



Kanser Tedavisinde Kullanılan Ultrasoniğin Sıcaklık Etkisinin İncelenmesi

Investigation of the Temperature Effect of Ultrasound Used in Cancer Therapy

Baki Karaböce, Emel Çetin, Hüseyin Okan Durmuş, Mithat Özdingiş

TÜBİTAK UME Medikal Metroloji Laboratuvarı,

Bariş Mah. Dr. Zeki Acar Cad. No: 1 Gebze 41470 Kocaeli, Türkiye

baki.karaboce@tubitak.gov.tr, emel.cetin@tubitak.gov.tr, huseyinokan.durmus@tubitak.gov.tr, mithat.ozdingis@tubitak.gov.tr

Özetçe— Bu çalışmada, HIFU (Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason) dönüştürücüsü tarafından bir Doku-Benzeri-Malzeme (TMM) içinde üretilen sıcaklık dağılımı iki farklı yöntemle araştırılmıştır. İlk yöntemde, T-tipi ısılıçift (thermocouple) sıcaklık sensörleri ve ikinci yöntemde ise kızılötesi (infrared) kamera sistemi, doku benzeri malzeme üzerindeki sıcaklık dağılımını tespit etmek için kullanılmıştır. Uygulanan ultrasonik güç nedeniyle oluşan sıcaklık değişimi ve sıcaklık dağılımı yapılan deney ile karakterize edilmiştir. Sıcaklık ölçümleri, insan karaciğer dokusuna çok benzeyen özelliklere sahip Doku-Benzeri-Malzeme (TMM) içinde gerçekleştirilmiştir. Sıcaklık artışı, uygulanan farklı ultrasonik güçler ve süreler için karakterize edilmiştir. İki farklı sıcaklık ölçüm yöntemi birbiri ile karşılaştırılmış ve bu iki yöntem arasındaki tutarlılık çalışma ile gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler — HIFU, Sıcaklık Ölçümleri, Doku Benzeri Malzeme (TMM), Ultrason, Kızılötesi Kamera, Isılıçift

Abstract—In present study, temperature rise in a tissue - mimicking material induced by a HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) transducer was examined with two different methods. In order to determine the temperature rise inside and distribution on the surface of a Tissue-Mimicking Material (TMM), T-type thermocouple (TC) temperature sensors and infrared (IR) camera system was used in the first and second method respectively. During the ultrasonic power application, temperature increase and distribution in the TMM have been represented. Temperature measurements were realized inside a TMM which has characteristics very similar to human liver tissue. Temperature rise has been measured for different input ultrasonic powers and durations. Two different temperature measuring tools were compared and consistency between these methods was presented.

Keywords — HIFU, Temperature Measurements, Tissue-Mimicking Material (TMM), Ultrasound, Infrared Camera, Thermocouple.

I. GİRİŞ

HIFU kullanılarak yapılan kanser tedavisi, habis/kötücül karakterli dokuların yok edilmesini mümkün kılan yeni bir yöntemdir [1]. Diğer kanser tedavilerine kıyasla, HIFU tedavisi girişimsel olmayan ve çok az yan etkileri olan bir yöntemdir [2]. HIFU, dokunun diğer bölümlerini etkilemeksizin akustik alanın odak bölgesinde çok hızlı bir enerji yoğunlaşması sağlar. Bu özelliği ile HIFU, vücut içindeki tümörleri tedavi etmek için kullanılabilir [3]. Ultrason ışınının odak bölgesinde, akustik yoğunluk 1000 W/cm² ile 10000 W/cm² arasındadır, böylece doku sıcaklıkları 70 °C' ye ve hatta çok daha yüksek sıcaklıklara çok kısa bir zaman dilimi içinde çıkabilir [4, 5]. Kanser hücrelerinin tedavisinde, 45 °C' ye kadar yükselen sıcaklıklar yeterlidir. İnsan vücudu homojen değildir ve hedeflenen hacim; kemik, kıkırdak ve yağ gibi farklı doku katmanları altında olabilir. Bu noktayı göz önünde bulundurarak, HIFU dönüştürücüsü tarafından üretilen ısı enerjisinin bir kısmını hedeflenen hacme aktarmadan önce, bu doku katmanları tarafından soğurulabilir olduğunu söylemek de mümkündür. Kanser tedavisinde kullanılan ultrasonik tekniklerinin güvenli ve etkili kullanımını sağlamak için metrolojik araçlar tarafından da desteklenmesinin gereği ortaya çıkmaktadır [6]. Ultrason alanı, sıcaklık artışları ve sıcaklık dağılımları, güvenli bir tıbbi uygulamayı garanti edecek şekilde yeterince yüksek doğrulukla ölçülmelidir. Ultrason uygulandığında dokudaki sıcaklık dağılımının haritalanması, ultrasonun etkili ve güvenli bir şekilde kullanımını garanti altına alacaktır [6]. Hipertermi tedavisi sırasında takip edilen sıcaklık izlemi, farklı

Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 28 Ekim 2016, Cuma

girişimsel ve girişimsel olmayan yaklaşımlarla zaten yapılmıştır [7-12]. Bu çalışmada, sıcaklık dağılımı, insan karaciğer dokusunu simüle eden bir TMM içerisinde gömülü ısılıçiftler ve kızılötesi kamera sistemi kullanılarak ölçülmüştür.

Isılıçiftler, çoğunlukla sıcaklık dağılımını belirlemek için kullanılır ancak bunların ultrason ışını alanındaki numune içine yerleştirilmiş olması gerekmektedir [13]. Kızılötesi termografi, ısısal görüntüleme için tipik olarak orta-kızılötesi (3 μm –5 μm) ve uzun-kızılötesi (8 μm – 12 μm) spektrum bölgelerini kullanır [14]. Yüzeysel ölçümleriyle sınırlı olmasına rağmen, kızılötesi termografiyi uygulamak kolaydır ve temas etmesiz yüksek mekânsal (<100 μm) ve geçici çözünürlükle (>100Hz) kolaylıkla sıcaklık ölçümünde kullanılabilir. Kızılötesi görüntüleme, HIFU dönüştürücülerinden gelen ısı birikimini görselleştirmek [15-17] ve ultrason parametrelerini optimize etmek için [18-20] HIFU maruziyetleri sırasındaki sıcaklık profillerini kaydetmek için kullanılmaktadır.

II. KULLANILAN YÖNTEM

Sıcaklık artışı, 0,13 mm çapa sahip gömülü T-tipi ısılıçiftler ve kızılötesi kamera sistemi kullanılarak ölçülmüştür.

A. Sıcaklık Ölçümü için TMM

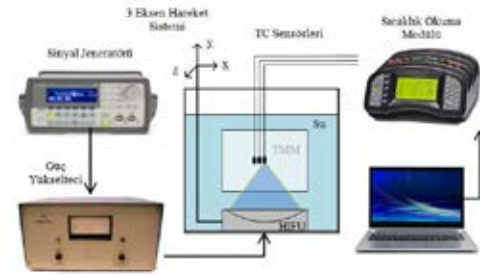
Biyolojik yumuşak dokuları simüle etme kabiliyetleri nedeniyle, doku benzeri fantomlar medikal ultrason araştırmalarında kritik bir rol oynamaktadır. Agar, Agarose tarafından temel olarak oluşturulmuş iyi bilinen bir polisakarittir [21]. Oda sıcaklığındaki suda çözünmezken, kaynar suda çözünebilir Agar, (30- 40) °C sıcaklık aralığına soğutulduğunda jel formuna geçmektedir. Hipertermi uygulamalarında ve ultrason görüntülemeye yaygın bir şekilde fantom malzemesi olarak kullanılmaktadır [22].

Çalışmamızda kullandığımız TMM, 60 mm yüksekliğe ve 100 mm çapa sahip silindirik bir kap içerisinde, 0,4 M ZnCl₂ ve ağırlıkça % 2 Agar ile çözelti oluşturularak hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti, Agar tamamen çözülene kadar mikrodalga fırını içerisinde ısıtılmıştır. TMM'in bazı temel parametreleri şu şekildedir. Yoğunluk; 1060 kg/m³, Faz Hızı; 1600 m/s ve Zayıflatma Katsayısı; 0,6 dB/cm.MHz.

