

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MİKRODALGA ABLASYON SİSTEMİNDE NiTi MALZEME
TABANLI BİYOİMLANT ANTEN TASARIMI VE
UYGULAMALARI**

Ahmet Rifat GÖRGÜN

**Danışman
Prof. Dr. Selçuk ÇÖMLEKÇİ**

**II. Danışman
Prof. Dr. Adnan KAYA**

**DOKTORA TEZİ
ELEKTRONİK VE HABERLEŞME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2019**



© 2019 [Ahmet Rıfat GÖRGÜN]

TEZ ONAYI

Ahmet Rifat GÖRGÜN tarafından hazırlanan “Mikrodalga Ablasyon Sisteminde Niti Malzeme Tabanlı Biyoimplant Anten Tasarımı ve Uygulamaları” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak başarı ile savunulmuştur.

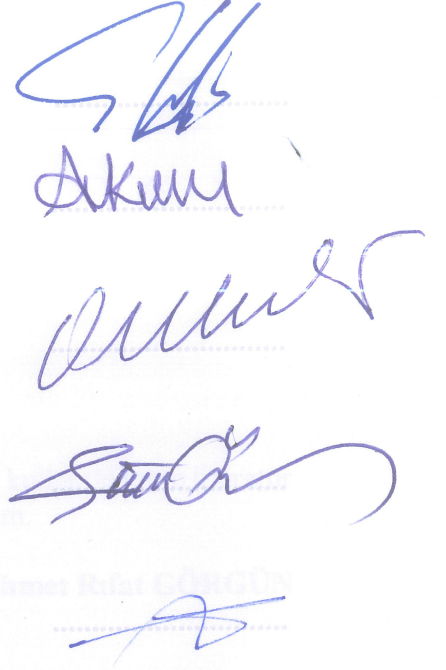
Danışman Prof. Dr. Selçuk ÇÖMLEKÇİ
Süleyman Demirel Üniversitesi

II. Danışman Prof. Dr. Adnan KAYA
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Jüri Üyesi Doç. Dr. Özlem COŞKUN
Süleyman Demirel Üniversitesi

Jüri Üyesi Prof. Dr. Şükrü ÖZEN
Akdeniz Üniversitesi

Jüri Üyesi Doç. Dr. Mesud KAHRİMAN
Süleyman Demirel Üniversitesi



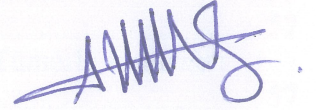
Enstitü Müdürü Doç. Dr. Şule Sultan UĞUR

.....

TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Ahmet Rıfat GÖRGÜN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	4
3. KONU KAPSAM	25
3.1. Elektromanyetik Spektrum.....	25
3.2. Doku İçi Nonlineer Propagasyon Denklemleri	26
3.3. Radyofrekans (RF) Ablasyonu	28
3.3.1. Darbeli radyo frekansı enerji teknolojileri.....	30
3.3.2. Darbeli radyo frekans enerji (PRFE) uygulaması anten modelleri.....	30
3.4. Mikrodalga Ablasyonu	31
3.5. Kanser ve Meme Kanseri	38
3.6. Dokularda 2.45 GHz’ de Özgül Soğrulma Oranı	42
3.7. Dokularda Isı Transfer Analizi.....	44
3.8. Birleştirilmiş Elektromanyetik Dalga Denklemi ve Isı Denklemi	50
3.9. Çok Katlı Doku Katmanlarında Elektrik Alan	51
3.10. 2.45 GHz Kas Dokusu Fantom Sıvısı	53
3.11. Güç Transistörü’nün Küçük Sinyal Modeli ve Büyük Sinyal Modeli	53
3.11.1. Lineer ve lineer olmayan bölge	54
3.11.2. Nonlineer davranışı.....	55
3.12. NiTi Malzeme.....	55
4. ÖN ÇALIŞMA	57
4.1. Çift Slotlu Mikrodalga Koaksiyel Anten Kullanılarak Tümörlü Karaciğer Dokusu Uygulaması	57
4.2. Güç Ölçüm Deney Düzeneği.....	58
4.3. CGHV40100F-ND Güç Transistörü’ nün Büyük Sinyal Modeli ile Lineer ve Lineer Olmayan Bölge Analiz Sonuçları	59
4.4. NiTi Malzeme Ön çalışma, Performans Analizi, Tasarım Teknikleri.....	63
4.4.1. NiTi anten için materyal ve yöntem	63
4.4.2. NiTi malzemelerin temel fiziksel özellikleri, mekanik özellikleri ve elektriksel performansı	64
5. DENEYSEL ÇALIŞMA	66
5.1. Uygulanan Yöntem Basamakları.....	66
5.2. 2.45 GHz’ de <i>In Vitro In Vivo</i> Mikrodalga Ablasyon Uygulaması.....	68
5.3.1. Tek slotlu koaksiyel anten	75
5.3.2. Çift slotlu koaksiyel anten	81
5.4. Tasarlanan Radyatör Tip Anten Geometrileri ve Çalışma Prensipleri.....	83
5.4.1. Dual band düzlemsel ters F anten (PIFA).....	83
5.4.2. Yüksek kazançlı kompakt anten - 1	85
5.4.3. Yüksek kazançlı kompakt anten -2.....	88
5.5. Mikrodalga Ablasyon Sisteminde Kablosuz Sensör Ağ Uygulamaları	89
5.5.1. Mikrodalga ablasyon uygulamasında kablosuz sensör ağ düzeneği.....	89
5.5.2. Xbee ile kablosuz sensör ağ sistemi	90

5.5.3. Gömülü sistem platformu kullanılarak sıcaklık sensörü ile sıcaklık ölçümü.....	91
5.6. Kas Dokusu Fantom Sıvısı (2.45 GHz) Doku Simulasyonları.....	93
5.7. NiTi Halka Anten ile Yeni Kesilmiş Sığır Karaciğeri Üzerinde 2.45 GHz' de MDA Uygulaması	95
5.7.1. NiTi halka anten	95
5.7.2. NiTi halka anten' in geri dönüş kaybı (S11) ölçümü	96
5.7.3. NiTi halka anten ile gerçekleştirilen MDA uygulama düzeneği	98
5.7.4. NiTi halka anten ile gerçekleştirilen MDA uygulama sonuçları	99
5.8. <i>In Vivo</i> Çalışma Düzeneği	102
5.8.1. Deney hayvanlarının temini ve bakımı.....	102
5.8.2. 4T1 meme kanser modelinin oluşturulması.....	103
5.8.3. Mikrodalga termal ablasyon uygulamaları	103
5.8.4. Hıstopatolojik değerlendirme	104
5.8.5. Parafin doku takibi.....	104
5.8.6. Hıstopatolojik boyama.....	105
5.8.7. İndirekt immunohistokimya boyaması	105
5.8.8. TUNEL boyaması	106
6. ARAŞTIRMA BULGULARI	108
7. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	137
KAYNAKLAR	141
EKLER.....	154
Ek – 1 XBEE ile Kablosuz Olarak Sıcaklık Ölçüm Yazılımı	154
Ek – 2 WBPA2127A, 2.1 – 2.7 GHz Low Noise Wide Band Power Amplifier Datasheet (MDA Setup Teçhizatı).....	158
Ek – 3 CREE CGHV40100 100 W, DC - 4.0 GHz, 50 V, GaN HEMT Datasheet (MDA Setup Teçhizatları İçinde Bulunan 2.45 GHz, 100 W, Güç Yükseltici' nin Güç Transistörü).....	161
Ek – 4 VSG25A Vektör Sinyal Jeneratör (MDA Setup Teçhizatı).....	172
ÖZGEÇMİŞ	174

ÖZET

Doktora Tezi

MİKRODALGA ABLASYON SİSTEMİNDE NiTi MALZEME TABANLI BİYOİMLANT ANTEN TASARIMI VE UYGULAMALARI

Ahmet Rifat GÖRGÜN

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Selçuk ÇÖMLEKÇİ

II. Danışman: Prof. Dr. Adnan KAYA

Bu çalışmada, MDA uygulamalar için, mevcut klasik çok yönlü anten sistemlerine göre daha performanslı, yönlülüğü daha yüksek, biyoimplant antenler tasarlanmıştır. Bu geniş band biyomedikal implant antenlerin ışıma, yansıma katsayısı, kazanç, empedans vb. parametreleri *In Vivo*, *Ex Vivo* uygulamalarında incelenmiştir. Tasarlanan biyoimplant anten sistemi ile klasik anten sistemlerinin avantaj ve dezavantajları karşılaştırılmıştır. Önerilen antenlerle, biyouyumluluk, güç, hüzmeye yönlendirme ve anten boyutlarından meydana gelen problemler optimize edilerek birçok probleme çözüm getirilmiştir. Süleyman Demirel Üniversitesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi ve Anadolu Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümlerinin Laboratuvar imkanları ile Tubitak 3001 Ar-Ge Projeleri Destek Programı desteğiyle alımı sağlanan teçhizat ve sarf malzemelerinin kullanılmasıyla biyolojik anlamda uygulanacak deney sistemi kurulmuş, doku içi uygulama gerçekleştirilmiş, deney sisteminde biyoimplant antenlerle MDA uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen CGHV40100F-ND Güç Transistörü'nün Büyük Sinyal Modeli ile Lineer ve Lineer Olmayan Bölge Analiz Sonuçları AWR Design Environment programı kullanılarak elde edilmiştir. *In Vivo* sıçan uygulamaları için deneklerde 4T1 fare metastatik meme kanser tümörü oluşturulmuş ve bu uygulamalar CBU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen bu *In Vivo* ve *Ex Vivo* uygulamalarında sıcaklık ölçümü gömülü sistem platformu kullanılarak DS18B20 dijital sıcaklık sensörü ile gerçek zamanlı ve kablosuz olarak yapılmıştır. Deney sistemimizde kullanılan güç transistörünün (Cree CGHV40100F-ND) büyük sinyal modeli oluşturulmuş ve güç transistörü AWR platformunda nonlineer simülasyonlarla incelenmiştir. Bu tekniklerle sağlanan güç transistörünün hedef bölgedeki ısı artışının; uygulama süresi, uygulanan güç miktarı, frekans ve uygulama mesafesi ile olan değişimi incelenmiştir. Balb/c farelerde 4T1 fare metastatik meme kanser hücre dizini kullanılarak meme kanseri modeli oluşturulmuştur. Tüm deneklerde 1-1.5x1 cm boyutlarında meme tümörü elde edilirken hücre verilmeyen memelerde beklenildiği gibi tümör oluşumu izlenmemiştir. Radyatör tip anten sistemi olarak Dual band düzlemsel ters F anten (PIFA), Yüksek kazançlı kompakt anten-1 ve Yüksek kazançlı kompakt anten-2 tasarlanmış ve bu radyatör tip antenlerle non invazif uygulamalar gerçekleştirilmiştir. İntertisyel tip anten sistemi olarak Tek slotlu koaksiyel anten ve Çift slotlu koaksiyel anten tasarlanmış ve invazif uygulamalar gerçekleştirilmiştir. In

Vivo uygulamalarda kullanılan 2.476 GHz' de -23.37 dB geri dönüş kaybına, 2.45 GHz' de 18641 (V/m) elektrik alan değerine ve 2.45 GHz' de 2.15 dBi yönlendiriciliğe sahip tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin üç katmanlı (deri, yağ, kas) tümörlü biyolojik doku modeline 2.45 GHz' de yaptığı ışınım sonucunda maksimum değer 32.21 **W/kg** SAR/1g olarak elde edildiği görülmüştür. Görüleceği üzere maksimum SAR değeri tümör dokusu üzerinde elde edilmiştir. Kas dokusu fantom sıvısı (2.45 GHz) oluşturulmuş ve doku simülasyonları yapılmıştır. Oluşturulan kas dokusu fantom sıvısı (2.45 GHz) ile kurulan MDA düzeneği içinde hipertermi uygulaması yapılmış, 20,48 W lık PA çıkış gücü ile hipertermi sıcaklığı olan 41°C - 44 °C aralığına yaklaşık 42 s' de ulaşıldığı, PA çıkış gücü 25,6 W' a yükseltildiğinde ise hipertermi sıcaklığı olan 41°C - 44 °C aralığına yaklaşık 23 – 24 s' de ulaştığı gözlenmiştir. Doku içi uygulama, fantom uygulaması ve *In Vivo* sıçan uygulamaları sonucunda elde edilen ölçüm ve simülasyon sonuçları karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir. T1, T2, T3 ve T4 anten uygulamaları yapılarak ImageJ yazılımı kullanılıp mikrodalga termal ablasyonu (MDA)' a etkisi incelenmiştir. Yeni kesilmiş sığır karaciğeri üzerinde NiTi malzemelerin temel fiziksel özellikleri, mekanik özellikleri ve elektriksel performansı incelendikten sonra besleme kısmı Sucoform – 86 koaksiyel kablo olan kablonun ucuna NiTi tel eklenilerek tasarlanmış olan ve 2.45 GHz' de 24463 (V/m) elektrik alan değerine, 2.45 GHz' de 3.07 dBi yönlendiriciliğe ve 2.44 GHz' de -10.46 dB geri dönüş kaybına sahip olan NiTi halka anten kullanılarak MDA uygulaması yapılmış, 47.92 dBm (yaklaşık 50 W) AM modülasyonlu sinüs dalgasının yaklaşık 5 dk. antenimize uygulanması sonucu 28,61 mm genişliğinde, 71,54 mm yüksekliğinde ablasyon bölgesi elde edilmiş ve termal kamera ile elde edilen sıcaklık – süre ilişkisine göre en yüksek sıcaklığın olduğu kırmızı bölgede 102 °C sıcaklığa ulaştığı görülmüştür. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde HE boyama, PCNA immune boyama, çoğalmanın daha özgün belirteci Ki67 immune boyama, oksidatif stress belirteci eNOS immune boyama, oksidatif stress belirteci iNOS immune boyama, apoptoz belirteci TUNEL immune boyama ve damarlanma belirteci VEGF immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünüşleri elde edilmiş ve adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünüşleri üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır. Duyarlı hale getirilmiş dendritik hücrelerle tümör modelinde immuno-flap uygulaması yapılarak tümör hacmi karşılaştırılmış ve anlamlı bir küçülmenin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ablasyon, mikrodalga ısıtma, biyoimplant antenler, özgül soğrulma oranı (SAR), 4T1 meme kanseri, NiTi malzemeler, kablosuz sensör ağları, XBee

