

## TIPTA BİYOİSİ UYGULAMASI

*Murat TUNÇ  
Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fak.*

*Ünal ÇAMDALI  
Türkiye Kalkınma Bankası*

*Sermet ÇIKRIKÇI  
İ.T.Ü., Makina Fakültesi*

### GİRİŞ

Kanser, ölüme neden olan hastalıklar arasında en üst sıralarda bulunmaktadır. Kanser tedavilerinde amaç normal dokulara fazla zarar vermeden mümkün olduğu kadar habis hücreleri yok etmektir. Bunun için günümüzde cerrahi müdahale, radyasyon terapisi ve ilaçla tedavi gibi çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Ancak her bir yöntemin bazı dezavantajları da mevcuttur [1].

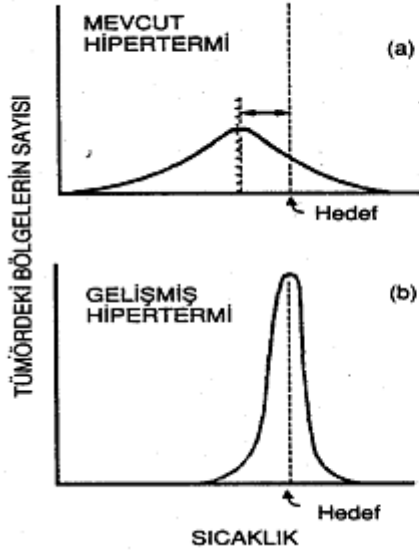
Isı terapisi uygulamaları eski çağlara kadar uzanmaktadır. Eski İsrail, Mısır, Kuzey ve Tropikal Afrika, Java, Eski Amerika'da ve Roma İmparatorluğu'nda sıcak su banyosunun faydaları yüzyıllar önce keşfedilmişti. Eski Romalılar sıcak banyosunu sistemli bir şekilde üç aşamada yaparlardı. Birinci aşama buharlı ve sıcak havada terleme, ikinci aşama sıcak banyo ve son aşama da soğuk banyo şeklinde gerçekleştirilirdi. Kaldı ki günümüzde saunayı sık kullanan toplumlarda deri, göğüs ve tesdis kanserlerine daha nadiren rastlanılmaktadır [2].

Elektromanyetik alanlar kullanılarak terapötik amaçlarla kanserli dokuların ısıtılmasına dayanan tedavi yöntemi hipertermi olarak tanımlanmaktadır. İnsanlar için 37 °C'nin üzerindeki vücut sıcaklığı aşırı sıcaklık olarak tanımlanırken; bu tedavi yönteminde terapötik amaçlarla 41 °C'nin üzerine çıkmak gerekmektedir. Bu yöntemde doku sıcaklığı, elektromanyetik veya mikrodalga enerji üretimi, metabolik enerji üretimi, ısı enerji depolanması, doku ısı iletimi ve kan dolaşımı yoluyla ısının dissipasyonu ile kontrol edilir [3].

Ancak, hipertermi tedavileri sırasında tedavinin başarısını etkileyen en önemli sınırlamalardan biri tümör içerisindeki sıcaklık dağılımının üniform bir şekilde kritik bir seviyenin üzerine (genellikle 42 °C) çıkarılmasındaki başarısızlıktır. Gelişmiş hipertermi tedavisi sırasındaki tümör içi sıcaklık davranışı Şekil 1'de [4] verilmiştir.

Bu bakımdan kanser tedavisinde hipertermi tekniklerinin uygulanmasında elektromanyetik radyasyonla ısıtılmış homojen olmayan bir dağılıma sahip dokunun içerisindeki sıcaklık dağılımlarının hesaplanması için modelleme çok önemlidir [5].

Bununla birlikte hiperterminin terapötik bir yöntem olarak gelişmesinde, ısıtılan biyolojik vücudun ilgili bölümündeki sıcaklıkların kontrol edilmesi ve sayısal analizlerin yapılması da çok önemlidir. Tüm sıcaklık alanlarının bilinmesi, lokal ve bölgesel hipertermi için önemli bir gereksinimdir. Özellikle minimum tümör sıcaklığının bilinmesi arzu edilir. Zira yöntemin başarısı bu sıcaklık değeri ile korele edilir. Aynı zamanda normal dokuların hasar göreceği maksimum sıcaklık değerinin bilinmesi de önemlidir.



- (a) Tümör içi sıcaklıklardaki fazla değişimler sıcak ve soğuk noktaların oluşumuna neden olur. Sıcak noktaların neden olduğu komplikasyonları azaltmak için ortalama sıcaklığın hedeflenen sıcaklıktan az olması için toplam enerji sınırlandırılmıştır.
- (b) Gelişmiş hipertermide tümör içi sıcaklıklarının standart sapması azaltılmış ve ortalama sıcaklık hedeflenen sıcaklığa getirilmiştir.

