www.umas.duzce.edu.tr

3rd International Engineering Research Symposium
INERS'19

September 05-07, 2019, Düzce, Turkey

Analysis of Damage Caused by High Intensity Focused Ultrasound Waves on Ex Vivo Calf Liver by Image Processing Techniques

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason Dalgalarının Ex Vivo Dana Karaciğeri Üzerinde Oluşturduğu Tahribatın Görüntü İşleme Teknikleri İle Analizi

Kübra Kılıç[a], Serdar Solak[b], Baki Karaböce[c], Emine Doğru Bolat[d]

[a]Kocaeli Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli/Türkiye.
[b]Kocaeli Üniversietesi Enformatik Bölümü, Kocaeli/Türkiye
[c]TÜBİTAK UME, Medikal Metroloji Labaratuvarı, Kocaeli/Türkiye.
[d]Kocaeli Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Kocaeli/Türkiye.

[*]**Sorumlu Yazar:** kubrakilic@yahoo.com.tr

ABSTRACT

Today, cancerous tissues are an important problem that threatens human health. Many methods are used for the diagnosis and treatment of these tissues. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) technique is one of these methods. Commonly used treatment methods have many side effects. The use of HIFU in the treatment of cancer, non-invasive treatment, minimal environmental tissue damage, minimal side effects, radiation-free treatment, painless treatment, reproducibility, complete and effective results in one application, short-term hospitalization, low probability of complications it has many important advantages over the more common treatment methods.When performing HIFU treatment, it is important to calculate the extent of damage to surrounding tissues due to mechanical effect and increased heat. The amount and duration of ultrasound power must be accurately determined for safe application. In this study, 1.1 MHz frequency HIFU waves were applied experimentally on ex vivo calf liver in 80-135 W ultrasound power range and 10-30 sec application times. The images obtained from the experiments were analyzed in MATLAB using image processing techniques.

Keywords:*HIFU, Image Processing, Metrology*

ÖZET

Günümüzde kanserli dokular insan sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur. Bu dokuların tanı ve tedavisi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) tekniği de bu yöntemler arasındadır. Yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinin birçok yan etkisi bulunmaktadır. Kanser tedavisinde HIFU kullanımı, non-invaziv tedavi, minimal çevre doku hasarı, minimal yan etki, radyasyonsuz tedavi, ağrısız tedavi, tekrarlanabilirlik, tek uygulamada tam ve etkili sonuç, kısa süreli hastane yatışı, düşük komplikasyon ihtimali, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılabilirlik gibi diğer daha yaygın tedavi yöntemlerine göre birçok önemli avantaja sahiptir. HIFU tedavisi uygulanırken mekanik etki ve artan ısı nedeniyle çevre dokulara verilen hasarın boyutunu hesaplamak önemlidir. Güvenli bir uygulama için ultrason güç miktarı ve süresi doğru bir şekilde belirlenmelidir. Yapılan çalışmada, 1.1 MHz frekanslı HIFU dalgaları 80-135 W ultrason güç aralığında ve 10-30 sn uygulama sürelerinde ex vivo dana karaciğeri üzerine uygulanarak deneysel olarak gerçeklenmiştir. Deneylerden elde edilen görüntüler, görüntü işleme teknikleri kullanılarak MATLAB programında analiz edilmiştir.

Keywords:*Görüntü İşleme, HIFU, Metroloji*

I. GİRİŞ

Kanser tanı ve tedavisinde etkili, doğru ve minimum hasta zararı önemlidir. Günümüzde kemoterapi, cerrahi yöntemler, radyasyon tedavisi, immuno terapi, radyofrekans ablasyonu gibi yöntemler tedavi amaçlı kullanılmakta olup yüksek yoğunluklu odaklı ultrason (HIFU) tedavisi de bu yöntemler arasında yerini almaya başlamaktadır. Yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleri, radyasyona bağlı etkiler, tedavi olunan bölgede ağrıya bağlı rahatsızlık, yüksek ateş, enfeksiyon, nefes darlığı gibi çok bilinen yan etkilere yol açmaktadır. Kanser tedavisinde HIFU kullanımı, non-invaziv tedavi, minimal çevre doku hasarı, minimal yan etki, radyasyonsuz tedavi, ağrısız tedavi, tekrarlanabilirlik, tek uygulamada tam ve etkili sonuç, kısa süreli hastane yatışı, düşük komplikasyon ihtimali, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılabilirlik gibi diğer daha yaygın tedavi yöntemlerine göre birçok önemli avantaja sahiptir[1].