2019, 174 sayfa

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

DESIGN AND APPLICATIONS OF NiTi MATERIAL BASED BIOIMPLANT ANTENNA IN MICROWAVE ABLATION SYSTEM

Ahmet Rifat GÖRGÜN

**Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Electronic and Communication Engineer**

Supervisor: Prof. Dr. Selçuk ÇÖMLEKÇİ

Co-Supervisor: Prof. Dr. Adnan KAYA

In this study, bioimplant antennas have been designed for MDA applications, which have higher performance and higher directivity than conventional multi-directional antenna systems. This broadband biomedical implant antennas are designed to measure radiation, reflection coefficient, gain, parameters were examined in *In Vivo*, *Ex Vivo* applications. The advantages and disadvantages of the designed bioimplant antenna system and classical antenna systems were compared. With the proposed antennas, the problems resulting from biocompatibility, power, beam orientation and antenna dimensions have been optimized and many problems have been solved. Suleyman Demirel University, Izmir Katip Çelebi University and Anadolu University Electrical and Electronics Engineering Departments Laboratory Equipment and Tubitak 3001 R & D Projects Support Program supported by the use of equipment and consumables provided by the use of biological test system installed, in-tissue application was performed, the test system with bioimplant antennas MDA applications were realized. The Large Signal Model of CGHV40100F-ND Power Transistor and Linear and Nonlinear Region Analysis Results were obtained by using AWR Design Environment program. For in vivo rat applications, 4T1 mouse metastatic breast cancer tumor was created in the subjects and these applications were performed in the Laboratories of Histology and Embryology Department of CBU Faculty of Medicine. In these *In Vivo* and *Ex Vivo* applications, temperature measurement is carried out in real time and wirelessly with the DS18B20 digital temperature sensor using the embedded system platform. The large signal model of the power transistor (Cree CGHV40100F-ND) used in our experiment system was created and the power transistor was examined by nonlinear simulations on AWR platform. The power transistor provided by these techniques is used to determine the temperature increase in the target region; application time, the amount of power applied, frequency and the distance with the application were examined. A breast cancer model was constructed using the 4T1 mouse metastatic breast cancer cell line in Balb / c mice. In all subjects, 1-1.5x1 cm in size breast tumor was obtained, but as expected, tumor formation was not observed in the breasts without cells. Dual band planar inverted F antenna (PIFA), High gain compact antenna - 1 and High gain compact antenna - 2 were designed as radiator type antenna system and non-invasive applications were realized with these radiator type antennas. Single slot coaxial antenna and double slot coaxial antenna have been designed as inertial type antenna system and invasive applications have

been realized. The single-layer Sucoform_86 coaxial antenna with -23.37 dB return loss at 2.47 GHz, 18641 (V / m) electric field value at 2.45 GHz, and 2.15 dBi at 2.45 GHz used in *In Vivo* applications is a three-layer (skin, fat, muscle)) 2.45 GHz radiation to the tumor tissue model as a result of the maximum value of 32.21 W / kg SAR / 1g was obtained. As can be seen, the maximum SAR value was obtained on tumor tissue. Muscle tissue phantom fluid (2.45 GHz) was generated and tissue simulations were performed. Hyperthermia was applied in the MDA mechanism established with the muscle tissue phantom fluid (2.45 GHz), PA output power of 20.48 W and the temperature range of 41 °C - 44 °C olan with hyperthermia temperature was reached at approximately 42 s, PA output power was 25.6 W. It was observed that the temperature of hyperthermia reached 41 °C - 44 °C in approximately 23 - 24 s. Measurement and simulation results obtained from intra-tissue application, phantom application and *In Vivo* rat applications were compared and evaluated. T1, T2, T3 and T4 antenna applications were performed and the effect on microwave thermal ablation (MDA) was examined by using ImageJ software. After examining the basic physical properties, mechanical properties and electrical performance of NiTi materials on freshly slaughtered bovine liver, feeding part was designed by adding NiTi wire to Sucoform - 86 coaxial cable end and at 24453 (V / m) electric field value at 2.45 GHz and at 2.45 GHz. MDA application was performed using NiTi ring antenna with 3.07 dBi orientation and -10.46 dB return loss at 2.44 GHz. The 47.92 dBm (about 50 W) AM modulated sine wave was used for approximately 5 min. 28,61 mm wide, 71,54 mm high ablation region was obtained and it was observed that the temperature reached 102 °C in the red region where the highest temperature was obtained according to the temperature - time relationship. In the tumor model with 4T1 cell line, HE staining, PCNA immune staining, Ki67 immune staining, oxidative stress marker eNOS immune staining, oxidative stress marker iNOS immune staining, apoptosis marker TUNEL immune staining and vascularization marker VEGF immune staining The appearance of adenocarcinoma cells in small and large growths was obtained and it was found that MDA application had a significant effect on cell proliferation performed on microscopic appearance of adenocarcinoma cells. Tumor volume was compared with sensitized dendritic cells by immuno-flap in the tumor model and a significant reduction was observed.

Keywords: Ablation, microwave heating, specific absorption rate (SAR), bioimplant antenna, 4T1 breast cancer, Niti materials, wireless sensor networks, Xbee

2019, 174 pages

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan, her konuda desteklerini benden esirgemeyen değerli Danışman Hocam Prof. Dr. Selçuk mleki'ye, 2. Danışman Hocam Prof. Dr. Adnan KAYA' ya ve Danışman Hocalarım gibi Tez İzleme Komitesi Üyesi olan Doç. Dr. Özlem COŞKUN' a teőekkürlerimi sunarım.

Tezimin gerçekleşmesinde 3001 proje kodlu, 115E794 proje numaralı proje ile maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ahmet Rifat GÖRGÜN
ISPARTA, 2019

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Çeşitli mikrodalga ve RF ablasyon örnekleri.....	3
Şekil 2.1. Bir ısı formu içerisine elektromanyetik enerji gönderim şeması.....	11
Şekil 2.2. Bir domuz karaciğerinin in Vitro ablasyon sonucu. Çalışma amacı için bir in Vitro deneyi 5 dk zaman aralığı ile bir domuz karaciğeri içine 30 W mikrodalga gücünün uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Isıtılan hacim Şekil 2.2.' de görüldüğü gibi 2cm × 2cm × 4cm' dir. Isıtılan hacim ihtiyaca bağlı olarak daha yüksek güç uygulanarak büyütülebilir.	12
Şekil 3.1. Elektromanyetik ışınma spektrumu	25
Şekil 3.2. Su içeriği yüksek dokuların dielektrik özellikleri spektrumu.....	26
Şekil 3.3. a) 27.12 MHz (RF)' de anten yapıları b) Esnek kapton anten c) CST Studyoda anten prototipi	31
Şekil 3.4. Koaksiyel kablonun şematığı.....	34
Şekil 3.5. a) Işınma ve termometre sistemi b) Akciğer doku uygulaması c) Bir ex vivo uygulaması ile 180 sn'lik mikrodalga ablasyon prosedürü sonunda oluşturulan bir lezyon d) Ablasyon edilmiş sığır karaciğer dokusu e) Deri altlarında tümör oluşturulmuş sıçanlar f) 300 sn ablasyon süresi için cap choke monopol anten ile elde edilen sıcaklık değişimi	35
Şekil 3.6. Meme anatomisi.....	39
Şekil 3.7. Fare meme yağ bezeleri	41
Şekil 3.8. Tümör tedavisinde kullanılan farklı tip antenler.....	47
Şekil 3.9. Tedavi edici sıcaklıklar	48
Şekil 3.10. a) İnterstisyel Isıtma Sistemi b) Çift slotlu koaksiyel mikrodalga antenin FDTD hesaplama modeli	49
Şekil 3.11. a) Isı ölçme noktaları b) Çift slotlu koaksiyel mikrodalga antenin ölçülen SAR dağılımı	49
Şekil 3.12. a) Deri dokusu altında mikrodalga ablasyon uygulamasının deneysel setup ve donanım şeması b) Geometrik modelin enine kesiti ve koordinat sistemi	50
Şekil 3.13. Deri- yağ-kas modeli içinde düzlem dalga etkisi.....	52
Şekil 3.14. Bir yükseltecin lineer ve lineer olmayan bölgesi.....	54
Şekil 4.1. a) Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten b) Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten CST çizimi c) Fontom deney sistemi ve genişletilmiş monopol tabanlı choke anten ile fantom deney sistemi d) Yönlendiricilik e) SAR simulasyon sonuçları	57
Şekil 4.2. a) Friis denklemi ile güç ölçüm düzeneği b) Alıcı horn anten ve alıcı horn anten' e bağlı wattmetre.....	58
Şekil 4.3. a) CGHV40100F-ND güç yükselteci b) CGHV40100F-ND güç yükseltecinin uygulama devresi	60
Şekil 5.1. Mikrodalga ablasyon test setup' na ait CREE CGHV40100F-TB-ND güç yükselteci' nin optimizasyonuna ilişkin görseller, a) DC Testi b) Sistem düzeneği c) 2.45 GHz dipol anten ile ölçüm, d) Sistem düzeneği ile kazanç ölçümü	69
Şekil 5.2. a) WanTcom WBPA2127A güç yükselteci b) Spektrum çıktısı	70
Şekil 5.3. a) WanTcom WBPA2127A güç yükselteci ile CREE CGHV40100F-TB-ND güç yükseltecinin kaskat bağlanması b) Spektrum çıktısı	70
Şekil 5.4. Doku içi uygulamaları	74

Şekil 5.5. a) Tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin yapı ve boyutları b) Tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) Gerçekleştirilmiş tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel anten g) SAR ($f=2.45$ GHz) (1gr) h) Tümör ablasyonu simülasyon konfigürasyonu ve Tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel anten detayları ı) Anten, eğri ve çok katmanlı dokuların (deri, yağ, kas, tümör) kesik düzlem görüntüsü i) Farklı güçlerdeki ısı kaynaklarının kullanılmasıyla eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık (Kelvin) grafiği j) Eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm) - Elektrik Alan (V/m) grafiği	76
Şekil 5.6. a) Tek slotlu koaksiyel antenin S_{11} ölçümü b) Tek slotlu koaksiyel antenin empedans ölçümü c) Tek slotlu koaksiyel antenin 2.45 GHz doku sıvısı içindeyken S_{11} ölçümü d) Tek slotlu koaksiyel antenin 2.45 GHz doku sıvısı içindeyken empedans ölçümü e) 100 W 2.4 GHz -2.5 GHz güç yükseltici çıkış empedansı ölçümü.....	78
Şekil 5.7. a) Fantom deney içerisindeki doku simülasyonu düzeneği b) Yapı ve boyutları Şekil 4. a' da verilen ve bu düzende kullanılan tek slotlu koaksiyel anten c) Düzenekte kullanılan sıcaklık sensörü	79
Şekil 5.8. 20,48 W lık PA çıkış gücü için fantom deney içerisindeki doku simülasyonu uygulamasında elde edilen süre (s) – sıcaklık (°C) grafiği...	80
Şekil 5.9. 25,6 W lık PA çıkış gücü için fantom deney içerisindeki doku simülasyonu uygulamasında elde edilen süre (s) – sıcaklık (°C) grafiği...	81
Şekil 5.10. a) Çift slotlu Sucoform_141 koaksiyel antenin yapı ve boyutları b) Çift slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.45$ GHz) (1gr).....	82
Şekil 5.11. a) Dual bant düzlemsel ters F anten (PIFA)' nın şematik diyagramı b) Dual bant düzlemsel ters F anten (PIFA)' nın CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.398$ GHz) (1gr) g) Anten, eğri ve çok katmanlı dokuların (deri, yağ, kas, tümör) kesik düzlem görüntüsü h) Farklı güçlerdeki ısı kaynaklarının kullanılmasıyla eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık (°C) grafiği ı) Eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm) - Elektrik Alan (V/m) grafiği	84
Şekil 5.12. a) Yüksek kazançlı kompakt anten-1' in geometri boyutunun ölçüleri b) Yüksek kazançlı kompakt anten-1' in CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.45$ GHz) (1gr) g) Anten, eğri ve çok katmanlı dokuların (deri, yağ, kas, tümör) kesik düzlem görüntüsü h) Farklı güçlerdeki ısı kaynaklarının kullanılmasıyla eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık (°C) grafiği ı) Eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm) - Elektrik Alan (V/m) grafiği	86
Şekil 5.13. a) Yüksek kazançlı kompakt anten-2' in geometrisi boyutunun özellikleri b) Yüksek kazançlı kompakt anten -2' in CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.45$ GHz) (1gr).....	88
Şekil 5.14. Mikrodalga Ablasyon uygulamasında kablosuz olarak sıcaklık ve elektrik alan ölçümü için kullanılan kablosuz sensör ağ uygulama sistem şeması	89
Şekil 5.15. Teslimat için paketleme verileri.....	91
Şekil 5.16. a) Gömülü sistem platformu b) Kablosuz sıcaklık ölçümü yazılımı ve elde edilen sıcaklık değerleri	92
Şekil 5.17. a) Mikrodalga ablasyon sistemi blok diyagramı b) Mikrodalga ablasyon sistemi görünümü	93