Şekil 1. Mevcut ve Gelişmiş Hipertermi Histogramları [4]

Pennes'in [6] biyofiziksel geçiş denklemi, ısı doku modellerinin matematiksel temellerinde oldukça geniş bir kullanıma sahiptir. Söz konusu denklemin pek çok sınırlamaya sahip olduğu bilinmesine rağmen; özellikle kan perfüzyonu içeren terimin lokal hipertermi sırasında dokulardaki sıcaklıkların tahmin edilmesinde iyi sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır. Bu modelden başka pek çok doku modelleri de daha gerçekçi fiziksel koşulları esas alarak geliştirilmiştir. Ancak bu modeller için kan damarlarının yapısı hakkında detaylı bilgiye gereksinim vardır. Ayrıca vasküler geometri hakkında da yeterli bilgi henüz mevcut olmadığından, bu modellerin geçerliliği tartışmaya açıktır. Burada en önemli sıkıntı simülasyonlarda kullanılacak uygun verilerin olmayışıdır. Zira fizyolojik parametre değerlerinde pek çok zıtlıklar mevcuttur.

## HİPERTERMİ TEDAVİSİNİN UYGULAMALARI

İnsan vücudu veya herhangi bir biyolojik sistem elektromanyetik (EM) bir dalgaya maruz kaldığında, elektromanyetik alan vücut içerisinde indüklenir ve elektromanyetik dalga vücut tarafından dağıtılır [7].

Elektromanyetik radyasyona maruz kalan insanlar için vücudun termofizyolojik cevabı kesin değildir. Bu durum deneysel olarak belirlenemediğinden, EM dalganın uygulanmasından sonra vücudun ısı cevabını tahmin etmek için teorik modeller geliştirilmiştir. Sıcaklık dağılımları güç depolama modellerine göre hesaplanabilir. Çünkü güç depolama modelleriyle sıcaklık dağılımları arasında bire-bir ilişki mevcuttur [8]. Bununla beraber insan termo-regülasyon sistemi çok karmaşık olduğundan bu hesaplamalar oldukça karmaşıktır.

Zira sıcak kanlı canlılardaki termo-regülatör sistem, vücut sıcaklıklarını ve metabolizmayı hayati sınırlarda tutacak şekilde ısı yükündeki iç ve dış değişimleri dengelemektedir [9].

Mikrodalga veya radyo frekans ışınımına maruz kalan organ ya da organ sistemlerinin yapısal değişiklikler açısından oldukça hassas oldukları söylenebilir. Mikrodalga veya radyo frekans ışınması, normal fizyolojik tahammül sınırında kalan ve ölçülebilir biyolojik etkilere yol açabilir. Bu sınırlarda kalan ölçülebilir biyolojik etkiler terapotik maksatlar için bazı fizyolojik proseslerin etkinliğini artırabilir [10].

İnsan vücudu bir alana maruz bırakıldığında buna bağlı olarak oluşan ısı üretimi vücut içerisinde homojen olarak dağılmaz. Homojen olmayan ve genellikle tahmin edilemeyen enerji absorpsiyonunun dağılımı bazı biyolojik etkilerle sonuçlanacak sıcaklık artışına neden olabilir. Normal bir nesnede sıcaklık artışları değişik EM depolanmalarına bağlı olarak ortalama seviyelerde kalırlar ve düzenlenirler [10,11,12].

Hipertermi tedavisinde genellikle uygun ısıl doz seçiminde iki farklı yaklaşım mevcuttur. Bunlardan birincisinde tümör komşu normal dokulara fazla zarar vermeden 50 °C ve üzerindeki sıcaklıklara kadar ısıtılır. Diğerinde ise tümör 41-45 °C arasında ısıtılır. Burada tümör sıcaklığından ziyade değişken ısı göz önünde bulundurulur [4].

Tüm vücut hipertermisinde hedef sıcaklık genellikle 41.8 °C olarak anılır. Bu sıcaklık normal sağlıklı dokulara zarar vermez. Ancak habis dokularda yeterli hasarın oluşması için uzun tedavi periyotları gerekmektedir. Bu tedavide en önemli sınırlama hastanın kardiyovasküler durumudur.

### **Temel Isı Kaybı Mekanizmaları**

Pasif termoregülatif mekanizmaları ısı radyasyonu, iletimi, taşınımı ve buharlaşmayla oluşan soğutmadır. Vücut ile ortam arasındaki ısı taşınımının verimliliği çevre koşullarının bir fonksiyonudur [10].

Vücut iç dolaşım sıvılarının (kan gibi) iç bölgelerden dış bölgelere doğru gerçekleştirdikleri ısı geçişini aktif termoregülatif mekanizmalar düzenler. Yani termoregülatif sistem sıcaklık artışını algılar ve fazla ısının eliminasyonu için vasodilasyon oluşturur [13]. Terleme de ısı geçişi mekanizmalarından biridir. Isı kaybının yaklaşık olarak %90'ı deri yüzeyinden kaybolur. Vücudun ısıya maruz kaldığı anlarda, termoregülatör sistem vücutta olan ısı geçişini minimize edecek şekilde cevap verir. Doku sıcaklıkları optimal kimyasal reaksiyonların meydana gelmesi için biyolojik olarak güvenli seviyelerde tutulur. Termoregülatif sistem bu seviyeleri deriye olan taşınım ve iletim oranlarını değiştirerek ayarlar. Dolayısıyla bazal sıcaklık dağılımı dokudan iletilen ısı, kanla yüzeğe taşınan ısı ve yüzeğe ısı geçişi ile şekillendirilir [14].

