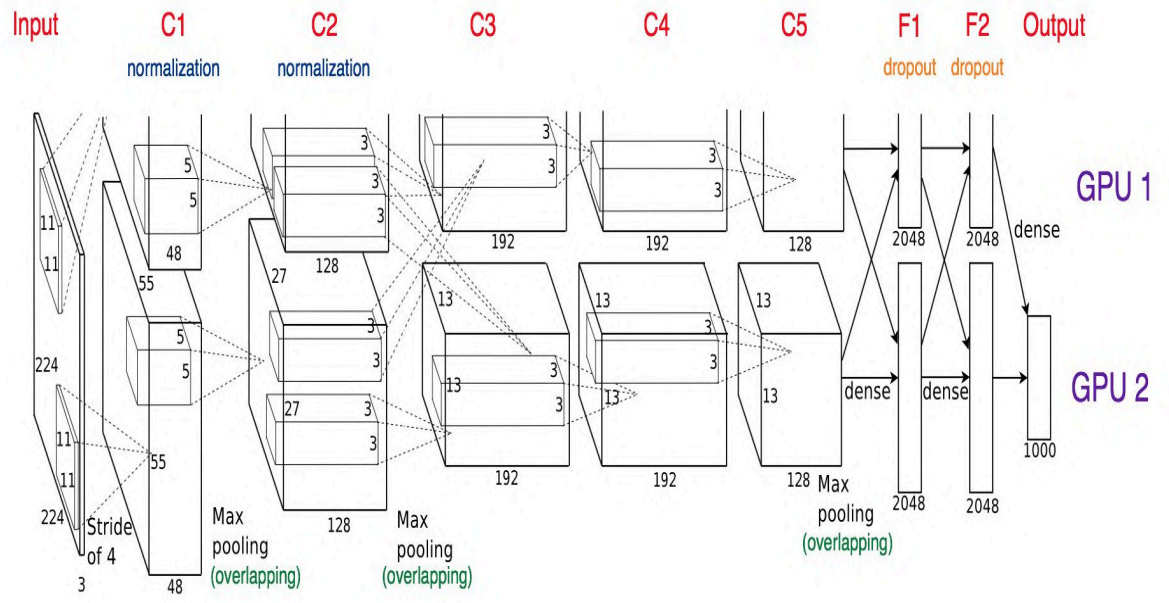
4.3.3. Историјска прекретница: ImageNet такмичење и AlexNet

Иако су теоријски основи конволуционих мрежа постављени још крајем 1990-их кроз рад Јана Лекуна на архитектури LeNet-5, они су дуго били бачени у сенку и више пажње се поклањало другим једноставнијим методама, највише због чињенице да су конволуционе неуронске мреже захтевале много веће количине података за обучавање да би успешно конвергирале, а и много већу рачунарску моћ од тадашње [3].

Све се променило 2010. године покретањем такмичења ILSVRC (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge), заснованог на ImageNet, огромној бази

података, коју је иницирала професорка Феи-Феи Ли са Универзитета Станфорд. Ова база података садржи преко 14 милиона ручно анотираних слика, у неколико хиљада категорија [29, 148]. На овом такмичењу, алгоритми класичног рачунарског вида, који су захтевали ручно креирање дескриптора, показивали су велику стопу грешке од преко 25% [29].

Прекретница у историји вештачке интелигенције догодила се 2012. године на овом такмичењу, када је тим који су чинили Алекс Крижевски, Иља Суцкевер и Џефри Хинтон представио архитектуру под називом AlexNet. Ова конволуциона неуронска мрежа била је дубља и комплекснија од било које претходне, и састојала се од 5 конволуционих и 3 потпуно повезана слоја, са укупно око 60 милиона тежина [29] (слика 4.3.3.1.).



Слика 4.3.3.1. Архитектура AlexNet мреже (преузето из [162]).

AlexNet је победила на ImageNet такмичењу 2012. године са стопом грешке која је шокирала научну заједницу, и износила је свега 15.3%, што је било скоро 10% боље од другопласираног модела, заснованог на класичним алгоритмима рачунарског вида [29]. Успех AlexNet-а омогућен је захваљујући следећим факторима [163]:

- Архитектура: Употреба ReLU активационе функције, која је ублажила проблем исчезавајућег градијента и коришћење техника попут одбацивања (енгл. dropout) за спречавање претренирања.

- Хардвер: Пребацивање обуке са централних процесора (CPU) на графичке чипове (GPU), који због своје паралелне архитектуре савршено одговарају матричном рачунању у неуронским мрежама.
- Подаци: Доступност огромних скупова података сакупљених путем Интернета значајно је повећала број примера за учење.

Успех AlexNet-а на ImageNet-у покренуо је нову еру развоја у вештачкој интелигенцији, а CNN су постале златни стандард за све визуелне задатке, и почело је њихово обучавање и примена у многим областима [3].

4.4. Архитектуре напредних конволуционих неуронских мрежа

Анализа микроскопских слика може бити веома сложен задатак за алгоритме дубоког учења, јер је неопходна анализа и препознавање веома суптилних и наизглед тешко уочљивих детаља [11]. Избор и прилагођавање архитектуре мреже у великој мери утиче на крајњи резултат обуке, па се често користе конволуционе неуронске мреже [1]. CNN су добар одабир за визуелну обраду слика, због својих изражених перформанси при препознавању образаца помоћу филтера. Развијањем конволуционих неуронских мрежа, током година је развијено неколико напредних архитектура, као што су ResNet и EfficientNet [31, 34].

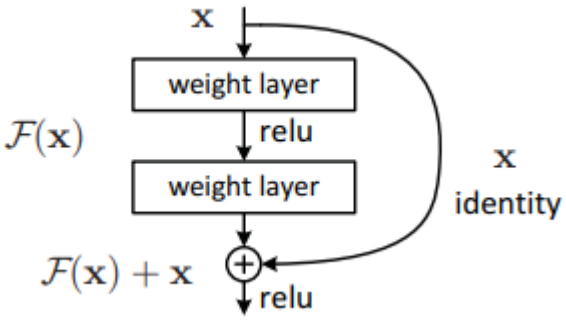
4.4.1. ResNet архитектура

ResNet (Residual Network) истиче се у односу на раније развијане архитектуре, због олакшаног тренирања великог броја слојева. Њена иновација подразумевала је увођење резидуалних веза (енгл. *skip connections*) које омогућавају да се улазни сигнали директно пренесу на излазе одређених слојева, чиме се избегава губитак информација приликом проласка информација кроз мрежу [34].

Раније архитектуре сусретале су се са проблемом нестајућег градијента (енгл. *vanishing gradient*), односно губитка вредности током *backpropagation* процеса, што онда онемогућава дубљим слојевима да уче [164]. ResNet архитектуре решавају овај проблем апроксимирајући разлику између улаза и излаза помоћу резидуалне функције, што оптимизује тренинг [34] (слика 4.4.1.1.).

Архитектура се састоји од резидуалних блокова, сачињених од конволуционих слојева, чији се излаз сабира са оригиналним улазом у блок. Ова иновација

омогућила је изградњу мрежа са неколико десетина, па и стотина слојева, без деградације перформанси [165]. Имплементације као што су ResNet-50, ResNet-101 и ResNet-152 показале су значајна побољшања у односу на претходне архитектуре [34].

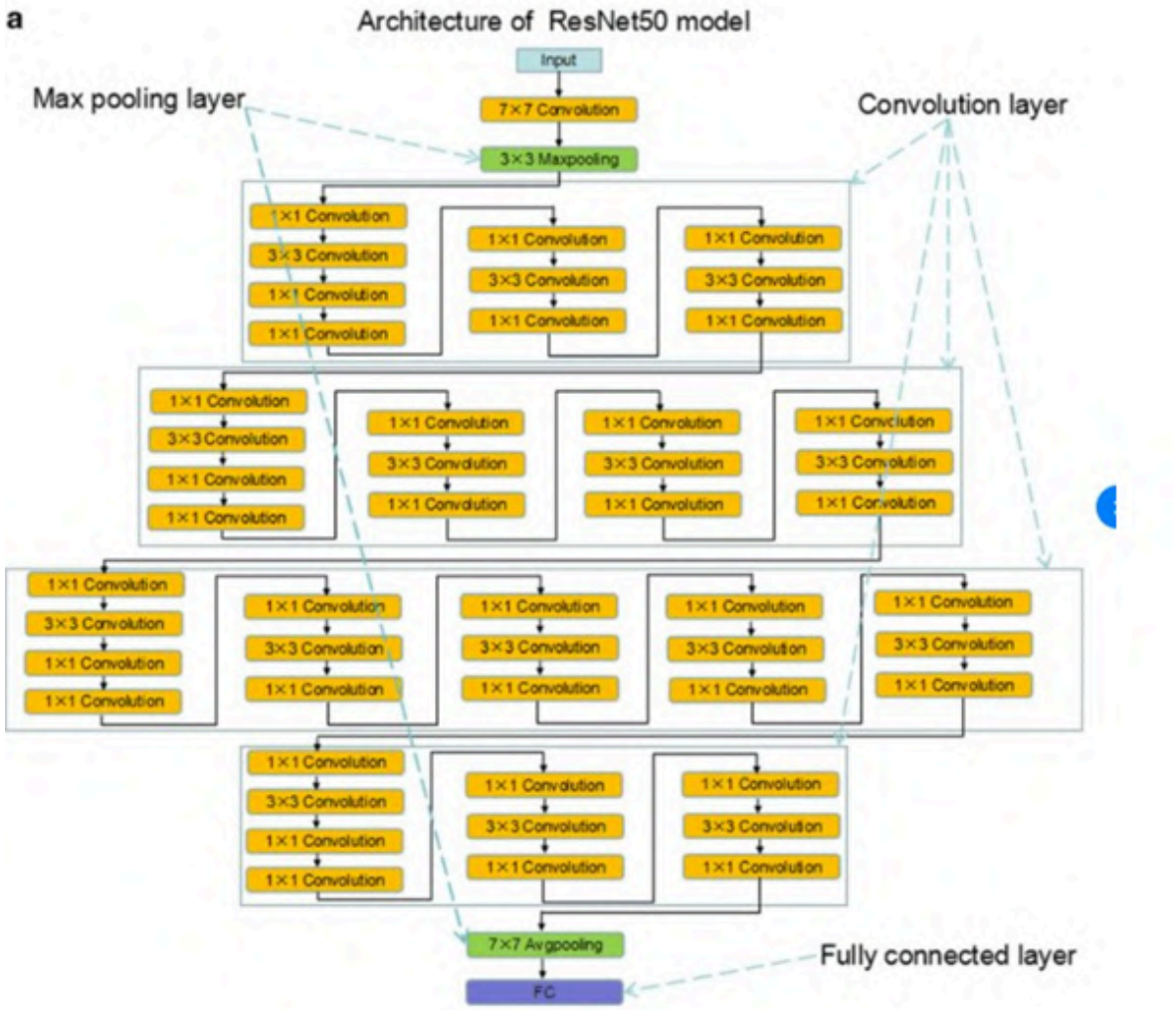


Слика 4.4.1.1. Резидуални блок.

ResNet архитектуре не само да оптимизују тренинг, оне пружају и много бољу генерализацију [165], као што је илустровано на слици 4.4.1.2. Целовита архитектура ResNet50 модела води улазни сигнал од почетних конволуционих слојева кроз специфично структуриране конволуционе блокове. Овај велики број слојева омогућава бољи темељ за учење сложенијих и апстрактнијих образаца. На овај начин, могуће је уочити и ситније разлике међу сликама, а и омогућити моделу да научи обрасце већег броја категорија [166].

Због своје могућности да ефикасно препознаје суптилне разлике, резидуална архитектура се често користи и у хибридним моделима, комбинујући велики број слојева са другим техникама дубоког учења [167]. Њена способност да ефикасно обрађује и класификује различите обрасце помоћу великог броја слојева чини је идеалним кандидатом за многе области где је потребна класификација у медицинској

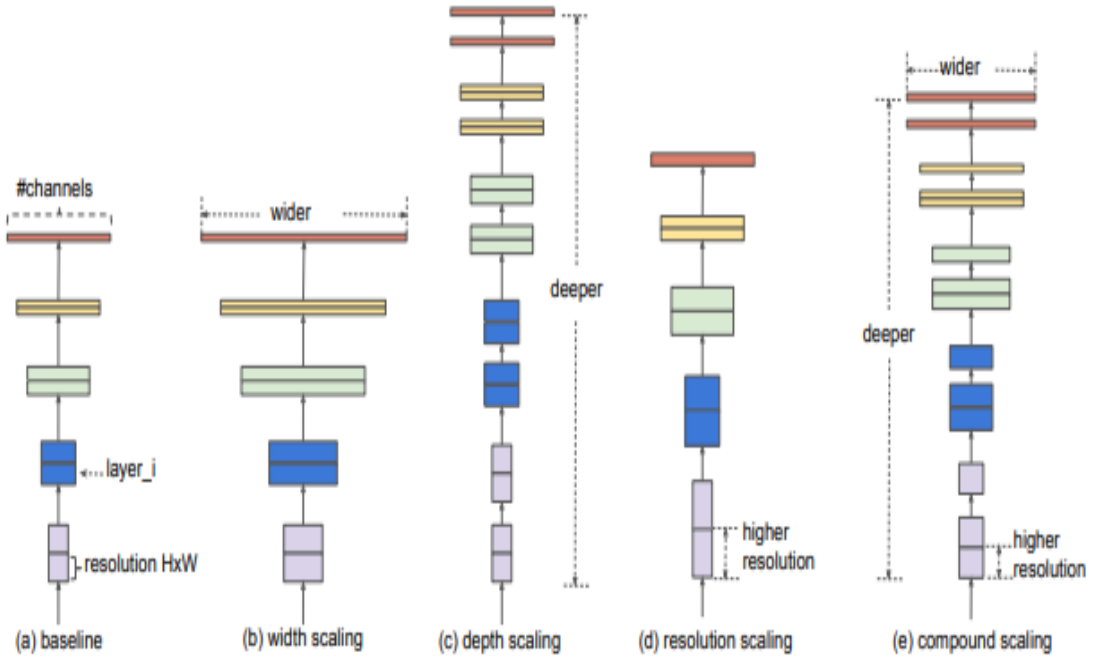
дијагностици [1]



Слика 4.4.1.2. Архитектура ResNet50 конволуционе неуронске мреже (преузето из [168]).

4.4.2. EfficientNet архитектура

EfficientNet показала се као веома савремено решење у области конволуционих неуронских мрежа, због свог односа између ефикасности и поузданости модела, у односу на рачунарску захтевност. Док су се раније архитектуре концентрисале на независно повећавање три различите компоненте, тј. дубину, ширину или резолуцију улазних података, ова архитектура увела је концепт комбинованог скалирања (Слика 4.4.2.1.). Помоћу ове иновације, сва три параметра се балансирано скалирају [31].



Слика 4.4.2.1. Пример комбинованог скалирања код EfficientNet архитектуре (преузето из [169]).

Идеја иза приступа заснива се на закључцима да је повећавање само једне димензије модела, нпр. дубине, често недовољно да би довело до оптималних резултата. Због тога, EfficientNet користи скалабилну формулу, како би се одредило како пропорционално повећавати све параметре за постизање најбољих резултата. Што је боља искоришћеност ресурса, то су бољи и резултати у односу на класичне архитектуре [170].

Основна верзија, названа EfficientNet-B0, користи се као полазна тачка, док се остале верзије (B1–B7) добијају скалирањем [31]. Различите верзије омогућавају прилагођавање модела различитим задацима у односу на захтеве, па су погодне за развој модела који ће се користити за мобилне уређаје, али и за оне које ће бити део напредних рачунарских система [170]. Због тога је EfficientNet веома флексибилан и погодан за различите примене, а посебно за системе који би требало да раде у различитим лабораторијама, који користе различиту опрему [171].

EfficientNet архитектуре су одличан кандидат за анализу микроскопских слика, које могу бити различитог квалитета и резолуције, и где је неопходно препознати фине морфолошке разлике, због своје способности генерализације.

Поред тога, оне показују високу отпорност на презасићење, што је од посебног значаја када је скуп података ограничен, што је често случај при сусретању са ретким врстама и случајевима [172].

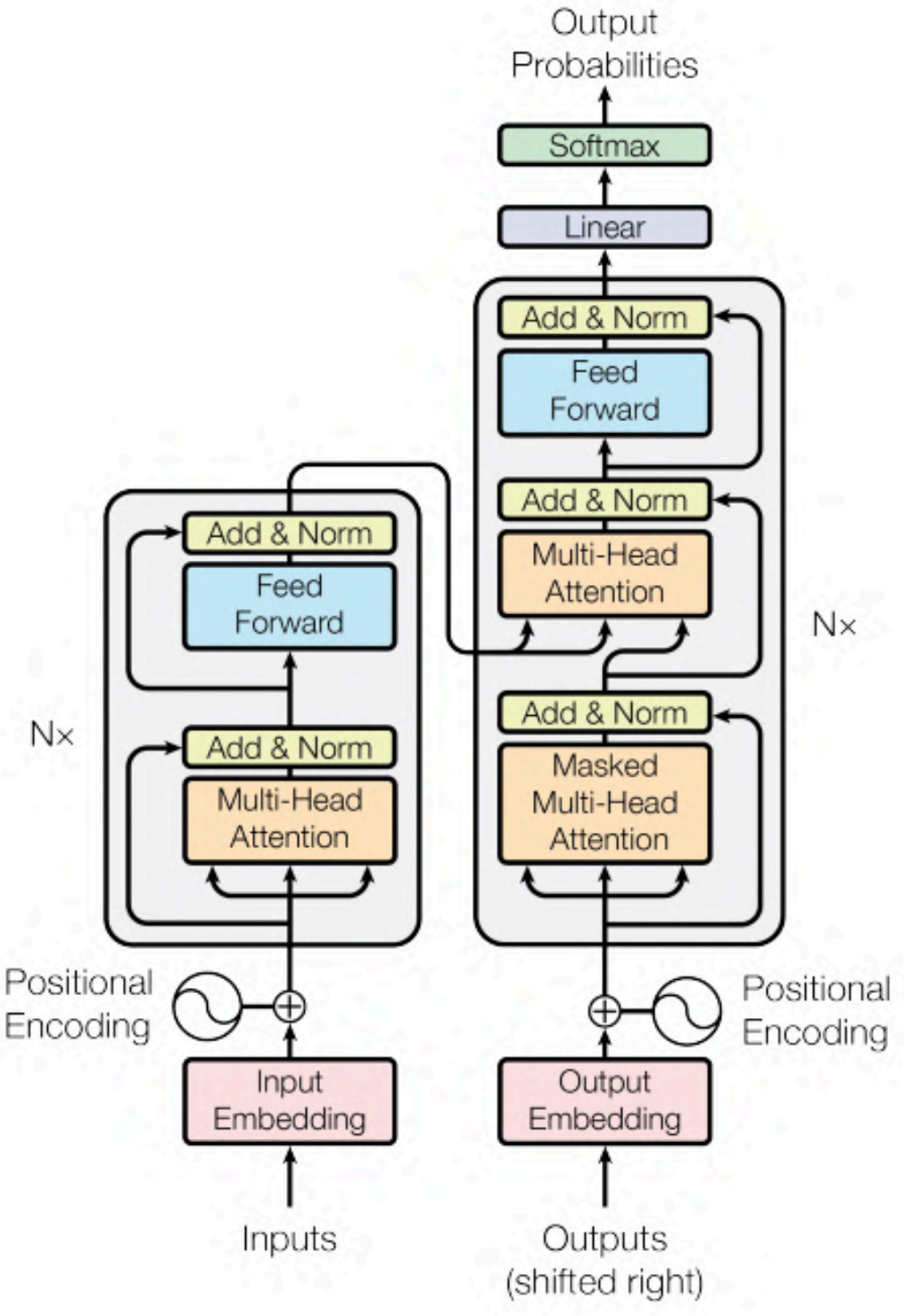
4.5. Трансформер архитектуре

У домену дубоког учења и вештачке интелигенције, развој трансформер архитектура (слика 4.5.1) означио је промену дотадашње парадигме у обради секвенцијалних података. Ове архитектуре увеле су механизам самопажње, истовремену обраду свих елемената секвенце, елиминишући рекурентне везе и омогућавајући масовну паралелизацију [150].

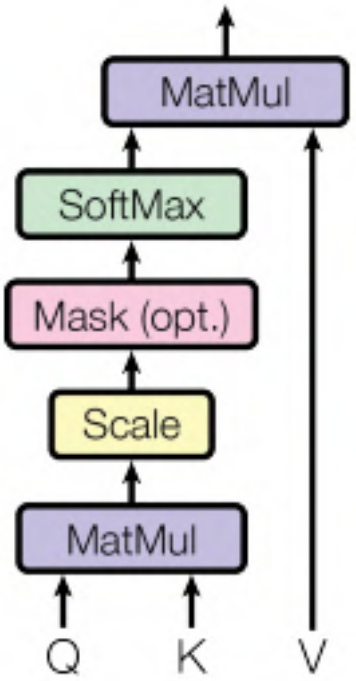
4.5.1. Механизам самопажње и структурна организација

Суштина трансформер архитектура заснива се на механизму скаларне самопажње, са фактором скалирања (енгл. scaled dot-product attention), што омогућава моделу да процени међусобну повезаност свих елемената у улазној секвенци [150] (слика 4.5.1.1). За разлику од ранијих мрежа, где су се информације секвенцијално преносиле, сада се секвенце обрађују паралелно, па се постиже ефикасније учење, а и уочава међусобна повезаност између свих токена [173].

Механизам функционише на основу три различита векторска простора: простора упита (Q), простора кључева (K) и простора вредности (V) [150] (слика 4.5.1.2.). Као што је приказано на дијаграму, процес механизма пажње са скалираним скаларним производом (енгл. *Scaled Dot-Product Attention*) започиње матричним множењем упита и кључева, чиме се генерише матрица сирових вредности међусобне повезаности токена (енгл. *Raw scores*). Након тога, врши се поступак скалирања (енгл. *Scale*) дељењем вредности ради стабилизације градијената, а добијени резултати се прослеђују кроз *Softmax* функцију како би се генерисала нормализована мапа вероватноћа пажње (енгл. *Probability heatmap*). У финалном кораку, ова мапа се множи са почетном матрицом вредности, што омогућава тежинско сумирање визуелних карактеристика и формирање излазне контекстуализоване матрице (енгл. *Output*) која у себи носи динамички наглашене глобалне информације о структури препарата.



Слика 4.5.1.1. Архитектура трансформера (преузето из [150]).



Слика 4.5.1.2. Механизам самопажње (Self-Attention) заснован на Q, K и V векторима (преузето из [150]).

Математичка формула механизма пажње рачуна се по формули:

$$Attention(Q, K, V) = \text{softmax}\left(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}}\right)V \tag{4.1}$$

где квадратни корен из dk означава димензију вектора кључева. Скаларни производ матрица упита и кључева мери степен сличности токена, односно колико пажње одређени елемент треба да посвети другом [174]. Добијене вредности се провлаче кроз softmax функцију, да би се нормализовале вероватноће и придале вредности матрици просторне вредности [150].

Фактор скалирања (dk) уведен је због нумеричке стабилности, јер би без овог фактора вредности скаларног производа могле бити веома велике, посебно код слика

података који имају много димензија, па би резултујући градијенти softmax функције били веома мали и недовољни за коректан процес пропагације уназад [174].

Како би се постигла истовремена анализа односа између токена, уведен је и механизам вишеврсне пажње, па се уместо једне операције пажње над свим репрезентацијама, улазни вектори деле на више малих пројекција. Свака од малих пројекција, односно глава пажње, независно учи специфичне обрасце и релације између токена, па се излази свих глава обједињују и трансформишу у коначну репрезентацију [150]. На тај начин ова архитектура може обухватити различите семантичке информације, што доприноси целокупном квалитету анализе модела [173].

4.5.2. Индуктивна пристрасност

Индуктивна пристрасност представља скуп претпоставки које алгоритам учења користи за предвиђање излаза када се сусретне са до сада невиђеним подацима. Различите архитектуре неуронских мрежа показују различите нивое и типове индуктивне пристрасности, и то драстично утиче на њихову ефикасност, али и величину скупа података потребног за њихово ефикасно обучавање [175].

CNN показују велику структурну индуктивну пристрасност, која се заснива на претпоставци да су оближњи пиксели и елементи у блиској корелацији, и да се шаблони исто манифестују без обзира на њихову позицију у простору. Слично њима, рекурентне неуронске мреже имају временску/секвенцијалну пристрасност, и претпостављају да се подаци генеришу хронолошки, са лева на десно, те да је свако стање последица претходног стања [176].

За разлику од других модела, трансформер архитектуре имају минималну индуктивну пристрасност, захваљујући механизму самопажње. Улазни скуп се третира као врећа речи, или потпуно повезани граф, без информација о поретку, структурама и удаљености између токена [177]. Ипак, у случајевима где желимо да развијемо модел који треба да има и информације о поретку, могуће је додавање позиционог кодирања, помоћу вектора позиција [150].

Недостатак индуктивне пристрасности има и своје предности и мане [175]. Велика предност је могућност разумевања и повезивања зависности између међусобно раздвојених сегмената, што је за друге мреже малтене немогуће или веома

тешко. Ипак, у случајевима где су скупови података мали, трансформер архитектуре наилазе на тешкоће при учењу структура и препознавању локалних образаца [177].

4.5.3. Ограничења трансформер архитектура

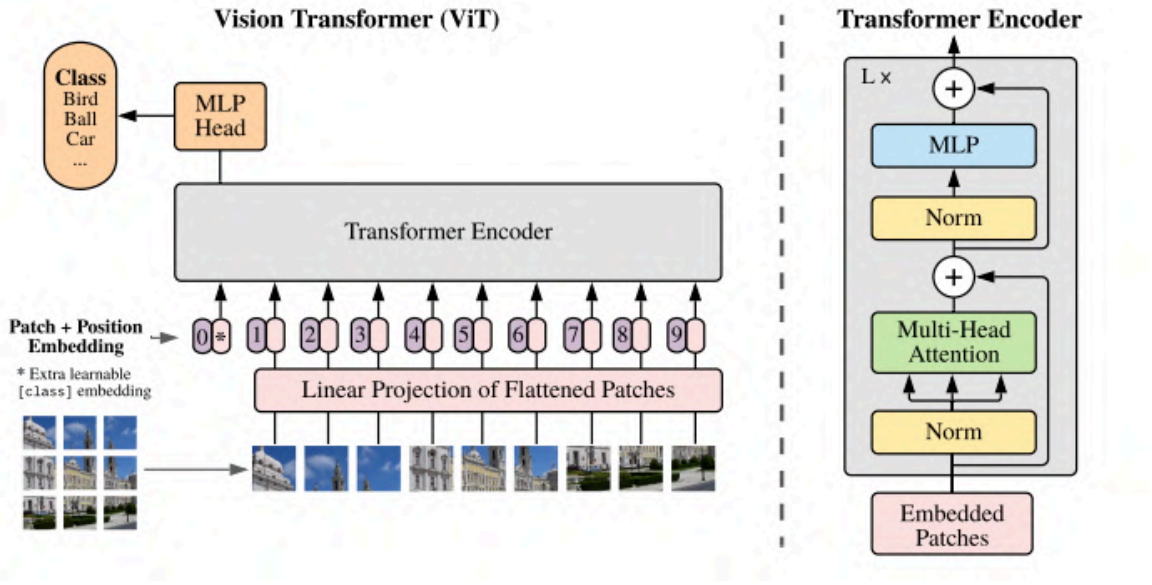
Највећи проблем стандардне трансформер архитектуре је временска и меморијска сложеност механизма самопажње, која расте квадратно са дужином улазне секвенце. Због тога се ове архитектуре суочавају са значајним рачунарским ограничењима, јер модел анализира односе између сваког пара у секвенци. Када се сусретне са обрадом дугачких докумената или са сликама високе резолуције, модел захтева огроман меморијски простор и велику употребу рачунарских ресурса, што га често чини тешко применљивим за задатке са великим бројем података [178].

Још један од изазова ових архитектура је и процес пре-тренинга са великим скуповима података, који некад укључују и трилионе токена да би се надоместило непостојање индуктивне пристрасности. Квалитет података једнако је важан као и количина, јер било какво присуство визуелних сметњи, дуплираних информација или неквалитетног садржаја значајно деградира перформансе модела [179]. Уколико тренинг траје предуго, може се јавити и заборављање кроз епохе, јер модел губи способност да препозна раније препознате обрасце [180]. Иако би у теорији ови модели требало да третирају све делове секвенце подједнако, експерименти показују да су склони да занемаре информације које се налазе на средини већих секвенци, чиме често могу да занемаре саму срж контекста [181].

Трансформер архитектуре, упркос овим ограничењима, ипак представљају револуционарну област, и пружају могућност паралелне обраде података и моделовања сложених односа различитих секвенци. Флексибилност ових модела значајно је ограничена недостатком индуктивне пристрасности, па ипак захтевају огромне количине података за обуку, иначе могу да пропусте неке локалне обрасце који су конволуционим неуронским мрежама тривијални [177]. Због тога даљи развој ових архитектура подразумева унапређење механизама пажње, као и скалирање како би се смањили меморијски и рачунарски захтеви, а омогућила ефикаснија обрада дужих секвенци, али и боље препознавање мањих, локалних образаца [182].

4.5.4. Визуелни трансформери

Визуелни трансформери (енгл. *Vision Transformer – ViT*) наследници су ранијих архитектура, познатих као трансформер архитектуре, које су показале одличне резултате у обради природног језика [9]. Њихова иновативност примећује се у начину на који третирају улазне слике, другачије од ранијих архитектура конволуционих неуронских мрежа. Док се CNN модели везују за локалне карактеристике, као што су ивице и облици, трансформер архитектуре посматрају улазне податке као низ елемената, слично као што се ред речи посматра у обради природног језика [10] (слика 4.5.4.1.).



Слика 4.5.4.1. Илустрација рада ViT архитектуре (преузето из [35]).

Основна идеја ViT модела је у подели улазне слике на мање делове фиксне величине (енгл. patch), на пример величине 16 x 16 пиксела. Од тих делова ствара се вектор у коме сваки део постаје токен, као реч у тексту. Овај вектор се онда прослеђује трансформер архитектури на обраду [9, 10].

Даљи кораци у обради подразумевају анализирање односа између свих токена. Велика разлика између оваквог приступа у односу на конволуционе неуронске мреже је у томе да конволуционе неуронске мреже прво сагледавају локалне податке, па затим проширују "видик", док ViT одмах може да „повеже" удаљене делове слике, што му даје предност у откривању и аналирању глобалне структуре [183, 184].

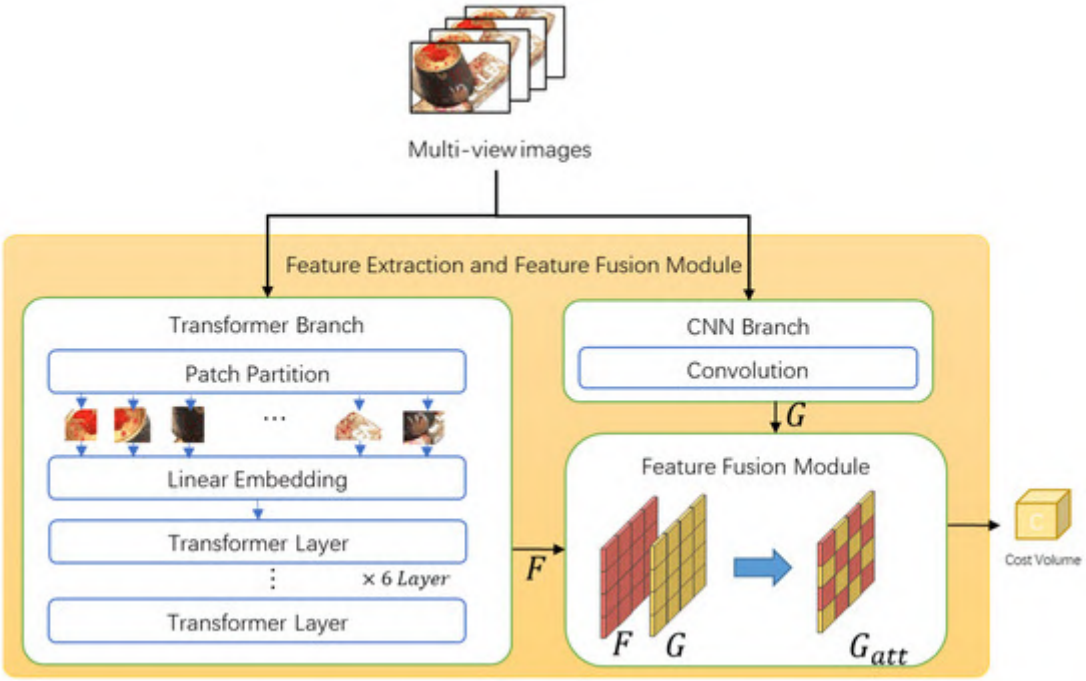
Како би архитектура могла да стекне и визију о просторном распореду свих токена, додају се вредности вектору које у себи садрже и информацију о позицијама [150]. На тај начин, ViT може да закључи у ком делу слике се пронађени обрасце налазе [185].

Иако има много предности у односу на конволуционе неуронске мреже, захваљујући свом глобалном посматрању података које се комбинује са рачунарским видом, коришћење ViT архитектуре обично захтева већи број података у односу на њих како би тренинг био успешан. С обзиром на то да се приступ ових архитектура разликује, данас се све више оне комбинују, чинећи моћан тандем, где конволуционе неуронске мреже издвајају локалне информације, а ViT архитектура онда "склапа" глобалну слику у односу на исте [186, 187].

4.6. Хибридне CNN-ViT архитектуре

Упркос значајним предностима визуелних трансформера у моделовању глобалних просторних односа, њихова примена у области анализе медицинских слика суочава се са одређеним ограничењима. Најзначајнија међу њима су одсуство индуктивне пристрасности (енгл. inductive bias), која је природно присутна код конволуционих неуронских мрежа, као и потреба за великим количинама података током процеса обуке [188]. Из тог разлога, последњих година развијен је велики број хибридних архитектура које настоје да комбинују предности CNN и ViT модела.

Основна идеја хибридних CNN–ViT система заснива се на подели улога између две компоненте. Конволуционе мреже се користе за издвајање локалних карактеристика, као што су текстуре, ивице и морфолошки обрасци, док трансформер механизми омогућавају моделирање глобалних односа између различитих делова слике. На тај начин се истовремено искоришћавају локално видно поље и параметарска ефикасност конволуционих мрежа, као и способност трансформера да анализирају дугорочне просторне зависности (слика 4.6.1.).



Слика 4.6.1. Илустрација концепта спајања локалних и глобалних карактеристика у хибридним архитектурама (преузето из [189]).

Најједноставнији облик оваквих система подразумева коришћење CNN архитектуре као модула за екстракцију карактеристика, након чега се добијене мапе карактеристика прослеђују трансформер компонентама задуженим за глобалну анализу и коначну класификацију. Међутим, током даљег развоја појавиле су се и сложеније архитектуре које су настојале да остваре дубљу интеграцију ова два приступа.

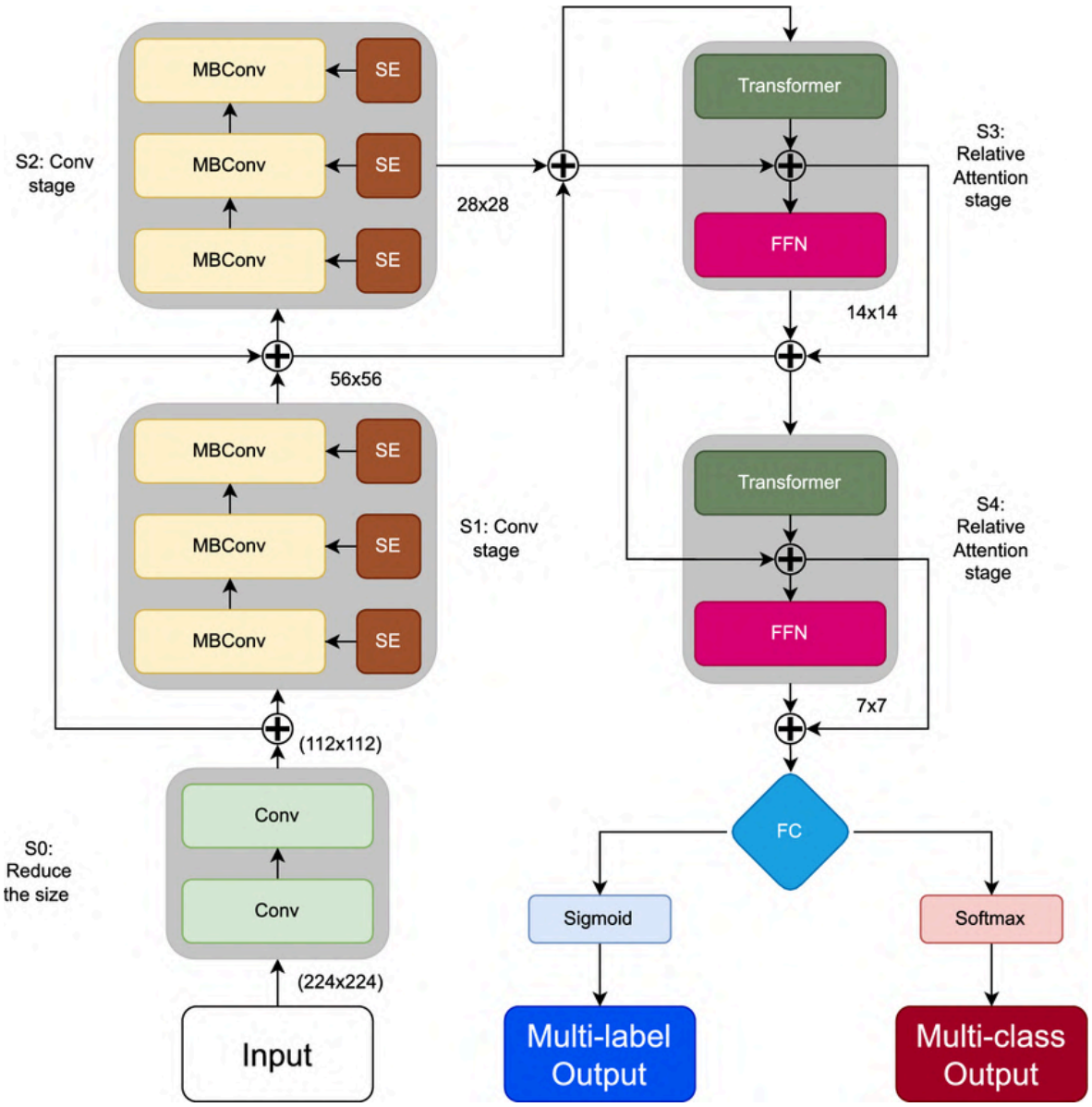
Један од најпознатијих примера представља CvT (енгл. Convolutions-to-Vision Transformers) [189], архитектура која интегрише конволуционе операције директно у трансформер блокове, чиме се побољшава способност модела да препознаје локалне просторне структуре уз задржавање предности механизма пажње. Сличан циљ има и CoAtNet (енгл. Convolution and Attention Network), који комбинује конволуционе и механизме пажње у оквиру хијерархијске структуре, користећи конволуционе блокове у почетним слојевима и механизме пажње у дубљим деловима мреже [187].