Şekil 5.18. Şekil 5.5.' te verilen tek slotlu koaksiyel biyoimplant anten ile 2.45 GHz doku sıvısı uygulaması süre – sıcaklık grafiği	94
Şekil 5.19. a) Niti Halka Anten'in CST çizimi b) S_{11} (c) E- Alan d) Yönlendiricilik.....	95
Şekil 5.20. 2.45 GHz' de NiTi Halka Anten' in return loss ölçüm düzeneği ve ölçüm sonucu	97
Şekil 5.21. 2.45 GHz' de Niti Halka Anten ile gerçekleştirilen MDA uygulama düzeneği.....	98
Şekil 5.22. NiTi Halka Anten ile 2.45 GHz' de gerçekleştirilen MDA uygulaması boyunca uygulama süresi - karaciğer görüntüsü ve oluşan ablasyon bölgesi boyutları	100
Şekil 5.23. 2.45 GHz' de 50 W' lık güç ile yapılan Mikrodalga Ablasyon Uygulaması sonunda elde edilen termal kamera görüntüsü ve yatay- dikey eksen boyunca sıcaklık değişimi.....	102
Şekil 6.1. a) 4T1 hücre dizini kültüründe biraraya gelmiş kanser hücrelerinin görünümüleri b) 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde en büyük haline gelmiş tümör dokusu.....	108
Şekil 6.2. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde HE boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünümüleri	109
Şekil 6.3. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde PCNA immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünümüleri.	113
Şekil 6.4. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde çoğalmanın daha özgün belirteci Ki67 immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünümüleri.	117
Şekil 6.5. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde oksidatif stress belirteci eNOS immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünümüleri.	121
Şekil 6.6. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde oksidatif stress belirteci iNOS immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünümüleri.	125
Şekil 6.7. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde apoptoz belirteci TUNEL immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünümüleri.	129
Şekil 6.8. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde damarlanma belirteci VEGF immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünümüleri	133

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Organların spesifik olarak göz önüne alınarak RF ablasyon tedavisi ile mikrodalga ablasyon tedavisinin karşılaştırılması	21
Çizelge 3.1. 2.45 GHz' de dokuların termal özellikleri	46
Çizelge 3.2. Dokuların 2.45 GHz' de elektro- termal özellikleri.....	47
Çizelge 3.3. Dielektrik özelliklerin hedeflenen değerleri	53
Çizelge 3.4. Fantom sıvı bileşenleri	53
Çizelge 4.1. Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten montajının boyutları	57
Çizelge 4.2. NiTi ikili alaşım sisteminin temel fiziksel özellikleri ve tavllanmış alaşımın mekanik özelliklerinin bazıları	64
Çizelge 4.3. NiTi malzeme için elektriksel performans.....	65
Çizelge 5.1. Sistem performans sonuçları.....	71
Çizelge 5.2. PA sınıfları ve karakteristikleri	71
Çizelge 5.3. Sucoform_86 koaksiyel kablo özellikleri	75
Çizelge 5.4. Tek slotlu koaksiyel (Sucoform-86) anten performans sonuçları.....	77
Çizelge 5.5. Sucoform_141 koaksiyel kablo özellikleri	81
Çizelge 5.6. Alt taban malzeme özellikleri	83
Çizelge 5.7. Yüksek kazançlı kompakt anten-1 boyutunun özellikleri.....	87
Çizelge 5.8. Tek slotlu koaksiyel anten, çift slotlu koaksiyel anten, yüksek kazançlı kompakt anten -1 ve dual band düzlemsel ters F anten (PIFA) antenin parametrelerinin karşılaştırmalı gösterimi	87
Çizelge 5.9. Yüksek kazançlı kompakt anten-2 boyutunun özellikleri.....	89
Çizelge 5.10. Sistem elemanlarının özellikleri	90
Çizelge 5.11. Arduino UNO'nun Özellikleri.....	92
Çizelge 5.12. DS18B20 sıcaklık sensörünün özellikleri.....	92
Çizelge 5.13. 2.45 GHz' de farklı giriş değeri için forward power, reverse power, E. Alan ve SAR değerleri	98
Çizelge 5.14. Mikrodalga termal ablasyon uygulamaları ve gruplar	104
Çizelge 6.1. 4T1 sıçan kanseri modeli He boyama hücre sayısı	110
Çizelge 6.2. 4T1 sıçan kanseri modeli PCNA boyama çoğalma	114
Çizelge 6.3. 4T1 sıçan kanseri modeli Ki67 boyama çoğalma	118
Çizelge 6.4. 4T1 sıçan meme kanseri modeli HeNOS boyama oksidatif stres.....	122
Çizelge 6.5. 4T1 sıçan meme kanseri modeli iNOS boyama oksidatif stres	126
Çizelge 6.6. 4T1 sıçan meme kanseri modeli Tunel boyama apoptoz.....	130
Çizelge 6.7. 4T1 sıçan kanseri modeli VEGF boyama damarlanma	134

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC	Alternatif akım
AM	Genlik modülasyonu
ASK	Genlik kaymalı anahtarlama
AWR Yazılımı	Uygulamalı dalga araştırması yazılımı
BC	Meme kanseri
CST	Bilgisayar simülasyon teknolojisi
CT	Bilgisayarlı tomografi
CW	Sürekli dalga
DC	Doğru akım
DEÜ	Dokuz Eylül Üniversitesi
EM	Elektromanyetik
EMF	Elektromanyetik alan
ER	Östrojen resöpteri
FBS	Fetal sığır serumu
FDTD	Sonlu farklar zaman domeni
FSD Anten	Yüzer kollu dipol anten
GaN HEMT	Galyum nitrit yüksek elektron hareket kabiliyetli transistör
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü
HIFU	Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason
IMD	Modüller arası bozulma
ISM bandı	Endüstriyel, bilimsel ve medikal bandı
İKÇÜ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
LR-WPAN	Düşük oranlı kablosuz kişisel alan
MCT	Mikrodalga pıhtılaştırma terapisi
MISC bandı	Medikal implant haberleşme servisi bandı
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MDA	Mikrodalga ablasyonu
NiTi	Nikel Titanyum
PA	Güç yükselteci
PAE	Güç yükselteci verimliliği
PEMF	Darbeleri elektromanyetik alan
PIFA	Düzlemsel ters F anten
PR	Projesteron reseptörü
PRFE	Darbeleri radyo frekans enerjisi
PSK	Faz kaymalı anahtarlama
RFA	Radyo frekans ablasyonu
SAR	Özgül soğrulma oranı
SDÜ	Süleyman Demirel Üniversitesi
SWR	Duran dalga oranı
VSG	Vektör sinyal jeneratörü
WHO	Dünya sağlık örgütü
WPAN	Kablosuz kişisel alan ağı
WSN	Kablosuz sensör ağı

1. GİRİŞ

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Cerrahi, kan damarlarında büyüyen ileri veya metastatik hastalıklar için değil, erken evre kanserli hastalar için tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Rezeksiyondan sonra organın işlevsel kapasitesini engelleyecek cerrahi de yine hastalar için bir seçenek değildir. Kemoterapi, hedef dokuların seçici tedavisi için uygun değildir ve sağlıklı dokulara zarar verme riski büyüktür. Ayrıca, kanserli dokular kemoterapötik ilaçlara direnç gösterdiğinden, kemoterapinin karaciğer kanserini tedavi etmede etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. İyonize radyasyon terapisi, kanser hücrelerini DNA'larına zarar vererek öldürmek için yüksek enerjili radyasyon kullanır. Radyasyon tedavisi, tümör dokularının yakınında bulunan sağlıklı dokuların DNA'sına zarar verme riski oluşturur. Cerrahi olarak kabul edilemez lokalize tümörlerin tedavisi için minimal invaziv tedaviler geliştirmeye ihtiyaç vardır.

Termal ablasyon, tümör dokularının sert sıcaklıklara maruz bırakılarak öldürüldüğü, minimal invaziv bir tekniktir. Bir ablasyon işlemi sırasında, görüntü kılavuzluğunda hedef organa bir aplikatör sokulur. Aplikatör tarafından doku içinde biriken enerji ısınmaya neden olur ve yüksek sıcaklıklarda hücre ölümü ile sonuçlanır.

Ablatif tedaviler çeşitli nedenlerle cerrahi müdahale ile tedavi olamayacak hastaları tedavi etmek amacıyla uygulanabilir alternatif bir metottur. Bu ablatif tedaviler, kyroablasyon (soğuk ablasyon), radyo rekans ablasyonu (RFA), aynı zamanda mikrodalga pıhtılaştırma terapisi (MCT)' de denilen mikrodalga ablasyonu (MDA), etanol ablasyonu vb. nu içerir. Bu ablasyon metotları açık karaciğer operasyonları içinde veya minimal invaziv perkütanöz operasyonlar içinde gerçekleştirilebilir.

Mikrodalga ablasyonun temel prensibi, mikrodalga gücünü kanserli dokuya mikrodalga aplikatör – anten boyunca uygulamaktır. EM dalganın gücü kanserli doku tarafından emilir ve kanserli doku ısınır. Kanserli doku yeterli miktarda ve yeteri kadar ısıtıldıktan sonra tahrip olur.

MDA gerçekleştirebilecek temel teçhizat ve donanımlar, bir mikrodalga sinyal üretici, bir mikrodalga aplikatör – anten, anteni mikrodalga sinyal üreticine bağlayacak esnek koaksiyel kablodur. Ultrason tarayıcılar antenin yerini klavuzlayabilmek amacıyla

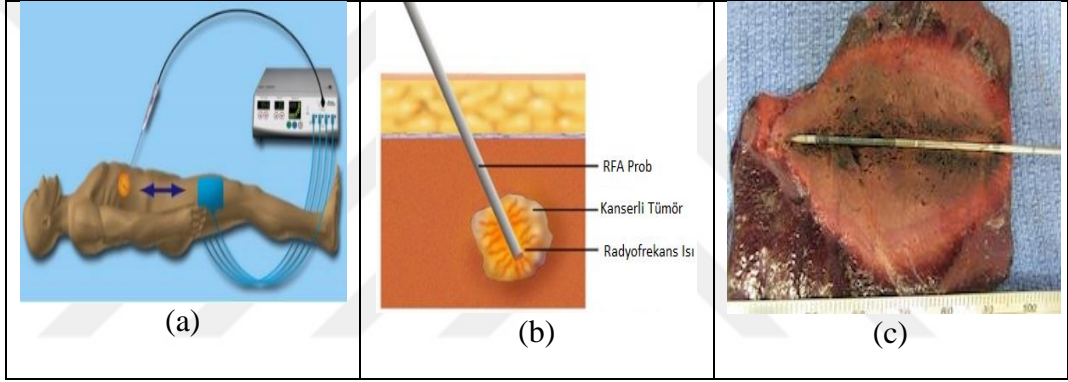
MDA prosedürü içerisinde sıklıkla kullanılır. Fiberoptik termometreler doku sıcaklığını ölçmek için kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tarayıcıları, MDA prosedüründen sonra lezyon boyutunu belirlemek için kullanılabilir.

Klinik MDA prosedürü içinde tümörün pozisyonu, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (CT) veya ultrason cihazlarını içeren medikal görüntüleme cihazlarının avantajıyla belirlenir. Mikrodalga ablasyon probu açık cerrahi veya perkütan prosedürü ile ultrason veya diğer görüntüleme cihazının rehberliğinde tümör içine yerleştirilir. Probe, mikrodalga güç jeneratörüne bağlanır. Mikrodalga güç seviyesi ve ısıtma süresi, tümörün biçim ve boyutuna göre seçilir. Ardından mikrodalga gücü seçilen süre boyunca uygulanır. Tümörün tamamını sarabilmek için uygulanan mikrodalga ısı yoluyla önceden öngörülen hacimde bir termal lezyon oluşturulur. Ardından MDA probu güvenli bir şekilde alınır. Klinik prosedür tamamen bitmeden önce görüntüleme cihazları lezyonun biçimi ve boyutunu doğrulamak için kullanılabilir.

Ablasyon teknolojisinin MDA' da olduğu gibi asıl hedefi sağlıklı dokular korunurken tümör dokularını etkili bir şekilde öldürmektir.

MDA biyolojik dokulara bilinçli olarak radyo frekans enerji uygulaması geliştirmekte olan medikal sistemlerde sıkça uygulanır olmuştur. Dokuya biyolojik olarak uyumlu küçük antenlerin ve bu antenleri besleyen mikrodalga enerji kaynaklarının tasarlanması konusunda gelişmeler devam etmektedir. Halen implant anten uygulamalarında önemli zorluklar mevcuttur. Bu antenler sadece yüksek uyumlu olmakla kalmayıp, aynı zamanda küçük, pasif ve yüksek verimlilikte olmak zorundadır ve canlı doku gibi yüksek kayıplı bir ortamda gücü yeterince iletebilmek zorundadır. Ayrıca tasarlanan sistemin elde edilmesi zor olan istenilen Özgül Soğrulma Oranı (SAR) değerini karşılaması gerekmektedir. Tedavi amaçlı uygulamalardaki implant antenler; kapasite, çok yönlü zayıflama ve girişim değerinin düşürülmesi açısından mevcut anten sistemlerine göre daha iyi performansa sahip olması gereken anten sistemleridir. Antenler, tedavi amaçlı kullanıldıkları zaman, bu zorluklarla karşı karşıya kalınır çünkü dokular gücü emer ve anten ayarını bozar. Bu durum, vücut içindeki veya etrafındaki antenin derinliğine, yerleşimine ve frekansa bağlıdır. Bu tür antenlerin biyoyumlu bir kavite içerisine alınması gerekmektedir.

Biyomedikal implant antenler kanser teşhisi, mikrodalga görüntüleme ve teşhis/tedavi gibi birçok alanda kullanılabilir. Birçok implant malzeme için antenler kayıplı ortamlarda değişken elektriksel özellikler gösterirler. Ek olarak yayılma kayıpları, empedans uyumu gibi anahtar anten karakteristikleri değişecek, buna bağlı olarak da anten performansı değişecektir. Biyomedikal implant malzemelerin güç sınırlamalarından dolayı empedans uyumsuzluğu durumlarında problemler ortaya çıkmaktadır. Yakınındaki dokular, akım ve yakın elektrik alan üzerinde bozucu etki yarattığı için antenin karakteristiğinde belirgin değişikliklere neden olmaktadır. Son zamanlarda anten boyutunu küçültmek için dielektrik sabiti yüksek olan malzemeler kullanılmaktadır. Bu malzemelere örnek nikel titanyum alaşımlar gösterilebilir. Çeşitli mikrodalga ve RF ablasyon örnekleri Şekil 1.1.' de verilmiştir.