### **Sıcaklık Dağılımlarını Etkileyen Faktörler**

Sıcaklık dağılımlarını fiziksel ve biyolojik faktörler etkiler. Absorbe edilmiş güç dağılımı ve dokunun ısıl değerleri sıcaklık dağılımında önemli rol oynamaktadırlar. Kanser tedavisi için lokal hipertermi tedavisi sırasında dokuda şekillenen sıcaklık dağılımları enerji üretimi, metabolizma ve güç kaynağından lokal ısı üretim oranları ile iletim ve kan akışının neden olduğu taşınım ile oluşan ısı kayıpları arasındaki enerji dengesi yazılarak belirlenir. Hipertermi tedavisinde en önemli enerji kaybı kan akışıyla olmaktadır [15].

Bir damar boyunca sıcaklık gradyanları kanın damar içerisindeki akış hızı ve bu damara transfer edilen ısıyla belirlenir [16].

### **İNSANIN ISIL SİSTEMİNİN MODELLENMESİ**

İnsanlarda vücut sıcaklığının oldukça küçük bir tolerans dahilinde ( $36.9 \pm 0.5$  °C) tutulması için sürekli olarak kontrol edilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Bu durum ısı homeostasisi olarak tanımlanır. Sıcaklığın bu sınırlar içerisinde tutulmasındaki esas neden vücut fonksiyonlarının bağımlı olduğu pek çok biyokimyasal ve hücresel işlemlerin verimliliği ve doğru olarak gerçekleşmesinin ancak bu dar sıcaklık aralığında mümkün olmasıdır.

Yaşayan bir vücut metabolik reaksiyonlarla ısı üretir. Üretilen bu ısı ya depolanır veya deri yüzeyine doğru kemikler, dokular, yağ ve deri vasıtasıyla iletimle ve kan dolaşımı

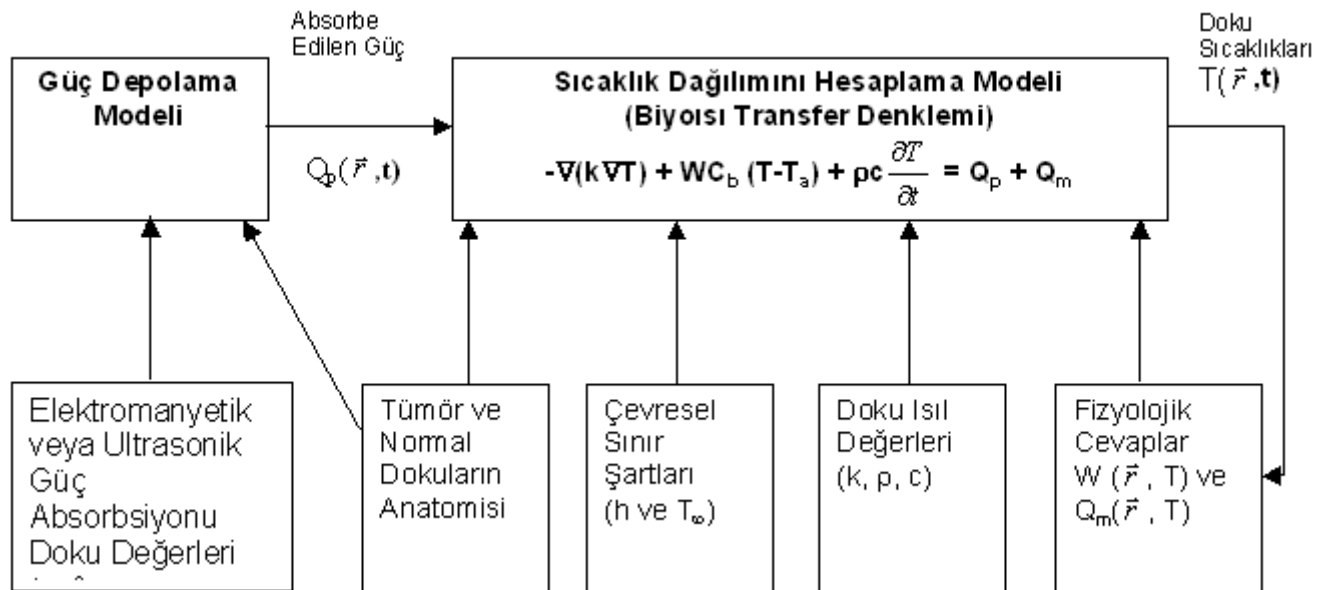
vasıtasıyla da taşınım ile transfer edilir. Isı transferi ayrıca geniş atardamarlar, geniş toplardamarlar ve doku arasındaki sıcaklık farklılıklarından da meydana gelir. Deri yüzeyinden ısı geçişi 4 değişik şekilde gerçekleşir. Bunlar taşınım, radyasyon, buharlaşma ve iletimdir. Solunum sistemi de transferin küçük bir kısmını gerçekleştirir. Metabolik reaksiyonlar sonucunda üretilen ısı, deri yüzeyinden çevreye transfer edilen ısı tarafından dengelenmezse vücut sıcaklığı artar veya azalır [17].

