



Talesemi Hastalarında Demir Birikimi Ölçüm Sistemi

Measurement System of Iron Overload in Thalassaemia Patients

Yasin İlhan¹, Fatma Latifoğlu¹, Selim Doğanay²

¹ Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye
flatifoglu@erciyes.edu.tr; Yasin.ilhan@saglik.gov.tr

² Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye
selimd@erciyes.edu.tr

Özetçe—Talasemi, kalıtsal geçiş gösteren önlenilebilir bir kansızlık hastalığıdır. Talasemi hastalarında demir birikmesi; vücutta özellikle kalp ve karaciğerde gözlemlenmektedir. Demir birikimi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de T2* (T2 Star) değerinin ölçülmesi ile hesaplanmaktadır. Bu çalışmada, talasemi hastaları için kalp ve karaciğerde meydana gelen demir birikiminin göstergesi olan T2* değeri ölçülerek bir arayüz geliştirilmiştir. Geliştirilen programda T2* değerinin hesaplanması iki aşamada gerçekleştirilmektedir; ilgililenen bölge (Region of Interest-ROI) seçimi ve T2* değeri hesabı. Bu çalışmada, T2* değerinin en iyi şekilde belirlenebilmesi için Nonlinear En Küçük Kareler Yaklaşımı algoritması kullanılmıştır.

Ayrıca, gerçekleştirilen sistem ve referans sistem karşılaştırılarak, örnek altı bireyde kalpte yapılan T2* ölçümünde, sağlıklı bireylerde $43(\pm 1,32), 45,4(\pm 2,2)$ ve $38(\pm 1,35)$ değerleri, talasemi hastalarında ise $7,8(\pm 0,95), 3,8(\pm 0,36)$ ve $6,64(\pm 2,18)$ değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak geliştirilen sistemin T2* ölçümünü başarı ile gerçekleştirdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler—Görüntü İşleme; T2* Ölçümü; Demir Birikimi; Talesemi Hastalığı.

Abstract—Thalassaemia is a preventable disease in hereditary anemia. Iron Overload in Thalassaemia patients are particularly observed in heart and liver in the body. Iron overloadin Magnetic Resonance Imaging(MRI) is calculated by measuring T2*(T2 Star) value. In this study, thalassaemia, an indicator of iron overload from occurring in the heart and liver were developed for patients with T2 * value determined by measuring the interface. Calculation of T2 * values developed in the program is performed in two stages; Region of Interest(ROI) selection and T2 * values calculation. In this study, T2 * values to determine the

best way , *Nonlinear Least Squares Approximation algorithm is used. In addition, Comparing the reference system with the realization that the system, sample the six individuals in cardiac T2 * measurements made, in healthy individuals $43(\pm 1,32), 45,4(\pm 2,2)$ values and in thalassaemia patients $7,8(\pm 0,95), 3,8(\pm 0,36)$ ve $6,64(\pm 2,18)$ values were obtained. As a result, the developed system has been observed that the T2 * measurements carried out with success.*

Keywords—Image Processing; T2*Measurement; Iron Overload; Thalassaemia Disease.

I. GİRİŞ

Talasemi; Beta Talasemi geninin kalıtsal olarak geçen bir tür kansızlık hastalığıdır. Major Talasemi hastalarında demir birikmesi kalp ve karaciğerde komplikasyonlara sebep olmaktadır. Talasemi tedavisinin amacı, aneminin sebep olduğu komplikasyonları önlemek için uygun hemogloblin seviyelerini idame ettirmektir. Bu da düzenli transfüzyonlarla sağlanmaktadır [1]. Türkiye’de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı ve 4.500 kadar talasemi hastası bulunmaktadır [2].

Demir birikimi, MRG sistemlerinde demir içeren ferritin ve hemosiderinin paramagnetik özellikleri sayesinde, yoğunluğa bağlı olarak sinyal azalması ile ölçülmektedir.

Demir, MRG ile ölçülen T1, T2 ve T2* relaksasyon zamanlarını kısaltarak demir varlığında dokuların koyu görüntü vermesini sağlar. Dolaylı bir yöntem olarak dokudaki demir yoğunluğu hakkında bilgi vericidir. Demir yüklü olmayan dokularda manyetik çevre oldukça homojendir ve doku içerisindeki farklı alanlardan alınan sinyaller birbiri ile tutarlı olup daha uzun süreli sinyal elde edilebilmektedir [3].

