



HIFU Uygulaması Sonucu Oluşan Sıcaklık Yanıtının Akustik Parametrelere Göre Değişimi

Variation of Temperature Responses Resulting from HIFU Application According to Acoustic Parameters

Baki Karaböce¹, Emel Çetin¹, Hüseyin Okan Durmuş¹,
Hazal Öztürk², Kutluhan Mahmat², Mehmet Ali Güler³, Hayriye Korkmaz⁴

¹TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü (TÜBİTAK UME)
Medikal Metroloji Laboratuvarı
Kocaeli, Türkiye
{baki.karaboce, emel.cetin, huseyinokan.durmus}@tubitak.gov.tr

²Kocaeli Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, Kocaeli, Türkiye

³Marmara Üniversitesi, Metalürji ve Malzeme Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi, Elektrik & Elektronik Mühendisliği, İstanbul, Türkiye
{hazalozturkk27, kutluhanmahmat23, maliguler.34}@gmail.com, hkorkmaz@marmara.edu.tr

Özetçe— Son yıllarda Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason (HIFU) bazı kanser türlerinin tedavisi için klinik uygulamalarda aktif bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte, diğer kanser tedavi yöntemlerinde olduğu gibi tedavinin etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için dozimetrik çalışmaların yapılması gerekmektedir. HIFU uygulamalarında dozimetrik çalışmalar sıcaklık karakterizasyonları şeklinde dokunun akustik özelliklerini taklit eden doku benzeri malzemeler (TMM) üzerinde gerçekleştirilmektedir. Ancak her dokunun akustik özellikleri farklıdır. Bu nedenle sıcaklık karakterizasyonları yapılırken, akustik parametreleri ilgili dokuya denk gelen TMM'ler kullanılmasının daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, Agar ve Phytigel kullanılarak üretilen, akustik parametreleri birbirinden farklı iki doku benzeri malzeme (TMM) üzerinde HIFU uygulanması sonucu oluşan sıcaklık değişimleri TMM içine gömülü ısıcıftlar yardımıyla belirlenmiş, böylelikle akustik parametreler haricinde eş koşullar altında ölçülen sıcaklık değerlerinin akustik parametrelere göre değişimi gösterilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler — HIFU; akustik parametreler; kanser; sıcaklık yükselmesi; doku benzeri malzeme; ısıcıft.

Abstract— In recent years, High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) has been actively used in clinical practice for the treatment of some certain types of cancer. However, as in other cancer treatment methods, dosimetric studies have to be carried out in order to achieve effective treatment.

For HIFU applications, dosimetric studies are performed as temperature characterizations on tissue mimicking materials (TMM) that simulate the acoustic properties of the selected tissues. However, due to the acoustical properties of each tissue are different, it is thought that it would give more accurate results by using TMMs which has equivalent acoustic parameters of related tissue while performing temperature characterizations. In this study, the temperature changes resulting from the application of HIFU were determined on two different TMM, which are produced from Agar and Phytigel and have different acoustic parameters, by using thermocouples embedded in TMM. In this manner, temperature values were measured under identical conditions except from acoustical parameters and it was tried to show the dependence of temperature on acoustical parameters.

Keywords — HIFU; acoustic parameters; cancer; temperature increase; tissue mimicking material; thermocouple.

I. GİRİŞ

Günümüzde kanser dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden bir tanesi olup Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) verilerine göre, 2017 yılında yaklaşık olarak 1,7 milyon yeni kanser vakasının teşhis edilmesi ve bunların da 600.000'i kadarının ölümle sonuçlanması öngörülmektedir. Yıllardır kanser tedavisi için kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi gibi farklı tedavi yöntemleri

kullanılmaktadır. Ancak kullanılan tedavi yöntemlerinin kanserli hücrelerin yanı sıra, sağlıklı hücrelere de zarar vermesi, hastada psikolojik veya fiziksel travmalara yol açması, zorlu tedavi süreci ve tedavi risklerine sahip olması gibi olumsuz sebepleri nedeniyle, günümüzde yeni alternatif kanser tedavi yöntemleri her zaman araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bu araştırmalardan biri de son yıllarda Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrasonun (HIFU) tıpta bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılabilmesinin görülmüş olmasıdır [1]. HIFU, bir cerrahi operasyon ya da iyonize ışınlar kullanılmadan, vücut dışında üretilen yüksek yoğunluklu ultrasonik enerjinin kanser gibi hedef dokular üzerine odaklanarak, dokularda yakıcı sıcaklık etkisiyle “koagülasyon nekrozuna” yol açan bir tedavi çeşididir [1-2]. Bu tedavi yönteminde HIFU'nun oluşturduğu akustik alan, bir noktada odaklanarak odak noktasında çok kısa sürelerde enerji yoğunlaşması sağlanır ve odaklanmış olduğu alan dışındaki dokulara bu enerji etki etmez [4]. Bu nedenle zararsız etkilerinden dolayı HIFU, son yıllarda klinikte; pankreas, karaciğer, prostat, meme, rahim ve yumuşak eklem dokularındaki kötü huylu katı tümörlerde tedavi amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır [3].

