

**KAN PIHTILAŞMASININ GÖRÜNTÜ İŞLEME İLE
HARİTALANDIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Müh. Burak ONAR

Mekatronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. M. İlyas BAYINDIR

KASIM - 2015

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KAN PIHTILAŞMASININ GÖRÜNTÜ İŞLEME İLE
HARİTALANDIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Müh. Burak ONAR

131134101

Ana Bilim Dalı: Mekatronik Müh.

Programı: Kontrol Sistemleri

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. M. İlyas BAYINDIR

03.11.2015

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAN PIHTILAŞMASININ GÖRÜNTÜ İŞLEME İLE HARİTALANDIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burak ONAR

(131134101)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 05 Ekim 2015
Tezin Savunulduğu Tarih : 03 Kasım 2015

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. M. İlyas BAYINDIR (F.Ü)

Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. M. Eyyuphan YAKINCI (İ.Ü)

Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇINAR (F.Ü)

KASIM-2015

ÖNSÖZ

Sunmuş olduğum, “Kan Pıhtılaşmasının Görüntü İşleme ile Haritalandırılması” isimli Yüksek Lisans Tez çalışmam, hekimlere tanı ve destek sağlamak amacıyla geliştirdiğimiz görüntü işleme algoritmasını rutin koagülasyon testlerine alternatif bir yöntem sunarak bilim dünyasına katkı sağlamaktadır.

Yüksek Lisans Tez çalışmamın her aşamasında yardım, öneri ve desteğini esirgemedi beni yönlendiren danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet İlyas BAYINDIR’ a, bilgi birikimini paylaşmaya her zaman hazır olan ve bu noktaya ulaşmamda unutulmaz katkısı olan İnönü Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölüm Başkanı ve Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Mehmet Eyyuphan YAKINCI’ ya, deneysel çalışmalarım aşamasında yardımını esirgemeyen İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Cengiz YAKINCI’ ya ve Hemotoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT’ a, Kan örnekleri vererek çalışmam da faydalı sonuçlar elde etmemi sağlayan tüm kişilere, yüksek lisans tez sürecim boyunca beni destekleyen ablam İnönü Üniversitesi Fizik Bölümü Arş. Grv. Kübra ONAR’ a ve Geç saatlere kadar süren çalışmalarımda sabır gösteren ve maddi manevi desteğini eksik etmeyen Ailem’ e sonsuz Teşekkürler.

Burak ONAR
ELAZIĞ-2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	VI
SUMMARY.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	X
KISALTMALAR.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kan Pıhtılaşması ve Testlerinin Önemi.....	1
1.2. Çalışmanın Amacı.....	2
1.3. Literatür Araştırması.....	3
2. KANIN YAPISI VE FİZYOLOJİSİ.....	5
2.1. Plazma.....	5
2.2. Şekli Elemanlar.....	5
2.2.1. Alyuvarlar (Eritrositler).....	6
2.2.2. Akyuvarlar (Lökositler).....	6
2.2.3. Trombositler.....	7
2.3. Kan Sıvısının Özellikleri.....	8
2.4. Kanın Temel Görevleri.....	8
2.5. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması.....	8
2.5.1. Hemostaz Mekanizması.....	8

2.5.1.1.	Damar Spazmı Gelişimi.....	9
2.5.1.2.	Trombosit Tıkaç Oluşumu.....	9
2.5.1.3.	Yırtılan Damarda Kan Pıhtılaşması.....	10
2.5.1.4.	Fibröz Organizasyonu ya da Pıhtı Erimesi.....	11
2.6.	Kan Pıhtılaşma Mekanizması.....	12
2.6.1.	Protrombinin Trombine Dönüşmesi.....	14
2.6.2.	Fibrinojenin Fibrine Dönüşmesi.....	15
2.6.3.	Pıhtılaşmanın Başlaması (Protrombin Aktivatörünün Yapımı).....	16
2.6.3.1.	Pıhtılaşmanın Başlamasında Ekstresek yol.....	16
2.6.3.2.	Pıhtılaşmanın Başlamasında intrinsek yol.....	18
2.7.	Pıhtılaşma Bozuklukları.....	19
2.7.1.	Von Willenbrand Hastalığı.....	19
2.7.2.	Hemofili Hastalığı.....	20
2.7.3.	Kalp Damar ve Karaciğer Hastalıklarında K Vitaminin Pıhtılaşmadaki Rolü.....	21
2.8.	Pıhtılaşmanın Vücuda Etkileri.....	22
2.9.	Geleneksel Pıhtılaşma Testleri.....	24
2.9.1.	Hemostazın Başlangıç Tarama Testi.....	25
2.9.1.1.	Trombosit Sayımı.....	25
2.9.2.	Pıhtılaşma Fazıyla İlgili testler.....	25
2.9.2.1.	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT).....	25
2.9.2.2.	Protrombin Zamanı (PT).....	26
2.9.3.	İleri Laboratuvar Testleri.....	26
2.9.3.1.	Kanama Zamanı.....	27

2.9.3.2.	Trombin Zamanı.....	27
3.	GÖRÜNTÜ İŞLEME YÖNTEMİ ve KAN PIHTILAŞMA	
	GÖRÜNTÜLERİNE UYGULANMASI.....	28
3.1.	Görüntü İşlemenin Gelişimi.....	28
3.2.	Görüntü İşlemenin Kullanıldığı Alanlar.....	28
3.3.	Görüntü İşleme Yöntemi.....	29
3.3.1.	Görüntünün Oluşumu.....	31
3.3.1.1.	Görüntünün Algılanması ve Elde Edilmesi.....	31
3.3.1.2.	Görüntünün Sayısallaştırılması.....	31
3.3.2.	Görüntü Türleri.....	32
3.3.3.	Gri Skala Dönüşümü.....	34
3.3.4.	Görüntü Eşikleme.....	36
4.	MATERYAL VE METOT.....	38
4.1.	Çalışmanın Yöntemi.....	38
4.2.	Çalışmanın Algoritması.....	45
5.	SONUÇ VE DEĞERLENDİRME.....	48
6.	SONUÇ.....	56
	KAYNAKLAR.....	57
	EKLER.....	61
	Ek-1. Etik Kurul İzin Belgesi.....	61
	EK-2 Örnek Alınan Kişilerin Rutin Koagülasyon Test Sonuçları	64
	EK-3 Çalışmada Kullanılan Mikroskop Hakkında Bilgi.....	65
	ÖZGEÇMİŞ.....	66

ÖZET

Son yıllarda araştırmacıların yoğun ilgi gösterdikleri bir mühendislik alanı olan görüntü işleme uygulamaları üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar arasında da tıp ve mühendislik alanında yapılan biyomedikal uygulamalar günümüz koşullarında büyük öneme sahiptir. Bu tür uygulamalardan biride hekimlere hastalığın tanı aşamasında destek sağlamak amacıyla geliştirilen görüntü işleme uygulamalarıdır.

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 tez'e konu olan "Kan pıhtılaşmasının görüntü işlemeyle haritalandırılması" çalışması, yaygın olarak kullanılan rutin testlere göre daha avantajlı bir alternatif yöntem bulmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu çalışmada öncelikle kişi sayısını belirlemek amacıyla kullanılan biyoistatistik bir analiz yöntemi olan "power analiz" yardımı ile rutin pıhtılaşma testlerine göre çalışmamızın genel doğruluk oranının %90 olacağı ön görülerek ve %5'lik birinci tip hata düzeyinde yapılan çalışma ile örnek alınacak kişi sayısı 18 olarak belirlenmiştir. Ayrıca kadınlar ve erkekler arasında hormonal farklılıklar göz önünde alınarak dokuz erkek ve dokuz kadından olmak üzere toplam 18 kişiden örnek alınmıştır. Örnek alınacak her bir kişinin parmak ucundan lanset yardımıyla yaklaşık 5µL kan lam üzerine alınmıştır. Bilgisayar bağlantılı bir mikroskop yardımıyla pıhtılaşma sürecini izleyen 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 kişi için grafik oluşturulmuştur. Sonuçta elde edilen verilerle uyguladığımız basit ve kullanışlı yöntemin geleneksel yöntemlere göre maliyet, zaman, hastadan alınan örnek bakımından tasarruf sağlayan kaliteli ve kullanımı kolay bir alternatif olacağını ortaya çıkarılmıştır.

SUMMARY

MAPPING OF BLOOD COAGULATION VIA IMAGE PROCESSING METHOD

In recent years, numerous studies have been accomplished upon image processing applications which are an attractive engineering area for researchers. Biomedical applications including both medicine and engineering are important in contemporary conditions. Such 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 daily performed before every surgical operation even during some critical operations. In this study, “power analysis” method is used to determine the number of subjects. Accuracy of the study is supposed as %90 in according to conventional tests. The number of subjects resulted from a study regarding type^I %5 error level, is determined as 18. Hormonal differences between men and women are considered, so samples are taken from 18 subjects including 9 men and 9 women. Aproximately 5 μ l of blood is dropped onto a lamina from fingertip of every subject via lancet. Then, photographs are taken by a microscope connected to a computer in every 15 seconds, in such a way that 45 photographs are obtained till end of coagulation. These photographs 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.

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Hasarlanan kan damarındaki pıhtılaşma süreci.....	11
Şekil 2.2. Protrombinin trombine dönüşmesinde fibrin iplikçiklerinin oluşumu.....	14
Şekil 2.3. Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan ekstresek yol.....	17
Şekil 2.4. Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan intrinsek yol.....	19
Şekil 3.1. Sayısal görüntünün piksel gösterimi.....	30
Şekil 3.2. Örnekleme ve niceleme gösterimi.....	32
Şekil 3.3. RGB 24-bit renk küpü.....	33
Şekil 3.4. Orijinal renkli kan pıhtılaşma görüntüsü.....	35
Şekil 3.5. Gri Seviyeye dönüştürülmüş kan pıhtılaşma Görüntüsü.....	35
Şekil 3.6. Eşiklenerek siyah-beyaza dönüştürülmüş kan pıhtılaşma görüntüsü.....	37
Şekil 4.1. Mikroskoptan alınan kan pıhtılaşma aşamalarını belirgin olarak gösteren 45 görüntü içerisinde (16.-23.) arasındaki 8 görüntü.....	40
Şekil 4.2. Kan örneği alınan örnek bir kişinin pıhtılaşma görüntüsü.....	41
Şekil 4.3. Örnek alınan erkeklerin kan pıhtılaşma grafikleri.....	43
Şekil 4.4. Örnek alınan kadınların pıhtılaşma grafikleri.....	44
Şekil 4.5. Matlab programında uygulanan algoritmanın akış diyagramı.....	45
Şekil 4.6. Pıhtılaşma aşamalarını içeren örnek bir kişiye ait grafik.....	47
Şekil 5.1. Kadınların pıhtılaşma grafiklerinin tek düzlemde gösterilen formatı.....	48
Şekil 5.2. Erkeklerin pıhtılaşma grafiklerinin tek düzlemde gösterilen formatı.....	49
Şekil 5.3. Kadınların kan pıhtılaşma grafiklerinin ortalamalarının grafiği.....	50

Şekil 5.4. Erkeklerin kan pıhtılaşma grafiklerinin ortalamalarının grafiği.....	51
Şekil 5.5. Her iki grubun tolerans aralığının hesaplandığı diyagram.....	52
Şekil 5.6. Pıhtılaşma sürecinde kan numunesinden geçen ışığın şiddetinin değişimi.....	54

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Kanda bulunan pıhtılaşma faktörleri ve eş anlamlıları.....	13
Tablo 5.1. Kadınlardan elde edilen verilerin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile kıyaslanması.....	53
Tablo 5.2. Bayanlardan elde edilen verilerin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile kıyaslanması.....	53
Tablo 5.3. Kadınlardan elde edilen eğim verilerin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile kıyaslanması.....	55
Tablo 5.4. Erkeklerden elde edilen eğim verilerinin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile kıyaslanması.....	55

KISALTMALAR

ADP	: Adenosin Difosfat
ATP	: Adenosin Trifosfat
SPCA	: Serum protrombin konversiyon akseleratörü
AHF	: Antihemofilik faktör
AHG	: Antihemofilik Globulin
PTC	: Plazma tromboplastin komponenti
PTA	: Plazma tromboplastin antesedanı
DVT	: Derin Ven Trombozu
vWh	: Von Willebrand hastalığı
vWf	: Von Willebrand faktörünün
PT	: Protrombin Zamanı
aPTT	: parsiyel tromboplastin zamanı
INR	: International Normalized Ratio
VLSI	: Very Large Scale Integrated Circuit
DSP	: Digital Signal Processor
ISO	: International Organization for Standardization standardı
FPGA	: Field Programmable Gate Array
RGB	: Red, Green, Blue
CT	: Clotting Time
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
UF	: Fraksiyonlanmamış Heparin

1. GİRİŞ

Kan, kaynağı canlı organizmalar olan vücut sağlığımız açısından önemli hayat verici, oksijen ve besin taşıyarak organları besleyen, vücuttaki damarların içinde dolaşan canlının tüm yaşamsal fonksiyonlarını idame eden kırmızı renkli bir sıvıdır [1].

Kan pıhtılaşması ise insan sağlığı açısından bir o kadar önemli bir mekanizmadır. Herhangi bir nedenle (yaralanma, çizik, kesilme ya da kendiliğinden) başlayan bir kanamada kan damarlarından kanın akmasını önlemek amacıyla gelişen süreçlerin tümüne "Pıhtılaşma" denir [2].

1.1. Kan Pıhtılaşması ve Testlerinin Önemi

Günümüzde kan pıhtılaşmasını ölçen Protrombin Zamanı (PTZ), Active Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTZ), Protrombin Zamanı-Uluslararası Normalize edilmiş oran (PTZ-INR) gibi birçok rutin testler mevcuttur [3]. 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 biyouyumlu damarlar vasıtasıyla gerçekleştirilmesine rağmen insan beynine kanın vücut dışına çıktığına dair sinyaller gönderilir. Bu esnada kan biyouyumlu damarların çeperinde pıhtılaşma eğilimi gösterir. Bu pıhtılaşmaları tolere edebilmek amacıyla kişinin ameliyat süresince kanının pıhtılaşmasını kontrol altında tutabilecek ilaç dozunu belirlemek için bazı pıhtılaşma testlerinin 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 çok kritiktir.

Pıhtılaşma oluştuktan sonra oluşan pıhtı küçükse pıhtı bağ dokusuna dönüşerek vücut bütünlüğü sağlanır. Eğer oluşan yırtık büyük ise vücut bütünlüğü sağlanması için oluşan pıhtının eritilmesi gerekir. Böyle bir durumda kan damarları içerisinde istenmeyen pıhtılaşmalar olabilmektedir. Bu pıhtıya trombos denmektedir. Pıhtı oluştuktan sonra kanın sürekli akımı, pıhtıyı bağlı olduğu yerden koparırsa, dolaşımda serbestçe hareket eden

pıhtıya da emboli denir. Emboli vücut içerisinde yaşamsal fonksiyonları yöneten bölgelere denk geldiğinde kalp krizi ve felç gibi kişinin yaşam kalitesini düşürecek boyutlara gelebilir hatta can kaybına kadar götürebilecek sonuçlar meydana gelebilmektedir.

Bu sebeplerden dolayı özellikle açık kalp ameliyatları, organ nakilleri ve tüm cerrahi operasyonlarda kanın pıhtılaşp pıhtılaşmama dengesi kontrol altında tutulması ameliyatların başarılı geçmesi ve hasta sağlığı açısından çok önemlidir.

1.2. Çalışmanın Amacı

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

Burada mühendisler görüntü (tomografi, kan, kemik gibi) ve vücut sinyallerini (EKG, EEG, EMG, gibi) bilgi elde edilebilecek verilerin içerisinden oluşabilecek kritik özellikleri elde ederek hekimlere tanı ve destek olarak sunmaktadır. Hekimlerde bu bilgilerin ışığında uygulayacakları tedavi yöntemlerini şekillendirmektedirler.

Bizim gerçekleştireceğimiz çalışmada kan pıhtılaşma verilerine ihtiyaç duyulduğu durumlarda hekimlerin tanı destek olarak kullandıkları rutin koagülasyon testlerine alternatif olabilecek bir çalışma sunmak amaçlanmıştır. Bu çalışmada dokuz kadın ve dokuz erkek toplam 18 kişiden yaklaşık 5µL kan örneği alınarak bilgisayar bağlantılı bir mikroskop yardımıyla 15 saniye sabit aralıklarla görüntüler alınmış kan pıhtılaşma sürecini ve aşamalarını minimum hatayla inceleyerek görsel bir grafik ve ona bağlı sayısal değerler sunulmuştur.

1.3. Literatür Araştırması

1992 yılında Gasull ve arkadaşları pıhtılaşma zamanını birkaç paralel örnekten doğru tahmin edebilmek için görüntü işleme kullanan bir bilgisayar görme sistemi tasarlamışlardır. Ancak görüntü çözünürlüğü düşük olması nedeniyle görüntü işlemeden gereken verim alınamamıştır [4].

2012 yılında Wei ve arkadaşları şeffaf bir tüp içindeki kan numunesinden geçen ışığın algılanması üzerine pıhtılaşma sürecini bir eğri ile modellemiştir. Işığın dağılmasını gösteren bu eğrinin %50 seviyesini pıhtılaşma zamanı olarak tanımlamıştır [5].

2013 yılında Yang ve arkadaşları Protrombin zamanını (PT) ölçmek için tam kan kullanarak nokta bakım çalışan taşınabilir bir cihaz tasarlamışlardır [6]. Bu cihazda bir optik sensör, elektriksel işlemler ve kontrol devresi kullanılarak tam kanın pıhtılaşma sürecindeki optik değişiklikleri gözlemiştir. Aynı işlemi yapan optik olmayan nokta bakım testleri pahalıdır, diğer taraftan uygun fiyatlı tezgah üstü (taşınabilir) pıhtılaşma ölçen cihazlar ise sadece plazma kullanarak sınırlı bilgi sunabilirler. Plazma ise, santrifüj cihazıyla çöktürme yapılarak elde edilebilir. Tasarlanan cihazda gerçek zamanlı ışık iletim sinyallerinden kaydedilen pıhtılaşma eğrisinin birinci türevinin eğimi PT zamanı olarak belirlenmiştir.

2013 yılında, Efremov ve arkadaşları kristal kullanarak kan pıhtılaşmasını modelleme çalışması yapmışlardır [7]. Laboratuvar şartlarında kristal yüzeyleriyle pıhtılaşan kan arasındaki etkileşimlerin matematiksel modelini çıkararak tromboz oluşumunun modellenmesine katkı sağlamışlardır.

2014 yılında Dallet ve arkadaşları android uyumlu taşınabilir cihazlarda kan görüntülerinin analizinden sıtma teşhisi yapmaya dönük bir yazılım geliştirmişlerdir [8]. Bu yazılım ile normal kırmızı ve beyaz kan hücrelerini ve kırmızı kan hücrelerinde enfeksiyon oluşturan parazit teşhis ve tanıma amaçlanmıştır.

1991 yılında Muramatsu ve arkadaşları çoklu kanal kristal dedektörü ile Kuvartz Kimyasal Analizör geliştirerek plazma ve bütün kan pıhtılaşmasını ve pıhtılaşma faktörlerinden FVIII ve FIX ' u tespit etmişlerdir [9].

Cheng ve arkadaşları kandaki viskozite değişimlerini kullanarak antikoagüle edilmiş plazma örneklerinde PT süresini ölçmüşler, Chang ve arkadaşları ise viskozitedeki

değişikliği ölçerek kan koagülasyonun izlenebilirliği ile ilgili çalışma yapmışlardır. aPTT, CT (clotting time), PPP (platelet poor plasma), tam kan ve heparin konsantrasyonu bu sistemle değerlendirilmiş ve sonuçlar optik koagülemetre ile karşılaştırarak aralarında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [10,11].

2004 yılında Bandey ve arkadaşları eritrosit sedimentasyon hızı ölçmek için hücre separasyonu olmadan plazma viskozitesini belirlemek ve tüm süreç boyunca kan pıhtılaşmasını izlemek için basit ve hızlı teknikler kullanmışlardır. Buna ek olarak, daha önce bir yüzey yüklü rezonatörler karakterize etmek için geliştirilen matematik model, sedimentasyon ve pıhtılaşma deneyleri sırasında kan tabakalarının Newtonian olmayan ve viskoelastik malzeme özelliklerini elde etmek için kullanılmıştır [12].

2012 yılında Shah ve Spillet düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) çeşitli tedaviler vasıtasıyla fraksiyonlanmamış heparinden (UF) türetilmiştir [13]. Bu çalışmanın asıl amacı kan pıhtılaşma üzerinde pıhtılaşmamanın etkilerini araştırmaktır. Bu çalışmanın diğer bir amacı da bu maddenin tek başına ya da kanın pıhtılaşma zamanının üzerinde etkilerini değerlendirmektir. Kan pıhtılaşmasının bu reaktiflerini etkilerini analiz etmek için hazırlanan maddeler H_2O_2 , LMWH ve kanda bunların birleşimidir. Sonuç olarak H_2O_2 'nun etkilerinin önemsiz olduğu yerde LMWH 'ın pıhtılaşma zamanının uzatmış olduğu görülmektedir.

2. KANIN YAPISI VE FİZYOLOJİSİ

Kan, kaynağı canlı organizmalar olan benzersiz hayat verici bir maddedir. Kan damarları içinde dolaşan kırmızı renkli süspansiyon halindeki sıvıya kan denilmektedir [14]. Kan, damarlar içerisinde kapalı bir sistemde bulunmaktadır. Bir kişide ortalama kg başına 70ml ya da kişi vücut ağırlığının %7-9'unu kapsamaktadır. Yapısı itibarıyla plazma ve şekilli elemanlar olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

2.1. Plazma

Plazma suda çözülmüş durumda olan pek çok organik ve inorganik maddelerin birleşimi sonucu oluşmuştur [14,15]. Plazmanın %90'nı su olup geriye kalan %10'luk kısım iyonlar, metabolitler, hormonlar ve çeşitli proteinlerden oluşur. Plazma içerisinde yer alan proteinlerin çoğunluğu plazmada çözülmüş halde bulunan maddelerden oluşmaktadır. Fibrinojen pıhtılaşmada rol alır. Serum, pıhtılaşma sonrasında kanın dibine çöken sıvı kısmıdır. Fibrinojen ve pıhtılaşmada rol alan diğer proteinlerin ve faktörlerin ayrılmasıyla kalan kısımdır.

