

Kan Pıhtılaşmasının Görüntü İşleme Yöntemiyle Haritalandırılması Mapping of Blood Coagulation via Image Processing Method

B. Onar¹, M.I. Bayindir¹, H.Bilgili², M.A. Erkurt³, C. Yakinci⁴, M.E. Yakinci²

¹Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Mekatronik Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Elazığ
b.onar@hotmail.com, mbayindir@firat.edu.tr

²İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, 44280, Malatya
hatice.bilgili@inonu.edu.tr, eyyuphan.yakinci@inonu.edu.tr

³İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, 44280, Malatya
erkurtali@hotmail.com

⁴İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Ana Bilim Dalı, 44280, Malatya
cengiz.yakinci@inonu.edu.tr

Özetçe

Hekimlere hastalığın tanı aşamasında destek sağlamak amacıyla görüntü işleme algoritmalarına dayalı uygulamalar geliştirilmiştir. Bilindiği gibi kan pıhtılaşmasını ölçen Protrombin Zamanı (PTZ), Active Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTZ), Protrombin Zamanı-Uluslararası Normalize edilmiş oran (PTZ-INR) gibi birçok rutin testler mevcuttur. Bu testler başta karaciğer yetmezliği kalp-damar hastalığı ve her türlü cerrahi operasyon öncesinde hatta bazı durumlarda operasyon sırasında da pıhtılaşma bozukluğu olup olmadığını tespit etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, rutin testlere alternatif bir yöntem sunulmaktadır. Dokuz erkek ve dokuz kadın olmak üzere toplam 18 kişinin parmak ucundan yaklaşık 5µL kan örneği alınmıştır. Bilgisayar bağlantılı bir mikroskop yardımıyla pıhtılaşma işleminin tamamlandığı 11dk. boyunca her 15 saniyede bir görüntü alınarak toplamda pıhtılaşma aşamalarını içeren 45 görüntü elde edilmiştir. Bu görüntüler, MATLAB programında tasarlanan görüntü işleme algoritması ile görsel hale getirilerek her kişinin için grafik oluşturulmuştur. Sonuçta elde edilen verilerle uyguladığımız basit ve kullanışlı yöntemin geleneksel yöntemlere göre maliyet, zaman bakımından tasarruf sağladığı ve ayrıca rutin testlere göre hastadan daha az kan alındığından iyi ve ucuz bir alternatif olabileceği ortaya çıkarılmıştır.

Anahtar kelimeler; Pıhtılaşma, PTZ, INR

Abstract

Biomedical applications based on image process algorithms are developed to aid doctors for diagnostic of some diseases. Several conventional tests are available about measuring blood coagulation such as PTZ, aPTZ, PTZ-INR. These tests are performed before every surgical operation even during some critical operations especially in cardiovascular and liver operations.

978-1-4673-7765-2/15/\$31.00 ©2015 IEEE”

Then, images are taken by a microscope connected to a computer in every 15 seconds, in such a way that 45 images are obtained till end of coagulation. These images are processed in an image processing algorithm in Matlab software. Hence, a graphical representation is produced for every subject. Results obtained from the proposed method prove that it can be a useful alternative to conventional methods.

Key words; Coagulation, PTZ, INR

1. Giriş

Günümüzde kan pıhtılaşma üzerine rutin testler uygulanmaktadır [1]. Bu testler cerrahi operasyonlarda hasta sağlığı açısından büyük öneme sahiptir. Ancak özellikle açık kalp ameliyatı ve karaciğer nakli gibi ameliyatlarda daha büyük öneme sahiptir. Çünkü açık kalp ameliyatında insan kalbi vücut dışına çıkarılarak vücudu kalp-akciğer makinasına bağlanmaktadır. Bu bağlantılar biyoyumlu damarlar vasıtasıyla gerçekleştirilmesine rağmen insan beynine kanın vücut dışına çıktığına dair sinyaller gönderilir. Bu esnada kan biyoyumlu damarların çeperinde pıhtılaşma eğilimi gösterir.