Архитектура CoAtNet-a, приказана на слици 4.6.2., организована је кроз више узастопних нивоа обраде [190]. Почетни слој (S0) врши смањење просторне резолуције улазне слике применом конволуционих операција, чиме се смањује

количина података која ће бити обрађивана у наредним фазама. Након тога следе конволуциони нивои S1 и S2, који су изграђени од MBConv блокова (енгл. Mobile Inverted Bottleneck Convolution) и SE механизама (енгл. Squeeze-and-Excitation). Ови блокови омогућавају ефикасно издвајање локалних карактеристика, као што су ивице, текстуре и морфолошки обрасци, уз релативно малу рачунарску сложеност.

Како се дубина мреже повећава, архитектура постепено прелази са конволуционе обраде на механизме пажње. У фазама S3 и S4 конволуциони блокови замењују се блоковима релативне пажње (енгл. Relative Attention), који омогућавају моделирање глобалних односа између удаљених региона слике. На овај начин мрежа истовремено задржава способност препознавања финих локалних детаља и стиче могућност анализе ширег просторног контекста [191].

Са слике се такође може уочити постепено смањење просторне резолуције мапа карактеристика (224×224 → 112×112 → 56×56 → 28×28 → 14×14 → 7×7), што је карактеристично за хијерархијске конволуционе архитектуре. Истовремено се повећава апстрактност издвојених карактеристика, при чему се у нижим слојевима препознају једноставни визуелни обрасци, док дубљи attention блокови уче комплексне просторне зависности између различитих делова слике. Коначне карактеристике се затим прослеђују потпуно повезаном слоју (енгл. Fully Connected Layer – FC), након чега се генерише излаз модела за вишекласну или вишеознаковну класификацију.



Слика 4.6.2. Архитектура CoAtNet модела са MBConv конволуционим блоковима у почетним слојевима и механизмима релативне пажње у дубљим слојевима мреже (преузето из [188]).

Без обзира на структурне разлике између појединачних архитектура, заједничка карактеристика свих хибридних приступа јесте настојање да се локалне и глобалне информације обједине у јединствен систем за анализу слика [192].

4.7. Обрада података и аугментација слика

Пре него што се формирају скупови података за тренирање неуронских мрежа, неопходно је осигурати квалитет улазних података, односно слика.

Обрађивање слика, како би модел могао да учи несметано из њих, садржи кораке као што су нормализација, отклањање визуелних сметњи, појачавање контраста и повећавање резолуција слика. Ови кораци осигуравају да све слике имају исте или сличне техничке карактеристике, што је важно како би модел био што стабилнији. У медицинским апликацијама, обрада слика је веома значајна, али и изазовна, јер се морају очувати све структуре које носе дијагностичке информације. Уколико се важне информације изгубе, а стручњак не прегледа поново тренинг скуп, може доћи до нокоректног тренинга, чиме се значајно губи на тачности модела [39].

Софтверски пакети као што су OpenCV [32] и Pillow [40] омогућавају олакшану и аутоматизовану обраду слика. Нормализација осветљења представља један од најчешћих корака претпроцесирања слика, јер смањује варијације настале услед различитих услова аквизиције. На тај начин модел се усмерава на учење релевантних визуелних карактеристика, уместо на разлике које потичу од техничких спецификација опреме или услова снимања. Овако стандардизована база података представља неопходан темељ за стабилност архитектура дубоког учења и омогућава даљу, контролисану манипулацију подацима.

Након што су улазни подаци успешно стандардизовани и доведени у уједначен формат кроз процесе претпроцесирања, наредни чест корак пред сам тренинг модела је аугментација слика [4]. Иако може деловати контраинтуитивно да се након нормализације осветљења уводи његова намерна варијација, ове две технике се примењују у различитим фазама и имају потпуно различите улоге. Док почетно претпроцесирање елиминише нежељене системске артефакте уређаја како би сви подаци кренули са исте позиције, аугментација представља технику за намерно, динамичко проширење скупа података кроз вештачко стварање нових варијација из постојећих слика. Нове слике, погодне за тренинг, праве се применом контролисаних трансформација као што су ротирање, увећање, суптилне промене осветљења и додавање визуелних сметњи. Применом аугментације, не само да се значајно проширује скуп података погодних за тренинг, већ и сам модел постаје отпорнији на овакве промене приликом учења образаца. Док је за човека веома лако да уочи да се неки објекат суптилно померио или да је осветљење слике различито, то за модел може бити велики изазов. У микологији, могућност да модел буде отпоран на ове промене, као и проширење улазног скупа су посебно важни, јер је број изолата за

неке врсте ограничен, а прикупљање нових података из различитих лабораторија је скупо и дуготрајно [120].

Аугментација слика смањује ризик од прекомерног прилагођавања модела (енгл. *overfitting*), јер током обучавања моделу представља већи број варијација истих података [5]. На тај начин повећава се његова способност генерализације и отпорност на промене које могу постојати у реалним условима примене. Због тога аугментација представља једну од најчешће коришћених техника у припреми података за системе засноване на дубоком учењу.

4.8. Обучавање модела

Процес и квалитет обучавања неуронске мреже је најважнији корак у развоју било ког система који се заснива на дубоком учењу. Током тренинга, модел учи да препознаје обрасце анализом великог броја претходно означених слика [2]. Кораци тренинга су такви да свака слика пролази кроз мрежу, а потом се излазни резултат пореди са очекиваним вредностима. На основу разлике између предвиђеног и стварног резултата (односно грешке), алгоритам после учења над сваком подгрупом слика (енгл. *batch*) прилагоди тежине унутар мреже користећи различите технике, од којих је једна и backpropagation. Циљ овог процеса је да се смањи функција губитка (енгл. loss function), која мери тачност модела. Поред функције губитка, током обучавања прате се и метрике перформанси модела. Код класификационих проблема најчешће коришћена метрика је тачност (енгл. *accuracy*), која представља однос исправно класификованих примера и укупног броја примера. У зависности од конкретног проблема, могу се користити и друге метрике, као што су прецизност (*precision*), осетљивост (*recall*) и F1-мера. За ажурирање тежина током обучавања користе се такозвани оптимизатори, односно алгоритми који одређују начин промене параметара мреже у циљу минимизације функције губитка. Неки од најчешће коришћених оптимизатора су Adam, SGD и RMSProp [192].

4.8.1. Оптимизатори обучавања

SGD (Stochastic Gradient Descent) је основни, најједноставнији оптимизатор, који постепено ажурира тежине ка негативном градијенту функције губитка. Захваљујући оптимизатору, током тренинга није неопходно израчунавати градијент на целом скупу података након сваке итерације. Уместо тога, користи се стохастички

приступ при коме се градијент процењује на мањим подскуповима података (енгл. *batch*), што значајно смањује рачунарско оптерећење и убрзава процес обучавања модела [193]. Основна предност овог оптимизатора огледа се у његовој једноставности и стабилности, али с обзиром на то да је његова конвергенција спора, а и да може изазвати осцилације у учењу, често се користи уз додатне функције. Једна од најчешћих техника уз коју се комбинује је моменат (енгл. momentum), који помаже у смањењу осцилација током обучавања и омогућава брже приближавање минимуму функције губитка [194].

RMSProp (*Root Mean Square Propagation*) је оптимизатор који је развијен да реши проблеме нестабилног учења код SGD-а. Његова основна идеја је прилагођење стопе учења у односу на параметре, према историји градијената. У пракси то значи да се прати који параметри се чешће мењају, како би се они ажурирали спорије, а они који су стабилнији се брже прилагођавају. Овако се уводи адаптивно учење, са стабилном конвергенцијом, поготово код неуронских мрежа које имају велики број слојева [193]. *RMSProp* оптимизатор се често користи за алгоритме који раде анализу слика, због њихове сложене функције губитка [195].

Adam (*Adaptive Moment Estimation*) је веома популаран и вероватно најчешће коришћени оптимизатора у дубоком учењу. Он је унапредио *RMSProp*, комбинујући га са техникама момента. *Adam* не само да прати просечну вредност градијената (што чини први момент), већ прати и варијансу градијената (други момент), пратећи на тај начин цео процес кретања података [196]. Оваква комбинација омогућава брзу конвергенцију система, али и бољу стабилност. Овај оптимизатор сјајно се показао у областима где су подаци унеравнотежени, што је чест случај у тренирању система који потпомажу дијагностику [193].

Сва три оптимизатора и њихове методе имају исти циљ, смањивање функције губитка, што директно повећава поузданост и прецизност система. Уколико се користе правилно, оптимизатори чине квалитет модела, брзину тренинга и прецизност неупоредиво бољима, посебно у изазовима као што је класификација слика [2].

4.8.2. Стопа учења током обучавања

Важан параметар у оквиру тренинга неуронских мрежа је и стопа учења (енгл. learning rate). Овај параметар одређује величину корака којима се тежине модела ажурирају током процеса учења [30], директно контролишући брзину конвергенције. Превисока вредност овог параметра може довести до нестабилности процеса обучавања, јер велики кораци изазивају осцилације вредности функције губитка и могу спречити конвергенцију модела, па чак довести и до дивергенције. Са друге стране, уколико је овај корак премали, учење је превише споро, време тренинга расте, а модел може постати заробљен због премалих промена локалних минимума [149].

Решење за овај проблем су адаптивни оптимизатори, који сами могу подешавати вредности стопе учења током тренинга, али и динамичко прилагођавање, као што су механизми за постепено опадање стопе учења [197]. Помоћу ових решења, у почетним корацима је конвергирање модела мање и кораци већи зарад бржег учења, да би се та вредност сразмерно мењала кроз даље кораке, а сам модел стабилизовао [198].

4.9. Валидирање и тестирање модела

Кључни кораци приликом развоја модела неуронских мрежа су валидација и тестирање модела. Валидација се врши током тренинга, и омогућава константно праћење перформанси модела, спречавајући његову претренираност и омогућавајући подешавање хиперпараметара током тренинга. Тест скуп се користи након тренинга за објективну и коначну процену способности модела, како би се утврдило да ли је модел способан за генерализацију и како се понаша при анализи узорака са каквима се још увек није сусретао. Помоћу ових корака, обезбеђује се поузданост модела у реалним условима [175].

4.9.1. Метрика перформанси

Приликом валидиције и евалуације модела, могу се користити различите метрике перформанси као што су тачност (енгл. *accuracy*), прецизност (енгл. *precision*), одзив (енгл. *recall*), F1-мера (енгл. *F1-score*) и површина испод ROC криве (AUC-ROC) [7], у зависности од потреба система. Тачност представља укупну тачност модела, док је прецизност мера стварно позитивних предикција.

Значај појединачних метрика зависи од конкретне примене модела. На пример, у медицинској дијагностици и детекцији болести одзив (recall) је често важнији од тачности, јер је критично препознати што већи број стварно позитивних случајева и смањити број лажно негативних резултата. Са друге стране, прецизност (precision) је значајнија у ситуацијама када лажно позитивни резултати могу довести до непотребних додатних анализа или трошкова. Због тога се приликом евалуације модела најчешће истовремено посматра више метрика како би се добила потпунија слика о његовим перформансама.

На пример, уколико се користи 100 различитих узорака и постоје само две категорије, "позитиван" и "негативан" налаз, *accuracy* метрика ће показати колико је од тих 100 узорака тачно сортирано, у обе категорије, док ће се *precision* концентрисати само на оне случајеве који су регистровани као позитивни. *Recall* метрика показује колико је стварних позитивних случајева модел успео да препозна, на пример од тих 100 [198].

У табели се налази пример података за 100 узорака, за које је модел урадио класификацију. Према табели 4.9.1.1., за четрдесеторо људи модел је исправно одлучио да је узорак позитиван, али за десеторо који су такође заражени, лоше су класификовани као негативни. За петоро људи, модел је донео закључак да су заражени иако нису, док је за четрдесет пет незаражених исправно класификовао узорак као негативан.

Табела 4.9.1.1. Пример матрице конфузије за 100 класификованих узорака.

	Модел класификовао позитивно	Модел класификовао негативно
Позитиван узорак	Стварно позитивно (СП) = 40	Лажно негативно (ЛН) = 10
Негативан узорак	Лажно позитивно (ЛП) = 5	Стварно негативно (СН) = 45

Тачност (енгл. *accuracy)* представља меру свих тачно класификованих у односу на све узорке, и рачуна се по формули:

$$\text{Тачност} = \frac{\text{СП} + \text{СН}}{\text{СП} + \text{СН} + \text{ЛП} + \text{ЛН}} \tag{4.2}$$

За наш случај, (40+45)/100=85%, што би представљало да је тачност целог модела 85%, односно да у 85% случајева модел генерално успешно одређује категорију, у овом примеру позитивно/негативно.

Прецизност (енгл. *precision)* модела је мера колико од позитивно обележених узорака је стварно позитивно и рачуна се по формули:

$$\text{Прецизност} = \frac{\text{СП}}{\text{СП} + \text{ЛП}} \tag{4.3}$$

У нашем случају 40/(40+5)=40/45=88.9%, што значи да је модел за тај проценат у праву када причамо само о позитивним пацијентима, односно да ли је позитиван налаз стварно индикатор проблема.

Осетљивост (енгл. *recall)* мери колико је модел успешно класификовао узорке из једне категорије, у овом случају категорије позитивно. Рачуна се по формули:

$$\text{Осетљивост} = \frac{\text{СП}}{\text{СП} + \text{ЛН}} \tag{4.4}$$

Према нашем примеру, 40/(40+10)=40/50=80%, што би за овај случај значило да је модел од педесеторо стварно болесних пацијената пронашао само 80%, што потенцијално значи да чак петина пацијената не би примила адекватну терапију на време.

Различите мере су посебно важне за контролисање система који треба да буду помоћ при дијагностици, јер дају увид у то колико је модел стварно поуздан и потенцијално опасан. Постоје и напредније рачунице, као што је F1 скор, који представља хармонијску средину precision-a и recall-a [198]. AUC-ROC крива омогућава лакшу процену релативног односа између стварно позитивних и лажно позитивних резултата [199]. У анализи микроскопских слика је од великог значаја анализирати ове метрике, јер чак и мали број грешака може имати значајне последице у дијагностици и стању одређених пацијената.

Важно је нагласити да су претходно приказани примери израчунавања тачности, прецизности и осетљивости засновани на бинарној класификацији, односно проблему у коме постоје само две класе. Међутим, у пракси се често сусрећу сложенији задаци који подразумевају истовремену класификацију већег броја категорија.

Код вишекласне класификације метрике као што су прецизност (precision), осетљивост (recall) и F1 скор најчешће се најпре израчунавају за сваку класу појединачно применом приступа „један наспрам свих“ (енгл. one-versus-rest). На тај начин се свака класа посматра као позитивна, док се све преостале класе третирају као негативне. Након израчунавања метрика за сваку појединачну класу, добијени резултати се обједињују применом различитих метода усредњавања.

Макро (енгл. macro) усредњавање подразумева да све класе имају једнаку важност, без обзира на број узорака који им припадају. Вредност метрике добија се као аритметичка средина резултата свих класа:

$$\text{Прецизност}_{\text{макро}} = \frac{1}{K}\sum_{i=1}^{K}\text{Прецизност}_i$$

$$\text{Одзив}_{\text{макро}} = \frac{1}{K}\sum_{i=1}^{K}\text{Одзив}_i \tag{4.5}$$

где је K укупан број класа, док су Прецизностиi и Одзивi вредности одговарајућих метрика за класу i.

Микро (енгл. micro) усредњавање заснива се на сабирању тачно позитивних, лажно позитивних и лажно негативних резултата кроз све класе, након чега се метрика израчунава на основу укупних вредности:

$$\text{Прецизност}_{\text{микро}} = \frac{\sum_{i=1}^{K}\text{ТП}_i}{\sum_{i=1}^{K}(\text{ТП}_i + \text{ФП}_i)}$$

$$\text{Одзив}_{\text{микро}} = \frac{\sum_{i=1}^{K}\text{ТП}_i}{\sum_{i=1}^{K}(\text{ТП}_i + \text{ФН}_i)} \tag{4.6}$$

где су ТПi, ФПi и ФНi редом број тачно позитивних, лажно позитивних и лажно негативних предикција за класу i.

Тежинско (енгл. weighted) усредњавање представља компромис између макро и микро приступа. Приликом израчунавања коначне вредности узима се у обзир број узорака који припада свакој класи, тако да заступљеније класе имају већи утицај на резултат:

$$\text{Прецизност}_{\text{тежинска}} = \frac{\sum_{i=1}^{K} n_i \cdot \text{Прецизност}_i}{\sum_{i=1}^{K} n_i}$$

$$\text{Одзив}_{\text{тежински}} = \frac{\sum_{i=1}^{K} n_i \cdot \text{Одзив}_i}{\sum_{i=1}^{K} n_i} \tag{4.7}$$

где је *ni* број узорака који припадају класи *i*.

Примена наведених приступа је од посебног значаја код неуравнотежених скупова података, где поједине класе могу бити знатно заступљеније од других. Због тога се приликом евалуације модела за класификацију родова плесни не посматра искључиво укупна тачност, већ и прецизност, осетљивост и F1 скор добијени одговарајућим поступцима усредњавања. На тај начин добија се свеобухватнија и поузданија процена способности модела да разликује поједине родове плесни.

4.9.2. Унакрсна валидација

Валидација модела се спроводи током обучавања, како би се спречило прекомерно прилагођавање (енгл. *overfitting*), односно ситуација у којој модел толико добро запамти специфичне обрасце из тренинг скупа да не успева да их успешно примени на нове, раније невиђене податке. Претренирање настаје када модел толико научи специфичне особине узорака из тренинг скупа, да, као последицу, изгуби способност генерализације и примене на нове податке [30]. Да би се ово предупредило, у пракси се користе различите технике валидације, међу којима је једна од најважнијих унакрсна валидација (енгл. *cross-validation*) [200].

Унакрсна валидација подразумева поделу података на више подскупова (енгл. fold), при чему се модел тренира неколико пута на различитим комбинацијама података, и затим тестира како би се упоредили резултати. Најчешће коришћена варијанта је *k-fold cross-validation*, где се прво скуп података подели на *k* делова, а

затим сваки део искористи приликом тестирања [201]. Овај приступ значајно повећава поузданост резултата након тренинга и смањује ризик од пристрасности у процени. Уколико се приликом тестирања тачност над свих k скупова покаже као иста или слична, значи да је генерализација модела добра и да можемо са сигурношћу рећи да успешно савладава препознавање образаца на новим подацима. Са друге стране, уколико један од скупова покаже значајно различите резултате, значи да модел има проблема са препознавањем образаца на одређеном скупу података, па тренинг није успешан [134].

Поред контроле прекомерног прилагођавања, валидација омогућава и фино подешавање хиперпараметара тренинга као што су број слојева, величина филтера, величина подскупова и број итерација. На тај начин се постиже оптималан баланс између прецизности, стабилности и генерализације модела. Исправно валидиран модел је поузданији и може се са већом сигурношћу интегрисати у неки помоћни дијагностички систем.

4.9.3. Тестирање модела

Једном када је тренинг завршен, модел треба тестирати помоћу скупа података које модел пре тога није раније "видео", односно података који нису коришћени ни у једном скупу података за тренинг. Циљ оваквог тестирања је утврђивање способности модела, његове генерализације и могућности примене на нове, непознате примере [175]. Ова фаза у развоју система за помоћ при дијагностици је веома важна, јер пружа увид у то колико је модел спреман за коришћење у реалним условима.

Тестирање модела је финална провера његове функционалности и поузданости, јер се процењује како би се модел понашао у реалним сценаријима током, на пример, медицинске праксе и са сликама из лабораторија из којих није било тренинг података. За разлику од тренинга, где се модел све време прилагођава улазним подацима, у тест фази се његови параметри више не мењају, већ се ти параметри тестирају у односу на нове узорке. Ово је посебно значајно у системима за рачунарску помоћ дијагностици, где и мала одступања у предвиђањима током класификације модела могу имати озбиљне последице по даљи ток дијагностике [201].

Поред саме тачности предвиђања, потребно је обратити пажњу на све метрике перформанси, са посебним освртом на појединачне случајеве које модел није успешно класификовао, како би се стекла детаљнија слика о понашању модела. Уколико се утврди да је модел претрениран, односно да је његова генерализација слаба, или да неки тренинг подаци нису били адекватан пример како би модел исправно научио обрасце, неопходно је поновити тренинг [35].

Током тестирања модела, битан корак је и интерпретирање његових закључака, како би се са сигурношћу утврдило да су обрасци које је научио исправни и у складу са медицинском праксом. Уколико се применом напредних визуелних техника утврди да су закључци, чак и ако је сама класификација исправна, донети на основу погрешних карактеристика, као што су боје слајдова, тип осветљења препарата, мрље и слично, потребно је почети процес развоја испочетка [202].

Због поменутих разлога, тестирање се сматра кључним кораком који одређује да ли је систем заиста спреман за интеграцију у клиничку праксу, и спреман да одговори изазовима са којима се стручњаци свакодневно срећу, како би стварно помогао процес дијагностике [201].

4.10. Детекција непознатих узорака

Један од великих проблема система заснованих на рачунарском виду и дубоком учењу у медицини јесте анализа поузданости модела у ситуацијама када се улазни подаци значајно разликују од података који се користе током тренинга. Иако конволуционе неуронске мреже могу постићи веома високу тачност током тренинга и на валидационом скупу, њихово закључивање је непредвидљиво када анализирају слике које не припадају ниједној од категорија над којима су обучаване. У медицинским системима овај проблем има посебан значај и треба га анализирати пре него се систем развије да ради над још већим бројем класа, јер погрешна класификација непознатог узорка може директно утицати на дијагностички процес и помоћ стручњаку, који онда може донети погрешну одлуку о даљем лечењу пацијента [134].

Класичне конволуционе неуронске мреже у оваквим ситуацијама генеришу предикцију са високом сигурношћу, чак и када улазни податак не припада ниједној познатој класи, јер вероватноћу дистрибуирају између класа, очекујући да узорак

припада некој од њих [203]. Управо из тог разлога, у савременим системима вештачке интелигенције све већу пажњу добијају механизми детекције података ван дистрибуције (енгл. Out-of-Distribution – OOD) података, који представљају улазне примере који не припадају подацима над којима је модел трениран [204].

Основна идеја OOD детекције није учење модела да препознаје ове за њега непознате класе, већ омогућавање систему, па и моделу да може да препозна сопствену несигурност, па самим тим и избегне доношење погрешних одлука [205]. Уместо аутоматске категоризације помоћу највеће вероватноће у предикцији, систем у том случају треба да означи узорак као „непознат“, „несигуран“ или „захтева даљу ревизију“, што је посебно значајно за наш систем који може добити много мутних и граничних случајева, који онда не треба да учествују у гласању већине.

4.10.1. Вектор вероватноћа и несигурност модела

Главни класификациони модел за сваки сегмент генерише вектор вероватноћа:

$$P = [p_1, p_2, p_3, \ldots, p_9] \tag{4.8}$$

где свака вредност представља вероватноћу припадности једној од девет познатих класа.

У већини случајева, модел треба да бира класу са највећом вероватноћом:

$$Class = \arg\max(P) \tag{4.9}$$

Међутим, овакав приступ има значајан недостатак, јер ни када модел није пронашао довољно велику вероватноћу да узорак припада било којој познатој класи,

он ће ипак одабрати једну класу као коначну предикцију. На пример, за узорак слике неког за њега непознатог обрасца модел може да врати следећи низ предикција:

$$P = [0.19, 0.17, 0.14, 0.13, 0.11, 0.10, 0.07, 0.05, 0.04] \tag{4.10}$$

Иако ниједна од вредности из вектора предикција није довољно висока да би указала на сигурну класификацију и закључак, систем би ипак као резултат ове предикције одабрао класу прву класу, са вероватноћом 0.19.

Из тог разлога, у оквиру свеобухватног решења може се увести механизам прага сигурности (confidence threshold). Основна идеја иза увођења оваквог прага је да модел прихвата предикцију класификатора само уколико је максимална вероватноћа већа од унапред дефинисаног прага:

$$\max(P) > T \tag{4.11}$$

где је P вектор вероватноћа, T величина која представља праг сигурности.

Уколико за одређени сегмент ни једна класа није прешла овај праг сигурности, тај узорак се одбацује попут осталих који нису прошли филтрирање. Уколико систем подразумева доношење одлуке на основу предикција над више узорака, тај узорак онда не учествује у доношењу одлуке већине, чине се повећава прецизност целог система.

Уколико се већи део нефилтрираних делова на овај начин означи као “непознат” и “несигуран”, систем уместо предлога већине, и сам као коначну анализу даје предикцију да је немогуће поуздано закључивање. Ова пракса значајно утиче на повећање безбедности целог система, што је од кључног значаја у медицинској

пракси и штити цео систем од доношења предлога на основу непознатих узорака [206].

4.10.2. Одређивање прага сигурности

Избор величине која представља праг сигурности је један од најважнијих параметара система. Уколико се праг постави сувише ниско, систем неће регистровати несигурне класификације, што ће повећати број погрешних одлука. Са друге стране, сувише висок праг ће у неким случајевима довести до великог броја одбачених узорака и, иако су предикције биле добре, систем ће целу улазну слику категорисати уместо правом класом, као непоуздану.

У пракси се праг најчешће одређује експериментално анализом [207]:

- ROC криве,
- precision-recall односа,
- distribution shift анализе,
- confidence calibration резултата.

У оквиру будућег развоја система, праг може бити динамички прилагођаван у зависности од:

- квалитета слике,
- броја релевантних сегмената,
- ентропије предикције,
- варијације предикција међу сегментима.

4.10.3. Ентропија као мера несигурности

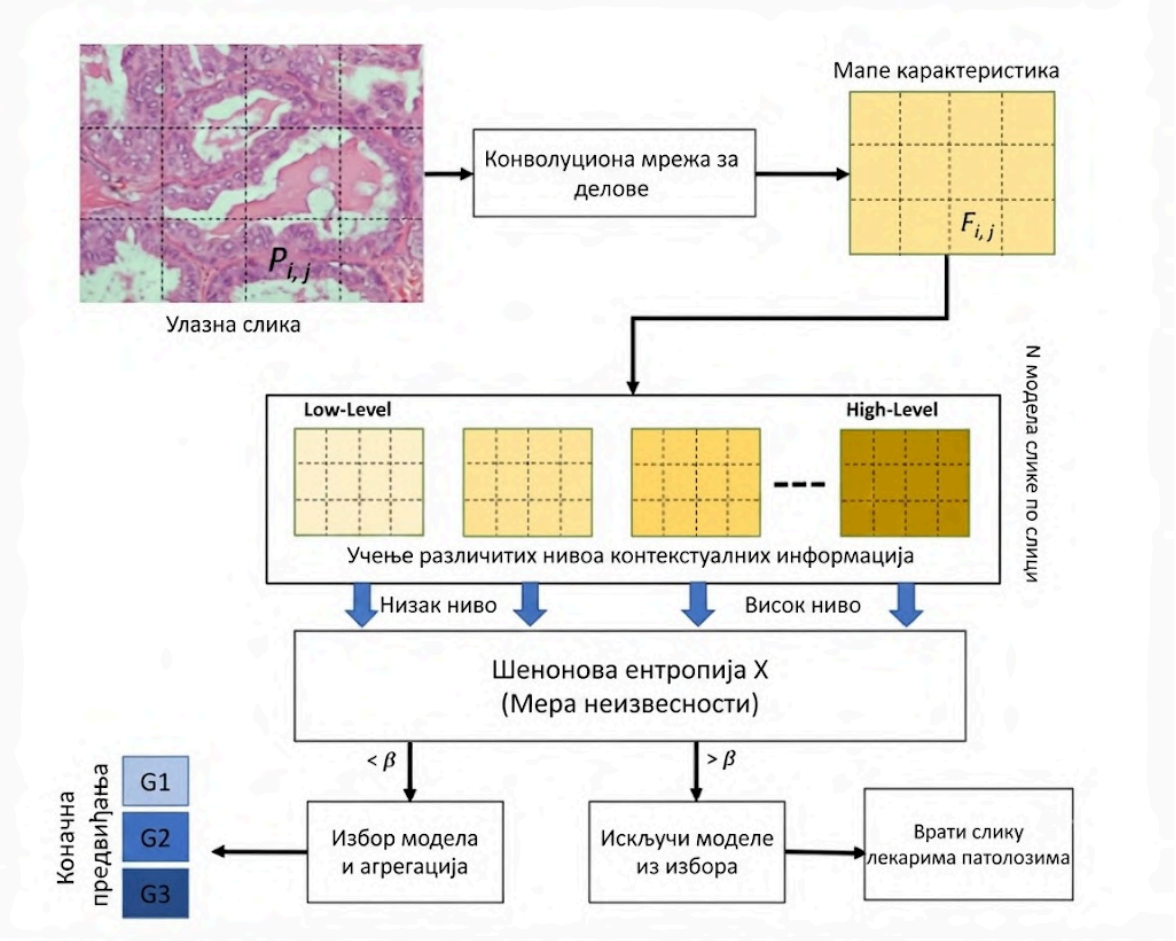
Један од честих начина мерења несигурности модела јесте анализа ентропије вектора вероватноћа [206]. Висока ентропија указује на то да су предикције модела несигурне и да су вероватноће у вектору релативно равномерно распоређене између класа.

Ентропија се дефинише као:

$$H(P) = -\sum_{i=1}^{n} p_i \log(p_i) \tag{4.12}$$

Код сигурних предикција, једна од вредност доминира, па је ентропија ниска, а сигурност модела да узорак припада тој једној доминантној класи је велика. Код OOD узорака, расподела вероватноћа је доста равномернија, што као резултат има већу меру ентропије. На овај начин, добијамо меру која нам може открити колико је модел сигуран у своју класификацију, аутоматски означавамо сумњиве и несигурне узорке, и можемо одбацити све сегменте који имају велику меру ентропије.

Посебна предност развијеног и стабилног тока података у архитектури јесте могућност анализе несигурности на нивоу појединачних сегмената, уместо на само једном, као што је пример из рада слика. Уместо да се анализира само финална одлука, систем може процењивати и количину сегмената где је мера ентропије велика, варијацију у предикцијама, као и просторну расподелу на слици где је забележен већи број несигурних одлука.



Слика 4.10.3.1. Функционална шема са ентропијским филтером за подршку пре доношење одлуке целог система (преузето из [208]).

Мера ентропије се може применити и пре коначне одлуке целог система (слика 4.10.3.1.). Уколико је за већи број сегмената пронађена једна класа, она је доминантна на нивоу целе слике, па се и одлука доноси на основу ње, а ентропија целог система је ниска. Међутим уколико доминантна класа не постоји, сегменти су распоређени у несигурне, али и распоређени у велики број различитих класа, систем ће детектовати високу меру ентропије, а целу слику као неадекватну за закључивање и класификовање. Ова мера је још један начин на који се постиже већа робусност система, у односу на системе који раде на основу само једне одлуке истренираног неуронског модела.

4.10.4. Практичан значај OOD механизама

Увођење детекције података ван опсега тренинга има изузетан значај за примену код система у клиничкој пракси. Уместо да систем увек даје резултат и

класификује чак и лажне примере, он сада постаје отпоран на непознате узорке, препознаје своја ограничења, не даје предикције на основу несигурних класификација, и алармира стручњака када је неопходно пружити другачији улазни узорак.

Овакав приступ у складу је са савременим принципима и стандардима система у медицини [206], а пружа и неке бенефите у виду идентификације нових врста, даје побољшану анализу ретких морфолошких облика, а и брзо открива проблеме са неквалитеним сликама или са уређајем који је обезбедио слику.

OOD помажу отклањање и смањивање једног од највећих проблема у примени система вештачке интелигенције у медицини, такозваног проблема "превеликог самопоуздања", односно ситуација у којима систем генерише веома директне, али погрешне предикције [205]. У дијагностици инфекција, овакве грешке могу довести до погрешне идентификације, што даље води до неодговарајуће или окаснеле терапије, па и могућег погоршања стања код пацијената.

Из тог разлога, интеграција OOD техника и прага сигурности система јесте неопходан корак ка развијању безбедног клиничког алата, који стварно може служити у стручњацима у различитим областима медицине.

5. Креирање скупа података

У овом поглављу описан је комплетан процес припреме оригиналног скупа микроскопских података који је коришћен за обучање модела дубоког учења за детерминацију плесни. Детаљно је приказан поступак прикупљања узорака насталих из изолата пацијената и аквизиције слика високе резолуције у реалном клиничком и истраживачком окружењу. У наставку поглавља је дат приказ и таксономски опис девет обухваћених родова и група плесни (укључујући *Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, као и припаднике *Mucorales* групе), чиме су јасно дефинисани комплексност и дистрибуција класа унутар самог скупа података.

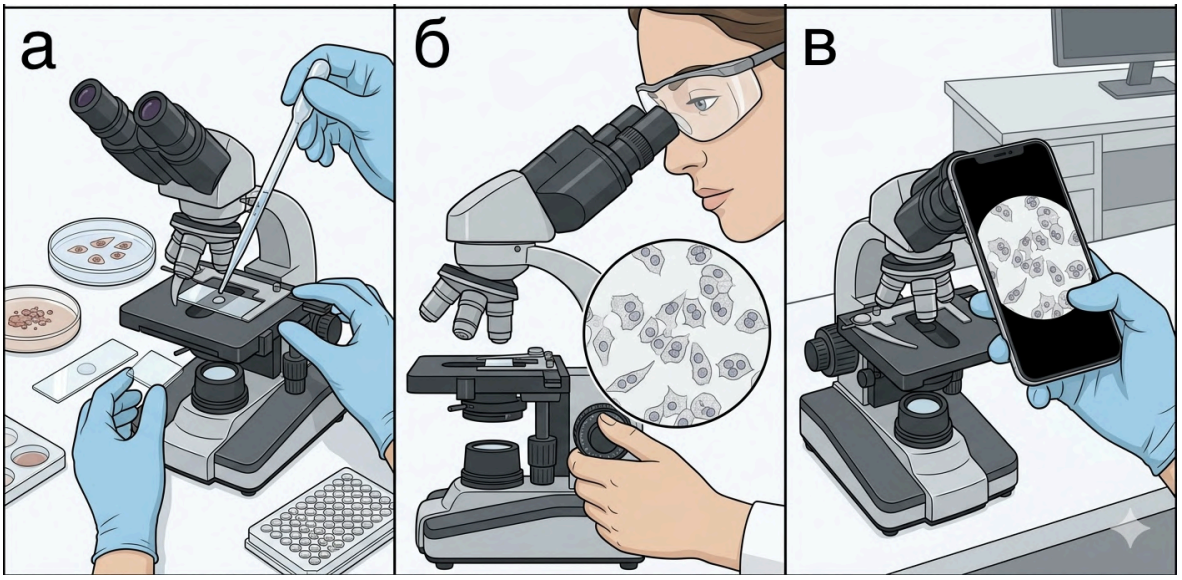
5.1. Сакупљање и припрема микроскопских узорака

Тренирање и валидирање модела који раде на принципима рачунарског вида и машинског учења ослањају се на поузданост улазних података, односно скупа података који се користи за обучавање. Због тога, веома је важно да су све слике које чине скуп података означене од стране стручњака у области. Скуп података коришћен у овом истраживању формиран је на основу микроскопских слика плесни, из лабораторија Катедре за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета у Нишу. Све слике, односно микроскопски препарати коришћени у истраживању, изоловани су из клиничког материјала пацијената, а затим анализирани од стране стручњака.

Процес аквизиције слика и припреме узорака у лабораторијском окружењу спроведен је кроз неколико узастопних фаза. Најпре је изоловани клинички материјал пажљиво пренесен на стаклени слајд ради формирања микроскопског препарата (слика 5.1.1.а). Након почетне припреме, препарат је постављен на сточић светлосног микроскопа, где је извршено прецизно ручно фокусирање како би се јасно уочиле дијагностички релевантне морфолошке структуре плесни (слика 5.1.1.б). Коначно, дигитализација узорака извршена је фотографисањем уоченог видног поља помоћу камере мобилног телефона постављене директно изнад окулара микроскопа (слика 5.1.1.в).