Protein içerisindeki besleyici maddeler, metabolik artıklar ve hormonlar gibi organik çözülmüş maddelere ek olarak plazma pek çok çeşit mineral ve elektrolit içerir. Bu iyonlar proteinlerden daha az ağırlıkta olmalarına karşın molar yoğunluğu daha yüksektir.

2.2. Şekilli Elemanlar

Antikoagülanlarla ilişkilendirilmiş kan, tüpe konularak santrifüj cihazı yani belirli bir eksen etrafında döndürülecek olursa kanın şekilli eleman kısmı iki bölüme ayrılır [14,15]. Eritrositlerden ibaret kırmızı bölüm, lökosit ve trombositlerden ibaret beyaz bölüm. Bu nedenle eritrositlere kırmızı küre, lökositlere de beyaz küre denilmektedir. Dolayısıyla pıhtılaşmadaki en büyük paya sahip trombositlerde beyaz küre içinde yer alır.

2.2.1. Alyuvarlar (Eritrositler)

Eritrosit olarak da bilinen alyuvarların asıl işlevi akciğerlerden vücut dokularına oksijeni ileten hemoglobini taşımaktır. Hemoglobin, dolaşımında kalabilmek için eritrosit içinde olmalıdır. Alyuvarların, hemoglobin taşımının yanında farklı görevleri de vardır [14,15].

Alyuvarlar bikonkav disk şeklinde bir yapıya sahip olup, diskin ortalama çapı yaklaşık 7,8 mikrometre ve kalınlıkları da en yoğun olduğu noktada 2,5 mikrometre, merkezde ise yaklaşık 1 mikrometre civarındadır. Alyuvar ortalama hacmi ise 90-95 mikrometreküptür. Alyuvarların şekli, kapillerden geçerken belirgin değişiklikler olabilir. Çünkü kapilleri süzgeç olarak düşündüğümüzde boyutu da alyuvarlardan küçük olduğundan dolayı geçiş esnasında alyuvarların bozulmasına sebebiyet verir. Normalde bir milimetreküpteki alyuvar sayısı erkekte 5.200.000 iken ± 300.000 toleransa sahiptir ve kadında 4.700.000 iken yine erkeklerde olduğu gibi ± 300.000 toleransa sahiptir. Yüksek yerlerde yaşayan insanlarda alyuvar sayıları daha yüksektir. Her bir hücredeki hemoglobin miktarı normal olduğunda, tüm kandaki hemoglobin miktarı erkeklerde ortalama 15gr/dl, bayanlarda ortalama 14gr/dl'dir.

2.2.2. Akyuvarlar (Lökositler)

Vücudumuz, değişik mikro organizmalar ve yabancı maddelere karşı korumak için savaşan özel bir sisteme sahiptir [14,15]. Bu sistem kandaki akyuvarlar ve akyuvarların oluşturduğu doku hücrelerinden meydana gelmiştir. Bu hücreler bir bütün içerisinde çalışarak iki yöntemle hastalıkları önler:

- (1) Yayılımcı bakteri veya virüsleri fagositoz ile harap ederek
- (2) Antikorlar ve duyarlı lenfositler oluşturarak.

Kısacası lökositler vücudun savunma mekanizmasının hareketli birimleridir. Kemik iliğinde ve lenf dokusunda oluşturmaktadır. Akyuvarların sağladığı asıl önem özellikle ciddi enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine taşınmalarıdır, böylece enfeksiyon etkenlerine karşı hızlı ve güçlü bir savunma sağlarlar. Kanda normalde altı çeşit akyuvar bulunur. Bunula birlikte çok sayıda trombosit bulunur, bunlar kemik iliğinde bulunan ve akyuvarlara benzeyen bir başka hücre tipi olan megakaryositlerin parçalarıdır. Akyuvar çeşitlerinden hem bazofiller, hem de mast hücreleri, kanın pıhtılaşmasını önleyen heparin'i kana serbest halde verilmesini sağlar.

2.2.3. Trombositler

Trombositler yuvarlak ya da oval, 1-4 mikrometre çapında küçük diskler halinde oluşmuştur. Kemik iliğinde yer alan megakaryosit isimli maddeden meydana gelmiştir [3,15]. Megakaryositler kemik iliğinde hematopoietik serinin çok bk hrelerindedir. Kemik iliğinde ya da kana geçtikten sonra özellikle kapillerden geçmeye çalışırken parçalanarak trombositleri oluşturur. Trombositler kanda normal şartlarda sağlıklı kişilerde milimetrekpte 150.000-300.000 civarındadır.

Herhangi bir çekirdeği olmamasına ve çoğalma özelliğine sahip olmamasına rağmen kanın içinde birçok fonksiyonel performans göstermektedir. Stoplazmalarında çeşitli aktif faktörler vardır. Bunlar;

- (1) Trombositlerin kasılmasını sağlayan aktin ve miyozin molekülleri ile diğer bir kasılabilir protein olan trombostenin
- (2) eşitli enzimleri sentezleyebilen sentezler
- (3) Mitokondri, ATP ve ADP oluşturabilen enzim sistemleri
- (4) Pek çok damarsal ve lokal doku reaksiyonlarını sağlayan lokal hormonları sentezleyen enzim sistemleri
- (5) Kan pıhtılaşma safhasıyla ilişkili olan önemli bir protein olan fibrin stabilize edici faktör
- (6) Hasarlı damar duvarını tamir için gerekli hücresel büyümeyi sağlayıcı büyüme faktörü

Trombositler hücre yapısı için önemlidir. Yüzeyleri kaplayan protein örtüsü trombositlerin endotel yapılara yapışmasına engel olurken, damar dokusunda derinlerde meydana gelen zedelenme ve hasarların, özellikle zedelenen endotel yapılarda kollejen liflerin yapışmasını sağlar.

Trombositler özellikle hemostaz ve pıhtılaşma sistemi açısından çok aktif bir yapıdadır. Dolaşımda yarı ömrü 8-10 gündür. Bu süre sonunda yaşam süreleri sona erer ve dolaşımdan başlıca doku makrofajları tarafından uzaklaştırılır. Trombositlerin yarısından fazlası kanın dalaktaki ağ yapısına takılarak makrofajlar vasıtasıyla uzaklaştırılır.

2.3. Kan Sıvısının Özellikleri

- Kan sudan daha kalın, daha yapışkan ve daha koyudur.
- Sudan daha yavaş akar. Viskozitesi düşüktür.
- Kanın PH'ı 7,35-7,45 hafif alkalidir
- Isısı yaklaşık 38 C dir
- Vücut ağırlığının yaklaşık %8'ini oluşturur.
- Erkeklerde 5-6 litre iken kadınlarda 4-5 litre mevcuttur [6].

2.4. Kanın Temel Görevleri:

- **Taşıma** : Oksijenin akciğerlerden vücut dokularına, vücut dokularında oluşan karbondioksit ve metabolik artıkların karaciğer, akciğer, böbrek ve ter bezleri gibi atılım organlarına taşınmasını sağlar. Ayrıca besinlerin, hormonların, enzimlerin ve diğer pek çok maddenin vücut bölümleri arasında taşınmasını sağlar [16,17].
- **Düzenleme** : Pıhtılaşmanın gerçekleşmesi, vücut ısısının dengelenmesi, asit-baz oranının dengelenmesi, vücut sıvılarındaki su ve elektrolit oranının ayarlanmasını sağlar.
- **Koruma** : Yabancı mikroorganizmalara ve yabancı cisimlere karşı vücudun savunmasını gerçekleştirir.

2.5. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması

2.5.1. Hemostaz Mekanizması

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır [15,16]. Bu mekanizmalar;

- (1) Damar spazmı
- (2) Trombosit tıkaç oluşumu
- (3) Koagülasyon sonucu kan pıhtısı oluşumu
- (4) Fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır.

2.5.1.1. 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 [15,16]. Kasılma:

- (1) Lokal miyojenik spazm,
- (2) Hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal hümmoral faktörler ve
- (3) Sinirsel refleksler,

gibi aşamaların sonucunda gelişir.

Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı ve diğer duysal uyarılarla başlatılır. Vazokonstriksiyonun (Kan damarlarının kasılmasına sebep olan, kan damarlarının duvarlarındaki düz kasın kasılmasını sağlayan madde, damar büzülmesi olarak ta ifade edilebilir) büyük çoğunluğu damar duvarına doğrudan hasarla başlayan local miyojenik kasılmalar sonucu gerçekleşir. Daha küçük damarlarda vazokonstriksiyonun büyük kısmından, kan damarındaki düz kasların kasılmasını sağlayan ve kanamanın durdurulmasına yardımcı olan bir madde olan tromboksan A₂'yi harekete geçiren trombositler sorumludur.

Damarda oluşan hasar ne kadar fazla ise oluşacak damar spazmı o kadar fazla olur. Bölgesel damar spazmı dakikalar hatta saatlerce sürebilir ve bu süre zarfında trombosit tıkaç oluşumu ve kan pıhtılaşması gerçekleşir.

2.5.1.2. Trombosit Tıkaç Oluşumu

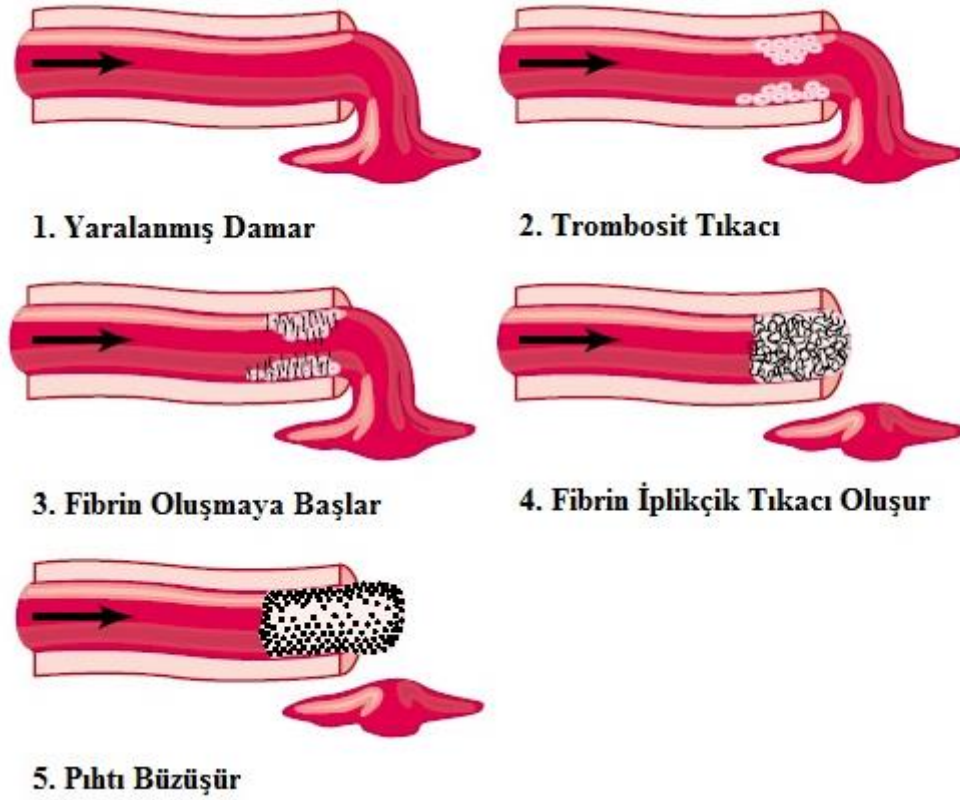
Damarda ya da dokuda oluşan zedelenme ya da hasar küçükse, zira vücutta her gün birçok küçük (kılcal) damarlarda küçük delikler oluşur, genellikle kan pıhtısı yerine trombositler yardımıyla trombosit tıkaç oluşumu ile bu delikler kapatılır. Eğer oluşan hasar büyük ise hemostaz mekanizmasının bir dizi reaksiyonları meydana gelir. Oluşan hasar böylece giderilmiş olur [3,15].

Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, örneğin damar yüzeyindeki kollajen liflere ve hatta hasarlı endotel hücrelerine eriştiği andan itibaren, karakteristiklerini açık bir şekilde değiştirirler. Şişmeye başlarlar, düzensiz bir şekil alarak yüzeylerinden sayısız psödotoplar uzatırlar. Kontraktil proteinleri güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktörler içeren

granüllerin serbestlenmesini sağlarlar. Çok yapışkan duruma gelerek kollajene yapışırlar. ADP salgılayıp enzimleri tromboksan A₂ denilen maddeyi yaparlar. ADP ve tromboksan daha sonra çevredeki trombositlere etki ile onları da aktive eder. Bu yeni aktiflenen trombositler diğer aktif trombositlere yapışırlar. Böylece, damarın yırtılan herhangi bir noktasında, hasara uğrayan damar duvarı ya da damar dışı dokular gittikçe artan sayıda trombositin aktive olması ve bu aktiflenen trombositlerinde yeni trombositleri aktive etmesiyle gelişen kısır döngüyü başlatarak trombosit tıkaçının oluşumunu sağlarlar. Başlangıçta zayıf olan bu tıkaç kan kaybı zayıf ise kanın akışının durdurulmasını sağlar. Pıhtılaşma sürecinin ileriki aşamalarında fibrin iplikleri oluşarak trombositlerle balık ağına benzer bir yapı oluşturarak daha sıkı ve dayanıklı hale dönüşmesini sağlar

2.5.1.3. Yırtılan Damarda Kan Pıhtılaşması

Hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur [15]. Damar duvarı ağır biçimde zedelenmiş ise 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Eğer hasar hafif ise pıhtı 1-2 dakika içinde gelişmeye başlar. Hasarlanan damar duvarı, trombositlerden kaynaklanan aktivatör maddeler ve damar duvarında zedelenme sonucu oluşan yapışkan kan proteinleri pıhtılaşma sürecinin başlamasına yardımcı olur. Bu olayın fiziksel gösterimi Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Hasarlanan kan damarındaki pıhtılaşma süreci [15].

Damarın yırtılmasından itibaren 3-6 dakika içerisinde damardaki açıklık miktarının küçük olması şartıyla yırtılan bölgenin tamamı ya da sadece yırtılan bölgenin ucu pıhtı ile dolar 20 dakika ile 1 saat arasında pıhtı büzüşür ve damarın tamamen kapatılmasını sağlar.

2.5.1.4. Fibröz Organizasyonu ya da Pıhtı Erimesi

Bilindiği gibi vücudumuzda vücut bütünlüğünü bozan olayın meydana gelmesi sonucunda vücudumuzun bütünlüğünü bozan sistemle ilgili birim ani bir şekilde devreye girerek hasarlanan bölgenin tamir edilmesini sağlar ve tekrar eski haline gelene kadar ilgili birim çalışmasını sürdürür [15,16]. Vücudumuzda bir yaralanma ya da zedelenme olduğunda da sistem aynen bu şekilde işler. Hemostaz mekanizması sistemli bir şekilde çalışmaya başlayarak bir dizi reaksiyondan geçer ve pıhtının oluşumunu sağlar. Bununla beraber hasarlanan bölgenin eski haline dönmesi için oluşan pıhtının erimesi gerekmektedir. Bu işlemde hemostaz mekanizmasının son aşamasıdır. Pıhtı oluşuktan sonra iki ayrı şekilde gelişme gösterebilmektedir. Bunlar;

- (1) Ya fibroplastlarca istila edildikten sonra tüm pıhtı bağ dokusuna dönüşür,
- (2) Ya da pıhtı eriyebilir

Damar duvarında meydana gelen küçük zedelenme ya da hasarlarda genellikle pıhtı birkaç saat içerisinde bağ dokuya dönüşerek işlemini tamamlar bu olaylar trombositlerden salgılanan büyüme faktörü vasıtasıyla kısmen hızlandırılabilir.

2.6. Pıhtılaşma Mekanizması

Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla faktör bulunmaktadır. Tablo 2.1. 'de kanda bulunan pıhtılaşma faktörleri ve eş anlamlıları bulunmaktadır. Bu faktörlerden bazıları pıhtılaşmayı sağlar [17,19]. Bunlara prokoagülan denir. Diğerleri de pıhtılaşmayı inhibe eden azaltan faktörlerdir. Bunlara da antikoagülan denmektedir. Kanın meydana gelebilecek bir yaralanma ya da zedelenme sonucunda 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.

Pıhtılaşma mekanizması 3 ana başlık altında toplanmıştır.

- (1) Damarın hasarlanması ya da istenmeyen pıhtı oluşumu denen kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda yer alan birçok pıhtılaşma faktörlerinin görev aldığı bir dizi kimyasal reaksiyon kompleksi meydana gelir. Sonuç olarak aktive olan tüm maddeler, protrombin aktivatörü denen bir kompleks oluşmasını sağlamaktadır.
- (2) Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü sağlar.
- (3) Böylece trombin bir enzim görevini üstlenerek fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürür.

Bundan sonraki işlemde, fibrin iplikçikleri trombositleri, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur.

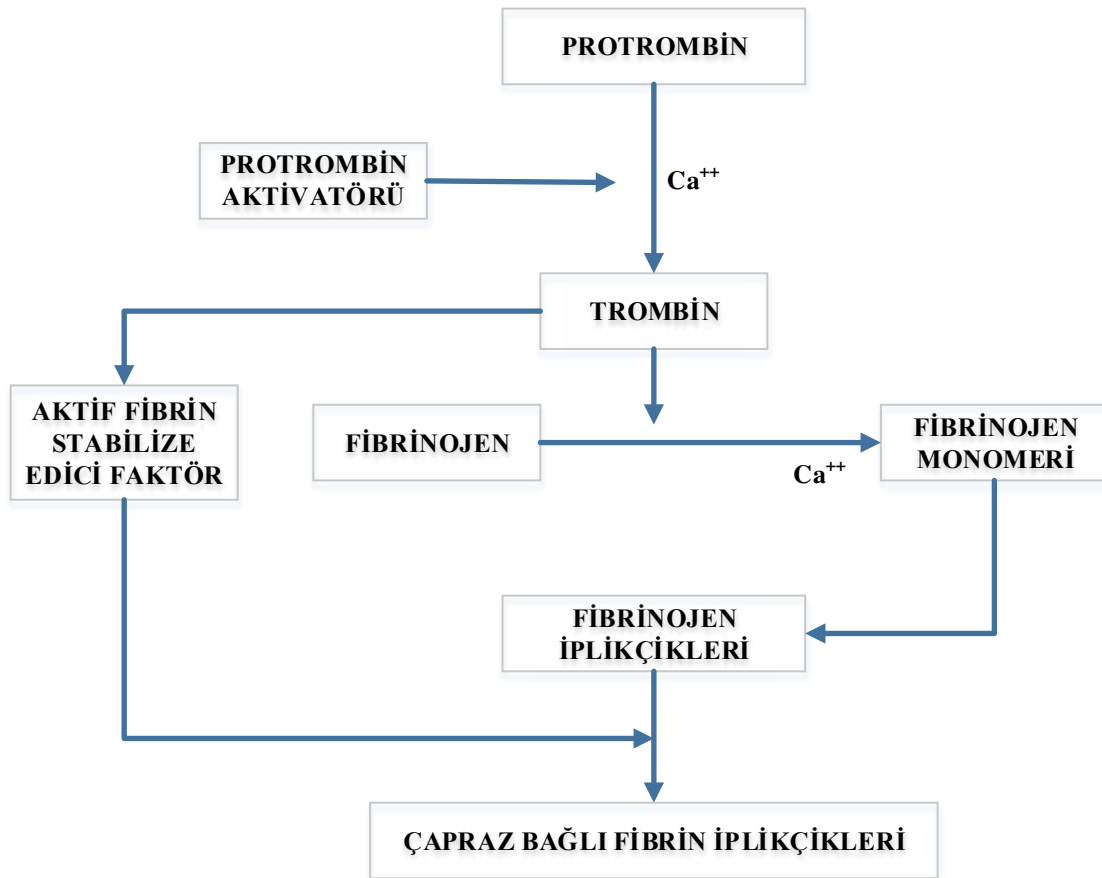
Tablo 2.1. Kanda bulunan pıhtılaşma faktörleri ve eş anlamlıları [15].

Pıhtılaşma Faktörleri	Eş Anlamlıları
Faktör I	Fibrinojen, plazma proteinidir. Trombin tarafından fibrine dönüştürülür.
Faktör II	Protrombin, Yapımı için K vitamini gereklidir. Karaciğerde sentezlenerek buradan kana verilir.
Faktör III	Doku Faktörü (Tromboplastin), protrombini trombine çeviren tromboplastinin şekillenmesinde bazı faktörler ve kalsiyum iyonu ile beraber görev yapar.
Faktör IV	Kalsiyum, kanın pıhtılaşmasında mutlaka gerekli bir iyondur.
Faktör V	Proakselerin (Labin faktör, Ac-globulin), serumda bulunmasına rağmen pıhtılaşma sırasında protrombinin trombine çevrilmesinde gereklidir.
Faktör VI	Yoktur.
Faktör VII	Serum protrombin konversiyon akseleratörü (SPCA), 3. Faktör tarafından protrombin aktivatörünün şekillenmesinde gereklidir.
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF), Antihemofilik Globulin (AHG), Antihemofilik faktör A
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (PTC), Antihemofilik faktör B, Plazma tarafından protrombin aktivatörünün şekillenmesinde gereklidir.
Faktör X	Stuart faktör, Stuart power faktör; Eksikli kanamaya sebep olur.
Faktör XI	Plazma tromboplastin antesedanı (PTA), Antihemofilik faktör C, Eksikli kanamaya sebep olur.
Faktör XII	Hegeman Faktörün, kanın yabancı yüzeylerle temasında aktive olur.
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör.