Bu pıhtılaşmaları tolere edebilmek için kişinin ameliyat süresince kanının pıhtılaşmasını kontrol altında tutabilmek amacıyla bazı rutin pıhtılaşma testleri yapılması gerekmektedir. Ayrıca karaciğer nakillerindeki önemi de K vitamini kullanarak pıhtılaşmayı önemli derecede harekete geçiren proteinler karaciğer tarafından salgılandığından dolayı pıhtılaşmayı kontrol altında tutmak bu ameliyat esnasında önemlidir.

Son yıllarda hızlı bir şekilde ilgi gören ve araştırmaların hız kazandığı biyomedikal alanı, her geçen gün gerek kullanılan cihazlar açısından gerekse bu cihazlardan elde edilen dijital görüntülerin işlenmesiyle sınırlarını zorlamakta ve birçok yeni çalışma alanına da ilham kaynağı olmaktadır. Biyomedikal alanında her ne kadar cihazlar ön planda olsa da bu cihazlardan elde edilen resimlerin nasıl işlediği, nasıl yapılandırıldığı ayrıca birbiriyle tutarlı hale nasıl getirildiği

Tıbbi Görüntüleme 4

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

ve nasıl sonuçlandığı gerek mühendislerin gerekse tıbbın birçok dalından doktorların ortaklaşa çalışmaları sonucu bilim dünyasına katkıda bulunmuş ve bulunacaktır.

Bu çalışmada, 18 kişinin kan pıhtılaşma aşamalarını içeren 11 dakika boyunca elde edilen 45 görüntü, MATLAB paket programı içinde görüntü işleme yöntemine dayalı bir algoritmada işlenerek kan pıhtılaşma sürecinin aşamaları belirlenmiştir.

1.1. Hemostaz mekanizması

Hemostaz, kanı durdurarak kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır [2,3]. Bu mekanizmalar;

- (1) Damar spazmı
- (2) Trombosit tıkaç oluşumu
- (3) Kanın koagülasyon sonucu kan pıhtısı oluşumu
- (4) Fibröz organizasyonu (pıhtı erimesi)

Damar spazmı, kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra, travmanın damar üzerine etkisiyle damar duvarı kasılır. Böylece hasarlanan damardan kan kaybının derhal azalmasına sebep olur [2,3].

Trombosit tıkaç oluşumu, zedelenen damarda oluşan delik küçük ise pıhtı oluşumuna gerek kalmadan trombosit tıkaçı ile hasar giderilir [1,2]. Eğer oluşan hasar büyük ise trombosit tıkaç oluşumu ile birlikte hemostaz mekanizması bir dizi reaksiyona uğrayarak hasarlanmış damarı onarır.

Pıhtı oluşumu, hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtı oluşumudur [2]. Damar duvarı ağır biçimde zedelenmiş ise 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Eğer hasar hafif ise pıhtı 1-2 dakika içinde gelişmeye başlar.

Fibröz organizasyonu, yani pıhtı erimesi olan bu işlem hemostaz mekanizmasının son basamağıdır. Buraya kadar gerçekleşen işlemlerde hemostaz mekanizması bir dizi reaksiyon sonucu pıhtı oluşumu meydana gelir. Ardından oluşan mekanizmanın işleyişi gereği fibröz organizasyonu sonucu pıhtı erimesi işlemi gerçekleşir.