Demir yüklü dokularda ise demir depozitleri kuvvetli manyetik alana tabi tutulduklarında küçük birer magnet



Biyomedikal Ölçüm 2

3. Gün / 29 Ekim 2016, Cumartesi

gibi davranarak manyetik homojeniteyi bozarak protonlardan elde edilen sinyallerin tutarlı olmaması ve görüntünün daha hızlı kararmasına neden olmaktadır [4].

Eko zamanı (TE) uzadıkça protonlardan elde edilen sinyallerin birbiri ile uyumsuzluğu artar ve daha koyu görüntüler oluşur. Bütün organlar, artan TE değeri ile koyulaşmaktadır. Ancak demir yüklü dokular daha hızlı koyulaşmaktadır[5]. Miyokardiyal yüklemde T2* değerlerine göre talasemi Hastalarındaki kalp hastalıklarına ait seviyeler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 1.T2* Değerlerine Göre Hastalık Seviyeleri

Myocardial loading	Myocardial T2*
Yok	> 20 ms
Hafif	14-20 ms
Orta	10-14 ms
Ağır	< 10 ms

Yukarıdaki tablodaki T2* değerlerine bakıldığında; T2* değerinin 10 ms den küçük olması ağır bir kalp hastalığının varlığını, 20 ms den büyük olması ise hastalık riski taşımadığını işaret etmektedir [6,7].

Literatür çalışmaları incelendiğinde Talasemi hastalarında demir birikimi hesabında T2* ve R2* değerlerinin hesaplamasını içeren eksponansiyonel eğri uydurma algoritmalarından faydalanarak tasarlanan yarı otomatik sistemler olduğu gibi özellikle karaciğerde demir birikimi hesabında kullanılmak üzere invaziv olarak gerçekleştirilen biyopsi yönteminin kullanıldığı sistemler bulunmaktadır [8,9]. Ancak; kalp ve karaciğer dokularında ROI seçiminde minimum hata ile T2* hesabını gerçekleştirip; aynı bölgede seçim yapılarak birbirinden farklı değerlerin ölçülmesini engelleyecek noninvasiv arayüz sistemi tarafımızca yapılmaktadır.

Gerçekleştirilen bu çalışmada; 8 bit Dark Blue (DB) Kalp MR görüntülerinde interventriküler septum bölgesinden seçilen ROI'ler kullanılarak Nonlineer En Küçük Kareler Yaklaşımı ile T2* değeri hesaplanmıştır ve bu işlemleri gerçekleştiren bir arayüz ortaya konmuştur.

Kardiyovasküler görüntüleme çözümlerinin ticari açıdan yüksek maliyet içermesi ve istenilen analiz çalışmalarının dış kaynaklara bağlı olması böyle bir programın gerçekleştirilmesini önemli kılmıştır.Bu çalışma sayesinde talasemi hastalığı olan bireylerde; kalp ve karaciğere ait MR görüntülerinin analiz edilerek T2* değerlerinin noninvasiv olarak hesaplanabilmesi ve bu değerlere göre hastalığın düzeyi hakkında bilgi verilebilmesi teşhis ve tedavide hekime önemli destek sağlayacaktır.

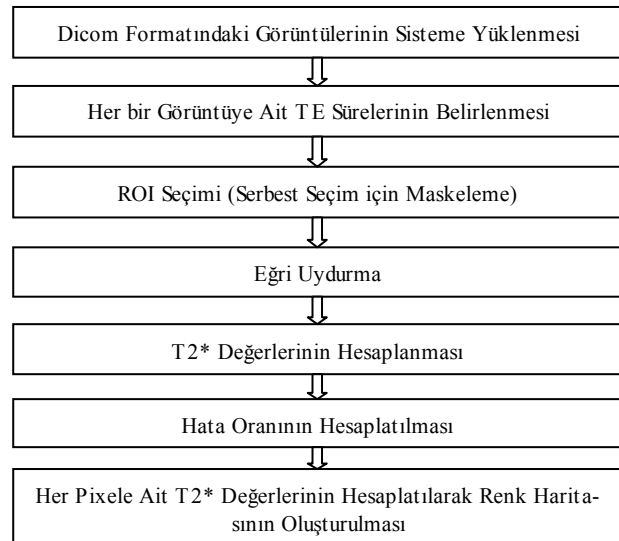
II. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Kardiyak MR Görüntüleri Eldesi

Kardiyak MR görüntüleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi –Çocuk Hastanesinden temin edilmiştir. Manyetik Rezonans görüntüleri 1.5 Tesla MR Cihazı(SIEMENS, Almanya) ile oluşturulmuş olup Dark Blue(DB) tekniği kullanılmıştır. 192x256 pixel çözünürlüğe sahip MR görüntüleri; hasta ve sağlıklı bireylerden elde edilmiştir.

