



HIFU Uygulaması Sonucu Oluşan Lezyonların Belirlenmesi İçin Pratik Bir Yöntem: Yumurta Akı Fantomu

A Practical Method for Identifying Lesions Caused by HIFU Application: Egg White Phantom

Emel Çetin¹, Baki Karaböce¹, Hüseyin Okan Durmuş¹

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

Hayriye Korkmaz², Hakan Gürbüz², Selçuk Altınay²

²Marmara University, Technology Faculty, Electrical and
Electronics Engineering Department
Istanbul, Turkey
hkorkmaz@marmara.edu.tr, hakangurbuz.hg@hotmail.com,
selcukaltinay@outlook.com

Özetçe—HIFU tedavi yönteminin klinikte etkin bir şekilde kullanımının yaygınlaştırılması, dozimetrik çalışmaların etkin ve güvenli bir şekilde yapılmasına bağlıdır. Bu çalışmada, kolay üretilen, düşük maliyetli, şeffaf ve oluşan etkilerin HIFU uygulaması ile senkronize şekilde gerçek zamanlı gözlemlenebilen yumurta beyazı içeren poliakrilamid bazlı bir fantom oluşturulmuştur. Fantom üzerinde farklı gerilim değerleri ve farklı sürelerde HIFU uygulanmış ve oluşan lezyon bölgelerinin kesit alanları ve hacimleri görüntü işleme yöntemlerinden faydalanılarak MATLAB programında hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler — HIFU; fantom; akustik parametre; kanser; sıcaklık artışı; görüntü işleme.

Abstract— The widespread use of HIFU treatment method in the clinic depends on the effective and safe dosimetric studies. In this study, an easy-to-produce, cost-effective, transparent and egg-white polyacrylamide-based phantom is produced which can be observed in real time synchronized form with HIFU application. HIFU was applied on phantom at different voltage values and different times and the cross-sectional areas and volumes of the lesion regions were calculated in MATLAB program by using image processing methods.

Keywords — HIFU; phantom; acoustic parameters; cancer; temperature increase; image processing.

I. GİRİŞ

Kanser çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Yıllardır kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi konvansiyonel yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Ancak klinikte hâlihazırda kullanılan bu yöntemler kanserli dokuların yanı sıra sağlıklı dokulara da zarar vermekte, hastada psikolojik ve fiziksel travmalara yol

açmaktadır. Bu nedenle, bu yöntemlere alternatif yeni tedaviler her zaman araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason (HIFU) son yıllarda kanser araştırmacıları açısından oldukça gelecek vadeden gelişmeler göstermiş ve belirli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. HIFU teknolojisinde cerrahi bir operasyon gerekmemekte ve iyonize ışınlar kullanılmamaktadır. Bu teknolojide, tıpkı büyüteçten geçirilen ışık ışınlarının tek bir noktada toplanması gibi, dönüştürücüde oluşturulan ses dalgalarının akustik merceklerden geçirilerek tek bir noktada odaklanması sağlanmaktadır. Odak noktasında oluşan akustik enerji yoğunluğu, uygulanan giriş gücü ve ultrasonik dalganın ilerlediği ortamın özelliklerine bağlı olarak 1000 W/cm² ile 10000 W/cm² aralığında değişim göstermektedir [1, 2]. Odak noktasında meydana gelen enerji yoğunlaşmasından dolayı, bu noktada yüksek sıcaklıklara çok kısa süreler içinde ulaşabilmektedir [2]. Yapılan çalışmalar odak noktasından bir kaç mm uzaklaştığında sıcaklığın onlarca °C düştüğünü açık bir şekilde göstermektedir [3]. Yani, HIFU yalnızca odak noktasında bulunan dokularda ablasyona neden olurken, odak noktasının dışında kalan dokulara ise bir zarar vermemektedir. Bu özelliği nedeniyle HIFU, kanser tedavisi için alternatif yöntemler arayan bilim insanlarını cezpt etmekte ancak klinikte beklenen ilgiyi görememektedir. Bu ilgisizliğin altında yatan en büyük neden, konvansiyonel yöntemlerdeki gibi etkin bir doz tanımlamasının henüz yapılmamış olması ve odak noktası ile komşu bölgelerde oluşturduğu etkinin net bir şekilde belirlenmemiş olmasıdır. HIFU teknolojisinin klinikteki kullanımını yaygınlaştırmak ve hasta güvenliğini sağlamak ancak bu belirsizliklerin ortadan kaldırılması ile mümkün olabilecektir.