За прикупљање визуелних података коришћени су стандардни лабораторијски светлосни микроскопи, и то Nikon Eclipse E400 и Leica DM750, који омогућавају

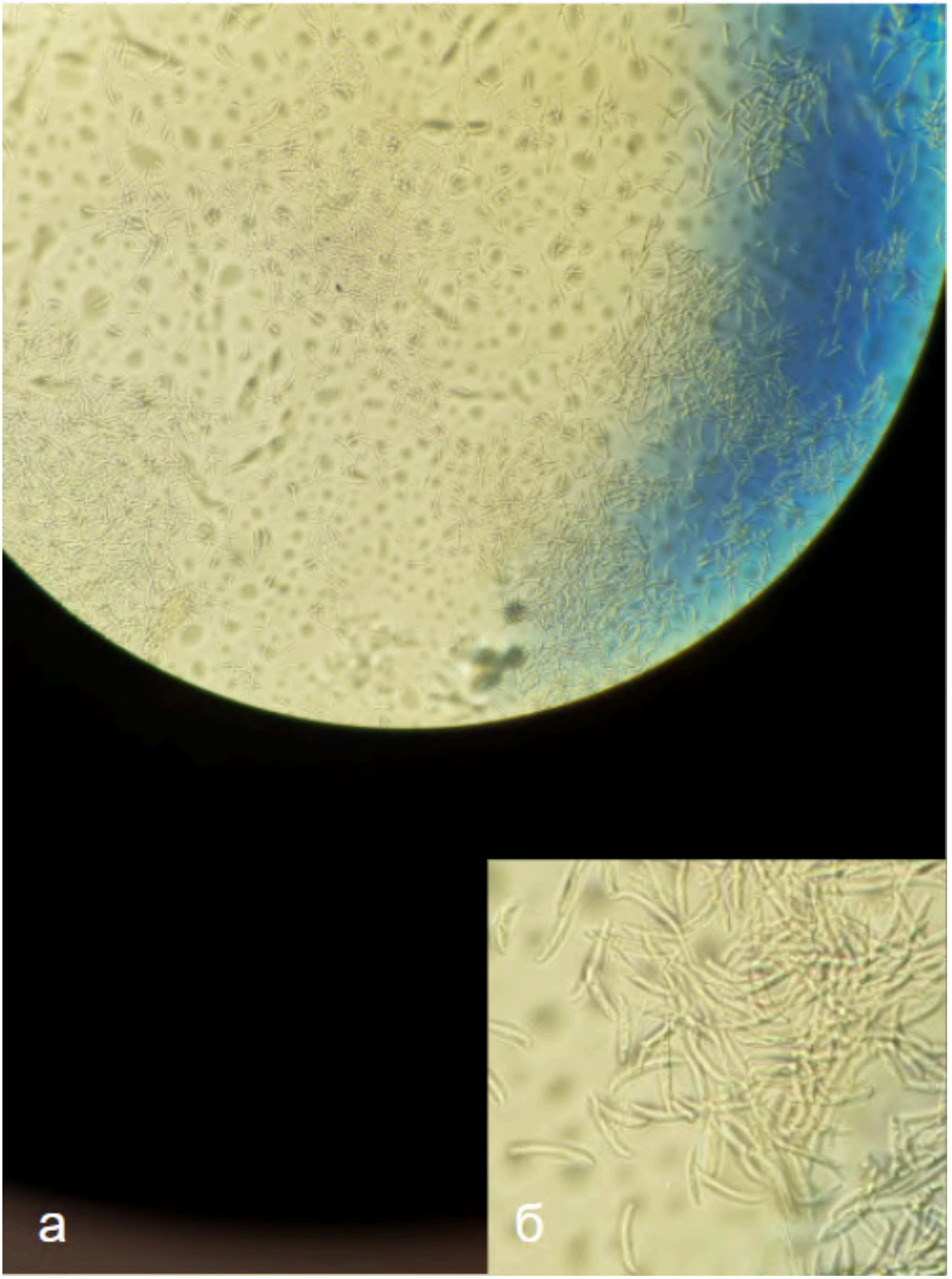
посматрање морфолошких карактеристика гљивичних структура при различитим степенима увећања. Фотографисање препарата реализовано је помоћу широкопојасних камера паметних мобилних телефона новије генерације, конкретно модела Samsung Galaxy S22 и iPhone 13. Овакав приступ омогућио је симулацију реалних услова са којима се суочавају медицински радници у свакодневној пракси.



Слика 5.1.1. Фазе припреме и дигитализације узорака у лабораторији: а) пренос материјала на предметно стакло, б) позиционирање препарата и фокусирање на микроскопу, в) аквизиција слике фотографисањем кроз окулар помоћу мобилног телефона.

5.2. Опис оригиналног скупа високорезолуционих микроскопских слика

За потребе истраживања издвојено је девет родова недерматофитних плесни: *Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*, *Aureobasidium spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladosporium spp.*, *Fusarium spp.*, група *Mucorales*, *Penicillium spp.* и *Scopulariopsis spp.* [209]. За сваки од родова направљено је између 100 и 150 иницијалних снимака препарата, а укупан скуп података на почетку се састојао од 951 високорезолуционих слика (слика 5.2.1.). У табели 5.2.1 приказана је расподела иницијалних снимака по класама.



Слика 5.2.1. Пример микроскопске слике високе резолуције врсте *Fusarium* spp. коришћене у истраживању: **а)** оригинална слика, **б)** увећани део на којем се види морфологија.

С обзиром на то да су иницијалне слике биле слике велике резолуције (свака приближно 3024×4032 пиксела), било је немогуће искористити их за директно обучавање неуронских мрежа. Неуронске мреже се у пракси тренирају над сликама ниске резолуције, како би рачунарска сложеност била мања, тренинг бржи, а и како би се избегло претренирање модела [4]. Уколико је слика велике резолуције, на њој има пуно детаља, па је практично немогуће за данашње моделе да уче и издвајају обрасце са њих, чак и када би се превазишла меморијска и рачунарска сложеност овог процеса [210, 211].

Табела 5.2.1. Број улазних слика велике резолуције по класама

Класа (род плесни)	Број слика
Alternaria spp.	105
Aspergillus spp.	112
Aureobasidium spp.	102
Bipolaris spp.	100
Cladosporium spp.	108
Fusarium spp.	100
Mucorales	116
Penicillium spp.	132
Scopulariopsis spp.	76

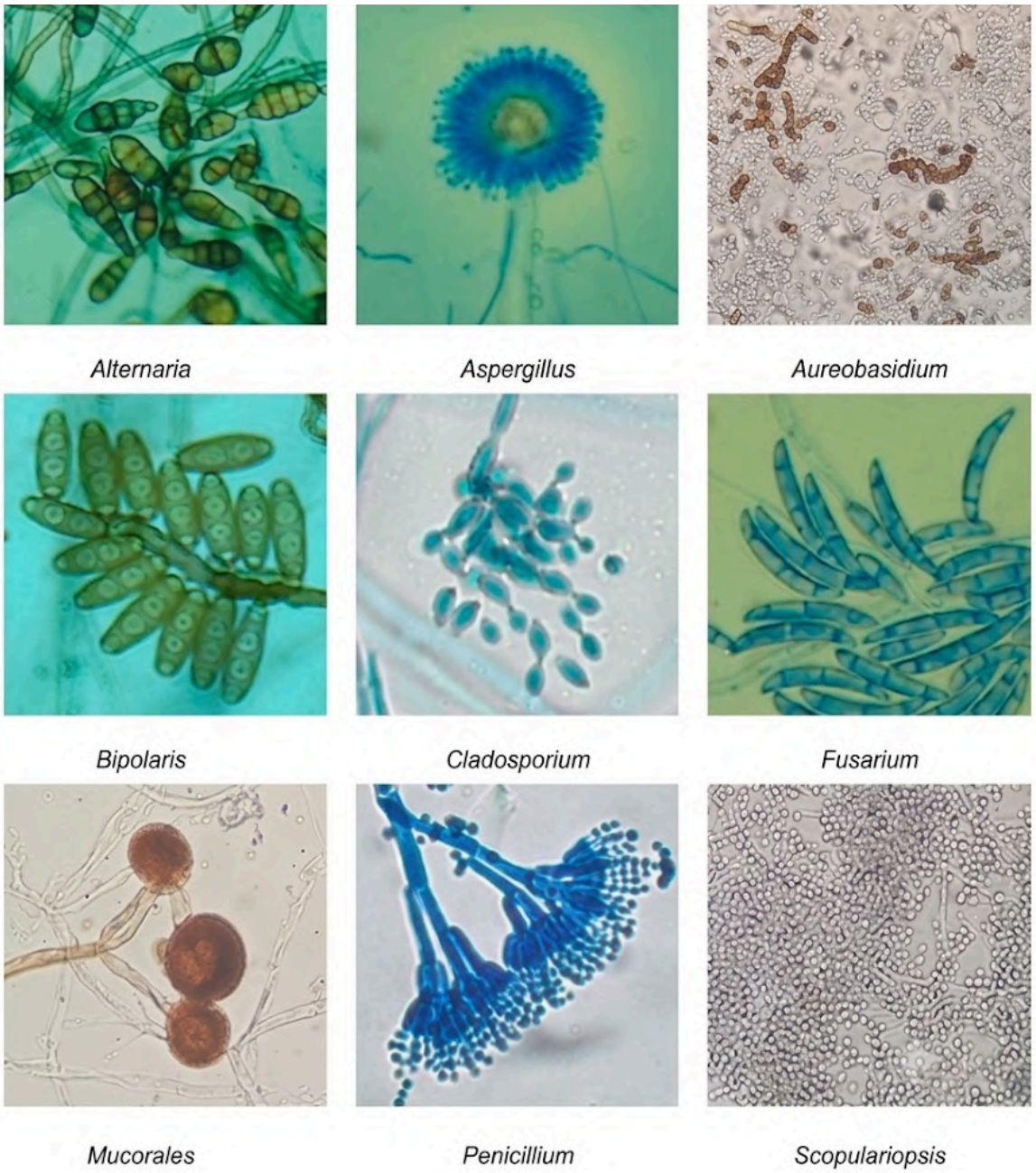
Поред проблема са резолуцијом, једна микроскопска слика може имати више различитих области, као што су позадина препарата, празни делови на самом препарату и слично, што значи да не садрже сви делови слике релевантне информације за идентификацију плесни. Како би се слике припремиле за тренинг модела, неопходно је исећи их на мање делове, као и припремити их за даљу обраду.

5.3. Морфолошке карактеристике анализираних родова

Плесни су вишећелијске гљиве, које се према патогености могу поделити на дерматофитне и недерматофитне плесни, у зависности од тога колико су стриктни њихови патогени. Недерматофитне плесни које су предмет овог истраживања, су условно патогени организми, и све чешће их стручњаци доводе у везу са инвазивним гљивичним инфекцијама, због чега је њихова успешна класификација веома важна.

За разлику од најчешћих узрочника инфективних гљивичних инфекција (попут родова *Candida* и *Aspergillus*), не постоје широко доступни аутоматизовани

дијагностички системи за мање присутне родове ових плесни, што додатно отежава њихову идентификацију [5]. Њихова детерминација у клиничкој пракси заснива се на детаљној анализи макроскопских и микроскопских морфолошких карактеристика ових плесни, гледаних под микроскопом.



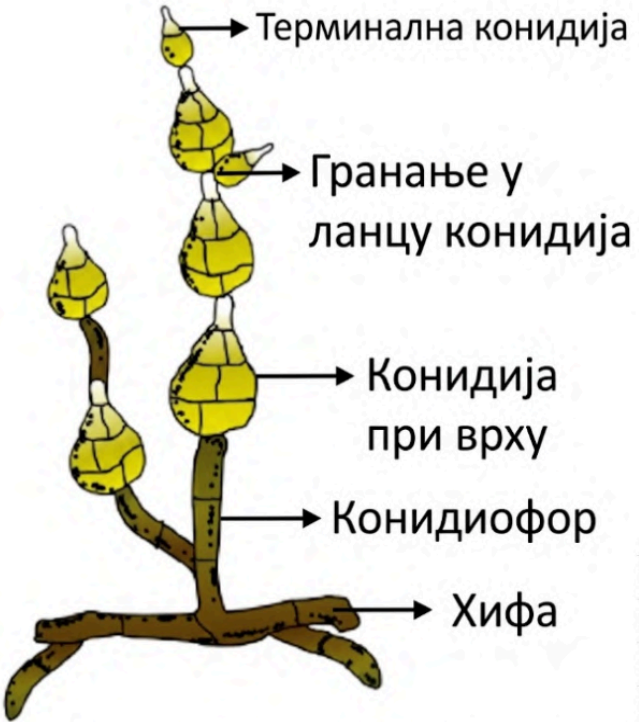
Слика 5.3.1. Приказ морфолошких карактеристика које омогућавају диференцијацију родова плесни.

Морфолошке карактеристике представљају основу за класификацију гљива (слика 5.3.1.) и кључни су параметри који се анализирају помоћу техника рачунарског вида. Основне структуре које се процењују су хифе, спорангије, конидије и споре. На основу њиховог облика, величине и распореда могу служити као визуелни маркери за идентификацију врста плесни [21]. На пример, *Aspergillus* има карактеристичне конидијалне главе са радијалним распоредом конидија, док неке врсте *Candida* родова формирају бластоконидије са обличјима налик пупољцима [25]. Методи рачунарског вида могу омогућити препознавање ових образаца са високом тачношћу. Њиховом применом се елиминише субјективност људске процене, посебно када је реч о ретким врстама са којима се стручњаци можда до сада нису сусретали. Модели конволуционих неуронских мрежа могу препознати комбинације морфолошких карактеристика, као и обрасце који указују на одређену врсту плесни. Разлике у грануларности, густини и оријентацији хифа могу указивати на различите родове, па и врсте, на чијим примерима је модел учио. Квалитетно обучавање и пажљиво одабрани примери омогућавају системима да прецизно разликују чак и морфолошки сличне врсте.

У наставку су описане основне микроскопске карактеристике анализираних родова, на основу којих је могућа њихова идентификација [18, 21, 210] :

5.2.1. *Alternaria* spp.

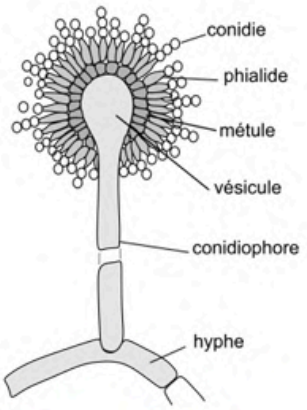
Род *Alternaria* карактерише образовање бледо до тамносмеђих септираних хифа и формирање великих овалних или елипсоидних макроконидија које поседују вертикалне и хоризонталне септе. Ове карактеристике омогућавају релативно лаку морфолошку идентификацију овог рода (слика 5.2.1.1.).



Слика 5.2.1.1. Морфолошке карактеристике рода *Alternaria spp.* (преузето из [212]).

5.2.2. *Aspergillus* spp.

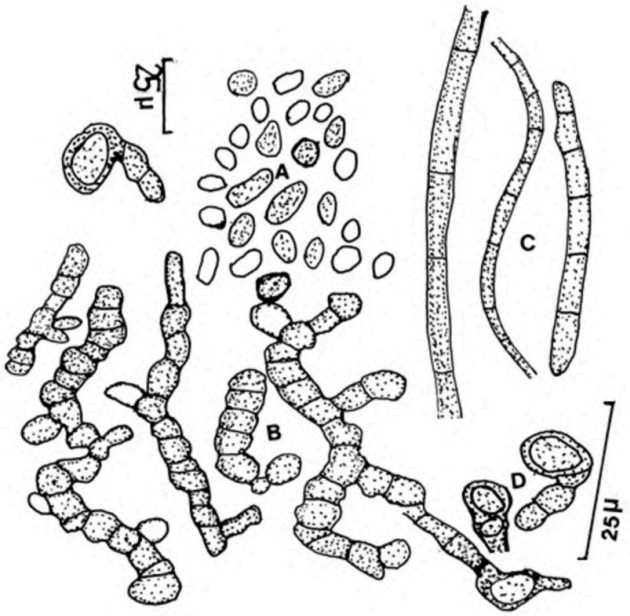
Род *Aspergillus* карактерише образовање хијалиних (светлих) септираних хифа и специјализованих хифа конидиофора на чијим крајевима се формирају везикуле одакле настају један или два реда фијалида (облика боце, конидиогене ћелије-оне које омогућавају формирање конидија). На фијалидама се формирају ланци фијалоконидија (слика 5.2.2.1.).



Слика 5.2.2.1. Морфолошке карактеристике рода *Aspergillus spp.* (преузето из [213]).

5.2.3. Aureobasidium spp.

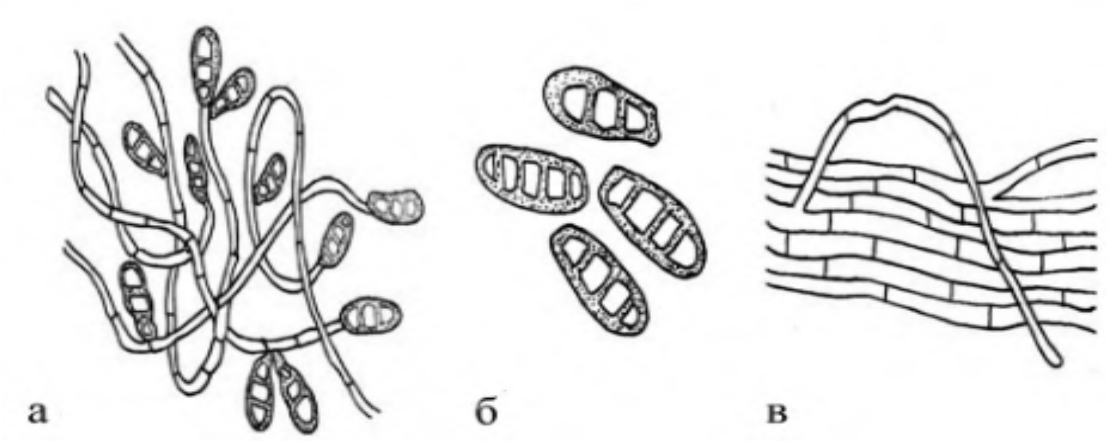
Овај род детерминише се врло карактеристичним формирањем два типа хифа: светлим, хијалиним, са танким зидом на којем су формиране конидије и тамним хифама, дебелих зидова, са густо распоређеним септама, у којима су као набубреле ћелије које могу да се конвертују у меланин продукујуће хламидоконидије (слика 5.2.3.1).



Слика 5.2.3.1. Морфолошке карактеристике рода *Aureobasidium spp.*:(A) конидије, (B) конидиофори, (C) хифе и (D) ћелије сличне хламидоспорама (преузето из [214]).

5.2.4. Bipolaris spp.

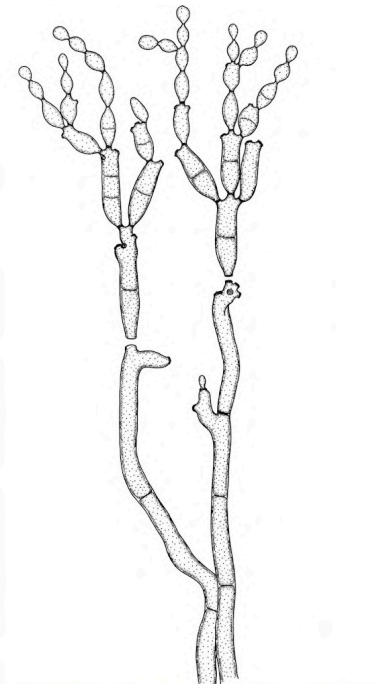
Род *Bipolaris* карактерише се образовањем тамних, септираних хифа и конидиофорама на којима се у рачвастом гранању формирају светло браон макроконидије које имају 3-5 септи. Конидије су пигментисане и имају карактеристичан издужен облик (слика 5.2.4.1.).



слика 5.2.4.1. Морфолошке карактеристике рода *Bipolaris spp.*: (а) конидиофори и конидије; (б) конидије; (в) септиране хифе (преузето из [215]).

5.2.5. Cladosporium spp.

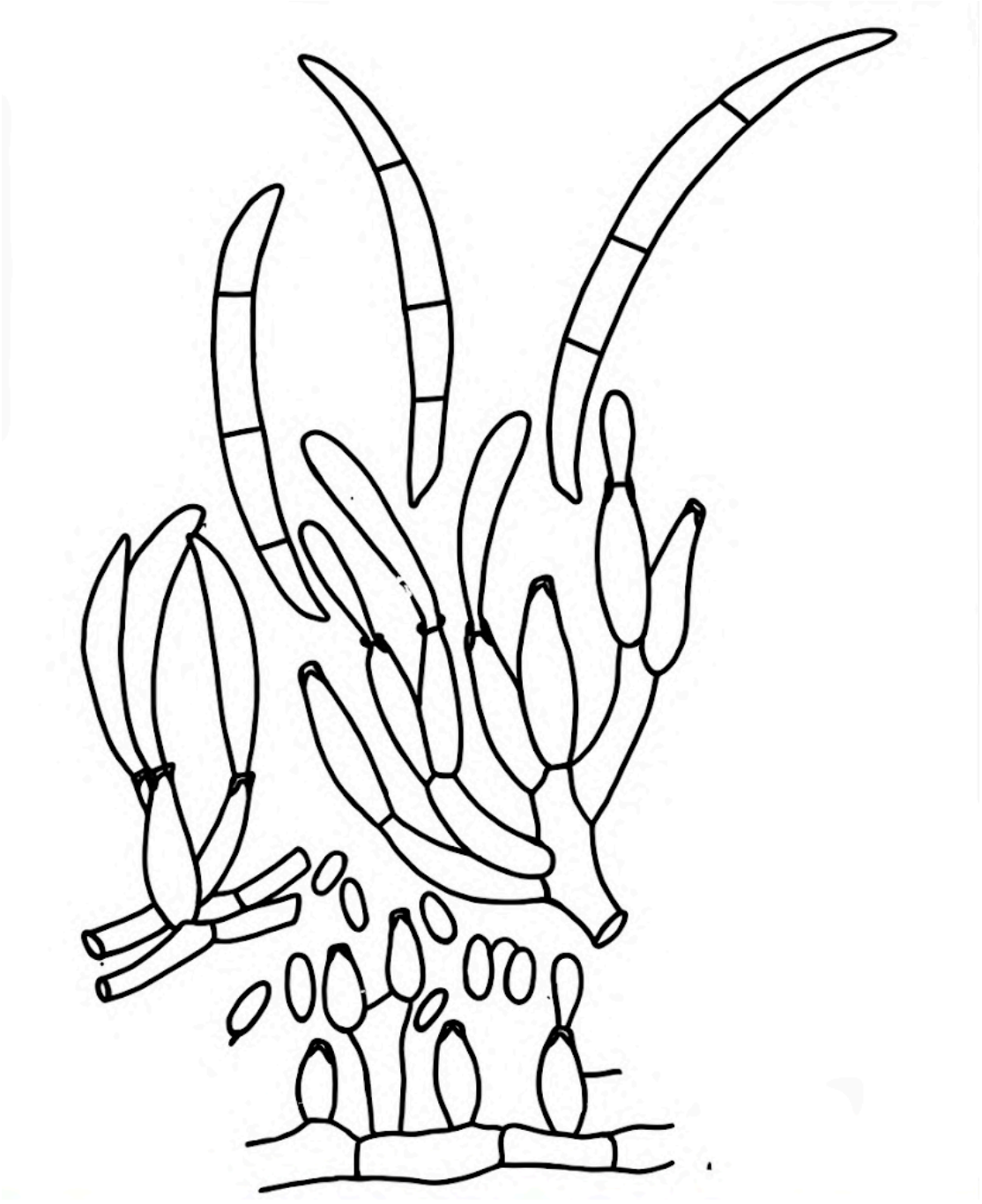
Карактеришу га септиране, тамне хифе, конидиофори и произведени ланци смеђих, овалних, конидија глатких зидова (облика сочива). Ове структуре су често организоване, и могу да се идентификују због присуства карактеристичних група (слика 5.2.5.1.).



Слика 5.2.5.1. Морфолошке карактеристике рода *Cladosporium spp.* (преузето из [216]).

5.2.6. Fusarium spp.

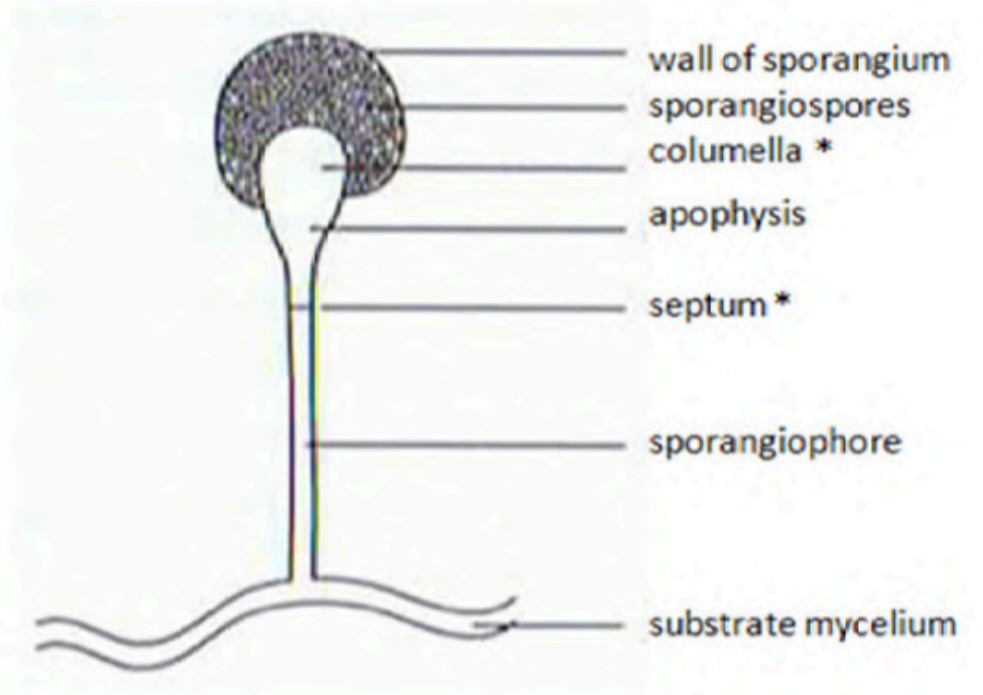
Род *Fusarium* одликују септиране хифе и веома карактеристичне макроконидије, које су у облику српа, полумесеца или банане. Могу бити присутне и микроконидије које се јављају у групама (слика 5.2.6.1.).



Слика 5.2.6.1. Морфолошке карактеристике рода *Fusarium spp.* (преузето из [217]).

5.2.7. Mucorales група

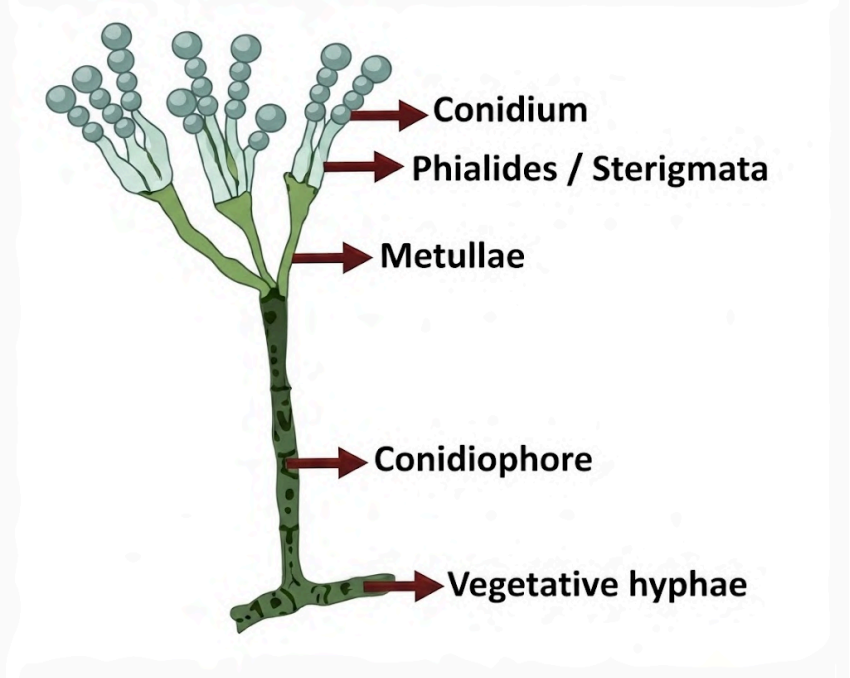
Група *Mucorales* укључује родове као што су *Mucor*, *Rhizopus* и *Absidia*. Групу карактеришу несептиране хифе, на којима се може уочити спорангиофор, специјална хифа која се завршава колумелом (купастом мембраном). Могу бити присутни и розоиди код неких врста, који подсећају на коренчиће, који су такође специјални тип хифа и настају на хоризонталним хифама које повезују ризоиде и спорангиофоре (слика 5.2.7.1.).



Слика 5.2.7.1. Морфолошке карактеристике групе *Mucorales* (преузето из [218]).

5.2.8. Penicillium spp.

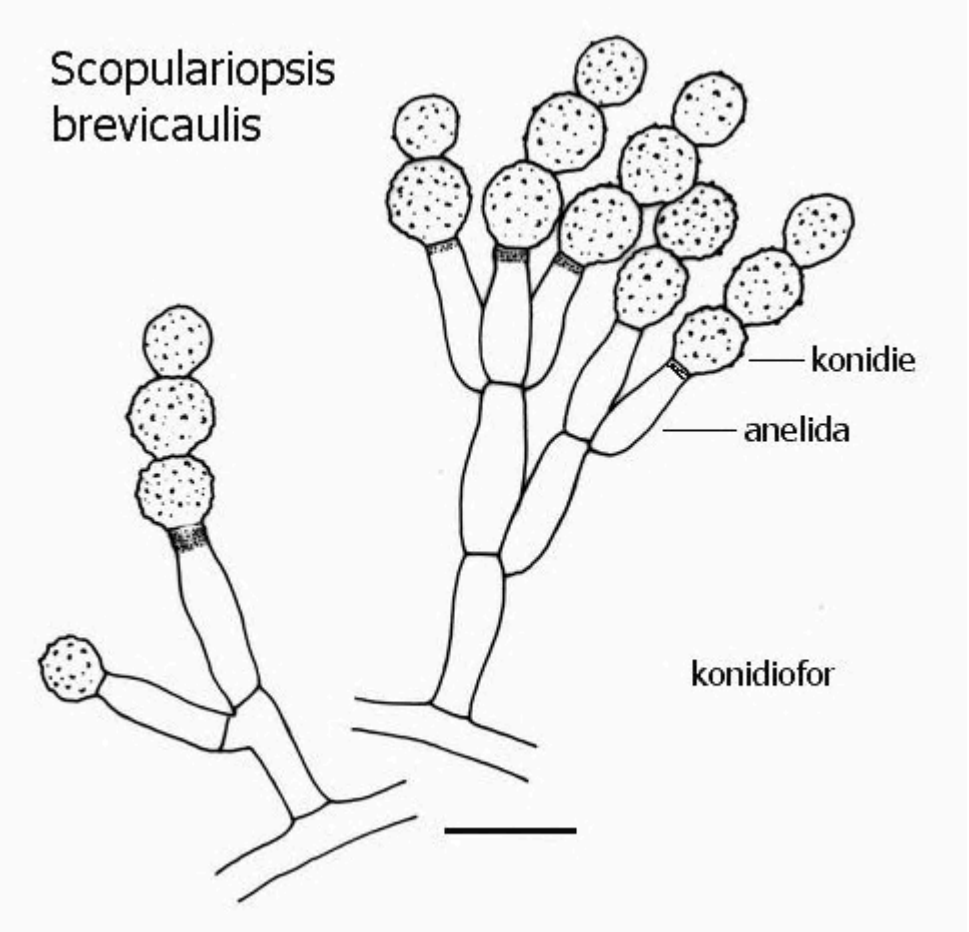
Род *Penicillium* карактерише образовање хијалиних (светлих) септираних хифа и специјализованих разгранатих конидиофора (дихотомно гранање), затим разгранатих метула на чијим крајевима се формирају везикуле одакле настају један или два реда фијалида (конидиогене ћелије-оне које омогућавају формирање конидија, дају структуру која подсећа на метлицу, четкицу). На фијалидама се формирају ланци фијалоконидија (слика 5.2.8.1.).



Слика 5.2.8.1. Морфолошке карактеристике рода *Penicillium spp.* (преузето из [219]).

5.2.9. Scopulariopsis spp.

Овај род карактерише образовање хијалиних (светлих) септираних хифа и краћих конидиофора на којима се формирају цилиндричне ћелије које носе анелоконидије (сличне структуре фијалоконидијама) дебелих, набораних зидова при чему се могу на њиховом доњем делу уочити заравњења (као одсечени делови конидија) (слика 5.2.9.1.).



Слика 5.2.9.1. Морфолошке карактеристике рода *Scopulariopsis spp.* (преузето из [220]).

Микроскопске морфолошке разлике, присутне између ових родова, представљају основу њихове класификације, али због сличности у структурама, а нарочито када су изолати сложени или преклапајући, њихова идентификација може бити изузетно захтевна, па некад чак и субјективна [18]. Из тог разлога, примена аутоматизованих метода заснованих на дубоком учењу представља значајан корак ка унапређењу дијагностичких процедура, и може бити значајна помоћ рачунарским системима у многим миколошким лабораторијама.

5.4. Формирање скупа за детекцију релевантних сегмената

С обзиром на претходнопоменуте карактеристике прикупљеног скупа података, било је неопходно спровести неколико различитих корака како бисмо добили скуп података погодан за обучавање модела неуронских мрежа. Квалитет улазних података и ажурни подаци тренинга играју значајну улогу у системима

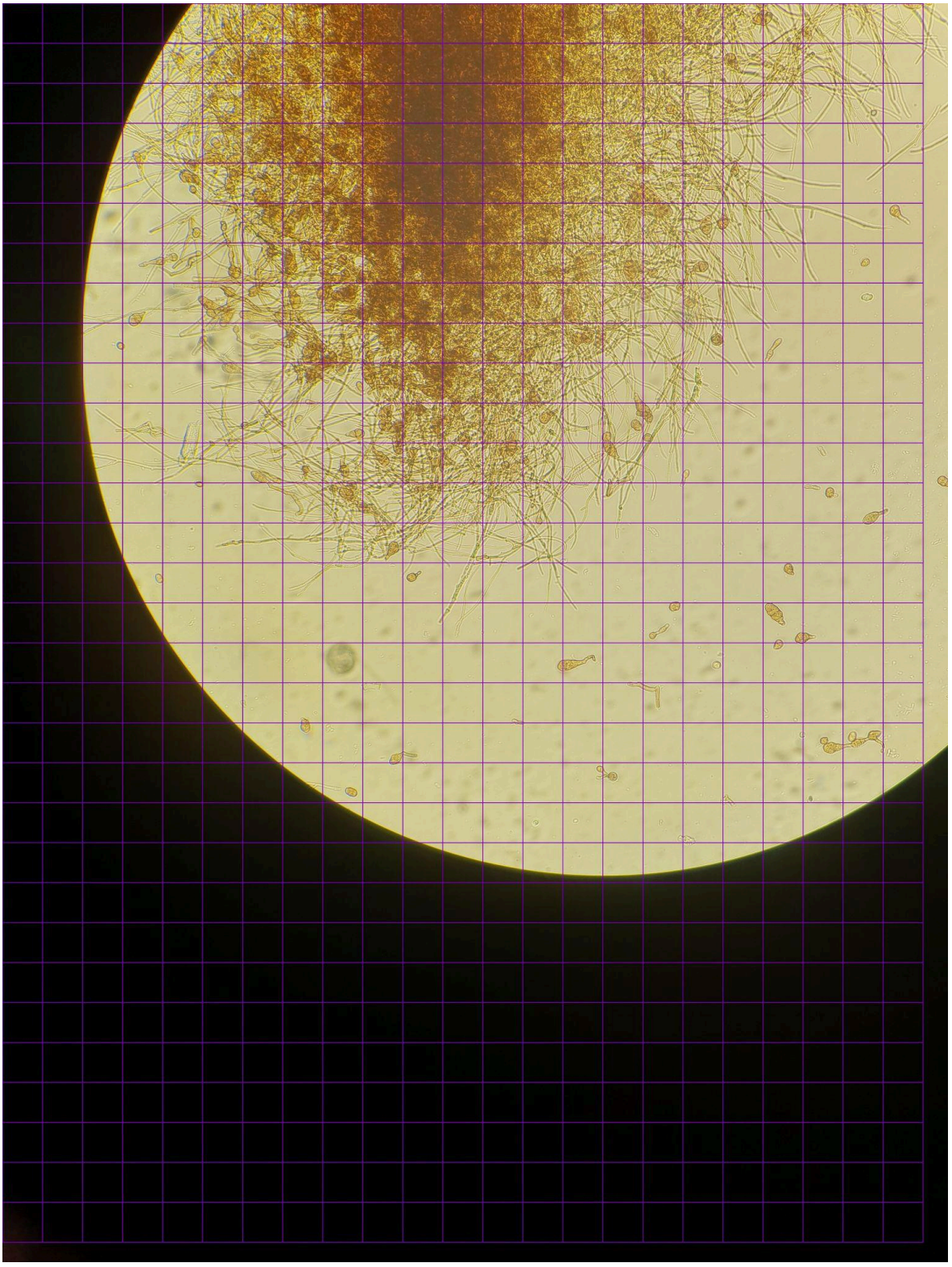
машинског учења, јер директно утичу на способност модела да прецизно учи релевантне обрасце и оствари задовољавајућу генерализацију [137].

Како би се решио први проблем при припреми података за тренинг, било је неопходно добити слике мање резолуције од иницијалне. На овај начин постиже се локална анализа региона који садрже морфолошке карактеристике од значаја за класификацију. Поред тога што се тиме смањује рачунарска сложеност овог задатка, постиже се и боља локална анализа и уочавање ситнијих детаља на улазним сликама [210].