2.2. Geliştirilen Sistem

MR görüntüleri kullanarak T2* değerinin hesaplanması için geliştirilen sistemde, ilk olarak Dicom formatında olan MR görüntüleri sisteme tanıtılmaktadır. Her bir Dicom görüntüsüne ait TE süreleri kaydedilmektedir. Ardından kalp veya karaciğere görüntülerinden ROI seçimi gerçekleştirilmektedir. Bu seçim uzman hekim yardımı ile, kalpte interventriküler septumu içine alacak şekilde, karaciğerde ise sağ ve sol paraspinal kasları içine alacak şekilde bir katman oluşturularak gerçekleştirilir [9]. ROI seçimi dikdörtgen şekli kullanarak veya serbest seçim ile yapılabilir. Her bir bireye ait 8 adet DB MR görüntüsünden elde edilen ROI lerin ortalama değerleri bulunmaktadır. Bu ortalama değerler kullanılarak eksponansiyel bir fonksiyona eğri uydurma işlemi gerçekleştirilmektedir [10].Eğri uydurma işlemi için Nonlineer En Küçük Kareler Yaklaşımı kullanılmaktadır. Elde edilen Eksponansiyel fonksiyonun üssü kullanılarak T2* değeri hesaplanmaktadır. T2* değerinin hesaplanmasını içeren iş akışı şeması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. T2*Değerinin Hesaplanma İş Akışı

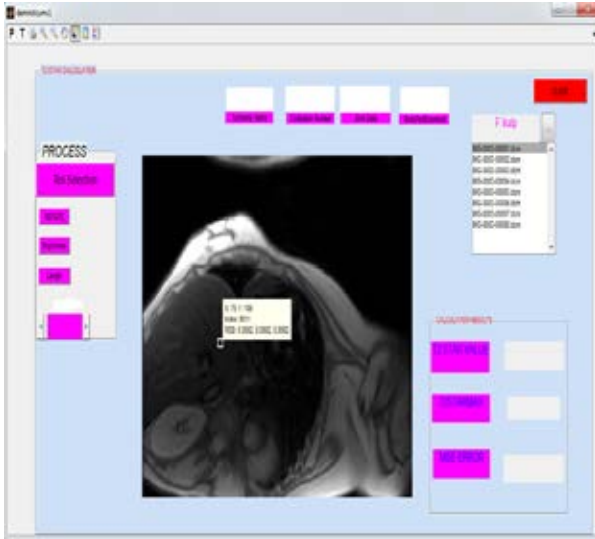
Biyomedikal Ölçüm 2

3. Gün / 29 Ekim 2016, Cumartesi

2.2.1. T2* Hesabı için Grafiksel Kullanıcı Ara yüzü

Gerçekleştirilen sistemde hekime kolaylık sağlamak amacıyla T2* değeri hesabı için Grafiksel Kullanıcı Ara yüzü (GKA) geliştirilmiştir.

Bu sistemde, görüntülerin sisteme yüklenebilmesi, okutulabilmesi, görüntü üzerinde değişik işlemlerin yapılabilmesi (yaklaştırma, uzaklaştırma, iki nokta arasında mesafe ölçümü, görüntüyü ters çevirme vb.) mümkün olmaktadır. Ayrıca, ROI seçimi yapılarak bu bölgedeki ortalama karesel hata değeri ve T2* değeri hesaplanmaktadır. Şekil 2'de görülen bu arayüzle talasemi hastalarına ait MR görüntülerinden hastalığın durumu ve takibi ile ilgili sayısal bilgiler sağlanmaktadır.