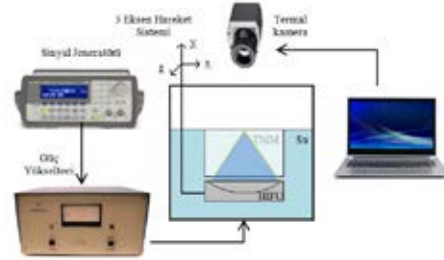
B. Ölçüm Sistemi ve Ölçümler

Şekil 1 ve Şekil 2'de ölçüm düzeneklerinin şematik bir gösterimi verilmiştir. Şekil 1'de görülen ölçüm düzeneği ısılıçift sensörlü gömülü bir sıcaklık ölçüm sistemi (Hart Scientific, 1560 Black Stack), 3 boyutlu bir konumlandırma sistemi ve bir HIFU sisteminden

meydana gelmiştir. Şekil 2'de gösterilen ölçüm düzeneği ise bir kızılötesi kamera (Optris PI Infrared Thermal Camera), 3 boyutlu bir konumlandırma sistemi ve bir HIFU sisteminden meydana gelmiştir. HIFU sistemi ise bir HIFU dönüştürücüsü (Precision Acoustics HIFU transducer), bir fonksiyon üretici (Agilent 33250A Function Generator) ve bir de güç yükseltici (EIN 3100L RF Power Amplifier)'nden oluşmaktadır.



Şekil 1: Isıl çift kullanılan ölçüm düzeneğinin şematik gösterimi



Şekil 2: Termal kamera kullanılan ölçüm düzeneğinin şematik gösterimi

Physitemp ultra ince IT-Serisi esnek mikroprob IT-24 P; polyeater yalıtımlı, boncuk uçlu, ufak, poliüretan kaplı, tel şeklinde bir ısılıçifttir ve TMM içindeki sıcaklığı ölçmek amacıyla kullanılmıştır. Hayvan beyinlerinde ve diğer başka dokulardaki sıcaklığı ölçmek için bilimsel araştırmalarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Ultra ince olan ısılıçift, oldukça kırılmandır fakat 4 ms gibi çok hızlı bir yanıt süresine sahiptir. Isılıçift, yalıtım uçlu 0,13 mm x 0,07 mm ebatlarında bir enine kesite sahip olup maksimum dış çapı 0,23 mm'dir. Kızılötesi ölçümleri, Optris PI marka bir kızılötesi ısısal kamera ve PC üzerinde çalışan bir yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Ölçümlerden önce, 3 adet ısılıçift, fantom malzemenin merkezinden dışarıya doğru 5 mm aralıklarla ışın demetine dik olarak yerleştirilmiştir. T1, TMM'in merkezine yerleştirilen ısılıçifti temsil etmektedir. T2 ve T3 ise sırasıyla 5 mm aralıklarla TMM'in merkezinden dışarıya doğru yerleştirilen ısılıçiftleri göstermektedir. HIFU dönüştürücüsü, su tankının tabanına konulmuştur. İçine sıcaklık sensörleri yerleştirilmiş TMM, Şekil 1'de de görüldüğü gibi HIFU dönüştürücüsünün üzerine konulmuştur. İnsan vücudu koşullarını simüle etmek için, tüm düzenek 250 mm x



Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 28 Ekim 2016, Cuma

250 mm x 250 mm boyutlarına sahip bir su haznesi içine yerleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan suyun IEC 61161 standartında belirtildiği gibi üç defa distile, UV kullanılarak deiyonize edilmiş ve degaze (4 mg/lt) olması sağlanmıştır. Daha sonra, TMM ve ısıçiftlerin pozisyonu (TMM düzeneği), sıcaklık sensörlerini HIFU dönüştürücüsünün merkezine doğru getirmek için TMM'in dışına doğru ısı çiftleri hareket ettirmeden birlikte düzenlenmiştir.