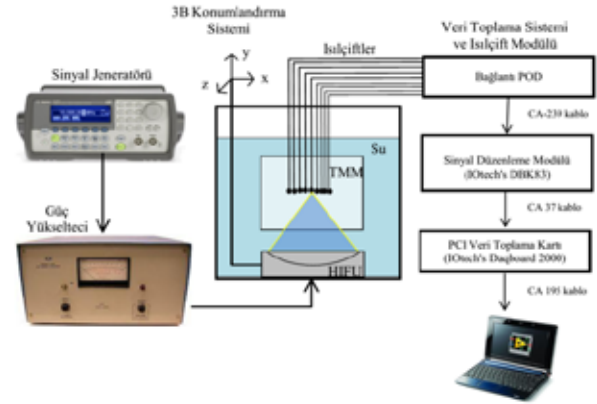
Ultrasonik enerjinin, odaklandığı alandaki akustik yoğunluğu, yaklaşık olarak $1.000 - 10.000 \text{ W/cm}^2$ arasındadır, bu sayede doku sıcaklığı 80°C 'den çok daha yüksek değerlere çıkabilmekte, böylelikle odak noktasındaki kanserli doku yakılarak yok edilebilmektedir [4]. Bununla birlikte, kanserli dokuların yok edilmesinde 45°C 'ye kadar yükselebilen sıcaklıklar yeterli olmaktadır [4].

HIFU dönüştürücülerinin sıcaklık karakterizasyonları uygun ölçüm araçları kullanılarak, genel olarak dokunun akustik özelliklerini taklit eden doku benzeri malzemeler (TMM) üzerinde yapılmaktadır. Ancak literatürdeki çalışmalar incelendiğinde HIFU'nun dokuya uygulanmasıyla oluşan sıcaklık artışının dokuyu taklit eden malzemenin özelliklerine bağlı olup olmadığını net bir şekilde gösteren çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu çalışmada; akustik parametreleri birbirinden farklı iki TMM üzerinde sıcaklık karakterizasyonları yapılarak sıcaklık profillerinin ilgili dokuların özelliklerine bağlı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

II. KULLANILAN MALZEMELER VE YÖNTEMLER

A. Ölçüm Düzenliği

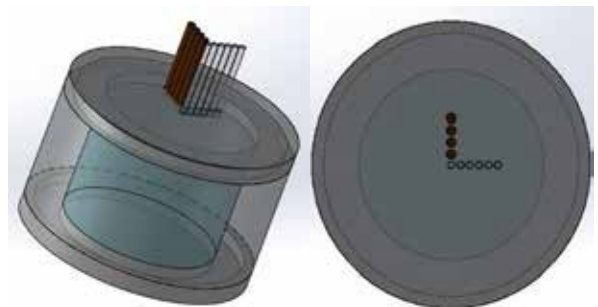
Doku benzeri malzemenin içindeki sıcaklık dağılımını tespit etmek için kullanılan ölçüm sistemi Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Ölçüm sisteminin şematik görünümü

Çalışmada Sonic Concepts (SC) ürünü H-102 HIFU dönüştürücüsü, odaklanmış ultrason kaynağı olarak kullanılmıştır. H-102 HIFU dönüştürücüsünün temel frekansı $1,1 \text{ MHz}$, aktif yarıçapı 70 mm ve odak noktası $62,6 \text{ mm}$ 'dir.