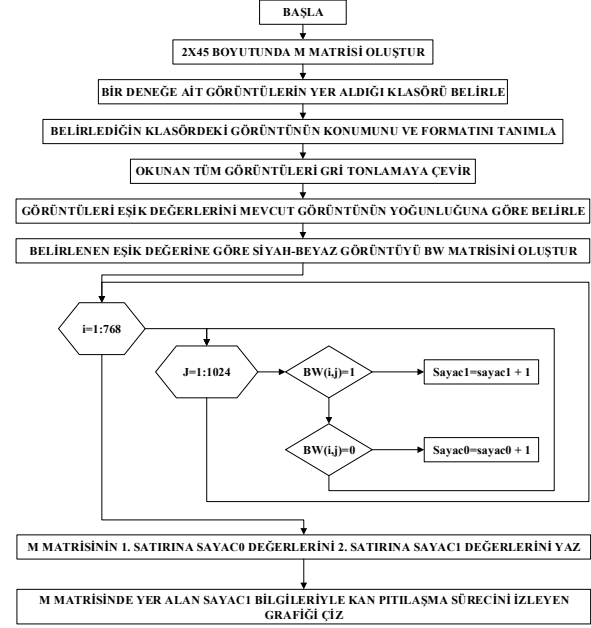
1.2. Pıhtılaşma Mekanizması

Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden bazıları pıhtılaşmayı sağlar [4,5,6]. Bunlara prokoagülan denir. Diğerleri de pıhtılaşmayı inhibe eden azaltan faktörlerdir. Bunlara da antikoagülan denmektedir. Damar da meydana gelebilecek bir yaralanma ya da zedelenme sonucunda kanın pıhtılaşması ya da pıhtılaşmaması bu iki grup maddenin dengeli ve düzenli bir şekilde çalışmasına bağlıdır. Normal şartlar altında antikoagülan prokoagülan'a karşı baskındır. Fakat vücut bütünlüğünü bozan bir hasar meydana geldiğinde sistemli bir şekilde hasarlanan bölgede prokoagülan faktörleri uyarılarak antikoagülan faktörlerine karşı daha baskın hale gelerek pıhtının oluşmasına yardımcı olur.

2. Malzeme ve Yöntem

Bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan rutin koagülasyon testlerine göre daha avantajlı olacağı maliyet, zaman bakımından tasarruf sağladığı ve ayrıca rutin testlere göre hastadan daha az kan alındığından rutin testlere alternatif olması amacıyla tasarlanmıştır.

2.1. Çalışmanın Algoritması



Şekil 1: Programın algoritması

Şekil 1'de tasarladığımız algoritmada yapacağımız ilk işlem görüntüden elde edilecek bilgileri saklamak amacıyla sifirlerden oluşan 2x45 boyutunda bir M zero matrisi tanımladık. Örnek alınan kişilerin görüntülerinin yer aldığı klasörün ismini, konumu ve kaydedilen görüntü formatını tanımladık. Böylece elimizde bulunan görüntülerin MATLAB paket programının tanımlayabileceği sayısal görüntü halinde görüntünün programa tanımlanması gerçekleştirildi. Bu aşamadan itibaren sayısal görüntünün gereği olarak program görüntüleri, mevcut görüntünün boyutunda yani 768x1024 boyutunda matris olarak tanımlayacaktır. Tanımlanan tüm görüntüler gerek işlem yoğunluğu gerekse programın çalışma zamanı da göz önünde bulundurularak görüntülerin gri tonlamaya dönüştürülmesi sağlandı.

Gri tonlama da oluşabilecek ton farklılığından dolayı işlem yoğunluğunu minimize etmek amacıyla görüntü eşikleme işlemi uygulanmıştır. Eşikleme işleminde faydalı bilgilerin yok olmaması için eşik değeri seçimi konusunda özenli çalışılmalıdır. Bunun için tek bir eşik değeri belirlemek yerine her bir görüntünün eşik değerinin kendi yoğunluğuna göre belirlenebilecek MATLAB paket programının Image Processing Toolbox'ında yer alan uygun komut seçilerek eşik değerinin belirlenmesi sağlanmıştır. Belirlenen bu eşik değerine göre 0 ve 1'lerden oluşan siyah-beyaz görüntüye dönüşüm sağlanmıştır. Yani tasarladığımız algoritmada siyah - beyaz görüntüyü ifade eden BW (Black-white) matrisi elde edilmiştir.

Yapılan bazı ön işlemler ve morfolojik işlemler sonucu elde edilen sadece 0 ve 1'lerden oluşan BW matrisi içerisinde yer alan 0 ve 1'lerle tanımlanan pixel sayısının sayısal değerinin tutulması için sayac0 ve sayac1 olarak iki değişken tanımlanmıştır. Elde ettiğimiz sayac0 ve sayac1 bilgileri programımızın başında tanımladığımız M matrisinin birinci Satırına sayac0'ı, ikinci satırına sayac1'in sayısal bilgilerini tüm görüntüler için yazarak özellik matrisi olan M matrisi

Tıbbi Görüntüleme 4

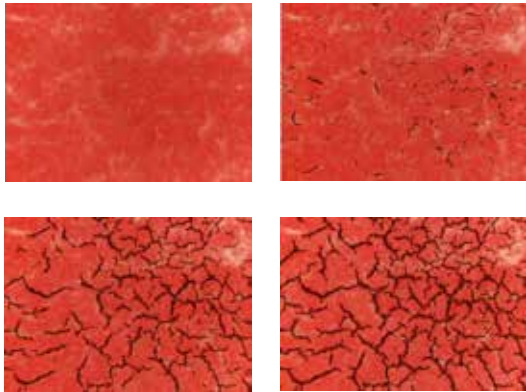
2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

oluşturulmuştur. Böylece elde edeceğimiz görüntülerden faydalı bilgiler elde edilerek rutin koagülasyon testleriyle kıyaslamalar yapılacaktır.