HIFU'nun dokuda oluşturduğu sıcaklık artışının belirlenmesi daha önceden yapılan birçok çalışmaya konu olmuş ve bu karakterizasyonlar etkin bir şekilde yapılmıştır [1, 4]. Bu çalışmaların çoğu, dokuyu taklit eden malzemeler içerisinde yerleştirilen sıcaklık okuyucu algılayıcılar ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, algılayıcılar doku içerisinde bir birlerine mümkün olduğunca yakın konumlandırılarak, odak noktasından belirli bir doğrultu boyunca uzaklaştıkça, sıcaklık değerlerinin nasıl değiştiği gösterilmiştir. Ancak sıcaklık algılayıcılarının birbirine yaklaştırılmasında ortaya çıkan fiziksel engeller odak noktasının çok yakınlarında neler olup bittiği konusunda net bir bilgiye ulaşmamızı engellemektedir.

Bazı çalışmalarda ise ex-vivo dokular üzerine HIFU uygulanmış ve dokular pişirilmiştir. Merkezden alınan kesitler ile pişen bölgenin kesit alanı hesaplanmış böylece HIFU'nun odak noktası ve odak noktasının yakınında etkilenen bölgeler belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak bu çalışmalarda dokunun yanan bölgesinin bir noktasından alınan kesit, diğer bir noktasından alınan kesitten farklı olduğu için HIFU'nun etki alanının görselleştirilmesinde bu yöntem yeterli olmamaktadır. Ayrıca ex-vivo dokular opak yapıda olduğundan HIFU'nun etki alanında oluşan koagülatif lezyonların üç boyutlu ve anlık olarak gözlemlenmesine olanak tanımamaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için şeffaf yapıda ve sıcaklık değişimlerine tersinmez bir şekilde hızlıca yanıt veren doku benzeri malzemelerin üretilmesi ve kullanılması gereklidir. Konu ile ilgili literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, HIFU etkisi ile oluşan koagülatif lezyonların anlık olarak gözlenmesi için içerisinde ısıya duyarlı bir protein olan Bovin Serum Albumin (BSA) eklenmiş poliakrilamid bazlı doku benzeri malzemelerinin kullanıldığı görülmektedir. Ancak BSA oldukça pahalı bir malzemedir ve bu özelliğinden dolayı HIFU'nun odak noktasındaki etki alanının belirlenmesi için yapılan çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılamamaktadır. Sıcaklık etkisi ile denatüre olan, ucuz ve kolay erişilebilir farklı proteinler kullanmak dozimetrik çalışmaların yapılmasını kolaylaştıracak ve yaygınlaştıracaktır.

Bu çalışmada sıcaklık etkisi ile denatüre olan proteinleri içeren yumurta beyazı kullanılarak oluşturulan poliakrilamid bazlı doku benzeri malzemeler üzerinde HIFU'nun etki alanı sonucunda ortaya çıkan termal lezyonlar üç boyutlu ve anlık olarak gözlemlenmiş ve oluşan lezyon bölgelerinin kesit alanları ve tüm hacimleri görüntü işleme tekniklerinden faydalanarak hesaplanmıştır.

II. MATERYAL VE YONTEM

A. Fantom Üretimi

Fantomlar, biyolojik yumuşak dokuları taklit etme yeteneklerinden dolayı medikal ultrasonik uygulamalar ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılan malzeme çeşididir. Dokuyu taklit etmesi için kullanılan fantomların insan dokusuyla benzer akustik özellikler göstermesi beklenmektedir. Ses hızı (m/s), yoğunluk (kg/m^3), zayıflatma katsayısı (dB/cm.MHz), akustik empedans (MRayl) gibi parametrelerin fantomdaki değeri ile insan

dokusundaki değerinin birbirine yakın olması beklenmektedir.

Çalışmamızda sıcaklığa duyarlı etkilerin anlık olarak gözlemlenebilmesi için yumurta beyazı ihtiva eden poliakrilamid bazlı bir fantom üretilmiştir. Yumurta akı kullanmamızın nedeni, içeriğinde bulunan albumin proteinlerinin sıcaklık etkisi ile kolayca ve tersinmez bir şekilde denatüre olması ve şeffaf fantomun içinde mat beyaz bir görüntü oluşturması, dolayısıyla HIFU'nun sıcaklık etkisinin anlık olarak gözlemlenebilmesine olanak tanınmasıdır. Ayrıca yumurta akı ile yapılan çalışmanın mevcut çalışmalarda kullanılan ve ticari olarak satılan saf proteinlerle çalışmaktan çok daha düşük maliyetli olması nedeniyle fantomun yeniden üretimi ile karakterizasyon çalışmalarında tekrar tekrar kullanılabilmesine olanak tanımaktadır.