HIFU uygulaması sırasında sıcaklık verilerini elde etmek için TMM içine gömülü iki farklı ısılıçift tipi kullanılmıştır. İlk ısılıçift türü, Physitemp Ultra İnce IT Serisi Esnek Mikro prob IT-24P'dir. Bu ısılıçift, polyester yalıtımlıdır ve poliüretan kaplıdır. Maksimum dış çapı $0,23 \text{ mm}$ ve izole ucu $0,13 \text{ mm} \times 0,07 \text{ mm}$ 'lik bir kesite sahiptir. Ultra ince bir yapıda olan bu ısılıçift oldukça kırılğandır ancak çok hızlı yanıt vermektedir (4 ms). İkinci tip ısılıçiftler ise T-Tip Metronik marka ticari ısılıçiftlerdir. Bu ısılıçift silikon yalıtımlı, Teflon / FEP kaplı bir Cu-CuNi telden üretilmiştir ve bu ısılıçiftin maksimum çapı $2,7 \text{ mm}$ 'dir. Şekil 2'den de görülebileceği gibi, ısılıçiftler TMM'nin merkezinden dışına doğru gömülmüşlerdir. Bu çalışmada, 6 adet ultra ince Physitemp (Fine Thermocouple – bundan sonra FTC olarak belirtilecektir) marka ısılıçift ve 4 adet Metronik (Thick Thermocouple – bundan sonra TTC olarak belirtilecektir) marka ısılıçift kullanılmıştır. TTC'ler TMM'nin merkezinden 3 mm 'lik aralıklarla dışarıya doğru ve FTC'ler de 3 mm 'lik aralıklarla bunlara dik olarak yerleştirilmiştir.



Şekil 2. Isılçiftlerin TMM içindeki yerleşme düzeni

Deneyde kullanılacak olan HIFU sistemi; Sonic Concepts (SC) markalı bir H-102 HIFU dönüştürücüsü, bir

fonksiyon üretici (Agilent 33250A Function Generator) ve bir de güç yükselticiden (EIN 3100L RF Power Amplifier) oluşmaktadır.

Son olarak çok kanallı sıcaklık ölçümleri için (LabVIEW programını kullanarak) PC tabanlı bir veri toplama ve izleme arabirimi geliştirilmiştir. Ölçüm sisteminin donanım bileşenleri, bir PCI veri toplama kartı (IOtech's Daqboard 2000), ısılıçift sinyalleri (Analog Giriş) için bir sinyal düzenleyici modülü (IOtech'in DBK83) ve Şekil 1'de de gösterildiği gibi bir kişisel bilgisayardan (PC) oluşmaktadır.

B. Doku Benzeri Malzemeler (TMM)

TMM, biyolojik yumuşak dokuları simule etme yeteneklerinden dolayı medikal ultrasonik uygulamalar ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir malzeme çeşididir. Doku benzeri malzemenin insan dokusuyla benzer akustik özellikler göstermesi beklenmektedir. Ses hızı (m/s), yoğunluk (kg/m³), zayıflatma katsayısı (dB/cm.MHz), akustik empedans (MRayl) gibi parametrelerin TMM'deki değeri ile insan dokusundaki değerinin birbirine yakın olması gerekmektedir. Bu çalışmada, "Agar TMM" ve "Phytigel TMM" olmak üzere iki değişik türde TMM kullanılmıştır.

Phytigel, glukuronik asit, ramnoz ve glikozdan oluşan bakteriyel bir substrattan üretilir. (27 – 31) °C arasına soğutulduğunda jel formuna geçer [5].

Bu çalışmada kullanılan Phytigel TMM; 60 mm (yükseklik) ve 80 mm (çap) boyutlarındaki bir silindir kap içerisinde, başlangıç suyunun ağırlığına göre % 0,5 Ca₂SO₄ ve başlangıç suyunun ağırlığına göre % 2 Phytigel ile çözelti oluşturularak hazırlanmıştır. Phytigel TMM'nin bazı temel parametreleri aşağıdaki gibidir;

- ✓ Ses hızı; 1.505 m/s
- ✓ Zayıflatma katsayısı; (0,12 ± 0,01) dB/cm.MHz
- ✓ Yoğunluk; 940 kg/m³

Agar ise agarozdan üretilmiş önemli bir polisakarittir. Oda sıcaklığında suda çözünmezken, kaynar suda çözünebilen Agar, (30 – 40) °C'lik bir sıcaklık aralığına soğutulduğunda jel formuna geçer [6].

