

Normal Karaciğer Dokuları ile Kanserli Karaciğer Dokularının Sinyal İşlemcili Bir Donanımla Sınıflandırılması

Ömer Ragıp Özkan¹, Etkin Elver²

¹ Boğaziçi Üniversitesi Biyo-medikal Mühendisliği Enstitüsü, Bebek, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Elektronik Mühendisliği Bölümü, Avcılar, İstanbul
ozkanome@boun.edu.tr

Özetçe

Normal karaciğer dokuları ile kanserli karaciğer dokuları, elektriksel özdirenç özellikleri açısından farklılık göstermektedir. Bu çalışmada elektriksel özdirenç farklılıkları sinyal işlemcili elektronik bir donanımla kontrol edilerek, kanserli dokular ile normal dokular ayrıştırılmıştır. Ayrıca istenirse bu özdirenç değerleri dokuların sonlu elemanlar yöntemiyle modellenmesi için kullanılabilir[3,4]. Böylece, kanserli hücrelerin radyo frekansındaki (RF) enerji soğurma miktarı belirlenerek, tedavi yöntemine ve uygulanacak RF enerji miktarına karar verilir.

1. GİRİŞ

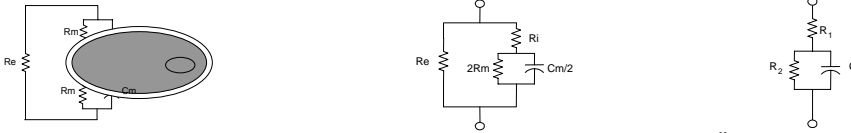
Kanserli dokular ile normal dokular arasında elektriksel iletkenlik özellikleri açısından çeşitli farklılıklar vardır [3,4]. Her sağlıklı doku hücresi, hücre zarıyla çevrilidir. Hücre içi ve hücre dışı sıvılar hücre zarıyla ayrılır. Düşük frekanslarda, sağlıklı hücre zarı yüksek direnç gösterdiği için akım hücre dışı sıvılar üzerinden akar [7]. Yüksek frekanslarda ise hücre zarının kapasite etkisi kısa devre olacağından akım hücre içerisinden kolaylıkla geçer. Böylece sağlıklı doku hücrelerinde düşük frekanslarda yüksek elektriksel özdirenç değerleri, yüksek frekanslarda ise düşük elektriksel özdirenç değerleri gözlemlenir.

Tümörlü dokularda ise doku ölümü ve hücre zarı bozunumu nedeniyle hem düşük frekanslarda hem de yüksek frekanslarda düşük elektriksel özdirenç değerleri elde edilmiştir. Bu durum sağlıklı doku hücreleri ile kanserli doku hücreleri arasında yapılan karşılaştırmada düşük frekanslarda ayırıcı özellik olarak kullanılabilir [7]. Yüksek frekanslarda ise sağlıklı doku hücreleri ile kanserli doku hücrelerinin elektriksel özdirenç değerleri arasında çok az fark görülür.

Bu çalışmada dokunun elektriksel özdirenç ölçümlerinin gerçekleştirilmesi için sinyal işlemcili elektronik bir donanım hazırlanmıştır. Sinyal işlemci tarafından kumanda edilen sayısal-örneksel dönüştürücü, gerilim kontrollü osilatör ve osilatörün çıkışına bağlı bir kuvvetlendirici, doku hücresine farklı frekanslarda elektrik enerjisi uygulanmasında kullanılır. Doku üzerindeki gerilim işlemsel kuvvetlendiricilerle kuvvetlendirilerek, zarf sezici devre ve örneksel-sayısal dönüştürücüler aracılığıyla sayısal sinyal işlemciye iletilir. Doku üzerinden akan akım değeri, yine işlemsel kuvvetlendiricilerle hazırlanan akım kontrollü gerilim kaynağıyla gerilim değerlerine dönüştürülür. Doku üzerinden akan akıma karşılık gelen gerilim değerleri de zarf sezici devre ve örneksel-sayısal dönüştürücülerle sinyal işlemciye iletilir. Sinyal işlemci üzerinde dokunun elektriksel direncinin frekanslara göre değişim eğrisi hesaplanır. Eğrideki direnç değerleri, kullanılan sondaların ölçüm sabitleri aracılığıyla özdirenç değerlerine dönüştürülür. Bu değerlere göre dokunun kanserli olup olmadığına karar verilir.