Deri yüzeyine olan ısı geçişi kemikler, dokular, yağ ve deriye olan iletim yoluyla ve kan dolaşımını içeren ısı taşınımı yoluyla gerçekleşir. Büyük sıcaklık gradyanları mevcut olduğunda ısı transferi geniş atardamarlar ve toplardamarlarla dokular arasında da meydana gelebilir. Taşınım ile olan ısı transferi vücut içerisindeki sıcaklık farklarını efektif olarak minimize ettiği için, bu taşınım mekanizmasının vücudun ısı yapısında çok önemli bir etkisi vardır [18].

Isı, vücut yüzeyinden %45'i radyasyonla, %40' ı taşınım ile ve %7'si de iletimle aktarılır. Terlemenin ısı kaybındaki etkisi yok denecek kadar azdır [12].

Hipertermi tedavileri sırasında doku sıcaklık dağılımlarının matematiksel olarak tahmininde izlenen genel prosedür Şekil 2'de verilmiştir.

Şekil 2. Matematiksel Olarak Simüle Edilmiş Hipertermi Tedavilerinde İzlenen Aşamalar İle İlgili Blok Diyagramı [4].



e: geçirgenlik; d: iletkenlik; aat: atenuasyon; aab: absorptivite; Q<sub>p</sub>: güç depolanması; k: ısı iletim katsayısı; W: kan perfüzyonu; C<sub>b</sub>: kanın spesifik ısısı; T<sub>a</sub>: atardamar kan sıcaklığı; r: doku yoğunluğu; c: dokunun spesifik ısısı; Q<sub>m</sub>: metabolik ısı üretimi; h: ısı taşınım katsayısı; T<sub>∞</sub>: çevre sıcaklığı.

Bugüne kadar yayımlanan ve tavsiye edilen insan vücudunun ısı sistemini açıklamaya çalışan modellerin bazıları yapılan deneylere dayandırılarak; bazıları da termodinamik yasalarını ve transport proseslerini temel alarak oluşturulmuşlardır. Bu alanda ilk olarak çalışanlardan birisi de Pennes'tir [6]. Pennes, insan kolunun dirsekten parmak uçlarına kadar olan kısmıyla ilgili bir model geliştirmiştir. Bu alanda yapılan ilk çalışmalardan bir diğeri de Pennes modelinin bir modifikasyonu olan ve Wissler [16] tarafından geliştirilen modeldir.

Machle ve Hatch ilk defa iç sıcaklığı rektal sıcaklık ve kabuk sıcaklığı olarak da ortalama deri sıcaklığını kullanarak yeni bir kavram geliştirmişlerdir. Yani vücudun ısı muhtevasının değişme oranını rektal ve ortalama deri sıcaklık artımlarının fonksiyonu olarak göz önünde bulundurup ilk defa diferansiyel forma sahip bir model geliştirmişlerdir. Kısmi deri ıslaklığı bu modelde dikkate alınmıştır. Kerslake ve Waddell de toplam deri ıslaklığını hesaba katarak Machle ve Hatch'in modelini modifiye etmişlerdir [4].

Wissler, Pennes ve Wyndham ve Atkins tarafından geliştirilen modelleri modifiye etmiş ve vücudun her elemanı ile vücudun merkezi (kalp ve akciğer) arasında ayrı bir ısı transferi denklemi oluşturmuştur.

Fizyolojik ısı regülasyon mekanizması ilk olarak Crosbie ve diğerleri tarafından hesaplara dahil edilmiştir. Crosbie ve diğerleri dokunun ısı iletkenliği, metabolik ısı üretim hızı ve buharlaşmayla kaybolan ısının hızını ortalama vücut sıcaklığının fonksiyonu olarak tanımlamıştır. Stolwijk ve Hardy tüm bu değerlerin değişimi için, beyin sıcaklığı, kas sıcaklığı ve deri sıcaklığını içeren bir fonksiyon tanımlamıştır [17].

### **Pennes'in Varsayımları**

1948 yılında Pennes tarafından çıkarılan biyoısı transferi denklemi perfüzyonlu biyolojik dokudaki ısı transferi etkilerinin sayısal olarak tanımlanmasında standart bir araç haline gelmiştir. Bu formülasyonda kan perfüzyonunun ısı etkisi, birim doku hacmi için perfüzyon hızı ve doku ve atardamar kan sıcaklığı arasındaki farkla orantılı olan bir ısı kaynağı (pozitif veya negatif) olarak modellenmektedir.

İnsan dokusundaki ısı transferi önemli ölçüde perfüzyona uğramış doku içerisindeki kan miktarına ve kan sıcaklığına bağlıdır. Biyoısı denklemi, kanın kılcal yataklara vücudun merkez sıcaklığında temin edildiği ve bölgeyi (toplardamarlarda) çevre dokularla tamamen dengeye ulaşmış bir sıcaklıkta terk ettiği varsayımlarına dayanır. Ayrıca tüm efektif ısı transferinin kılcal damarlarda meydana geldiği ve prekapiler veya postkapiler ısı kaybı veya kazancının olmadığı da kabul edilir [19].