Bu çalışmada kullanılan Agar bazlı TMM; 60 mm (yükseklik) ve 80 mm (çap) boyutlarındaki bir silindir kap içerisinde, 0,4 M ZnCl₂ ve ağırlıkça %2 Agar ile çözelti oluşturularak hazırlanmıştır. Agar bazlı TMM'nin bazı temel parametreleri aşağıdaki gibidir;

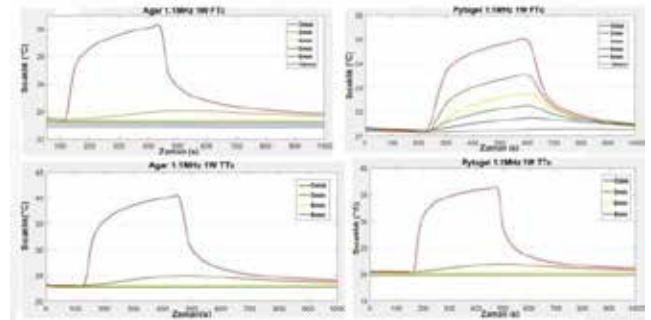
- ✓ Ses hızı; 1.600 m/s
- ✓ Zayıflatma katsayısı; 0,6 dB/cm.MHz
- ✓ Yoğunluk; 1.060 kg/m³.

III. SONUÇLAR

Bu çalışmada akustik parametreleri birbirinden farklı iki değişik TMM üzerinde HIFU dönüştürücüsünün uygulanması ile oluşan sıcaklık değişimleri iki farklı ısılıçift kullanılarak karakterize edilmiştir. Ölçümlere başlamadan önce, HIFU'nun odak noktası en yüksek sıcaklık değerinin PC tabanlı veri toplama sisteminde gözlemlendiği noktaya 3 eksen konumlandırma sisteminin hizalanmasıyla belirlenmiştir.

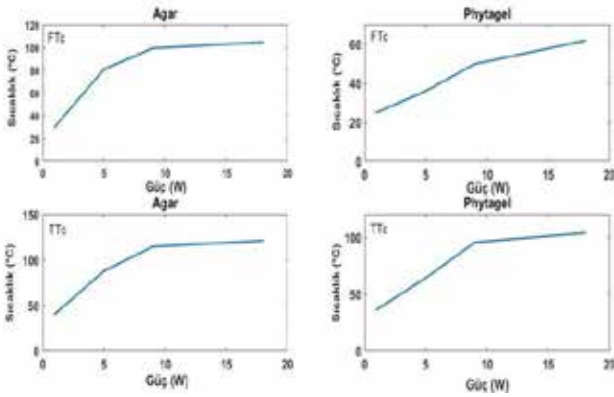
Çalışmanın ilk bölümünde, Agar bazlı TMM üzerine yerleştirilen ısılıçiftlerden ölçümler alınmıştır. Bu kapsamda öncelikle, odak noktası merkezdeki FTc'ye ayarlanarak farklı giriş güçleri için sıcaklık değerleri tüm FTc'ler üzerinden kayıt edilmiştir. Ardından odak noktası merkezdeki TTc'ye ayarlanmış ve farklı giriş güçleri için sıcaklık değerleri tüm TTc'ler üzerinden kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde ise aynı işlemler Phytigel bazlı TMM için tekrarlanmıştır.

Agar bazlı ve Phytigel bazlı TMM üzerinde HIFU uygulaması sonucunda oluşan en yüksek sıcaklık değerleri FTc ve TTc kullanılarak belirlenmiştir. Şekil 3'ten de net bir şekilde görülebileceği üzere FTc ve TTc kullanılarak elde edilen değerler birbirinden oldukça farklıdır. TTc kullanılarak ölçülen sıcaklık değerleri FTc kullanılarak ölçülen değerlerden daha yüksek çıkmaktadır. Bu problem viskoz ısıtma adı verilen bir etkiden kaynaklanmaktadır ve daha önceki çalışmalara konu olmuştur [7].



Şekil 3. Agar ve Phytigel bazlı TMM'ler içerisinde 1 Watt giriş gücünde TTc ve FTc'ler yardımıyla elde edilen sıcaklık dağılım grafikleri

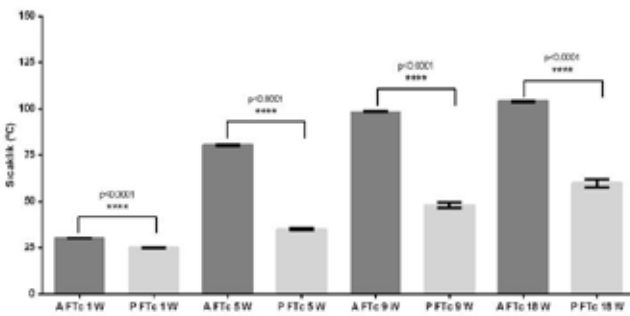
FTc ve TTc yardımıyla Agar bazlı ve Phytigel bazlı TMM üzerinde en yüksek sıcaklık değerleri farklı akustik güçler (1 W, 5 W, 9 W ve 18 W) için ölçülmüştür. Şekil 4'te her iki fantom için giriş güçlerine bağlı olarak elde edilen sıcaklık değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4. Farklı giriş güçleri uygulanarak elde edilen maksimum sıcaklık değerleri