2.6.1. Protrombinin Trombine Dönüşmesi

Bu işlemin ilk aşamasın da olarak damarın zedelenmesi ya da kandaki bazı aktivatör maddelerin hasarlanması sonucu protrombin aktivatörü oluşur [15-17,20]. Ortamda bulunan yeterli miktarda Ca^{++} varlığıyla protrombinin trombine dönüşmesine neden olur. Bu işlem Şekil 2.2.'de fiziksel olarak açıklanmaktadır. Bunu takiben oluşan trombin 10-15 saniye içerisinde fibrinojen molekülleri ile belirli reaksiyonlara girerek fibrin iplikçiklerinin elde edilmesinin sağlar. Kan pıhtılaşmasında zaman kaybedilen tek işlem protrombin aktivatörünün oluşumudur. Bu işlemden sonraki aşamalar yırtılan ya da zedelenen damarın genişliğine göre pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir.

Protrombin 68,700 molekül ağırlığında bir plazma proteindir. Normal olarak plazmada yaklaşık 15mg/dl yoğunluğunda bulunur. Bu protein kolaylıkla küçük parçalara bölünebilmektedir. Bu tarz bileşiklerden biride 33,700 molekül ağırlığıyla neredeyse protrombinin yarısına eşit trombindir.



Şekil 2.2. Protrombinin trombine dönüşmesinde fibrin iplikciklerinin oluşumu [15].

2.6.2. Fibrinojenin Fibrine Dönüşümü (Pıhtı oluşumu)

Fibrinojen, plazmada 100-700 mg/dl miktarda bulunan trombinin neredeyse 10 katı yani 340.000 molekül ağırlığına sahip pıhtılaşma için önemli bir proteindir. Fibrinojenin kaynağı karaciğerdir. Bazı karaciğer hastalıklarında protrombin yoğunluğunun olacağı gibi fibrinojenin dolaşımdaki yoğunluğunda azalma gözlenebilir [15,19]. Büyük molekül yapısı sayesinde normalde az miktarda fibrinojen interstisyel sıvı (vücut ya da doku boşluklarındaki sıvı) geçmektedir. Fibrinojen pıhtılaşma sürecindeki en önemli maddelerden biri olduğundan interstisyel sıvı genelde çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşma olmaz.

Trombin proteinleri parçalayabilme yeteneğinde olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etki eden her bir fibrinojen molekülünün dörtte biri ağırlığında parçalara ayırır ve fibrin molekülleriyle kendiliğinden reaksiyona girme yeteneğine sahip olan fibrin monomerinin oluşmasını sağlar. Böylece fibrin monomerleri saniyeler içinde fibrin iplikçiklerine dönüşümü sağlanmış olur.

Bu reaksiyonun ilk aşamasında fibrin monomerleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla bağlı olduklarından dolayı diğer iplikçiklerle çapraz bağlar kuramazlar. Bundan dolayıdır ki pıhtı zayıf olur ve kolaylıkla çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içerisinde fibrin çekirdeği güçlendirilerek diğer bir işlem gerçekleşir. Fibrin-stabilize edici faktör adı verilen normalde plazma içindeki proteinlerden az miktarda bulunan ancak pıhtı içinde yer alan trombositler de salgılayan bu madde bu işlemi gerçekleştirir. Trombin fibrin oluşmasına sebep olurken fibrin-stabilize edici maddeyi aktive eder. Bu aktif madde daha önce zayıf olan kovalan bağları güçlendirerek çok sayıda çapraz bağların oluşmasını sağlayan bir enzim görevini üstlenmektedir. Böylece fibrin ağlarının üç boyutlu yapısı da güçlenmiş olur.

Sonuç olarak pıhtı tüm yıpranan bölgeye nüfuz etmiş kan hücrelerini, trombositleri ve plazmayı da içine alan fibrin yumağını oluşturmuştur.

2.6.3. Pıhtılaşmanın Başlaması (Protrombin Aktivatörünün Yapımı)

Şuana kadar anlatılan işlemler pıhtılaşma işlemi anlatılmıştır [14,15-19]. Pıhtılaşma işlemi gittikçe karmaşık işlemlerle devam eder. Bu işlemler;

- (1) Kan damar duvarının ve buna yakın dokuların travmaya uğraması,
- (2) Kanda kendiliğinden travma olması (istenmeyen pıhtı oluşumu),
- (3) Kanın hasarlanmış endotel hücreyle ve kan damar, dışındaki diğer doku elemanlarıyla teması sonucu aktive olmasıdır.

Protrombin aktivatörü gerçekte birbiriyle sürekli iletişim halinde olan iki yolla oluşturulur. Bunlar:

- (1) Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan yani dokuya dışarıdan gelen bir müdahale sonucu kanamanın başlaması: Ekstresek yol
- (2) Kanın kendi içinde başlayan: İntrensek yol

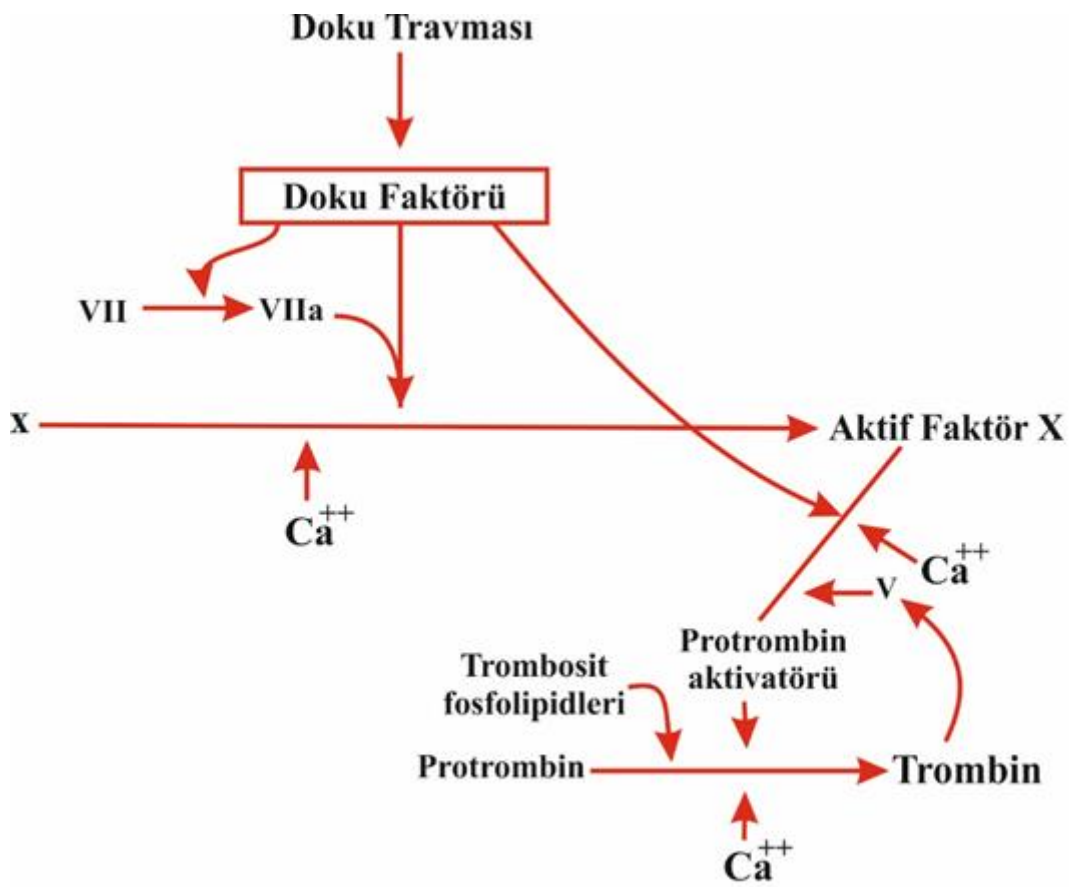
Hem intrensek hem de ekstresek yolda pıhtılaşma faktörü adı verilen pek çok farklı plazma proteinleri önemli rol oynamaktadır. Çoğunlukla bu proteolitik enzim faktörleri inaktif biçimde bulunmaktadır. Bunlar aktif forma dönüştürülerek enzimatik etkileri ile pıhtılaşma işleminin sürekli reaksiyonlarına sebep olurlar. Pıhtılaşma mekanizmalarını içeren Şekil 2.3 ve Şekil 2.4’de görüleceği üzere inaktif biçimdeki bu faktörler roma rakamları ile gösterilmektedir. Bunların, aktif formda olduğunu belirtmek için roma rakamının ardından küçük “a” harfi ile belirtilmektedir.

2.6.3.1. Pıhtılaşmanın Başlamasında Ekstresek Yol

Protrombin aktivatörünün gelişimini başlatan ekstresek yol damar duvarının çeperini veya damar dışı dokuların travmaya uğraması sonucu başlayan bir süreçtir [15-19,20]. Bu işlem adımları Şekil 2.3.’de gösterildiği üzere 3 aşamada gerçekleşir.

- (1) Dokunun travmaya uğraması üzerine dokudan salgılanan çeşitli doku faktörleri ve enzimler aracılığıyla bir etkileşim başlar. Bu faktörlerin başlıcaları dokunun içinden gelen çeşitli fosfolipitler ve pıhtılaşma için önemli proteolitik enzimleri içeren bir lipoprotein kompleksi oluştururlar.

- (2) Faktör X'in, Faktör VII ve doku faktörünün rol aldığı lipo protein karışımı bir pıhtılaşma faktörü VII ile bir kombinasyon oluşturarak kalsiyum iyonları varlığında Faktör X üzerinde enzimatik bir etki göstererek aktif faktör olan Xa'yı oluşturur.
- (3) Aktif faktör X hemen doku faktörünün bir parçası olan fosfolipit ve trombositleri açığa çıkararak faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörünü açığa çıkarır. Birkaç saniye içinde kalsiyum iyonlarının varlığında protrombini trombine dönüşümü gerçekleştirilerek pıhtılaşmanın ön aşamaları gerçekleştirilmiş olur.

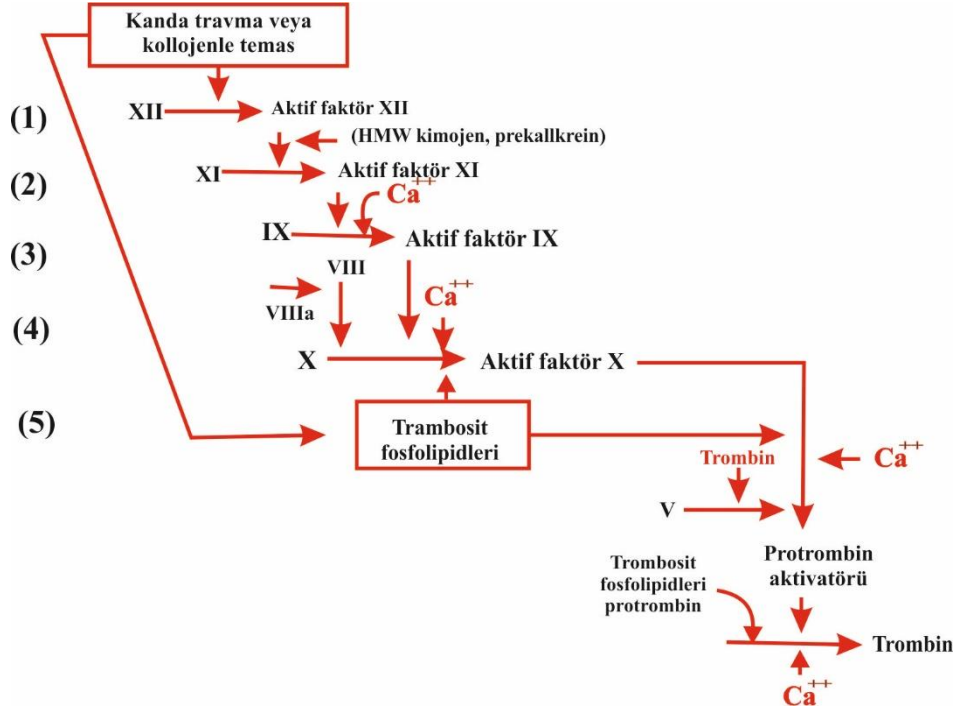


Şekil 2.3. Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan ekstrinsek yol [15].

2.6.3.2. Pıhtılaşmanın Başlamasında İntrensek Yol

Pıhtılaşmaya başlamanın diğer önemli bir adımı olan yani pıhtılaşmaya başlamanın ikinci mekanizması olan intrinsek yolda Protrombinin oluşumu ile birlikte kanın kendi içinde travma oluşturması veya kanın travmatize etkisi ile damar duvarındaki kollejenlerle teması ile başlar [15-19,20]. Bu işlemin adımları Şekil 2.4’de görüldüğü gibi 5 adımdan oluşan bir reaksiyon zinciri şeklinde devam eder. Bu adımlar:

- (1) Kanın travmaya uğraması ya da damar duvarının herhangi bir nedenle hasar görmesi sonucunda açığa çıkarak kollejenle temasa geçmesi sonucu iki önemli pıhtılaşma faktörü değişir. Faktör XII ve trombositler. Faktör XII kollejenlerle ya da ısıyan bir cam yüzeyle temasa geçtiğinde değişime uğrar ve aktif faktör denen proteolitik bir enzime dönüşür.
- (2) Faktör XI’in aktivasyonu aktif olan XII faktör XI enzimatik olarak etkilemektedir. Oluşacak reaksiyonu hızlandırır.
- (3) Faktör IX’un aktivasyonu aktif faktör XI’i aktivasyonunu sağlarken, daha sonra Aktif faktör XI geçirdiği reaksiyonlarla enzimatik etki yaparak Faktör IX’u aktif hale gelmesini sağlar.
- (4) Faktör X’un aktivasyonunda Faktör VIII etkisi, faktör VIII bazı hemofili hastalarında eksik olan bir faktördür. Bu nedenle antihemofilik olarak isimlendirilir. Ayrıca kanama hastalığından eksiklikleri görülen bir faktördür.



Şekil 2.4. Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan intrinsek yol [15].

2.7. Pıhtılaşma Bozuklukları

Pıhtılaşma bozuklukları, doğuştan gelen kalıtsal bir hastalık olacağı gibi sonradan kazanılan bir hastalık olabilmektedir. Bunlar, “ Von Willebrand Hastalığı”, Hemofili A ve B hastalıkları doğuştan gelmektedir. Kalp, damar ve böbrek hastalıkları ve K vitamini eksikliği gibi hastalıklar sonucunda pıhtılaşmamaya neden olan ya da pıhtılaşmayı engelleyen bozukluklar meydana gelmektedir. Bu da istenmeyen pıhtılaşmalara ya da gerekli hallerde meydana gelen istenilen pıhtılaşmalara neden olmaktadır.

2.7.1. Von Willebrand Hastalığı

Von Willebrand hastalığı (vWh), Von Willebrand faktörünün (vWf) eksikliğinde meydana gelecek bozukluklardan dolayı, kalıtsal bir kanama hastalığıdır [21]. vWf, Hücre altı dokuları ve trombus oluşturmayı sağlayan, bununla beraber faktör VIII’in taşınmasında görevli bir proteindir. vWh’da yara yerinde trombus yani pıhtı oluşmadığından, deride ve mukozal yüzeylerde küçük çaplı travmalar sonucu kanamalar meydana gelir.

vWh'nın, vWf'nün içerdği moleküllerdeki bozukluğun tipine göre değişkenlik gösteren klinik ve laboratuvar özelliklerine sahip olan ve genetik özellikleri birbirinden farklı olan 3 tipi vardır, bu farklı tiplerinin bir birinden ayrı incelenmesi genetik danışma ve farklı tedavi gereksinimleri yönlerinden önemlidir.

Hastalığın sınıflamasında 3 ayrı tipte vWh görülür ve bunlar tip 1, göreceli kantitatif vWf eksikliği, tip 2, kalitatif vWF bozukluğu ve tip 3, komple kantitatif vWF eksikliği şeklindedir. Tanı ve tedavinin zamanında yapılabilmesi için klinik öyküleri ve vWf'nün düzeyinin tutarlı bir şekilde belirlenmesi gereklidir [22].

Tip 1 vWh göreceli olarak nicel vWf eksikliği içerir ve en sık görülen tip olarak toplam vWh'da yaklaşık %80'ni ve vWh belirtileri gösteren bireylerin %75'ini oluşturur [23]. Tip 1 vWh kalıtımı değişkenliği penetranslı otozomallara göre dominanttır ve pratikte hafif ve önemsiz bir durumdan tekrarlayıcı, sık görülen kanama bozukluklarına kadar değişkenlik gösterebilir. Plazma faktör VIII aktivitesi vWf azalması nedeniyle azalmış olabilir ancak vWf'ü normaldir. Plazma vWf'nün düzeylerinde değişkenlik gösterebilir ve bu da tip 1 vWh tanısının koymasını zorlaştırabilir.

Tip 2 vWh, vWf'nün niceliksel çeşitliliğini içerir ve vWh'nın sonuçlarının yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Sonuçlar alt versiyon olarak 2A, 2B, 2M ve 2N şeklindeki dağılımı bireyin coğrafi kökene bağlı olarak kalıtım tipi alt versiyonları ile bağlantılıdır.

2.7.2. Hemofili Hastalığı

Hemofili, faktör VIII ya da faktör IX'un eksikliği sonucunda meydana gelen seyrek görülen bir kanama hastalığıdır [24]. Kalıtsal olan hemofili hastalığının kendi arasında sınıflandırıldığında, faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır.

Hemofili A yaklaşık olarak doğan 5.000 ila 10.000 erkek arasında bir kişide görülürken, görülme sıklığı Hemofili B'ye göre birkaç kat daha fazladır. Rastlanan hemofili hastalarının tamamının %85'ini hemofili A oluştururken, yaklaşık %15'ini de hemofili B oluşturmaktadır. Tüm dünyada hastalığın dağılımı aynı olmakla beraber ırkların farklı olmasına göre değişim göstermez. Bu doğuştan gelen kanama bozukluğu yaşın ilerlemesiyle beraber artar.

Yaş aralıklarında görülme sıklığı kişiden kişiye ve hemofili hastalığının derecesiyle alakalıdır. Bebek büyüdükçe, özellikle emeklemeye ya da yürümeye başladığında hastalığın belirtileri fiziksel olarak görülmeye başlar. Hastalığın seviyesi arttıkça, hastalığın tanısı daha erkene yaşlarda gözlemlenmektedir.

2.7.3. Kalp Damar ve Karaciğer Hastalıklarında K vitaminin Pıhtılaşmadaki Rolü

K vitaminine bağlı bir dizi pıhtılaşma faktörleri vardır. Bunlar, faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X dir. Bunlar karaciğerde sentezlenen serin proteaz yapısında proteinlerdir [25]. Bu yüzden K vitamini eksikliği karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin oluşumunu etkiler ve böylece bu vitaminin eksik olduğu kişilerde pıhtılaşma bozuklukları gözlemlenmektedir.

Kalp damar ve karaciğer nakli gerektiren karaciğer hastalarında pıhtılaşmanın dengeli bir şekilde yapılandırılması hasta sağlığı açısından kritiktir. Kalp damar hastalarında damarın tıkanması ya da iç yüzeyinin daralması sonucu kanın akış hızını artırırken akma miktarında azalmaya sebebiyet verecektir. Böyle bir durumda kan damarlarında meydana gelebilecek bir pıhtılaşma, hastanın hayati fonksiyonlarını tehlikeye sokabilmektedir. Hastayı felçten ölüme kadar götürebilecek sonuçlara sebebiyet vermektedir.

Karaciğer hastalarında ise açıklamalarımızdan anlaşılacağı gibi bireyin pıhtılaşma dengesini düzenleyen en önemli pıhtılaşma faktörleri K vitamini varlığında karaciğerde sentezlenmekte ve bireyin pıhtılaşma dengesini düzenlemektedir. Bu sebeplerden dolayı gerek açık kalp ameliyatı gerekse karaciğer nakli gibi ameliyatlarda pıhtılaşmanın dengede tutulabilmesi için K vitaminin varlığı önemlidir.

2.8. Pıhtılaşmanın Vücuda Etkisi

Herhangi bir sebeple meydana gelen bir zedelenme ile başlayan bir kanamada; damarlarından kanın akmasını engellemek amacıyla meydana gelen aşamaların tümüne "Pıhtılaşma" denilir [16]. Eğer pıhtılaşma olayı gerçekleşmezse en ufak bir kanama bile durdurulamaz ve kişinin kan kaybından ölmesine sebep olur.

Vücudumuzda zedelenme olduğunda kanamayı önlemek (Pıhtılaşmayı sağlamak) için ilk olarak hasarlı damar Serotonin hormonunun salgılayarak büzülür. Böylece kanın akması bir nebze azalma gözlenir. Bununla birlikte içinde belirsiz bir biçimde dolaşan trombositler devreye girer [3-16]. Trombositler de özel bir hormon salgılayarak diğer enzimlerin bir yerde toplanmasını sağlar. Trombosit tıkaçı denilen bu olay karıncaların bir yerde yem buldukları zaman diğer karıncalarında orada toplanmasına benzetilebilir

Trombin kanı pıhtılaştıran bir proteindir. Fakat pıhtılaşmanın sadece trombine bağlı olduğunu söyleyemeyiz. Trombin'e ihtiyaç dahilinde üretilir. Trombin, plazmada bulunan ve suda erime özelliği olan pıhtılaşmanın diğer bir safhası olan fibrinojeni fibrine yani suda erimeyen haline dönüştürür. Bu da pıhtılaşma olayının esas işlemidir.

Fibrinin dış yüzeyinde yapışkan parçalar bulunur. Yaranın olduğu bölgede bu molekül yapışkan özelliğinden dolayı diğer fibrin moleküllerine yapışır ve uzun bir zincir meydana gelir. Oluşan bu zincirler birbirlerinin üstünden geçerek balık ağına benzeyen bir pıhtı ağı oluştururlar. Bu yapı trombosit tıkaçı oluştuktan sonra fibrin iplikçiklerinin trombositleri içine alarak ağ oluşturma biçimidir.