Yumurta beyazı içeren poliakrilamid fantomun üretilmesinde Takegami ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki adımlar izlenmiştir[5].

Üretilen fantomun bileşenleri ve bileşim oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. 250 mL hacminde hazırlanan fantom formülü

Bileşen	Miktar	Oran (%)
ddH ₂ O	111,25 mL	44,5 (v/v)
Yumurta Beyazı	75 mL	30 (v/v)
Akrilamid (% 40 (w/v))	62 mL	24,8 (v/v)
APS (% 10)	1,25 mL	0,5 (v/v)
TEMED	0,5 mL	0,2 (v/v)

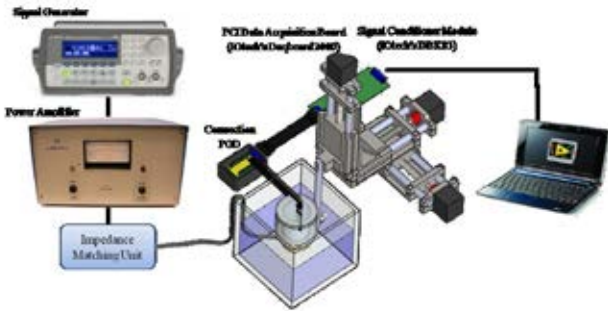
Ayrıca, üretilen fantomun akustik zayıflatma katsayısı ve fantomun içindeki sesin yayılma hızı da ölçülmüş, elde edilen değerler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Üretilen yumurta beyazı içeren poliakrilamid fantoma ait akustik özellikler

Ses Hızı (m/s)	1538,6 ± 7,3
Zayıflatma Katsayısı (dB/cm.MHz)	0,26 ± 0,01
Yoğunluk (kg/m^3)	990 ± 2,00
Akustik Empedans (MRayl)	1,523

B. Ölçüm Düzenliği

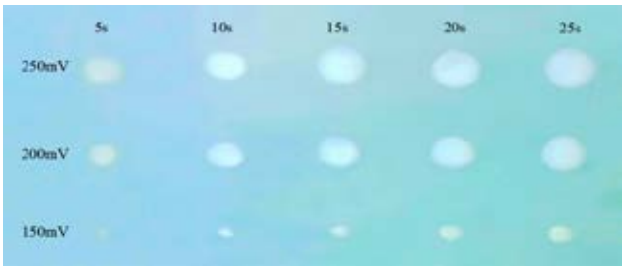
HIFU'nun odak noktasının tespit edilebilmesi için hassas bir kontrol sistemi gerekmektedir. Bu ihtiyacı karşılamak için üç eksenli bir konum kontrol sistemi tasarlanmıştır. Kontrol sisteminin yazılımı LabVIEW programı ile hazırlanmıştır. Bu sistem kabul edilen bir referans noktasına göre istenilen koordinata 50 μm hassasiyet ile hareket edebilmektedir. HIFU'nun odak noktasında oluşan termal lezyonların görüntülenmesi için kullanılan sistemin şematik bir görüntüsü Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1 HIFU ölçüm sistemi.

C. HIFU Lezyonlarının Oluşturulması

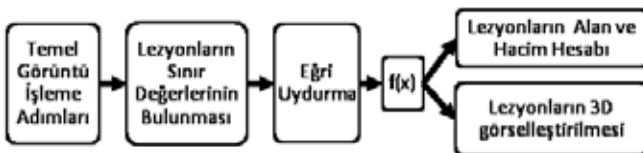
Üretilen fantom, Şekil 1’de görülen düzenek yardımıyla ölçme sisteminde sabit bir konuma yerleştirilmiştir. HIFU uygulaması sonucu oluşan termal lezyonların birbirleri ile uyumlu ve net bir şekilde görüntülenebilmesi için fantom, HIFU yüzeyine paralel olacak şekilde odak noktasına getirilmiştir. Giriş gerilimi 150 mV_{rms}, 200 mV_{rms} ve 250 mV_{rms} seçilmiş ve 5 s, 10 s, 15 s, 20 s ve 25 s gibi farklı süreler ile HIFU sürülerek; fantom üzerine uygulanmıştır. Uygulama sonucunda fantomda meydana gelen termal lezyonların üstten görünümü Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2 3,3 MHz HIFU uygulanmış fantomun üstten görünümü.