HIFU dönüştürücüler iç bükey problar olup çıkış noktasından 50-65 mm uzaklıkta 2 x 2 x 15 mm boyutlu bir alanda etkili olan odaklama prensibine sahiptir[2,3]. Odak noktasında birleşen ultrason dalgaları birkaç saniye içerisinde 85°C ve üzeri sıcaklık değerlerine ulaşır. HIFU dönüştürücüleri uygulama alanına göre 0.5–3 MHz frekans aralığında kullanılmakta ve 500 W'a kadar güç üretebilmektedirler. İnsan vücudunun 36 °C sıcaklık değerinde olduğu bilinmektedir. 50-60 °C sıcaklık değerlerinde hücre yapısı bozulmakta daha yüksek sıcaklık değerlerinde ise hücre ölmektedir. Lezyonlu dokuya HIFU uygulandığında termal ve mekanik etkiler ile hücre ölümü gerçekleştirilerek tedavi yapılmaktadır [4,5]. Günümüzde HIFU, tiroid, prostat, meme, pankreas ve karaciğer gibi organlardaki lokal hastalıkları tedavi etmek için çeşitli çalışmalar ve klinik uygulamalar sürdürülmektedir[6-9]. 2011 yılında yapılan bir çalışmada, HIFU kaynaklı doku hasarının pasif akustik incelenmesi için çalışmalar yapılmıştır. 1.067 MHz HIFU kullanarak öküz karaciğerinde uygulamalar yapılmıştır. Lezyonun varlığı ve boyutu, hasarlı doku enine ve eksenel odak düzlemlerinde dilimlenerek tespit edilmiştir. Ex vivo öküz karaciğerinde başarılı HIFU lezyonlarının oluştuğu görülmüştür[10]. Illing ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, HIFU tedavisinin prostat kanseri üzerinde uygulanması için standart belirleme çalışmaları yapılmıştır[11]. 2013 yılında yapılan çalışmada, HIFU uygulaması sonucunda oluşan lezyonların karşılaştırılması üzerine bir çalışma yapılmıştır [12]. Vlaisavljevich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, farklı dokular üzerine uygulanan odaklanmış ultrason dalgalarının farklı sonuçlar ortaya çıkardığı görülmüştür. Kalp, böbrek, tiroid gibi dokularda yumuşak yapılarından dolayı HIFU'nun ısıl etkileri ile doku kaybı oluştuğu gözlemlenmiştir. Mesane, aort gibi dokular kısmen etkilenmiş, kemik, kıkırdak gibi dokular da hiç etkilenmemiştir [13]. Karaböce ve arkadaşları tarafından HIFU çalışmaları yapılmıştır. HIFU tekniğinin termal etkilerini gözlemleme, HIFU probu ile ilgili metrolojik çalışmalar bulunmaktadır [14,15]. Organların yoğunlukları ve yapıları farklılık gösterdiği için ultrason dalgalarının dokulardan geçişi ve soğrulma miktarı da farklılık göstermektedir. Bu durum göz önünde bulundurularak HIFU uygulanan organlarda odak noktasındaki sıcaklık değerleri farklılık gösterir. Farklı sıcaklık etkilerine bakarak HIFU uygulanan organda tahribat boyutu da farklılık gösterecektir. Ayrıca, odak noktasında tahribata uğrayan dokunun çevre dokuları da yüksek enerjili ultrason dalgalarından az da olsa etkilenmektedir. Güvenli ve etkili bir tedavi için odaklanmış ultrason dalgalarının karaciğer üzerinde oluşturduğu termal hasarın boyut hesaplamaları doğru bir şekilde yapılmalıdır[16]. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar bir araya getirilerek belirli bir standardın oluşumunu sağlamak ve karaciğer dokularına doğru dozu uygulamak amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada, HIFU dalgalarının karaciğer dokusu üzerinde uygulamasının farklı güç ve zaman değerlerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen lezyonlu dokuların görüntü işleme yöntemleri kullanılarak alan hesaplamaları yapılmıştır.