Vücudumuzda bir kesik veya yaranma olayı olduğunda; vücut hemen sistemli bir şekilde harekete geçerek açılan yarayı bir an önce onarmaya çalışır. Aynı sistem kolumuzu ya da bacağımızı bir sehpa ya da ağır bir eşya çarptığımız zamanda devreye girer. Çarpmanın etkisiyle çarptığımız bölge hemen morarır. Çünkü kılcal damarlar parçalanır ve iç kanama meydana gelir. Burada da hemen kanın pıhtılaşma özelliği devreye girer ve tedavi başlar.

Özellikle ameliyatlardan önce doktorların pıhtılaşma sürecini tahmin etmesi için hasta kanından numune alarak sonuçlarını öğrenmesi hasta sağlığı açısından kritiktir. Çünkü bazı insanların kanı çabuk pıhtılaşmaz ve kanama hemen durmaz. Bu durumda ameliyat

esnasında ve ameliyat sonrasında bazı istenmeyen problemlerin oluşmasına sebebiyet vermektedir. Bu durumda kanın pıhtılaşma zamanının standartlar ölçüsüne göre gerekli tedavi uygulanır. INR değeri 1,5'den büyük olan hastalar ameliyata doğrudan alınamamaktadır.

Diğer bir olayda bazı durumlarda (ameliyat, uzun süreli yolculuklar, insanın uzun süre yerinden kalkmaması gibi durumlarda) Pıhtı Atması (emboli) diye isimlendirilen vücudun belli bir bölümünü ya da tamamını etkileyen hatta kişiyi ölüme kadar götürebilecek olumsuz sonuçlar görülebilmektedir. Kan akımının durması sonucu oluşan pıhtının akciğer damarını tıkanmasıyla ortaya çıkan risk, daha çok kanser ve kalp yetmezliğinde, doğum kontrol veya hormon hapı kullananlarda ve şişmanlarda görülüyor [1].

Vücut dokularından kanı toplayıp kalbe ve akciğerlere getiren toplardamarlarda pıhtı oluştuğunda, kan akımının kısmen ya da tamamen bloke olduğunu, burada ağrı, kızarıklık ve şişlik meydana gelebileceği durumlarda vücuttaki derin bir toplardamarda gerçekleşmesi halinde de "derin ven trombozu" (DVT) denilen sorunun ortaya çıkabilmektedir.

Bu risk oluşturabilecek hastalıkları şöyle sıralayabiliriz [1].

- *Hareketsizlik*: Risk faktörlerinden en çok bilineni otobüs ya da uçak yolculuklarında uzun süre hareketsiz kalınmasıdır.
- *Kan pıhtılaşmasıyla ilgili hastalıklar*: Bazı hastalıklarda kanın çok kolay pıhtılaşması söz konusudur ancak bu kişilerde başka risk faktörleri yoksa genellikle bir sorun yaşanmaz. Bu risk faktörleri, çoğunlukla aileseldir.
- *Uzun süren yatak istirahati*: Uzun süre hastanede yatmak ya da felç gibi durumlarda bacaklarda kan akımı yavaşlayacağı için toplardamarlarda pıhtı oluşması kolaylaşır.
- *Kazalar veya cerrahi girişimler*: Toplardamarları zedeleyecek kazalar veya cerrahi girişimler kan akımını yavaşlatabilir ve pıhtı oluşma riskini artırabilir. Ayrıca anesteziye kullanılan ilaçlar toplardamarlarda genişleme yaparak kanın göllenmesine ve pıhtı oluşmasına yol açabilir.
- *Kanser*: Bazı kanserlerde kanda pıhtılaşmayı artırıcı maddelerin miktarı artar. Ayrıca bazı kanser ilaçları da pıhtı oluşumu riskini artırır. Venöz trombo embolizm geçirmiş bir kanser hastanın yaşam süresi geçirmemiş bireye göre daha kısadır.

- *Kalp yetmezliği*: Kalp yetmezliği olan hastalar da derin ven trombozu riski altındadır. Çünkü bu hastalarda kan yeterince etkili bir şekilde pompalanamaz. Bu da kanın göllenmesine yol açar ve pıhtı oluşumu riski artar.
- *Toplardamar içine yerleştirilen kalp pili veya kateter*: Bu cihazlar damar duvarını zedeleyebilir ve kan akışını yavaşlatarak pıhtı oluşumunu kolaylaştırabilir.
- *Aşırı kilolu olmak*: Aşırı kilo pelvis ve bacak damarlarında basınç artışına yol açar.
- *Sigara*: Sigara içmek pıhtılaşmayı artırıcı etki yapar.

2.9. Geleneksel Pıhtılaşma Testleri

Cerrahi işlem uygulanırken oluşabilecek kanamanın bir an önce durdurulması gerekmektedir [26,27]. Bazen kanamanın geç durdurulması istenmeyen tomboz oluşumlarına sebebiyet vermektedir. Hemostatik sistemin kontrol dışına çıkması değişik kanama komplikasyonlarının oluşumuna neden olmaktadır. Hatta organ fonksiyonları bozulacak dereceye gelen ve kontrol altına alınamayan kanamalarda hasta kaybedilebilir. Hastalara, uygulanacak cerrahi işleme göre kanama riski açısından düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılabilir.

Munro ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada asemptomatik (Tıpta belirtisi olmayan hastaları tanımak için kullanılır) bireylerde preoperatif olarak yapılan testlerde trombosit sayısındaki bozukluk görülme oranının %1.1'den düşük olduğu, %0–4.8 oranında protrombin zamanı (PT), %0–15.6 oranında ise aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması bulunduğu belirtmiştir [28]. Suchman ve Mushlin'in yaptıkları çalışmada ise düşük risk grubundaki hastalarda aPTT çalışmanın bir yararı olmadığı, ancak yüksek riskli grupta yararı olabileceği belirtmiştir [29].

2.9.1. Hemostazın Başlangıç Tarama Testi

2.9.1.1. Trombosit Sayımı

Hemostazın başlangıç tarama testlerinden biridir. Trombosit sayımı günümüzde otomatik tam kan sayım cihazları ile yapılmaktadır. EDTA ile antikoagüle edilen kandaki eritrositler hemolize edildikten sonra kalan trombositler optik sayıcılarda sayılırlar. Otomatik kan sayım cihazlarında teknik olmayan bazı faktörler trombosit sayısının yanlışlıkla düşük bulunmasına neden olabilir. Bu nedenle pürüzsüz ve temiz bir yüzeyde iyi hazırlanmış bir periferik kan yaymasında trombositlerin değerlendirilmesi minimum hatayla elde edilebilecek bir sonuç için gereklidir. Genellikle periferik yaymada mikroskop üzerinde X 100 büyütülen bir alanda görülen her trombosit 10.000/mm³ trombosit sayısına denk gelir. Yani normal bir periferik yaymada trombosit sayısının normal olduğunu söyleyebilmek için mikroskopta X 100 büyütülerek ortalama olarak her alanda en az 14–15 trombosit görülebilmelidir [26,30].

Trombosit sayısı düşük olduğu zaman travma sonrası spontan kanama riski artmaktadır. Trombosit fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece trombosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerinde ise spontan kanama riski çok azdır. Trombosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerinde ise cerrahi işlemlere de izin verilebilir [26,31].

2.9.2. Pıhtılaşma Fazıyla İlgili Testler

2.9.2.1. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

aPTT pıhtılaşmanın intrinsek ve ortak yolunu değerlendirmede kullanılan basit bir testtir. Bu test yapılırken plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve ellagic asit veya kaolin gibi bir aktivatör eklenerek intrinsek yol ile fibrin pıhtısı oluşuncaya kadar geçen zaman ölçülür [26,30]. İntrinsek yolda bulunan, faktör XII, XI, IX ve VIII, ortak yolda bulunan faktör X, V, protrombin ve fibrinojen düzeylerinin normal olması durumunda aPTT normal bulunacaktır. Pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi normalin %15–30'undan daha aşağı düşene kadar aPTT uzaması görülmez [30].

2.9.2.2. Protrombin Zamanı (PT)

PT pıhtılaşmanın ekstresek ve ortak yolunu değerlendirme amaçlı bir testtir. Bu test yapılırken plazmaya kalsiyum ve tromboplastin (doku faktörü) eklenip ekstresek yoldan fibrin pıhtısı oluşuncaya kadar geçen zaman ölçülür [26,30]. Ekstresek yolda bulunan faktör VII ile ortak yolda bulunan faktör X, V, protrombin ve fibrinojen seviyelerinin normal olması durumunda PT normal bulunacaktır. Bu faktörlerin düzeyi normalin %10'undan daha aşağı düşene kadar PT uzaması görülmez. Karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği ve faktör VII'ye karşı inhibitör varlığında da PT uzaması görülür. aPTT'ye göre daha az duyarlı olmakla birlikte heparin tedavisi de PT zamanını uzatabilir.

Protrombin zamanı belirlenmesin de kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle International Normalized Ratio (INR) değerinin kullanılması önerilmektedir. Oral antikoagülan tedavinin izlenmesinde INR kullanılır [30]. PT ve aPTT'nin her ikisinin de uzun olduğu durumlarda faktör X, V, protrombin ve fibrinojen gibi maddelerden birinin eksikliği düşünülebilir.

Kanama eğilimi gözlemlenen bir hastada pıhtılaşma faktörü eksikliği ya da inhibitör olup olmadığını belirlemek amacıyla hastanın plazması ile normal plazmanın 1:1 oranında karıştırılarak yapılan karışım testi etkin bir yöntemdir [26]. Başlangıçta uzun bulunan PT veya aPTT, karışım testi sonunda normal değerlere gelirse pıhtılaşma faktörü eksikliği düşünülür. PT veya aPTT uzunluğu halen devam ediyorsa inhibitör (pıhtılaşmayı etkileyici madde) olması ihtimali yüksektir.

2.9.3. İleri Laboratuvar Testleri

Kanama hikayesi olan başlangıç hemostatik testleri ve pıhtılaşma fazı testleri (PT, aPTT ve trombosit sayısı) anormal çıkan kişilerde ileri laboratuvar testleri herhangi bir hemostatik bozukluk olup olmadığını tespit etmemize yardımcı olacaktır [26]. Kanama zamanı, periferik yayma incelemesi, trombin zamanı, fibrinojen düzeyi, ristosetin kofaktör aktivitesi, faktör seviyelerini belirleme gibi testler uygulanabilir.

2.9.3.1. Kanama Zamanı

Keskin bir aletle kulak memesi veya parmak ucundan meydana gelen kanamada genellikle 1-6 dakika arasında kanama sonlanmaktadır. Kanama zamanı öncelikli olarak kesinin derinliğine ve test anında parmaktaki hiperemin derecesine bağlıdır. Çeşitli pıhtılaşma faktörleri kanama zamanını uzatabilir. Ancak özellikle trombositlerin eksikliği kanama zamanını uzatabilir [15].

Küçük ve yüzeysel zedelenmelerde kanamanın durması kararlı bir trombosit tıkaçının oluşmasına bağlıdır. Bu sebeple kanama zamanı bilinmesi pıhtılaşmanın vasküler ve trombositlerle ilgili aşamalarını değerlendirmede önemlidir. Kanda gerekli trombosit bulunmadığında, trombosit fonksiyonu bozukluğunda ve von Willebrand hastalığı durumunda (vWh) kanama zamanı uzun gözlemlenir [26,30,33].

2.9.3.2. Trombin Zamanı

Bu testte sitratlı plazma örneğine trombin ilave edilerek pıhtı oluşma zamanı ölçülür. Trombin zamanı uzun bulunduğunda afibrinojenemi, hipofibrinojenemi veya disfibrinojenemi gibi kalıtsal nedenlerin yanı sıra heparin tedavisi veya kontaminasyonu, yaygın damar içi pıhtılaşma ve amiloidozis gibi edinsel nedenler araştırılmalıdır [26,32].

3. GÖRÜNTÜ İŞLEME YÖNTEMİ ve KAN PIHTILAŞMA GÖRÜNTÜLERİNE UYGULANMASI

3.1. Görüntü İşlemenin Gelişimi

Günümüzde görüntü işleme, özellikle dijital teknolojilerin hızlı gelişimi ile hayatımızın birçok alanında kendini göstermeye başlamıştır [34]. Örnek olarak cep telefonlarını göz önüne aldığımızda, ses ve kısa mesaj dışında özelliği olmayan cep telefonlarının son 10 yılda yerini yüksek çözünürlüğe sahip kameralarla birleştirilmiş yüksek hızlı işletim sistemli minik bilgisayarlara bıraktığını görmekteyiz. On yıl önce Türkiye’deki bir Ar-Ge mühendisi için görüntü işleme, hobi olarak Photoshop programı ile birkaç iyileştirme yapmak dışında pek bir anlam ifade etmemektedir. İstisnalar, zamanın dijital fotoğraf makineleri ve dijital video oynatıcıları gibi sistemlere yönelik Very Large Scale Integrated Circuit (VLSI) devre tasarlayan elektronik mühendisleri, Photoshop benzeri programlar ile video kodlayıcı - kod çözücülerini tasarlayan bilgisayar mühendisleri ve uzmanlığı görüntü işleme olan akademisyenlerdi. Günümüzde ise yüksek hızlı Digital Signal Processor (DSP) ve Field Programmable Gate Array (FPGA) teknolojileri sayesinde gerçek zamanlı görüntü işleyen sistemlerin Ar-Ge çalışmaları yaygınlaşmaktadır. Her ne kadar uç teknolojiler henüz nispeten pahalı olsa da, Türkiye’de tasarlanan üst sınıf elektronik sistemlerde ilgili teknolojilerin kullanımına başlanmıştır [34].

3.2. Görüntü İşlemenin Kullanıldığı Alanlar

Görüntü işleme bu kadar popüler olmuşken ve gelişimi son on yıl içerisinde bu kadar hızlı bir şekilde gelişmesi “Neden görüntü işleme?” sorusu sorulabilir. Bu sorunun en güzel cevabı görüntü işlemeden dijital bir fotoğrafın çekilmesinin bile mümkün olmamasıdır [34]. En kalitesiz fotoğraf makinesi dahi çekim düğmesine basıldığında hızla ortamdaki ışığı ölçer, ölçülen ışığa göre ISO (International Organization for Standardization standardı) ayarını yapar, görüntüyü alır, alınan görüntüye basit bir gürültü süzgeci uygular, görüntüyü sıkıştırır ve belleğe kaydeder. Bu işlemlerin gerçekleşmesi görüntü işleme ile gerçekleştirilebilmektedir. Görüntü işlemenin kullanım alanlarını şu şekilde özetleyebiliriz [34].

Görüntü iyileştirme: Görüntü her zaman istenilen kalitede olmayabilir ve iyileştirilmesi gerekli olabilir. Kalite bozukluğuna yol açan etkenlerin bazıları şu şekilde sıralanabilir: Karlı görüntü, aşırı keskinlik, bulanıklık, aşırı parlaklık, aşırı karanlık, solukluk ve renk kaymaları.

Görüntü sıkıştırma: Gelişmiş bir fotoğraf makinesi ile 12 mega piksel çözünürlüğünde çekilmiş bir görüntü, her temel renk 8-bit ile kodlandığında ham olarak 288 MB ($3 \times 8 \times 12 \times 10$) yer kaplar. Bu da bazı durumlarda görüntünün kapladığı alanın azaltılmasını gerektirebilir. Böyle durumlarda görüntü sıkıştırma işlemi uygulanır.

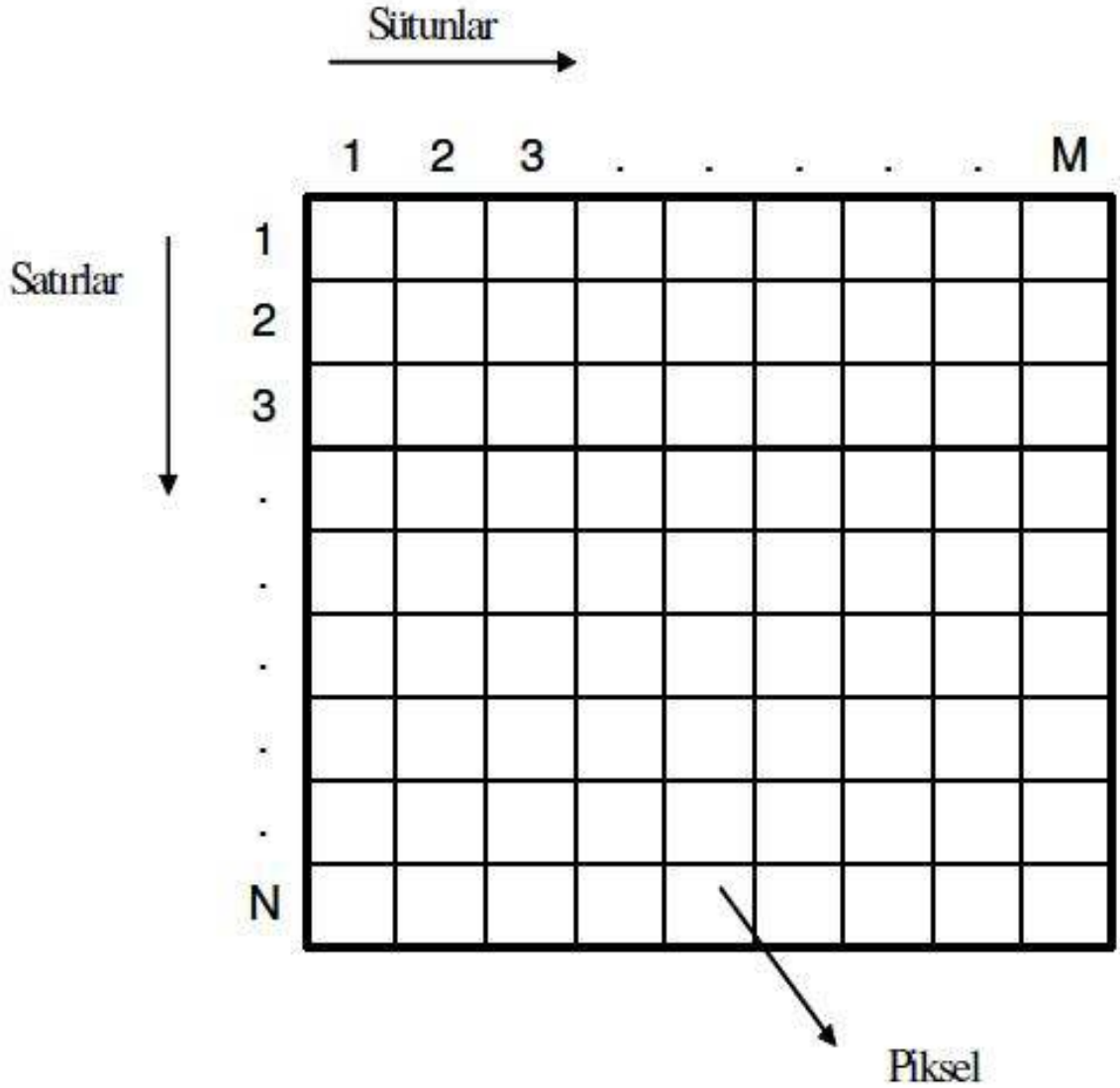
Biyometrik tanıma: 1990'ların sinema filmlerinde olağanüstü teknoloji olarak kabul edilen parmak izi tanıma sistemleri artık dizüstü bilgisayarlarda standartlaşmış bir özellik olmaya başladı. Retina, yüz, parmak damarı ve el tanıma sistemleri diğer bazı biyometrik tanıma sistemleridir. Biyometrik tanıma için uygulanan aşamalar şu şekilde sıralanabilir: Taranan görüntünün iyileştirilmesi, otomatik ortalama ve döndürme işlemleri, gereksiz bilgilerin ayıklanarak görüntünün özelliklerinin çıkartılması (feature extraction), sonuçta kalan özelliklerden bir imza elde edilmesi ve veri tabanı ile elde edilen imzanın karşılaştırılması. Veri tabanında arama işlemi hariç diğer tüm aşamalar görüntü işleme konularıdır.

Otomatik yüz, araç, vb. obje tanıma ve takip etme: Birçok durumda kameraların ilgilenilen objeyi otomatik olarak algılayıp uygun tepkiyi vermesi istenir. Örneğin yurtdışında birçok ülkede suçlular kameralar ile tespit edilerek tüm şehrin sokak kamera görüntülerinin otomatik taranması ile yakalanmaktadır. Başka bir örnek olarak trafikteki araç sayısını sayıp, akış hızlarını ölçerek hem trafik yoğunluğunu otomatik olarak yansıtan, hem de aşırı hız ve kaza benzeri durumları algılayıp bildiren sistemler verilebilir. Günümüzde deneysel kullanımına başlanmış olan bir otomatik pilot sistemi acil durumlarda uçağı otomatik olarak indirmek üzere geliştirilmiştir. Bunlara benzer birçok sistem geliştirilerek makinelerin bizim için görmesi hedeflenmektedir.

3.3. Görüntü İşleme Yöntemi

Bir görüntü iki boyutlu bir $I(x,y)$ fonksiyonu olarak tanımlanabilir. Burada x ve y düzlemsel koordinatlar olarak tanımlanabilir [35]. I fonksiyonunun herhangi bir (x,y) noktasındaki genliği, görüntü renkli ise renk değerini eğer gri tonlamalı ise gri renk seviyesini vermektedir. x , y , I değerleri sonlu ve ayrık olduğundan sayısal görüntü olarak

isimlendiriyoruz. $I(x,y)$ görüntüsünde her bir (x,y) değerine resim elemanı, görüntü elemanı ya da pixel denilmektedir. Ayrıca $I(x,y)$ fonksiyonu olarak tanımladığımız görüntü Şekil 3.1’de görüldüğü gibi $M \times N$ boyutunda pixellerden oluşan matris olarak ta tanımlanabilir [36].