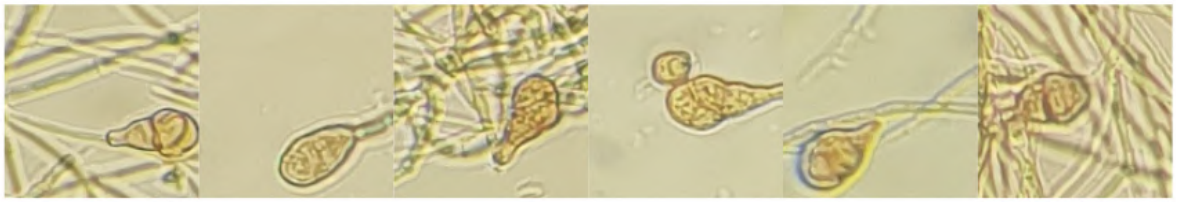
Након сечења слика високе резолуције на мање делове погодне за тренинг (слика 5.4.1.), добијен је велики број узорака (и око хиљаду по једној почетној слици). Међутим, значајан број ових малих узорака није садржао релевантне информације нити кључне делове шаблона самих ћелија плесни [21]. Већина сегмената је обухватала празне делове слајда, артефакте или је у потпуности припадала позадини препарата, па са њих модел не би могао исправно да учи. Овај проблем је веома чест при анализи микроскопских слика, где дијагностички релевантне информације (слика 5.4.2.) заузимају само релативно мали део целог препарата и укупне површине снимка [221]. Учење над таквим нерелевантним примерима директно би угрозило тачност целог система, јер би главни модел усвајао погрешне визуелне обрасце [222].

Ручно селектовање валидних узорака представља изузетно мукотрпан и дуготрајан посао. Будући да се од само једне слике високе резолуције генерише и око хиљаду мањих узорака, ручни преглед би захтевао да се сваки појединачни сегмент анализира у сарадњи са стручњаком. Овај процес би морао да се понавља при сваком приспећу нових резултата и материјала из лабораторије, што би енормно продужило време припреме и обучавања модела. Из тог разлога, логичан след околности био је развој механизма за потпуну аутоматизацију овог дела посла.

.



Слика 5.4.1. Приказ улазне слике велике резолуције, подељене на мање сегменте.



Слика 5.4.2. Примери сегмената који садрже морфолошки релевантне информације.

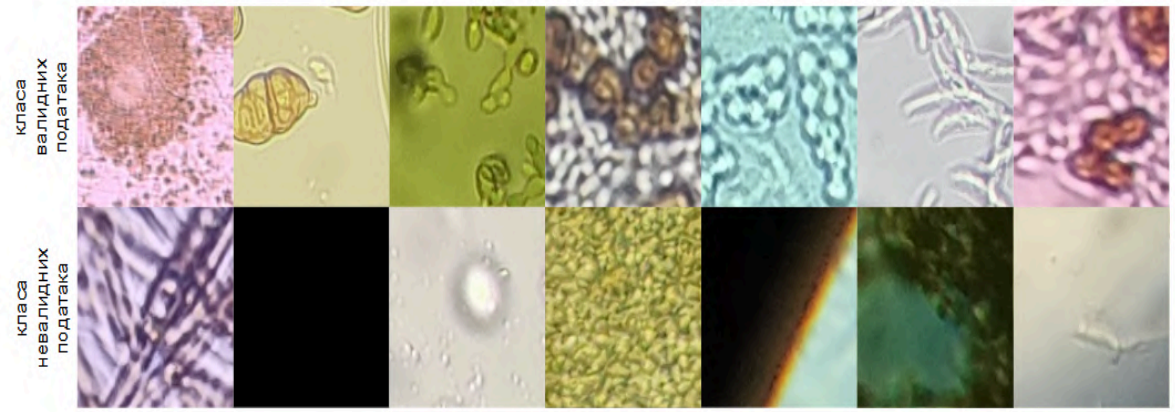
Након сегментације, приступа се процесу ручне анотације добијених делова слика (сегмената). За сваки појединачни сегмент се недвосмислено утврђује присуство морфолошких карактеристика субјеката истраживања. Анотација се врши у оквиру десет дистинктних класа:

1. **Класа невалидних података (позидина/ништа):** Обухвата делове слика на којима се налази искључиво позадина слајдова, празни простори, мрље или нечистоће које не садрже никакве дијагностички важне морфолошке карактеристике.
2. **Класе плесни (9 класа):** Обухватају преосталих девет класа, где свака појединачно одговара одређеној специфичној врсти или роду плесни које су предмет класификације.

У зависности од постављених циљева и архитектуре мреже, овако припремљен и анотиран скуп података отвара могућност за имплементацију два различита методолошка приступа класификацији у каснијим фазама развоја модела неуронских мрежа:

- **Директна мултикласна класификација:** Модел се може обучавати да директно препознаје и разврстава узорке у једну од 10 претходно дефинисаних класа (класа позадине и 9 класа гљива).
- **Двостепена (хијерархијска) класификација:** Овај приступ подразумева најпре бинарну селекцију на нивоу „валидан/ невалидан сегмент”, где се први модел фокусира искључиво на елиминацију позадине и издвајање валидних сегмената. Након што се у првом степену изолују валидни подаци, они се у другом степену прослеђују напредном моделу који врши фину класификацију унутар преосталих 9 класа гљива.

У сарадњи са стручњацима, оба скупа узорака су претходно детаљно валидирана како би се осигурало да модел неће узети у обзир делове слика који не приказују потпун и јасан дијагностички образац [223]. Слика 5.4.1. приказује илустрацију оформљеног скупа за подучавање модела за селекцију, где се у класи валидних података виде примери који садрже релеватне морфолошке податке плесни, док се у класи невалидних података налазе примери позадине, ивице, празни делови или делови са премало информација, као и примери где је густина хифа толико велика да је немогуће са сигурношћу разазнати род плесни. Табела 5.4.1. приказује расподелу слика добијених након анотирања слика након улазног сецирања..



Слика 5.4.1. Илустрација оформљеног скупа података за обуку модела за селекцију.

Табела 5.4.1. Структура скупа података након анотирања на валидне и невалидне податке.

Број класа	Број узорака у класи “невалидни сегменти”	Број слика у класи “9 родова плесни”
2	9000	8138

5.5. Формирање скупа за идентификацију рода плесни

Након успешног дефинисања процеса издвајања релевантних региона, квалитет узорака девет родова плесни је и даље представљао изазов. Некада се у току сечења високе резолуције дешава да се одређене структуре плесни на препарату пресеку на више слика, што опет води у нерелевантне податке за обучавање, јер на

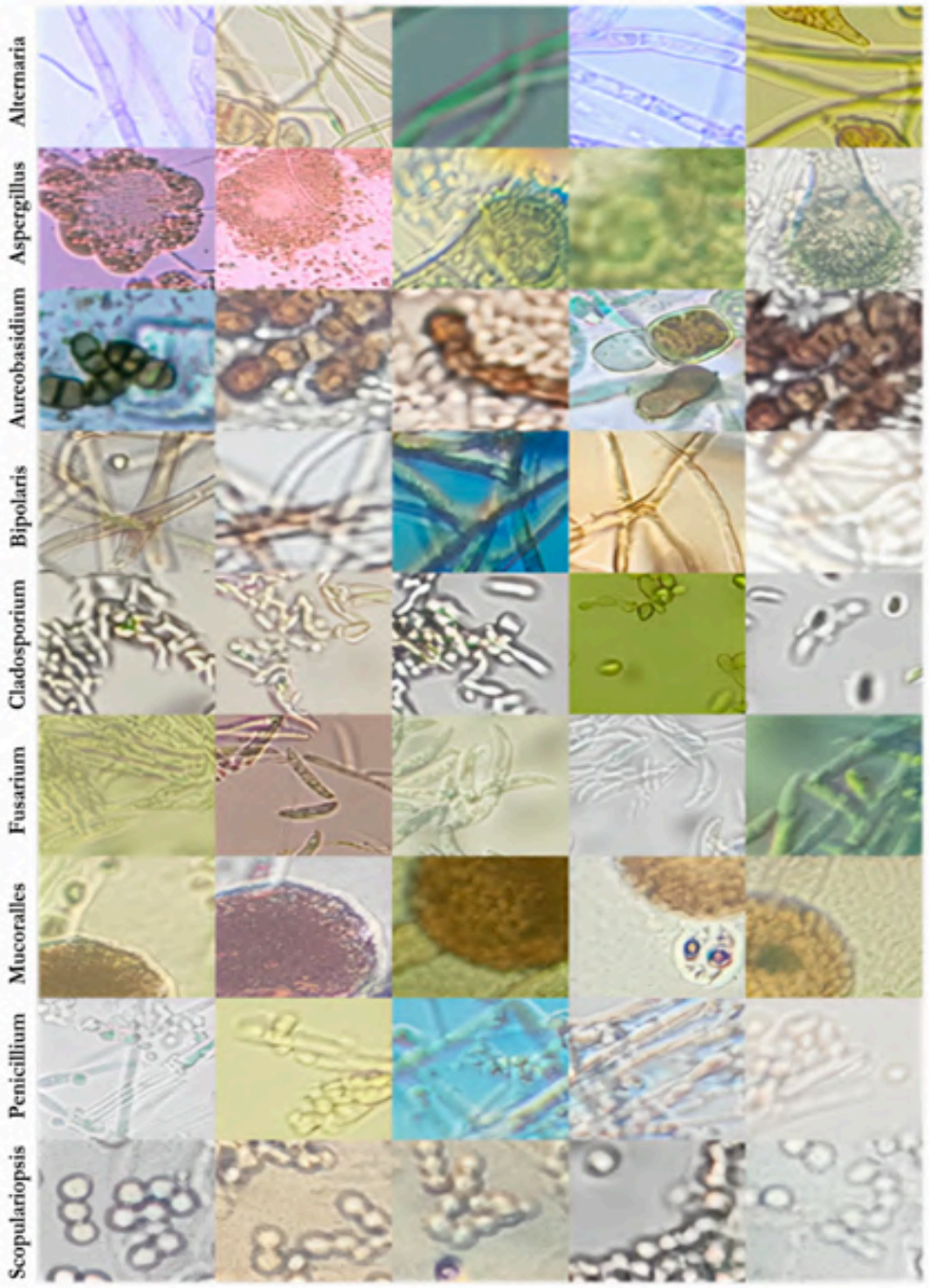
том конкретном сегментисаном делу није присутан валидан и комплетан морфолошки образац. Због тога је, пре самог тренинга главног класификационог модела, укључена и ригорозна експертска валидација скупа, па се са сигурношћу може рећи да је коначни скуп података садржао само сегменте са јасним и дијагностички релевантним морфолошким карактеристикама [209].

Након одстањивања свих неревалнтних слика уз помоћ стручњака, за тренирање главног модела остало је укупно 8138 слика мале резолуције погодних за тренинг модела. У пракси, око 80% слика из скупа података користи се за тренинг модела, а 20% за валидацију током тренинга, па је од ових слика 6520 коришћено за тренинг, а 1618 слика стављено у валидациони скуп (Табела 5.5.1.).

Табела 5.5.1. Структура скупа података за обуку модела.

Број родова	Број иницијалних узорака	Број узорака по класи (роду)	Број узорака након припреме	Слике коришћене за тренинг скуп	Слике коришћене за валидациони скуп
9	951	100-150	8138	6520	1618

Овако припремљен скуп података (слика 5.5.1) је основа за даљи развој модела, где је поузданост релевантних података на високом нивоу, и обезбеђено је да модел учи искључиво на карактеристикама које ће му помоћи да уочи и научи релевантне обрасце над препаратима и са успешношћу класификује родове плесни.



Слика 5.5.1. Илустрација оформљеног скупа података за обуку модела за детерминацију.

6. Предложени метод за детерминацију родова гљива

У овом поглављу представљен је предложени метод за аутоматску детерминацију родова плесни применом метода дубоког учења и рачунарског вида. Основни циљ предложеног решења јесте развој поузданог и робусног система који омогућава аутоматску анализу микроскопских слика високе резолуције, издвајање морфолошки релевантних делова препарата и њихову класификацију у одговарајуће родове плесни.

За разлику од класичних приступа који користе један класификациони модел над свим сегментима добијеним након поделе микроскопске слике, у оквиру овог истраживања развијена је архитектура система заснована на двостепеном приступу. Предложени приступ заснива се на раздвајању процеса припреме података и процеса класификације, чиме се омогућава да свака фаза буде оптимизована за свој специфичан задатак. У првој фази врши се издвајање релевантних сегмената који садрже морфолошке структуре значајне за идентификацију рода, док се у другој фази над тако припремљеним подацима врши класификација применом конволуционе неуронске мреже.

Раздвајање ових функција показало се као значајно са аспекта тачности система, јер се главни класификациони модел обучава искључиво над сегментима који садрже дијагностички значајне информације. На тај начин смањује се утицај позадине, артефаката, празних делова препарата и других нерелевантних образаца који могу негативно утицати на процес учења.

Поред архитектуре система, у овом поглављу описани су поступци припреме података, избор архитектура неуронских мрежа, примена преноса знања (енгл. *transfer learning*), поступак динамичке аугментације током обучавања, избор хиперпараметара, као и метод доношења коначне одлуке применом принципа

већинског гласања. Посебна пажња посвећена је образложењу избора сваке компоненте предложеног система, као и њеној улози у укупној архитектури решења.

6.1. Методолошки оквир предложеног система

Предложени систем заснива се на вишестепеном процесу анализе микроскопских слика који обједињује методе дигиталне обраде слика, дубоког учења и аутоматске класификације. За разлику од приступа код којих се целокупан процес препушта једном моделу, предложена архитектура раздваја процес издвајања релевантних узорака од процеса класификације, чиме се постиже већа поузданост и могућност генерализације модела.

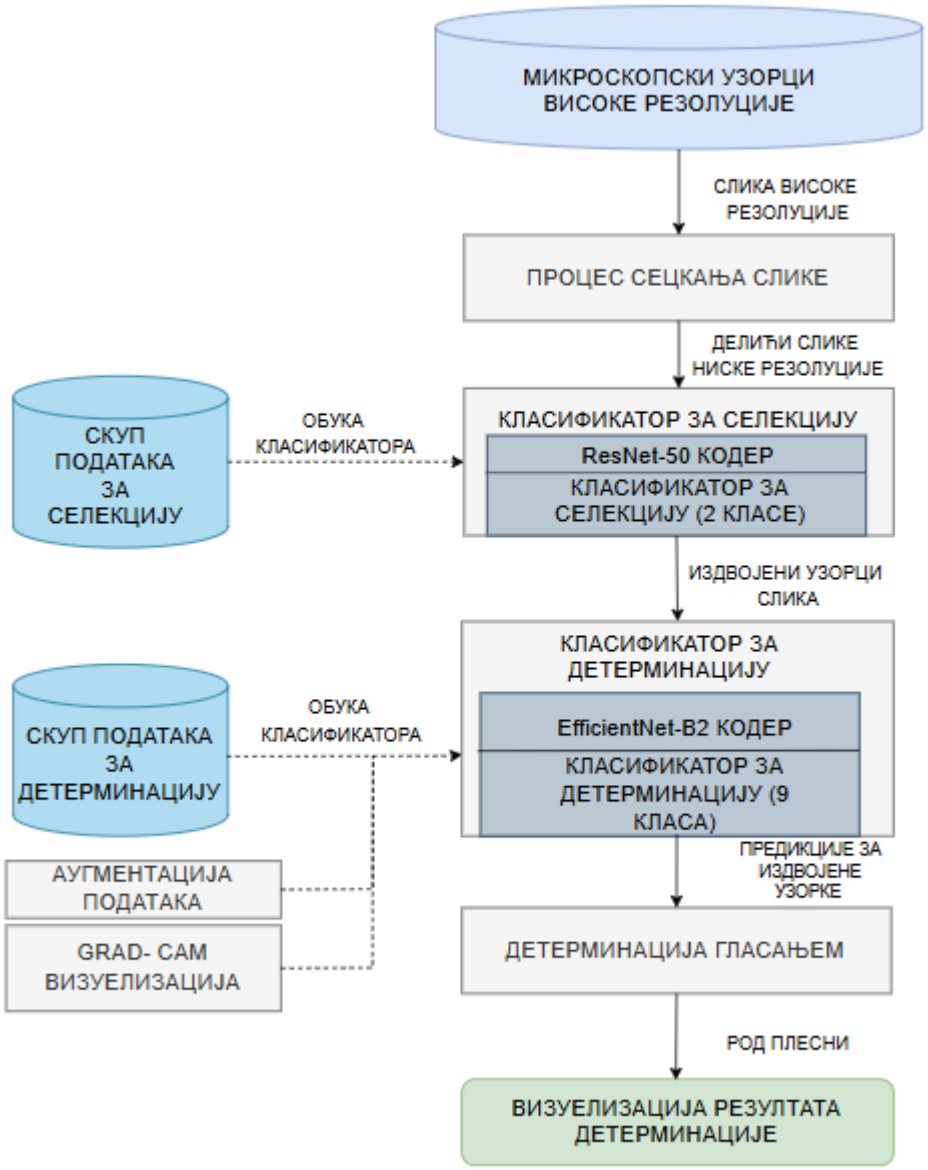
Методолошки оквир предложеног система приказан је на слици 6.1.1. Архитектура се састоји од више међусобно повезаних корака који се извршавају секвенцијално, почев од улазне микроскопске слике високе резолуције, па све до доношења коначне класификационе одлуке.

Процес започиње учитавањем микроскопске слике високе резолуције добијене директно из лабораторије. Због велике резолуције улазних слика и ограничења дубоких неуронских мрежа у погледу величине улазних података, свака слика се најпре дели на већи број мањих сегмената фиксне величине. Овај корак омогућава да сваки сегмент постане засебан кандидат за даљу анализу.

Након сегментације, сваки добијени сегмент пролази кроз класификатор за селекцију, чији је задатак да аутоматски процени да ли сегмент садржи морфолошке структуре релевантне за дијагностику. Сегменти који представљају позадину препарата, празне површине или области које не садрже довољно информација одбацују се из даље анализе. На овај начин главни класификациони модел обучава се искључиво над сегментима који садрже дијагностички релевантне карактеристике.

Током фазе обучавања над тренинг скупом примењује се динамичка аугментација података. За разлику од приступа код којих се проширени скуп података генерише пре почетка обучавања, у предложеном систему трансформације се примењују у реалном времену током сваке епохе. На тај начин модел се приликом

обучавања сусреће са различитим варијацијама истих микроскопских слика, што доприноси повећању способности генерализације и смањењу ризика од претренираности.



Слика 6.1.1. Процес детерминације рода плесни из микроскопских слика

Након припреме података, сегменти се прослеђују класификатору за детерминацију, чији је задатак да за сваки сегмент одреди вероватноћу припадности једном од посматраних родова плесни. Као резултат рада модела добија се вектор

вероватноћа за сваку класу, при чему сваки сегмент независно доприноси коначној одлуци система.

С обзиром на то да једна микроскопска слика након сецкања садржи велики број валидних сегмената, последњи корак предложеног метода подразумева интеграцију свих појединачних предикција. У ту сврху примењено је одлучивање применом принципа већинског гласања (енгл. *majority voting*), при чему се коначна класификација одређује као она класа која је добила највећи број појединачних предикција над свим анализираним сегментима. На овај начин коначна одлука не зависи од једног сегмента, већ представља резултат анализе целокупне микроскопске слике, што значајно повећава стабилност и поузданост система.

Овако дефинисан методолошки оквир представља основу целокупног предложеног решења. У наставку поглавља детаљно су описане све његове компоненте, почев од поступка селекције релевантних сегмената, преко избора архитектура неуронских мрежа и процеса обучавања, до механизма доношења коначне одлуке.

6.2. Метод за селекцију релевантних делова микроскопских слика

Први корак предложеног система представља аутоматска селекција релевантних сегмената микроскопских слика. Основни циљ ове фазе јесте издвајање искључиво оних делова препарата који садрже морфолошке карактеристике значајне за идентификацију рода плесни, док се сегменти који не садрже довољно информација елиминишу пре процеса обучавања главног класификационог модела.

Потреба за овом фазом проистиче из начина формирања скупа података. Полазни материјал чине микроскопске слике високе резолуције које је, због ограничења величине улазних података код конволуционих неуронских мрежа, неопходно поделити на већи број мањих сегмената фиксне величине. Међутим, велики број тако добијених сегмената не садржи морфолошке структуре од значаја за дијагностику. Укључивање оваквих сегмената у процес обучавања негативно би утицало на способност генерализације модела. Уместо да учи карактеристичне морфолошке обрасце, модел би кренуо да усваја информације које нису повезане са

самим родовима плесни, што доводи до смањења тачности класификације и повећава ризик од претренираности [137, 222].

Ручна селекција релевантних сегмената није практично решење. Једна микроскопска слика високе резолуције може бити подељена на хиљаду мањих сегмената, при чему је сваки потребно појединачно прегледати и валидирати у сарадњи са микробиологом. Овакав поступак одузима доста времена, а мора се поновити приликом сваког проширења скупа података новим лабораторијским снимцима. Због тога је аутоматизација процеса селекције представљала један од кључних циљева овог истраживања.

Током развоја предложеног система разматрано је више различитих приступа решавању овог проблема. Најпре је анализирана могућност да се сви нерелевантни сегменти обједине у једну додатну класу током обучавања главног класификационог модела. На тај начин би модел, поред родова плесни, укључивао и класу која би представљала позадину и сегменте без дијагностички значајних структура.

Експериментални резултати показали су да овакав приступ није погодан за посматрани проблем. Број нерелевантних сегмената био је вишеструко већи у односу на број валидних узорака, што је довело до изражене неравнотеже класа. Поред тога, сама класа нерелевантних сегмената показала се веома хетерогеном, јер је обухватала велики број различитих визуелних образаца, укључујући празне регионе, делове позадине, артефакте, мрље и друге структуре које нису повезане са морфологијом плесни, па је последица овакве расподеле била је смањена способност модела да научи репрезентативне карактеристике појединачних родова.

На основу добијених резултата усвојен је другачији приступ, који подразумева издвајање процеса селекције у засебну фазу система. Уместо да се проблем решава у оквиру главног класификационог модела, развијен је независан модел чији је једини задатак процена релевантности сваког сегмента. На тај начин процес припреме података постаје независан од процеса класификације, што омогућава оптимизацију обе фазе појединачно.

Предложени “селектор” модел обучаван је као бинарни класификатор који сваки сегмент сврстава у једну од две категорије: сегменте који садрже релеватне морфолошке карактеристике (валидне узорке) и сегменте који не садрже релеватне

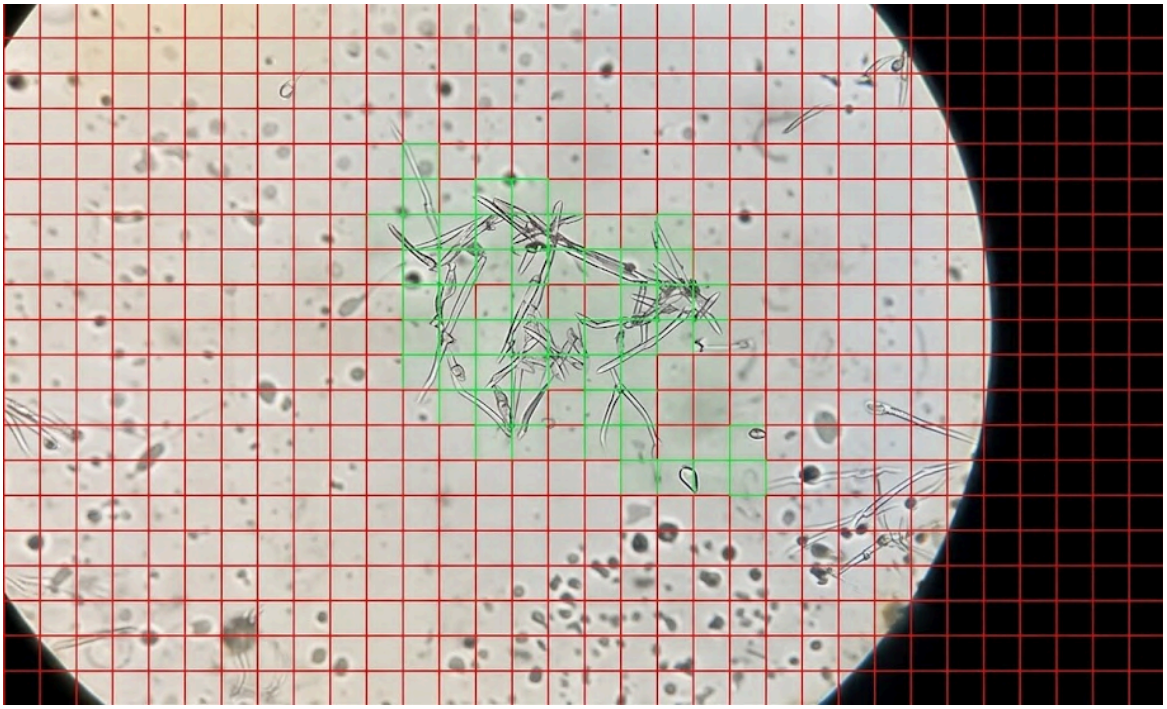
структуре и треба их искључити из даљег процеса класификације (невалидне узорке). За формирање скупа за обучавање овог модела извршена је ручна валидација узорака у сарадњи са стручњацима из области микробиологије. На тај начин обезбеђено је да класа валидних узорака садржи искључиво сегменте који приказују јасне и комплетне морфолошке структуре, док класа невалидних узорака обухвата сегменте који нису погодни за дијагностику.

Након обучавања, модел је евалуиран над издвојеним тестним скупом који није коришћен током процеса учења. Постигнута тачност од приближно 98% (о чему ће бити више речи у наредном поглављу) показује да предложени приступ успешно разликује сегменте који садрже релевантне морфолошке информације од сегмената који не доприносе процесу класификације [224].

Поред елиминације празних региона и позадине препарата, модел успешно препознаје и сегменте који садрже прекомерно преклапање структура, неодговарајућу густину ћелија или друге визуелне обрасце који могу довести до погрешног закључивања "детерминатор" модела. На тај начин значајно се побољшава квалитет скупа података који се користи за обучавање другог степена предложеног система.

Пример рада предложеног модела приказан је на слици 6.2.1. Зеленом бојом означени су сегменти које је модел препознао као релевантне и проследио главном класификационом моделу, док су црвеном бојом означени сегменти који су одбачени као нерелевантни.

Увођење посебног модела за селекцију релевантних сегмената представља један од кључних доприноса предложеног система. Поред повећања тачности главног класификационог модела, овакав приступ значајно смањује потребу за ручном припремом података и омогућава једноставније проширивање система новим лабораторијским снимцима. Независност ове компоненте омогућава њену примену и у другим задацима микроскопске анализе, где је потребно аутоматски издвојити информативне регионе пре примене алгоритама дубоког учења.



Слика 6.2.1. Пример рада улазног класификационог модела, где су црвеном бојом обележени одбачени сегменти, а зеленом прихваћени сегменти који садрже релевантне информације.

6.3. Архитектуре неуронских мрежа и избор модела

Један од најважнијих корака приликом развоја система заснованих на дубоком учењу представља избор одговарајуће архитектуре неуронске мреже. Иако савремена литература нуди велики број различитих архитектура конволуционих неуронских мрежа, не постоји универзално решење које даје најбоље резултате за све проблеме класификације слика. Из тог разлога, избор архитектуре у оквиру овог истраживања није био унапред дефинисан, већ је заснован на експерименталној евалуацији више различитих модела.

Поред чињенице да предложени систем решава сложен проблем класификације микроскопских слика, потребно је нагласити да се он састоји од два функционално различита модела. Први модел има задатак да аутоматски препозна релевантне сегменте микроскопске слике (модел “селектор”), док други модел врши класификацију издвојених сегмената у одговарајуће родове плесни (модел “детерминатор”). Због различите намене ова два модела није било оправдано претпоставити да ће иста архитектура бити оптимална за оба задатка.

Из тог разлога, архитектуре су анализиране независно за сваки степен предложеног система. За оба модела тестирано је више савремених архитектура конволуционих неуронских мрежа, при чему су критеријуми избора обухватали постигнуту тачност, стабилност обучавања, способност генерализације, брзину конвергенције и захтеве у погледу рачунарских ресурса. Поред коначне тачности, анализирано је и понашање модела током обучавања, укључујући отпорност на претренираност и стабилност валидационих метрика.

Резултати експерименталне евалуације показали су да различити задаци у оквиру предложеног система захтевају различите архитектуре. За модел намењен селекцији релевантних сегмената најбоље резултате постигла је архитектура ResNet50, док је за главни класификациони модел највећу тачност и најбољу равнотежу између перформанси и сложености остварила архитектура EfficientNet-B2.

6.3.1. Избор архитектуре “селектор” модела

Модел за селекцију релевантних сегмената представља бинарни класификатор чији је задатак да процени да ли анализирани сегмент садржи довољно информација за даљу дијагностичку анализу. Иако је овај задатак једноставнији од коначне класификације родова плесни, захтева способност поузданог препознавања различитих морфолошких образаца, као и отпорност на варијације настале услед различитих услова снимања.

У оквиру експерименталне евалуације анализирано је више архитектура конволуционих неуронских мрежа. Посебна пажња посвећена је архитектурама које су у претходним истраживањима показале добре резултате у задацима медицинске класификације слика. Након упоређивања постигнутих резултата, као најуспешније решење издвојила се архитектура ResNet50.

ResNet50 представља дубоку конволуциону неуронску мрежу засновану на концепту резидуалног учења. Увођењем резидуалних веза омогућено је ефикасно обучавање дубоких мрежа без појаве проблема нестајања градијента, што представља један од најзначајнијих доприноса ове архитектуре. Захваљујући томе, модел успешно учи сложене просторне карактеристике уз стабилан процес оптимизације.

Током експерименталне евалуације ResNet50 је показао највећу тачност приликом раздвајања релевантних и нерелевантних сегмената, као и најстабилније понашање током обучавања. Посебно добре резултате остварио је код сегмената који садрже делимично видљиве морфолошке структуре или сложене позадинске обрасце, код којих су остале тестиране архитектуре чешће правиле грешке.

Поред високе тачности, предност ResNet50 архитектуре огледа се и у доброј способности генерализације. Приликом тестирања на сликама које нису биле укључене у процес обучавања модел је задржао стабилне перформансе, што је било од посебног значаја, имајући у виду да се у практичној примени могу очекивати различити услови снимања, различите лабораторије и различита микроскопска опрема.

На основу спроведене експерименталне анализе ResNet50 је усвојен као коначна архитектура модела за селекцију релевантних сегмената предложеног система.

6.3.2. Избор архитектуре “детерминатор” модела

За разлику од модела за селекцију сегмената, главни класификациони модел решава значајно сложенији проблем. Његов задатак није само препознавање присуства морфолошких структура, већ и разликовање девет различитих родова плесни, чије су морфолошке карактеристике често веома сличне. Из тог разлога анализиране су архитектуре које су у литератури препознате као погодне за класификацију медицинских слика, при чему је посебна пажња посвећена односу између тачности, броја параметара и рачунарске ефикасности.

Експериментални резултати показали су да архитектура EfficientNet-B2 обезбеђује најбољу равнотежу између тачности класификације, брзине обучавања и способности генерализације. У односу на остале анализиране архитектуре, овај модел је постигао најбоље резултате на валидационом и тестном скупу, уз стабилно понашање током читавог процеса обучавања.

Основна предност EfficientNet-B2 архитектуре лежи у примени принципа сложеног (енгл. *compound*) скалирања, којим се истовремено оптимизују дубина мреже, њена ширина и резолуција улазних слика. Оваквим приступом постиже се

боља искоришћеност расположивих параметара, уз мање повећање рачунарске сложености у односу на класичне CNN архитектуре.

Због наведених карактеристика EfficientNet-B2 је изабран као основа "детерминатор" модела предложеног система и коришћен је у свим даљим експериментима описаним у овој дисертацији.

6.4. Обучавање модела

Након дефинисања архитектуре предложеног система и избора одговарајућих архитектура неуронских мрежа, следећи корак представља процес обучавања оба модела. Циљ процеса обучавања је одређивање оптималних вредности параметара неуронских мрежа које омогућавају поуздану генерализацију на новим, претходно невиђеним микроскопским сликама.

Успешност процеса обучавања не зависи искључиво од избора архитектуре, већ и од начина припреме података, избора хиперпараметара, примене техника за спречавање претренираности и континуираног праћења перформанси током сваке епохе. Из тог разлога, у оквиру овог истраживања посебна пажња посвећена је сваком од ових корака.

6.4.1. Припрема скупа података

Пре почетка обучавања формиран је скуп података погодан за процес обуке неуронских мрежа. Након сегментације микроскопских слика и аутоматске селекције релевантних сегмената, комплетан скуп је подељен на тренинг и валидациони скуп у односу 80% према 20%.

Оваква подела представља стандардну праксу у области машинског учења, јер омогућава да се модел обучава над већином расположивих података, док се његова способност генерализације истовремено процењује на независном валидационом скупу који није директно укључен у процес ажурирања параметара модела. На овај начин могуће је благовремено уочити појаву претренираности и проценити стварне перформансе модела током процеса обучавања.

Пре почетка обучавања све улазне слике нормализоване су и прилагођене димензијама које захтевају одабране архитектуре неуронских мрежа. Тако

припремљени подаци представљају основу за примену поступка динамичке аугментације.

6.4.2. Аугментација података

Један од најважнијих изазова приликом примене дубоког учења у медицинској анализи слика јесте ограничена количина расположивих података. За разлику од класичних скупова слика који садрже милионе примера, медицински скупови најчешће обухватају релативно мали број пажљиво означених случајева. У таквим условима повећава се ризик да модел научи специфичности тренинг скупа уместо општих морфолошких карактеристика, што доводи до појаве претренираности [30].

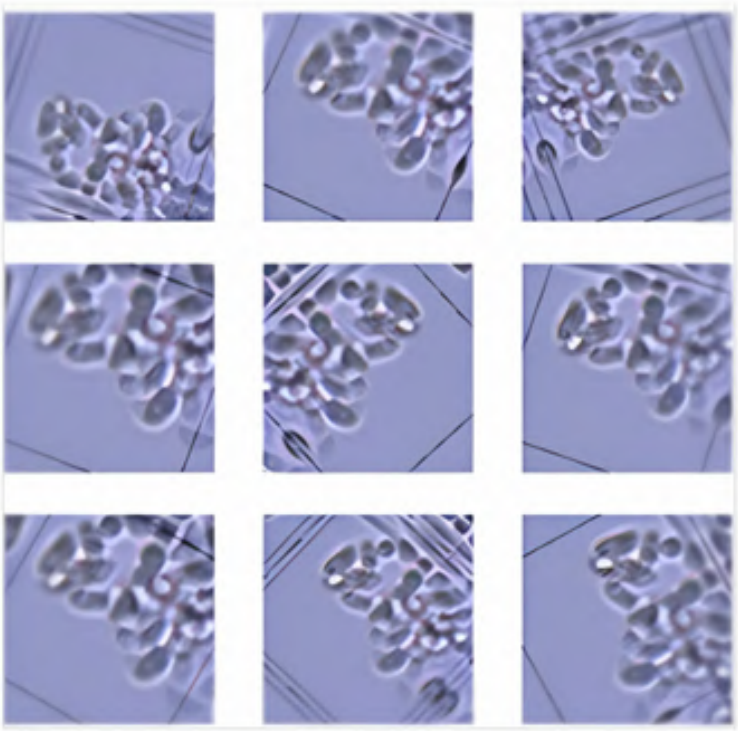
Из тог разлога, током обучавања примењена је техника аугментације података [225,226]. За разлику од приступа код којих се проширени скуп података генерише пре почетка обучавања, у предложеном систему аугментација је реализована динамички, током самог процеса обучавања. То значи да се трансформације не чувају као нове слике, већ се генеришу у реалном времену приликом формирања сваког тренинг пакета (енгл. *batch*) [227]. На овај начин модел током различитих епоха посматра различите варијације исте микроскопске слике, чиме се значајно повећава разноврсност улазних података без потребе за физичким проширивањем скупа.

Током обучавања примењиване су следеће трансформације:

- Насумична ротација слика у пуном опсегу од ±180°, јер микроскопски снимци немају фиксну оријентацију, нити се морфолошке карактеристике појављују са одређеном оријентацијом.
- Хоризонтално и вертикално пресликавање са вероватноћом од 50%, где не долази до промене морфологије, а омогућава се боља просторна генерализација.
- Насумичне транслације, до максималних ±10% како релеватни делови морфолошких структура не би изашли из оквира.
- Умерене промене осветљења, до максималних ±15% за симулацију реалне промене лабораторијског осветљења.

Наведене трансформације изабране су тако да не наруше морфолошке карактеристике плесни, већ да симулирају варијације које се могу јавити приликом микроскопског снимања. На тај начин модел постаје отпорнији на разлике које настају услед различите микроскопске опреме, положаја препарата, осветљења или начина припреме узорка [228].

Примена динамичке аугментације имала је двоструку улогу. Са једне стране повећана је разноврсност тренинг примера, док је са друге стране смањена вероватноћа да модел меморише појединачне слике из тренинг скупа. На тај начин побољшана је способност генерализације и повећана робусност модела приликом анализе нових микроскопских снимака. Пример различитих варијација једне улазне слике приказан је на слици 6.4.2.1.



Слика 6.4.2.1. Илустрација проширивања података на примеру једне слике

6.4.3. Имплементационо окружење

Имплементација селектор и детерминатор модела, као и процес њиховог обучавања и евалуације, реализовани су у програмском језику Python [199], који представља стандард за развој решења у областима машинског учења и рачунарског вида.