Şekil 2. Grafiksel Kullanıcı Arayüzünde Geliştirilmiş T2* Hesaplama Uygulaması

2.2.2. ROI seçimi ve T2* Analizi

Bu çalışmada, ROI seçimin yarı otomatik olarak yapılmaktadır. Kalbin interventriküler septum kısmının ve karaciğerde ise sağ, sol paraspinal kasları ilgili alanın el ile belirlenmesi uzman aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Yarı otomatik Serbest ROI seçimi sayesinde; istenilen bölgelere mouse hareketleri ile sınır oluşturulmaktadır. ROI seçerken görüntünün ilgili alanlarının sınırlarının iyi bir şekilde çizilmesi hata oranını azaltacaktır. Gerçekleştirilen sistemde 8 bit DB MR görüntülerinde bir bireye ait seçilen alanla ilgili 8 adet görüntü kullanılmaktadır. Seçilen ROI bölgesine ait 8 adet görüntünün ortalaması alınarak 8 adet ortalama bilgisi T2* değeri hesabı için kullanılmaktadır.

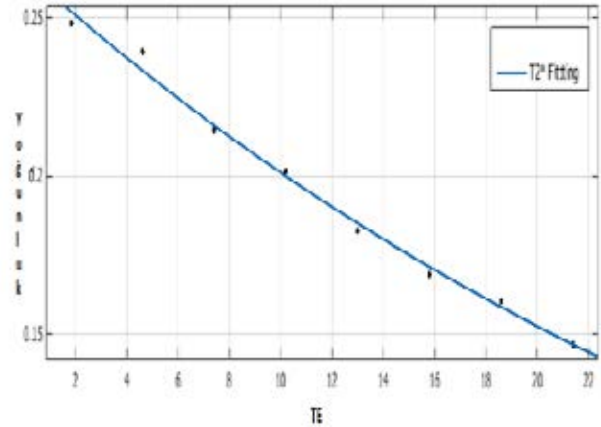
Bu nedenle, T2* değerini etkileyen en önemli faktörlerin başında ROI seçimi gelmektedir. Ortalama değerler kulla-

ılarak elde edilen veri seti, Eşitlik 1'de verilen bir eksponansiyel fonksiyona eğri uydurulmaktadır.

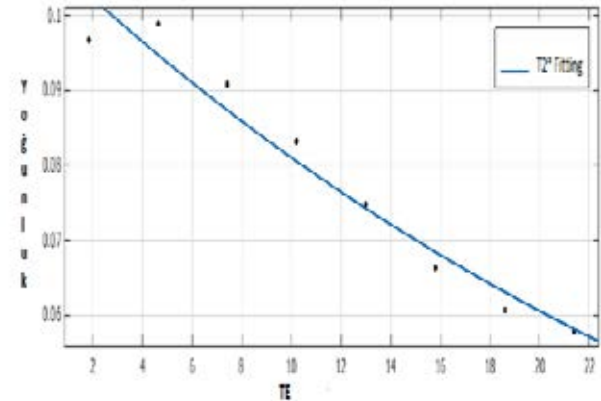
$$SI = P_0 \cdot e^{-TE/T2^*} \quad (1)$$

PO; burada Manyetizasyon sabitini, TE; eko zamanını ve SI ise görüntüdeki yoğunluk değerini ifade etmektedir [11,12]. Nonlineer En Küçük Kareler Yaklaşımı ile eğri uydurma işlemi sonucunda Eşitlik 1 de ifade edilen fonksiyon ile T2* değeri hesaplanmaktadır. TE değeri her Dicom görüntüsü için tek bir değer olup; ortalama yoğunluk ise yukarıda bahsedilen ROI seçiminde sınırları çizilen bölgenin ortalama yoğunluk değeri olarak tanımlanmaktadır.

Şekil 3 ve Şekil 4'te demir birikimi olan ve olmayan bireylere ait MR görüntülerinde TE-Ortalama yoğunluk ilişkisi ve uydurulan eksponansiyel eğri gösterilmektedir.



Şekil 3. Kalpte Demir Birikimi Olmayan Bireye Ait TE-Yoğunluk İlişkisi



Şekil 4. Kalpte Demir Birikimi Olan Bireye Ait TE-Yoğunluk İlişkisi

Tablo 2'de sağlıklı ve ağır seviye demir birikimi olan bireylerde ölçülen T2* değerleri görülmektedir.