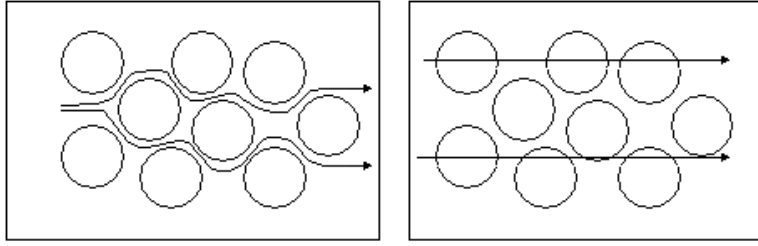
2. DOKULARIN ELEKTRİKSEL ÖZELLİKLERİ

Dokular hücreler ve hücre dışı sıvılardan meydana gelir. Hücreler de, hücre organelleri ve hücre içi sıvılardan oluşur. Hücre içi ve hücre dışı sıvıları birbirinden ayıran hücre zarı oldukça ince (6 nanometre) ve yüksek elektriksel dirençli bir katmandır. Bu katmanın elektriksel modeli, bir dirençle (R_m) paralel bağlı kapasite (C_m) olarak ele alınabilir. Hücre içi ve hücre dışı sıvılar ayrı dirençler olarak (sırasıyla R_i ve R_e) modellenebilir. Böylece doku dört elemanlı elektriksel modelle açıklanmış olur. Daha sonra bu model üç elemanlı elektriksel modele indirgenir. Bu modeller Şekil 1’de gösterilmiştir [11].



Şekil 1. a) Dokunun elektriksel modeli b) Dört elemanlı elektriksel model c) Üç elemanlı elektriksel model

Hücrelerin yüksek frekanslarda düşük elektriksel direnç ve düşük frekanslarda yüksek elektriksel direnç göstermesinin nedeni hücre zarının kapasite özelliği taşımasıdır. Şekil 2’ de bu özellik gösterilmiştir [11].

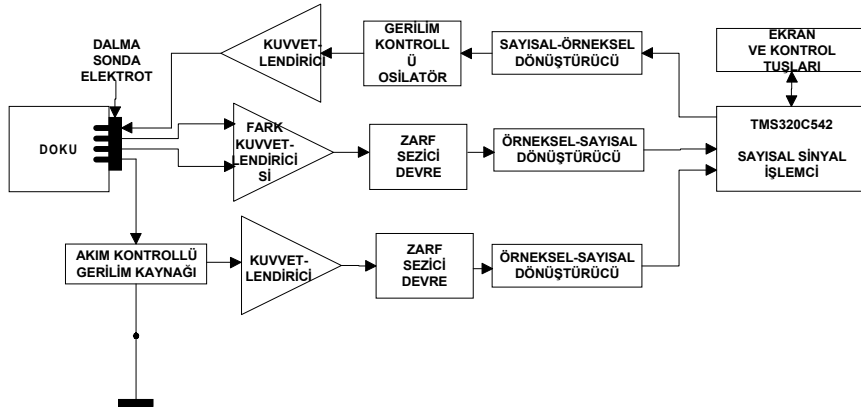


Şekil 2. a) Düşük frekanslarda dokudan akım iletimi b) Yüksek frekanslarda dokudan akım iletimi

Kanserli dokularda, hücre içi oksijen yetmezliği, glikoz ve diğer besinlerin yeterli alınamaması, ayrıca hücre içerisinde toksik metabolik artıkların birikmesi sonucu hücre zarı yıkılır ve hücre ölümleri gerçekleşir. Dokular işlevlerini yitirirler. Bu durum elektriksel modelin değişmesine neden olur. Artık hücre zarı ortadan kalktığı için kapasite etkisi gözlemlenemez. Böylece, kanserli hücreler hem yüksek frekansta hem de düşük frekansta düşük elektriksel direnç göstererek sağlıklı hücrelerden ayrılırlar [2].