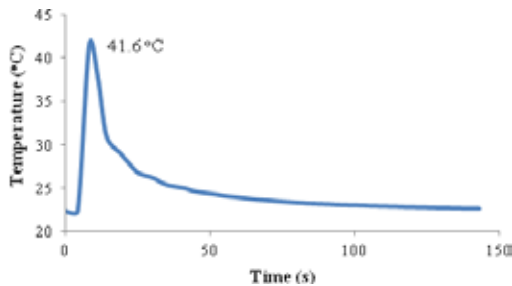
HIFU dönüştürücüsünün odak noktasını daha hassas belirleyebilmek için, TMM ve ısıçiftler 3 boyutlu konumlandırma sistemi vasıtasıyla, TMM'in dışına doğru ısıçiftleri hareket ettirmeden yeniden konumlandırılmıştır. Sıcaklık ölçümleri, TMM'in merkez noktasında konumlu bulunan T1 ısıçifti kullanılarak yapılmıştır. Maksimum sıcaklığın gözlemlendiği nokta tespit edildikten sonra, odak noktasını daha doğru tespit etmek için TMM düzeneğinin pozisyonu 1,25 mm aralıklarla daha hassas değiştirilerek ölçümler tekrar edilmiştir.

Doku sıcaklık artışları, "hyper terminal" üzerinden çalışan bir bilgisayar programı ve çok-kanallı bir Black Stack (Hart Scientific model) kullanılarak sonikasyon sırasında ve sonrasında kaydedilmiştir. Isıçift kullanan sistemle gerçekleştirilen sıcaklık ölçümlerinin ardından HIFU'nun odak noktası TMM'nin yüzeyine denk getirilerek, Şekil 2'deki ölçüm düzeneği yardımıyla, TMM yüzeyindeki sıcaklık dağılımı Optris marka kızılötesi kamera sistemi ile kaydedilmiştir.

III. SONUÇLAR

Bir HIFU dönüştürücüsünden kaynaklanan sıcaklık artışı ve sıcaklık dağılımı iki farklı yöntemle araştırılmıştır. İlk önce, tek bir ısıçift, sıcaklık artışı ölçmek için doku fantom jelinin içerisine yerleştirilmiştir.

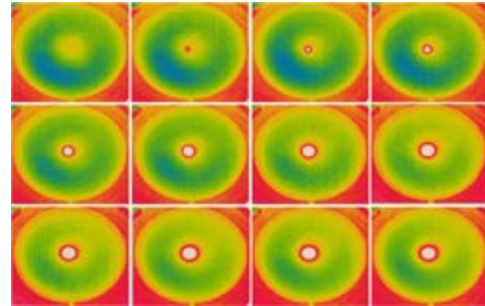
HIFU dönüştürücüsünün odak noktası tespit edildikten sonra, sıcaklık artışı T1 ısıçifti ile kaydedilmiştir. 18 W ultrasonik güçte TMM yaklaşık 22 °C'de oda sıcaklığına geldiği zaman, ultrason ışını yaklaşık 20 s kadar açılmış ve Şekil 3'de de görüldüğü gibi 20 s dolunca da kapatılmıştır.



Şekil 3. HIFU dönüştürücüsünün odak noktasındaki sıcaklık ölçümleri

TMM içindeki sıcaklık dağılımı, üç adet ısıçift kullanılarak ölçülmüştür. Bir ısıçift, HIFU dönüştürücüsünün yerleştirildiği odak noktası olan merkeze bakacak şekilde (T1) konulmuştur. Diğer iki sıcaklık sensörleri (T2 ve T3) 5 mm aralıklarla yerleştirilmiştir. T2 ve T3 ısı çiftlerinden okunan sıcaklıklar, T1 ile okunan 41,6 °C sıcaklıktan sırasıyla 25 °C ve 20 °C düşüktür.

Isıçift sistemiyle sıcaklıkların ölçülmesinin ardından, HIFU'nun odak noktası TMM'nin yüzeyine denk getirilmiş ve yüzeydeki sıcaklık dağılımı kızılötesi kamera sistemi kullanılarak tespit edilmiştir. Şekil 4.'te 18 W'lık ultrasonik güce karşılık TMM yüzeyinde meydana gelen sıcaklık dağılımı gösterilmektedir. Bu örnekte 18 W'lık giriş gücü TMM'ye 1 dakika süresince uygulanmış ve her 5 saniyede fantom yüzeyinden görüntü alınmıştır. Şekilde mavi renkte görülen bölgeler 20 °C – 23 °C sıcaklık aralığını, yeşil renkte görünen bölgeler 24 °C – 27 °C sıcaklık aralığını, kırmızı renkli bölgeler 35 °C – 38 °C sıcaklık aralığını ve beyaz renkli bölgeler ise 40 °C'nin üstündeki sıcaklık değerlerini göstermektedir. Termal kamera kullanılarak belirtilen giriş gücü için HIFU'nun odak noktasında sıcaklık ölçümü yapılmış ve sıcaklık değeri 47 °C olarak ölçülmüştür.