За развој, тренирање и каснију експлоатацију предложених дубоких неуронских мрежа коришћен је TensorFlow [36], један од најраспрострањенијих софтверских оквира отвореног кода за машинско учење, развијен од стране компаније Google. Сама архитектура модела дефинисана је и конструисана коришћењем библиотеке Keras [37]. Keras је дизајниран као програмски интерфејс високог нивоа (енгл. *high-level API*) који може функционисати независно и користити различите рачунарске платформе (енгл. *engines*) у позадини, при чему је у овом раду конфигурисан да користи TensorFlow као примарну подлогу.

Овакав приступ омогућио је апстракцију сложених математичких операција и брзо дефинисање слојева мреже на јасан и читљив начин. Кроз Keras API директно су интегрисани кључни сегменти оба модела, укључујући различите типове слојева (конволуциони слојеви, слојеви за сажимање и густо повезани слојеви), функције активације, функције губитка, као и подешавање оптимизационих алгоритама [37]. Поред тога, ово окружење је искоришћено за ефикасну интеграцију технике преноса знања (енгл. *transfer learning*). Софтверски оквир омогућава директно учитавање архитектура претходно обучених на великом јавном скупу података ImageNet, чиме је за оба развијена модела (селектор и детерминатор) обезбеђена квалитетна полазна основа у виду већ усвојених општих визуелних карактеристика (ивице, текстуре и облици) које су потом фино подешене над специфичним скупом микроскопских слика.

Захваљујући високонивоалним функционалностима Keras интерфејса, омогућено је брзо експериментисање са хиперпараметрима (величина група, број епоха) и лако праћење метрика перформанси током тренинга у реалном времену. Употреба оваквог имплементационог окружења омогућила је стабилну подлогу за успешно извођење и праћење тренинга селектора и детерминатора, преусмеравајући фокус на кључне аспекте развоја система, као што су припрема и аугментација скупа података, валидација, тестирање и интерпретација добијених резултата.

6.4.4. Подешавање хиперпараметара

Након припреме скупа података и дефинисања архитектуре модела, као и имплементационог окружења, следећи корак представљао је избор хиперпараметара који управљају процесом обучавања. За разлику од параметара неуронске мреже, који

се аутоматски оптимизују током учења, вредности хиперпараметара дефинишу се пре почетка обучавања и значајно утичу на брзину конвергенције, стабилност оптимизације и коначне перформансе модела.

Пошто су у предложеном систему коришћена два различита модела, иницијална подешавања су независно анализирана за сваки од њих. Ипак, због сличности процеса обучавања, коначне вредности већине хиперпараметара показале су се одговарајућим за оба модела.

Током обучавања подаци су организовани у мање групе (енгл. *batch*), које су секвенцијално прослеђиване моделу. Овакав приступ омогућава ефикасније коришћење расположивих меморијских ресурса графичког процесора, као и стабилнији процес оптимизације у односу на обучавање над целокупним скупом података.

Као функција губитка примењена је категоричка унакрсна ентропија (енгл. *categorical cross-entropy*), која представља стандардни избор за проблеме вишекласне класификације јер се узорци сврставају у предефинисане категорије. Конкретно, коришћена је њена варијанта позната као *Sparse Categorical Cross-Entropy*, која се примењује када су класе задате као цели бројеви. Док стандардна категоричка унакрсна ентропија очекује да ознаке буду у *one-hot* формату (на пример, код проблема са 9 класа то би био вектор од 9 елемената у ком само тачна класа има вредност 1, док су остале 0), избор *sparse* варијанте омогућио је директно коришћење нумеричких ознака класа без потребе за њиховом додатном трансформацијом.

За оптимизацију током учења модела коришћен је RMSprop алгоритам, који се адаптира и прилагођава брзину учења за сваки параметар појединачно. Овај алгоритам је често коришћен у комбинацији са CNN моделима, јер омогућава стабилну конвергенцију у условима великог броја параметара, као што је наш пример [193].

Поред избора оптимизатора, током експерименталне евалуације анализиран је утицај различитих вредности основних хиперпараметара, укључујући величину *batch*-а, број епоха и почетну брзину учења. Коначне вредности усвојене су на основу резултата добијених на валидационом скупу, са циљем постизања најбоље равнотеже између брзине обучавања и способности генерализације модела.

6.4.5. Праћење процеса обучавања и спречавање претренираности

Током процеса обучавања након сваке епохе вршена је евалуација модела на валидационом скупу. Праћење перформанси током читавог процеса омогућава благовремено уочавање појаве претренираности и избор модела који најбоље генерализује на новим подацима.

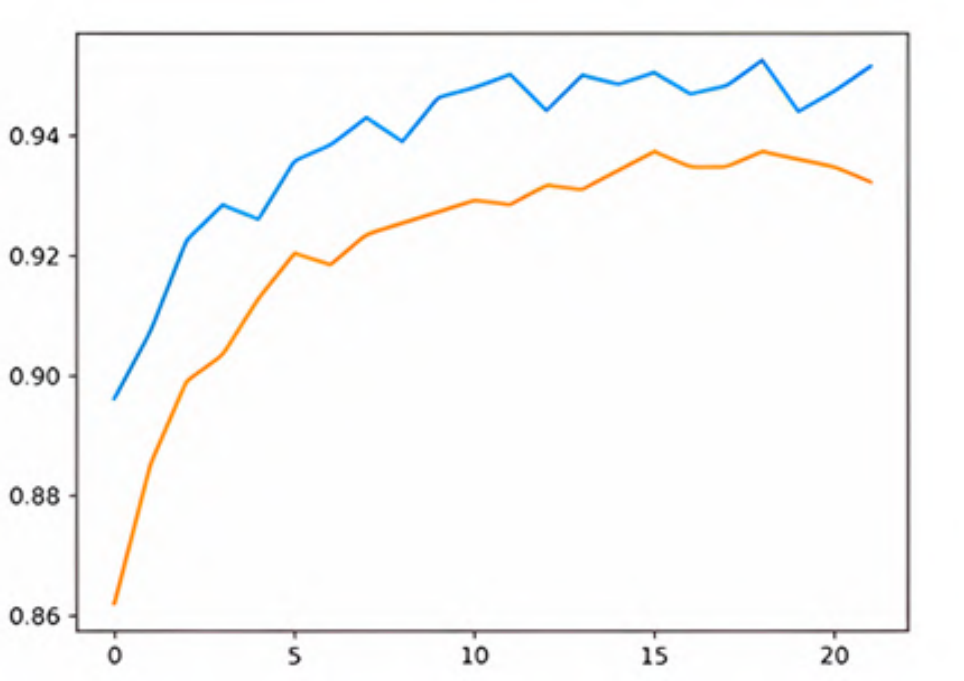
Као основне метрике праћене су вредност функције губитка (*loss*) и тачност класификације (*accuracy*) на тренинг и валидационом скупу. Истовремено праћење ових метрика омогућава детаљан увид у динамику процеса учења.

У идеалном случају вредност функције губитка постепено опада, док вредност тачности расте и на тренинг и на валидационом скупу. Уколико се након одређеног броја епоха настави побољшање резултата на тренинг скупу, док резултати на валидационом скупу стагнирају или почињу да опадају, може се закључити да је дошло до претренираности модела.

Како би се ова појава благовремено спречила, током обучавања примењена је техника раног заустављања (енгл. *early stopping*). Уколико током унапред дефинисаног броја узастопних епоха није долазило до побољшања вредности функције губитка на валидационом скупу, процес обучавања аутоматски је прекидан. Истовремено је коришћена техника чувања најбољег модела (енгл. *model checkpoint*), тако да су за даљу анализу задржаване тежине које су остварile најбоље резултате на валидационом скупу.

Поред наведених техника, динамичка аугментација података и примена преноса знања додатно су допринеле смањењу ризика од претренираности, јер су омогућиле већу разноврсност тренинг примера и стабилнији процес оптимизације.

Ток обучавања оба модела приказан је на слици 6.4.5.1., где је приказан графикон промене тачности и вредности функције губитка током епоха.



Слика 6.4.5.1. Графикон тачности тренинга (плава линија) и валидације (наранџаста линија) предложеног модела кроз епохе.

Приказани графикон показује да су тренинг и валидационе метрике током већег дела обучавања пратиле сличан тренд, без израженог међусобног разилажења. Овакво понашање указује на стабилан процес учења и добру способност генерализације предложеног модела, што је потврђено и резултатима приказаним у наредном поглављу.

6.5. Употреба предложеног система

Након завршетка процеса обучавања оба модела, предложени систем је спреман за примену над новим микроскопским сликама које нису биле део процеса обучавања. За разлику од фазе обучавања, у којој је циљ оптимизација параметара неуронских мрежа, током инференције систем користи већ формиране тежине како би извршио аутоматску детерминацију рода плесни.

Процес инференције заснива се на истој архитектури која је коришћена током обучавања и састоји се од више узастопних корака. Прво се учитава микроскопска слика високе резолуције добијена директно из лабораторије. Пошто су улазне слике значајно веће од димензија које прихватају конволуционе неуронске мреже, у првом кораку врши се њихова сегментација на мање делове фиксне величине.

Сваки добијени сегмент затим се прослеђује моделу за селекцију релевантних сегмената. Задатак овог модела је да аутоматски препозна сегменте који садрже морфолошке структуре значајне за дијагностику и да елиминише сегменте који представљају позадину препарата, празне регионе или делове који не садрже довољно информација за поуздану класификацију.

За разлику од фазе обучавања, током инференције не примењује се аугментација података, већ се сваки сегмент анализира у свом оригиналном облику. На тај начин обезбеђује се да коначна класификација буде заснована искључиво на стварним карактеристикама микроскопског препарата.

Након елиминације нерелевантних сегмената, преостали сегменти прослеђују се "детерминатор" моделу заснованом на архитектури EfficientNet-B2, која је у оквиру овог истраживања показала оптималне перформансе, при чему модуларни дизајн система омогућава њену евентуалну замену напреднијим архитектурама у будућности. За сваки сегмент модел израчунава вектор вероватноћа припадности сваком од посматраних родова плесни. Као резултат, сваки сегмент добија појединачну предикцију, односно класу којој, према предикцији модела, највероватније припада.

Пошто једна микроскопска слика може садржати десетине или стотине валидних сегмената, неопходно је интегрисати све појединачне предикције у јединствену класификациону одлуку. У предложеном систему овај проблем решен је применом принципа већинског гласања (енгл. *majority voting*).

6.5.1. Одлучивање на основу принципа већине

Принцип већинског гласања представља једноставан и поуздан механизам за интеграцију већег броја појединачних предикција у јединствену одлуку. Уместо да се коначна класификација заснива на једном сегменту микроскопске слике, предложени систем узима у обзир све сегменте који су претходно означени као релевантни.

Нека је након процеса селекције издвојено (N) валидних сегмената. Главни класификациони модел за сваки од N сегмената независно одређује род плесни. Коначна класификација добија се као род који је добио највећи број појединачних предикција међу свим анализираним сегментима.

Оваквим приступом утицај појединачних погрешних класификација значајно се смањује. Чак и уколико модел погрешно класификује мањи број сегмената, исправне предикције над већином сегмената обезбеђују да коначна одлука остане непромењена. На тај начин повећавају се робусност и поузданост предложеног система, што је од посебног значаја у условима реалне лабораторијске примене.

Поред повећања стабилности система, примена принципа већинског гласања омогућава и већу отпорност на локалне варијације унутар микроскопске слике. Различити делови истог препарата могу садржати различиту густину структура, делимично оштећене регионе или локалне артефакте, али коначна одлука остаје заснована на анализи целокупног препарата, а не само једног његовог дела.

Предложена двостепена архитектура омогућава да се процес аутоматске детерминације родова плесни реализује на систематичан и робустан начин. Комбинација аутоматске селекције релевантних сегмената, дубоког класификационог модела и механизма већинског гласања обезбеђује високу поузданост система и представља основу за његову каснију интеграцију у софтверску платформу за подршку микробиолошкој дијагностици.

7. Евалуација и валидација предложеног метода

У овом поглављу приказана је детаљна евалуација предложеног система за аутоматизовану анализу микроскопских снимака недерматофитних плесни. Након завршетка процеса развоја и обучавања модела дубоког учења, извршена је анализа његових перформанси са циљем утврђивања способности за тачну класификацију, генерализацију на нове узорке и примену у условима блиским реалном лабораторијском окружењу. Посебна пажња посвећена је анализи различитих архитектура дубоких неуронских мрежа, избору оптималног модела за селекцију и детерминацију, као и поређењу класичних конволуционих приступа са хибридним CNN-ViT моделом.

Поред анализе стандардних метрика успешности, као што су тачност и функција губитка, извршена је и детаљнија анализа понашања система кроз матрице конфузије, перформансе по појединачним класама и интерпретацију одлука модела применом Grad-CAM методе. На овај начин омогућено је разумевање карактеристика које модел користи приликом класификације, као и идентификација узрока настанка грешака. Додатно, поузданост система испитана је на независном екстерном скупу података, чиме је процењена његова робусност на нове услове снимања и различите лабораторијске поставке. На основу добијених резултата анализирана су ограничења предложеног приступа и дефинисани могући правци даљег унапређења система.

7.1. Евалуација перформанси предложеног метода

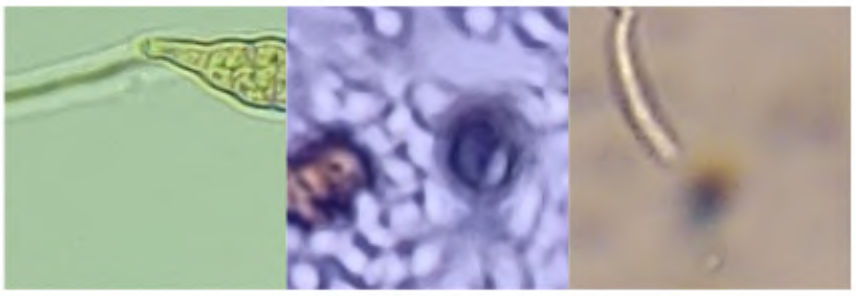
Позитивни резултати тренинга конволуционе неуронске мреже представљају основу за имплементацију система који може да помогне при медицинској дијагностици недерматофитних плесни. Анализа резултата, након што се постигне задовољавајућа тачност модела, служи како би се што боље разумело закључивање модела, као и његова способност за генерализацију и понашање код сложенијих проблема.

С обзиром на то да су морфолошке структуре неких плесни веома сличне, неопходно је утврдити како се модел понаша при сусрету са сликама врсте које наликују на другу врсту, и колико би био од помоћи у ситуацијама када је помоћ у дијагностици најпожељнија.

7.1.1. Тачност модела за селекцију

У првој фази система развијен је модел за селекцију релевантних микроскопских региона, са циљем да се издвоје делови слике који садрже потенцијално значајне морфолошке структуре и који ће касније бити прослеђени моделу за детаљну класификацију. Током развоја овог дела система испитане су различите архитектуре дубоких неуронских мрежа, при чему су анализиране варијанте модела ResNet-50 и EfficientNet. За обе архитектуре праћене су перформансе током процеса обучавања, кроз вредности тачности (енгл. accuracy) и функције губитка (енгл. loss) на тренинг и валидационом скупу података.

Након спроведене компаративне анализе и обуке над различитим архитектурама, за модел селекције изабрана је ResNet-50 мрежа, која је остварила најбољу тачност на валидационом скупу података. Генерализациона способност модела верификована је на тест скупу, при чему је потврђена висока поузданост у класификацији сегмената високе резолуције. Анализа погрешних класификација указује на то да модел повремено означава валидне морфолошке структуре као невалидне, у случајевима када је визуелни контекст довољан за људску интерпретацију, а посебно када се на исечку налазе заједно и мрље и валидне морфолошке структуре. Међутим, овакав конзервативни приступ класификацији, који фаворизује елиминацију граничних (амбивалентних) случајева зарад повећања поузданости коначног резултата, не нарушава укупну прецизност система. Визуелни приказ типичних примера погрешне класификације модела за селекцију презентован је на слици 7.1.1.1.



Слика 7.1.1.1. Примери исечака које модел за селекцију погрешно класификује као невалидне сегменте.

Остварена тачност модела износила је 98%, што указује на високу способност модела да разликује релевантне регионе од делова слике који не садрже одговарајуће морфолошке карактеристике. Улазни подаци могу садржати различите визуелне варијације, попут промена у осветљењу, квалитету снимања, присуства визуелних сметњи и разлика у структури морфолошких структура. Додатно ограничење представља чињеница да је модел обучаван на ограниченом броју примера, због чега се способност велике генерализације на нове узорке може сматрати одличним напретком.

Висока постигнута тачност показује и да изабрани модел успешно издваја регионе од интереса и представља поуздану основу за наредну фазу система, односно детаљну класификацију издвојених области. Иако овај модел не доноси коначну дијагностичку одлуку, његова улога у целокупном систему је од кључног значаја, јер обезбеђује квалитетан избор улазних података за даљу анализу.

7.1.2. Тачност модела за детерминацију

Током развоја модела за детерминацију, испитано је више архитектура дубоких неуронских мрежа, са циљем избора модела који постиже најбоље перформансе на задатку разликовања девет класа микроскопских структура. Током процеса обучавања за сваку архитектуру праћене су две основне метрике: тачност (енгл. accuracy) и функција губитка (енгл. loss), при чему су вредности израчунаване независно над тренинг и валидационим скупом података.

У експерименталној анализи разматране су архитектуре ResNet-50, EfficientNet-B2, Vision Transformer (ViT) и хибридни CNN-ViT модел. Резултати остварени за различите архитектуре приказани су у табели 7.1.2.1., где су поред постигнуте тачности приказане и епохе у којима је достигнут најбољи резултат.

Табела 7.1.2.1. Компаративни преглед перформанси различитих модела.

Архитектура модела	Тачност (Accuracy %)	Најбоља епоха
ResNet-50	91,36%	15
EfficientNet-B2	93,73%	17
ViT	81,20%	31
Хибрид CNN-ViT	88,65%	27

На основу резултата приказаних у табели, најбоље перформансе остварио је модел заснован на архитектури EfficientNet-B2, који је након 17 епоха обучавања достигао тачност од 93.73% на валидационом скупу података. Добијени резултати показују разлике у способности различитих архитектура да издвоје и искористе релевантне карактеристике из микроскопских снимака. EfficientNet-B2 је остварио највећу тачност у односу на остале испитане моделе, док су архитектуре засноване на трансформерима показале ниже перформансе у овом конкретном задатку. Овакви резултати могу бити последица карактеристика скупа података, величине доступног скупа за обучавање, као и специфичности проблема, где су разлике између појединих класа често засноване на суптилним морфолошким карактеристикама.

Приликом интерпретације добијених вредности потребно је узети у обзир ограничења скупа података, као што су варијације у квалитету микроскопских снимака, присуство визуелних сметњи и сличност структура између различитих класа. Класификација девет морфолошки сличних категорија представља сложен задатак, јер се од модела захтева да научи карактеристике које могу бити веома суптилне и специфичне за сваку класу.

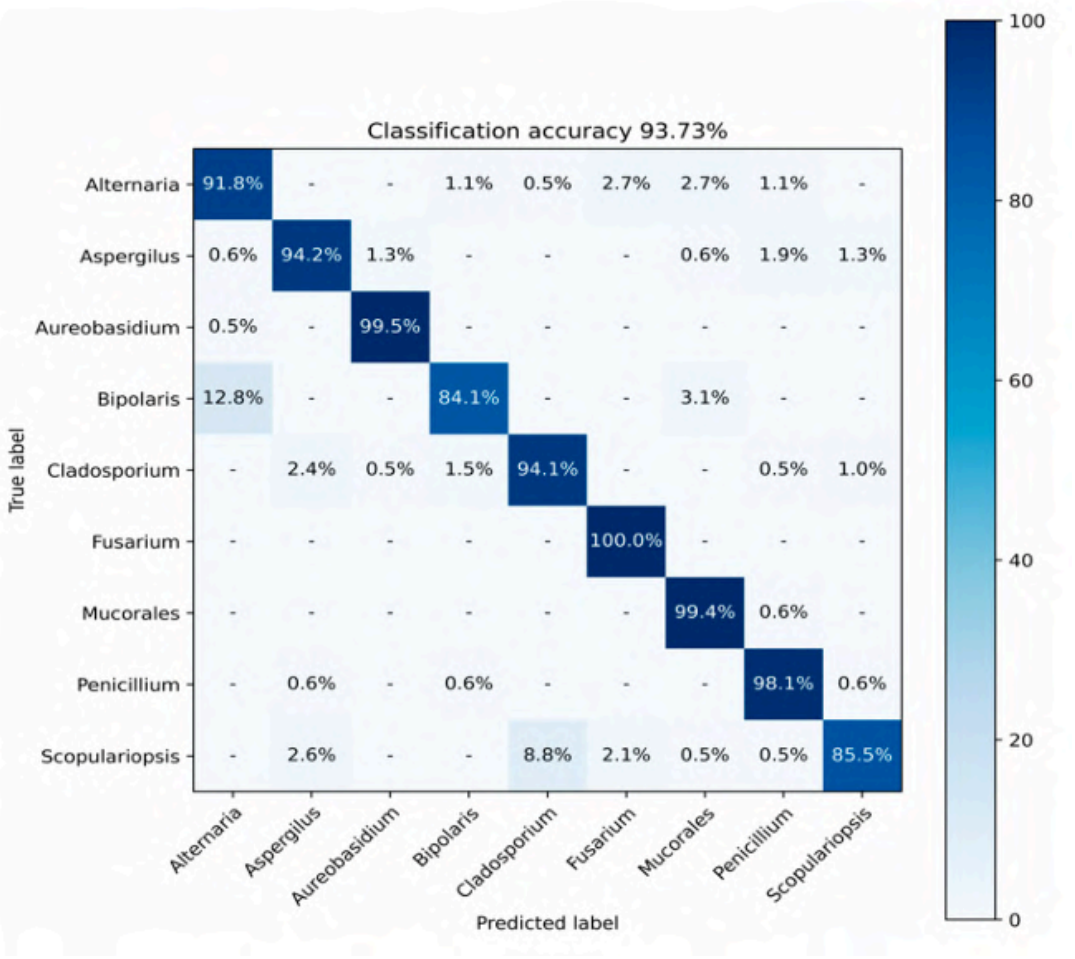
На основу спроведене експерименталне анализе, EfficientNet-B2 је изабран као најпогоднија архитектура за наредне фазе система, јер је у оквиру тестираних модела остварио највишу тачност на валидационом скупу података и обезбедио најбољу основу за аутоматизовану класификацију микроскопских узорака. С обзиром на то да ова тачност није коначна тачност целог система, већ ће коначна предикција

бити рачуната гласањем већине, овај модел је прихваћен за имплементацију алата за дијагностичку помоћ.

7.1.2. Анализа перформанси по појединачним класама

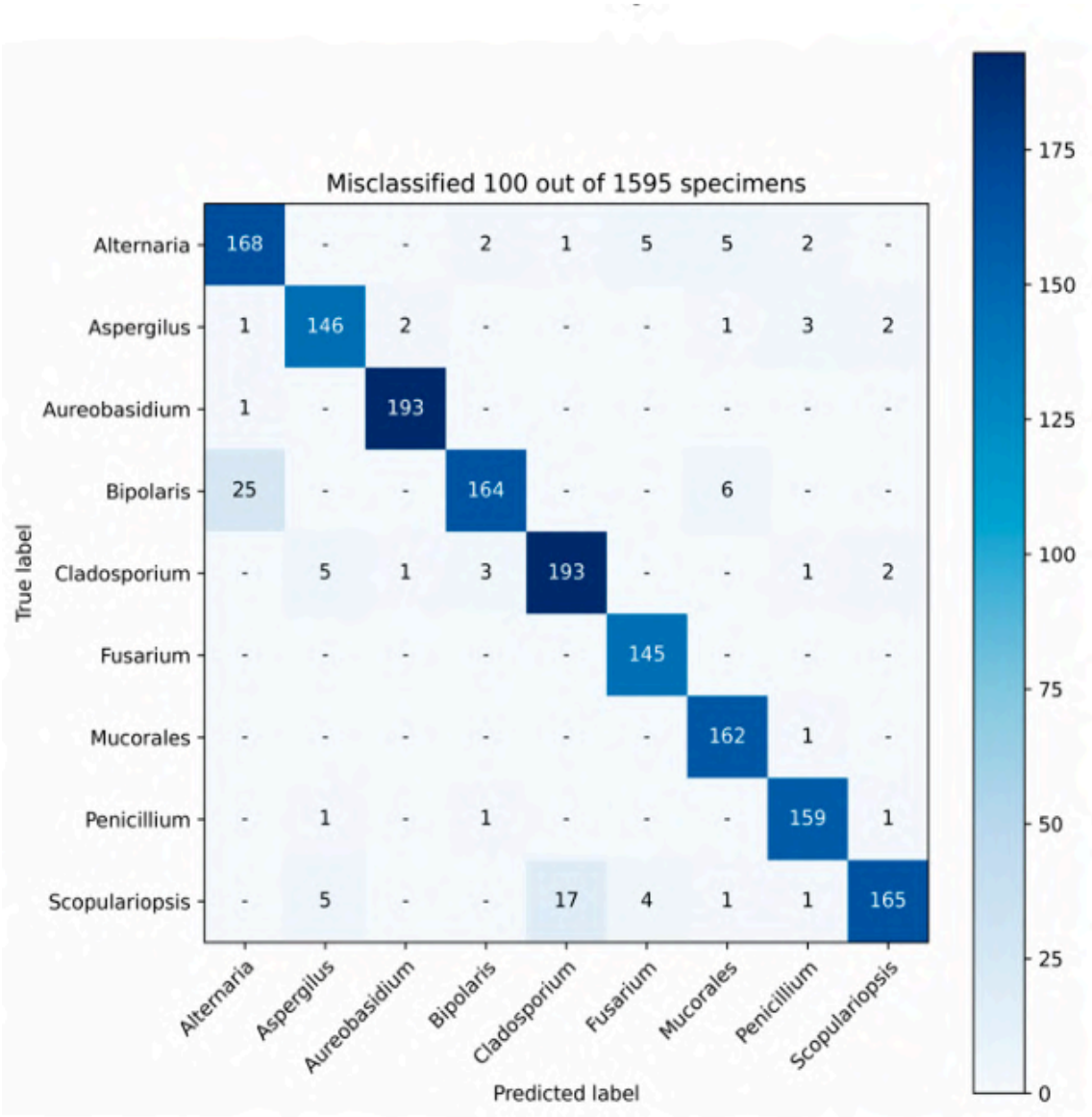
Анализа перформанси по појединачним класама представља важан корак у процени поузданости предложеног система, јер омогућава уочавање разлика у успешности препознавања различитих врста плесни. Поред укупне тачности модела, неопходно је анализирати и појединачне метрике за сваку класу, како би се идентификовале врсте које модел поуздано препознаје, али и оне код којих долази до већег броја погрешних класификација. Истовремено, разумевање начина на који систем доноси одлуке и њихова усклађеност са уобичајеним медицинским праксама од кључног су значаја како би предложени алат био погодан за примену у лабораторијском окружењу.

Формирање матрице конфузије, која одмах пружа увид у понашање модела при доношењу одлука, тако што показује расподелу тачних и погрешних класификација за сваку класу [203]. На овај начин, уколико се перформансе модела значајно разликују за модел за случај једне или одређеног броја класа, можемо лако да утврдимо да ли примери за те класе нису адекватни или постоји неки други проблем у процесу обучавања. Разликујемо две врсте матрица конфузије, оне које показују тачност класификације у процентима, и оне које дају тачан број узорака који је тачно класификован у односу на целокупни број узорака у класи. На сликама 7.1.2.1. и 7.1.2.2. приказане су конфузионе матрице модела са најбољим постигнутим резултатима.



Слика 7.1.2.1. Матрица конфузије тачности предикција по класама.

На основу анализе матрица конфузије, где се по дијагонали оцртавају резултати исправне категорије, с обзиром на то да обе матрице имају највећи број погодака по дијагонали, можемо закључити да је модел доносио исправне одлуке. Међутим, присутне су и одређене грешке, које када погледамо у матрици, најчешће се догађају код морфолошки сличних родова.



Слика 7.1.2.2. Матрица конфузије класификовања узорака по класама.

Најзначајнија преклапања уочена су између:

- *Alternaria spp.* и *Bipolaris spp.*,
- *Scopulariopsis spp.* и других родова са сличном структуром конидија, као што су *Cladosporium spp.* и *Fusarium spp*.

Детаљи и метрика перформанси по роду плесни могу се видети и у табели 7.1.2.1.

Табела 7.1.2.1. Тачност класификације по родовима плесни.

Класа (Род)	**Тачност %**	**Количина исправно препознатих узорака / Број узорака**
Alternaria spp.	91.8	163/183
Aspergillus spp.	94.2	146/156
Aureobasidium spp.	99.5	193/194
Bipolaris spp.	84.1	164/195
Cladosporium spp.	94.1	193/205
Fusarium spp.	100	145/145
Mucorales	99.4	162/163
Penicillium spp.	98.1	159/162
Scopulariopsis spp.	85.5	165/193

Ови резултати потврђују да модел не прави насумичне грешке и не препознаје насумичне ствари и облике, већ да, слично човеку, некад може да помеша морфолошки сличне обрасце. Због ове анализе матрица конфузије, можемо закључити да модел учи релевантне карактеристике, а не случајне обрасце или неке друге појединости из података.

Како би се што боље разумео процес закључивања модела, поред тачности, узети су у обзир и резултати које је он остварио по појединачним класама. Резултати класификације по појединачним категоријама плесни приказани су у Табели 7.1.2.1, где се може видети однос тачно класификованих и укупног броја узорака у свакој класи, као и одговарајућа тачност, изражена у процентима.

Анализом резултата може се уочити да модел постиже веома високу тачност за већину класа, што указује на то да је за одређене примере модел очигледно имао одговарајуће примере из којих може да учи. Посебно се издвајају:

- **Fusarium spp.**, са тачношћу од 100%,
- **Aureobasidium spp.** са тачношћу од 99.5%,
- **Mucorales** са 99.4% тачности.

С обзиром на то да неки од ових родова имају и карактеристичније морфолошке облике, макроконидије и хифе на пример, али и то да су њихови примери можда потицали из квалитетније оптеме из лабораторија.

Са друге стране, нешто нижи резултати уочени су код класа:

- **Bipolaris spp.** (84.1%),
- **Scopulariopsis spp.** (85.5%).

Мања тачност код ова два рода може се објаснити и тиме да је Bipolaris spp. род најсличнији роду Alternaria spp. када се погледа свих девет класа, а Scopulariopsis spp., нема карактеристичну морфологију као осталих осам класа, што тера модел да препозна другу класу уместо њега, посебно га мешајући са класама *Cladosporium spp. i Fusarium spp*.

Поред тога што су морфолошке карактеристике родова који су показали најмање тачне резултате сличне, велику улогу у перформансама модела игра и квалитет улазних података. Улазни подаци у овом истраживању прикупљени су снимањем микроскопских препарата мобилним телефоном кроз окулар микроскопа. Овакав начин аквизиције, условљен доступном опремом, може довести до варијација у квалитету слика, повећаног присуства визуелних сметњи и појаве аквизиционих артефаката. Што је мањи квалитет слика, добијамо слабије резултате после обучавања са сегментима тих слика. Такође, иако су слике и сегментиране и учињена

аугментација пре обучавања, важно је напоменути да је скуп слика био ограничен, као и да за неке врсте није било више примера како би скуп података био већи, што би највероватније довело до бољих резултата.

7.2. Приказ експерименталних резултата хибридног модела CNN-ViT

Хибридни модел комбинује индуктивну пристрасност (енгл. inductive bias) конволуционих слојева, задужених за детекцију ивица, текстура и локалних патерна у раним фазама, са механизмом самопажње (енгл. self-attention) ViT-a, који омогућава моделовање дуголинијских зависности (енгл. long-range dependencies) унутар микроскопских слика (Слика 7.2.1).

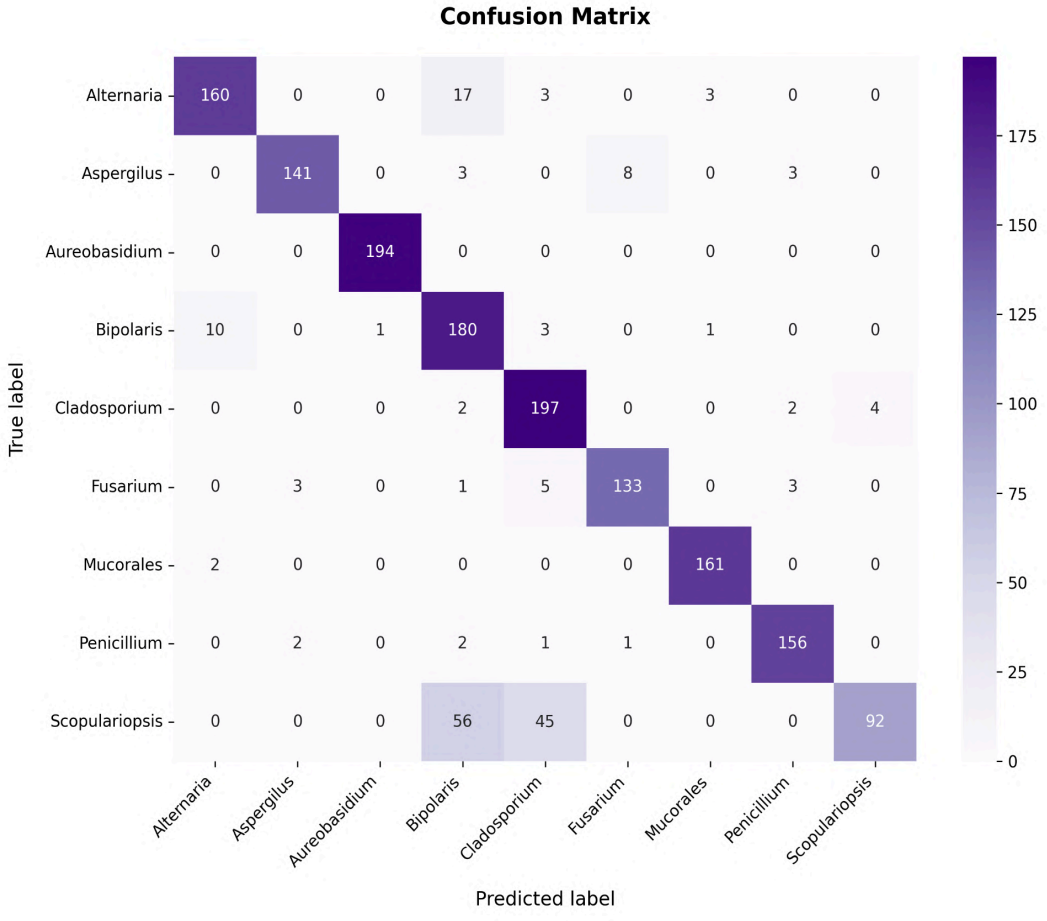
Експериментални резултати хибридне CNN-ViT архитектуре на тесту евалуације детаљно су приказани у Табели 7.2.1. Експеримент је поновљен на потпуно истом сету података, са истих девет класа и истим сликама за обуку и тестирање. Обучавање модела трајало је 50 епоха, али је модел показао најбоље резултате након 27 епоха, када је постигао тачност од 88,65%.

Резултати хибридног модела, иако нису показали већу тачност у односу на конволуционе неуронске мреже, ипак су показали значајно добре резултате у неким класама, што сугерише да овакав приступ има потенцијал за даља истраживања и унапређења. Матрица конфузије која приказује како су узорци класификовани по класама налази се на слици 7.2.1.

Табела 7.2.1. Класификациони извештај хибридног CNN-ViT модела.

Род	**Тачност %**
Alternaria spp.	93
Aspergillus spp.	97
Aureobasidium spp.	99

Bipolaris spp.	69
Cladosporium spp.	78
Fusarium spp.	94
Mucorales	98
Penicillium spp.	95
Scopulariopsis spp.	96



Слика 7.2.1. Матрица конфузије класификовања узорака по класама.

7.2.1. Компаративна анализа перформанси

На основу добијених резултата, укупна тачност модела EfficientNet-B2 износи 93,73%, што је значајно више у односу на хибридну CNN-ViT архитектуру (88,65%) и чисти ViT модел (81,20%).

С обзиром на то да *Vision Transformer* (ViT) архитектуре тренутно представљају *state-of-the-art* решење у многим задацима компјутерског вида, у ово истраживање је најпре укључен стандардни ViT модел. Циљ је био да се провери да ли способност трансформера да моделује глобалне зависности кроз механизам самопажње доноси предност у класификацији микроскопских слика плесни. Резултати су, међутим, показали да чисти ViT модел постиже најнижу тачност од 81,20%. Ово је последица природе скупа података, где су морфолошке карактеристике плесни изузетно суптилне и детерминисане ситним, локализованим структурама, попут гранања хифа или распореда конидија. Како трансформери по природи захтевају знатно већу количину података за ефективно учење локалних образаца, расположиви скуп података, који је у појединим класама био ограничен, показао се недовољним за пуну генерализацију овог модела.

Због уочених ограничења, развијена је хибридна CNN-ViT архитектура, уз идеју да се искористи индуктивна пристрасност конволуционих слојева за ефикасно издвајање локалних карактеристика, док би трансформер компонента унапредила разумевање глобалног контекста слике. Иако је хибридни модел побољшао резултате у односу на стандардни ViT (достигавши 88,65%), он није превазишао EfficientNet архитектуру. Разлика је вероватно настала приликом претварања конволуционих мапа карактеристика у секвенце за ViT токене, где се део критично важних, ситних морфолошких информација губи.

Предност EfficientNet архитектуре је то што има могућност баланисрања и скалирања хиперпараметара мреже, при чему MBConv блокови омогућавају ефикасно издвајање локалних карактеристика, удружени са индуктивном пристрасношћу карактеристичном за конволуционе неуронске мреже. Овакав приступ омогућава ефикасно препознавање суптилних морфолошких разлика чак и када је улазни скуп ограничен, што је и био случај у нашем истраживању где је за неке родове плесни било мало релевантних изолата.