Şekil 1.1. Çeşitli mikrodalga ve RF ablasyon örnekleri

Günümüzde implant antenler mikrodalga görüntüleme, kalp ritim bozukluklarının gözlemlenmesi, kanser teşhis ve tedavi yöntemlerinde kullanılmaktadır. Bu uygulamaların bazıları dünya çapında kabul görmüştür ve hala insan üzerinde uygulanmaktadır, bir kısmı ise araştırma ve geliştirme safhalarındadır. Kanser dünyada var olan en büyük sağlık sorunlarından biridir ve her yıl 1 milyon insan kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Mümkün olan tedavi yöntemleri cerrahi müdahale, kemoterapi, radyasyon tedavisi ve RF ablasyonudur. Ancak hastaların büyük bir çoğunluğu var olan kısıtlamalar nedeniyle cerrahi müdahale için uygun olmamaktadır. Tez içeriğinde anten tipinin absorbe edilen mikrodalga gücüne etkisi, MDA tekniğinde SAR ve ısı dağılımı da incelenmiştir. Matematiksel modellemenin elektromanyetik dalga propagasyon birleşik denklemleriyle, biyotransferi denklemlerinin ise asimetric sonlu elemanlar yöntemleriyle çözümü araştırılmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Haberleşme genellikle Medikal Implant Haberleşme Servisi (MISC) bandı (**402 MHz – 405 MHz**) ve Endüstriyel, Bilimsel ve Medikal (ISM) bandı (**2.4 GHz – 2.48 GHz**)’nda gerçekleştirilir (Kumar ve Shanmugantham, 2014; Tak ve Choi, 2015).

Rezeksiyon için RF ablasyonu ve Kriyoablasyon (bir dokunun dondurularak çıkarılması) gibi diğer alternatiflerin aksine Mikrodalga Ablasyon (MDA) sistemleri kan perfüzyonunun varlığında geniş lezyonlar üretebilir ve dokunun yakılmasıyla sınırlı değildir (Wright vd., 2003; Wright vd., 2003).

Mikrodalga ablasyonu aynı zamanda sırasıyla % **96**, % **83** ve % **73** olan olumlu bir, iki ve üç yıllık sağkalım oranlarına sahiptir Lu vd. (2001).

MDA esnasında intertisyel koaksiyel tabanlı antenler için manyetik alan sadece azimutaldır. Elektrik alan koaksiyel kablo içerisinde sadece radyal yöndedir, doku içerisinde hem radyal hem de eksenel yöndedir. Bu da antenin, bir asimetric enine manyetik (**TM**) dalga formülasyonu kullanılarak modellenmesine izin verir. Kaynak düşük yansıma sınırı olarak modellenmiştir Bertram vd. (2006).

Antenin bağıl soğrulma oranı (SAR) ve doku içinde frekans bağımlı yansıma katsayısının dikkatli incelenmesi, karaciğer MDA’nda anten optimizasyonu için gereklidir. SAR doku içinde birim kütle başına depolanan elektromanyetik gücü (**W/kg**) gösterir ve matematiksel olarak aşağıdaki şekilde belirtilir.

$$SAR = \frac{\sigma}{2\rho} |\vec{E}|^2 [W/kg] \quad (2.1)$$

σ doku iletkenliği (**S/m**), ρ doku yoğunluğu (**kg/m³**)’dur (Clibbon ve Mccowen, 1994).

Mikrodalga hipertermi, vücut dokusunun yüksek sıcaklıklara maruz kaldığı kanser tedavisi için bir termal terapidir. Kanser hücrelerinin öldürülmesi, proteinlerin ve

hücre içi yapıların zarar görmesi yoluyla, hipertermi tümörleri küçültebilir. Hiperterminin etkinliği, terapi esnasında ulaşılan sıcaklığa ve mikrodalga termal alanının dağılımına bağlıdır ancak mikrodalga radyal anten tipine daha çok bağlıdır. Frekans bağımlı yansıma katsayısı ve doku içindeki SAR örüntüsü intertisyel antenlerin performansları için önemlidir. Çalışma frekansı genellikle ISM bandına ayrılmış frekanslardan biri olan **2.45 GHz'** dir (Jesus ve Rubio, 2011).

Bağıl geçirgenlik ve elektriksel iletkenlik sıcaklığa bağlıdır, bu da mikrodalga doku ısıtma işlemini birleştirilmiş bir elektro - termal problem haline getirir Malhotraa vd. (2014).

Anten sonuçları koaksiyel slot antenin tamamiyle homojen, yaklaşık küresel ve daha iyi ısıtma etkisi sağladığını göstermiştir. Sıcaklık anten etrafında yükselebilir ancak buna rağmen en yüksek sıcaklık 200 °C' yi geçmemektedir. Dolayısıyla antenlerin yakınındaki kısımda hiperpireksisi olayı meydana gelmeyecektir. Ve sıcaklık sonrasında doku kavrulmayacaktır ve invazif mikrodalga hipertermi terapisi teknolojisi kanser bölgelerini 44 °C civarının çok daha az altındaki sıcaklığa ısıtacak böylece sonuçta tümör hücrelerini öldürmenin avantajıyla normal dokulara mümkün olduğunca az zarar verecektir. Bu nedenle bu teknoloji klinik termoterapi için uygundur Malhotraa vd. (2014).

Mikrodalga ablasyonu (MDA) veya yüksek sıcaklık hipertermisi karaciğer kanserini tedavi etmek için kullanılan minimal invazif bir tekniktir, etkinliği tümör hücrelerinin yakınında minimum geri yansımali yüksek oranda sınırlandırılmış küresel biçimli lezyona bağlıdır Malhotraa vd. (2014).

İmplant medikal cihazlar son zamanlarda giderek artan bir çeşitlilikle teşhis ve tedavi edici fonksiyonların gerçekleştirilmesi için kullanılmaktadır (Kim ve Rahmat Samii, 2004). Hastayı rahatlatırken gerçekten faydalı olmaları için bu cihazların harici ekipmanlarla kablosuz olarak iletişim kurması gereklidir. İmplant edilebilir anten tasarımı, biyoyumluluk, minyatürleşme, empedans eşleme, güvenilir data değişimi ve hasta güvenliği sorunlarıyla başa çıkabilmek için yüksek teknolojiye ilgi duymaktadır. Medikal implantlar için çeşitli frekans bantları onaylanmıştır. Medikal implant haberleşme servisi (MICS) bandı (**402 MHz – 405 MHz**) medikal implant

haberleşmeler için her yerde yaygın olarak kullanılır (Kumar ve Shanmuganatham, 2012). Endüstriyel, bilimsel, medikal (ISM) bandı (2.4 GHz -2.48 GHz)' a karşılık gelen daha yüksek bir rezonans frekansının seçilmesi anten boyutunun küçültülmesi için bir yoldur ve implante olmasını mümkün hale getirir. Diğer avantajı radyo iletişim haberleşme linki ile ilgilidir, daha yüksek bant genişliği daha yüksek bit hızlarına izin verir. İmplant edilebilir H biçimli slot boşluk antenleri (Chen vd., 2009; Xia vd., 2009) içinde 2.45 GHz uygulamalar için çalışılmıştır.

Minyatürleşme ve gelişmiş band genişliği üzerinde duran MICS bandı içinde biyoteleometri ve deri implantasyonu için dairesel Liu vd. (2008) ve kare (Liu vd. (2009) yığılmış düzlemsel ters F anten (PIFA)'ler son zamanlarda sunulmuştur

Mikrodalga ablasyon için en önemli karakteristikler bağıl elektriksel geçirgenlik (ϵ_r) ve elektriksel iletkenlik (σ)' tir. Isıtma, yüksek iletkenli materyallerde daha etkilidir. Tedavi olacak bölge içindeki dokuların bağıl elektriksel geçirgenliklerinin ve elektriksel iletkenliklerinin bilinmesi, anten tasarımı için çok önemlidir Vojackov vd. (2014).

Meme kanseri günümüzde sıklıkla tartışılan bir konudur. Modern görüntüleme metotları sayesinde meme kanseri, tümör büyük değilken, erken bir zamanda teşhis edilebilir. Bu gerçek, hem minimal invazif hem de tamamiyle non invazif yeni tedavi metotları için kullanımını mümkün kılar Vojackov vd. (2014).

En iyi elektromanyetik emiciler yüksek oranda su bulunduran maddelerdir. Diğer bir ifadeyle düşük su içerikli dokular (yağ, kemik vb. gibi)' da ısıtma daha az olur. Meme kanseri dokuları, sağlıklı dokulardan daha fazla miktarda su içerir. Bu sebepten dolayı mikrodalga ablasyon sırasında tümör dokusu içindeki ısı normal doku içindeki ısıya göre çok daha hızlı şekilde artar. Bu da tedavi sırasında sağlıklı dokular iyi şekilde yaşamlarını sürdürürken tümörlü dokuların öncelikle tahrip edilmesini sağlar Tara vd. (2005).

Birçok makale çalışmasında dikkat, (Burak vd., 2003; Susini vd., 2007) referansları içindeki örnekler için özellikle radyofrekans (RF) termoablasyon uygulamasından sonra kanser tedavisi için termoablasyon başarısı çalışmasına odaklanmıştır. Meme

kanseri tedavisi için RF haricinde kullanılabilir diğer ablasyon teknikleri olan kyroablasyon, mikrodalga termoterapi (hipertermi), intertisyel lazer ablasyon ve odaklanmış ultrason ablasyonu Tara vd. (2005) kaynağında tanımlanmıştır.

Mikrodalga ablasyonu diğer ablasyon çeşitleri ile karşılaştırıldığında; daha yüksek tümör içi sıcaklıklar, daha geniş tümör ablasyon hacmi, daha hızlı ablasyon süresi, eş zamanlı olarak çoklu aplikatör kullanabilme yeteneği, sidik torbası kitlesi ve damarlara yakın tümör dokularının optimal ısıtılması ve daha az yöntemsel ağrı gibi birçok fayda sağlar Carrafiello vd. (2008)

Bir kliniksel pratikle ilgili olarak termal dağılım SAR' dan daha önemlidir. 45 °C' den daha yüksek sıcaklıklar için termoablasyondan bahsedilebilir. Bu sıcaklıkların uygulanması dokuların tahribine yol açar Vojackov vd. (2014).

Hipertermi bir vücudun sınırlı bir bölgesinin sıcaklığını arttırmak için kullanılan teröpatik bir prosedürdür (mm). Aplikatör, iyonize ve kemoterapi kullanımıyla ilgili yüzeysel kanser tedavisi için invazif olmayan bir şekilde çeşitli hastaların derilerine elektromanyetik enerjiyi uygulamak amacıyla optimize edilmiştir. Çevre sağlıklı dokulara zarar vermeksizin kanser doku sıcaklığını yaklaşık 44 °C – 45 °C' ye yükseltmek için yönlendirilmiş enerji kullanılır. Kanser hastaları içinde hipertermi için RF/Mikrodalga ışıma teknolojisi lokal ısıtma için araştırılmıştır (Van der Zee, 2002; Wust vd., 2002).

Isıtma prosesi ve onun etkisi aplikatör tipi, boyutu, uygulanan alan polarizasyonu, frekansı, güç seviyesi, deriye yakınlığı ve aplikatörün deri yüzeyine uygunluğunun bir fonksiyonudur Koo vd. (2014).

Buna ek olarak, enerji emilimi, biyolojik dokuların elektriksel özelliklerine bağlıdır. Aplikatörün düşük ağırlığı, tümör üzerine baskı yapılmasına ve biçiminin değişmesine engel olmaya yardımcı olmalıdır. Esneklik isteği, vücudun çeşitli bölgelerine uyumluluğu kolaylaştırır. Aplikatörün dokuya yakın olarak yerleştirilmesi, dokuya enerji vermesini arttıracaktır fakat zorlu tasarım sorununa sahip ışılan element performansını önemli ölçüde etkileyebilir Koo vd. (2014).

Tümörlerin tedavisi için klinik olarak ilgili hipertermi, genel olarak normal dokuların zarar görmesini engellerken, tümör dokularının tahribine izin veren yeterli bir zaman periyodu için tümör dokularının sıcaklığının arttırılmasını içerir (Wang ve Gong, 2009).

Bu termal dozu etkili bir biçimde dağıtacak alternatif geleneksel metodolojiler, ultrason, radyo frekans – kapasitif ısıtma, düz/düzlemsel veya dalga klavuzu aplikatörlerini içerir. Bu metotlar geliştirilme ve kullanım sınırlarıyla ilgili spesifik dezavantajlara sahiptir (Juang vd., 2004; Kok vd., 2009).

Özellikle ultrason destekli hipertermi, bu dokuların arayüzlerinde meydana gelen ses yansımalarından dolayı ya hava ya da kemik içeren veya ihtiva eden dokuların ısıtılması konusunda yetersizdir (Van der zee, 2002; Wang ve Gong, 2009).

Radyofrekans kapasitif ısıtma, derine yerleşmiş tümörler için etkilidir bununla birlikte elektrik alanın büyük genlikli normal bileşeni, doku arayüzlerinde tedavi sınırlayıcı sıcak noktaları indükleyebilir (Lindler ve Issels, 2011; Gabriel vd., 1996).

Düz veya dalga klavuzu aplikatörlerini kullanan mikrodalga hipertermi, nispeten küçük fakat homojen olmayan termal dağılımlara ve yüzeysel tümörlerin aşırı ısınmasına neden olan yakın alan etkilerine hakimdirler (Antolini vd., 1986; Sherar vd., 1994; Juang vd., 2004).

Dizi tipi mikrodalga aplikatörlerin kullanımı ile özellikle büyük alanlar için termal doz arttırılabilir Johnson vd. (2006). Bununla birlikte yakın alan etkilerinin hakimiyeti hala bir su bolusu kullanımını gerektirmektedir (Juang vd., 2004; Montecchia, 1992; Kok vd., 2009).