2.2. Çalışmanın Yöntemi

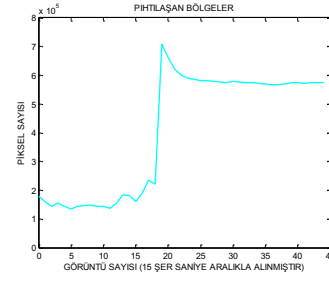
Geliştirmiş olduğumuz kan pıhtılaşmasının görüntü işleme ile haritalandırılması yöntemine göre kişi sayısını belirlemek amacıyla biyoistatistik bir yöntem olan “power analiz” yapılmıştır. Uygulanan metodun sonuçlarının geleneksel yöntemlere göre genel doğruluk oranının %90 olacağı ön görülerek ve %5 birinci tip hata düzeyi temel alınarak minimum çalışılması gereken kişi sayısı 18 olarak elde edilmiştir. Bunlardan yola çıkarak kadınların ve erkeklerin arasındaki hormon farklılıkları göz önünde bulundurularak yapacağımız deneysel uygulamada elde edilecek sonuçların kadınların ve erkeklerin kendi aralarında değerlendirileceği sonucuna varılmıştır.

Kan örneklerini alacağımız kişilerin rutin pıhtılaşma testleri olan, PTZ-sn, PTZ-%, PTZ-INR ve aPTT testleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi hematoloji laboratuvarlarında yapılmıştır. Bundan sonraki, aşamada her bir kişinin parmak ucundan lanset yardımıyla yaklaşık 5µL kan lam üzerine alınarak bilgisayar bağlantılı digital mikroskop ile kan örnekleri mikroskop’a yerleştirildiği andan itibaren yani, 0. saniyeden başlamak üzere 11 dakika boyunca her 15 saniyede bir görüntü alınmıştır. Çünkü tasarladığımız algoritmada yapılan denemeler sonucunda kan pıhtılaşma sürecini en iyi ifade eden en uygun 11 dakikalık zaman dilimidir. Böylece 15 er saniyelik eşit zaman aralığında pıhtılaşma aşamalarını içeren 45 görüntü elde edilmiştir. Şekil 2’de pıhtılaşmanın belirgin olarak gözlemlendiği 4 görüntü yer almaktadır. Bu görüntüler elde edilen 45 görüntü içerisinde 18, 19, 20, 21 görüntüler seçilmiştir. Çünkü bu görüntüler gözle görülebilir farklılıkları içeren görüntülerdir. Şekil 3’de grafiğin pik yaptığı görüntü 19. görüntüdür.



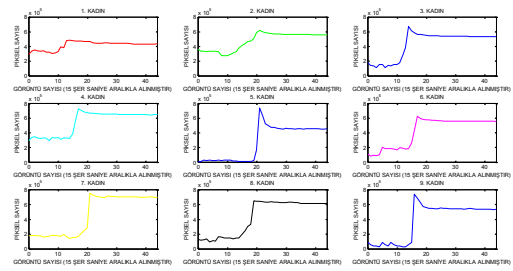
Şekil 2: Pıhtılaşmanın gözlemlendiği görüntü örnekleri

Kan pıhtılaşmasını haritalandırmak amacıyla yaptığımız çalışmada tasarladığımız algoritma kullanarak kişilerin kan pıhtılaşma aşamalarını içeren görüntülerin MATLAB programında uygulaması gerçekleştirilmiştir. Yaptığımız uygulama sonucunda pıhtılaşma aşamalarını içeren 45 görüntüden istenilen bilgiler elde edilmiştir. Sonuç olarak her bir kişinin Şekil 1’de görüldüğü gibi bir grafiğin elde edilmiştir.