Şekil 3.1. Sayısal görüntünün piksel yapısı [36].

Görüntüyü sayısallaştırmanın amacı farklı birçok renk paletinden ve zamandan tasarruf sağlamak ve işlem yoğunluğunu minimize etmek için sadece siyah-beyaz tonlama yani 0 ve 1’lerden oluşan matrisler üzerinde işlemleri yapmaktır.

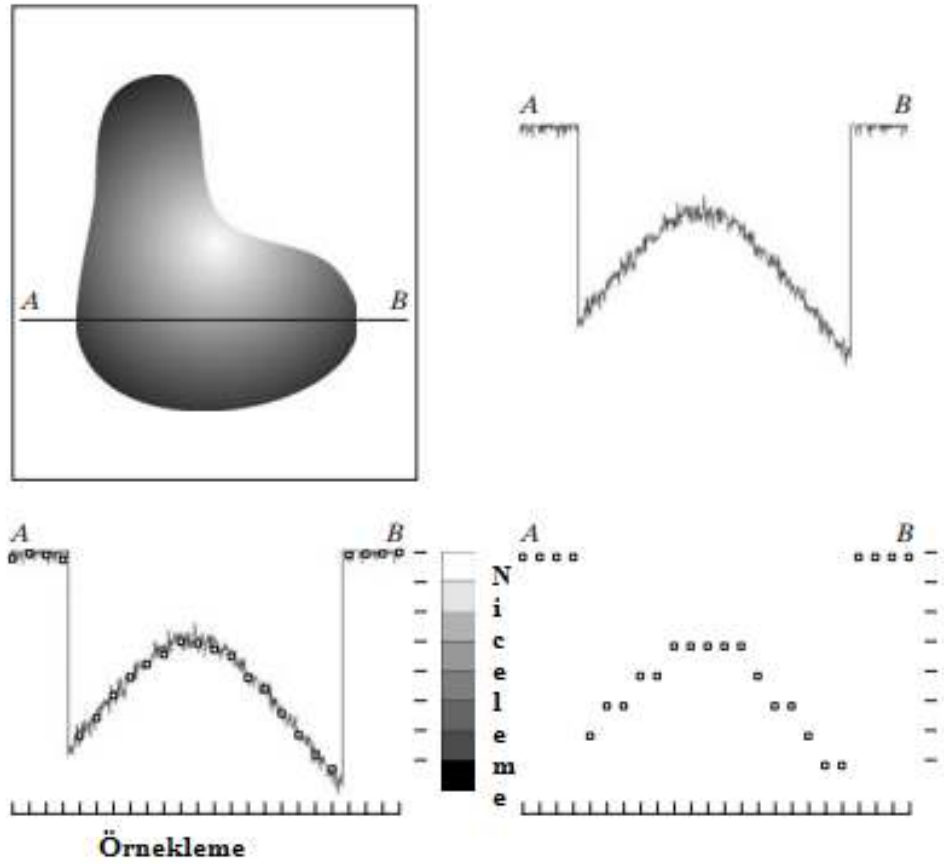
3.3.1. Görüntünün Oluşumu

3.3.1.1. Görüntü Algılama ve Elde Etme

Görüntülerin çoğu bir aydınlatma kaynağı ve bu kaynaktan gelen enerjinin görüntülenene elemanlarınca yansımasının veya emiliminin bir birleşimi sonucu elde edilmesidir. Aydınlatma kaynağı, doğal ışınlar, radar, kızılötesi ışınlar ve x ışınları gibi elektromanyetik enerji kaynağından sağlanabilir [35]. Kaynağın tabiatına göre aydınlatma nesnelerden yansır veya içinden geçer böylece insan gözünün algılayabileceği şekilde tasarlanmış olur. Aydınlatma enerjisi, sayısal görüntüye dönüştürmek için algılayıcı bir tertibat görevi görmektedir. Temel olarak basit bir düzen kurulmuştur. Gelen enerji algılanacak biçimdeki enerji duyarlılığına sahip algılayıcı nesneyle birleşimi sonucu bir gerilim oluşur. Ayrıca çıkış gerilimi algılayıcının cevabını oluşturur. Böylece her bir algılayıcı cevabını sayısallaştırarak sayısal birer görüntü haline dönüşmüş olur.

3.3.1.2. Görüntünün Sayısallaştırılması

Çoğu görüntü algılayıcının çıkışından elde edilen ve görüntünün alındığı fiziksel ortama göre sürekli bir gerilim dalga şeklindedir [35]. Sayısal görüntü oluşturmak için algılanmış olan sürekli dalga şekli ve sinyal verisi sayısal forma dönüştürülmelidir. Bunun için örnekleme ve niceleme işlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bir görüntü x ve y koordinatlarına ya da genliğine göre sürekli olabilir. Görüntüyü sayısallaştırmak için hem genliğini hem de koordinatlarını örneklememiz gerekir. Şekil 3.2’de görüldüğü gibi koordinat değerini sayısallaştırmak örnekleme olarak isimlendirilir. Genlik değerlerini sayısallaştırma da niceleme olarak isimlendirilir.



Şekil 3.2. Örnekleme ve niceleme gösterimi [35].

3.3.2. Görüntü Türleri

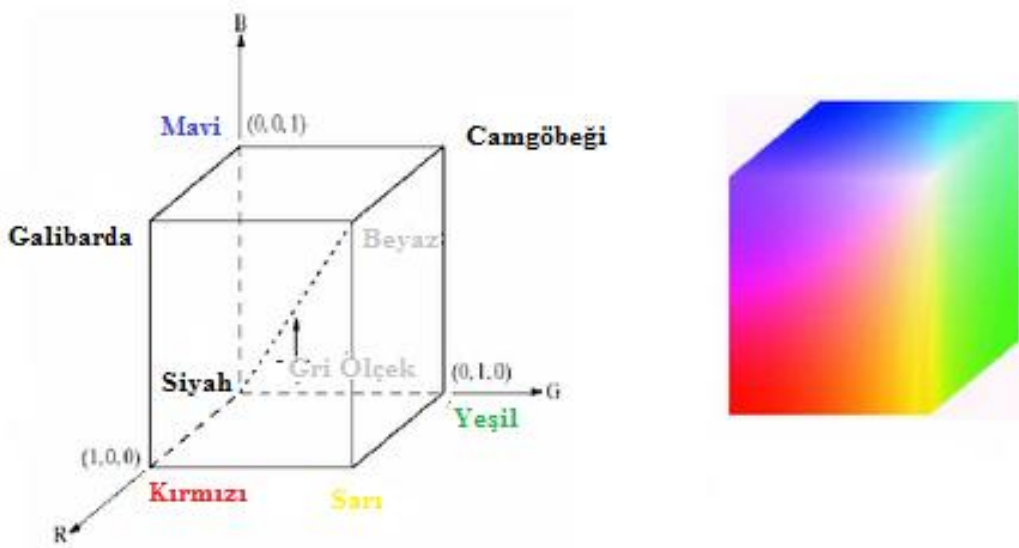
MATLAB toolbox'ında da tanımlanan 3 tip görüntü vardır [37]. Bunlar

- (1) İntensitey görüntüler
- (2) Binary görüntüler
- (3) RGB görüntüler

Bir intensity görüntü, veri matrisi şeklindedir. Matris elemanları piksellerin parlaklık şiddetini ve yoğunluğunu göstermektedir. Bir gri seviye görüntünün uint8 veya uint16 sınıfında gösterilimi, elemanların $[0,255]$ veya $[0,65535]$ arasında tamsayılarla ifadesi anlamındadır. Yani bir gri seviye görüntüde her bir pixel 0 ila 255 arasında yer alan renk paletinden bir değer almaktadır. Eğer görüntü double sınıfında ise bu değerler kayan-nokta sayılardır. Double sınıflı scala değerli gri seviye görüntülerde eleman değerleri 0,1 arasında değişir.

Bir Binary (ikili) görüntünün elemanları 0 ve 1 gibi lojik bir diziden oluşur. İşlenecek bir renkli görüntü gri tonlamaya dönüştürülerek belirli bir eşik değerine göre binary formata dönüştürülebilir. İstenen bilgiye göre 0 ve 1'lerden oluşan binary formattaki görüntü elde edilebilir.

RGB görüntü, renkli görüntüyü ifade eder. Çünkü bütün renkli görüntüler Red, Green, Blue (RGB) renklerinin belirli oranlar da birleşimi sonucu oluşmaktadır. Böyle bir model Kartezyen koordinat sistemine dayanmaktadır [35]. Çalışma alt uzayı şekilde gösterilen küptür.



Şekil 3.3. RGB 24-bit renk küpü [35].

Burada RGB ana renk değerleri küpün üç köşesinde; ara renkler, camgöbeği, galibarda ve sarı diğer üç köşesinde siyah orijinde; beyazda orijinden en uzak köşesinde yer alır. Bu modelde gri ölçek RGB değerlerinin eşit olduğu noktadadır [35]. Siyahtan beyaza doğru bu iki nokta arasını birleştiren doğru boyunca uzanır. Bu modelde farklı renkler küp içerisindeki noktalardır ve bu noktalar orijinden uzanan vektörlerle tanımlanır. RGB renk modelinde temsil edilen görüntüler her bir ana rengin belirli oranlarda birleşimi sonucu oluşur. Bu renk değerleri de bir görüntüdeki her bir pixelin genlik değerinin ifade edilmesinde kullanılır.

3.3.3. Gri Skala Dönüşümü

Herhangi bir görüntü işleme operasyonu, görüntüdeki pikselin en uygun RGB değerlerini alarak gri seviye değerlerine dönüştürme işlemidir [37,38]. Ancak, görüntü işleme operasyonları; dönüşümü gerçekleştirmek için, ihtiyaç duyacağı bilgilere göre 3 sınıfa ayrılabilir. Bunlar en zordan en basite göre;

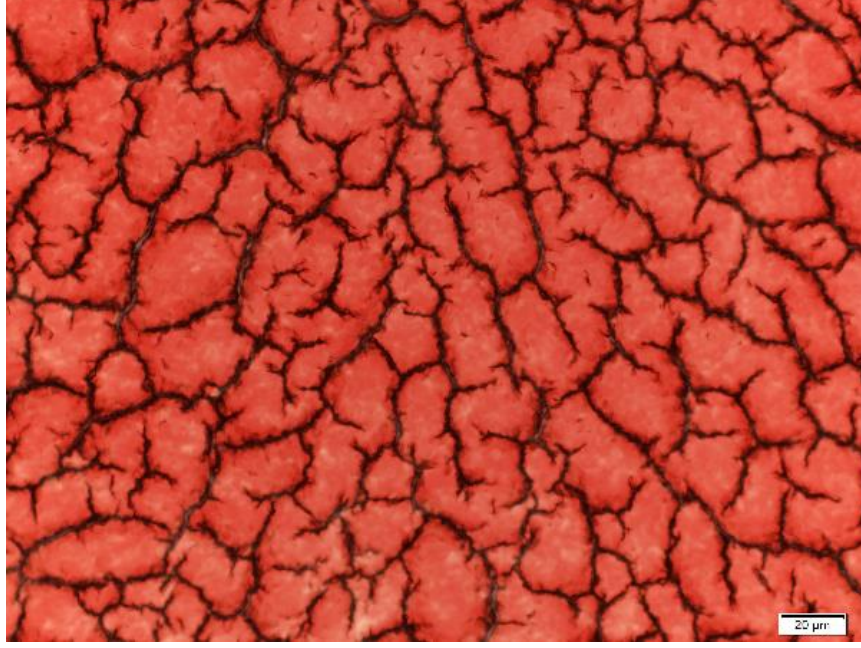
Transformlar (Dönüşümler): değişik domen dönüşüm yapıları olarak görüntü işleme işlemidir. Çok etkili ve verimli algoritmalar bu şekilde çalıştırılır. Bir dönüşümü kullanarak, tüm görüntünün tek bir büyük blok gibi işlenmiş olduğunu düşünebilirsiniz.

Komşuluk ilişkili (Neighbourhood processing - Bölgesel) işlemler: Belirli bir pikselin gri düzeyini değiştirmek için bilmemiz gereken tek şey verilen piksel etrafında küçük bir bölgedeki (komşuluk ilişkisinin olduğu yerde) gri düzeylerinin değeridir.

Noktasal İşlemler: Bir pikselin yeni gri seviye değerini, bağımsız olarak, etrafındaki piksel bilgilerine ihtiyaç olmadan elde etme işlemidir. Noktasal işlemler en basit işlemler olmasına rağmen birçok görüntü işleme operasyonlarında kullanılırlar. Özellikle bir görüntünün; ana işlemlerden geçirilmesine hazırlamak üzere kullanılırlar.

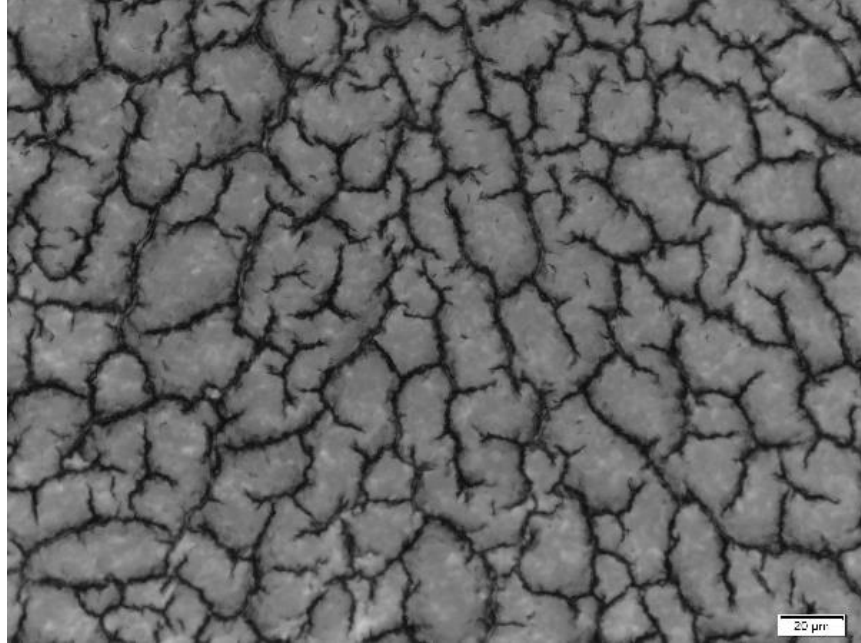
İşlenecek renkli görüntü, eğer gri seviye üzerinde çalışılmak isteniyorsa gri skala dönüşümü yapılması gerekir. Bilindiği gibi renkli bir görüntü RGB renk uzayında bu üç ana rengin belirli oranlarda birleşimi sonucu oluşmaktadır [35]. Eğer yine gri skala dönüşümü yapılmak isteniyorsa MATLAB paket programı içerisinde yer alan en yaygın kullanılan gri skala dönüşümü komutu kullanılmalıdır. Örneğin MATLAB image processing toolbox'ında yer alan *rgb2gray* komutu kullanarak gri skala dönüşümü yapılmaktadır [39]. Bu komutun renk değerleri $(0.2989 * R + 0.5870 * G + 0.1140 * B)$ olarak ifade edilmektedir. Sonuçta Şekil 3.4'deki renkli görüntüden Şekil 3.5'deki gri seviyeye dönüştürülmüş görüntü elde edilir.

ORJİNAL GÖRÜNTÜ



Şekil 3.4. Orijinal renkli kan pıhtılaşma görüntüsü

GRI SEVİYEYE DÖNÜŞTÜRÜLMÜŞ GÖRÜNTÜ

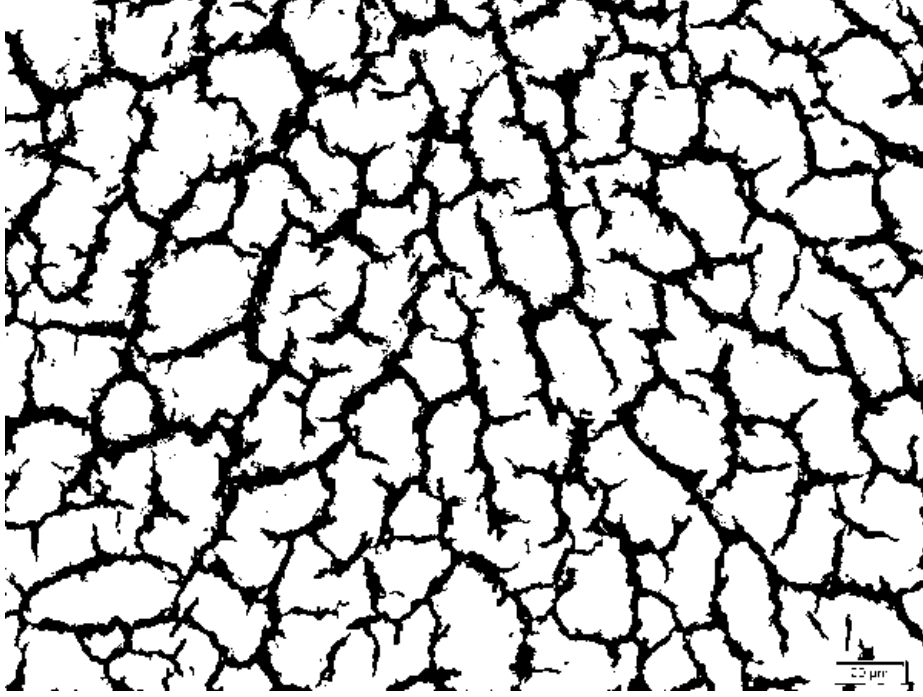


Şekil 3.5. Gri seviyeye dönüştürülmüş kan pıhtılaşma görüntüsü

3.3.4. Görüntü Eşikleme

Eşikleme yada ikili tonlama, renkli görüntünün gri seviyeye dönüştürülmüş bir görüntü siyah-beyaz (ikili) uzaya dönüştürülmesi işlemidir [40]. Siyah-beyaz görüntüler, görüntü üzerindeki renklerin pek önemli olmadığı, işlenecek birden fazla görüntünün içerisindeki keskin bilgilerin alınması gerektiği durumlarda, görüntü üzerinde belirli şekillerin veya dizilerin arandığı uygulamalarda işlem yükünü hafifletmek ve görüntü üzerinde mantıksal (0-1) işlemleri hızlı bir şekilde yapılarak zaman kazanılması gereken durumlarda sıklıkla kullanılan görüntülerdir. Basitçe gri seviye bir görüntü üzerinde 0-255 arasında seçilen bir eşik değerine göre, siyah-beyaz görüntü oluşturulur. Fakat burada eşik değeri seçilirken doğru seçim yapılması kritik önem taşımaktadır.

Eğer eşik değeri çok büyük seçilirse oluşturulacak yeni görüntüde pek çok piksel beyaz(1), küçük seçilirse de siyah(0) olacağından görüntünün içerdiği bilgi ciddi miktarda azalacaktır. Bu da istenmeyen bir durumdur. Görüntü işlemenin temelinde minimum veri kaybı hedeflenmektedir. Birkaç görüntü için ideal eşik değeri deneme yoluyla bulunabilse de farklı ışık ortamlarında çekilmiş çok sayıda görüntü için bu söz konusu olamaz. Bu nedenle programa girilen eşik değerine göre eşik değerinin otomatik belirleyecek bir eşik komutu önerilmektedir. Yani kullanılacak komut programa girilmiş olan görüntülerin kendi yoğunluğuna göre otomatik olarak eşik değerinin belirlenmesi gerekir. Böylece istenilen bilgiye minimum veri kaybıyla ulaşılmış olur. Şekil 3.5'deki gri seviyeye dönüştürülmüş görüntüden Şekil 3.6'daki eşiklenmiş görüntü elde edilebilir.



Şekil 3.6. Eşiklenerek siyah-beyaza dönüştürülmüş kan pıhtılaşma görüntüsü

4. YÖNTEM VE MATERYAL

4.1. Çalışmanın Yöntemi

Kan pıhtılaşma mekanizmasının kontrol altında tutulabilmesi için yaygın olarak kullanılan kan pıhtılaşmasını ölçen birçok rutin testler uygulanmaktadır. Bunlar; PTZ-sn, PTZ-%, PTZ-INR ve aPTT hematoloji ve her türlü cerrahi bölümlerde yaygın olarak uygulanmaktadır.

Bu çalışmada, zaman, maliyet, iş gücü ve hastadan alınan örnek bakımından uygulanan rutin testlere alternatif bir yöntem olabilecek kan pıhtılaşmasının görüntü işleme ile haritalandırılması gerçekleştirilmiştir.