Konformal aplikatörün dokuya olan yakınlığı ve geniş bant özellikleri, stand off teknikleriyle görülen gerilim duran dalga oranını etkili biçimde azaltır ve bir su borusunun gerekliliğini hafifletir Antolini vd. (1986).

Gerçeğe uygun olarak aplikatör düşük ağırlıklı, esnek, uyumlu ve de küçük olmalıdır Koo vd. (2014).

Kanser tedavisi için mikrodalga ablasyonu, mikrodalga enerjiyi bir tümör içine intertisyel anten kullanarak dağıtan ve tümörü, kısa sürede hücre ölümüne yol açan sıcaklık seviyelerine ısıtan bir tekniği ifade eder. Bu termal tedavi cerrahi rezeksiyona umut veren bir alternatiftir. MDA yüksek maliyetler, nüfuz edilebilirlik, genel anestezinin uzun süre kullanımı ve ameliyatla ilişkili uzun iyileşme sürelerini önler. RF ablasyonu gibi diğer termal ablasyon teknikleriyle karşılaştırıldığında MDA daha hızlı doğrudan ısıtma süreleri, daha yüksek sıcaklıklar, daha geniş ablasyon hacimleri ve daha kısa ablasyon sürelerini başarır Simon vd. (2005).

MDA uygulamaları için daha yüksek frekansları kullanan literatürde sadece birkaç çalışma vardır Luyen vd. (2014).

Anormal adet kanamasının tedavisi için **9.2 GHz** endometriyal ablasyon geliştirilmiş olup buradaki frekans toplam ısıtma derinliğinin endometriyal kalınlık ile eşleşeceği şekilde seçilmiştir Hodgson vd. (1999).

Karaciğer tümörü ablasyonu ve karakterizasyonu için **9.2 GHz** çok fonksiyonlu anten tasarlanmış olup buradaki frekans yüksek güç ablasyonu ve düşük güç karakterizasyonunun ikisini de optimize etmek için seçilmiştir Hancock vd. (2013).

Ksenogreftli fare tümörlerinin **18 GHz** MDA sistemi kurulmuş olup buradaki frekans, yüksek verimlilik (düşük güç girişi) ve yüksek doku özgünlüğü (düşük kolletral tahrip) için optimize edilmiştir Yoon vd. (2011).

Lyan vd. (2014) kaynağından da görüleceği gibi Lyan ve arkadaşları Yang vd. (2006) kaynağında rapor edilmiş tasarıma dayanan yüzer kollu dipol (FSD) antenler kullanarak **10 GHz ve 1.9 GHz'** de ex vivo deneyler gerçekleştirerek doku ablasyonu için daha yüksek frekans kullanımını incelemişler ve daha düşük frekanslı mikrodalga ablasyon performansı ile karşılaştırmışlardır. **10 GHz ve 1.9 GHz** deneylerin her ikisinde de aynı ablasyon süresi (**5 dk**) ve giriş güç seviyesi (**42 W**) uygulamışlardır. **10 GHz'** de gerçekleştirilen ablasyon bölgelerinin boyutlarını **1.9 GHz'** de elde edilenle kıyaslanabilir bulmuşlardır. Ek olarak ablasyon sırasındaki sıcaklık ölçümleri **10 GHz** antenlerinin merkezi ısıtma bölgesinde daha yüksek

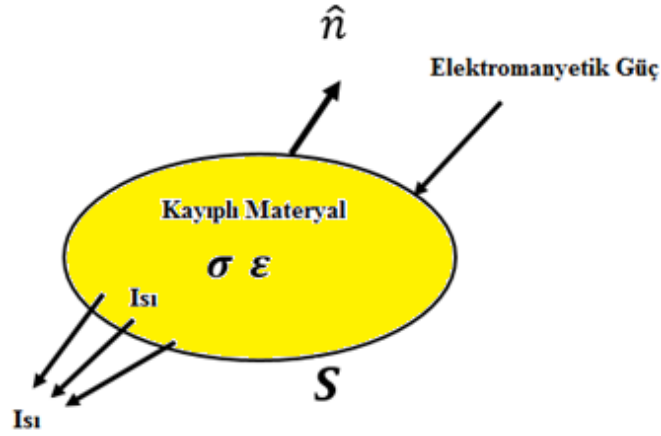
sıcaklıklara ulaştığını ortaya koymuşlardır. Bu sonuçlardan doku içinde yayılan elektromanyetik dalgaların nüfuz etme derinliğinin, doku ablasyonu için verilen bir frekansın uygunluğunu belirlemede tek bir gösterge olamayacağını belirtmişlerdir.

Son on yılda tümörleri tedavi eden mikrodalga ablasyonu, sistemin basitliği ve hipertermi ile ablasyon donanımları arasındaki esneklikten dolayı medikal mühendisliği alanında çok dikkat çekmiştir. Laparoskopik, perkütan ve açık cerrahi erişim için uygundur (Andreano vd., 2010; Brace vd., 2005; Simon vd., 2005).

Mikrodalga ablasyonuna ek olarak, laser teknolojisi kullananları göz önüne almadan, cerrahi amaçlar için elektromanyetik enerji uygulayan diğer iki teknoloji radyofrekans ablasyonu (RFA) Ellis vd. (2010) ve manyetik indüksiyon hipertermi (Stauffer vd., 1984; Huang vd., 2010)' dir ve eski hastanelerde yaygın olarak kabul edilmiştir.

Mikrodalga Pıhtılaşma Terapisi (MCT) özellikle Hepatosellüler Karsinoma gibi küçük tümörlerin tedavisi için kullanılır Seki vd. (1994). Tedavide ince bir mikrodalga anten tümör içerisine batırılır ve anten yoluyla sağlanan mikrodalga enerjisi kanser hücrelerini içeren pıhtılaşmış bölgeyi üretmek için tümörü ısıtır. Bu tedavinin tedavi edici sıcaklığı 60 C°' nin üzerindedir (Zhi, 2007).

Bu hipertermi ve ablasyon teknolojilerinin optimizasyonu için iki yön her zaman dikkate alınmalıdır. Bir tanesi ablasyon verimliliğidir örneğin tümör içinde etkili ısıtılmış hacim, diğeri ise doktorlar için ameliyat dostu olmalarıdır. Çünkü hastane içerisinde böyle bir operasyon yürütürken doktorlar yüksek elektrik gücüyle ilgilenirler Huang1 vd. (2013).



Şekil 2.1. Bir ısı formu içerisinde elektromanyetik enerji gönderim şeması

Teorik olarak Şekil 2.1.' de gösterildiği gibi mikrodalga ablasyon ısı formu içerisinde elektromanyetik enerji gönderim şemasını temel alır. Mikrodalga gücü örneğin karaciğer veya tümör gibi biyomateryal üzerine uygulandığında onun eşdeğer iletkenliği σ , (Cheng, 1989) teorisi eşitlik 2.2' den ısı gücüne neden olan bir faktördür.

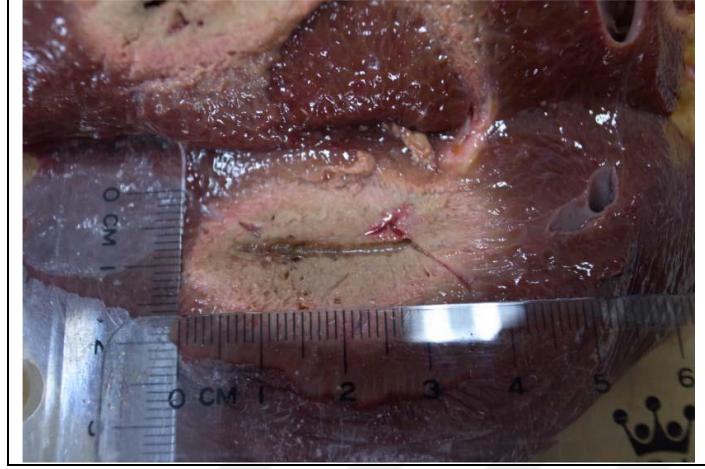
$$P_d = \int_V \sigma |\vec{E}|^2 dv = \int_V \omega \hat{\epsilon} |\vec{E}|^2 dv \quad (2.2)$$

İlgili biyolojik materyaller, elektriksel olarak kayıplı olduğundan onların eşdeğer iletkenliği (σ), biyomateryallerin kompleks elektriksel geçirgenliğin imajiner kısmı olan ve elektriksel kayıpla bağlantılı olan $\hat{\epsilon}$ ile ilgilidir. ω ve \vec{E} ise sırasıyla uygulanan mikrodalaganın çalışma açısıl frekansı ve elektrik alan yoğunluğu vektörüdür. Bu ilişki aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$\sigma = \omega \hat{\epsilon} \quad (2.3)$$

Anten, ablasyon için mikrodalga ışıma kaynağıdır. Medikal operasyonlar için antenin iğne biçiminde olması gerektiğinden doğal olarak monopol antenlerin küçük bir yapıya sahip olduğu ve her yöne güç yayabildiği için bu amaç için iyi bir aday olduğu görülür. Ne yazık ki monopol antenler mikrodalga ablasyonunda muhtemelen sağlanamayan bir çeşit toprak düzlemine duyarlı antenlerdir. Sonuçta monopol anten tatbik edildiğinde sabit giriş empedansına sahip olmayacaktır. İnsan organları içerisinde batırılmış antenler içinde mikrodalga ablasyon durumunu sabitleştirmek için bu

çalışmada slot anten (Jahnson ve Jasik, 1984; Park vd., 2003) tatbik edilmiştir Huang1 vd. (2013).



Şekil 2.2. Bir domuz karaciğerinin *in Vitro* ablasyon sonucu. Çalışma amacı için bir *in Vitro* deneyi 5 dk zaman aralığı ile bir domuz karaciğeri içine 30 W mikrodalga gücünün uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Isıtılan hacim Şekil 2.2.' de görüldüğü gibi $2\text{cm} \times 2\text{cm} \times 4\text{cm}$ ' dir. Isıtılan hacim ihtiyaca bağlı olarak daha yüksek güç uygulanarak büyütülebilir.

Hipertermi ve termal ablasyon teknikleri bazı farklı hastalıklar için önemli opsiyon olarak kalmışlardır. En yaygın kullanılan termal tedaviler RF ablasyonu ve mikrodalga ablasyonu içerir. Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), noninvasif termal ablasyon veya hipertermiyi içeren klinik terapileri için ümit verici bir teknik olarak kalmıştır (Kennedy, 2005).

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)' un mevcut uygulamaları, kanser tümörlerinin ablasyonunu, kemik metastazlarının tedavisini ve rahim lifli tümörlerin tedavisini içerir. HIFU termal ablasyon ve hipertermi için dokunun hedeflenmiş küçük bölgelerini noninvazif olarak tedavi edebilir ve bunu, hayvanlarda, klinik çalışmalar ve tedavilerde başarılı bir şekilde ispatlamıştır. Hastalık tedavisi için HIFU' u içeren klinik çalışmaların bir kısa özeti Kennedy tarafından sağlanmıştır (Kennedy, 2005). Şu anda Amerikada HIFU terapisi sadece rahim lifli tümör ve kemik metastaz tedavisinde kabul görmektedir.

Termal terapi teknikleriyle ilgili devam eden bir sorun yüksek doğruluklu gerçek zaman içinde dokuların içindeki sıcaklık değişimlerinin haritalanamamasıdır. Şu anda

MRI, termal terapiler esnasında doku içindeki sıcaklık değişimlerinin haritalanması için altın bir standart olarak görülmektedir. Yaklaşık **2mm'** lik uzaysal çözümlüklü **1 s** ve **1°C'** lik doğruluk, hareketsiz dokularda MRI termometresi için rapor edilmiştir Denis de Senneville vd. (2005).

Görüntü olduğu zaman MRI termometre için proton rezonans frekans teknikleri uygulanır ve sadece yakın gerçek zaman (Örneğin **10 Hz**) gerçekleştirilir ve kayıt algoritmasının gerçekleştirilmesi için öngörülebilir hareket örüntüleri gerekir (Denis de Senneville vd., 2005; Ries vd., 2010; Quesson vd., 2011; Ries vd., 2012). Bununla birlikte MRI pahalı bir görüntüleme yöntemidir, taşınamaz ve MRI sistemli girişim olmaması amacıyla özelleşmiş ablasyon ekipmanları gerekir Kemmerer vd. (2014).

Ultrason, HIFU tedavisine rehber olmak ve HIFU tedavisini görüntülemek için etkili bir görüntüleme yöntemidir çünkü iyonize olmaz, pahalı değildir, taşınabilir ve gerçek zaman görüntüleme yeteneği vardır. Çekiciliğinden dolayı birçok ultrason teknikleri, HIFU tedavisi yoluyla dokular içinde indüklenen sıcaklık artışlarının görüntülenme, belirlenme ve haritalandırmalarını araştırmaktadır. Ultrasonik termometrelere en geniş biçimde uygulama yaklaşımı ses ve/veya zayıflama hızı içindeki değişikliklerin belirlenmesidir (Anand vd., 2007; Daniels vd., 2007; Liu ve Ebbini, 2010). Bununla birlikte bu teknikler doku hareketine karşı hassastırlar ve ses hızı veya zayıflama içindeki değişimden sıcaklık değişiklikleri sonucunu çıkarmak için spesifik doku özelliklerine bağlıdır. Dahası ses hızı ya da zayıflama içindeki değişimler monoton değildir. Hareketlerin üstesinden gelme girişimi içinde araştırmacılar hızlı çerçeveye oranı tekniklerini geliştirdiler (Liu ve Ebbini, 2010).