Приступ хибридног модела, који комбинује конволуционе слојеве са трансформер механизмом самопажње, иако омогућава боље разумевање глобалног контекста и даје одличне резултате када треба да класификује микроскопске слике у само две класе, ипак има своје недостатке, јер прикиком претварања конволуционих мапа карактеристика у секвенце погодне за даљи рад ViT токена, део ситних морфолошких информација може бити изгубљен. ViT модели захтевају и велики број података како би могле да науче локалне обрасце, што за наше истраживање није био случај, па је и генерализациона способност овог модела била недовољна.

Ипак, иако резултати нису показали супериорност хибридног модела у односу на класичне CNN архитектуре, овај експеримент јесте открио неке значајне информације. Код родова Aureobasidium spp., Mucorales и Aspergillus spp., модел је показао велику тачност што указује на то да када се ради о класификацији родова који имају карактеристичну структурну организацију, попут макро-спорангијума или радијалног распореда конидија, механизам самопажње врло успешно анализира просторне односе и обрасце, па цео систем може да анализира ширу морфолошку организацију, не само локалне карактеристике.

Најзначајнији проблем хибридног модела је показала класа Scopulariopsis spp., код које се види да модел пропушта више од половине узорака и смешта их у друге класе, морфолошки сличне, као што су Penicillium spp. и Aspergillus spp., нарочито када су у раним фазама развоја колонија.С обзиром на то да механизам самопажње више препознаје глобалне обрасце, суптилни детаљи попут мањих разлика конидија, могу остати непримећени, што код конволуционих неуронских мрежа није случај (слика 7.2.1.1.).

Други пример где је модел приказао доста грешака је Bipolaris spp., где иако са високим одзивом од 92% класификује стварне узорке овог рода, у исту класу додаје и већи број других узорака из других класа, па је мера укупне тачности само 69% за ову класу. Ова класа бележи велики број лажно позитивних резултата, попут класе Cladosporium spp., где се иста често меша са родом Alternaria spp., па иако и ова класа има висок одзив, прецизност је такође ниска.

Премда свеобухватна анализа и упоређивање резултата доводи до закључка да су конволуционе неуронске мреже ипак бољи избор за анализу микроскопских слика

у оквиру овог истраживања, то не искључује предности хибридног модела, који показује надмоћне резултате у неким класама и глобалном разумевању узорака.

Због комплементарности ових система, није искључено да ће овакав приступ можда бити додат у систем и његови резултати служити у комбинацији са конволуционим неуронским мрежама, за одређене проблеме. Оваква синергија могла би да буде корисна када се ради о родовима где на самом слајду нема много корисних информација и уочљивих структура препарата, где би хибридни модел могао значајно да унапреди класификацију механизмом самопање и анализом глобалних структура.

7.3. Интерпретација одлука модела применом Grad-CAM методе

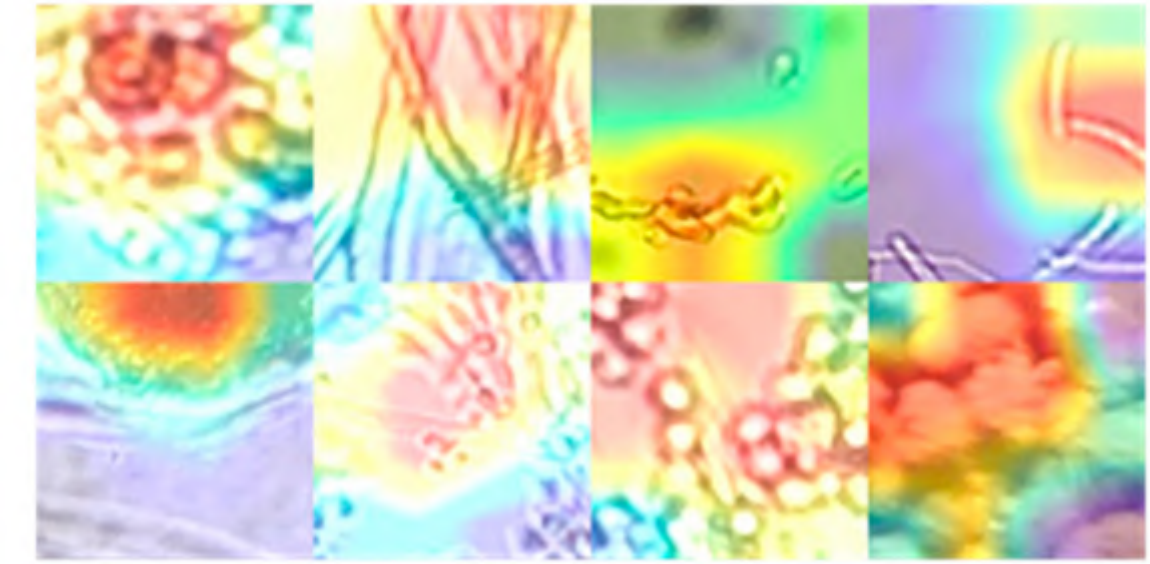
Пре него се било који истренирани модел машинског учења интегрише у систем, од круцијалне је важности проверити начин на који он доноси одлуке. Иако први суд о моделу можемо добити на основу метрика, тачности и функција грешке, као и анализом матрица конфузије и графика учења, рад модела остаје и даље "црна кутија" која на основу улазних података даје излазне резултате. Како бисмо били сигурни да модел може да доноси одлуке на основу стварних морфолошких разлика међу плеснима, а не због неких других информација, морамо оправдати и разумети његове одлуке. Како би се стекло поверење у систем, неопходно је омогућити интерпретацију резултата модела, односно идентификовати делове улазне слике који су највише утицали на донету одлуку.

Један од честих приступа код визуелизације одлука CNN модела јесте Grad-CAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping) метода [37]. Помоћу ове технике, можемо сазнати који делови улазне слике доприносе коначној класификацији и формирању одлуке модела. На овај начин, не само да закључивање модела постаје транспарентно и разумљиво, већ стручњаци могу да провере да ли се одлука модела подудара са процесом дијагностике у пракси.

Grad-CAM функционише тако што користи градијенте боја на излазу последњег конволуционог слоја мреже, израчунавајући тежинске коефицијенте који одређују значај појединих карактеристика у њиховим мапама. На основу ових информација, формира се топлотна мапа, којом се региони од значаја за одлуку

“боје” различитим бојама према важности. Након бојења, на слици се јасно може видети који делови слике су утицали на класификацију модела, и у којој мери [37].

У току овог истраживања, ова метода је коришћена за интерпретацију одлука модела, како би се закључило које морфолошке карактеристике на слици су довеле модел до одређене одлуке. Као што је раније поменуто, микроскопске слике садрже и нерелеванте информације које могу натерати модел да доноси закључке и на основу погрешних информација, као што су боја слајда, мрље и слично. Уколико би се ти делови слике током коришћења Grad-CAM визуелизације обојили неком карактеристичном бојом, то би могло указивати да су резултати непоуздани.



Слика 7.3.1. Интерпретација одлука модела, коришћењем Grad-CAM методе.

Применом Grad-CAM методе на нашем истренираном моделу, дошло се до закључка да су генерисане топлотне мапе тачне, односно да можемо валидирати закључивање модела (слика 7.3.1.). Детаљном анализом обрађених слика, утврђено је да модел у већини случајева као најбитније регионе током закључака издваја баш оне морфолошке структуре које се и иначе користе у дијагностици. Ови резултати су веома позитивни и потврђују могућност да се исти примени и интегрише у систем за помоћ дијагностици.

Grad-CAM визуелизација не само да је користан алат за потврђивање корисних закључака, већ је и одличан избор за анализу погрешно класификованих примера. На основу градијента боја пронађених на сликама које су лоше

класификоване, можемо боље разумети зашто је до тих грешака дошло. Визуелизација је показала да је до лоших закључака модел најчешће долазио код улазних података чији је квалитет иницијално био низак. С обзиром на то да су слике направљене мобилним телефоном преко окулуса микроскопа, неки сегменти слика, иако се то не види голим оком, су након сечења ипак били замућени, што је као резултат дало погрешну класификацију (слика 7.3.2.).



Слика 7.3.2. Интерпретација лоших закључака модела, коришћењем Grad-CAM методе.

Други проблем који је уочен након интерпретације је класификовање сложенијих узорака, као што су делови слика где су структуре ћелија плесни густо распоређене. Проблеми су уочени и на сегментима слике које се налазе на ивици препарата, па садрже и део позадине, а мали део морфолошке структуре, као они који садрже велики број облика, као што су и додатне мрље поред саме структуре. Присуство додатних визуелних елемената некада може да "загади" слику, па и отежа издвајање релевантних карактеристика, јер све моделу делују подједнако важне, па и класификација бива отежана и компликована.

Захваљујући Grad-CAM методи, сви проблеми су детаљно анализирани и узети у обзир за даље развијање система у виду софтверске апликације, о чему ће бити речи у наредном поглављу. Коришћење ове методе значајно је помогло интерпретацији закључака модела, што је дало веће поверење у изградњу система, као што је и увид у проблеме при класификацији дао добре смернице како поправити грешке које настају.

7.4. Валидација предложеног метода на екстерном скупу података

Како би се анализирала поузданост целог система, он је тестиран на независним високорезолуционим микроскопским сликама које нису коришћене током процеса тренирања и валидације модела. Ове слике су добијене из лабораторија из којих слике нису коришћене у ранијим фазама, а то су Department of Veterinary Medicine, University of Bari и Laboratory of Antimicrobial Chemotherapy, Iasi University of Life Sciences. На овај начин, омогућена је процена робусности модела у условима који укључују различите микроскопе, услове снимања и квалитет препарата, па самим тим његова спремност за коришћење у реалним условима. Резултати овог тестирања дати у табели 7.4.1.

Добијени резултати показују високу тачност на већини тестираних класа, са скоро 100% тачности за већину родова. Најнижа тачност уочена је код рода *Penicillium*, где је анализом софтвера дошло до закључка да је анализа овог рода отежана на сликама где је присутан јако мали број структура самог рода који треба детерминисати. Због јако малог броја морфолошких структура на основу којих се доноси одлука, систем доноси већи број одлука над нерелевантним структурама, што чини његову одлуку погрешном.

Табела 7.4.1. Резултати предложеног модела на екстерном скупу података.

Род	**University of Bari**	**Iasi University of Life Sciences**	**Тачност детерминације %**
Alternaria spp.	-	1/1	100
Aspergillus spp.	19/20	4/4	95.8
Aureobasidium spp.	-	-	-
Bipolaris spp.	-	1/1	100
Cladosporium spp.	4/4	-	100
Fusarium spp.	-	2/2	100
Mucorales	-	-	-

Penicillium spp.	3/3	2/3	83.3
Scopulariopsis spp.	-	1/1	100

Ограничење предложеног система представља чињеница да је модел трениран и евалуиран на релативно малом броју узорака. Иако су експериментални резултати указали на високе перформансе модела и његов потенцијал за практичну примену, неопходно је извршити додатну валидацију на већем и разноврснијем скупу података. На тај начин би се обезбедила поузданија процена способности генерализације модела и створила чврша основа за његову примену у реалним лабораторијским условима.

7.5. Ограничења система и анализа грешака

Иако анализа тачности софтверског система показује високе перформансе у класификовању плесни, неопходно је разумевање примера где је дошло до грешке, како би се утврдила ограничења система и утврдили кораци за његово даље унапређење. Грешке система је потребно анализирати и при када неправилности настају над класификацијом одређених сегмената, као и на нивоу коначне одлуке.

Највећи узрочних грешака модела је квалитет улазних слика, према закључцима изведеним помоћу интерпретације. Слике које садрже визуелне сметње и мутне делове утичу на тренинг модела, а такође представљају и изазов приликом класификације. Други проблем класификације локалних сегмената огледа се у постојању већег броја густо распоређених облика који су некад присутни на слајду, где велика количина података збуњује модел. Трећи проблем приликом класификације је морфолошка сличност неких структура, па се дешава погрешна класификација. Ипак, ова ограничења у већини случајева не утичу значајно на коначну одлуку система, јер се она заснива на већем броју појединачних предикција, од којих је већина исправна. Међутим, наведени случајеви указују на потребу да систем, поред саме класификације, може да препозна и ситуације у којима није могуће донети поуздану одлуку. Из тог разлога, као један од праваца даљег развоја система разматра се интеграција механизама за детекцију података ван дистрибуције (енгл. Out-of-Distribution – OOD) и процену несигурности модела, чиме би се

омогућило препознавање непоузданих или моделу непознатих узорака и спречило доношење погрешних предикција, о чему ће бити више речи у следећем поглављу.

8. Генеричко софтверско решење за подршку микробиолошкој дијагностици

Док је у претходним поглављима фокус истраживања био на развоју, тренирању и евалуацији различитих архитектура дубоког учења за препознавање морфолошких образаца плесни, ово поглавље ће се бавити интегрисањем обучених модела у функционално и поуздано решење, које би било могуће користити у лабораторијској пракси.

Током обуке, уочено је неколико проблема које софтверско решење треба да реши. Највећи изазов представља хардверско-димензионо ограничење система, јер обучени модел конволуционе неуронске мреже може правити предикције само над сликама малих димензија. Поред тога, процесирање коришћењем модела дубоког учења често захтева рачунарске ресурсе веће од оних са којима располажу стандардни медицински центри. На крају, један од великих проблема је и очување тајности и приватности података пацијената, као и поштовање тренутних регулатива како не би дошло до нарушавања истих и компромитовања клиничке праксе.

Предложено софтверско решење тежи да реши поменуте проблеме, користећи генеричку архитектуру, која се може касније искористити и за друге микробиолошке проблеме. Ток података узима у обзир слике велике резолуције и користи сецкање на мање делове како би исте прво смањио на жељену димензију, а затим филтрира неважну позадину и врши коначну класификацију принципом већинског гласања. Осим тога, дат је и предлог решавања питања високе рачунарске комплексности и заштите приватности медицинских података, кроз примену напредних техника оптимизације модела, како би исти могао да се користи и локално на корисничким уређајима, без потребе за одвајањем дела извршавања на спољашње сервере.

Глобална архитектура софвера дизајнирана је као сервисно орјентисана (COA) и подељена на логички, комуникациони и инфраструктурни слој. Код оваквих архитектура, логички слој задужен је за управљање током података, од предпроцесирања до самих модела неуронских мрежа. Комуникациони слој је задужен за стандардизоване протоколе размене података, као што су REST API сервиси за размену података између сервера и клијената како би систем радио

неометано. Инфраструктурни слој ових архитектура служи за већу флексибилност у извршавању, омогућавајући смањење оптерећења на серверима и локалну интелигентну обраду података, поготову када се ради о уређајима са ограниченим ресурсима, како би систем радио као заокружена платформа.

Како би се оправдао овакав избор архитектуре, важно је разумети два основна концептуална приступа у лабораторијској пракси: локалну (монолитну) апликацију и глобалну СОА архитектуру.

Локална апликација се извршава директно на радној станици, уз непосредан приступ локалним ресурсима и независност од мрежне инфраструктуре. Њене предности су једноставност имплементације, ниска латенција и висока приватност, док су мане отежано одржавање и ограничена скалабилност.

С друге стране, глобална СОА апликација раздваја функционалности на независне сервисе. Предности овог приступа су централизовано управљање, лако скалирање, могућност дељења моћних хардверских ресурса (ГПУ сервера) и једноставно ажурирање модела. Мане обухватају већу сложеност инфраструктуре, зависност од мрежне конекције и изазове у безбедности приликом преноса медицинских података.

У наставку су детаљно приказана оба решења – прво као локални дијагностички алат са анализом перформанси, а потом кроз имплементацију предложене глобалне архитектуре система.

8.1. Софтверско решење за анализу високорезолуционих микроскопских слика

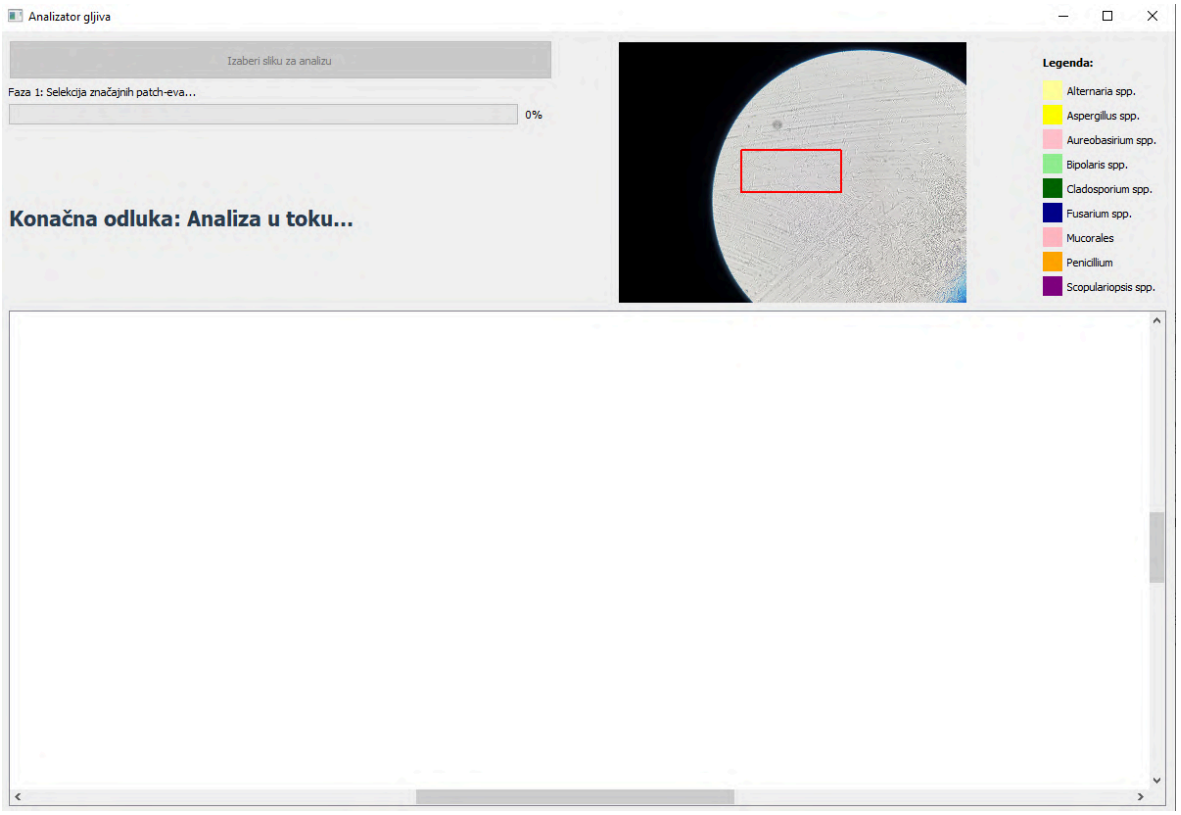
У реалним лабораторијским условима, слике са којима би модел требало да ради биће веће резолуције, сличне оној које су добијене и за потребе овог истраживања. Због тога је било неопходно развити и софтверско решење које би овај проблем решило, и за учитану слику високе резолуције донело коначну предикцију. Такође, развијање софтверске апликације уводи и једноставан интерфејс, како би се

излазни подаци система приказали стручњаку и побољшало његово корисничко искуство.

Архитектура овог помоћног софтвера је замишљена тако да он буде једноставан и практичан дијагностички алат, који може брзо да обради слику велике резолуције направљену помоћу микроскопа и на тај начин помогне стручњаку. С обзиром на то да модел може да ради са сликама мале резолуције, први корак је исецање улазне слике на мале делове, погодне за модел, где се, уколико има вишкова по страни или при дну слике, они одбацују. Иако модел за детерминацију може успешно да класификује само мале делове, и то високом тачношћу, идеја овог софтвера је да се предикција уради над свим релевантним малим деловима, где тачност затим зависи од свих делова слике и класификације, а не само од једног.

Како би се спречило блокирање корисничког интерфејса током захтевних прорачуна над сликама високе резолуције, комплетна логика обраде издвојена је у засебну позадинску нит (*QThread*). Ова нит комуницира са главним прозором путем сигнала, шаљући статусне поруке, тренутни проценат завршетка за праћење кроз ленту напретка (*QProgressBar*) и финалне резултате. Процес декомпозиције се извршава тако што се учитана слика преко PIL библиотеке претвара у RGB формат и разлаже на мрежу мањих сегмената (пачева) фиксних димензија од 128 x 128 пиксела.

Након исецања слике, у софтвер је интегрисан обучени селекциони модел. Ова улазна мрежа има високу тачност и са том сигурношћу одстрањује све неважне сегменте слике, остављајући моделу само оне релевантне, што се дешава у првој фази софтвера (слика 8.1.1).



Слика 8.1.1. Прва фаза у анализи слике високе резолуције, селекција битних делова слике.

Током друге фазе рада софтвера, сваки селектовани део слике прослеђује се моделу за класификацију, који за сваки сегмент генерише вектор предикција. На основу највишег резултата додељује се одговарајућа класа. Након завршетка класификације свих релевантних сегмената, систем примењује статистичку обраду путем бројача (*Counter*) како би одредио доминантну класу са највећом учесталошћу. Одлука да се коначна категоризација донесе на основу већинског гласа свих мањих делова показала се изузетно робусном, јер појединачне погрешне предикције не утичу на коначну дијагнозу целе слике.За визуализацију резултата користи се прилагођени интерактивни приказ (*InteractiveGraphicsView*) који подржава несметано зумирање скроловањем миша, превлачење и аутоматско праћење тренутно видљиве области на главном платну помоћу црвеног оквира на минијатурном приказу (thumbnail). За потребе визуализације, свакој од класа додељена је различита боја у легенди:

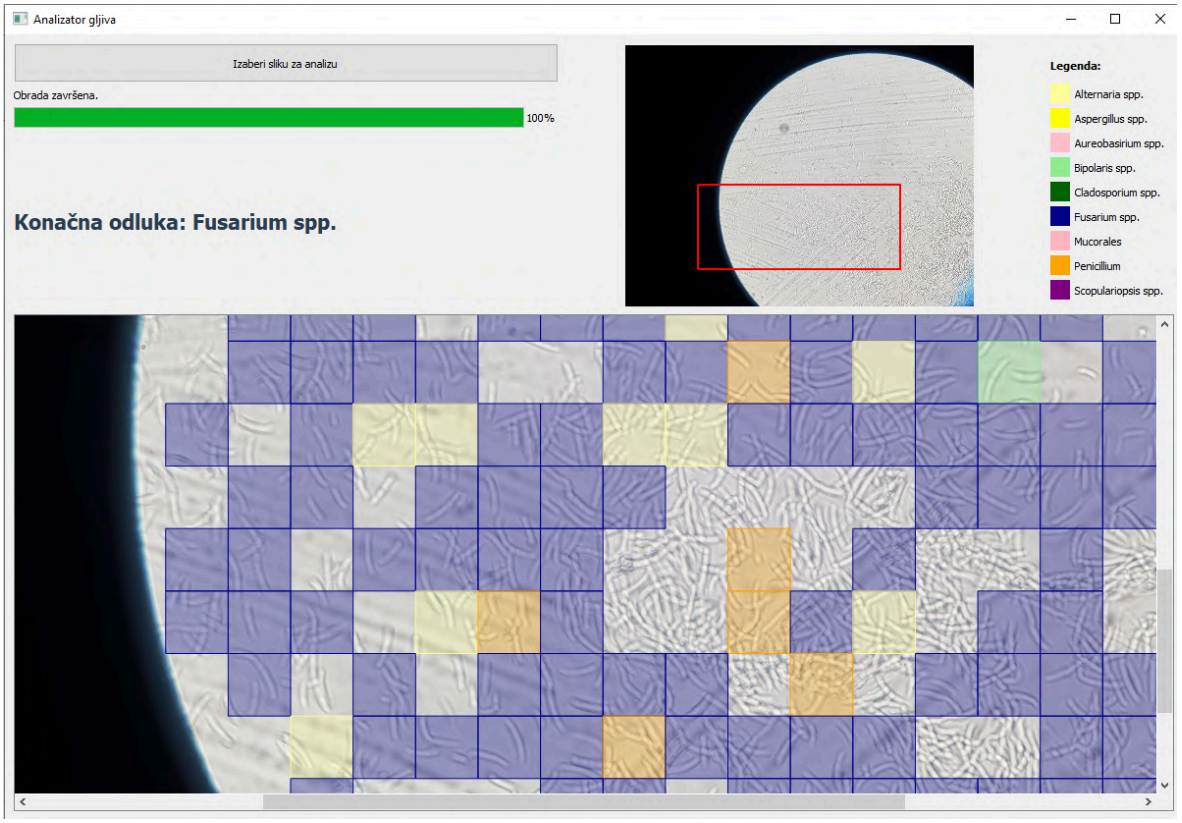
- **Alternaria spp.** — бледо жута
- **Aspergillus spp.** — жута
- **Aureobasirium spp.** — пинк
- **Bipolaris spp.** — светло зелена
- **Cladosporium spp.** — тамно зелена
- **Fusarium spp.** — тамно плава
- **Mucorales** — светло розе
- **Penicillium** — наранџаста
- **Scopulariopsis spp.** — љубичаста

На финалном приказу интерфејса (слика 8.1.2), анализиран је слајд *Fusarium* spp., где видимо да је већина квадратића који нису одстрањени исправно категорисана тамно плавом бојом. Тестирање над улазним сликама из лабораторија показало је веома добре перформансе, а одлука да се коначна категоризација донесе на основу предикција свих мањих делова показала се као одлична, где је коначна одлука за целу слику исправна, односно исправно препознат род *Fusarium* spp. Помоћу одлуке већине, чак и понека погрешна одлука, као што је понеки жути и наранџасти квадратић, односно препознати *Alternaria* spp. и *Penicillium* spp., не утичу драстично на тачност целог система, што значајно повећава поузданост алата у клиничкој пракси.



Слика 8.1.2. Приказ резултата класификације за род *Fusarium* spp. са означеном легендом

Једна од значајних предности овог алата огледа се у могућности детаљног увећања делова слике, што омогућава да пажљиво анализирање одлуке донете на нивоу сваког појединачног сегмента (слика 8.1.3). На овом прецизном приказу јасно се сагледава не само класификација по мањим деловима, већ и ефикасно функционисање селекционог модела. Овај модел аутоматски препознаје и одстрањује регионе са превеликом густином материјала, делове са недовољном количином информација, као и све сувишне делове позадине и крајње ивице слајда, чиме се обезбеђује да се у даљу анализу уврсте само релевантни узорци.



Слика 8.1.3. Увећани приказ резултата класификације за род *Fusarium* spp.

У циљу евалуације хардверских захтева, извршено је мерење времена потребног за комплетну анализу исте улазне слике високе резолуције у зависности од тога који се рачунарски ресурс користи за извршавање неуронских мрежа (табела 8.1.1). Тестирање је показало да се при раду на централном процесору (CPU) време обраде креће око 21,92 секунде, док коришћење графичког процесора (GPU) са CUDA убрзањем скраћује време инференце на свега 3,14 секунди (остварујући убрзање од скоро 7 пута). Овакви резултати потврђују да хардверско убрзање пружа вишеструко краће време обраде неопходно за динамичне лабораторијске услове, док стабилан рад и на стандардним рачунарима без посебне графичке картице обезбеђује високу флексибилност развијеног софтверског алата.

Табела 8.1.1. Упоредна анализа перформанси (CPU vs. GPU)

Хардверски ресурс	Време обраде слике	Убрзање
Централни процесор (CPU)	21,92 s	Референтна вредност (1.0x)
Графички процесор (GPU — са CUDA убрзањем)	3,14 s	~6.98x брже

8.2. Софтверска архитектура система

Развој класификатора, који ради на принципу конволуционих неуронских мрежа, је само део алата који треба да помогне при дијагностици микроскопских слика. Иако је прецизност класификатора на задовољавајућем нивоу, он ради само са сликама које су мале резолуције и захтева коришћење програмског инстерфејса за приступ и предикције, па је неопходно развити комплетну софтверску архитектуру система да би стручњаци у лабораторијама могли да им приступе.

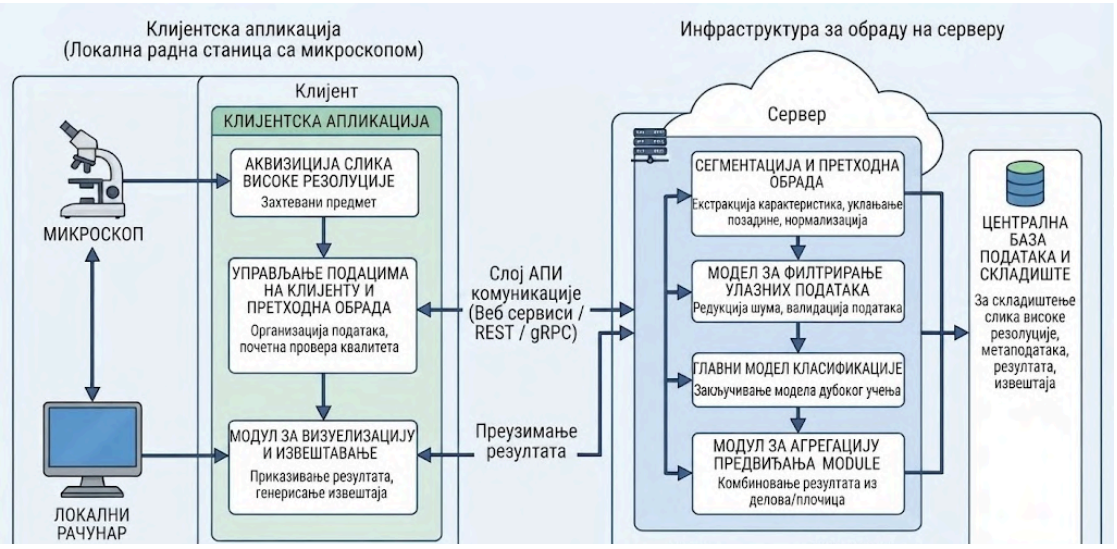
У пракси, систем мора бити способан да прихвати високорезолуционе микроскопске слике, различитих димензија, да их ефикасно и брзо обради, као и да резултате прикаже на начин који је разумљив лабораторијском стручњаку. Што је стручњаку коришћење система лакше и природније, то је и вероватноћа да ће га стварно користити већа. Из тог разлога, развијено је посебно софтверско решење чији је циљ да омогући примену обучених модела неуронских мрежа у реалним условима рада микробиолошких лабораторија.

Савремени системи, који се засновају на техникама дубоког учења у медицинској дијагностици све више се ослањају на вишеслојну архитектуру, где се појединачне компоненте система раздвојају у независне функционалне целине [207]. Раздвајање корака у системима машинског учења има много бенефита, лакше је проширити систем коришћењем постојећих корака, могуће је тестирање појединачних делова, а не само система као целине, али је и лако заменити један или оба класификатора без нарушавања рада целог система. Овакав приступ посебно је значајан у области дубоког учења, где се архитектуре модела и технике стално побољшавају, па је важно одржавати систем у складу са новим иновацијама.

Архитектура система се састоји од клијентске апликације на локалној радној станици са микроскопом и инфраструктуре за обраду на серверу (слика 8.2.1). Клијентски део врши аквизицију слике високе резолуције са микроскопа, управљање подацима уз почетну проверу квалитета и визуелизацију резултата на локалном рачунару. Преко API комуникационог слоја (веб сервиси / REST / gRPC) подаци се шаљу серверу.

Серверска инфраструктура обухвата сегментацију и претходну обраду (екстракцију карактеристика, уклањање позадине и нормализацију), модел за филтрирање улазних података ради редукције шума и валидације, главни модел класификације који користи дубоко учење, као и модул за агрегацију предвиђања који комбинује резултате из делова или плочица. Сви подаци, слике високе резолуције, метаподаци, резултати и извештаји трајно се складиште у централној бази података.

Оваква организација система настала је на принципу сервисно оријентисане архитектуре (Service-Oriented Architecture – SOA), која се често користи у савременим медицинским софтверским и помоћним алатима [208].



Слика 8.2.1. Архитектура клијент-сервер система за анализу слика

8.2.1. Агрегација предикција и OOD механизам као надоградња већинског гласања

Један од најзначајнијих доприноса предложеног система је механизам агрегације предикција главног класификатора. Уместо да се коначна класификација заснива на једном сегменту, тј. резултату који модел дубоког учења добије анализом једног дела слике, одлука се доноси на основу предикције над свим сегментима који су класификовани као релевантни.

За доношење коначне одлуке примењује се механизам већинског гласања (енгл. majority voting), где класа са највећим бројем погодака, односно предикција по сегментима, постаје финална предикција целе слике. Овакав приступ значајно повећава робусност система, јер појединачне погрешне класификације немају велики утицај на коначни резултат, с обзиром на тачност главног класификатора [211].

Поред већинског гласања приступа, систем мора узети у обзир и:

- средњу вредност вероватноћа,
- расподелу модела,
- број сегмената по класама,
- степен несигурности класификације.

Један од потенцијалних праваца за даље унапређење предложеног система јесте увођење механизма за детекцију узорака који не припадају дистрибуцији података коришћених током обучавања модела (енгл. *Out-of-Distribution Detection* – OOD). Савремена истраживања указују на то да овакви механизми могу значајно повећати поузданост система заснованих на дубоком учењу, нарочито у медицинским и лабораторијским применама, где је неопходно благовремено препознати ситуације у којима модел нема довољно информација да донесе поуздану одлуку. За разлику од класичног класификатора, чији је задатак да сваки улазни узорак сврста у једну од познатих класа, OOD механизам има улогу додатног слоја провере који процењује да ли је анализирани узорак довољно сличан подацима на којима је модел обучен.

Важно је нагласити да сврха OOD механизма није повећање тачности класификације познатих класа, већ препознавање узорака који се значајно разликују од обучавајућег скупа и њихово означавање као непознатих или непоузданих за

аутоматску класификацију. На тај начин се избегава ситуација у којој модел, услед ограничења сопственог знања, са високим степеном сигурности погрешно сврстава до тада невиђене микроорганизме у неку од постојећих класа. Уместо тога, систем може да сигнализира да је неопходна додатна анализа или интервенција стручног лица, чиме се смањује ризик од погрешне интерпретације резултата.

Прелиминарна испитивања примене OOD механизма спроведена су на ограниченом броју узорака који нису били обухваћени процесом обучавања модела. Добијени резултати указују на потенцијал овог приступа за повећање поузданости система приликом анализе непознатих микроорганизама. Наиме, уочено је да су поједини узорци рода *Trichophyton*, који нису били заступљени у обучавајућем скупу података, без примене OOD механизма најчешће класификовани као *Penicillium*. Након увођења једноставног ентропијског критеријума за процену несигурности предикције, исти узорци су у великом броју случајева означени као непознати, уместо да буду сврстани у неку од постојећих класа. Иако овакви резултати не представљају довољну основу за доношење коначних закључака о ефикасности OOD приступа, они указују да овај механизам може допринети смањењу броја погрешних класификација када се систем сусретне са узорцима који значајно одступају од дистрибуције података коришћене током обучавања. Због тога би детаљнија анализа и систематска евалуација OOD метода на већем скупу непознатих узорака представљала значајан правац будућих истраживања.

Интеграција OOD механизма би могло постати значајно унапређење предложене софтверске архитектуре, пре свега са аспекта повећања робусности и поузданости система у реалним условима примене. Увођење овакве функционалности представља логичан правац будућег развоја, јер омогућава да систем, поред саме класификације познатих родова, процени и сопствену поузданост приликом анализе нових или неочекиваних узорака. Такав приступ је посебно значајан у лабораторијској пракси, где је неопходно да аутоматизовани системи не само дају предикцију, већ и да укажу на ситуације у којима је потребна додатна експертска процена.

8.2.2. REST API архитектура

Да би систем био применљив у реалном окружењу, као и био стандардизован за различите уређаје, неопходно је омогућити комуникацију између модела и спољашњих апликација. Из тог разлога, архитектура система реализује се као REST API сервис.