II. MATERYAL VE METOT

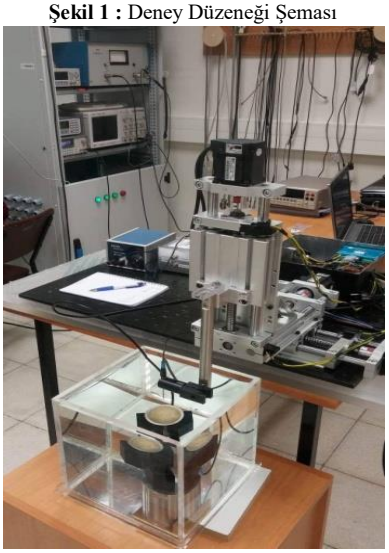
HIFU'nun ex vivo dana karaciğeri üzerindeki termal etkilerini gözlemlemek için 1.1 MHz frekanslı HIFU dönüştürücüsü (Sonic Concepts H-102) kullanılmaktadır. HIFU Dönüştürücüsü, sinyal jeneratörü (Agilent 33250A Function Generator) ve güç amplifikatörü (EIN 3100L RF Power Amplifier) ile bağlantısı gerçekleştirilmektedir. Çalışma 20x20x30 cm boyutlarında bir su tankı içerisinde gerçekleştirilmiştir. 4x5x13 cm ebatlarında dana karaciğeri parçaları kesilip aynı ebatlarda bir kaba yerleştirilmiştir.

A. HIFU Uygulaması

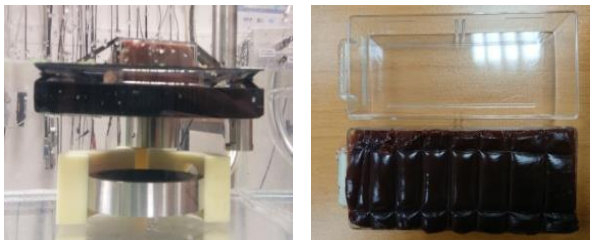
Dönüştürücü su tankının tabanına yerleştirilip tank odak noktası hizasında su ile doldurulmaktadır. Dana karaciğeri 3 eksende hareket eden bir kol yardımı ile dönüştürücü yüzeyinden 5.2 mm uzaklığa konumlandırılmaktadır. HIFU dönüştürücüsüne gerekli elektriksek gücü sağlamak için RF Güç Amplifikatör ve sinyal jeneratörü ile bağlantıları gerçekleştirilmektedir. Deney düzeneği şeması Şekil 1'de, deney düzeneğinin fotoğrafı ise Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 1 : Deney Düzeneği Şeması



Şekil 2: Deney Düzeneği



(a) (b)

Şekil 3: (a) Prob - Doku Konumu
(b) HIFU Uygulamasına Hazırlanmış Doku Parçası

Şekil 3a'da su tankı içerisinde konumlandırılan HIFU probu ve dana karaciğeri görülmektedir. Şekil 3b'de ise HIFU uygulaması için hazırlanmış doku parçası görülmektedir.

Deney düzeneği tamamlandıktan sonra hedef karaciğer parçası z ekseninde sabit tutulmaktadır. Deneysel çalışmada, sırasıyla 135-115-90-80 W ultrasonik güç değerleri 30 saniye süresince x ekseni boyunca Şekil 4-a ve b'de görüldüğü gibi uygulanmaktadır. Daha sonra doku y ekseninde hareket ettirilerek uygulama bölgeleri arasına mesafe konulmaktadır. Aynı işlem 20 ve 10 sn sürelerinde tekrarlanmaktadır.



(a) (b)

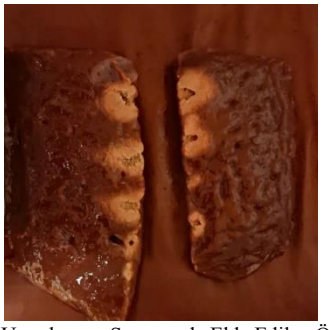
Şekil 4: (a) HIFU Uygulanmış Dokunun Yüzey Görünümü
(b) HIFU uygulaması sonrası ortadan eşit olarak kesilen karaciğer dokusu

HIFU uygulaması öncesi karaciğer yüzeyi Şekil 3b ve uygulama sonrası Şekil 4a ve 4b'de görülmektedir. HIFU uygulaması sonrası karaciğer dokusu uygulama yapılan bölge boyunca ortadan eşit olarak kesilmektedir (Şekil 4b). Doku hasarı olan bölgelerin alan hesaplamalarının yapılabilmesi için 14 cm mesafeden 13MP kamera ile fotoğrafları çekilmektedir.