3. HAZIRLANAN ELEKTRONİK DONANIM

Doğru elektriksel öz direnç değerlerini elde etmek için, yukarıda söz edilen ölçümler bir çok kez tekrarlanarak ortalamaları alınmalıdır. Ölçümlerin düzenli ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesi ve sınıflandırmanın sayısal olarak yapılması için sayısal sinyal işlemci tarafından kontrol edilen bir ölçüm sistemi geliştirilmiştir. Sayısal sinyal işlemciye bir sayısal-örneksel dönüştürücü bağlıdır. Sayısal-örneksel dönüştürücü, çıkışına eklenen gerilim kontrollü osilatörün (GKO) frekansının ayarlanmasında kullanılır. Bu sayede sinyal işlemci tarafından 1 Hz’den 1 MHz’e kadar olan frekans aralığında logaritmik artan frekans adımlarına sahip sinüs işaretleri üretilir[12]. GKO çıkışındaki bu işaret kuvvetlendirilir ve dokuya gerilim uygulanması amacıyla kullanılır. Doku üzerindeki gerilim değerleri fark kuvvetlendiricisi kullanılarak kuvvetlendirilir. Dokudan alınan bu gerilim değerleri, zarf sezici devre (ZSD) ile algılanır ve örneksel-sayısal dönüştürücü aracılığıyla sinyal işlemciye gönderilir. Ayrıca doku üzerinden akan akım, işlemsel kuvvetlendiricilerle gerçekleştirilen akım kontrollü gerilim kaynağı aracılığı ile gerilim değerlerine dönüştürülür. Bu gerilim değerleri ayrı bir ZSD ile algılanıp, bir diğer örneksel-sayısal dönüştürücü ile sayısal sinyal işlemciye iletilir. Sistemin blok diyagramı Şekil 3’de görülmektedir.



Şekil 3. Geliştirilen elektronik donanımın blok diyagramı

Sayısal sinyal işlemci (SSİ) olarak Texas Instruments (TI) firmasının TMS320C542 işlemcisi seçilmiştir. Bu işlemci 40 MIPS işlem gücü ile sistemde söz konusu olan hesaplamaların gerçekleştirilmesi için yeterlidir [8]. Aynı zamanda 'C542 işlemcisi az çevre elemanı gerektirmesi ve kılıf yapısının kolay uygulanabilmesi açısından tercih edilmiştir. Örneksel-sayısal dönüştürücü ve sayısal-örneksele dönüştürücülerin her ikisini içinde bulunduran kodlayıcı-kod çözücü elemanı TLC320AC010'den iki tane kullanılır. Kodlayıcı-kod çözücü elemanı TI SSİ'lerde bulunan tamponlu seri arabirim kullanılarak art arda bağlanabilirler[9].

Kuvvetlendiricileri gerçekleştirmek için Ortak Durum Bastırma Oranı (CMRR) 75 dB olan, TI firmasının TLC2272 işlemsel kuvvetlendiricileri kullanılmıştır.

Dokuların elektriksel özelliklerini en az hata ile elde etmek için hipodermik dalma sonda elektrotlar kullanılmıştır. Düzenekte iki terminalli elektrotlar yerine fark kuvvetlendirme prensibi kullanan dört terminalli gümüş elektrotlar kullanılarak elektriksel kutup farkı oluşması engellenmiş ve hata payı azaltılmıştır. Her bir gümüş elektrot 0.381 mm çapa sahiptir. Terminal aralıkları 1.5 mm olacak şekilde tasarlanmış ve doku içerisinde kalan derinlikleri 4 mm olarak seçilmiştir [10].

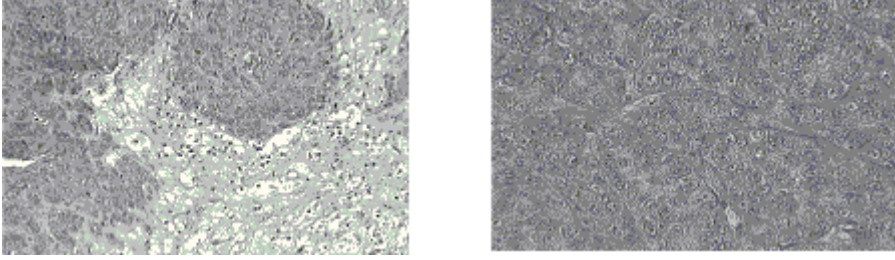
Dokudan alınan verilere dayanarak önce elektriksel direnç değerleri elde edilir. Bulunan elektriksel direnç değerleri doku niteliği açısından ayırt edici özellik olan doku elektriksel öz direncinin hesaplanmasında kullanılır. Özdirenç ρ değerini bulabilmek için, dalma sonda elektrotun uygulama yüzey alanı A 'nın ölçümdeki iletkenlik uzaklığı d 'ye oranının duyarlı bir şekilde hesaplanmış olması gereklidir. Söz konusu duyarlı hesaplamaların dalma sonda elektrotların tasarım ölçüleri kullanılarak yapılması yeterli değildir. Bu nedenle iletkenlik uzaklığı ayarlı, yüzey alanları belli sığırına elektrot düzeneği kullanılır. Referans olarak, düzenek % 0.9 tuz eriğiyle doldurularak bu sıvının elektriksel öz direnci hesaplanır. Daha sonra bir kaba aynı eriyik doldurularak dalma sonda elektrot aracılığıyla elektriksel direnci ölçülür. Dalma sonda elektrot ile ölçülen elektriksel direnç değeri, daha önce elde edilen elektriksel öz direnç değerine bölünerek dalma sonda elektrotun d/A oranı hesaplanır [6,10].