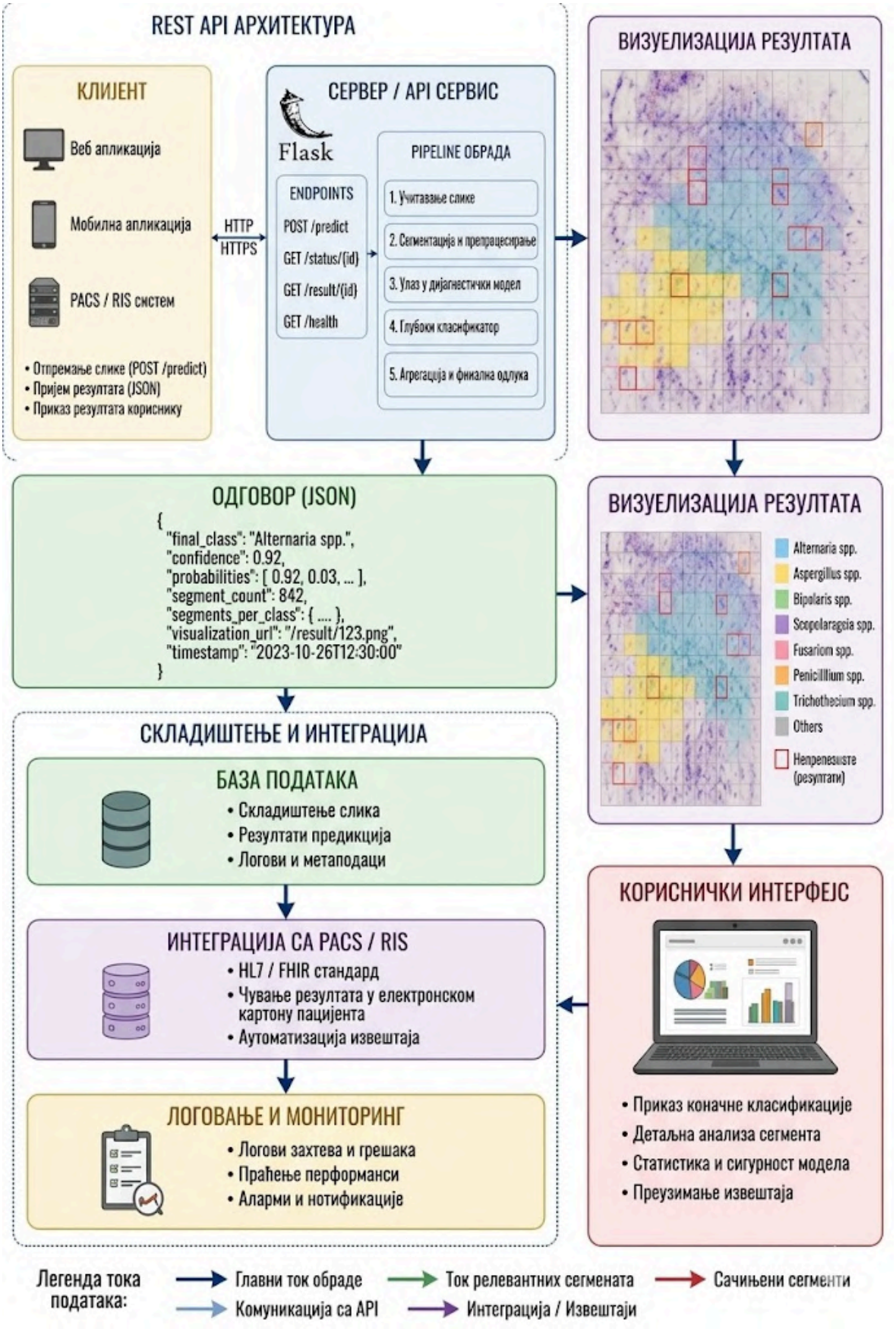
REST архитектура омогућава [212]:

- комуникацију са web апликацијом,
- интеграцију са лабораторијским информационим системима,
- удаљену обраду слика, па није неопходно складиштити велике количине података на уређају,
- централизовано управљање моделима и лако одржавање и унапређивање система.

Систем користи HTTP POST захтеве за слање слика серверу, након чега сервер прихвата слику, спроводи све кораке од сегментације до коначне класификације, и онда враћа JSON стандардизован одговор, који може да садржи следеће податке:

- финалну предикцију,
- вероватноћу различитих класа,
- израчунати степен сигурности,
- визуелизацију резултата.

REST архитектура је данас стандард у развоју савремених система [212], јер омогућава независност клијентске и серверске стране система, па омогућава добру подлогу за системе вештачке интелигенције који се стално унапређују, посебно на серверској страни. Рад REST API сервиса приказан је на слици 8.2.6.1.



Слика 8.2.2.1. Архитектура REST API сервиса.

8.2.3. Паралелна обрада и оптимизација перформанси

Један од највећих изазова приликом рада са сликама велике резолуције је велики, а некад и огроман број сегмената које је потребно анализирати кроз систем. Да би се убрзала обрада, паралелизацију омогућава библиотека TensorFlow, што значајно убрзава и оптимизује целокупан процес анализе података. Обрада више података истовремено се постиже кроз обраду више сегмената истовремено у групама (енгл. batch processing), коришћењем GPU убрзане инференце, ефикаснијим управљањем меморијом и асинхроном обрадом задатака. На тај начин се смањује време извршавања, повећава брзина целог система и омогућава стабилнија обрада веће количине података у реалном времену. [200].

Будући развој система узима у обзир да систем треба да ради у различитим лабораторијама, које могу имати опрему различитих способности, од којих неки могу бити ограничених ресурса, као што су лабораторијски рачунари осредњих или лоших перформанси, као и таблети и мобилни телефони. Из тог разлога, анализиране су и технике оптимизације модела, које омогућавају коришћење таквих уређаја без значајног губитка тачности.

Један од основних приступа оптимизације је квантизација, којом се смањује прецизност нумеричких вредности унутар модела (нпр. са 32-битне на 16-битну или 8-битну репрезентацију), чиме се значајно смањује његова величина података, па самим тим и убрзава извршавање, уз што мањи утицај на квалитет предикције [213]. Поред тога, уклањајује се и неважни и мање битни параметара унутар неуронске мреже, што додатно смањује сложеност модела и побољшава ефикасност [214].

Да би се систем омогућио лакше извршавање на мобилним и сличним уређајима, модел се може конвертовати у формате оптимизоване за таква окружења, као што је TensorFlow Lite [215], који омогућава рад са мањом потрошњом меморије и боље се интегрише у апликације које треба да раде на телефону, без серверског система попут наше апликације за рачунар, па би онда апликација могла да ради и без интернета. Комбиновањем ових техника омогућава се да систем буде флексибилан и коришћен у различитим сценаријима, од већих и серверских апликација, које би могле да централизују податке и прошире опсег истраживања, до

уређаја са ограниченим ресурсима и перформансама, без нарушавања прецизности система.

8.2.4. Скалабилност и будућа интеграција

Развијена архитектура система, са модуларно одвојеним корацима, омогућава једноставну надоградњу и интеграцију нових модела. Систем је дизајниран тако да је лако додати нове класе микроорганизама, као и истренирати моделе који ће решавати и друге сличне микробиолошке проблеме. Један од могућих праваца даљег развоја система јесте увођење вишестепене, односно хијерархијске класификације. Уместо да модел у једном кораку одређује коначну класу, процес би се одвијао кроз више узастопних фаза. На пример, у првом кораку систем би одређивао припадност широј таксономској групи или роду, док би у наредном кораку вршио детаљнију класификацију унутар препознатог рода, односно идентификацију врсте. Оваква организација процеса класификације омогућила би постепено доношење одлуке и лакше проширење система на већи број организама, без потребе за поновним обучавањем јединственог модела за све класе истовремено.

Поред развијања система у смислу медицинског опсега, могуће је у њега интегрисати тек развијене механизме који служе објашњавању резултата, како би стручњаци имали бољи увид у доношење одлука, као и интегрисати систем са већ постојећим медицинским системима, и омогућити чување података у облаку.

Модуларна организација система, као и његова детаљна визуелна репрезентација, представљају основу за развој комплетног интелигентног дијагностичког система за медицинску микробиологију, које би у даљем развоју захтевало већи број примера и даљи рад са стручњацима у области, како би се развио паметан алат који може помоћи многим лабораторијама.

8.3. Практични значај и примена

Практична примена система који су засновани на концолуционим неуронским мрежама имају све већи практични потенцијал. У области микологије, поуздан алат може значајно убрзати процес дијагностике инвазивних гљивичних инфекција, пружајући помоћ стручњацима. Инвазивне микозе могу изазвати критична стања код

пацијената, поготову оних са слабијим имунолошким системом, па је брзина дијагностике некад кључна у превентиви погошавања стања пацијента.

Мањак стручњака у области микологије резултира спором дијагностичком праксом, која је некад изразито спора јер су некада некарактеристични симптоми инфекције прво препознати као нека дерматолошка и слична обољења (слика 8.3.1.). Стручност и искуство такође могу играти важну улогу приликом утврђивања терапије, где се при анализи изолата морфолошке карактеристике могу погрешно протумачити, што директно води ка постављању погрешне дијагнозе, па самим тим и терапије. Значај алата који може помоћи дијагностику би могао да убрза процес и помогне стручњаку при анализи микроскопских слика, зарад бржег успостављања адекватне терапије.



Слика 8.3.1. Примери гљивичних инфекција које личе на дерматолошка обољења.

Практична примена предложеног софтверског решења огледа се и у способности да ради и на опреми која нема велике рачунарске способности, попут мобилних телефона, што би га чинило доступним у већем броју лабораторија. Примена савремених конволуционих неуронских мрежа омогућава развој софтверских решења која истовремено обезбеђују високу тачност класификације и прихватљиве захтеве у погледу рачунарских ресурса. Захваљујући ефикасној архитектури и оптимизованом броју параметара, овакви модели могу се извршавати у реалном времену на широком спектру уређаја, укључујући лабораторијске рачунаре, таблете, па чак и савремене мобилне уређаје. То отвара могућност развоја преносивих и широко доступних система за аутоматску идентификацију микроорганизама, који би се могли користити не само у специјализованим лабораторијама, већ и у условима ограничених рачунарских ресурса.

Систем се потенцијално може користити и као алат за обуку студената и младих истраживача, како би што боље разумели морфологију у пракси, као и изазове реалне медицинске дијагностике.

Архитектура целог система, који садржи неколико компоненти, је одлично постављена тако да може да одговори различитим задацима и проблемима у области микробиологије. Улазна мрежа се показала као веома корисна и може се користити и за друге морфологије, њена генерализација се при иницијалном тестирању показала као веома добра, где може успешно да утклони неважне делове и са потпуно непознатих слајдова, који садрже и друге врсте и родове микроорганизама. Самим тим, потребно је за било који други микробиолошки проблем само скупити довољан број слика изолата, и интегрисати нови модел у систем, како би се направио нови, користан алат.

Главно ограничење система јесте то што у великој мери зависи од улазних слика, њиховог квалитета, али и броја. Многе ретке врсте не бележе много случајева, па је сакупљање слика њихових препарата велики изазов. Недовољан број улазних слика, како за тренинг, тако и за тестирање целог система поставља питање поузданости целог система, поготову узевши у обзир да су варијације у квалитету опреме у многим лабораторијама велике.

У целини гледано, систем представља значајан корак ка аутоматизацији анализе микроскопских слика у домену микологије, и има потенцијал да унапреди брзину, доступност, као и конзистентност дијагностике инфекција изазваних плеснима у пракси.

8.4. Безбедносни и етички аспекти примене

Примена система који се заснивају на машинском учењу у области медицине, укључујући и оне који раде као помоћ при анализи слика и помоћи при микробиолошкој дијагностици, отварају многа питања. Иако се последњих година све више развијају и показују значајан потенцијал, овакви системи изазивају много полемика по питању њихове безбедности, поузданости али и етике. Интеграција оваквих система мора бити поуздана, критеријуми за то морају бити јасно одређени, а начин на који раде транспарентан [197].

Први корак пре интеграције било ког система као помоћ при дијагностици, мора бити детаљна анализа тачности и поузданости система. Процедура за валидацију мора бити прецизно одређена, а систем тестиран и валидиран на што ширем скупу података, са што већим бројем независних узорака.

Други корак представља обучавање стручњака који систем треба да користе, као и јасно указивање на то да је систем само помоћ при дијагностици, као и то да колико год да је велика тачност утврђена при тестирању, може доћи до грешака. Такође, систем треба стално ажурирати на основу грешака које прави, како би његова тачност кроз време постајала све већа, а поузданост расла. Коначна дијагноза би увек требало да буде комбинација аутоматизоване анализе и стручне процене, што чини најпоузданију клиничку праксу [200].

Поред техничких изазова, главно етичко питање када се развијају системи засновани на машинском учењу и вештачкој интелигенцији јесте питање одговорности. Етичка дилема која настаје је, ко је одговоран у случају погрешне дијагностике, да ли људи који су радили на развоју система, стручњак који је користио систем или установа у којој се проблем десио.

Заштита података пацијента је још једна од значајних тема које треба узети у обзир, јер се у процесу дијагностике користе осетљиви медицински подаци. Систем мора да обезбеди коришћење подака у складу са етичким и законским нормама, као и задржавање анонимности пацијената и контролу приступа алату [219].

Многи стручњаци тешко стичу поверење у систем, посебно уколико систем на почетку греши и није лепо калибрисан за њихове потребе, па често желе да боље разумеју рад система. Поред визуелизације, данас се развијају и методе објашњиве вештачке интелигенције (енгл. eXplainable Artificial Intelligence – XAI), које за циљ имају боље разумевање и поверење у резултате система, као и премошћивање јаза између система и стручњака [220].

Регулаторни оквири у области примене система вештачке интелигенције у медицини је у развоју, али већ постоје неке иницијативе које дефинишу стандарде безбедности и примене. Европска унија кроз AI Act покрет уводи класификацију ризика за све системе вештачке интелигенције, при чему се алати који су предвиђени за помоћ при медицинској дијагностици сврставају у категорије високог ризика, и морају да прођу опширне процедуре сертификације пре коришћења у лабораторијама

[221]. Поред тога, Светска здравствена организација препоручује етичке смернице које препоручују транспарентност, инклузивност и одговорност при развоју ових технологија. Праћење ових смерница и стандарда омогућава безбедну интеграцију система и даје веће поверење за коришћење алата у медицинској пракси [222].

Све више развој оваквих система, поред веће прецизности и ефикасности, бива усмерен ка повећању њихове безбедности, поузданости и интерпретације. Са све већим развојем модела вештачке интелигенције, очекује се да многи системи добију способност да сами сигнализирају потенцијалне грешке, па се тако олакша њихова кооперативност са стручњацима, а све детаљније методе интерпретације резултата омогућавају стручњацима да лакше разумеју одлуке модела, па самим тим и боље успостављају дијагнозе уз њихову помоћ [223]. Само кроз пажљиво балансирање између технолошког развоја и етичких и безбедносних принципа, постиже се имплементирање стварно корисних, поузданих и прихватљивих алата за рачунарску помоћ у дијагностици [224].

9. Закључак

Савремена медицинска дијагностика се последњих година све више ослања на информационе технологије, помоћу којих се развијају помоћни алати различитих намена. Посебно место у развоју ових алата заузимају методе рачунарског вида и дубоког учења. У складу са тим, ова дисертација представља систематичан и интердисциплинарни покушај унапређења дијагностике гљивичних инфекција кроз примену савремених рачунарских приступа. Развијени алгоритми и методе примарно су усмерени на решавање проблема класификације комплексних микроскопских морфолошких карактеристика гљива.

Полазна идеја истраживања било је сазнање да, без обзира на технолошки развој и значајне напретке, како у областима медицине, тако и у информационим технологијама, гљивичне инфекције и даље представљају велики клинички изазов. Дијагностика ових инфекција је често мукотрпан и спор процес, отежан због њихових нетипичних симптома, дужине клиничког процеса, морфолошке сличности различитих врста, али и ограничења у виду доступности напреднијих дијагностичких процедура. Традиционални и конвенционални приступи, који подразумевају култивацију и затим микроскопску анализу, често одузимају много времена, али и у великој мери зависе од знања и искустава стручњака и лабораторијских правила. Због тога, доношење дијагноза и одлука, као и утврђивање терапије није лишено субјективности стручног кадра. Закаснела, али и неадекватна терапија може знатно угрозити стање пацијента, као и могућност његовог опоравка, што ова ограничења чини значајним и веома ризичним.

9.1. Резиме истраживања

Теоријски део истраживања детаљно се бави морфолошким разликама плесни, које чине подгрупу гљива, и које могу код човека изазвати суперфицијалне и инвазивне инфекције. Док су суперфицијалне инфекције само површинске и не могу озбиљно нарушити здравствено стање човека, инвазивне инфекције могу јако брзо да напредују, никако нису занемарљиве, а благовремено реаговање је од кључног значаја. Плесни се међусобно разликују по својој морфологији, коју можемо анализирати само помоћу микроскопа, и које чине основу за идентификацију њихових родова, што је била и полазна тачка истраживања.

С обзиром на то да се плесни дијагностикују у миколошким лабораторијама и центрима, посебни осврт дат је и на проблеме традиционалне идентификације. У лабораторијама некада долази и до варијабилности изолата и деградације материјала. Различити неповољни услови услед транспорта могу нарушити природне структуре на препарату, што дијагностику чини отежаном или немогућом. Недостатак стандардизације у методама анализе такође може довести до различитих интерпретација сличних узорака. Све ово је показатељ да постоји потреба за алатом који би ове недостатке предупредио и омогућио конзистентност у подацима, анализи и чувању узорака.

Последњих година, све више напредних система користи методе рачунарског вида и неуронских мрежа за решавање проблема који укључују анализу слике. Иако је претходних година за сличне проблеме покушан развој алата који раде помоћу традиционалнијих метода машинског учења, где је било неопходно унапред софтверски дефинисати специфичне визуелне карактеристике слика (попут ивица, текстура или облика), савременији системи, који могу сами да уче на основу датих примера, све више преузимају примат. Аутоматизација анализе слике, која укључује препознавање образаца и шаблона, може значајно да унапреди процес обраде података, али и да смањи утицај људске субјективности.

Примена метода рачунарског вида и дубоког учења је била логичан избор за решавање идентификованих проблема. С обзиром на то да су се последњих година конволуционе неуронске мреже посебно истакле као значајан алат у анализи и класификовању слика, оне су одабране као метод коришћен за специфичан проблем идентификације плесни на микроскопским сликама. Поред метода и архитектура конволуционих неуронских мрежа, коришћене су и неке технике рачунарског вида, како би се слике пре обучавања модела припремиле, као и да би се њихов квалитет побољшао.

У експерименталном делу истраживања, развијен је и истрениран модел за аутоматску класификацију плесни, на основу њихових морфолошких карактеристика. Предложена архитектура система заснива се на двостепеном приступу, где је као посебан први корак издвојена иницијална селекција релевантних узорака. Микроскопске слике, добијене из лабораторија, су слике велике резолуције, које када се поделе на мале делове, погодне за рад конволуционих неуронских мрежа, садрже

много малих делова који на себи немају релевантне информације погодне за класификацију. Због тога је развијена и улазна неуронска мрежа, која у првом кораку одстрањује све непотребне и некоректне делове, спремајући тако улазне микроскопске слике за тренинг или даљу обраду, односно предикцију.

Други степен архитектуре је главни класификатор, односно истренирани CNN модел који може са одређеном тачношћу да идентификује плесни са мањих сегмената улазне слике и процени вероватноћу којој класи одређени сегмент припада. Због овог дуалног система, предикције се захваљујући првој мрежи обављају само на релевантним деловима, а затим се након рада главног класификатора, све његове вероватноће групишу и крајња одлука се доноси на основу класе са највећим бројем погодака (предикција).

Најбољи резултат је остварен применом ResNet50 мреже у улози улазног класификатора и EfficientNet-B2 мреже у улози главног класификатора. Обе ове архитектуре су показале велику ефикасност у обради и класификацији слика, у различитим научним областима. За обучавање ових неуронских мрежа примењен је пренос знања, како би се решио проблем ограниченог броја слика, али и аугментација узорака, односно повећање варијабилности и броја слика за тренинг, како би се побољшала генерализација и ефикасност модела.

На основу добијених резултата након обучавања, утврђено је да предложени систем постиже веома висок ниво тачности, како у расподели улазних сегмената, тако и у класификацији родова плесни. Док је тачност улазне мреже 98%, и она показује само мале потешкоће код граничних случајева као што су ивице слајда и густи делови препарата, тачност главног класификатора, који доноси предикције над појединачним деловима улазне слике и сврстава их у једну од девет категорија плесни, је 93,73%. Тачност главног модела за класификацију је висока, и показује потешкоће само код морфолошки сличних врста и оштећених, мутних сегмената, што је и очекивано, имајући у виду сложеност проблема. Ипак, ови резултати показују висок потенцијал за даљи развој система.

Како би се са сигурношћу могло тврдити да је модел стварно тачан и доноси закључке на основу битних морфолошких карактеристика плесни, неопходно је интерпретирати резултате, односно разумети закључивање модела. Рад неуронских мрежа је често попут “црне кутије”, па је неопходно проверити да ли су научени

обрасци исправни. Због тога је један од битних доприноса у раду примена метода за интерпретацију одлука модела, под називом Grad-CAM. Помоћу ове методе омогућена је визуелизација одлука класификатора, односно генерисање и преклапање топлотне мапе преко оригиналне слике, чиме се истичу делови који су препознати као важни помоћу мапе градијената. Применом ове методе, утврђено је да модел стварно доноси закључке према морфолошки важним структурама, али су и утврђени неки изазови за предикције, као што су мутни делови слика, као и делови на ивицама слајда. У медицинском домену, поверење у системе засноване на вештачкој интелигенцији у директној је вези са њиховом интерпретабилношћу. С обзиром на то да стручњак задржава финалну реч и одговорност при постављању дијагнозе, извесна доза сумње у процењену тачност модела је легитимна и очекивана. Развијени алгоритам за визуелизацију омогућава да систем остане користан помоћни алат чак и у граничним случајевима, пружајући јасан увид у регионе од интереса на слици.

Предлог софтверског решења које би се заснивало на предложеном методу укључује и једноставан интерфејс, који помоћу боја и визуелно показује на који начин је донесена одлука система. Заснива се на бојењу релевантних сегмената улазне слике високе резолуције добијене из лабораторије, која се за почетак дели на мале сегменте, на којима неуронска мрежа може да врши предикције. Једном када је слика подељена на сегменте, прво се сви улазни сегменти деле на релевантне и нерелевантне, помоћу улазне конволуционе мреже. Празни делови слајда и позадина се на тај начин одстрањују, а релевантни делови се прослеђују главном класификатору, који прави предикцију којој класи плесни сваки од њих припада. Једном када се израчуна предикција над свим сегментима, коначна одлука система заснива се на највећем броју погодака, односно класа која је добила највише погодака од класификатора се узима као коначна предикција система.

Описано софтверско решење не само да би могло да помогне дијагностику у лабораторијама, посебно у онима где нема миколошких стручњака, већ би могло и да помогне у стандардизацији обраде и анализе миколошких слика плесни. С обзиром на то да се систем заснива на лаганим архитектурама CNN мрежа он не захтева поседовање рачунара са значајним хардверским способностима. Ове мреже су изузетно погодне за извршавање како на стандардним рачунарима, који су доступни у већини лабораторија, тако и на мобилним уређајима попут телефона и таблета.

Самим тим, анализа постаје могућа чак и у окружењима која немају специјализовану апаратуру за директно дигитално сликање препарата са микроскопа. Оваква флексибилност чини предложено софтверско решење универзално доступним и примењивим у пракси.

Поред техничких и практичних аспеката, детаљно је размотрена и етичка примена оваквих система у медицини, као и њихова безбедност. Заштита података и транспарентност у доношењу одлука морају бити приоритет, а одговорност за рад система мора бити узета у обзир. Због тога системи који се заснивају на машинском учењу морају бити посматрани само као помоћ у дијагностичкој процедури, а не као замена за стручњаке, који морају дати коначан суд.

9.2. Резултати истраживања и допринос дисертације

У целини, ова докторска дисертација показује да технике и рачунарског вида и дубоког учења имају огроман потенцијал у побољшању и унапређењу дијагностике инфекција, које изазивају плесни. Предложени систем био би корак ка модернизацији конвенционалне праксе и решио различите изазове са којима се она среће, као што је убрзавање клиничких процеса, отклањање субјективног фактора и стандардизацију података између различитих микробиолошких центара.

Интеграција савремених технологија у медицинску дијагностику не само да представља велики напредак у њеним процедурама, већ представља и велики технолошки напредак, тестирајући ограничења метода и унапређујући начине на које можемо да их користимо и комбинујемо. Ово истраживање представља добру основу за даљи развој система који ће користити различите савремене методе и представљати стандард у развијању модерних помоћних система у дијагностици.

Најважнији доприноси дисертације сумирани су у наставку поглавља:

- Преглед доступне литературе и научних радова у области микологије и дијагностике гљивичних инфекција: Детаљан критички преглед постојећих конвенционалних и савремених приступа дијагностици, са посебним фокусом на инвазивне гљивичне инфекције и значај брзог реаговања, описан је у другом поглављу дисертације.
- Преглед и анализа постојећих решења из домена рачунарског вида и дубоког учења за класификацију слика: У другом поглављу дат је осврт на постојећа

решења, која користе технике рачунарског вида и неуронских мрежа у области микробиологије. У трећем поглављу дат је приказ актуелних техника рачунарског вида, а у четвртом поглављу рада представљене су актуелне архитектуре неуронских мрежа (попут конволуционих мрежа и трансформера) које се могу користити за класификацију слика.

- Креирање и структура специфичног скупа података микроскопских слика гљива: У петом поглављу описан је комплетан процес формирања улазног скупа података. То обухвата фазе сакупљања и обраде микроскопских слика из домаћих архива и валидних европских лабораторија, као и финалну структуру скупа за потребе обучавања и адекватне валидације модела за различите родове плесни.
- Предлог решења и имплементација метода за издвајање релевантних сегмената са слика високе резолуције: У шестом поглављу описан је рад прве мреже у оквиру предложеног дуалног система. Ова компонента служи као улазни филтрациони слој, који аутоматски припрема податке поделом улазне слике високе резолуције на мање делове и издваја само корисне примере, елиминишући неадекватне и празне регионе.
- Проширивање скупа података и анализа модела за класификацију сегмената мале резолуције: Процес аугментације (проширивања) података ради повећања робусности, као и детаљна анализа модела за класификацију исечака мале резолуције, приказани су у шестом поглављу дисертације.
- Предлог софтверске архитектуре и имплементација метода за детерминацију родова гљива: У шестом поглављу је детаљно приказана архитектура целог предложеног система, имплементирано окружење и сам процес обуке главног класификатора за препознавање родова гљива.
- Развој механизма одлучивања заснованог на принципу одлуке већине: Овај алгоритам је описан у шестом поглављу рада. Механизам групише све појединачне вероватноће и предикције са изрезаних сегмената и доноси коначну одлуку за целу микроскопску слику на основу већинског гласања, чиме се прегласавају локалне аномалије.
- Валидација обученог модела визуелним методама валидације дубоких неуронских мрежа: У седмом поглављу приказана је валидација предложеног метода кроз проверу препознавања шаблона на сликама и визуелизацију мапа

карактеристика, што омогућава увид у доношење одлука главног класификатора.

- Интегрисано софтверско решење за аутоматизацију микробиолошке дијагностике: Прототип обједињене софтверске платформе описан је у осмом поглављу. Систем подржава заокружен процес, од учитавања сирове микроскопске слике високе резолуције до аутоматског генерисања коначне предикције. Архитектура је генеричког типа, што омогућава да се на њеним темељима развију алати за детерминацију других микроорганизама, попут бактерија.
- Евалуација и анализа перформанси софтвера на независним тест скуповима: Седмо поглавље доноси детаљне резултате експерименталног рада и анализу перформанси модела. Евалуација је спроведена коришћењем независног тест скупа података пореклом из различитих лабораторија/центара, чиме је доказана стабилност, тачност и примењивост софтвера у реалном окружењу.
- Предлог генеричког софтверског решења које може бити подршка микробиолошкој дијагностици: У осмом поглављу представљено је генеричко софтверско решење засновано на модуларној архитектури, које омогућава обраду високорезолуционих микроскопских слика и аутоматску генерацију коначне дијагностичке предикције. Систем је конципиран тако да подржава проточну обраду података, скалабилност и проширивост, чиме се омогућава његова примена и адаптација на различите типове микроорганизама.

9.3. Правци даљег истраживања

Будућа истраживања, како у области аутоматске анализе микоза, тако и у анализи других микроорганизама са микроскопских слика, треба да буду усмерена у неколико праваца како би се обезбедили што бољи и прецизнији резултати, али и ефикаснији алати.

Први корак морао би да укључује проширивање постојећег скупа података, не само у смислу количине података у постојећим класама како би се моделу пружио већи број адекватних примера за тренинг, већ би било пожељно проширити опсег, како би класификатор могао да идентификује већи број родова и врста плесни. Укључивање нових родова и врста, као и нових примера морфолошких облика

постојећих врста, повећало би робусност система, и бољу генерализацију модела, који би могао боље да се носи са изазовима у реалном свету.

Други важан правац будућих истраживања биће усмерен на тестирање и имплементацију нових архитектура дубоких неуронских мрежа које се константно појављују на научној сцени. С обзиром на то да је предложени дуални систем модуларан, он оставља отворену могућност за лаку замену класификационог блока са било којом будућом, напреднијом сродном архитектуром која би показала боље перформансе у раду са микробиолошким подацима.

Трећи могући правац истраживања је развијање система који могу не само да класификују једну улазну слику, већ и да те резултате комбинују са другим клиничким информацијама које постоје о пацијенту. Овакви мултимодални системи могли би да комбинују своје предикције са симптомима, анамнезом, и другим релевантним резултатима, и на тај начин формирају предикцију на основу свих ових података. Што више извора података један систем може да анализира и процени, то ће и његова поузданост бити већа.

Развој глобалних база података и алата помоћу којих различити медицински центри могу да сарађују може значајно допринети унапређењу дијагностике, што би чинио последњи, четврти правац за даље истраживање. Централизовано прикупљање података и њихово убрзано дељење може ојачати дељење знања и отклонити грешке код дијагностиковања ређих и специјалних случајева.

Примена рачунарског вида и дубоког учења у домену медицине постаје све присутнија, а микробиологија је грана која ове технике може ефикасно да прихвати и тиме значајно унапреди постојеће процесе дијагностике. Иако аутоматизована анализа микроскопских слика представља добру подлогу за развијање помоћног дијагностичког алата, даљи напредак зависи од тога које ће водеће архитектуре неуронских мрежа опстати на тржишту, као и у којој мери ће се постојећа софтверска решења примењивати од стране стручњака у свакодневној лабораторијској пракси. Предложена софтверска архитектура и пратећи дуални систем направљени су за потребе ове дисертације са циљем да истраживачима и развојним тимовима омогуће развој иновативних дијагностичких алата у различитим областима микробиологије. Развој дигиталних система заснованих на предложеној архитектури олакшаће будућа истраживања, подржати лако проширивање скупа података на нове врсте и родове

микроорганизама и приближити ове методе будућим генерацијама. Такође, кроз интеграцију концепта визуелне интерпретације система, овај пројекат ће уз укључивање стручне заједнице послужити и као алат за обуку и лакше савладавање комплексне морфологије плесни, чиме директно доприноси друштвеној заједници, као и укупном напретку у медицинској дијагностици.

Литература

[1] Litjens, G., et al. "A survey on deep learning in medical image analysis." *Medical image analysis* 42 (2017): 60-88.

[2] Esteva, A., et al. "A guide to deep learning in healthcare." *Nature medicine* 25.1 (2019): 24-29.

[3] LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. "Deep learning." *Nature* 521.7553 (2015): 436-444.

[4] Shen, D., Wu, G., & Suk, H. I. "Deep learning in medical image analysis." *Annual review of biomedical engineering* 19 (2017): 221-248.

[5] O'Shea, K., & Nash, R. "An introduction to convolutional neural networks." *arXiv preprint arXiv:1511.08458* (2015).

[6] Sahiner, B., et al. "Deep learning in medical imaging and radiation therapy." *Medical physics* 46.1 (2019): e1-e36.

[7] Yamashita, R., et al. "Convolutional neural networks: an overview and application in radiology." *Insights into imaging* 9.4 (2018): 611-629.

[8] Anwar, S. M., et al. "Medical image analysis using convolutional neural networks: a review." *Journal of medical systems* 42.11 (2018): 226.

[9] Guarner, J., & Brandt, M. E. "Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century." *Clinical microbiology reviews* 24.2 (2011): 247-280.

[10] Lundervold, A. S., & Lundervold, A. "An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI." *Zeitschrift für Medizinische Physik* 29.2 (2019): 102-127.

[11] Zielinski, T., et al. "Deep learning approach to microscopic analysis of fungal infections." BMC bioinformatics 21.1 (2020): 1-15.

[12] Tasić S, Pešić S: Gljivične infekcije, dijagnoza i mogućnosti terapije, Punta Niš, Medicinski fakultet Niš, 2006 (odluka nastavno naučnog veća 14-376-5/2-2, 2006, udžbenik) R-12-5 M-44-2.

[13] Brown, G. D., et al. "Hidden killers: human fungal infections." Science translational medicine 4.165 (2012): 165rv13-165rv13.

[14] Bongomin, F., et al. "Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision." Journal of fungi 3.4 (2017): 57.

[15] Valentina Arsić-Arsenijević, Marina Milenković, Suzana Otašević, Dušan Pavlica. Medicinska mikologija i parazitologija. Društvo medicinskih mikologa Srbije, Centar za inovacije u mikologiji Beograd, V. Arsić-Arsenijević, Beograd 2012. ISBN 978-86-915391-1-5.

[16] Köhler, J. R., et al. "The spectrum of fungi that infects humans." Cold Spring Harbor perspectives in medicine 4.11 (2014): a019273.

[17] Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. "Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem." Clinical microbiology reviews 20.1 (2007): 133-163.

[18] Otašević S, Tasić-Miladinović N. Tasić A: Medicinska parazitologija-udžbenik sa CD-om. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš 2011 14-6735-6/2-4 2011.

[19] Baddley, J. W. "Clinical presentation and diagnosis of fungal infections." Infectious Disease Clinics 21.4 (2007): 871-884.

[20] Tasić-Otašević S, Golubović M, Đenić S, Ignjatović A, Stalević M, Momčilović S, Bojanović M, Arsić-Arsenijević V. Species distribution patterns and epidemiological characteristics of otomycosis in Southeastern Serbia. J Mycol Med; 2020 Jun 30;101011. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.101011.

[21] Pesic Z, Otasevic S, Mihailovic D, Petrovic S, Arsic-Arsenijevic V, Stojanov D, Petrovic M. Alternaria-Associated Fungus Ball of Orbit Nose and Paranasal Sinuses: Case Report of a Rare Clinical Entity. Mycopathologia. 2015 Aug;180(1-2):99-103. doi: 10.1007/s11046-015-9881-6. Epub 2015 Mar 7.

[22] Enoch, D. A., et al. "Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options." Journal of medical microbiology 55.7 (2006): 809-818.

[23] Hope, W. W., et al. "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012." Clinical microbiology and infection 18 (2012): 38-52.

[24] Kang, M., et al. "Classification of fungal morphology using convolutional neural networks." Computers in biology and medicine 120 (2020): 103734.

[25] Otašević S, Momčilović S, Stojanović NM, Skvarč M, Rajković K, Arsić-Arsenijević V. Non-culture based assays for the detection of fungal pathogens. J Mycol Med. 2018 Jun;28(2):236-248. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.03.001. Epub 2018 Mar 29.

[26] Koo T, Kim MH, Jue MS. Automated detection of superficial fungal infections from microscopic images through a regional convolutional neural network. PLoS One. 2021 Aug 17;16(8):e0256290. doi: 10.1371/journal.pone.0256290. PMID: 34403443; PMCID: PMC8370604.

[27] Cinar, Ilkay & Taspinar, Yavuz. (2023). Detection of Fungal Infections from Microscopic Fungal Images Using Deep Learning Techniques. Proceedings of the International Conference on Advanced Technologies. 10.58190/icat.2023.12.

[28] Tajbakhsh, N., et al. "Convolutional neural networks for medical image analysis: Full training or fine tuning?." IEEE transactions on medical imaging 35.5 (2016): 1299-1312.

[29] Krizhevsky, A., Sutskever, I., & Hinton, G. E. "ImageNet classification with deep convolutional neural networks." Advances in neural information processing systems 25 (2012).

[30] Goodfellow, I., et al. "Deep learning." MIT press, 2016.

[31] Tan, M., & Le, Q. "EfficientNet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks." International conference on machine learning. PMLR, 2019.

[32] Szegedy, C., et al. "Going deeper with convolutions." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2015.

[33] Huang, G., et al. "Densely connected convolutional networks." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2017.

[34] He, K., et al. "Deep residual learning for image recognition." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.

[35] Dosovitskiy, A., et al. "An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale." arXiv preprint arXiv:2010.11929 (2020).

[36] Abadi, M., et al. "TensorFlow: A system for large-scale machine learning." 12th {USENIX} symposium on operating systems design and implementation. 2016.

[37] Chollet, F. "Keras." GitHub repository. 2015.

[38] Selvaraju, R. R., et al. "Grad-CAM: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization." Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. 2017.

[39] Brownlee, J. (2019). *How to Configure Image Data Augmentation When Training Deep Learning Neural Networks*. Web-сајт: Machine Learning Mastery. Доступно на: https://machinelearningmastery.com/how-to-configure-image-data-augmentation-when-training-deep-learning-neural-networks/ (приступљено: 24.03.2026.).

[40] Redmon, J., et al. "You only look once: Unified, real-time object detection." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.

[41] Baldauf SL, Palmer JD. Animals and fungi are each other's closest relatives: congruent evidence from multiple proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(24):11558-11562.

[42] Gow NA, Latge JP, Munro CA. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(3):5-3.

[43] Essentials of Clinical Mycology — Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE, editors. Springer; 2011.

[44] Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(5):329-346.

[45] Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16(3):497-516.

[46] Klein BS, Tebbets B. Dimorphism mediates virulence in pathogenic fungi. *Current Opinion in Microbiology*. 2007;10(4):314-319.

[47] Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, Gurr SJ. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*. 2018;360(6390):739-742.

[48] Marina Ranđelović, Milan Golubović, Marko Stalević, Maša Golubović, Snežana Mladenović Antić, Milica Đorđević, Jelena Ranđelović, Aleksandra Ignjatović. PREVALENCIJA I DISTRIBUCIJA VRSTA UZROČNIKA SUPERFICIJALNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA U NIŠAVSKOM OKRUGU, SRBIJA. *Acta Medica Medianae*. 2024;63(4). DOI: 10.5633/amm.2024.0406 (In press).

[49] Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;14:5-24.

[50] Taylor JW, Turner E, Townsend JP, Dettman JR, Jacobson D. Eukaryotic microbes, species recognition and the geographic limits of species: examples from the kingdom Fungi. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006;361(1475):1947-1963.

[51] Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(4):e226-e238. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00560-5.

[52] Chowdhary, A., et al. "Tinea corporis caused by Trichophyton indotineae: An emergent pathogen to be aware of." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 35.11 (2021): e739-e741.