Biyomedikal Ölçüm 2

3. Gün / 29 Ekim 2016, Cumartesi

Tablo 2. Hasta (Ağır Seviye) ve Sağlıklı Bireylere Ait T2* Değeri

	Sağlıklı Bireylerde T2* Değeri	Talesemi Hastalarında T2* Değeri
Sıra No	T2* Arayüzü	T2* Arayüzü
1	41,68	6,85
2	47,70	4,16
3	36,45	8,82

III. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, talasemi hastalarında kalp ve karaciğerde demir birikimini değerlendirmek üzere T2* hesabını gerçekleştiren bir arayüz tasarlanmıştır. Bu arayüz, günümüz işletim sistemlerinde Windows Xp, Windows 7,8,10 ve Vista versiyonlarında çalışabilmektedir.

GKA vasıtasıyla uygulama MR görüntüleri üzerinde bazı işlemler yapılmakta ve T2* analiz sonuçları görüntülenebilmektedir.

Belirlenen ROI ye bağlı olarak farklı T2* değerleri elde edilmektedir. Bu nedenle geliştirilen sistemde ROI seçimi yarı otomatik olarak uzaman tecrübesine bağlı belirlenmektedir. Günümüz sistemlerinde T2* hesabı için farklı eğri uydurma algoritmaları kullanılmaktadır. Bu ise aynı ROI deki T2* hesabında farklılıklar oluşturmaktadır. Bu çalışmada ortalama karesel hatayı minimize edecek Nonlineer En Küçük Kareler Yaklaşımı kullanılarak T2* değerinin daha doğru hesabı gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca, geliştirilen sistemin performansını değerlendirmek amacıyla günümüzde kullanılan referans yazılımlar ile karşılaştırma yapılarak, sistem doğruluğu ortaya konmuştur.

T2* değerini hesaplarken ROI seçiminin en iyi şekilde yapılması ve belirlenen sınırlar içinde kalınması önem arz etmektedir. Ayrıca kullanılan algoritmaların hata oranını en aza düşürecek şekilde belirlenmesi gerekmektedir. İlerleyen süreçlerde yarı otomatik ROI seçimden görüntüdeki yoğunluk oranına göre istenilen alanın sınırlarının çizilen tam otomatik ROI seçilmesi gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

IV. TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliğinde görev yapan Arş. Gör. Burak İSTANBULLU'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

- [1] Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimens in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Jun 28;11(1):20.
- [2] Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de Talasemi ve Anormal hemoglobinler Türk Hematoloji Derneği 5. Ulusal Talasemi Gençlik Kampı. İzmir-Türkiye. 2015
- [3] Borgna -Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassaemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:227-231.
- [4] Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, Anderson LJ, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:543-547
- [5] Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, Wonke B, Pennell DJ. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:33-39.
- [6] L. J. Anderson, et al., "Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload," *European Heart Journal*, vol. 22, pp. 2171-2179, 1 Dec 2001.
- [7] T. He, et al., "Black-blood T2* technique for myocardial iron measurement in thalassaemia," *J Magn Reson Imaging*, vol. 25, pp. 1205-9, 24 Jun. 2007.
- [8] E. Butensky, R. Fischer, M. Hudes, L. Schumacher, R. Williams, T. P. Moyer, E. Vichinsky, and P. Harmatz, "Variability in hepatic iron concentration in percutaneous needle biopsy specimens from patients with transfusional hemosiderosis," *Amer. J. Clin. Pathol.*, vol. 123, pp. 146- 152, Jan. 2005.
- [9] G. M. Brittenham, D. E. Ferrel, J. W. Harris, et al. "Magneticsusceptibility measurement of human iron stores," *N England J Med*, vol. 307, 1982, pp. 1671-75. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1054: 379-85, 2005
- [10] P. Ou, et al., "Cardiac T2* measurements in patients with iron overload: a comparison of imaging parameters and analysis techniques," *J Magn Reson Imaging*, vol. 30, pp.641-648,2012.
- [11] He T, Gatehouse PD, Smith GC, Mohiaddin RH, Pennell DJ, Firmin DN. Myocardial T2* measurements in iron-overloaded thalassaemia: An in vivo study to investigate optimal methods of quantification. *Magn Reson Med* 2008;60:1082-1089.
- [12] S. Lekawanvijit and N. Chattipakorn, "Iron overload thalassaemic cardiomyopathy: Iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity," *Can J Cardiol*, vol. 25, p. 6, Apr 2009.