Bu koşullar altında ısıtılan hacimdeki kılcal kan perfüzyonunun net etkisi negatif ısı kaynağı gibi davranmasıdır. Bununla birlikte atardamarlara ait kan, ısıtmaya maruz kaldığında bu kan ısıtılan hacimden geçtiği için kılcal yataklara sağlanan kan vücudun merkez sıcaklığında değildir, fakat gerçekte toplardamar aracılığıyla döndürülen kandan daha sıcaktır. Bu gibi durumlarda kılcal kan perfüzyonu, ısıtılan bölgedeki bazı yerlerde pozitif ısı kaynağı etkisi gösterir [20].

Isıtılan kanın kılcal damarları terk ettiği anda bu kan geniş toplardamarlarda toplanır ve ısıtılan alandan uzaklaştırılır [21].

### **Pennes'e İtirazlar**

Normal insan dokusu, dallanmış bir yapı ile birbirine zıt olan atardamarlar ve toplardamarlara ait kan akışlarına sahip olduğundan; Pennesin varsayımları tartışmaya açıktır.

Wulff'a göre biyoısı transfer denklemi lokal ve global kontrol sistemlerini birleştirir [22]. Eğer soğutma işlevinin kan sirkülasyonuyla gerçekleştiği kabul edilirse, damarların dokular içerisindeki dağılımları üç boyutlu bir fonksiyon olduğundan soğutma fonksiyonunun da üç boyutlu olması gerekir. Ayrıca, doku sıcaklıkları belirli bir kritik noktaya ulaştıklarında soğutma fonksiyonunun değişmesi gerekmektedir [23].

### **Pennes'in Uygulanabilirliği**

Biyosis transfer denkleminin daha detaylı formülasyonlarının yapılmasına rağmen kan akışıyla ilgilenmenin geleneksel yolu Pennes tarafından formüle edildiği gibi kan akışı ısı transferini negatif ısı kaynağı formunda matematiksel olarak ifade etmektir [24]. Bu formülasyonlara itirazlar olsa da hipertermi tedavilerinin modellenmesinde vasküler geometri hakkında yeterli mevcut bilgi bulunmadığından, genellikle negatif ısı kaynağı modeline dayandırılan analizler kullanılmaktadır [6].

## BİYOISI DENKLEMİ VE ÇÖZÜM METODU

Bir dokudaki sıcaklık dağılımları Pennes tarafından geliştirilmiş ısı transfer denkleminin genel formu kullanılarak, (1) eşitliği şeklinde ortaya konur.

$$-\nabla(k\nabla T) + WC_b (T-T_a) + \rho c \frac{\partial T}{\partial t} = Q_p + Q_m \quad (1)$$

Bu denklemde atardamar kan sıcaklığı  $T_a$ 'nın bilinmesi gerekmektedir. Fizyolojik cevapların sıcaklığa bağlı olduğu durumlarda yani  $W = W(P, T)$  ve  $W_m = Q_m = (P, T)$  ilişkisi biliniyorsa, denklem bu ilişkiler kullanılarak çözülmektedir.

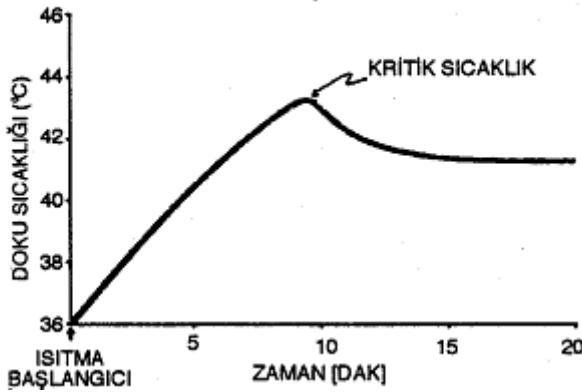
Doku ısı transferi problemlerinde en önemli noktalardan biri, katı bir cisimle biyolojik doku arasındaki temel farklılığı oluşturan kan damarlarının varlığıdır. Geleneksel biyosis transferi teorisine göre, kan damarlarının etkisi diferansiyel denkleme kanın kütleli akış hızının kanın özgül ısısı ve lokal sıcaklık ile merkez sıcaklık farkının çarpımıyla göz önünde bulundurulmuş negatif ısı kaynağı teriminin ilavesiyle ortaya konmuştur [14].

Kan akışıyla sıcaklığın ilişkisi ve sıcaklığın enerji depolanması üzerindeki etkileri nedeniyle hem sıcaklık-perfüzyon ilişkisinin hem de enerji depolanmasının yeterli bir yaklaşıla belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, değişik tümörlerin tedavilerinde kullanılacak protokollerin tahmini için sıcaklıkların hesaplanmasında sayısal yöntemler kullanılır.

Bu modellerin birinde ısı kayıpları (iletim veya kan akışı) negatif ısı kaynağı olarak dikkate alınmaktadır (Etkif Perfüzyon Modeli) [25].