D. Görüntü İşleme

Görüntü işleme çalışmaları MATLAB programı yardımıyla Şekil 3’te verilen adımlar izlenerek gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3 Görüntü işleme yol haritası

Görüntülerin bilgisayara aktarılması, görüntülerin giderilmesi ve filtreleme işlemleri için 3840x2160 piksel çözünürlüğe sahip kameradan elde edilen fotoğraflar, eşik katsayıları hesaplanarak siyah-beyaza dönüştürülmüştür. Tespit edilen nesnelere kırılarak; ilgili bölgenin 0 veya 1 cinsinden piksel matrisi oluşturulmuştur. Pikselden mm’

ye dönüşüm yapabilmek için boyutu bilinen referans bir nesnenin faydalanılmıştır. Görüntü elde edilirken, referans nesne ile asıl nesnelerin kameraya eşit mesafede olmasına dikkat edilmiştir. Daha sonra elde edilen matris (hesaplamaların yapılacağı görüntülerin simetrik olduğu kabul edilerek) eşit iki parçaya bölünmüştür. 2B matrisin satırlarındaki “1” ler toplanarak tek boyutlu yeni bir dizi oluşturulmuştur. Bu yeni diziden görüntünün sınırlarına ait koordinat bilgileri ve ardından bu x, y ikililerine eğri uydurularak matematiksel bir fonksiyon elde edilmiştir.

Matematiksel denklemleri bilinen bir fonksiyonun hacim hesabı, Disk Metodu ile yapılabilmektedir. Sınır verilerine 5- terimli bir Gaussian modeli seçilerek eğri uydurma işlemi gerçekleştirilmiş ($R^2=0,9942$) ve elde edilen $f(x)$ fonksiyonu X düzleminde 360° derece süpürülerek, 3B bir görüntü oluşturulmuştur. Daha sonra, bu yöntemle elde edilen simetrik olduğu varsayılan görüntülerin hacmi, $V = \pi \int_a^b [f(x)]^2 dx$ formülüyle hesaplanmıştır. Bu formülde $f(x)$, eğri uydurma sonucu elde edilen fonksiyonu, a ve b indisleri ise nesnenin görüntüdeki sınırlarını ifade etmektedir.

Kullanılan yöntemin doğruluğunu test etmek amacıyla 20 mm çapında küre şeklinde bir referans nesne seçilmiştir. Kürenin çapı elle kumpas kullanılarak ölçülmüş ve hacmi 4148 mm^3 olarak hesaplanmıştır. Ardından yukarıda bahsedilen görüntü işleme adımları takip edilerek geliştirilen program yardımıyla nesnenin hacmi 4186 mm^3 olarak hesaplanmıştır. Bu yöntem kullanılarak yapılan hacim hesabında bağıl hata % 0,9 olarak elde edilmiştir.

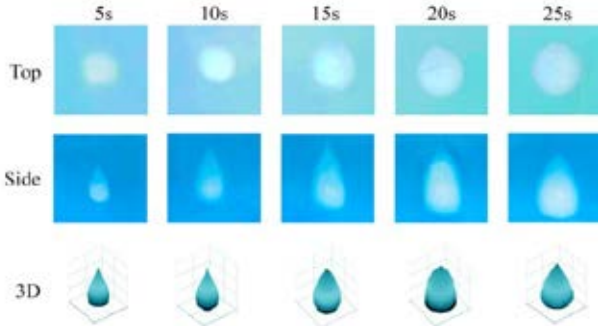
III. SONUÇLAR VE YORUM

Yanal kesit alanlarından elde edilen görüntülerin işlenmesi sonucunda, oluşan lezyonların kesit alanları hesaplanmış ve hesaplanan değerler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Farklı sürme gerilimleri altında HIFU etkisi ile oluşan termal lezyonların yanal kesit alan değerleri.

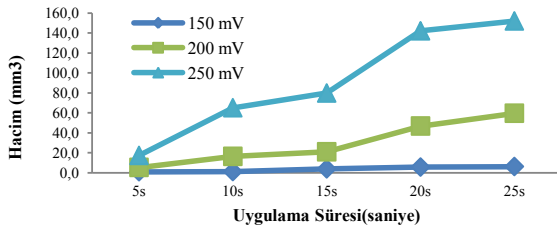
Uygulama Süresi (s)	Alan(mm ²)		
	150 mV	200 mV	250mV
5	1,5	4,9	9,7
10	2,0	9,2	19,0
15	3,4	15,1	32,6
20	3,8	16,9	34,3
25	5,6	20,9	42,6

Ardından, elde edilen yanal kesit alanları ve belirlenen sınır değerleri kullanılarak, termal lezyonların üç boyutlu modellenmesi yapılmış ve hacim değerleri hesaplanmıştır. HIFU uygulaması sonucu oluşan termal lezyonların gerçek fotoğrafları ve üç boyutlu olarak oluşturulan modellerin bir arada olduğu bir görsel Şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 4. HIFU etkisi ile oluşan termal lezyonlar ve bilgisayarlı görü teknikleri ile oluşturulmuş 3 boyutlu modeller.