Şekil 4. HIFU dönüştürücüsünün oluşturduğu TMM'in yüzeyindeki sıcaklık dağılımı

IV. TARTIŞMA

HIFU ışını, doku için sıcaklık haritalanması için üç adet ısıçift dizisi içine odaklanmıştır. Isıçiftler üzerinde ışının doğrudan yerleştirilmesinden ısıçift eserlerini (artifacts) engellemek için kaçınılmıştır. Işın konumu ve ısıl alan dağılımı karakterizasyonunda değerlendirilecek önemli parametrelerden olan açılal oryantasyon kabul edilebilir bir doğrulukla tespit edilmiştir. Işın konumu temelinde, esersiz (artifact-free) sıcaklık artışı doku ortamı içinde istenilen lokasyonlarda tahmin edilebilir.

Şekil 3'den de görüldüğü gibi, sıcaklık 18 Watt'lık bir ultrason gücü için 42 °C'lere kadar kolayca çıkabilmektedir. Bu sıcaklık, dokuları yakmaya başlamak için yeterlidir [23]. Yanan bölge, yaklaşık



Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 28 Ekim 2016, Cuma

olarak 5 mm ile 2 mm ebatlarında elips şeklinde bir bölgedir [24]. Bu nedenle doku tahribatının yalnızca odak noktasında meydana geleceği, odak noktasından birkaç mm uzaklıkta 20 °C'ler mertebesinde keskin bir sıcaklık azalması olacağı için, odak noktası dışında kalan bölgelerin hasar görmeyeceği sonucuna varabiliriz. Sıcaklık ölçümü için bir TMM içine yerleştirilen ısılıçiftlerin olduğu girişimsel deneyler, HIFU termal etkilerini değerlendirmek için kullanılır. Kullanılan iki farklı yöntemle elde edilen sıcaklık ölçüm sonuçları, dokulardaki sıcaklığın HIFU dönüştürücüsünün odak noktasında 47 °C'ye ulaştığını ve merkezden bir kaç mm uzaklıktaki bölgelerde ise 20 °C'lik derecelere düştüğünü bize göstermiştir. Sıcaklık artış verisi, viskoz ısıtma eserlerinin (artifacts) etkisini azaltmak için ince ısılıçiftler ile ölçülmüştür.

Bununla birlikte, konumlandırma hataları, ölçülen verilerin yanlış olmasına yol açan en önemli sınırlamalardan biridir. Ayrıca, bazı hesaplama yöntemleri, ölçülen verilerdeki ısılıçift eserleri nedeniyle yanlışlıkları değerlendirmek için uygulanabilir. Viskoz ısıtma nedeniyle oluşan sıcaklık artışı insonasyonun başlangıcında hızlıca ve zamanla daha yavaş artmaktadır. Insonasyonun sonunda (5 s), viskoz ısıtma nedeniyle oluşan sıcaklık artışı, ölçülen sıcaklık artışının yaklaşık olarak %60'ı kadardır [25]. Ayrıca, kızılötesi kamera için belirsizlik bütçesi ürün kataloğunda ± 2 °C olarak gösterilmiştir [26]. Bütün bu faktörler göz önüne alındığında, iki farklı yöntemle tespit edilen sıcaklık farklılıklarının kabul edilebilir olduğu söylenebilir ve kızılötesi kamera sistemleri, HIFU uygulamaları için gerçek zamanlı sıcaklık izlemleri için bir araç olarak kullanılabilir.