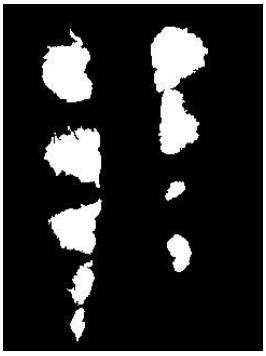
B. Görüntü İşleme

Elde edilen fotoğraflar görüntü işleme teknikleri ile MATLAB programı kullanılarak analiz edilmektedir**.** Fotoğraflar MATLAB programına yüklendikten sonra sırasıyla grileştirme, eşik değeri ile binary (1 ve 0) boyuta dönüştürme işlemleri uygulanmaktadır. Uygulanan işlem sonrası siyah ve beyaz renklerde görüntü oluşmaktadır. Oluşan görüntüde boşlukları doldurma ve gürültüleri giderme işlemleri uygulanmaktadır. Uygulanan işlem sonrası ortaya çıkan hasarlı bölgelerin alanları hesaplanmaktadır. Hesaplamak için daha önceden alanı belirli olan bir parça referans olarak kullanılmaktadır. Şekil 5'te kamera ile elde edilen görüntü bulunmaktadır. Şekil

6'da görüntü işleme teknikleri sonrasında elde edilen görüntü bulunmaktadır.



Şekil 5: HIFU Uygulaması Sonrasında Elde Edilen Örnek Görüntü



Şekil 6: MATLAB Uygulamasında Filtrelenmiş ve Siyah-Beyaz Renge Dönüştürülmüş Görüntü

III. SONUÇLAR

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonun farklı zaman ve uygulanan giriş sinyali değerlerinde ex vivo dana karaciğeri üzerinde oluşturduğu tahribat incelenmiştir. Zaman ve ultrasonik güç etkileri Tablo 1'de görüldüğü gibi orantılı olarak artmaktadır.

Tablo 1: HIFU Giriş Sinyali ve Uygulama Süreleri ile Ortaya Çıkan Alanlar(mm^2)

Giriş Sinyali (W) / Süre (sn)	135	115	90	80
30	64	60	46	32
20	59	50	37	26
10	51	48	29	18

IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonun doku üzerinde oluşturduğu hasar görüntülenmekte ve hesaplanmaktadır. Çalışma bir kamera yardımıyla görüntülenmektedir. Kanserli bölgenin boyutu belirlendikten sonra sağlıklı çevre hücrelere en az zararı vermek için uygulanacak süre ve güç miktarı dikkate alınmalıdır. Invaziv HIFU uygulaması ve ultrasonik görüntüleme kullanılarak doku hasarı daha gerçekçi bir şekilde incelenebilir. Uygulama oda sıcaklığında yapılmaktadır. Gerçeğe daha yakın sonuçlar elde etmek için ex vivo dana karaciğer dokusu ve tank içerisindeki su 36°C de sabitlenebilir ve sonuçlar bu çalışma ile elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılabilir.

V. ÇIKARIM

Bu çalışmada, HIFU ile ex-vivo dana karaciğeri üzerinde farklı güç ve sürelerde oluşturduğu tahribatın görüntü işleme teknikleri kullanılarak alan hesabı yapılmıştır. HIFU ile çeşitli güç ve sürelerde deneysel olarak ex vivo dana karaciğeri yakılmış ve elde edilen görüntüler üzerinden alan hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacı kanserli bölgelerin diğer yöntemlere göre daha avantajlı olan HIFU ile en az sağlıklı doku hasarıyla tedavi edilmesidir. Tedavi planlamasında 50 mm^2 büyüklüğündeki kanserli dokunun boyutu dikkate alınarak 115 W'lık ultrasonik gücün 20 sn uygulanması uygundur. Aynı boyuttaki kanserli dokuya 80 W ultrason dalgası 30 sn boyunca uygulanabilir. 135 W ultrason dalgası 30 sn uygulamak sağlıklı çevre dokulara zarar verecektir, 115 W ultrason dalgası uygulamak 50 mm^2 kanserli doku için yeterli olmayacak ve tekrarlanması gerekecektir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında bize laboratuar imkanlarının kullanılması olanağını verdikleri için TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü Medikal Metroloji Laboratuarı çalışanlarına teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

[1]. Brace, C.L., Hinshaw, J.L., Lubner, M.G. " Thermal Ablation for the Treatment of Abdominal Tumors Journal of Visualized Experiments, 49, 2596, 2011.