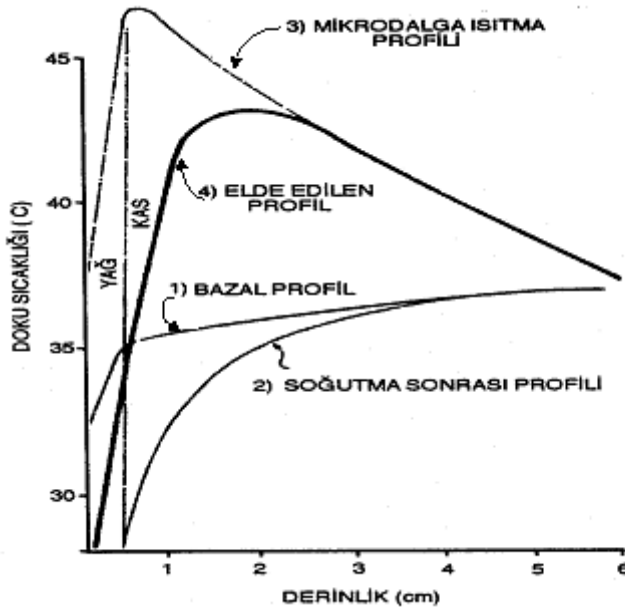
Fiziksel tıbbın etkin tedavi yöntemlerinden biri de lokal doku sıcaklığını artırmak için diatermi ısıtmasının kullanılmasıdır. Terapik ısıtmada lokal doku sıcaklığı ile değişen kan akışının doğru olarak tanımlanması birincil öneme sahiptir. Şekil 3'de doku sıcaklığının zamana bağlı değişiminin tipik bir gösterimi verilmiştir. Kritik sıcaklık olarak adlandırılan 42 °C sınırına ulaşıldıktan sonra denge noktasına ulaşılana kadar sıcaklıklarda bir düşme görülmektedir. Bunun nedeni kan perfüzyon hızındaki hissedilir artmadan kaynaklanmaktadır.

Hipertermi tedavilerinde ısının derin noktalarda endüklenmesi genel olarak karşılaşılan bir durumdur. Bu durum elektromanyetik veya akustik dalgaları derin dokulara odaklayarak ve deri yüzeyini soğutarak sağlanır. Yüzey soğutma kas yağ ara yüzeylerindeki sıcaklıkları makul seviyelere çekerken aynı zamanda ısının daha derin dokulara doğru kaydırılmasını sağlar. Şekil 4'de bu etki gösterilmektedir. Yağ ve kas dokularının elektriksel değerlerindeki farklılıklar nedeniyle mikrodalga enerjinin yağ-kas ara-yüzeyinde depolama miktarı maksimumdur ve dolayısıyla da söz konusu ara-yüzeyde sıcaklık maksimum sınırlara tırmanır.



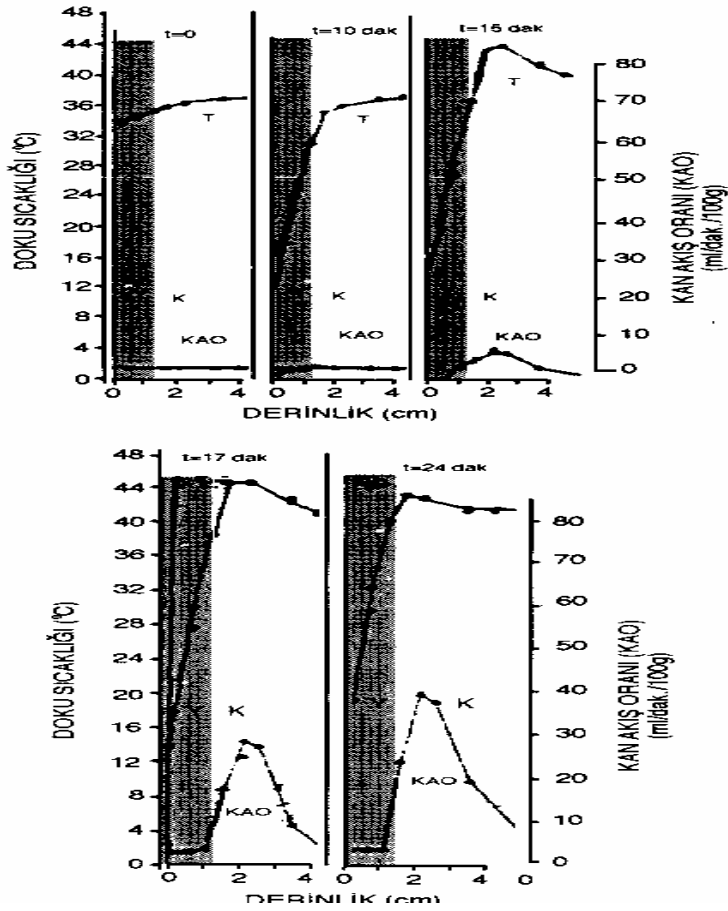
Şekil 3. Diatermik olarak ısıtılan dokularda gözlenen zamana bağlı kritik sıcaklık davranışı [4].