KAYNAKÇA

- [1] Ter Haar, G., "HIFU Tissue Ablation: Concept and Devices". *Adv Exp Med Biol*, 2016. **880**: p. 3-20.
- [2] Kennedy, J.E., "High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours." *Nat Rev Cancer*, 2005. **5**(4): p. 321-7.
- [3] Labuda, C.P. and C.C. Church, "Augmentation of HIFU-Induced Heating With Fibers Embedded in a Phantom." *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2011. **37**(3): p. 442-449.
- [4] Bailey, M.R., et al., "Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound (a review)." *Acoustical Physics*, 2003. **49**(4): p. 369-388.
- [5] Vaezy, S., et al., "Liver hemostasis using high-intensity focused ultrasound." *Ultrasound Med Biol*, 1997. **23**(9): p. 1413-20.
- [6] Karaböce, B. "Focused ultrasound temperature effect in tissue-mimicking material and sheep liver". in *Medical Measurements and Applications (MeMeA), 2015 IEEE International Symposium on*. 2015.
- [7] Quesson, B., J.A. de Zwart, and C.T. Moonen, "Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy." *J Magn Reson Imaging*, 2000. **12**(4): p. 525-33.
- [8] Allegretti, G., et al., "Magnetic resonance-based thermometry during laser ablation on ex-vivo swine pancreas and liver." *Med Eng Phys*, 2015. **37**(7): p. 631-41.
- [9] Fani, F., et al., "CT-based thermometry: an overview." *Int J Hyperthermia*, 2014. **30**(4): p. 219-27.
- [10] Mahnken, A.H. and P. Bruners, "CT thermometry: will it ever become ready for use?" *International Journal of Clinical Practice*, 2011. **65**: p. 1-2.
- [11] Tosi, D., et al., "Monitoring of radiofrequency thermal ablation in liver tissue through fibre Bragg grating sensors array." *Electronics Letters*, 2014. **50**(14): p. 981-983.
- [12] Saccomandi, P., et al., "Theoretical analysis and experimental evaluation of laser-induced interstitial thermotherapy in ex vivo porcine pancreas." *IEEE Trans Biomed Eng*, 2012. **59**(10): p. 2958-64.
- [13] Maass-Moreno, R., C.A. Damianou, and N.T. Sanghvi, "Noninvasive temperature estimation in tissue via ultrasound echo-shifts. Part II. Invitro study." *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1996. **100**(4): p. 2522-2530.
- [14] Nicholas, A.D., et al., "Advances in Medical Infrared Imaging: An Update", in *Biomedical Signals, Imaging, and Informatics*. 2014, CRC Press. p. 615-630.
- [15] Bobkova, S., et al., "Focusing of high-intensity ultrasound through the rib cage using a therapeutic random phased array." *Ultrasound Med Biol*, 2010. **36**(6): p. 888-906.
- [16] Hand, J.W., et al., "A random phased array device for delivery of high intensity focused ultrasound." *Phys Med Biol*, 2009. **54**(19): p. 5675-93.
- [17] Patel, P.R., et al., "In vitro and in vivo evaluations of increased effective beam width for heat deposition using a split focus high intensity ultrasound (HIFU) transducer." *Int J Hyperthermia*, 2008. **24**(7): p. 537-49.
- [18] Hsiao, Y.-S. and C.X. Deng, "Calibration and Evaluation of Ultrasound Thermography Using Infrared Imaging." *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2016. **42**(2): p. 503-517.
- [19] Qiu, Z., et al., "The development of therapeutic ultrasound with assistance of robotic manipulator." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009. **2009**: p. 733-6.
- [20] Song, C., et al. "Thermographic Investigation of The Heating Effect of High Intensity Focused Ultrasound." in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the*. 2005.
- [21] Nayar, V.T., et al., "Elastic and viscoelastic characterization of agar." *J Mech Behav Biomed Mater*, 2012. **7**: p. 60-8.
- [22] Culjat, M.O., et al., "A Review of Tissue Substitutes for Ultrasound Imaging." *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2010. **36**(6): p. 861-873.
- [23] Cuccurullo, S.J., ed. "Physical Medicine and Rehabilitation Board Review." 2004, *Demos Medical Publishing*: New York.
- [24] Karaböce, B. and H.O. Durmuş, "Visual Investigation of Heating Effect in Liver and Lung Induced by a HIFU Transducer." *Physics Procedia*, 2015. **70**: p. 1225-1228.
- [25] Yuldashev, P.V., et al., "The role of acoustic nonlinearity in tissue heating behind the rib cage using high intensity focused ultrasound phased array." *Physics in medicine and biology*, 2013. **58**(8): p. 2537-2559.
- [26] PI, O., *Optris Infrared Cameras Datasheet*.