[53] de Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia*. 2017;182:5–31. https://doi.org/10.1007/s11046-016-0073-9

[54] Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, de Hoog GS. Molecular Taxonomy of the Trichophyton rubrum Complex. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(9):3329-3336. https://doi.org/10.1128/jcm.38.9.3329-3336.2000

[55] Ali Rezaei-Matehkolaei, Hossein Mirhendi, Koichi Makimura, G. Sybren de Hoog, Kazuo Satoh, Mohammad Javad Najafzadeh, Mohammad Reza Shidfar. Nucleotide sequence analysis of beta tubulin gene in a wide range of dermatophytes. *Medical Mycology*. 2014;52(7):674–688. https://doi.org/10.1093/mmy/myu033

[56] Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods in Molecular Biology*. 2017;1508:17-65. doi: 10.1007/978-1-4939-6515-1_2.

[57] Nenoff, P., Krüger, C., Schaller, J., Ginter-Hanselmayer, G., Schulte-Beerbühl, R., & Tietz, H. J. (2014). Mycology – an update Part 2: Dermatomycoses: Clinical picture and diagnostics. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *12*(9), 749–777. https://doi.org/10.1111/ddg.12420

[58] Sharma R, Rajak R, Pandey A, et al. Internal Transcribed Spacer (ITS) of rDNA of appendaged and non-appendaged strains of Microsporum gypseum reveals Microsporum appendiculatum as its synonym. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2006;89:197–202. https://doi.org/10.1007/s10482-005-9018-x

[59] Weitzman I, Salkin IF, Rosenthal SA. Evaluation of trichophyton agars for identification of Trichophyton soudanense. *Journal of Clinical Microbiology*. 1983;18(1):203-205. https://doi.org/10.1128/jcm.18.1.203-205.1983

[60] Otašević S, Momčilović S, Golubović M, Ignjatović A, Rančić N, Đorđević M, Ranđelović M, Hay R, Arsić-Arsenijević V. Species distribution and epidemiological characteristics of superficial fungal infections in Southeastern Serbia. *Mycoses*. 2019;62(5):451-458. doi: 10.1111/myc.12900.

[61] Suzana Otašević, Milan Golubović. Superficial Fungal Infection. In: Nima Rezaei, editor. *Encyclopedia of Infection and Immunity*. 1st ed. Elsevier; 2022. p. 414-432. ISBN: 9780128187319.

[62] Chen XF, Hou X, Xiao M, Zhang L, Cheng JW, Zhou ML, Huang JJ, Zhang JJ, Xu YC, Hsueh PR. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Analysis for the Identification of Pathogenic Microorganisms: A Review. *Microorganisms*. 2021;9(7):1536. doi: 10.3390/microorganisms9071536.

[63] Hagiwara S, Tamura T, Satoh K, Kamewada H, Nakano M, Shinden S, Yamaguchi H, Makimura K. The Molecular Identification and Antifungal Susceptibilities of Aspergillus Species Causing Otomycosis in Tochigi, Japan. *Mycopathologia*. 2019;184(1):13-21. doi: 10.1007/s11046-018-0299-9.

[64] Otašević S, Hay R. Editorial: Superficial fungal infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1285771. doi: 10.3389/fcimb.2023.1285771.

[65] Savić B, Mitrović S, Jovanović T. Medicinska mikrobiologija. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, CIBID; 2020. ISBN 978-86-7117-606-4.

[66] Suzana Otašević, Nataša Miladinović-Tasić, Marina Ranđelović. Laboratorijske metode u dijagnostici parazitskih i gljivičnih infekcija. Priručnik sa video materijalom. 1. izd. Niš: Medicinski fakultet Niš, Galaksija; 2022. ISBN 978-86-6265-113-6.

[67] Douglas AP, Chen SC-A, Slavin MA. Emerging infections caused by non-Aspergillus filamentous fungi. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(8):670-680. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.011.

[68] Durand-Joly I, Alfandari S, Benchikh Z, Rodrigue M, Espinel-Ingroff A, Catteau B, Cordevant C, Camus D, Dei-Cas E, Bauters F, Delhaes L, De Botton S. Successful outcome of disseminated Fusarium infection with skin localization treated with voriconazole and amphotericin B-lipid complex in a patient with acute leukemia. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(10):4898-4900. doi: 10.1128/JCM.41.10.4898-4900.2003.

[69] Devauchelle P, Jeanne M, Fréalle E. Mucormycosis in Burn Patients. *Journal of Fungi*. 2019;5(1):25. doi: 10.3390/jof5010025.

[70] Spesso F, Aiassa S, Garutti A, Carballo GM, Dotto G. Filamentous fungal infection in burned patients: retrospective study. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba*. 2018;75(2):128-133. doi: 10.31053/1853.0605.v75.n2.17841.

[71] Hay RJ. Fusarium infections of the skin. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2007;20(2):115-117. doi: 10.1097/QCO.0b013e32805de836.

[72] Gavril D, Woerther PL, Ben Lakhdar A, Mahjoubi L, Routier E, Chachaty E, Gachot B, De Botton S, Micol JB, Willekens C. Invasive cutaneous infection due to Scopulariopsis brevicaulis unsuccessfully treated with high-dose micafungin in a neutropenic patient. *Infection*. 2017;45(3):361-363. doi: 10.1007/s15010-016-0971-2.

[73] Ungpakorn R. Cutaneous manifestations of Penicillium marneffei infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2000;13(2):129-134. doi: 10.1097/00001432-200004000-00006.

[74] Román-Soto S, Álvarez-Rojas E, García-Rodríguez J. Skin infection due to Trichoderma longibrachiatum in a haematological paediatric patient. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(11):1383-1384. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.003.

[75] Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *Journal of Chemotherapy*. 2003;15(Suppl 2):36-47. doi: 10.1179/joc.2003.15.Supplement-2.36.

[76] Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(4):884-928. doi: 10.1128/CMR.00019-10.

[77] Miyagawa F, Shobatake C, Fukumoto T, Yamanaka Y, Kobayashi N, Nishimura K, Masuda M, Asada H. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by Exophiala jeanselmei in a healthy individual. *The Journal of Dermatology*. 2018;45(1):106-108. doi: 10.1111/1346-8138.13766.

[78] Williams C, Layton AM, Kerr K, Kibbler C, Barton RC. Cutaneous infection with an Alternaria sp. in an immunocompetent host. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008;33(4):440-442. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02664.x.

[79] Ge H, Pan M, Chen G, Liu X, Shi T, Zhang F. The first case of cutaneous phaeohyphomycosis caused by Bipolaris spicifera in Northern China: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(3):1875-1878. doi: 10.3892/etm.2017.4765.

[80] Moody MN, Tschen J, Mesko M. Cutaneous Curvularia infection of the forearm. *Cutis*. 2012;89(2):65-68.

[81] Pasqualotto AC. *Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention*. Dordrecht: Springer; 2010.

[82] Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(5):921-925.

[83] Garcia-Hermoso D, Alanio A, Lortholary O, Bretagne S. Artifacts and misidentifications in sandwich ELISAs for Aspergillus galactomannan. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(7):2481-2483.

[84] Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(Suppl 7):9-18.

[85] Tuon FF, Caceres DH, Hoenigl M, Al-Hatmi AMS, Pasqualotto AC. Laboratory diagnosis of invasive fungal infections in resource-limited settings. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:976451.

[86] Heitman J, Carter DA, Dyer PS, Kontoyiannis DP. Fungal Pathogenesis in Humans: Molecular Biology and Clinical Perspectives. Washington, DC: ASM Press; 2024.

[87] Kozel TR, Wickes B. Fungal diagnostics. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014;4(4):a019299. doi: 10.1101/cshperspect.a019299.

[88] Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. Clinical Microbiology Reviews. 2014;27(3):490-502. doi: 10.1128/CMR.00091-13.

[89] Chowdhary, A., et al. "Tinea corporis caused by Trichophyton indotineae: An emergent pathogen to be aware of." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 35.11 (2021): e739-e741.

[90] Lass-Flörl C. How to make a fast diagnosis in invasive fungal infections. Medical Mycology. 2019;57(Suppl 2):S155-S160. doi: 10.1093/mmy/myy101.

[91] Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat invasive aspergillosis. Blood. 2015;126(12):1415-1424. doi: 10.1182/blood-2015-02-594697.

[92] Pantanowitz L, Sharma A, Carter AB, Kurc T, Sussman A, Saltz J. Digital pathology: 21st-century disease diagnosis. The Lancet Digital Health. 2019;1(8):e382-e384. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30159-9.

[93] Holmström O, Linder N, Ngasala B, et al. Smartphone-based artificial intelligence for the detection of soil-transmitted helminths and Schistosoma mansoni eggs in stool samples. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2020;103(6):2484-2492. doi: 10.4269/ajtmh.20-0335.

[94] Esteva A, Chou K, Yeung S, et al. Deep learning-enabled medical computer vision. NPJ Digital Medicine. 2021;4(1):5. doi: 10.1038/s41746-020-00376-2.

[95] Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. The Lancet Oncology. 2019;20(5):e253-e261. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30154-8.

[96] Симић Тамара. *Рачунарски вид у биомедицини*. Београд: Академска мисао; 2022.

[97] Обрадовић Владан. *Системи вештачке интелигенције*. Београд: Завод за уџбенике; 2018.

[98] Павловић Игор. *Обрада биомедицинских слика*. Београд: Висока школа електротехнике; 2020.

[99] Цветковић Слободан. *Визуелна аналитика и машинско учење*. Београд: ЕТФ издаваштво; 2020.

[100] Saini, N. "Getting Started with Image Data | Deep Learning." Analytics Vidhya, 2020, https://medium.com/analytics-vidhya/getting-started-with-image-data-deep-learning-328faad6d929 (приступљено: 24.03.2026.).

[101] Милошевић Дејан. *Примена рачунарских метода у биологији*. Београд: Едука; 2020.

[102] Николић Снежана. *Биомедицинска анализа података*. Београд: Универзитет Сингидунум; 2022.

[103] Поповић Александар. *Вештачка интелигенција у медицини*. Београд: ФОН; 2021.

[104] Garbin, C., Zhu, X., & Marques, O. "Anomaly detection in retinal images through clinical findings." ResearchGate, 2019, https://www.researchgate.net/figure/Comparison-of-semantic-segmentation-classification-and-localization-object-detection_fig1_334363440.

[105] Радојчић Љиљана. *Клиничка микробиологија*. Београд: Универзитет у Београду; 2018.

[106] Милановић Мина. *Анализа постојећих радова и методологија вештачке интелигенције коришћених за детерминацију плесни и гљива*. Ниш: Електронски факултет; 2021.

[107] Тодоровић Наташа. *Савремене технике лабораторијске дијагностике*. Крагујевац: Медицински факултет; 2021.

[108] Милановић Мина. *Класификација плесни изолованих из болесничког материјала на основу микроскопских морфолошких карактеристика*. Ниш: Електронски факултет; 2020.

[109] Mina Milanović, Suzana Otašević, Marina Ranđelović, Andrea Grassi, Claudia Cafarchia, Mihai Mares, Aleksandar Milosavljević. Multi-Convolutional Neural Network-Based Diagnostic Software for the Presumptive Determination of Non-Dermatophyte Molds. *MDPI Electronics Journal*. Базел; 2024.

[110] Миленковић Ана. *Дијагностика микробних инфекција*. Крагујевац: Завод за здравствену заштиту; 2020.

[111] Радовановић Милена. *Елементи микологије и микробиологије*. Ниш: Медицинска књига; 2017.

[112] Ahmadpour, Seyed-Sajad & Bakhshayeshi Avval, Danial & Darbandi, Mehdi & Jafari Navimipour, Nima & Ain, Noor Ul & Kassa, Sankit. (2025). A new quantum-enhanced approach to AI-driven medical imaging system. Cluster Computing. 28. 10.1007/s10586-024-04852-2.

[113] Ardila D, et al. End-to-end lung cancer screening with deep learning. *Nature Medicine*. 2019;25(6):954-961.

[114] Rajpurkar P, et al. CheXNet: Radiologist-level pneumonia detection on chest X-rays. *arXiv preprint arXiv:1711.05225*. 2017.

[115] Esteva A, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118.

[116] Gulshan V, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy. *JAMA*. 2016;316(22):2402-2410.

[117] Campanella G, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning. *Nature Medicine*. 2019;25(8):1301-1309.

[118] Haenssle, H. A., et al. "Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists." *Annals of Oncology* 29.8 (2018): 1836-1842.

[119] Topol E. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*. 2019;25(1):44-56.

[120] Shorten G, Khoshgoftaar TM. A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning. J Big Data. 2019;6(1):60. doi:10.1186/s40537-019-0197-0.

[121] Hasan Z, Key S, Habib AR, et al. *Convolutional neural networks in ENT radiology: systematic review of the literature.* The Journal of Laryngology & Otology. 2023;137(4):417-430.

[122] Samson RA, et al. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus Aspergillus. *Studies in Mycology*. 2014;78:141-173.

[123] Leyva-Perez LA, et al. Deep learning architectures for crop disease detection and fungal contamination in agriculture: A review. *Computers and Electronics in Agriculture*. 2023;204:107521.

[124] Billones RKC, Cailung EJ, Dadios EP, Santiago N. Aspergillus Species Fungi Identification Using Microscopic Scale Images. *Proceedings of the IEEE International Conference on Humanoid, Nanotechnology, Information Technology, Communication and Control, Environment, and Management (HNICEM)*. 2020.

[125] Tahir MW, Zaidi NA, Blank R, Vinayaka PP, Vellekoop MJ, Lang W. Detection of Fungus through an Optical Sensor System using the Histogram of Oriented Gradients. *Proceedings of the IEEE Sensors Conference*. 2016.

[126] Du X, Liu L, Wang X, Ni G, Zhang J, Hao R, Liu J, Liu Y. Automatic classification of cells in microscopic fecal images using convolutional neural networks. *Journal of Electronic Imaging*. 2021;30(4):043012.

[127] Zhang J, Lu SH, Wang XZ, et al. Automatic identification of fungi in microscopic leucorrhea images. *Journal of the Optical Society of America A*. 2017;34(9):1484-1489.

[128] Hao R, Wang X, Zhang J, Liu J, Du X, Liu L. Automatic Detection of Fungi in Microscopic Leucorrhea Images Based on Convolutional Neural Network and Morphological Method. *IEEE Access*. 2019;7:142278-142287.

[129] Kumar, A., et al. "Classification of Aspergillus species using deep learning techniques." *Journal of Medical Systems* 44.5 (2020): 98.

[130] S. A. M. Jameel, et al. "Microscopic and Macroscopic Identification of Aspergillus Species Using Deep Learning." *International Journal of Advanced Computer Science and Applications (IJACSA)* 11.4 (2020): 367-374.

[131] Prommakhot A, Srinonchat J. Exploiting Convolutional Neural Network for Automatic Fungus Detection in Microscope Images. *Proceedings of the International Conference on Electrical Engineering/Electronics, Computer, Telecommunications and Information Technology (ECTI-CON)*. 2020.

[132] Tahir MW, Zaidi NA, Rao AA, Blank R, Vellekoop MJ, Lang W. A Fungus Spores Dataset and a Convolutional Neural Networks based Approach for Fungus Detection. *IEEE Sensors Journal*. 2018;18(23):9734-9741.

[133] Kelly CJ, et al. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Medicine*. 2019;17(1):195.

[134] Budd S, et al. Datacentric artificial intelligence in medical imaging. *Trends in Biotechnology*. 2024;42(2):215-229.

[135] Suara S, Jha A, Sinha P, Sekh AA. *Is Grad-CAM Explainable in Medical Images?* arXiv preprint arXiv:2307.10506. 2023.

[136] Amann J, et al. Explainable AI in healthcare: insights on trust, responsibility and accountability. *Journal of Medical Internet Research*. 2020;22(2):e17225.

[137] McCulloch, W. S., & Pitts, W. "A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity." The bulletin of mathematical biophysics 5.4 (1943): 115-133.

[138] Hebb, D. O. "The organization of behavior: A neuropsychological theory." John Wiley & Sons, 1949.

[139] Rosenblatt, F. "The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain." Psychological review 65.6 (1958): 386.

[140] Garcea F, Serra A, Lamberti F, Morra L. Data augmentation for medical imaging: A systematic literature review. Computers in Biology and Medicine. 2023;152:106391. doi:10.1016/j.compbiomed.2022.106391.

[141] Minsky, M., & Papert, S. "Perceptrons: An introduction to computational geometry." MIT Press, 1969.

[142] Rumelhart, D. E., Hinton, G. E., & Williams, R. J. "Learning representations by back-propagating errors." Nature 323.6088 (1986): 533-536.

[143] Schmidhuber, J. "Deep learning in neural networks: An overview." Neural networks 61 (2015): 85-117.

[144] LeCun, Y., Bottou, L., Bengio, Y., & Haffner, P. "Gradient-based learning applied to document recognition." Proceedings of the IEEE 86.11 (1998): 2278-2324. doi: 10.1109/5.726791.

[145] Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. "Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex." The Journal of physiology 160.1 (1962): 106-154.

[146] LeCun, Y. "A path towards autonomous machine intelligence version 0.9. 2, 2022-06-27." Open Review 62 (2022).

[147] Hinton, G. E., Osindero, S., & Teh, Y. W. "A fast learning algorithm for deep belief nets." Neural computation 18.7 (2006): 1527-1554.

[148] Goodfellow, I., et al. "Generative adversarial nets." Advances in neural information processing systems 27 (2014).

[149] Silver, D., et al. "Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search." Nature 529.7587 (2016): 484-489.

[150] Vaswani, A., et al. "Attention is all you need." Advances in neural information processing systems 30 (2017).

[151] Radford, A., et al. "Language models are unsupervised multitask learners." OpenAI blog 1.8 (2019): 9.

[152] Crawford, K. "Atlas of AI: Power, politics, and the planetary costs of artificial intelligence." Yale University Press, 2021.

[153] NVIDIA, "Artificial Intelligence, Machine Learning, and Deep Learning," https://blogs.nvidia.com/blog/what-is-difference-between-artificial-intelligence-machine-learning-deep-learning-ai/ (приступљено: 24.03.2026.).

[154] Kawaguchi, K., Kaelbling, L. P., & Bengio, Y. "Generalization in deep learning." Mathematical Aspects of Deep Learning (2022): 112-148.

[155] Amodei, D., & Hernandez, D. "AI and compute." OpenAI Blog 1.2 (2018).

[156] Vu, Long & Jung, Souhwan. (2021). AdMat: A CNN-on-Matrix Approach to Android Malware Detection and Classification. IEEE Access. 9. 39680-39694. 10.1109/ACCESS.2021.3063748.

[157] Agapitos, Alexandros & O'Neill, Michael & Nicolau, Miguel & Fagan, David & Kattan, Ahmed & Brabazon, Anthony. (2015). Deep evolution of image representations for handwritten digit recognition. 2452-2459. 10.1109/CEC.2015.7257189.

[158] Dumoulin, V., & Visin, F. "A guide to convolution arithmetic for deep learning." arXiv preprint arXiv:1603.07285 (2016).

[159] Nwankpa, C., et al. "Activation functions: Comparison of trends in deep learning and machine learning." arXiv preprint arXiv:1811.03378 (2018).

[160] Meruva, Sai & Tulasi, Venkata & Vinnakota, Nithin & V, Bhavana. (2022). Risk Level Prediction of Diabetic Retinopathy based on Retinal Images using Deep Learning Algorithm. Procedia Computer Science. 215. 722-730. 10.1016/j.procs.2022.12.074.

[161] Saxena, N. (2026, 2. januar). *CNNs & Inductive Biases: Why Architecture Matters*. Medium. https://medium.com/@nandinisaxenawork/cnns-inductive-biases-why-architectu

re-matters-a4bd552bdb01 (приступљено: 24.03.2026.).

[162] Margapuri, Venkat & LaVessi, George & Stewart, Robert & Wagner, Dan. (2020). Bombus Species Image Classification. 10.48550/arXiv.2006.11374.

[163] Deng, J., et al. "Imagenet: A large-scale hierarchical image database." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. (2009).

[164] Glorot, X., & Bengio, Y. "Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks." Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics. JMLR Workshop and Conference Proceedings, 2010.

[165] Veit, A., Wilber, M. J., & Belongie, S. "Residual networks behave like ensembles of relatively shallow networks." Advances in neural information processing systems 29 (2016).

[166] Hardt, M., & Ma, T. "Identity mappings in deep residual networks are increasingly easy to optimize." arXiv preprint arXiv:1611.01144 (2016).

[167] Zagoruyko, S., & Komodakis, N. "Wide residual networks." arXiv preprint arXiv:1605.07146 (2016).

[168] Peng, Jie & Kang, Shuai & Ning, Zhengyuan & Deng, Hangxia & Shen, Jingxian & Xu, Yikai & Zhang, Jing & Zhao, Wei & Li, Xinling & Gong, Wuxing & Huang, Jinhua & Liu, Li. (2019). Residual convolutional neural network for predicting response of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma from CT imaging. European Radiology. 30. 413-424. 10.1007/s00330-019-06318-1.

[169] Tan, M., & Le, Q. "EfficientNet: Improving Accuracy and Efficiency through AutoML and Model Scaling." Google Research, 2019. Available online: https://ai.googleblog.com/2019/05/efficientnet-improving-accuracy-and.html (accessed on 25 November 2023).

[170] Tan, M., & Le, Q. "Brain-inspired structural pruning for efficient neural networks." computer vision and pattern recognition (2021).

[171] Howard, A., et al. "Searching for mobilenetv3." Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision. 2019.

[172] Touvron, H., et al. "Fixing the train-test resolution discrepancy." Advances in neural information processing systems 32 (2019).

[173] Lin, T., et al. "A survey on transformers." AI Open 3 (2022): 111-132.

[174] Tay, Y., et al. "Efficient transformers: A survey." ACM Computing Surveys (CSUR) 55.6 (2022): 1-28.

[175] Mitchell, T. M. "The need for biases in learning generalizations." Department of Computer Science, Rutgers University, 1980.

[176] Battaglia, P. W., et al. "Relational inductive biases, deep learning, and graph networks." arXiv preprint arXiv:1806.01261 (2018).

[177] d'Ascoli, S., et al. "Convit: Improving vision transformers with soft convolutional inductive biases." International Conference on Machine Learning. PMLR, 2021.

[178] Wang, Sinong, et al. "Linformer: Self-attention with linear complexity." arXiv preprint arXiv:2006.04768 (2020).

[179] Kaplan, J., et al. "Scaling laws for neural language models." arXiv preprint arXiv:2001.08361 (2020).

[180] Kirkpatrick, J., et al. "Overcoming catastrophic forgetting in neural networks." Proceedings of the National Academy of Sciences 114.13 (2017): 3521-3526.

[181] Liu, N. F., et al. "Lost in the middle: How language models use long contexts." Transactions of the Association for Computational Linguistics 12 (2024): 157-173.

[182] Kitaev, N., Kaiser, Ł., & Levskaya, A. "Reformer: The efficient transformer." arXiv preprint arXiv:2001.04451 (2020).

[183] Raghu, M., et al. "Do vision transformers see like convolutional networks?." Advances in Neural Information Processing Systems 34 (2021): 12116-12128.

[184] Naseer, M. M., et al. "Intrinsically motivated robust properties of vision transformers." Advances in Neural Information Processing Systems 34 (2021): 13295-13308.

[185] Chu, X., et al. "Conditional positional encodings for vision transformers." arXiv preprint arXiv:2102.10882 (2021).

[186] Gao, Y., et al. "Early convolutions help transformers see better." Advances in Neural Information Processing Systems 34 (2021): 30326-30337.

[187] Dai, Z., et al. "Coatnet: Marrying convolution and attention for all data sizes." Advances in Neural Information Processing Systems 34 (2021): 3965-3977.

[188] Chen, J., et al. "Transunet: Transformers for medical image segmentation." arXiv preprint arXiv:2102.04306 (2021).

[189] Wu, H., Xiao, B., Codella, N., Liu, M., Dai, X., Yuan, L., & Zhang, L. (2021). CvT: Introducing Convolutions to Vision Transformers. *Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV)*, 22-31.

[189] Gao R, Xu J, Chen Y, Cho K. Heterogeneous Feature Fusion Module Based on CNN and Transformer for Multiview Stereo Reconstruction. Mathematics. 2023; 11(1):112. https://doi.org/10.3390/math11010112.

[190] Guo, J., Han, K., Wu, H., Tang, Y., Chen, X., Wang, Y., & Xu, C. (2021). CMT: Convolutional Neural Networks Meet Vision Transformers. *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 12175–12185.

[191] Graham, B., et al. "Levit: a vision transformer in convnet's clothing for faster inference." Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision. 2021.

[192] d'Ascoli, S., et al. "Computational trade-offs in hybrid CNN-Transformer architectures for clinical screening." Journal of Biomedical Informatics 139 (2023): 104310.

[193] Sun, S., et al. "Optimization for deep learning: An overview." Asymptotic Analysis 115.3-4 (2019): 249-294.

[194] Sutskever, I., et al. "On the importance of initialization and momentum in deep learning." International conference on machine learning. PMLR, 2013.

[195] Hinton, G., Srivastava, N., & Swersky, K. "Neural networks for machine learning lecture 6a overview of mini-batch gradient descent." Courita video lecture 264.1 (2012): 38-46.

[196] Kingma, D. P., & Ba, J. "Adam: A method for stochastic optimization." arXiv preprint arXiv:1412.6980 (2014).

[197] Loshchilov, I., & Hutter, F. "SGDR: Stochastic gradient descent with warm restarts." arXiv preprint arXiv:1608.03983 (2016).

[198] Hicks SA, Strümke I, Thambawita V, et al. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. medRxiv. 2021. doi:10.1101/2021.04.07.21254975.

[199] Bradley, A. P. "The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms." Pattern Recognition 30.7 (1997): 1145-1159.

[200] Berrar, D. "Cross-validation." Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology 1 (2019): 542-545.

[201] Park, S. H., & Han, K. "Methodologic guide for evaluating clinical performance and robustness of medical artificial intelligence models." Radiology 291.3 (2019): 600-608.

[202] Rasheed, K., et al. "Explainable artificial intelligence in healthcare: A comprehensive review on methods, application, challenges and future directions." Artificial Intelligence in Medicine 130 (2022): 102318.

[203] Nguyen, A., Yosinski, J., & Clune, J. "Deep neural networks are easily fooled: High confidence predictions for unrecognizable images." Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2015.

[204] Yang, J., et al. "Generalized out-of-distribution detection: A survey." arXiv preprint arXiv:2110.11334 (2021).

[205] Hendrycks, D., & Gimpel, K. "A baseline for detecting misclassified and out-of-distribution examples in neural networks." International Conference on Learning Representations. 2017.

[206] Amodei, D., et al. "Concrete problems in AI safety." arXiv preprint arXiv:1606.06565 (2016).

[207] Fawcett, T. "An introduction to ROC analysis." Pattern Recognition Letters 27.8 (2006): 861-874.

[208] Senousy Z, Abdelsamea MM, Mohamed MM, Gaber MM. 3E-Net: Entropy-Based Elastic Ensemble of Deep Convolutional Neural Networks for Grading of Invasive Breast Carcinoma Histopathological Microscopic Images. Entropy. 2021; 23(5):620. https://doi.org/10.3390/e23050620.

[209] Hoog, G. S. de, et al. Atlas of Clinical Fungi. Foundation Atlas of Clinical Fungi, 2020.

[210] Dimitriou, N., et al. "Deep learning for whole slide image analysis in digital pathology: A review." Frontiers in Medicine 8 (2021): 606853.

[211] Lu MY, Williamson DFK, Chen TY, et al. CLAM: Clustering-constrained attention multiple instance learning for whole slide image classification. arXiv preprint arXiv:2004.09666. 2020.

[212] BiologyReader. (n.d.). *Alternaria Fungi*. Web-сајт: BiologyReader. Доступно на: https://biologyreader.com/alternaria-fungi.html (приступљено: 13.07.2026.).

[213] Microbiologia Italia. (n.d.). *Aspergillus niger*. Web-cajт: Microbiologia Italia. Доступно на: https://www.microbiologiaitalia.it/micologia/aspergillus-niger/ (приступљено: 13.07.2026.).

[214] Abdelwehab, Sohair & El-Nagerabi, Saifeldin & Elshafie, Abdulqadir. (2014). Mycobiota Associated with Imported Seeds of Vegetable Crops in Sudan. The Open Mycology Journal. 8. 156-173. 10.2174/1874437001408010156.

[215] Nawaz, Maryam & Yousaf, Nousheen. (2023). First Report of Leaf Blight of Jasminum sambac Caused by Bipolaris australiensis in Pakistan. Plant Protection. 7. 17-24. 10.33804/pp.007.01.4504.

[216] Bensch, Konstanze & Groenewald, J.Z. & Braun, Uwe & Dijksterhuis, Jan & Starink, Mieke & C.F, Hill & Zalar, Polona & Hoog, Sybren & Crous, Pedro. (2007). Biodiversity in the Cladosporium herbarum complex (Davidiellaceae, Capnodiales), with standardisation of methods for Cladosporium taxonomy and diagnostics. Studies in Mycology. 58. 10.3114/sim.2007.58.05.

[217] Gyansanchay. (2022). *Deuteromycotina – Fusarium*. Web-cajт: CSJMU Gyansanchay. Доступно на: https://gyansanchay.csjmu.ac.in/wp-content/uploads/2022/10/Deuteromycotina-%E2%80%93-Fusarium.pdf (приступљено: 13.07.2026.).

[218] Vedantu. (n.d.). *Differentiate between sporangiospores and conidia*. Web-cajт: Vedantu. Доступно на: https://www.vedantu.com/question-answer/differentiate-between-sporangiospores-and-class-11-biology-cbse-5f982a07e7dec55df5c11f1f (приступљено: 13.07.2026.).

[219] BiologyReader. (n.d.). *Penicillium*. Web-cajт: BiologyReader. Доступно на: https://biologyreader.com/penicillium.html (приступљено: 13.07.2026.).

[220] Masaryk University. (2006). Miniatlas mikroorganismů. Web-cajт: Masaryk University. Доступно на: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps06/mikroorg/web/sco.htm (приступљено: 13.07.2026.).

[221] Hou, L., et al. "Patch-based convolutional neural network for whole slide tissue image classification." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.

[222] Wei, B., et al. "Biomedical image classification with pre-trained coarse-to-fine convolutional neural networks." Computerized Medical Imaging and Graphics 75 (2019): 71-81.

[223] Sharma, Y., et al. "Cluster-conditioned page segmentation for whole slide images in digital pathology." Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2021.

[224] Bychkov, D., et al. "Deep learning based tissue classifier for whole slide images." Scientific Reports 8.1 (2018): 1-11.

[225] Shorten, C., & Khoshgoftaar, T. M. "A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning." Journal of Big Data 6.1 (2019): 1-48.

[226] Perez, L., & Wang, J. "The effectiveness of data augmentation in image classification using deep learning." arXiv preprint arXiv:1712.04621 (2017).

[227] Chlap, P., et al. "A review of medical image data augmentation techniques for deep learning applications." Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 65.5 (2021): 545-563.

[228] Szu-Yuan, C., et al. "Dealing with class imbalance in digital pathology using negative sample filtering and deep learning." Computer Methods and Programs in Biomedicine 212 (2021): 106461.

[197] Tan, M., & Le, Q. "EfficientNet: Improving Accuracy and Efficiency through AutoML and Model Scaling." Google Research, 2019. Available online: https://ai.googleblog.com/2019/05/efficientnet-improving-accuracy-and.html (accessed on 25 November 2023).

[198] "Image Classification EfficientNet Fine Tuning." Keras Documentation, 2020. Available online: https://keras.io/examples/vision/image_classification_efficientnet_fine_tuning/ (accessed on 25 November 2023).

[199] Van Rossum, G., & Drake, F. L. "Python 3 Reference Manual." Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2009.

[200] Grandini, M., Bagli, E., & Visani, G. "Metrics for model evaluation: a review." arXiv preprint arXiv:2008.05756 (2020).

[201] Prechelt, L. "Early Stopping—But When?" Neural Networks: Tricks of the Trade. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. 53-67.

[202] Ying, X. "An overview of overfitting and its solutions." Journal of Physics: Conference Series. Vol. 1168. No. 2. IOP Publishing, 2019.

[208] Marcos, M., et al. "A framework for QA-based service-oriented medical decision support systems." Computer Methods and Programs in Biomedicine 101.3 (2011): 290-299.

[209] Szeliski, R. "Computer Vision: Algorithms and Applications." Springer Nature, 2022.

[210] Viola, P., & Jones, M. "Robust real-time face detection." International Journal of Computer Vision 57.2 (2004): 137-154.

[211] Kittler, J., et al. "On combining classifiers." IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 20.3 (1998): 226-239.

[212] Fielding, R. T. "Architectural styles and the design of network-based software architectures." Doctoral dissertation, University of California, Irvine, 2000.

[213] Gholami, A., et al. "A survey of quantization methods for efficient neural network inference." Low-Power Computer Vision. Chapman and Hall/CRC, 2021. 291-326.

[214] Blalock, D., et al. "What is the state of neural network pruning?" Proceedings of Machine Learning and Systems 2 (2020): 129-146.

[215] David, R., et al. "TensorFlow Lite Micro: Embedded Machine Learning on TinyML Systems." Proceedings of Machine Learning and Systems 3 (2021): 506-511.

[216] Shi, W., et al. "Edge computing: Vision and challenges." IEEE Internet of Things Journal 3.5 (2016): 637-646.

[217] Kumar, A., et al. "On-Edge Deployment of Vision Transformers for Medical Diagnostics Using the Kvasir-Capsule Dataset." IEEE Access 11 (2023): 104523-104535.

[218] Reuther, A., et al. "Survey of machine learning accelerators." 2020 IEEE High Performance Extreme Computing Conference (HPEC). IEEE, 2020. 1-12.

[219] Benzarti, F., et al. "Privacy-preserving edge computing for medical imaging applications." Journal of Digital Imaging 35.4 (2022): 912-925.

[220] Gulum, M. A., et al. "Explainable AI applications in medical image analysis: A review." IEEE Access 9 (2021): 140092-140124.

[221] Kopolo, G., et al. "The EU AI Act and its implications for medical devices: A comprehensive analysis." Computer Law & Security Review 52 (2024): 105912.

[222] Price, W. Nicholson, and I. Glenn Cohen. "Privacy in the age of medical big data." *Nature Medicine* 25.1 (2019): 37-43.

[223] Ghassemi, Marzyeh, et al. "The false hope of current approaches to explainable AI in health care." *The Lancet Digital Health* 3.11 (2021): e745-e750.

[224] Aboy M, Minssen T, Vayena E. Navigating the EU AI Act: implications for regulated digital medical products. *npj Digital Medicine*. 2024;7:237. doi:10.1038/s41746-024-01232-3.

Биографија аутора

Мина М. Милановић рођена је 4. августа 1994. године у Нишу. Основно образовање стекла је у Основној школи „Вожд Карађорђе“ у Нишу, коју је похађала од првог до шестог разреда. Седми, осми разред као и четири године гимназије завршила је у специјализованом одељењу за ученике са посебним способностима за математику у Гимназији „Светозар Марковић“ у Нишу.

Основне академске студије на Електронском факултету Универзитета у Нишу, на студијском програму Рачунарство и информатика, уписала је 2013. године, а завршила 2017. године са просечном оценом 9,7, стекавши звање дипломирани инжењер електротехнике и рачунарства. Мастер академске студије на истом факултету и студијском програму завршила је са просечном оценом 10,0, стекавши звање мастер инжењер електротехнике и рачунарства. Мастер рад под називом „Пројектовање и имплементација система за калибрацију и поравнање слика са визуелне и термалне камере“ успешно је одбранила 2019. године.

Докторске академске студије уписала је на Електронском факултету Универзитета у Нишу, у оквиру студијског програма Електротехника и рачунарство, научна област Рачунарство и информатика, уписала је 2019. године. Током докторских студија бавила се истраживањима из области рачунарског вида, машинског учења и дубоких неуронских мрежа, са посебним фокусом на примену метода вештачке интелигенције у аутоматској миколошкој дијагностици. Аутор је и коаутор пет научних радова објављених у међународним научним часописима и зборницима међународних конференција.

Професионално је ангажована као софтверски инжењер и бави се развојем софтверских решења, анализом података и применом савремених метода вештачке интелигенције у индустрији. Поред истраживачког и инжењерског рада, оснивач је и води едукативни центар за децу, у оквиру којег реализује програме из области програмирања, роботике и основа вештачке интелигенције.

ИЗЈАВА АУТОРА

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

УНАПРЕЂЕЊЕ ДИЈАГНОСТИКЕ ГЉИВИЧНИХ ИНФЕКЦИЈА НА ОСНОВУ МИКРОСКОПСКИХ МОРФОЛОШКИХ КАРАКТЕРИСТИКА ГЉИВА ПРИМЕНОМ ТЕХНИКА РАЧУНАРСКОГ ВИДА И ДУБОКОГ УЧЕЊА

која је одбрањена на Електронском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивала на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредила ауторска права, нити злоупотребила интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 28.08.2026.g.

Потпис аутора дисертације:



(Мина М. Милановић)

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов дисертације:

УНАПРЕЂЕЊЕ ДИЈАГНОСТИКЕ ГЉИВИЧНИХ ИНФЕКЦИЈА НА ОСНОВУ МИКРОСКОПСКИХ МОРФОЛОШКИХ КАРАКТЕРИСТИКА ГЉИВА ПРИМЕНОМ ТЕХНИКА РАЧУНАРСКОГ ВИДА И ДУБОКОГ УЧЕЊА

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предала за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, 28.08.2026.g.

Потпис аутора дисертације:



(Мина М. Милановић)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

УНАПРЕЂЕЊЕ ДИЈАГНОСТИКЕ ГЉИВИЧНИХ ИНФЕКЦИЈА НА ОСНОВУ МИКРОСКОПСКИХ МОРФОЛОШКИХ КАРАКТЕРИСТИКА ГЉИВА ПРИМЕНОМ ТЕХНИКА РАЧУНАРСКОГ ВИДА И ДУБОКОГ УЧЕЊА

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам одлучила.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, 28.08.2026.g.

Потпис аутора дисертације:



(Мина М. Милановић)