[2]. M. Marinova, M. Rauch, H. H. Schild, and H. M. Strunk, "Novel Non-invasive Treatment With High-intensity Focused Ultrasound (HIFU)," Ultraschall Med, vol. 37, 46-55, Feb 2016.

[3]. Y. Furusawa, M. A. Hassan, Q. L. Zhao, R. Ogawa, Y. Tabuchi, and T. Kondo, "Effects of therapeutic

ultrasound on the nucleus and genomic DNA," Ultrason Sonochem, vol. 21, 2061-8, Nov 2014.

[4]. Koçak, A. Yüksek genlikli odaklı ultrason uygulamaları için sürüş elektroniği dizini geliştirilmesi. MS thesis. TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü ,2013.

[5]. Matylevitch, N. P., Schuschereba, S. T., Mata, J. R., Gilligan, G. R., Lawlor, D. F., Goodwin, C. W., & Bowman. Apoptosis and accidental cell death in cultured human keratinocytes after thermal injury. The American journal of pathology, 153(2), 567-577, 1998.

[6]. Jang H.J, Lee J.Y., Lee D.H., Kim W.H.,Hwang W.H.. "Current and Future Clinical Applications of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Pancreatic Cancer, Gut And Liver, 4, 57-61, 2010.

[7]. Warmuth M., JohanssonT., Mad P. "Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer, - European urology, 58(6), 803-815, 2010.

[8]. Esnault O., Franc B., Ménégaux F., Rouxel A., Kerviler E.D., BourrierP., LacosteF., Chapelon J.Y., Leenhardt L. "High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Thyroid Nodules: First Human Feasibility Study", Thyroid, 21(9): 965-973, 2011.

[9]. Wijlemans J.W., Bartels L.W, Deckers R, Ries M., Mali W.P.Th.M., Moonen C.T.W., Bosch M.A.A.J. "Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU) ablation of liver tumours ", Cancer İmaging, 12(2): 387 394, 2012.

[10]. Nandlall S.D., Jackson E., Coussios C.C. Real-Time Passive Acoustic Monitoring of HIFU-Induced Tissue Damage, Ultrasound in Medicine & Biology, 37(6), 922-934, 2011.

[11]. Illing R.O., Leslie T.A., Kennedy J.E., Calleary J.G., Ogden C.W., Emberton M. "Visually directed high-intensity focused ultrasound for organ-confined prostate cancer: a proposed standard for the conduct of therapy, BJUI International, 98(6), 1187-1192, 2006.

[12]. Fan T., Liu Z., Zhang D., Tang M. "Comparative Study of Lesions Created by High-Intensity Focused Ultrasound Using Sequential Discrete and Continuous Scanning Strategies", IEEE Transactıons on Biomedical Engineering, 60(3), 763-769,2013.

[13]. Vlaisavljevich, E., Kim, Y., Owens, G., Roberts, W., Cain, C., Xu, Z." "Effects of tissue mechanical properties onsusceptibility to histotripsy-induced tissue damage", Phys. Med. Biol. 59, 253– 270, 2014.

[14]. Karaböce, Baki, and Hüseyin Okan Durmuş. "Investigation of thermal effect in vitro liver and lung induced by a HIFU transducer." 2015 Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO). IEEE, 2015.

[15]. Karaböce, Baki, et al. "Investigation of the temperature effect of ultrasound used in cancer therapy." 2016 Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO). IEEE, 2016.

[16]. Jensen C.R., Ritchie R.W., Gyöngy M., Collin J.R.T., Leslie T., Coussios C.C."Spatiotemporal Monitoring of High-Intensity Focused Ultrasound Therapy with Passive Acoustic Mapping", RSNA Radiology, 262,1, 2012.