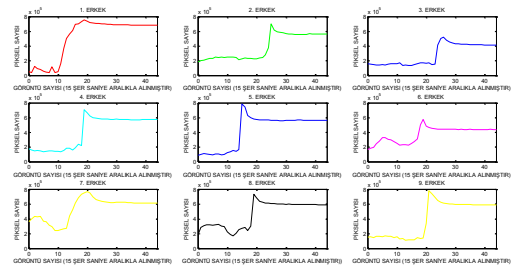


Şekil 3: Örnek bir kişiye ait pıhtılaşma grafiği

Elde ettiğimiz Şekil 1’deki grafikte görüldüğü gibi 18. görüntü (4dk. 30sn.)’ye kadar geçen süre boyunca hemostaz ve pıhtılaşma mekanizmalarının kan hücreleriyle etkileşimi tamamlanarak üzerinde çalıştığımız mekanizmanın ilk aşaması tamamlanmıştır. 4dk 30sn.’den itibaren pıhtılaşma işlemi başlamıştır. Şekil 1’deki grafikten görüleceği üzere grafiğimizin pik yapmış olduğu 19. görüntüde (4dk. 45sn.)’de pıhtı oluşumunun tamamlandığını göstermektedir. Bilindiği gibi hemostaz mekanizmasının çalışma prensibin de pıhtı oluşumu tamamlandıktan sonra fibröz organizasyonu yani pıhtı erimesi başlamaktadır. Şekil 1’deki grafiğin tepe noktası olan 4dk. 45sn.’den itibaren 25. görüntüye denk gelen 6dk. 15sn.’ye kadar geçen zaman dilimi içerisinde negatif yönde bir eğim oluşmaktadır. Bu eğim de bize fibröz organizasyonu yani pıhtı erimesinin bilgisini vermektedir. Bu işlemle birlikte mekanizmanın son aşaması da tamamlanmıştır. 6dk. 15sn.’den 11.dk’ya kadar geçen sürede grafiğimiz durgunluğunu korumuştur. Bu da bize sağlıklı bir insanda pıhtılaşma mekanizmasının grafiğini vermiş oldu. Şekil 4’de dokuz kadından elde edilen grafikler yer almaktadır. Şekil 5’de de dokuz erkekte elde edilen grafikler yer almaktadır.



Şekil 4: Kadınlara ait pıhtılaşma grafikleri



Şekil 5: Erkekler için pıhtılaşma grafikleri

3. Sonuçlar

Bu çalışmada, iki ayrı grup olarak dokuz erkek ve dokuz kadından alınan kan örnekleriyle bilgisayar bağlantılı mikroskop yardımıyla 15 şer saniye eşit aralıklarla 45 şer görüntü elde edilmiştir. MATLAB programında tasarladığımız görüntü işleme algoritmasını kullanarak iki ayrı grup için kan pıhtılaşma aşamalarını içeren Şekil 4 ve Şekil 5’de yer alan grafikler elde edilmiştir. Bu grafiklerden yola çıkarak 11. dakikanın sonunda elde edilen görüntüde pıhtılaşan piksel sayılarının tüm görüntünün piksel sayısına oranı hesaplanarak elde edilen oranın bilgileri kullanarak gerekli kıyaslamalar yapılmıştır. Kan örneği aldığımız her kişinin rutin koagülasyon testleri İnönü üniversitesi Turgut Özal tıp merkezi hematoloji laboratuvarların da yapılmıştır. Bu pıhtılaşma testlerinden hekimlerinde önem verdiği uluslararası normalize edilmiş oran olan INR standardının birleşimi olan PTZ-INR oranı ile bizim önerdiğimiz yöntemin karşılaştırma yapılmıştır. PTZ-INR koagülasyon testinin kadınlarda ve erkeklerdeki toleransı 0,8 -1,2 aralığında alınmaktadır. Bu testin ortalama değeri 1 olduğundan tolerans aralığı %20 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada kıyaslamasını yapacağımız PTZ-INR pıhtılaşma testiyle aynı tolerans aralığı kullanılacaktır. Ayrıca bu çalışmada kişi sayısını belirlerken başvuru biyoistatistik bir analiz yöntemi olan “power analiz” yönteminde kullandığımız %5’lik hata düzeyini de göz önünde bulundurulmuştur. Böylece standart olarak temel aldığımız ortalama grafik değerimizin %20 + %5’lik bir tolerans aralığı belirleyeceğiz. Çalışmamızda her iki gruptan elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları alınarak her iki grup içinde ortalama değer 0,71 olarak bulunmuştur. Bu veriye göre %20’lik tolerans aralığı < 0,57 - 0,85 > olarak hesaplanmıştır. %5’lik hata payı da uygulanınca tolerans aralığı < 0,54 - 0,89 > olarak önerdiğimiz yöntemin tolerans aralığı belirlenmiş oldu.