Elektrik akımı ve daha sonra elektromanyetik alanların canlı dokular üzerine elektrik akımının biyolojik etkileri Voltanın elektrik pili tanımlamasından kısa bir süre sonra başlamış ve yaklaşık 200 yıldır çalışılmaktadır. O zamandan beri uygulanabilir akımların ve alanların frekansları artmıştır. Elektromanyetik dalgalar ve biyolojik doku arasındaki fiziksel etkileşim Maxwell denklemleriyle tanımlanmıştır. Ferromanyetik materyallerle donatılmış moleküller, hücreler ve organlar haricindeki canlı maddeler genellikle serbest uzayınkine eşit bir μ_r ' e sahiptirler. Bu yüzden elektrik iletkenlik σ ile birlikte ϵ_r , elektromanyetik dalgalarla doku arasındaki etkileşimi belirleyen en önemli durumlar içinde yeterlidirler. Bu elektromanyetik

özellikler moleküllerin, hücrelerin, dokuların ve biyosistemlerin biyofiziksel ve kimyasal özellikleri yoluyla belirlenmiştir. Biyolojik hücrelerin ve dokuların kompleks yapısı dielektrik özelliklerin karakteristik frekans bağıntılarına yol açar. Farklı dağılım bölgeleri içindeki kompleks frekans davranışı Cole-Cole model yoluyla tanımlanabilir (Lin,2012). Gabriel, Gabriel vd. (1996), çok geniş bir frekans aralığında, birçok insan dokusunun ve organlarının dielektrik özelliklerinin tam bir analizini sunmuştur Puentes vd. (2014).

Birçok doku su içerikleri bakımından önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, bu özellik farklı dokuların ayırt edilebilmesi için EM ölçümler içinde kullanılabilir. Mikrodalga frekanslarında dokuların tepkisi, her ikisinde aynı elektromanyetik alana maruz kalırken farklı dokuları farklı sıcaklıklara ısıtmak için kullanılacak EM enerjinin absorpsiyonuna bağlıdır. Doku içindeki EM enerjinin etkili kuplajı, dokunun geometrisi ve kompozisyonu kadar EM alanları uygulamak için kullanılan cihazların konfigürasyonuna ve frekansına da bağlıdır. Mikrodalga teknikleri özellikle organik dokunun dielektrik özelliklerinin ölçülmesi için, kanser hücresi gibi anormallikleri tespit etmek için ve onların hipertermi ve mikrodalga ablasyon ile tedavileri için çok uygundur. Avantajları invazif olmayan algılayıcılarda ve ısıtma için temassız ve daha etkili enerji dağıtımında yatmaktadır Puentes vd. (2014).

Genelde prosedür RF, mikrodalga, laser ve ultrason sinyalleri kullanılarak yapılabilir. Şu ana kadar en yaygın olarak RF ablasyon kullanıldıysa da mikrodalgalar, dokunun empedansı ve elektriksel iletkenliğinin varyasyonu ile birlikte daha az zorluğa sahip olduğundan ilgi çekici bir seçimdir. Ayrıca mikrodalga ablasyonu dokunun daha büyük hacmini, daha hızlı bir şekilde ısıtabilir ve verimliliğini arttırmak için radyoterapi ve kemoterapi ile bağlantılı biçimde kullanılabilir Puentes vd. (2014).

Mikrodalga termal ablasyon terapileri sağlıklı dokuları yok etmek için mikrodalga frekanslarında çok yüksek ve lokalize sıcaklık artışlarını indüklemek için bir elektromanyetik alanın emilimini temel alır Cavagnaro vd. (2014).

Mikrodalga termal ablasyon terapileri, mikrodalga frekanslarında bir elektromanyetik dalganın emilimi boyunca elde edilen çok yüksek ve yerleştirilmiş sıcaklık artışları yoluyla sağlıklı dokuları yok etmek için kullanılır. Hedef sıcaklıklar pıhtılaşma

nekrozu boyunca birçok anlık hücre ölümünü indüklemek için **60°C** e kadar yükseltilir Ahmed vd. (2011). Klinik uygulamalar çoğunlukla kalp hastalıkları, endometriyum bozuklukları ve tümörlerle bağlantılıdır. Özellikle geçmiş yıllarda karaciğer tümörlerinin tedavisiyle ilgili birçok ilerleme kaydedilmiştir (Carrafiello vd., 2008; Sato vd., 1996; Martin vd., 2010).

Mikrodalga termal ablasyon klinik ayarları, bir mikrodalga jeneratör, bir intertisyel anten, anten ve besleme kablosunu güvenli sıcaklıkta tutmak için bir soğutma sisteminden oluşturulur. Anten, insan vücudu içindeki hedef bölgenin üzerine doğal yollarla veya perkütan olarak batırılır. Bir kez yerleştirildiğinde antenin yaklaşık 10-15 dakika için 100-150 **W** yüksekliğindeki mikrodalga gücünü yaymasına izin verilmiştir. Termal lezyon veya ablasyon bölgesi olarak adlandırılan, başarılı şekilde tedavi edilmiş bölge elipsoidal biçimlidir ve ışıma anteni boyunca, anten eksenine referansla sırasıyla radyal ve uzunlamasına doğrultuda yaklaşık **5 × 6 cm²** e kadar genişleyebilir Cavagnaro vd. (2011).

Akciğer kanseri uzun süre sigara içen kişilerde sıklıkla görülen yaygın bir kanserdir. Nedeni açık bir şekilde ispatlanmış olsada bu kanser önlenemez birkaç kanserden biridir. Buna rağmen ortaya çıkış oranı hala yüksektir ve tüm dünyada insanları tehdit eden bir sağlık tehlikesi haline gelmiştir (Herbs vd., 2008; Dincklage vd., 2013).

Açık akciğer tedavisi bu kanser tedvisi için altın bir standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte hasta kötü huylu tümörün boyutu ve pozisyonuna bağlı medikal operasyondan risk alır ve acı çeker. Bir radyo veya mikrodalga frekans aralığını kullanan termal ablasyon bir kanser tedavisi için yeni bir manevra olarak amaçlanmaktadır. Minimal invazif bir operasyon sağladığından daha az ağrıya ve daha kısa iyileşme periyoduna sahiptir (Brace, 2010; Phasukkit vd, 2009).

Mikrodalga ablasyon iyi huylu hastalık ve tümörlerin tedavisi için artan bir şekilde çalışılan minimal invazif termal terapi yöntemidir. Başarılı bir tedavi için tümörün termal kapsaması ve çevre sağlıklı dokularının marjininin tamamı elde edilmelidir. MDA için mevcut uygulanabilir intertisyel antenler silindirik simetri ışıma örüntülerine sahiptir. Bu yüzden kritik yapılara yakın hedefler tedavi edildiği zaman istenmeyen termal zararlardan kaçınmak için dikkat edilmek zorundadır. Bu

çalışmada, MDA için, asimetrik silindirik ısıtma örüntülü yeni bir koaksiyel anten tasarımı sunulmuştur. Bu ışıma örüntüsü, geleneksel koaksiyel monopol antenden kritik bir mesafede yerleştirilmiş hemisilindirik bir reflektör kullanılarak elde edilmiştir McWilliams vd. (2015).

MDA, tümörlerin ve iyi huylu hastalıkların minimal invazif tedavisi için artan bir şekilde kullanılan termal terapidir (Lubner, 2010). Termal ablasyon için diğer enerji kaynakları RF (Goldberg, 2001), Laserler Di Costanzo vd. (2014), kateter bazlı ultrason aplikatörler Diederich vd. (1999) ve kyroablasyon (Tarkowski ve Rzaca, 2014)'u içerir. Aynı zamanda sıcak kaynakları kullanan ablasyon yöntemleri, örneğin ferromanyetik çekirdekler (Tucker vd., 2002), termal iletken proplar Shafirstein vd. (2009) ve termokimyasal reaksiyonlar Cressman vd. (2012) ' da incelenmiştir. MDA karaciğer (Brace, 2009), böbrek Lin vd. (2014), akciğer (Alexander ve Dupuy, 2013) ve kemik Pusceddu vd. (2013) ' teki tümörlerin tedavisi içindeki klinik uygulamalarda ve ayrıca düzensiz kalp atışlarının tedavisi (Williams vd., 2002; Rappaport, 2004) için yapılan uygulamalarda kullanılmıştır.

Birçok MDA prosedüründe, anten hedeflenen dokunun merkezine batırılır ve ablasyon bölgesi radyal olarak dışa doğru genişler. Ablasyon hedefleri kritik yapılara yakın olduğu zaman hedeflenmeyen dokuların termal zararları önlenirken hedef hacmin tamamının termal kapsamının sağlanmasına dikkat etmek gerekir. Hedeflenmeyen dokuların ısınmasını minimuma indirmek için hedef bölge ile yaralanma riski altındaki organlar arasında sıvı tesisatı pratik bir teknik olarak ortaya çıkmıştır Kitchin vd. (2014).

Termal ablasyon, perkütan olarak veya bir kateter tabanlı aplikatörlerin kullanılmasıyla açık cerrahide kullanılabilir. Ablasyon, radyo frekans ablasyonu, mikrodalga ablasyonu, soğutma tabanlı ablasyon (kyroablasyon) ve kemoterapi veya laser hipertermi gibi ısıtma tabanlı terapilerin uygulanmasıyla hedeflenmiş tümör dokularının öldürülme metodundan bahseder. Ablatif tedaviler sıklıkla hastanede kalmayı gerektirmez. Hastaların %90' ından fazlası prosedürden 1 gün sonra hastaneden ayrılırlar. Ablasyon deri vasıtasıyla tümör içerisine bir iğnenin batırılması yoluyla ameliyatsız yapılabilir. Bu probe yoluyla üretilen, sondanın sokulduğu genellikle 3mm' den daha küçük olan bir delik gerektirir (Kaur ve Maini, 2014).

Tümör içindeki proba rehberlik yapmak için bilgisayarlı tomografi (CT) taraması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılır (Vrba Jr ve Vrba, 2014). Aplikatör, tümörü yakmak veya dondurmak için gerekli olan gücü sağlayan bir jeneratöre bağlanır. Yakma, tümörün sıcaklığını hücre ölümüne sebep olacak seviyeye ki bu genellikle sıcaklığı arttırmak için kullanılan enerji tipine bağlı olarak radyo veya mikrodalga frekans probu yoluyla gerçekleştirilir, arttırmayı ifade eder. Donma, sıcaklığı kanser hücrelerini öldürecek $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' e düşüren Kryoablasyon olarak ifade edilir (Habash vd., 2007; Rubinsky, 2000).

Termal ablasyon, kanser tedavisi, düzensiz kalp atışı ve varisli damarlar gibi birkaç terapötik durum içinde acil tedavi opsiyonudur (Barce, 2009; Prasantamrongsiri vd., 2012; Suseela vd., 2013).

RF ablasyonunun anahtarı, vücutta tam bir elektrik devresinin yaratıldığı yer olan doku boyunca elektriksel iletimdir. RF ablasyon içinde kullanılan en yaygın frekanslar, endüstriyel, bilimsel, medikal (ISM) frekansları içinde 13.56 MHz ve 27.12 MHz' dir. RF akımı mevcut sıvı bolluğu nedeniyle dokudan geçebilir ancak doku mükemmel bir iletken değildir ve RF rezistif bir ısıtmaya neden olur. RF ablasyonda en önemli doku özellikleri konveksiyonun RF elektroduna yakın dokulardan çevre dokulara nasıl oluştuğunu tanımlayan elektriksel ve termal iletkenliktir. Doku empedansı iletkenlikle ters orantılıdır ve RF akımının iyon akışı için ihtiyaç olunan suyun kaynama sıcaklığı olan $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' e ısıtılan dokular içinden geçişini engelleyen RF ablasyon prosedürü esnasında doku sıcaklığı içindeki artışla birlikte hızlı bir şekilde artar (Pop vd., 2010; Liu vd., 2006).

Mikrodalga ablasyon, dielektrik materyalin hedeflenen doku olduğu, dielektrik ısıtmanın özel bir durumudur. Dielektrik ısıtma, bir alternatif elektromanyetik (EM) dalganın mükemmel olmayan bir dielektrik materyale uygulanmasıyla meydana gelir. Doku içinde ısıtma, elektromanyetik (EM) alanın, iç kinetik enerjiyi arttıran uygulanan elektromanyetik (EM) dalgalarla birlikte sıralama girişimi içinde faz dışı salınım yapması için doku içindeki su moleküllerine kuvvet uygulaması sebebiyle meydana gelir ve doku sıcaklığını yükseltir. Biyolojik doku içindeki ısı transferi ve termal enerji içindeki mikrodalga enerjisinin dönüşümü biyo ısı eşitliğiyle tanımlanır.

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + J \cdot E - h_{bl}(T - T_{bl}) - Q_{el} + Q_m \quad (2.4)$$

$$h_{bl} = \rho_{bl} \cdot c_{bl} \cdot \omega_{bl}$$

Burada,

ρ : Doku yoğunluğu (kg/m^3).

c : Spesifik ısı kapasitesi ($J/kg \cdot K$).

k : Termal iletkenlik ($W/m \cdot K$).

J : Akı yoğunluğu (A/m^2).

E : Elektrik alan yoğunluğu (V/m).

T_{bl} : Kan sıcaklığı (K).

ρ_{bl} : Kan yoğunluğu (kg/m^3).

c_{bl} : Kan spesifik ısı kapasitesi ($J/kg \cdot K$).

ω_{bl} : Kan perfüzyon oranı (s^{-1}).

h_{bl} : Kan perfüzyonuna göre ısı transfer katsayısı (W/m^3).

Q_m : Metabolik işlemler yoluyla üretilen enerji (J).

Q_{el} : Hedeflenen doku tarafından emilen elektromanyetik enerji (W/m^3).