Bu bölgelerdeki bazal sıcaklıkların göreceli olarak yüksek olduğu da göz önüne alınırsa daha derin dokularda (3-5 cm) terapötik sıcaklıklara ulaşılacak derecede yeterli enerji depolanması bu ara-yüzeyde biyolojik hasarlara neden olabilecek yüksek sıcaklıkların oluşmasına neden olur. Yüzey önceden soğutularak tedavi öncesi sıcaklığı düşürülür (2 nolu eğri). Bu aşamadan sonra uygulanan ısıtma işlemi sonucunda kas-yağ ara yüzey sıcaklıkları makul ölçülere çekilir ve maksimum sıcaklık daha derin dokulara doğru kayar (4 nolu eğri).



Şekil 4. Mikrodalga ısıtma ve eşzamanlı yüzey soğutmayı içeren diatermi rejimiyle ilgili sıcaklık eğrilerinin şematik gösterimi [4].

Biyosis transfer denkleminde diğer bir önemli konu da kan perfüzyon değerinin değişiminin doğru bir matematiksel modelle tanımlanmasıdır. Zira bu değer sıcaklığa ve zamana bağlı vektörel bir büyüklüktür. Ayrıca birçok nedenlerden dolayı bu terimin kesin bir şekilde modellenmesi neredeyse imkansızdır. Ancak, bu konuda Emery ve diğerleri [14] 13 gönüllü üzerinde yapmış oldukları deneyler sonucunda ölçülen ortalama kan perfüzyon değerlerinin sıcaklık ve zamana bağlı değişimlerinin verildiği grafiklerden yararlanılarak Şekil 5'de görülen bir model geliştirilmiştir.



Şekil 5. Nümerik ve deneysel kan akış ve sıcaklık profillerinin görünümü [18]

Bu konu ile ilgili olarak son yıllarda literatürde oldukça fazla çalışmalara rastlamak mümkündür [26,27 ]

## SONUÇ

Kan akışıyla doku sıcaklığı arasındaki ilişki hipertermi tedavisinin temel esasıdır. Kaldı ki sıcaklığın oldukça zor kontrol edilmesi ve değerlendirilmesi nedeniyle de bu durum önemli olmaktadır. Terepatik ve toksik sıcaklıkların birbirine yakın olması tedavinin etkinliği açısından sıcaklığı yükselen bölgenin oldukça küçük olmasını gerektirmektedir. Ancak, doku ile kan arasındaki taşınım ısı transferinin vücudun ısıl haline baskın çıkması ve kan akış hızı ve atardamar ısı transfer katsayısı hakkındaki belirsizlikler sıcaklık dağılımının tahminini imkansız hale getirmektedir [17].

Kan akışı en önemli fizyolojik parametredir ve zaman ve koordinata bağlı olarak hızla değişimler göstermektedir. Bu bakımdan hipertermi tedavilerinde kan perfüzyon değerlerindeki değişikliklerin tahmin edilmesinde daha iyi metotların kullanılması gereklidir. Zira bu değerlerin sıcaklıkla değişimi hesaplara dahil edilmesi ve negatif ısı kaynağının bu terimi de içerecek şekilde modifiye edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak hasta tedavilerinin bireysel olarak planlanmasında hastanın anatomisi ve beklenen kan perfüzyon yanıtları hakkında detaylı bilgiye ihtiyaç vardır. Bu konuda değişik simülasyon çalışmaları yapılmaktadır. Burada amaç, normal doku hasarları minimize edilirken tümör sıcaklık dağılımlarının terapötik etkilerini maksimize edecek şekilde güç depolama parametrelerinin belirlenmesiyle ısıl tedavi optimizasyonunun sağlanmasıdır [28].