Sonuç olarak, Tablo 1 ve Tablo 2’de görüldüğü gibi iki ayrı grupta yer alan her bir kişinin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Sağlıklı dokuz kadından dokuzunu da tolerans aralığı içerisinde kaldığı tespit edilmiştir. Sağlıklı olan dokuz erkekte elde edilen veriler ışığında bir erkeğin tolerans dışı kaldığı tespit edilmiştir. Bu durumda iki ayrı grubu kendi aralarında kıyaslayacak olursak dokuz kadından dokuzunu da doğru tespit ederek kadınlar arasında rutin koagülasyon testleriyle kıyaslandığında %100 genel doğruluk oranı sağlanmıştır. Erkeklerde ise dokuz erkekte sekizini doğru tespit ederek erkekler arasında rutin koagülasyon testlerine göre %89 genel doğruluk oranı sağlanmıştır. Deneyimize kan örneği vererek katkı sağlayan tüm kişileri tek çatı altında toplayarak kıyaslama yaptığımız da %94,4’lük bir doğruluk oranının tespit ettik.

Bu çalışmanın başında power analiz araştırması yapılırken hedeflemiş olduğumuz %90’lık genel doğruluk oranına ulaşmış oluyoruz. Sonuçta elde edilen veriler uyguladığımız basit ve kullanışlı yöntemin geleneksel yöntemlere göre zaman, kolaylık, maliyet ve hastadan alınan örnek bakımından kullanışlı bir alternatif olacağını ortaya çıkarmıştır.

İleriki aşamalarda hasta başı cihaz haline dönüştürülmesiyle rutin testlere alternatif hatta rakip olabilecek bir çalışmadır.

Tablo 1: Kadınlardan elde edilen verilerin rutin koagülasyon testleriyle kıyaslanması

KİŞİ NO	KADINLARIN VERİLERİ < 0,54 - 0,89 > Tolerans aralığı	PTZ-INR TEST SONUÇLARI < 0,8 - 1,2 > Tolerans aralığı
1	0,55	1
2	0,71	0,9
3	0,67	1
4	0,82	1
5	0,57	1
6	0,70	1
7	0,88	1,1
8	0,77	1,2
9	0,71	1

Tablo 2: Erkeklerden elde edilen verilerin rutin koagülasyon testleriyle kıyaslanması

KİŞİ NO	ERKEKLERİN VERİLERİ < 0,54 - 0,89 > Tolerans aralığı	PTZ-INR TEST SONUÇLARI < 0,8 - 1,2 > Tolerans aralığı
1	0,87	1,03
2	0,72	0,92
3	0,52	0,92
4	0,73	0,89
5	0,71	0,96
6	0,56	0,92
7	0,78	1,06
8	0,75	1,05
9	0,75	0,85

4. Kaynakça

- [1]. Çolak E., “Deneysel Venöz Trombus Üzerine Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ve Taurolidinin etkisinin Karşılaştırılması”, Uzmanlık Tezi, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2005.
- [2]. Guyton A.C., Hall J.E., Çeviri Editörleri Çavuşoğlu H., Çağlayan Yeğen B., Tıbbi Fizyoloji, 11. Ed, Nobel Kitap Evi, İstanbul, 2007.
- [3]. Atamer T., “Hemostaz Mekanizması”, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
- [4]. Kern W.F., Hematoloji Kitabı, s.1-16. Çeviri editörü; Burhan Ferhanoglu, Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005.
- [5]. Adıgüzel C., Koagülasyon Mekanizması, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar ABD Hematoloji BD. İstanbul.
- [6]. Özkan K., “Kanama ve Pıhtılaşma Bozukluklarının Diş hekimliği Cerrahisindeki Önemi ve Yeri”, Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, 2010.