İçindeki $J \cdot E$ terimi aplikatör yoluyla depo edilen ve ısıya dönüşen enerjiyi gösterir. Elektromanyetik ışımaya maruz bırakıldığı zaman canlı bir doku tarafından absorbe edilen gücü ölçecek kriter özgül soğrulma oranı (SAR)'dır. SAR mikrodalga antenin ısıtma yeteneğini belirlemek için canlı bir dokunun kütle başına absorbe ettiği gücü gösterir ve aşağıdaki denklemlerle ifade edilir.

$$SAR = \frac{J \cdot E}{\rho} \quad (W/kg)$$

(2.5)

Mikrodalga ısıtma aplikatör etrafındaki bir hacimde gerçekleşir ve RF enerjiden farklı olarak, mikrodalga enerji propagasyonu için elektriksel bir yol gerektirmez ve herhangi bir sıcaklıkta ve herhangi bir su içeriğinde dokulara geçebilir ve dokuları ısıtabilir. Bir materyalin mikrodalga enerjiyi ne kadar verimlilikle emeceğini tanımlamak için kullanılan ortak bir yöntem, düşük iletkenli (düşük su içerikli) dokular

mikrodalga propagasyonuna izin verirken yüksek iletkenlikli (yüksek su içerikli) dokuların mikrodalgaları kolayca emebildiği etkili iletkenliktir. Mikrodalga ablasyon içinde en yaygın bir biçimde kullanılan frekanslar, ISM frekans bandına ait **433 MHz, 950 MHz ve 2450 MHz**’ dir (Luyen vd., 2014; Luyen vd., 2014; Luyen vd., 2013; Muheremu ve Niu, 2014).

Ayrıca mikrodalga alanın doku içine nüfuz etme derinliği hedeflenen dokunun bağlı geçirgenliğine ve iletkenliğine bağlıdır. Bir elektromanyetik dalganın nüfuz etme derinliği (δ), bir düzlem dalganın elektrik alanının onun geliş değerinden $1/e$ ’ sine (yaklaşık %37’ sine) zayıfladığı mesafe olarak tanımlanır.

$$\delta = \frac{1}{\omega\sqrt{\mu\epsilon}\left[\frac{1}{2}\left(\sqrt{1+\left(\frac{\sigma}{\omega\epsilon}\right)^2}-1\right)\right]^{\frac{1}{2}}} \quad (m) \quad (2.6)$$

Burada,

σ : İletkenlik (S/m).

ω : Açısal frekans (rad/s).

μ : Manyetik geçirgenlik (H/m).

ϵ : Dielektrik geçirgenlik (F/m).

Canlı dokuların birçoğu mikrodalga ablasyon frekansları için iyi bir dielektrik olarak göz önüne alınır dolayısıyla nüfuz etme derinliği yaklaşık olarak aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$\left[\frac{\sigma}{\omega\epsilon}\right]^2 \ll 1 \quad \text{için} \quad \delta \gg \frac{2}{\sigma}\sqrt{\frac{\epsilon}{\mu}} \quad (m) \quad (2.7)$$

Nüfuz etme derinliği iletkenlikle ters orantılıdır fakat ısıtma oranı iletkenlikle doğru orantılıdır. (2.6) ve (2.7) içinde verilen nüfuz etme derinliğinin hesaplamalarına, biyolojik dokular yoluyla absorbe edilen mikrodalga enerjinin birçoğu antenin fresnel bölgelerinde ve alan yakınlarında olduğu ve düzlem dalga olarak yayılamadığı için yaklaşılabılır. Daha derin nüfuz etme derinliği daha yavaş ısıtma da meydana gelir. Nüfuz etme derinliği ile ısı üretimi arasındaki “tradeoff” lar, tedavi edilecek kesin

tümör dokusu içinde hangi mikrodalga frekansının uygun olduğunun belirlenmesinde çok önemlidir. Bununla birlikte son araştırmalar doku ablasyonu için daha yüksek frekansların kullanılabilirliğini göstermiştir. Daha düşük frekansların daha derin nüfuz etme derinliğine rağmen tümör dokularının, daha düşük ve daha yüksek frekans ışımlarına maruz kaldığı zaman aynı güç seviyesi ve aynı süre altında başarılı bir şekilde ablasyon edilemediği gözlenmiştir. Bununla birlikte daha yüksek frekansların kullanılarak elde edilen ablasyon bölgesi boyutunun daha düşük frekans kullanılarak elde edilenle karşılaştırılabilir. Buna ek olarak daha yüksek ablasyon frekansı mikrodalga ablasyon prosedürünü daha az invazif yapan daha küçük anten boyu avantajı sağlar. Aynı zamanda, mikrodalga ablasyon, konvansiyonel düşük frekans mikrodalga ablasyon içinde kullanılan büyük tek elemanlı antenlerle başarılmayan ablasyon bölgelerini yaratma yeteneğine sahip kompakt çok elemanlı dizinin kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir (Luyen vd., 2014; Luyen vd., 2013).

Her bir organ doku tipi için verilen RF ablasyon ve mikrodalga ablasyon arasındaki farklar Çizelge 2.1.' de gösterilmiştir. Çizelge 2.1.' de gösterildiği gibi, RF ısıtma, yüksek perfüzyonlu alanlarda (böbrek ve karaciğer) ve zayıf elektriksel ve termal iletkenliği olan (akciğer ve kemik) dokularda sınırlıdır; mikrodalgalar, elektriksel iletkenlik gibi doku özelliklerine daha az duyarlı olma, daha büyük bir hacmi daha hızlı ısıtabilme, kan perfüzyonundan daha az etkilenme ve düşük iletkenlikli materyaller (akciğer ve kemik) içinde daha derine nüfuz edebilme gibi yetenekleri ile birlikte RF enerjisinin faydalarının aynısının tümünü sunarken, RF ablasyon içinde bulunan sınırlamaların tümünü aşmaktadır (Prasantamrongsiri vd., 2012; Suseela vd., 2013; Kaur ve Maini, 2014).

Organların spesifik olarak göz önüne alınarak RF ablasyon tedavisi ile mikrodalga ablasyon tedavisinin karşılaştırılması Çizelge 2.1.' de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Organların spesifik olarak göz önüne alınarak RF ablasyon tedavisi ile mikrodalga ablasyon tedavisinin karşılaştırılması

Organ	RF Ablasyon	Mikrodalga Ablasyon
Karaciğer	<p>Sadece 3 cm çapından daha küçük tümörlerin tedavisiyle sınırlıdır.</p> <p>3 mm çaplı büyük damarların yanındaki tümörler gibi yüksek perfüzyon bölgeleri içindeki tümörleri ablate etmede etkisizdir.</p>	<p>Yüksek perfüzyon bölgesi (Karaciğer) içinde mikrodalgalar yoluyla daha hızlı ısıtma, daha yüksek sıcaklık seviyeleri sağlanması nedeniyle büyük damarların etrafındaki tümör dokularını yok (ablate) edebilir.</p> <p>Mikrodalga ablasyonu içinde ulaşılan daha yüksek iletkenlik, daha büyük ablasyon lezyonlarının artışına neden oldu.</p>
Akciğer	<p>RF akımı düşük iletkenli havalandırılmış akciğer yoluyla nüfuz edemez.</p> <p>Jeneratör tarafından görülen empedansın artması nedeniyle doku içinde biriken güç miktarı sınırlıdır.</p> <p>Havalandırılmış akciğerin zayıf termal iletkenliği RF ablasyon sırasında düşük ablasyon bölgesiyle sonuçlanır.</p>	<p>Havalandırılmış akciğerin düşük geçirgenliği ve iletkenliği daha derin mikrodalga nüfuzuna izin verir.</p> <p>Mikrodalga ısıtması aktif olarak daha büyük ablasyon bölgeleri üretebilen düşük iletkenlikli tümör dokusu tarafından büyük ölçüde engellenmemektedir.</p> <p>Mikrodalga propagasyonu düşük iletkenlikli akciğer içinde daha iyi olduğundan maksimum sıcaklığı 150 °C i aşan daha iyi termal gradyan elde edilir.</p> <p>Ablasyon prosedürü sırasında doku özelliklerinde meydana gelen değişiklik, mikrodalga enerjisini RF enerjisi kadar etkilemez.</p>
Böbrek	<p>Böbreğin yüksek perfüzyon oranı nedeniyle sadece küçük tümörleri tedavi etmekle sınırlıdır.</p> <p>Doku dehidrasyonu prosedür esnasında sıcaklık arttıkça RF akımını engeller.</p> <p>Büyük tümörlerin (3 cm çapından büyük) ve merkezi olarak yerleşmiş tümörlerin tedavisinde etkisizdir.</p>	<p>Mikrodalga ablasyon işlemi sırasında böbreklerin su içeriğinin yüksek olması nedeniyle daha yüksek bir ısıtma hızı gözlenir.</p> <p>Daha iyi mikrodalga yayılmasına izin verdiği için doku dehidrasyonuna daha az duyarlıdır.</p> <p>Mikrodalga enerjisinin daha hızlı ısıtma yeteneği, böbreklerin yüksek perfüzyon oranının üstesinden gelecektir.</p>

Kemik	Zayıf iletkenlik ve kemiğin termal iletiminden dolayı sınırlı ablasyon bölgeleri	Mikrodalga penetrasyonu, düşük geçirgenlik ve kemik tümörlerinin iletkenliği nedeniyle daha etkilidir. Mikrodalga aplikatörleri daha hassas kontrol edilebilir ablasyon lezyonları sağlamak ve işlemde sonra daha fazla fonksiyonel uzuv elde etmek için geliştirilmiştir.
-------	--	---

Mikrodalga ablasyon sistemi, katı hal yarıiletken donanımı olarak mikrodalga güç kaynağı veya magnetron gibi vakum tüpü cihazları içerir. Koaksiyel kablo, mikrodalga gücü jeneratörden antene taşımak için kullanılır. Perkütan için tasarlanan birçok termal ablasyon cihazı **1.5 mm ile 3 mm** arasında çapı olan koaksiyel kablolardan yararlanır. Anten, sert bir şaft ve aplikatörün ucunda ışına bölümünü içerir. Termal ablasyonla ilgili en önemli anten özellikleri ışına örüntüsü ve yansıma katsayısı (geri dönüş kaybı)'dır. Genelde antenden dokuya maksimum güç birikimi için en düşük geri dönüş kaybı istenir. Antenden yansıyan güç, anten şaftında istenmeyen ısınmayı artırır, doku ısıtma oranını düşürür ve ekstrem durumlarda anten şaftı boyunca sağlıklı dokuların zarar görmesini önlemek amacıyla kısa ablasyon süresini gerektirebilir (Taj-Eldin vd., 2014; Vojackova vd., 2014).

Meme kanseri kadınlarda en önemli ölüm sebeplerinden biridir. Metastaz olana kadar başarılı şekilde tedavi edilen bu tümörün metastaz sonrası tedavisi imkansız hale gelmektedir. Lenf nodu, akciğer, karaciğer, kemik ve beyne metastaz görülmesine karşın beyin metastazı en ciddi ve ölümcül sonuçtur. Bu kanser modelinde kanserin metastaz yapabilmesi için damar desteğinin ve damar oluşumunun önemli bir parametre olduğu bilinmektedir. 4T1 ile oluşturulan meme karsinomasında farklı hücre gruplarının olduğu metastatik bir kanser elde edilir. Bu şekilde oluşturulan deneysel modelde özellikle kalbe, karaciğer ve beyne metastaz gerçekleşir. Ortotopik fare modeli olan bu deneysel kanserde hücrelerin CD34, E-kaderin gibi yüzey belirteçleri ve adezyon moleküllerini sentezledikleri gösterilmiştir Erin vd. (2013).

MDA'nın solid tümör tedavisinde minimal invaziv bir tedavi yöntemi olarak sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Küçük meme kanserlerinde başarılı olmasına karşın tümöre karşı immünite konusunda etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada 4T1 ile tümör oluşturulmuş Balb/c farelerde T hücre cevabına bakılmıştır. Ablasyon sonrası 25.

günde fare yaşam süresi T hücre cevabı ve tümöre özgü immünite enzimle ilişkili immünoSpot yöntemi ile incelenmiştir. Aynı zamanda sitokin dağılımı da incelenmiştir. MDA tedavisine OK-432 gibi bir immün stimulan eklendiğinde az olan immün cevabın anlamlı bir şekilde arttığı, yaşam süresinin uzadığı, lokal ve sistemik T hücre cevabının arttığı, Thy-1 üretiminin arttığı izlenmiştir Li vd. (2017).

4T1 hücre kültüründe aktive edilmiş makrofajların hücre çoğalmasına etkisinin incelendiği bir çalışmada kaspaz-6 üzerinden hücre invazyonunu MMP-2 ve MMP -9 üzerinden makrofajları etkileyerek etki gösterdikleri saptanmıştır. Ablasyon uygulamasıyla artmış kaspaz-6 düzeyi azalmış ve kültür ortamında tümör hücre invazyonu engellenmiştir. Bu sonuçların tümör immünoterapisi ile ilişkisi açısından tedavi edici özelliği olabileceği düşünülmüştür. Yakın infrared ışık aktivasyonlu mikro iğne ile oluşturulan fototermal tedaviye bağlı ablasyonda bir kemoterapötik ajan kullanıldığı takdirde doksorubisin adlı antikanser ilacının daha etkin bir şekilde gerçekleştiği ve 4T1 tümörlerde 1 hafta içinde tek doz olarak uygulandığı takdirde tamamen tedaviyi sağladığı deneysel olarak gösterilmiştir. Bu tür tedavinin iyi bir etkisi de doksorubisine bağlı toksisitenin azaltılmasıdır Yao vd. (2016).

Radyofrekans ablasyon uygulanan üçlü negatif 4T1 meme kanseri modelinde Balb/c farelerde tümör çapı 6-8 mm' ye vardığında tedavi uygulaması sonucunda dalak lenfositlerinde ve akciğerdeki kanser nodüllerinde inceleme yapılmıştır. Ablasyon uygulamasının ortotopik karsinoma modelinde metastazı azalttığı ve düşük tekrarlama oranını sağladığı saptanmıştır. Dalakta CD4+/CD8+ T hücreleri, B hücreleri, NK ve NKT hücrelerinin arttığı saptanmıştır. Uygulamanın bu etkilerini antitümör immünite üzerinden sağladığı saptanmıştır Deng vd. (2013).

Bir başka çalışmada DNA sarılmış altın nano çubuklar ile yüklenilmiş doksorubisin tedavisinde fototermal ablasyon uygulandığında ve üstüne lazer irrigasyonu eklendiğinde primer tümörün anlamlı bir şekilde azaldığı ve akciğer metastazının baskılandığı saptanmıştır. Uygulamanın apoptotik hücre sayısının artırılıp damarlanmanın azaltılarak gerçekleştiği gösterilmiştir Wang vd. (2014).