Şekil 4'ten de görüleceği ve beklendiği üzere uygulanan giriş gücüyle orantılı olarak elde edilen sıcaklık değerleri yükselme göstermektedir.

Agar bazlı ve Phytigel bazlı TMM'lere farklı ultrasonik güç değerlerinde HIFU uygulanması sonucunda elde edilen ve FTc kullanılarak ölçülen maksimum sıcaklık değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için Graphpad Prism 6.0 istatistik programı kullanılarak Parametrik Unpaired T-testi uygulanmıştır. Her bir giriş gücü için Agar ve Phytigel bazlı fantomlarda ölçülen sıcaklık değerleri için $p < 0,0001$ olarak bulunmuştur. Bu değer bize Agar ve Phytigel bazlı fantomlarda ölçülen sıcaklıklar arasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.



Şekil 5. İnce ısıtıcılarla ile Agar ve Phytigel fantomlardan elde edilen sıcaklıkların istatistiksel analizi

IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada; akustik parametreleri birbirinden farklı, Agar ve Phytigel bazlı TMM üzerinde sıcaklık

karakterizasyonları iki farklı ölçüm aracı kullanılarak yapılmış böylelikle, sıcaklık profillerinin ilgili dokuların özelliklerine bağlı olup olmadığı araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, TTc ve FTc kullanılarak belirlenen sıcaklık değerlerinin birbirinden oldukça farklı olduğu gözlemlenmiştir. Kalın çaplı ısıtıcıların literatürdeki çalışmalarda da belirtildiği gibi ortamda viskoz ısıtma etkisinde kaldığı, bu nedenle bu ısıtıcılardan daha yüksek sıcaklık değerleri elde edildiği gözlemlenmiştir. FTc kullanılarak her iki TMM'de elde edilen sıcaklık değerleri birbirinden oldukça farklı değerler göstermektedir. Belirlenen bu farkın istatistiksel açıdan bir anlam taşıyıp taşımadığı, ölçüm sonuçlarına Parametrik Unpaired T-testi uygulanarak araştırılmış ve sonuç olarak akustik parametreleri farklı olan TMM'lerde elde edilen sıcaklık değerlerinin birbirinden çok farklı olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak HIFU karakterizasyonlarının tek bir TMM yerine, HIFU hangi dokuya uygulanacaksa o dokunun akustik parametrelerine sahip olan TMM'ler kullanılarak yapılmasının tedavinin etkisinin belirlenmesinde önemli bir etken olacağı yorumu yapılabilir.

KAYNAKÇA

- [1] Zhou, Y. F. (2011). High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. World journal of clinical oncology, 2(1), 8.
- [2] Taguchi, K., Takagi, R., Yasuda, J., Yoshizawa, S., & Umemura, S. I. (2016). Study on cavitation behavior during high-intensity focused ultrasound exposure by using optical and ultrasonic imaging. Japanese Journal of Applied Physics, 55(7S1), 07KF22.
- [3] Karaböce, B., Çetin, E., Durmuş, H. O., & Özdingiş, M. (2016, October). Investigation of the temperature effect of ultrasound used in cancer therapy. In Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), 2016 (pp. 1-4). IEEE.
- [4] <https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet> (Erişim tarihi: 27.11.2017)
- [5] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/phytagel/123457101052111?lang=en®ion=TR> (Erişim tarihi: 27.11.2017)
- [6] Nayar, V.T., et al., "Elastic and viscoelastic characterization of agar." J Mech Behav Biomed Mater, 2012. 7: p. 60-8.
- [7] Karaböce, B., Çetin, E., Durmuş, H. O., Özdingiş, M., Korkmaz, H., Altun, J., & Argun, S. (2017, May). Experimental investigations of viscous heating effect of thermocouples under focused ultrasound applications. In Medical Measurements and Applications (MeMeA), 2017 IEEE International Symposium on (pp. 88-93). IEEE.