$$R = \rho \frac{d}{A}$$

R elektriksel direnç, ρ elektriksel öz direnç, d iletkenlik uzaklığı, A uygulama yüzey alanıdır. Bulunan d/A oranı bir sabit olarak düzenekteki SSİ'nin yazılımındaki hesaplamalarda kullanılır. Böylece dokular için elektriksel öz direnç değerleri, ölçülen elektriksel direnç değerlerinden elde edilebilmektedir.

4. ÖLÇÜM ÇALIŞMALARI ve ELDE EDİLEN VERİLER

Bu çalışmada histolojik nitelikleri açısından insan kolon kanseriyle benzerlik gösteren K12/TRb kolon kanser hücreleri, kobay sıçanların karaciğerlerine nakledilmiştir. Nakledilen tümör hücreleri düzenli olarak kontrol edilerek 4-6 hafta sonunda 1-2 cm büyüklüğüne ulaştığı gözlemlenmiştir. 18 sıçan üstünde 24 tümör dokusu oluşturulup 6-9 hafta sonunda sıçanlar açılarak kanserli karaciğer dokuları üzerinde elektriksel özdirenç ölçümleri gerçekleştirilmiştir [1,2,5]. Ayrıca ölçümler esnasında sayısal kamera aracılığıyla kanserli ve sağlıklı karaciğer dokularının görüntüleri elde edilmiştir. Kanserli ve sağlıklı karaciğer dokuların arasındaki fiziksel farklılık Şekil 4' de gösterilmektedir.



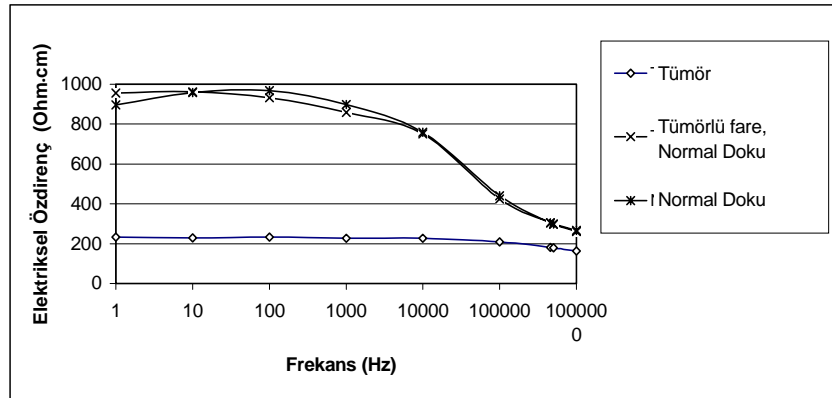
Şekil 4. a) Sağlıklı ve tümörlü karaciğer dokuları b) Tipik karaciğer tümör dokusu

Sağlıklı ve kanserli sıçanların, sağlıklı karaciğer dokularıyla ayrı ayrı ölçümler yapılmıştır. Ayrıca kanserli karaciğer hücrelerinde de ölçümler yapılmıştır. Geliştirilen elektronik donanım ile yapılan bu ölçümler sonucunda, kanserli ve sağlıklı dokuların sınıflandırılması başarılmıştır. Sınıflandırma kriteri olarak elektriksel özdirenç değerlerinin frekansa bağlı değişimi göz önünde bulundurulmuştur. Şekil 5'te deneysel olarak elde edilen değerler görülmektedir.

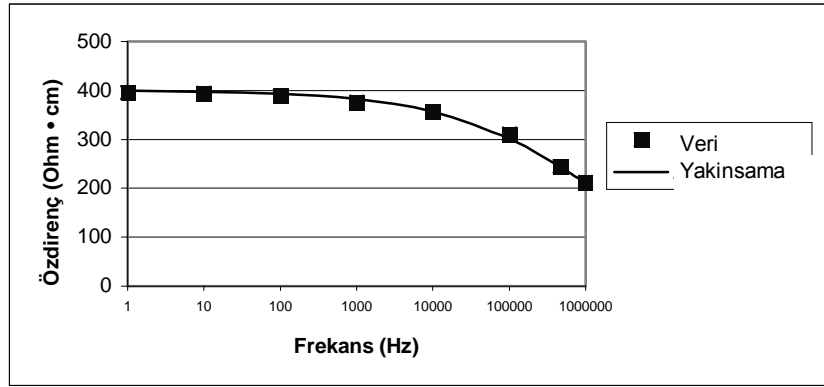
Yapılan ölçüm sonuçlarına dayanarak, sağlıklı karaciğer dokularının, elektriksel özdirençlerinin, frekansa bağlı değişimleri, aşağıdaki yakınsama denklemi ile ifade edilebilir.