Geliştirmiş olduğumuz kan pıhtılaşmasının görüntü işleme ile haritalandırılması yönteminde örnek alınacak kişi sayısını belirlemek amacı biyoistatistik bir yöntem olan “power analiz” yapılmıştır. Yapılan analizde geliştirdiğimiz yöntemin sonuçlarının rutin testlere göre genel doğruluk oranının %90 olacağı ön görülerek ve %5 1. tip hata düzeyi temel alınarak minimum çalışılması gereken kişi sayısı 18 olarak tespit edilmiştir. Bu tespitten yola çıkarak kadınların ve erkeklerin arasında hormonal farklılık olduğu, doku ve hassasiyetlerinin farklı olduğu göz önünde bulundurularak uygulanacak çalışmada 9 kadın ve 9 erkek olmak üzere toplam 18 kişiden örnek alınarak grafiklerimiz çıkarılmıştır.

$$n = \frac{z^2 * P * (1 - P)}{d^2} \quad (4.1)$$

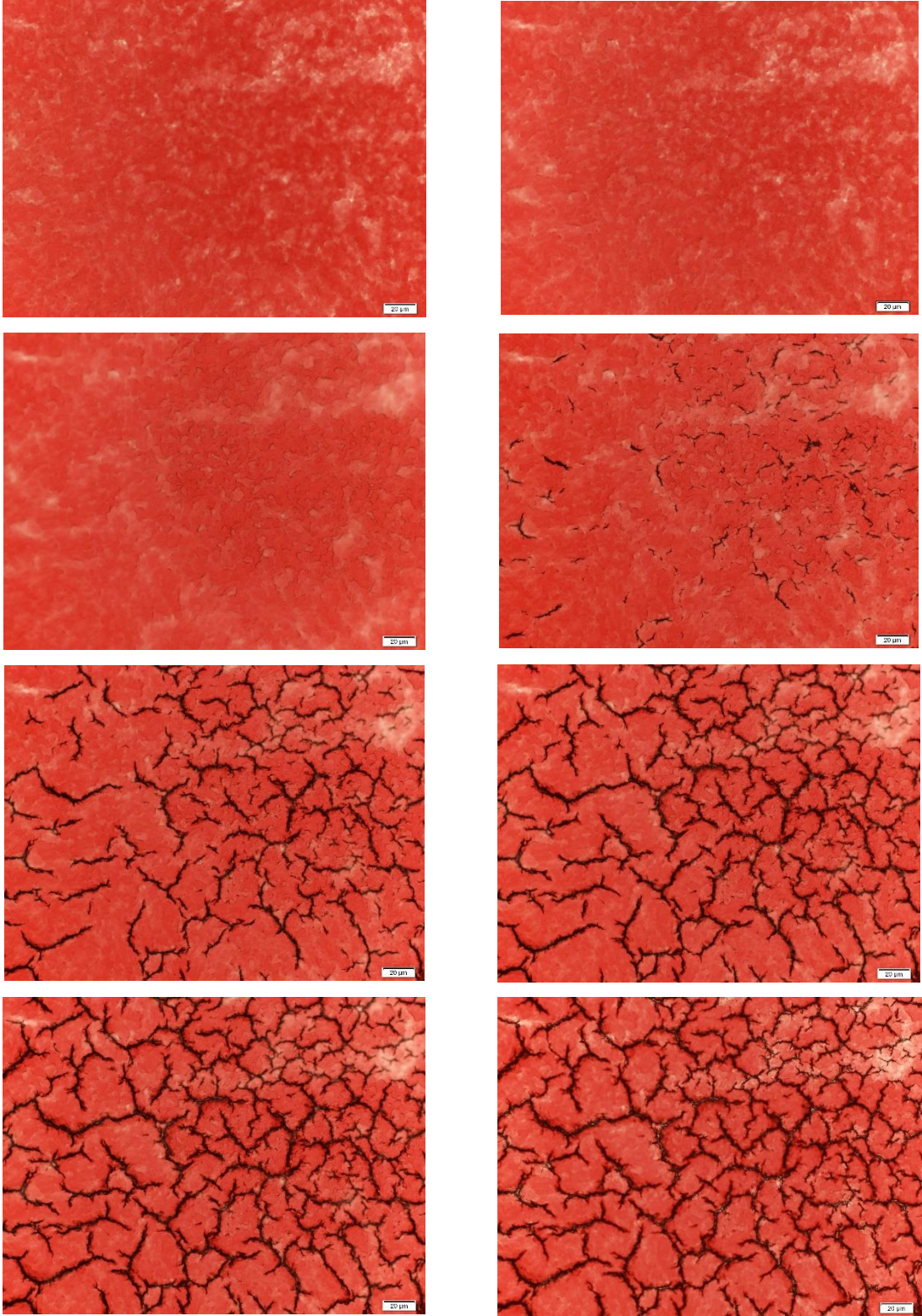
n: Örneklem sayısı

z: Birinci tip hata düzeyine bağlı z tablo değeri

P: Ön görülen genel doğruluk oranı

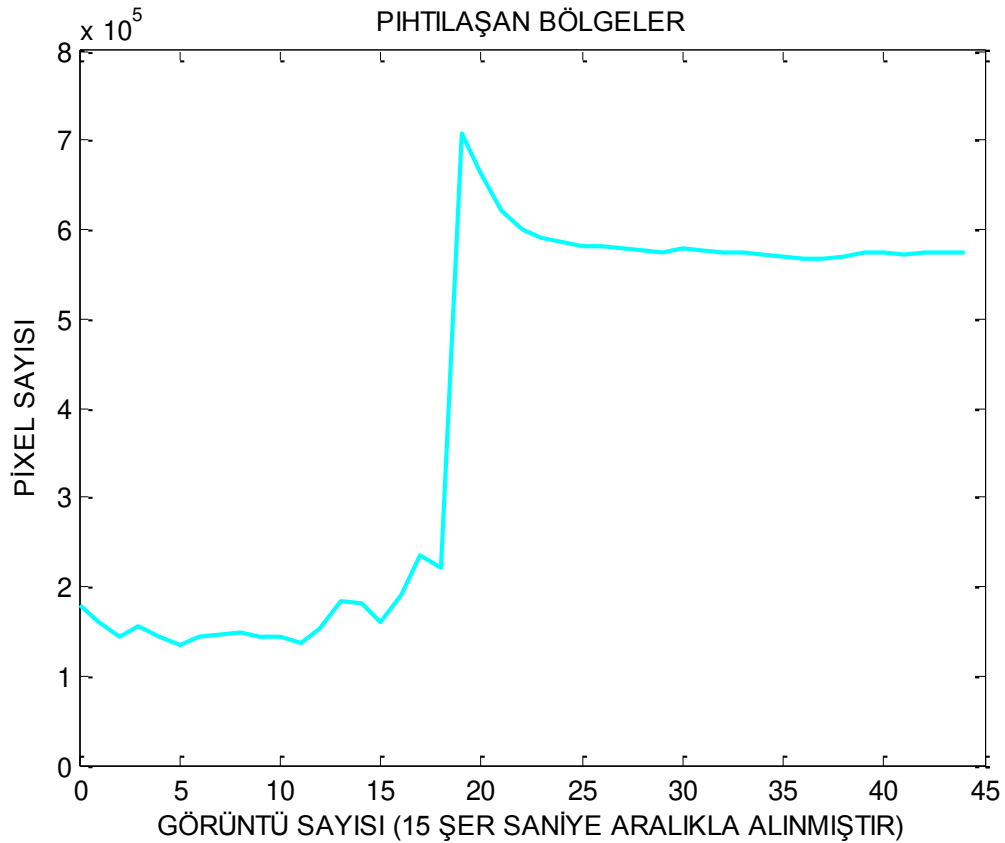
d: Sapma payı

Kan örnekleri alacağımız kişilerin rutin testleri olan, PTZ-sn, PTZ-%, PTZ-INR ve aPTT testleri hematoloji laboratuvarlarında yapılmıştır. Bundan sonraki aşamada her bir kişinin parmak ucundan tek kullanımlık lanset yardımıyla yaklaşık 5µl kan lam üzerine alınarak bilgisayar bağlantılı digital mikroskop ile kan örnekleri mikroskopta (x10) mercek kullanarak görüntüler alınmıştır. Mikroskopta kan örnekleri incelenmeye başladığı andan itibaren yani, 0. sn'den başlamak üzere her 15 sn'de bir görüntü alınmıştır. Sonuç olarak kanın lam üzerine alındığı andan itibaren pıhtılaşmanın tamamlandığı zamana kadar olan kan pıhtılaşma aşamalarını içeren 45 görüntü elde edilmiştir. Örnek alınan kişilerden birinin pıhtılaşma aşamalarını gösteren 8 örnek görüntü Şekil 4.1'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Mikroskoptan alınan kan pıhtılaşma aşamalarını belirgin olarak gösteren 45 görüntü içerisinde (16.-23.) arasındaki 8 görüntü

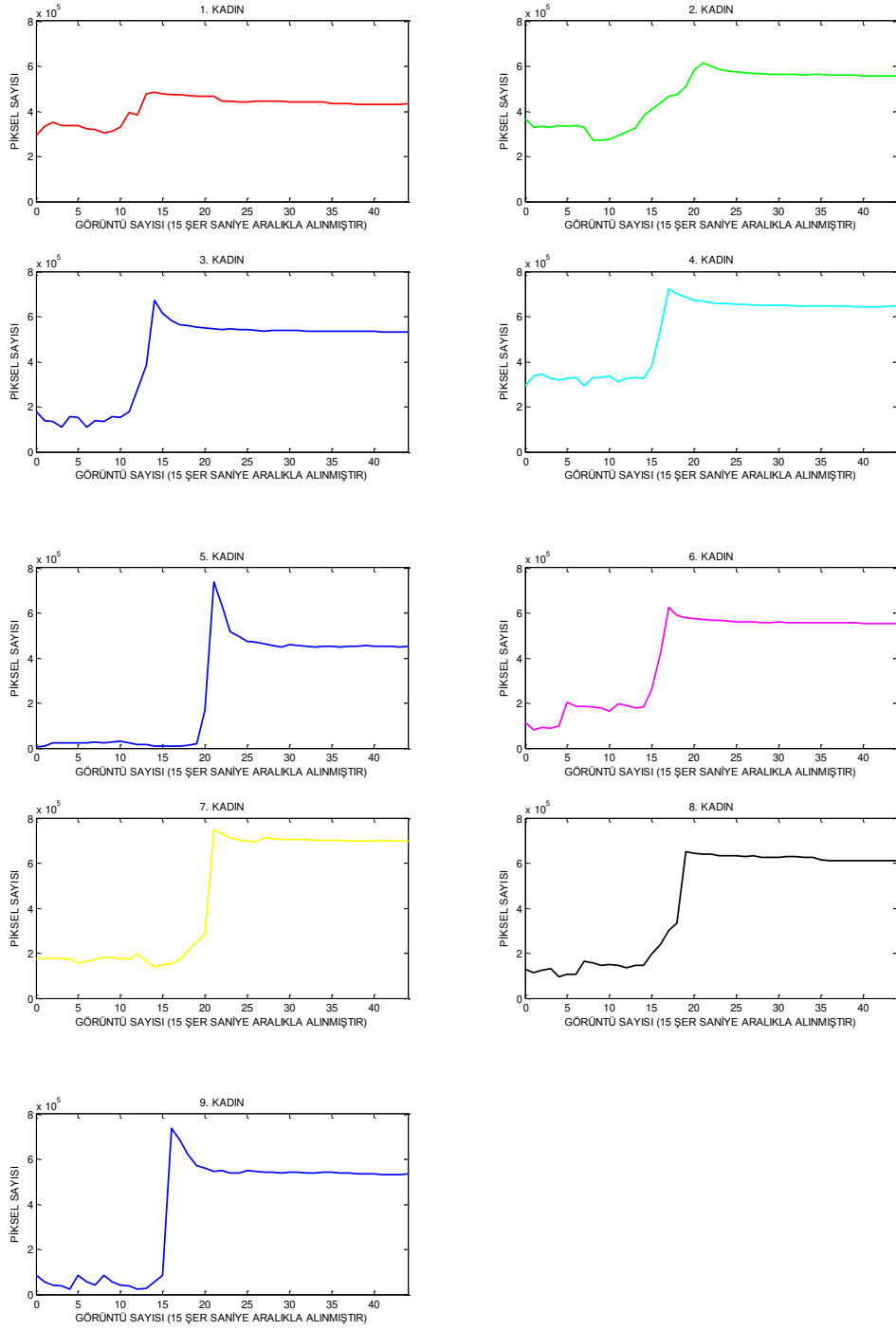
Şekil 4.1’de yer alan 8 adet kan pıhtılaşma görüntülerinin 45 görüntü içerisinde seçilmesinin sebebi kanın pıhtılaşma evresinin görsel olarak belirgin bir şekilde izlenebilmesidir. Özellikle Şekil 4.2’de yer alan grafikteki değişim gözlemlenen grafiğin pik yapmış olduğu 19. görüntüde yer almaktadır. Çünkü grafikte pik yapan nokta bize pıhtı oluşum bilgisini vermektedir. Yani geçişleri ifade etmektedir. Kan pıhtılaşmasını haritalandırmak amacıyla yaptığımız çalışmada tasarladığımız algoritmayı kullanarak kişilerin 11 dakika boyunca kan pıhtılaşma aşamalarını içeren 45 görüntüyü MATLAB paket programının içerisinde yer alan Image Processing Toolbox’ını uygun komutlarını kullanarak 18 kişinin deneysel uygulaması gerçekleştirilmiştir. Yaptığımız uygulama sonucunda pıhtılaşma aşamalarını içeren 45 görüntüden istenilen bilgiler elde edilmiştir. Sonuç olarak her bir kişiden Şekil 5.2’de görüldüğü gibi bir grafik elde edilmiştir.



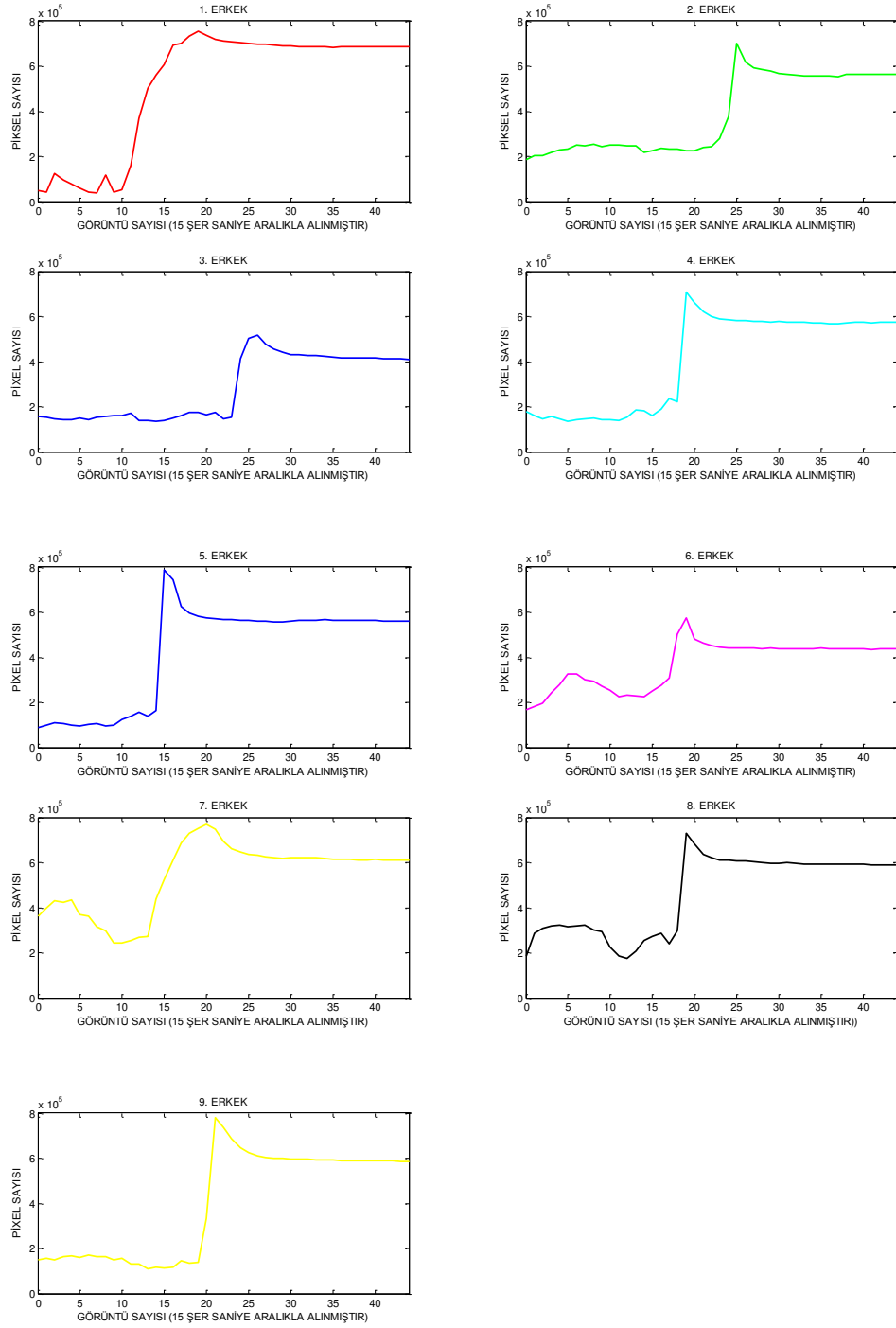
Şekil 4.2. Kan örneği alınan örnek bir kişiye ait pıhtılaşma görüntüsü

Elde ettiğimiz Şekil 4.2'deki grafikte görüldüğü gibi 19. Görüntü (4dk. 30sn.)'ye kadar geçen süre boyunca hemostaz ve pıhtılaşma mekanizmalarının kan hücreleriyle etkileşimi tamamlanarak üzerinde çalıştığımız mekanizmanın ilk aşaması sağlanmıştır. 4dk. 30sn.'den itibaren pıhtılaşma işlemi başlamıştır. Şekil 4.2'deki grafikten görüleceği üzere grafiğin tepe yapmış olduğu 19. görüntüde (4dk. 45sn.)'de pıhtı oluşumunun tamamlandığı görülmektedir. Bilindiği gibi hemostaz mekanizmasının çalışma prensibin de pıhtı oluşumu tamamlandıktan sonra fibröz organizasyonu yani pıhtı erimesi başlamaktadır. Şekil 4.2'deki grafiğin tepe noktası olan 4dk. 45sn. kadar geçen sürenin sonunda elde edilmiş olan 19. görüntüden 6dk 15sn'nin sonunda elde edilmiş olan 25. görüntüye kadar geçen süreç içerisinde bir bilgi elde edilmiştir. Bu bilgi bize 1dk 30sn boyunca alınan 6 görüntünün verilerinden elde edilen verilerin grafiğimizde negatif yönde bir değişim oluşturduğu saptanmıştır. Bu eğim de bize fibröz organizasyonu yani pıhtı erimesinin bilgisini vermektedir. Bununla birlikte mekanizmanın son aşaması da tamamlanmıştır.

Böylece, 11 dakika boyunca mekanizmayı inceleyecek olursak, 4dk. 30sn. kadar geçen süre boyunca mekanizmanın ilk aşama süreci tamamlamıştır. 4dk. 45sn.'de grafiğimiz tepe noktasına ulaştığını görmekteyiz, bu da bizim grafiğimizin pıhtı oluşumunun tamamlandığı bilgisini vermektedir. 4dk. 45sn.'den 6dk. 15sn.'ye kadar geçen süre boyunca da mekanizmamızın son aşaması olan fibröz organizasyonunun bilgisini vermektedir. 6dk. 15sn.'den 11. dk'ya kadar grafiğimiz durgunluğunu korumuştur. Böylece elde ettiğimiz grafik sağlıklı bir insanda pıhtılaşma mekanizmasının başlangıcından tamamlanıncaya kadar geçen süreç içerisindeki grafiği elde etmiş olduk. Şekil 4.3'de dokuz kadından elde edilen grafikler yer almaktadır. Şekil 4.4'de de dokuz erkekten elde edilen grafikler yer almaktadır.



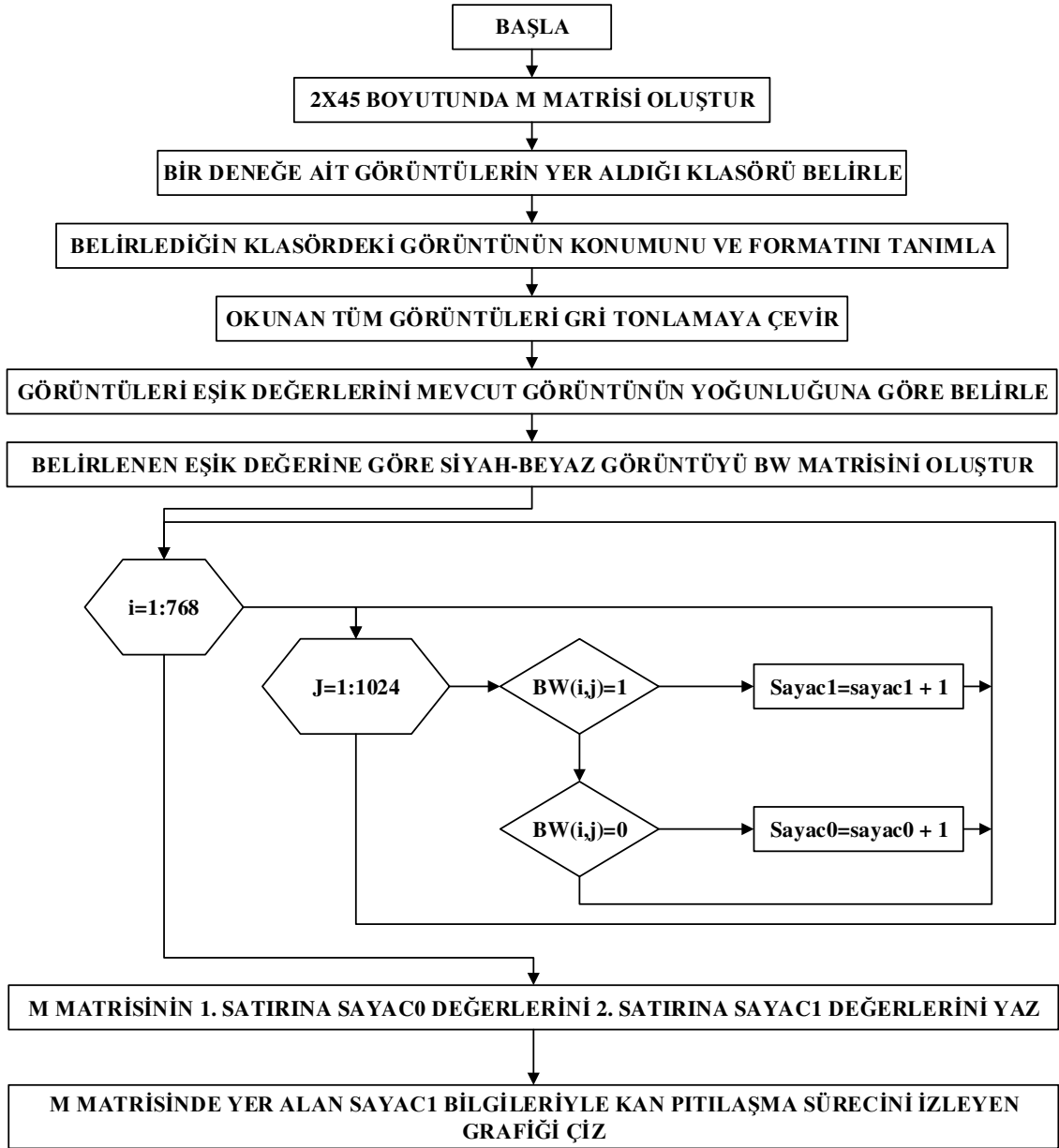
Şekil 4.3. Örnek alınan kadınların kan pıhtılaşma grafikleri



Şekil 4.4. Örnek alınan erkeklerin kan pıhtılaşma grafikleri

Sonuç olarak tüm kişilerden elde ettiğimiz grafiklerin 11.dk'da elde edilen görüntünün pixel sayılarını temel alarak ve PTZ-INR laboratuvar değerlerini göz önünde bulundurarak bir tolerans aralığı oluşturulmuştur. Bu tolerans aralığı ile her bir kişi için yapılmış olan rutin testlerin kıyaslanması sağlanmıştır.