Şekil 2, ve Şekil 4'ten de görüleceği üzere oluşan lezyonların büyüklüğü/hacmi, uygulama süresi ve giriş gerilimi ile doğru orantılıdır. HIFU etkisi ile oluşan termal lezyonların hacim değerlerinin giriş gerilimi ve uygulama süresine göre nasıl değiştiği Şekil 5'de verilen grafikten görülebilir.



Şekil 5 Farklı giriş gerilimleri ve farklı uygulama sürelerine göre oluşan lezyonların hesaplanan hacim değerleri.

Bununla birlikte, hesaplanan hacim değerleri Tablo 4'te özet halinde verilmiştir.

Tablo 4. HIFU etkisi ile oluşan termal lezyonların hesaplanan hacimleri.

Uygulama Süresi (s)	Hacim (mm ³)		
	150 mV _{rms}	200 mV _{rms}	250 mV _{rms}
5	0,9	5,2	17,3
10	1,1	16,3	65,0
15	3,8	20,9	79,8
20	5,6	46,7	142,1
25	6,1	59,5	152,0

IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada oldukça ucuza imal edilen yumurta beyazı içeren poliakrilamid bazlı bir fantom kullanılarak HIFU'nun odak noktasında oluşan termal lezyonların gerçek zamanlı olarak görüntülenmesine olanak sağlayan bir uygulama geliştirilmiştir. Geliştirilen fantomun ses hızı ve akustik yayılma gibi parametreleri belirlenmiştir. Üretilen fantom yardımıyla farklı giriş gerilimi değerleri ve uygulama sürelerine bağlı olarak oluşan termal lezyon bölgelerindeki değişimler gözlemlenebilmiştir. Oluşan lezyonların kesit

alanları ve hacimleri, bilgisayarlı görü tekniklerinden faydalanılarak hesaplanmıştır.

Literatür incelendiğinde HIFU'nun sıcaklık etkisini belirlemek için benzer çalışmaların olduğu görülmektedir [5-7]. Ancak bu çalışmaların çoğu BSA içeren ve maliyeti oldukça fazla olan fantomlar ile yapılmaktadır. Yumurta beyazı kullanılarak fantom üreten çalışmalar oldukça azdır ve bu çalışmalarda yalnızca lezyonların görüntülenebilmesi kritik bir parametredir. Bizim çalışmamız ise görüntü işleme adımlarını aktif bir şekilde kullanarak alan ve hacim hesaplamalarının yapılması açısından diğer çalışmalara göre daha kapsamlıdır. Özellikle, çalışmamızda HIFU uygulamasının neden olduğu lezyon hacminin matematiksel olarak hesaplanabilmesi, klinik çalışmalarda kullanılacak HIFU cihazlarının dozimetrik açıdan etkin değerlendirilmesinde büyük avantajlar sağlayabilir.

REFERANSLAR

- [1]. Karaböce, B., et al. *Investigation of Different TMMs in High Intensity Focused Ultrasound Applications.* in *MeMeA 2018 - 2018 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications, Proceedings.* 2018.
- [2]. Çetin, E., et al. *Biological Effects of HIFU on HT-29 Colon Cancer Cell Lines.* in *MeMeA 2018 - 2018 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications, Proceedings.* 2018.
- [3]. Karaböce, B., et al. *Experimental investigations of viscous heating effect of thermocouples under focused ultrasound applications.* in *2017 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA).* 2017.
- [4]. Karaböce, B., et al. *Investigation of temperature rise in tissue — Mimicking material induced by a HIFU transducer.* in *2016 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA).* 2016.
- [5]. Takegami, K., et al., *Polyacrylamide gel containing egg white as new model for irradiation experiments using focused ultrasound.* *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2004. **30**(10): p. 1419-1422.
- [6]. Lafon, C., et al., *Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry.* *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2005. **31**(10): p. 1383-1389.
- [7]. Choi, M.J., et al., *A tissue mimicking polyacrylamide hydrogel phantom for visualizing thermal lesions generated by high intensity focused ultrasound.* *Ultrasound Med Biol*, 2013. **39**(3): p. 439-48.