$$R = \frac{A}{1 + e^{B+C[6-LOG(Frekans)]}}$$

Yakınsama denkleminde, A düşük frekanslarda dokunun elektriksel özdirenci, $\Theta = A / (1 + e^B)$ yüksek frekanslarda dokunun elektriksel özdirenci, C düşme kontrol oranı olarak kullanılmıştır. Bu parametreler, ölçümler sonucunda $A = 397$, $\Theta = 211$, $C = -1.01$ değerlerine sabitlenmiştir. Parametreler tümör hacminin, tümör yaşının, dokulardaki hücre ölümü yüzdesinin ve dokulardaki liflenme yüzdesinin belirlenmesinde kullanılabilir. Şekil 6'da hesaplanan parametre değerleri için yakınsama eğrisi görülmektedir.



Şekil 5. Özdirenç değerlerinin frekansa bağımlı olarak değişim eğrisi



Şekil 6. Dokulardaki elektriksel öz direncin frekansla değişiminin yakınsama eğrisi

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada elektriksel öz direnç değerlerinin frekansa bağlı değişimleriyle sağlıklı ve kanserli dokuların sınıflandırılabilceği gösterilmiştir. Sınıflandırma işlemi için sayısal sinyal işlemciler kullanılarak elektriksel ölçümler hızlı ve duyarlı biçimde gerçekleştirilebilmiştir. Ölçülen değerler düşük frekanslarda tümörlü ve normal karaciğer dokuları arasında iletkenlik açısından farklılıklar oluştuğunu göstermiştir. Yüksek frekanslarda ise elektriksel öz direnç değerleri birbirine yakın değerlerde bulunmuştur. Düşük frekanslardaki bu farklılığın kanserli dokularda hücre zarının bozunuma uğramasının bir sonucu olduğu ortaya çıkmıştır.

Kaynakça

- [1] Blod, B., Wendel, P., Jonsson M. ve Lindstorm, K. "An electrical Impedance index to distinguish between normal and cancerous tissues" Journal of Medical Engineering & Technology, Volume 23, page (57-62), 1999
- [2] Cruse, L. "Cancer", 2nd ed., New York: Adams, 1979
- [3] Haemmerich, D., Ozkan, O.R., Tsai, J.Z., Staellin, T., Tungjitkusolmun, S., Mahvi D., ve Webster, J.G. "Electrical Resistivity of K12/TRb Tumors versus normal liver tissue" Abstract accepted for World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, IEEE EMBS, Chicago, USA, July 2000.
- [4] Haemmerich, D., Ozkan, O.R., Tsai, J.Z., Staellin, S., Tungjitkusolmun, S., ve J. G. Webster, "In vivo and postmortem liver resistivity", Medical & Biological Engineering & Computing, Newcastle, UK, January 2002.
- [5] Meyer, D.J., Yancey, S.B. ve Revel, J.P. "Intercellular Communication in Normal and Regenerating Rat Liver: A Quantitative Analysis". J. Cell Biol., Vol. 91, p. 505-523, 1981.
- [6] Neuman, M.R., "Biopotential electrodes," in Medical instrumentation: application and design, 3rd ed., J. G. Webster, Ed., New York: John Wiley & Sons, 1998.
- [7] Rush, S., Abildskov, J.S. ve McFee, R. "Resistivity of body tissues at low frequencies". Circ. Res., vol. 12, p. 40-50, 1963.
- [8] Texas Instruments, "TMS320C54x DSP CPU and Peripherals", Texas Instruments, 1997
- [9] Texas Instruments, "TLC320AC01C Single-Supply Analog Interface Circuit Data Manual", Texas Instruments, 1996
- [10] Tsai, J.Z., Cao, H., Tungjitkusolmun, S., Woo, J.Z., Vorperian, V.R. ve Webster J.G., "Dependence of apparent resistance of four-electrode probes on insertion depth". IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 47, p.41-48, 2000.
- [11] Webster, J.G. "Electrical Impedance Tomography" New York : Adam Hilger Biomedical Series, 1990
- [12] Zheng, C., Shao, S., Webster, J.G. "Impedance of Skeletal Muscle from 1 Hz to 1 MHz". IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 31, no. 6, pp. 477-480, 1984.