4.2. Çalışmanın Algoritması



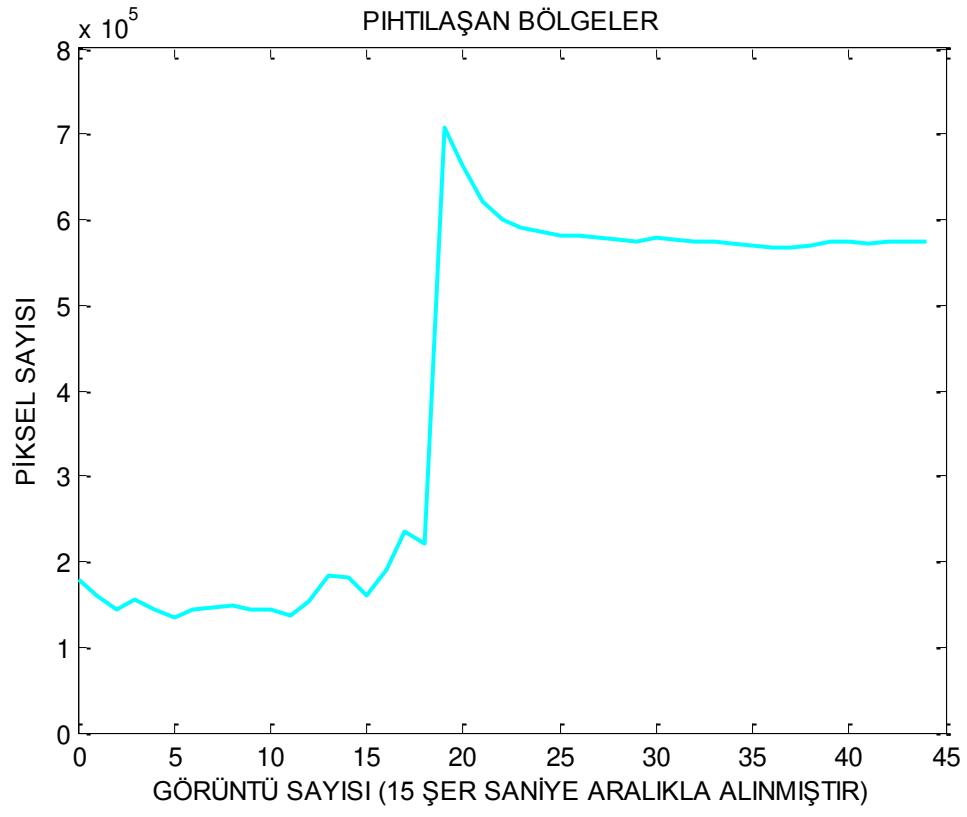
Şekil 4.5. Matlab programında çalışmanın algoritmasının akış diyagramı

Şekil 4.5’de tasarladığımız algoritmada yapacağımız ilk işlem programımızın sonuç kısmında görüntüden elde edilecek bilgileri kaydetmek için sıfırlardan 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 görüntü okuması 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.

Görüntü üzerinde yapılan ön çalışmaların ardından gri tonlamalı görüntü elde edilmiştir. Bilindiği gibi gri tonlamalı görüntüde 0-255 gri seviyeli renk paleti kullanılmaktadır. Burada ton farklılığından oluşabilecek işlem kalabalığını minimize etmek amacıyla görüntü eşikleme işlemi uygulanmıştır. Eşikleme işleminde işe yarar 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 en uygun komut seçilerek eşik değerinin belirlenmesi sağlanmıştır. Belirlenen bu eşik değerine göre 0 ve 1’lerden oluşan siyah-beyaz binary (ikili) görüntüye dönüşüm sağlanmıştır. Yani tasarladığımız algoritmada siyah - beyaz görüntüyü ifa 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 1. Satırına sayac0’ı, ikinci satırına sayac1’in sayısal bilgilerini tüm görüntüler için yazarak özellik matrisi olan M matrisi oluşturulmuştur.

Sonuç olarak elde edilen bilgilerin ışığında her bir kişi için kanın lam üzerine alınmasından pıhtılaşmanın tamamlandığı 11. dk’ya kadar geçen sürenin aşamalarını içeren Şekil 4.6’daki gibi benzer bir grafik elde edilmiştir.

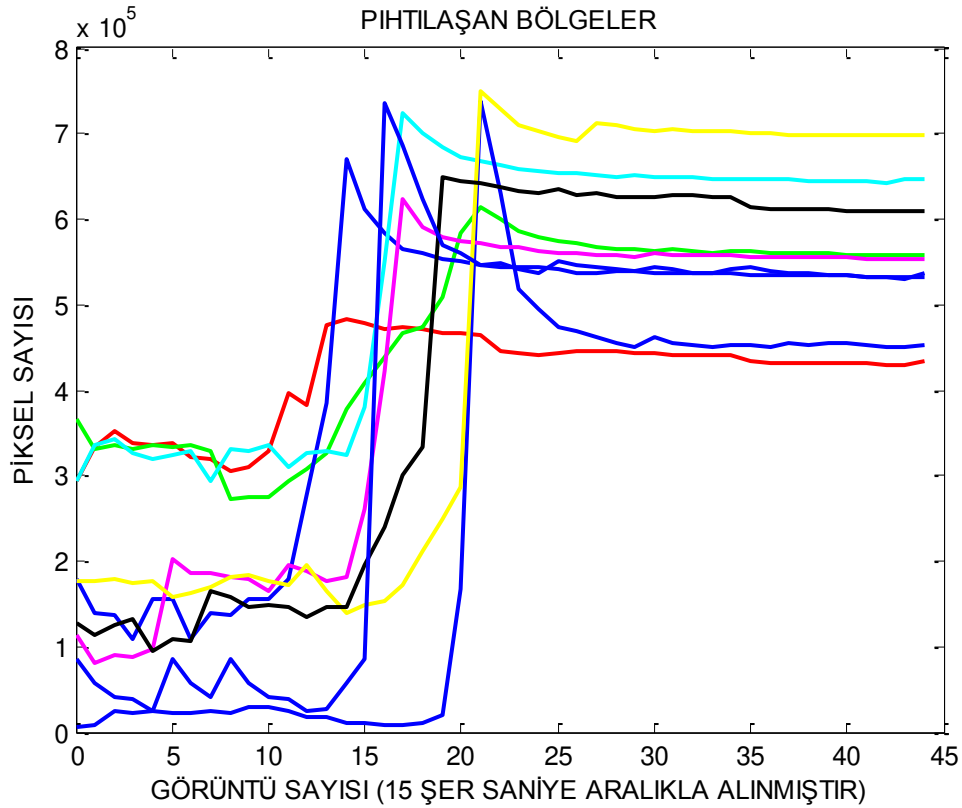


Şekil 4.6. Pıhtılaşma aşamalarını içeren örnek bir kişiye ait grafik

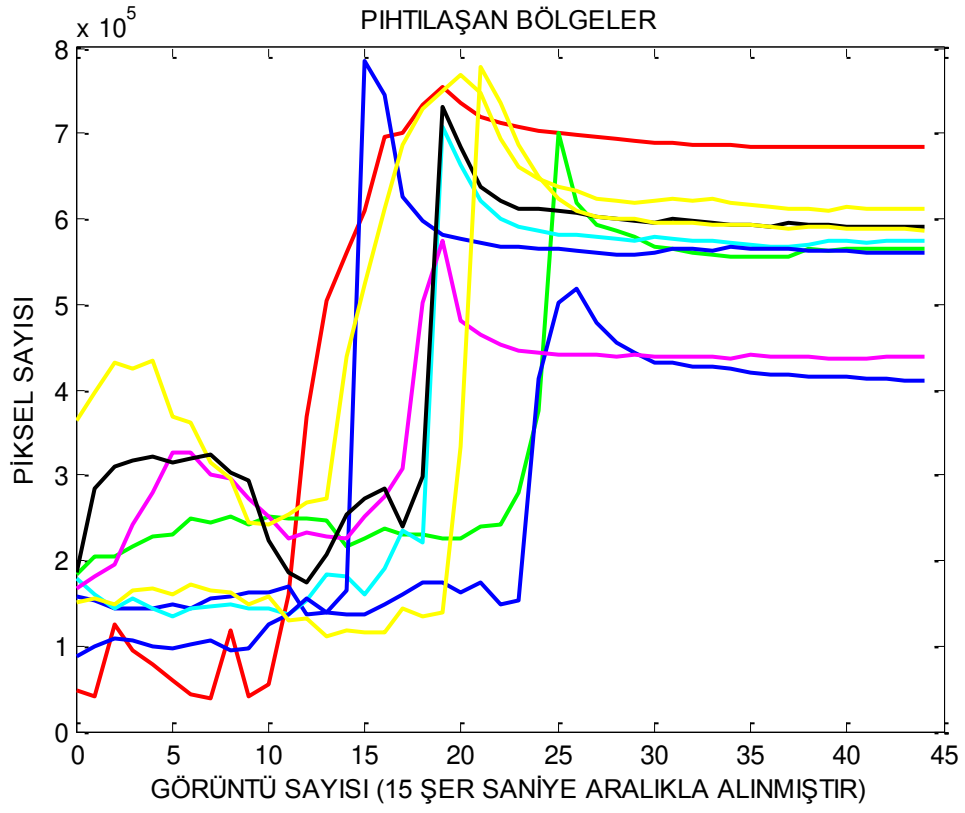
5. SONUÇLAR ve DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada, iki ayrı grup olarak dokuz erkek ve dokuz kadından 11 dakika boyunca alınan 45 şer görüntü MATLAB paket programında tasarladığımız görüntü işleme algoritmasını kullanarak iki ayrı grup için kan pıhtılaşma aşamalarını içeren grafikler elde edilmiştir. Bu grafiklerin her iki grup için Şekil 5.1’de kadınların ve Şekil 5.2’de erkeklerin olmak üzere her grubun tüm bireylerinin tek düzlemde çizilmiş formatta yer almaktadır.

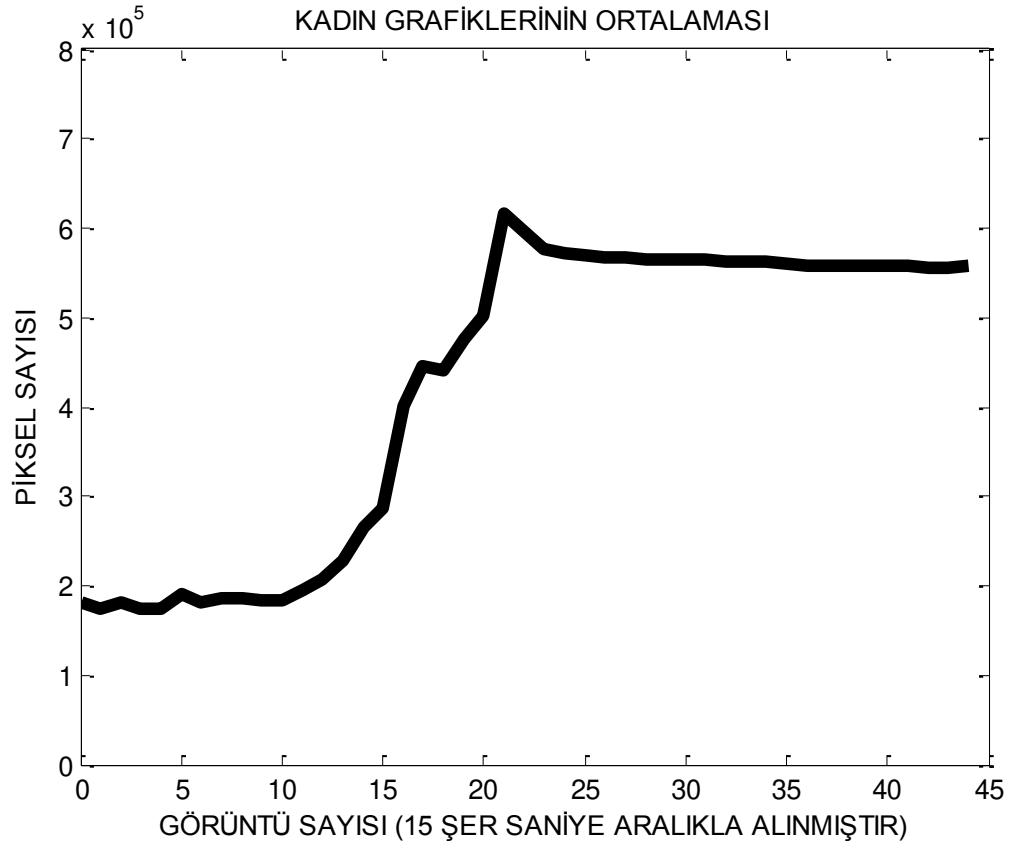
Bu çalışmada gruplandırmış olduğumuz kadınlar ve erkeklerin kendi aralarında bir tolerans aralığı yani bir standart oluşturmak amacıyla iki grubun görüntülerinin piksel değerlerinin aritmetik ortalamaları alınmıştır. Bu standart grafiklerimiz Şekil 5.3’de ve Şekil 5.4’de gösterilmektedir.



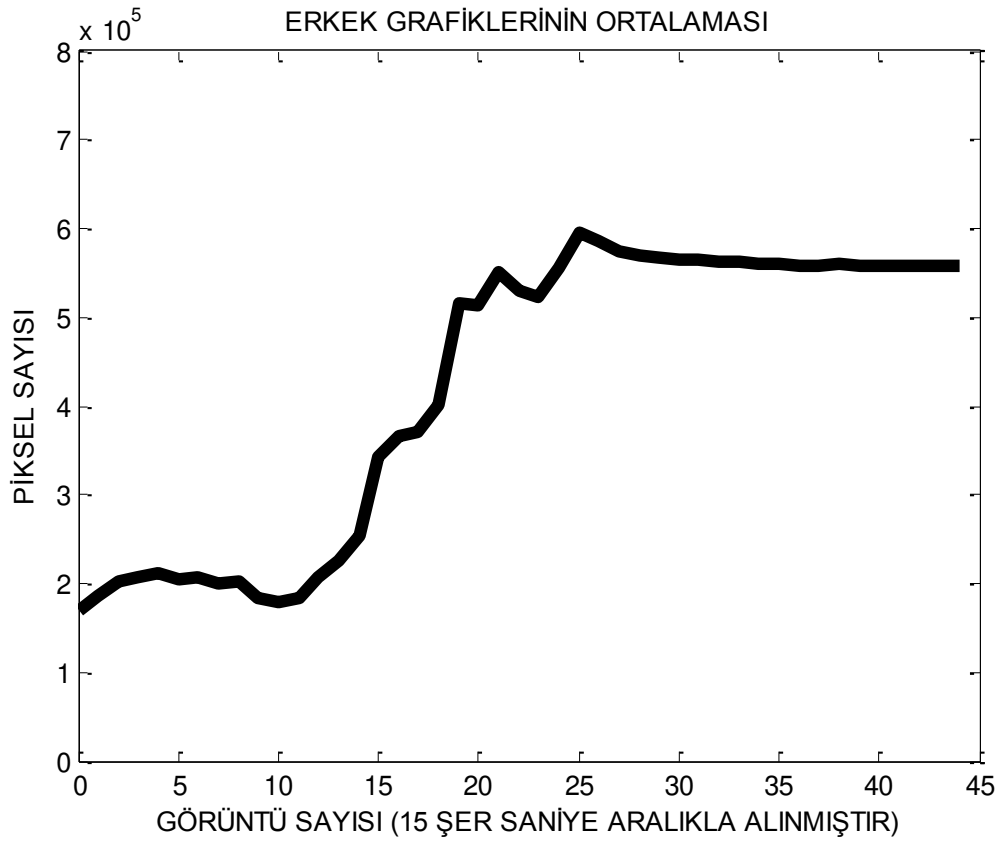
Şekil 5.1. Kadınların pıhtılaşma grafiklerinin tek düzlemde gösterilen formatı



Şekil 5.2. Erkeklerin pıhtılaşma grafiklerinin tek düzlemde gösterilen formatı



Şekil 5.3. Kadınların kan pıhtılaşma grafiklerinin ortalamalarının grafiği



Şekil 5.4. Erkeklerin kan pıhtılaşma grafiklerinin ortalamalarının grafiği

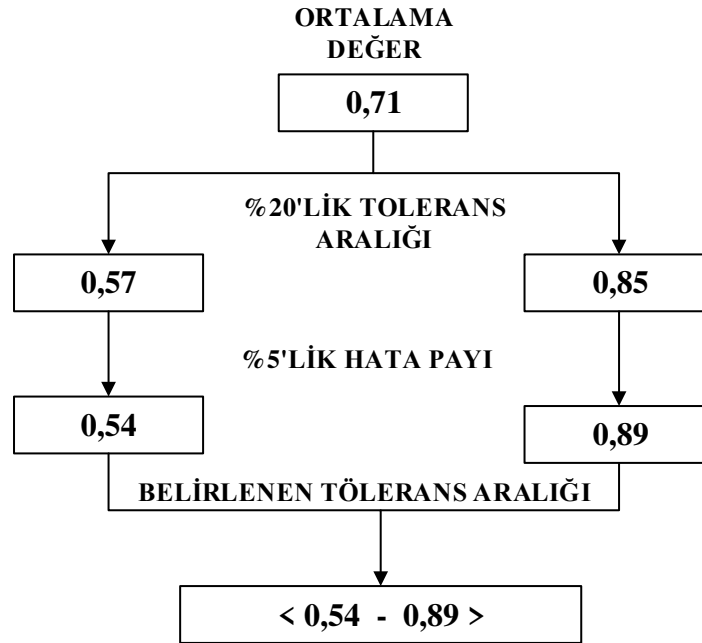
Tasarladığımız algoritmayı MATLAB paket programının image processing toolbox'ının uygun komutları aracılığıyla uyguladığımızda Şekil 5.4'de verilen grafikler elde edilmiştir. Pıhtılaşma aşamalarını içeren bu grafiklerden yola çıkarak 11. dakikanın sonunda elde edilen görüntüde pıhtılaşan piksel sayılarının tüm görüntünün piksel sayısına oranı hesaplanarak elde edilen oranın bilgilerini kullanarak gerekli kıyaslamalar yapılmıştır.

Örnek aldığımız her bir kişinin rutin koagülasyon testleri İnönü üniversitesi Turgut Özal tıp merkezi hematoloji laboratuvarlarında yapılmıştır. Kendi elde ettiğimiz bulguların PTZ-INR sonuçlarıyla kıyaslaması gerçekleştirilmiştir.

Hematoloji laboratuvarlarında yapılan PTZ-INR testlerinin tolerans aralığı kadınlarda ve erkeklerde 0,8-1,2 aralığında alınmaktadır. Bu testin ortalama değeri 1 olduğundan tolerans aralığının %20 olarak belirlendiği saptanmıştır. Bu çalışmada kıyaslamasını yapacağımız PTZ-INR koagülasyon testiyle aynı tolerans aralığı kullanılmıştır. Ayrıca yaptığımız çalışmada örnek alınacak kişi sayısını belirlerken başvuru biyoistatistik bir yöntem olan "Power Analiz" yönteminde baz aldığımız %5'lik hata düzeyini de göz önünde

bulundurulmuştur. Böylece standart olarak tanımladığımız her iki grup içinde elde edilen ortalama grafiklerinden alınan pixel oranı bilgisinin %20 + %5'lik bir tolerans aralığı belirlenmiştir.

Şekil 5.5'de görüldüğü gibi hazırlanan diyagram da her iki grubunda ortalama değerlerindeki pixel oranı 0,71 olarak elde edilmiştir. Bu veriye göre +/- %20'lik tolerans aralığı $< 0,57 - 0,85 >$ olarak belirlenmiştir. %5'lik hata payı da eklenince tolerans $< 0,54 - 0,89 >$ aralığının da sabitlenmiştir. Bundan sonraki aşamada bu tolerans aralığı referans alınarak PTZ-INR koagülasyon testiyle kıyaslama yapılmıştır.



Şekil 5.5. Her iki grubun tolerans aralığının hesaplandığı diyagram

Sonuç olarak, Tablo 5.1 ve Tablo 5.2'de görüldüğü gibi iki grupta yer alan her bir kişinin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmada MATLAB paket programının Image Processing Toolbox'ının yardımıyla tasarladığımız algoritma ile 18 kişiden alınan kan pıhtılaşma görüntülerinden gerekli veriler alınmıştır. Sağlıklı 9 kadından elde edilen verilerin görüntü işleme metodu ile elde ettiğimiz referans aralığı içerisinde kaldığı tespit edilmiştir. Sağlıklı olan 9 erkekte elde edilen verilerin ise görüntü işleme metodu ile elde edilen referans aralığının da 1 erkeğin referans dışı kaldığı

tespit edilmiştir. Bu durumda iki ayrı grubu kendi aralarında kıyaslayacak olursak 9 kadından 9'unuda referans aralığı içinde tespit edilerek kadınlar arasında rutin koagülasyon testleriyle kıyaslandığında %100 genel doğruluk oranı sağlanmıştır. Erkeklerde ise 9 erkekte 8'ini referans aralığı içinde tespit ederek 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 oranı tespit edilmiştir.