## KAYNAKÇA

1. Hahn, G.M., Hyperthermia for the Engineer: A Short Biological Primer, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 31 , No. 1, 3-8, 1984.
2. **Short, J. G.** ve **Turner, P. F.**, Physical Hyperthermia and Cancer Therapy, Proceedings of the IEEE, Vol. 68, No. 1, 133-142, 1990.
3. **Taylor, L.S.**, Implantable Radiators for Cancer Therapy by Microwave Hypertharmia, Proceedings of the IEEE, Vol. 68, No. 1, 142-149, 1980.
4. **Çıkrıkçı, S.**, Biyoısı Transferi Denklemi ve Hipertermi Tedavisinde Uygulamaları, İ.TÜ. Fen Bilimleri Enst. Yüksek Lisans Tezi, Haziran 1995.
5. **Vandenberg, P. M.**, **DeHoop, A.T.**, **Segal, A.**, ve **N. Praagman, A.**, Computational Model of the Electromagnetic Heating of Biological Tissue with Application to Hyperthermic Cancer Therapy, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 30, No. 12, 797-805, 1983.
6. **Pennes, H. H.**, Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm, Journal of Applied Physiology , Vol. 1, 93-122, 1948.
7. **Livesay, D. E.**, ve **Chen, Kun-Mu**, Electromagnetic Fields Induced Inside Arbitrarily Shaped Biological Bodies, IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques, Vol. 22, No. 12, 1273-1280, 1974.
8. **Ocheltree, K.B.**, ve **Frizzell, L. A.**, Determination of Power Deposition Patterns for Localized Hyperthermia: A Steady-State Analysis, International Journal Hyperthermia, Vol.3, No.3, 269-279, 1987 .
9. **Shitzer, A.** ve **Chato, J. C.**, Analytical Solutions to the Problem of Transient Heat Transfer in Living Tissue, Transactions of the ASME, Vol. 100, 202-210, 1978.
10. **Michaelson, Sol M.**, Microwave Biological Effects, Proceedings of the IEEE, Vol. 68, No. 1, 40-49, 1980.
11. **Spiegel, R.J.**, Review of Numerical Models for Predicting the Energy Deposition and Resultant Thermal Response of Humans Exposed to Electromagnetic Fields, IEEE Transactions of Micro - wave Theory and Techniques, Vol. 32, No. 8, 730-746, 1984.
12. **Emery, A. F.**, **Short, R. E.**, **Guy, A. W.**, **Kraning, K. K.**, The Numerical Simulation of the Human Body When Undergoing Exercise or Nonionizing Electromagnetic Irradiation, ASME Journal of Heat Transfer, Vol. 98, No. 5, 284-291, 1976.
13. **Lokshina, A.M.**, **Song, C.W.**, **Rhee, J.G.** ve **Levitt, S.H.**, Effect of Fractionated Heating on the Blood Flow in Normal Tissues, International Journal of Hyperthermia, Vol. 1 , No. 2, 117-129, 1985.
14. **Emery, A.F.** ve **Sekins, K. M.**, The Use of Heat Transfer Principles in Designing Optimal Diathermy and Cancer Treatment Modalities, International Journal of Heat and Mass Transfer, Vol. 25, No. 6, 823-834, 1992.
15. **Knudsen, M.**, Estimation of Tissue Blood Flow from Hyperthermia Treatment Data, International Journal of Hyperthermia, Vol. 5, No. 5, 653-661, 1989.

- 16. Wissler, E. H.,** Comments on the New Bioheat Equation Proposed by Weinbaum and Jiji, ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 109, 227-233, 1987.
- 17. Fan, Liang-Tseng, Hsu, Fu-Tong, ve Hwang, Ching-Lai,** A Review on Mathematical Models of the Human Thermal System, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 18, No. 3, 218-234, 1971.
- 18. Ketter, R. L., ve Prawel, S. P.,** Modern Methods of Engineering Computation, Mc. Graw Hill Book Company, Newyork 1989.
- 19. Charny, C. K., ve Levin, R. L.,** Heat Transfer Normal to Paired Arterioles and Venules Embedded in Perfused Tissue During Hypertermia, ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 110, 277-282, 1988.
- 20. Baish, J. W., Ayyaswamy, P. S. ve Foster, K. R.,** Small Scale Temperature Fluctuations in Perfused Tissue During Local Hyperthermia, ASME Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 106, 246-250, 1986.
- 21. Lagendijk, J.J.W., Hofman, P. ve Schipper, C.,** Perfusion Analysis in Advanced Breast Carcinoma During Hyperthermia, International Journal of Hyperthermia, Vol. 4, No. 5, 479-495, 1988.
- 22. Smith, G. D.,** Numerical Solution of Partial Differential Equations, Oxford University Press, London, 1965.
- 23. Chan, A., Sigelmann, K., Rubens A., Guy, A.W., ve Lehmann, J.F,** Calculations by the Method of Finite Differences of the Temperature Distributions in Layered Tissues, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 20, No. 2, 86-90, 1973.
- 24. Edelstein-Keshet, L., Dewhirst, M. W., Oleson, J. R. ve Samulski, T. V.,** Characterization of Tumor Temperature Distributions Based on Assumed Mathematical Forms, International Journal of Hyperthermia, Vol. 5, No. 6, 757-777, 1989.
- 25. Plancot, M., Prevost, B., Chive Fabre, J. J., Ledee, R., ve Glaux, G.,** A New Method for Thermal Dosimetry in Microwave Hyperthermia Using Microwave Radiometry for Temperature Control, International Journal of Hyperthermia, Vol. 3, No. 1, 9-19, 1987.
- 26. Deng, Z.S. ve Liu, J.,** Analytical Study on Bioheat Transfer Problems with Spatial or Transient Heating on Skin Surface or Inside Biological Bodies, J. of Biomech. Eng., 124, 638-649, 2002.
- 27. Liu, J. ve Xu, L.X.,** Boundary Information Based Diagnostic on the Thermal States of Biological Bodies, Int. J. Heat Mass Transf., 43, 2827-2839, 2000.
- 28. Hynynen., K., De Young D., Kundrat, M., ve E. Moros,** The Effect of Blood Perfusion Rate on the Temperature Distributions Induced by Multiple, Scanned and Focused Ultrasonic Beams in Dogs' Kidneys in vivo, International Journal of Hyperthermia, Vol. 5, No. 4, 485-497, 1989.