Tablo 5.1. Kadınlardan elde edilen verilerin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile kıyaslanması

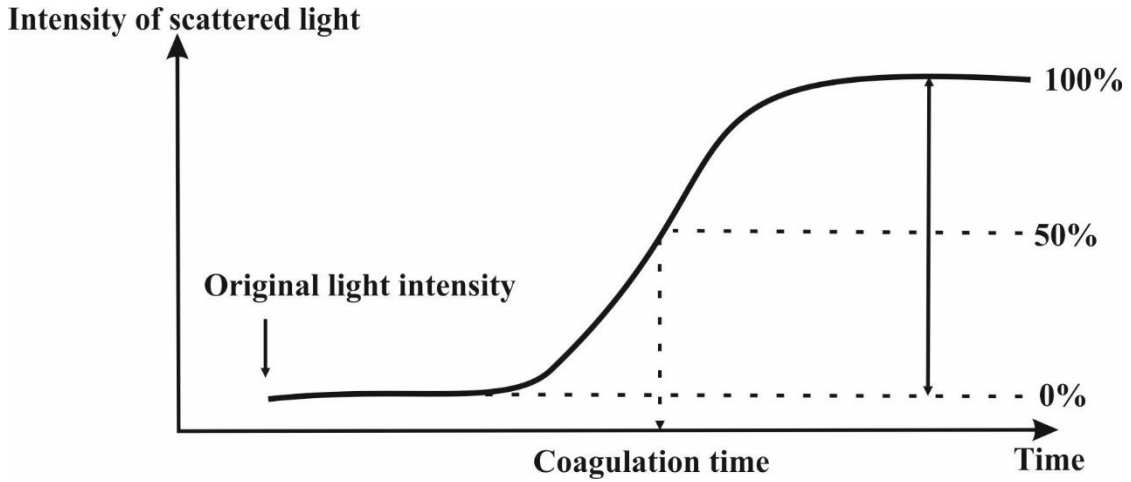
KİŞİ NO	KADINLARIN VERİLERİ < 0,54 – 0,89 > Tolerans aralığı	PTZ-INR TEST SONUÇLARI < 0,8 – 1,2 > Tolerans aralığı
1	0,55	1
2	0,71	0,9
3	0,67	1
4	0,82	1
5	0,57	1
6	0,70	1
7	0,88	1,1
8	0,77	1,2
9	0,71	1

Tablo 5.2. Erkeklerden elde edilen verilerin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile 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

Bu çalışma da kişi sayısını belirlemede bize yardımcı olan biyoistatistik bir analiz yöntemi olan “power analiz” araştırması yapılırken hedeflenen %90’lık genel doğruluk oranına ulaşmıştır. Sonuçta kan pıhtılaşmasını görüntü işleme ile haritalandırılması isimli farklı bir çalışmada elde edilen verilerle uyguladığımızda basit ve kullanışlı yöntem olarak rutin koagülasyon testlerine alternatif olabilecek bir yöntem olduğu tespit edilmiştir. Rutin koagülasyon testlerine göre hastadan alınan örnek bakımından, bu testlere yapılan harcama bakımında, sonuçları elde etme hızı bakımından ve ayrıca hastane personelinin iş yükü açısından kaliteli ve kullanışlı bir alternatif olabileceği ortaya çıkarmıştır.

Kan numunesi içinden geçen ışığın algılanması ve ışığın değişim grafiğinden pıhtılaşma süreciyle ilgili bilgi çıkarılmasına dönük bazı araştırmalarda da bu tezdeki grafiğe benzer değişim gösteren grafikler bulunmuştur [5, 6]. Grafikten bilgi çıkarmak için Wei ve arkadaşları [5], Şekil 5.6’da görüldüğü gibi eğrinin değişim bölgesinin %50 olduğu zamanı pıhtılaşma zamanı ile ilişkilendirmiştir.



Şekil 5.6. Pıhtılaşma sürecinde kan numunesinden geçen ışığın şiddetinin değişimi [5].

Klinik çalışmalarda pıhtılaşma zamanı (koagülasyon zamanı) artık tercih edilmediği için bu tez çalışması esnasında da klinik testlerde gözlenmemiştir.

Diğer bir çalışmada Yang ve arkadaşları [6], ışık geçirgenlik eğrisinin türevi ve eğimi ile PT zamanını ilişkilendirmişlerdir. Bu tez çalışmasının sonucu olan görüntü işleme yöntemiyle elde edilen grafik için de eğim veya türev bilgisi incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 5.3 ve Tablo 5.4’te sunulmaktadır. Ancak fotoğrafların alınma aralıklarının 15sn olarak

seçilmiş olması nedeniyle, elde edilen grafiklerin anlamlı bir eğim bilgisinin doğrulukla çıkarılması için yetersiz kaldığı görülmektedir.

Tablo 5.3. Kadınlardan elde edilen eğim verilerin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile kıyaslanması

KİŞİ NO	KADINLARIN VERİLERİ Ortalama değer 1,22 < 0,93 – 1,5 > Tolerans aralığı	PTZ-INR TEST SONUÇLARI < 0,8 – 1,2 > Tolerans aralığı
1	0.8003	1
2	1.0760	0,9
3	0.8545	1
4	1.8012	1
5	0.8003	1
6	1.0368	1
7	2.2528	1,1
8	1.5145	1,2
9	0.8848	1

Tablo 5.4. Erkeklerden elde edilen eğim verilerinin rutin koagülasyon testi olan PTZ-INR ile kıyaslanması

KİŞİ NO	ERKEKLERİN VERİLERİ Ortalama değer 3.01 < 2.29 – 3.80 > Tolerans aralığı	PTZ-INR TEST SONUÇLARI < 0,8 – 1,2 > Tolerans aralığı
1	1.7639	1,03
2	2.7481	0,92
3	2.3284	0,92
4	4.1378	0,89
5	5.2544	0,96
6	2.0946	0,92
7	1.3968	1,06
8	3.6681	1,05
9	3.7634	0,85

6. SONUÇ

Bu çalışmada, geleneksel olarak kan pıhtılaşmasını ölçen rutin koagülasyon testlerine alternatif olabilecek kan pıhtılaşmasının görüntü işleme ile haritalandırılması yöntemi kullanılarak kan pıhtılaşmasının süreci ve aşamaları bir grafik ve buna bağlı sayısal değerler olarak sunulmuştur.

Çalışmamıza gönüllü olarak kan örneği veren her bir kişiden yaklaşık 5µL kan örneği alınarak 11 dakika boyunca 45 görüntü elde edilmiştir. Bu görüntüleri çalışmamızın algoritmasına uygulayarak elde edilen grafiklerde hemostaz ve kan pıhtılaşma safhaları tespit edilmiştir. Bunlara bağlı olarak grafiklerden elde edilen veriler ışığında pıhtılaşan piksel sayısı ile tüm görüntünün piksel sayısı oranı hesaplanarak rutin koagülasyon testi olan PTZ – INR ile karşılaştırılması yapılmıştır. Ayrıca elde edilen grafiklerin eğimleriyle ilgili yapılan karşılaştırmalarda istenilen sonuç elde edilememiştir. Eğer iki görüntü arasındaki mesafe azaltılarak görüntünün çözünürlüğü artırılabilirse bu konuda da olumlu sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, yaptığımız karşılaştırmalar neticesinde rutin koagülasyon testine göre sağlıklı olan dokuz kadından dokuzunu da sağlıklı olarak tespit ederek %100'lük bir genel doğruluk oranını yakalamış oluyoruz. Yine bu testlere göre sağlıklı olan dokuz erkekte sekizini sağlıklı olarak tespit eden programımız %89'luk genel doğruluk oranını yakalamış oluyoruz. Çalışmamıza katılan tüm kişileri değerlendirecek olursak 18 sağlıklı kişiden 17'sini sağlıklı olarak tespit ederek %94,4'lük genel doğruluk oranına ulaşılmıştır. Böylece çalışmamızın başında yapmış olduğumuz biyoistatistik yöntem olan "Power Analiz" yönteminde hedeflemiş olduğumuz %90'lık genel doğruluk oranına ulaşılmıştır.

Bu çalışmanın devamı olarak, bu yöntemin geliştirilmesi ve hatta hasta başı cihaz olan Point Of Care (POC) halinde bir cihaza dönüştürülmesi durumunda rutin testlere güvenilir ve kaliteli bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kan pıhtılaşma bozukluğu olan veya pıhtılaşmayı hızlandıran veya geciktiren ilaçları kullananlar için bu çalışmanın genişletilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

- [1]. <http://www.trthaber.com/haber/saglik/kan-pihtisi-olume-sebep-olabilir-17216.html>, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bülent Erdemli, toplumda "pıhtı atması", Röportajı, 22 Kasım 2011.
- [2]. Müftüoğlu E., Klinik Hematoloji, Diyarbakır,1994, S.3.
- [3]. Çolak E., 2005. Deneysel Venöz Trombus Üzerine Düşük Molekul Ağırlıklı Heparin ve Taurolidin'in etkisinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- [4]. Gasull A., Vallverdu F., Marques F., Montolio P., 1992. Coagulation Detection by means of a Real-Time Image Processing Technique, Dept. Teoria Senyal Comunicacions Politecnica Catalunya Apo.3002, Barcelona,Spain.
- [5]. Wei L., Xiaoli Z., Zhengang D., 2012. Research and Design of the Blood Coagulation Process Detection System, International Conference on Computer and Electronics Engineering S,309
- [6]. Yang C., Huang S., Chou C., Chiou Y., Lin P., Tsai S., 2013. Design and evaluation of a portable optical Based for Testing Whole Blood Prothrombin Time, Talanta 116, pp.704-711, 25-31July.
- [7]. Efremov V., Killard A. J., Byrne B., Lakshmanan R. S., 2013. The Modelling of Blood Coagulation Using The Quartz Crystal Microbalance, Journal of Biomechanic 46, pp.437-442,
- [8]. Dallet C., Kareem S., Kale İ., 2014. Real Time Blood Image Processing Application for Malaria Diagnosis Using Mobile Phones, 2014 IEEE, pp.2405-2408
- [9]. Muramatsu H., Kimura K., Ataka T. 1991. A quartz crystal viscosity sensor for monitoring coagulation reaction and its application to a multichannel coagulation detector, Biosensors and Bioelectronics, Volume 6, Issue 4, Pages 353–358.
- [10]. Cheng T. J., Chang H. C., Lin T. M. 1998. A piezoelectric quartz crystal sensor for the determination of coagulation time in plasma and whole blood, Biosensors & Bioelectronics Vol. 13. No. 2, pp. 147-156.

- [11]. Chang H. C., Cheng T. J., Wua T. H., Linn T. M. 2000. Determination of coagulation time in whole blood containing anticoagulant by piezoelectric quartz crystal sensor, *Sensors and Actuators*, B 66, 296–298.
- [12]. Bandey H. L., Cernosek R. W., Lee W. E., Ondrovic L. E. 2004. "Blood rheological characterization using the thickness-shear mode resonator", *Biosensors and Bioelectronics* 19 1657–1665.
- [13]. Shah S., Spillert R., C., 2006. Effects on Blood Clotting by Low Molecular Weight Heparin, *IEEE*.
- [14]. Özkan K., 2010. Kanama ve Pıhtılaşma Bozukluklarının Diş hekimliği Cerrahisindeki Önemi ve Yeri, Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.
- [15]. Guyton A.C., Hall J.E., Çevri Editörleri Çavuşoğlu H., Çağlayan Yeğen B., 2007. Tıbbi Fizyoloji, 11. Ed, Nobel Kitap Evi, İstanbul.
- [16]. Atamer T., Hemostaz Mekanizması, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
- [17]. Kern W.F., 2005. Hematoloji Kitabı, s.1-16. Çeviri editörü; Burhan Ferhanoglu., Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- [18]. Saruhan G., 2006. Hemostaz Sunum, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD., İstanbul.
- [19]. Adıgüzel C., Koagülasyon Mekanizması, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar ABD Hematoloji BD. İstanbul.
- [20]. Tutar E., Tokuç G., Öktem S., 2000. Hemostaz, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, İstanbul.
- [21]. Gürsel T., 2007. Von Wille Brand, Türk Hematoloji Derneği, Temel Hemostaz Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Ana bilim Dalı, Ankara.
- [22]. Simpson L., D., 2012. Von Willenbrand Hastalığı Klinik Bulguları Tanı ve Tedavisi Türk Hematoloji Derneği, Rush University, Medical Center, Department of Pediatric, Pediatric Hematology/Oncology Unit, Chicago, Illinois, USA
- [23]. Castaman, G., et al., 2003. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*, p. 94-108.
- [24]. www.thd.org.tr, Türk Hematoloji Derneği, 2011. Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Çankaya/Ankara

- [25]. Ar C., M., 2012. Hematolog, K Vitaminine Bağlı Koagülasyon Faktörü Bozuklukları ve Tedavisi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, İstanbul.
- [26]. Şencen M., Cerrahi İşlem Öncesi Koagülasyon testleri bozuk olan hastalara ne yapılmalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, XXXI Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji ilk Basamak Kursu.
- [27]. Francis CW, Kaplan KL. Hematologic problems in the surgical patient: Bleeding and thrombosis. In Hematology Basic Principles and Practice. Eds: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Churchill Livingstone, 2000, 2381–2391.
- [28]. Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. Health Technol Assess 1997, 1–62.
- [29]. Suchman AL, Mushlin AI. How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? JAMA 1986; 256:750–758
- [30]. Rodgers GM, Bithell TC. The diagnostic approach to the bleeding disorders. In Wintrobe's Clinical Hematology. Eds: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 1557–1578.
- [31]. Consensus conference. Platelet transfusion therapy JAMA 1987;257:1777–1780.
- [32]. Seligsohn U, Collier BS. Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In, William's Hematology. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1471–1478.
- [33]. Sayınalp N. Hemostaz tarama testleri: Önce hangisini kullanmalıyım? III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Kurs Kitabı. 30 Ekim 2003, İstanbul. s 51–56.
- [34]. Yıldız N., 2010, Görüntü İşlemenin Dünyası Bugünü ve Geleceği, Yıldız Teknik Üniversitesi Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü, Elektrik Mühendisliği, 440. Sayı, İstanbul
- [35]. Gonzalez C. R., Woods E. R., 2014, Sayısal Görüntü İşleme, üçüncü baskıdan çevri, Çevri editörü: Ziya Telatar, Ankara
- [36]. Aba F., 2014, Görüntü İşleme ve Yapay Sinir Ağı Kullanarak Mineral Tanıma, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- [37]. Aydın İ., 2013, Sayısal Görüntü İşleme Ders Notu, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- [38]. http://ceng.gazi.edu.tr/~mahmut/image_processing/Image_processing/3_tr/aciklama.aspx.
- [39]. <http://www.mathworks.com/help/matlab/ref/rgb2gray.html>.

[40]. <http://www.cescript.com/2012/07/otsu-metodu-ile-adaptif-esikleme.html>.

EKLER

EK-1 Etik Kurulu İzin Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kan Pıhtılaşmasının Görüntü İşleme İle Haritalandırılması.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/108

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yard. Doç. Dr. İlyas BAYINDIR		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fırat Üniversitesi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	ELAZIĞ		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kan Pıhtılaşmasının Görüntü İşleme İle Haritalandırılması.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/108

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/108	Tarih: 01.07.2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Derya DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Özden KAMIŞLI	Nöroloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kan Pıhtılaşmasının Görüntü İşleme İle Haritalandırılması.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/108

Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	<i>[Signature]</i>
Dr. Mahmut Barkın AKGÜL	Tıp Doktoru	Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Metin TAY	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	<i>Katılmadı</i>
Zafer ERGÜZEL	Hukuk	İnönü Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	<i>Katılmadı</i>
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

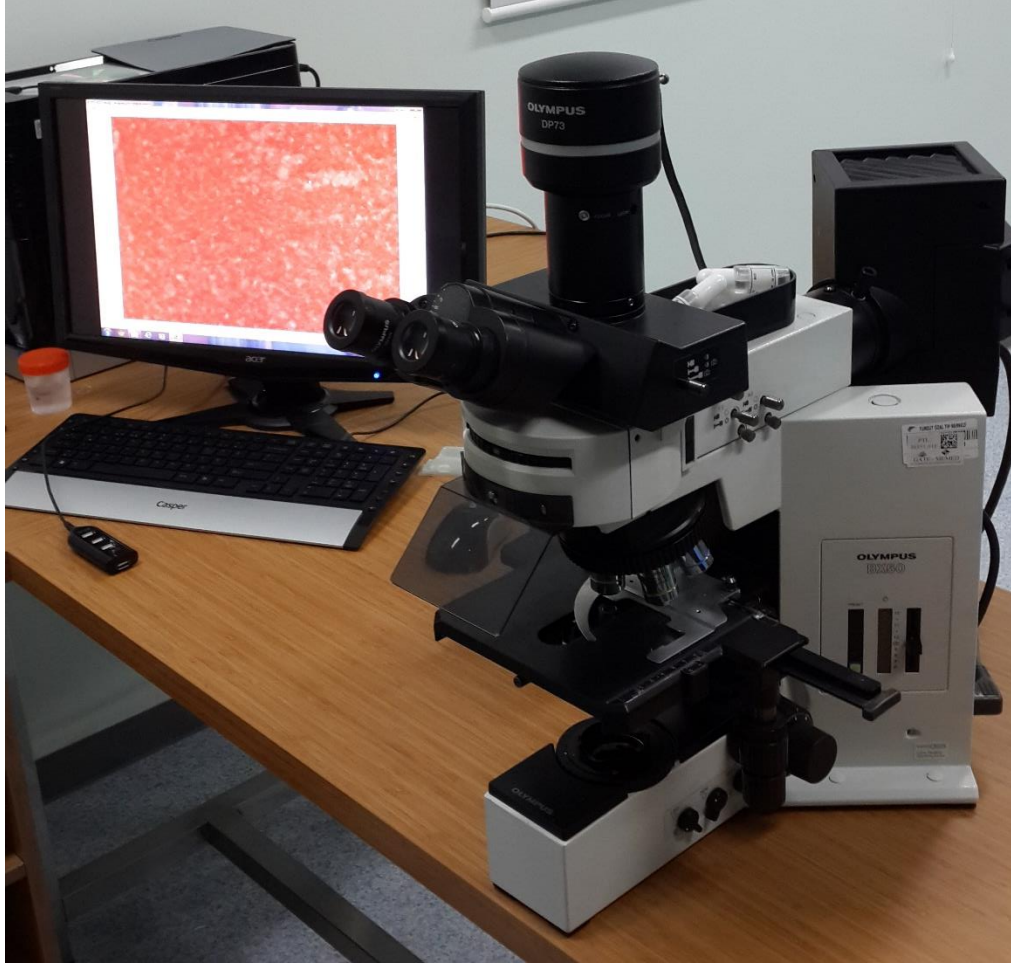
Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK-2 Örnek Alınan Kişilerin Rutin Koagülasyon Test Sonuçları

KİŞİ SAYISI	PTZ – sn < 11-14,5 >	PTZ - % < 70 – 120 >	APTT < 26 – 40 >	PTZ – INR < 0,8 – 1,2 >
1. KADIN	11,1	104,0	30,8	1,0
2. KADIN	10,2	121,0	33,8	0,9
3. KADIN	11,2	103,0	28,7	1,0
4. KADIN	11,2	103,0	31,9	1,0
5. KADIN	11,8	94,0	27,8	1,0
6. KADIN	11,2	103,0	27,8	1,0
7. KADIN	12,8	83,0	29,2	1,1
8. KADIN	13,8	74,0	28,6	1,2
9. KADIN	11,8	94,0	33,7	1,0
1. ERKEK	12,0	91,0	29,7	1,03
2. ERKEK	10,7	111	35,1	0,92
3. ERKEK	10,6	113	28,6	0,92
4. ERKEK	10,2	121	27,2	0,89
5. ERKEK	11,1	104	34,7	0,96
6. ERKEK	10,6	113	34,1	0,92
7. ERKEK	12,2	90	30,8	1,06
8. ERKEK	12,1	91	28,9	1,05
9. ERKEK	9,7	132	29,4	0,85

*** Bu test sonuçları İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji
Laboratuvarların da temin edilmiştir**

EK-3 Çalışmada Kullanılan Mikroskop Hakkında Bilgi



Bu çalışmanın deneysel kısmı Şekilde görülen OLYMPUS Marka BX50 model Digital mikroskop ve bu mikroskop'a bağlı OLYMPUS marka DP73 model Digital kamera ile gerçekleştirilmiştir. Bu cihazın kolon diye tabir edilen kısmı yani mercek ile kamera arasında kalan bölgede X10 yani 10 kat büyütme özelliğine sahiptir. Mercekler ise X5, X10, X20, X40, X100 kat büyütme özelliğine sahiptir. Yapılan incelemeler sonucunda bu çalışmada X10'luk büyütme özelliğine sahip mercek tercih edilmiştir. Yapılan tüm deneylerde merceğin Lam'a uzaklığı da dahil ortam şartları stabil tutulmuştur.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Malatya'nın Arapkir ilçesinde doğdu. İlköğretimini Malatya da Gazi İlköğretim okulunda tamamladı. Orta öğretimini Malatya da Atatürk ortaokulunda tamamladı. Lise eğitimini 2005 yılında Malatya da Hacı Ahmet Akıncı Lisesinde tamamladı.

Üniversite eğitimine 2007 yılında İstanbul da Haliç Üniversitesinde Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği bölümüne başladı. 2011 yılında Lisans eğitimini iyi derece ile tamamladı.

2012-2013 yılları arası askerlik hizmetini tamamladı.

2013 yılında Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Mekatronik Mühendisliği Bölümü Kontrol ve Sistemleri Anabilim dalında Yüksek Lisans yapmaya hak kazandı. 2015 yılında Yüksek Lisans Tez bitirme aşamasında.

Müh. Burak ONAR