İnvaziv olmayan radyo dalgaları ile hipertermiye bağlı immünoterapi çalışmasında sistemik uygulanan nanopartiküllerin artan damar akımına bağlı olarak daha fazla

miktarda tümör dokusunda biriktiği gösterilmiştir. IL-12 ve Th1 ilişkili sitokinler üzerinden de doksorubisin nanopartiküllerinin çok daha etkin bir tedavi sağladığı bulunmuştur. Bu olumlu sonuçlar uygulamanın kansere özgün immün cevap sağlayan bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermiştir Serda vd. (2014).

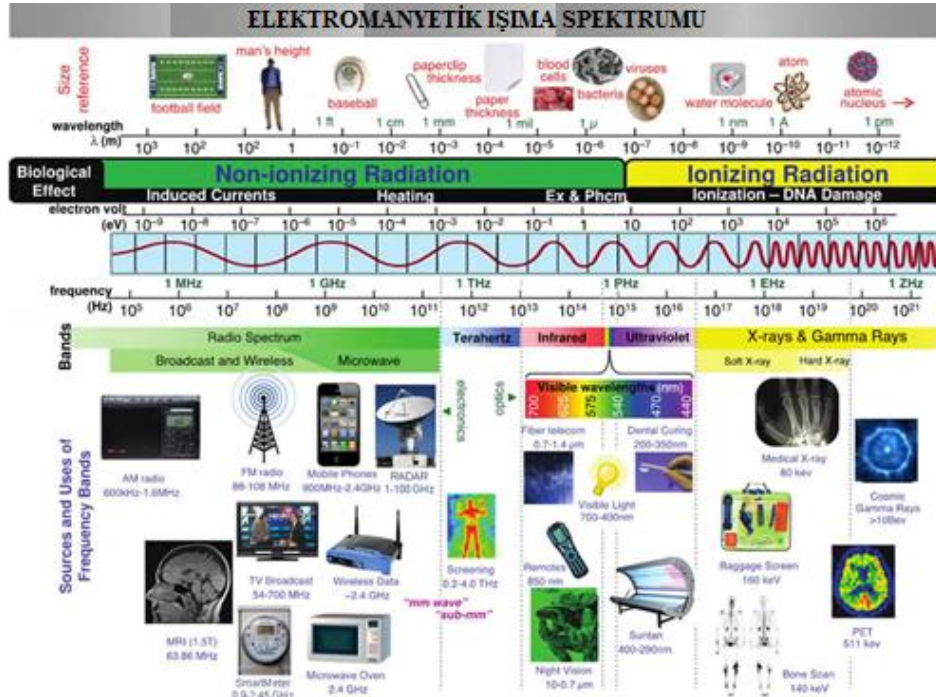
Ablasyon ile yapılan termal tedavide intersitisyel uygulamanın ablasyon merkezinde koagulatif bir nekroza neden olduğu ancak kemik iliği ve var olan tümör hücrelerinin yaşamları, serum sitokinleri, stres proteinleri ve ilik ile tümör arasında ilişkiyi sağlayan stromal kökenli faktör-1 (SDF-1) durumu bilinmemektedir. 27 gen ve 22 proteinin kantitatif PCR, elisa, immunoblot ve çoklu antikor yöntemiyle bu durum incelenmiştir. Bütün parametrelerin kontrolle karşılaştırıldığında değiştiği ancak özellikle CXCL12, sele, FGF2 ve LIFR genlerinin tedavi yapılan farelerin kemik iliğinde anlamlı bir şekilde yüksek olduğu buna karşılık sürekli ablasyonda LIFR ve sele transkriptlerinin daha da azaldığı gözlenmiştir. Devam eden tümörlerde SDP-1alfa ve HIF1alfa proteinleri azalırken hsp27 ve hsp70'in arttığı saptanmıştır. Bakılanlardan 16 serum kemokininin, IGFgama ve GM-CSF düzeylerinin tedavi ile azalmış olduğu saptanmıştır. Uygulanan ablasyonun 4T1 meme kanseri hücrelerinde bu mekanizmalar üzerinden etkili olduğu ve kemik iliğinde tekrardan dolaşıma giren kanser hücrelerinin ilişkisini etkilediği ortaya konmuştur Przybyla vd. (2014).

3. KONU KAPSAM

3.1. Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik spektrum, tüm EM radyasyon türlerinin bir ölçüsüdür. Elektromanyetik spektrumu oluşturan diğer EM radyasyon tipleri, mikrodalgalar, kızılötesi ışık, ultraviyole ışık, X ışınları ve gama ışınlarıdır. Dalga, onu tanımlayan birkaç temel özelliğe sahiptir. Elektromanyetik dalgaların uzun süre boyunca aşırı elektromanyetik güç seviyelerine maruz kalmasının biyolojik etkileri olumsuz sağlık etkilerine neden olur. Genel maruz kalma sınırları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenmektedir. Elektromanyetik güce maruz kalmanın biyolojik etkisi, terapötik uygulama için çok önemlidir.

Şekil 3.1.' de görüldüğü gibi, elektromanyetik ışınma iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan şeklinde iki farklı tipte gerçekleşebilir. İyonize radyasyon, kimyasal bağları iyonlara ayıracak kadar enerji taşır ve bu nedenle potansiyel olarak DNA'ya zarar verebilir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon, molekülleri iyonlaştırılmasına neden olabilecek kadar yeterli enerji taşımamaktadır.



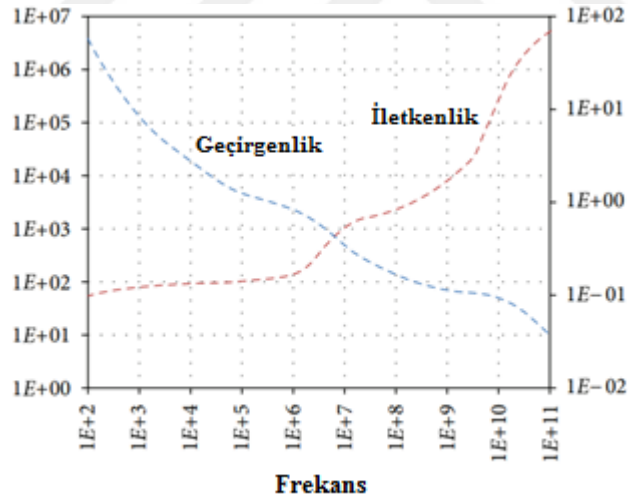
Şekil 3.1. Elektromanyetik ışınma spektrumu

3.2. Doku İçi Nonlinear Propagasyon Denklemleri

Elektromanyetik alanların dokular üzerindeki etkisi uzun yıllardır bilinen bir konudur. Araştırmanın ana konusu, dokuları nasıl etkilediği ve bu etkilerin her değişen parametrede nasıl değiştiğidir.

Elektromanyetik alanın biyolojik doku ile etkileşimi anlamak için karmaşık geçirgenliğini bilmek önemlidir. Araştırmalar biyolojik dokunun dielektrik özellikleri hakkında dielektrik özelliklerin ve dokudaki penetrasyon derinliğinin su içeriği ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (Staebell, 1990). Bu nedenle, doku tipine bağlı olarak, eğer esas olarak beyin, kas ve deri gibi sudan oluşuyorsa, EM-dalgaları, yüksek geçirgenlik ve kayıplarından dolayı alıcıya ulaşmadan önce önemli ölçüde zayıflar (Augustine, 2009).

Şekil 3.2.' de su içeriği yüksek dokuların dielektrik özellikleri spektrumu verilmiştir.



Şekil 3.2. Su içeriği yüksek dokuların dielektrik özellikleri spektrumu

Doku ortamı içinde elektromanyetik dalgalar eğer ortam $\sigma \neq 0$ olacak şekilde bir iletken ortamsa eşitlikler aşağıdaki hale gelir.

$$\nabla^2 \vec{E} + \omega^2 \mu \epsilon (1 - j \frac{\sigma}{\omega \epsilon}) \vec{E} = 0 \quad (3.1)$$

Kompleks bağıl elektriksel geçirgenlik aşağıdaki şekilde tanımlanır.

$$\epsilon_r = \epsilon_r' - \epsilon_r'' = \epsilon_r' - j \frac{\sigma}{\omega \epsilon_0} \quad (3.2)$$

Yukarıdaki formülde, ϵ_r' ortamın gerçek bağıl elektrik geçirgenliğidir. Yeni ϵ_r ise kompleks bağıl elektrik geçirgenliğidir ve ortamın iletkenliği ile gerçek bağıl elektrik geçirgenliğinin bir kombinasyonudur.

Dalganın sadece z yönünde hareket ettiği basit bir durum için çözüm aşağıdaki gibidir.

$$\vec{E} = \vec{E}_0 e^{-j\gamma z} \quad (3.3)$$

Yukarıdaki 3.3 eşitliğinde γ dalga propagasyon sabitidir ve 3.4 eşitliğiyle verilmiştir.

$$\gamma = \alpha + j\beta = \sqrt{j\omega\mu(\sigma + j\omega\epsilon)} = j\omega\sqrt{\mu\epsilon} \sqrt{1 - j\frac{\sigma}{\omega\epsilon}} \quad (3.4)$$

3.4 eşitliğinde α zayıflama sabiti (Np/m) ve β faz sabiti (rad/m)'dir. Ve sırasıyla 3.5 ve 3.6 eşitliklerinde verilmişlerdir.

$$\alpha = \frac{\omega\sqrt{\mu\epsilon}}{\sqrt{2}} \left[\sqrt{1 + \left(\frac{\sigma}{\omega\epsilon}\right)^2} - 1 \right]^{1/2} \quad (3.5)$$

$$\beta = \frac{\omega\sqrt{\mu\epsilon}}{\sqrt{2}} \left[\sqrt{1 + \left(\frac{\sigma}{\omega\epsilon}\right)^2} + 1 \right]^{1/2} \quad (3.6)$$

Faz hızı ve dalgaboyu, frekansın fonksiyonlarıdır ve aşağıda verilmişlerdir.

$$v_p = \frac{\omega}{\beta} = \frac{\sqrt{2}}{\sqrt{\mu\epsilon}} \left[\sqrt{1 + \left(\frac{\sigma}{\omega\epsilon}\right)^2} - 1 \right]^{-1/2} \quad (3.7)$$

$$\lambda = \frac{2\pi}{\beta} = \frac{\sqrt{2}}{f\sqrt{\mu\epsilon}} \left[\sqrt{1 + \left(\frac{\sigma}{\omega\epsilon}\right)^2} - 1 \right]^{-1/2} \quad (3.8)$$

Yukarıdaki eşitliklerde v_p dalga faz hızı, λ dalgaboyu ve f frekanstır. \vec{E} ' nin fazör form içindeki çözümü aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$\vec{E}(z) = \vec{E}_0 e^{-j\gamma z} = \vec{E}_0 e^{-\alpha z} e^{-j\beta z} \quad (3.9)$$

\vec{E} ' nin zaman bağımlı formu 3.10 eşitliği ile verilmiştir.

$$E_x(z, t) = E_0 e^{-\alpha z} \cos(\omega t - \beta z + \varphi_E) \quad (3.10)$$

$\sigma/\omega\epsilon$ ' nin değeri kayıp tanjant olarak adlandırılır. Bu değer ortamın ne kadar kayıplı olduğunu tanımlar. Eğer kayıp tanjant $\sigma/\omega\epsilon \leq 0.1$ ise ortam iyi dielektrik ortam olarak adlandırılır. Eğer kayıp tanjant $\sigma/\omega\epsilon \geq 10$ ise ortam iyi bir iletken olarak adlandırılır. İyi iletkenler içinde alanlar çok hızlıca zayıflar. Deri etkisi alanların e^{-10} faktörüyle zayıfladığı mesafe olarak tanımlanır.

$$\text{Deri Etkisi (Skin Depth)} = \delta = \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{\sqrt{\pi f \mu \sigma}} \quad (3.11)$$

$$10 > \frac{\sigma}{\omega\epsilon} > 0.1 \quad (3.12)$$

Kayıplı ortamlarda \vec{E} ve \vec{H} , $e^{-j\alpha z}$ çarpanıyla zayıflar, güç yoğunluğu ise $e^{-j2\alpha z}$ çarpanıyla zayıflar.

3.3. Radyofrekans (RF) Ablasyonu

EMF ile terapi, birçok terapötik amaçta uzun bir süredir kullanılmaktadır ve düşük yoğunluklu EMF 'lerin etkinliği, birkaç klinik uygulama literatüründe gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma EMF' lerin canlı organizmalar üzerinde çok sayıda etkisi olduğunu göstermektedir (Tofani vd., 2002). Klinik uygulamalar arasında kırıklar, yaraların iyileşmesi, kalp hastalığı ve baş ağrısı bozuklukları gibi çeşitli tedaviler bulunmaktadır (Bassett, 1989).

Radyo frekans ablasyonu doku boyunca elektriksel iletkenliğe dayanır. Dokunun mükemmel iletken olmamasına ve RF akımının dirençsel ısınmaya (Joule etkisi) neden olmasına rağmen RF akımı mevcut iyonik sıvıların bolluğundan dolayı dokular arasından geçebilir. Direkt RF ısınma elektrotun sadece birkaç mm içinde meydana

gelir fakat termal iletkenlik elektrot etrafındaki çevresel alanlara ısı ilettiğinden RF ısınma nihai ablasyon bölgesinin büyük bir kısmında meydana gelir (Brace, 2009).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, 75 Hz' de düşük yoğunluklu darbeleri elektromanyetik alan tedavisinin, hücre çoğalmasını arttırdığı ve anabolik genlerin ifadesini mütevazı bir şekilde yukarı çektiği gösterilmiştir. Elektromanyetik alan ve arıtma sistemleri günümüzün en önemli araştırma konularından biridir. Darbeleri elektromanyetik alan işlem sistemleri için farklı tipte anten ve bobinlerin tasarımı ve analizi, elektromanyetik maruz kalmanın yanı sıra, güç yoğunluğu ve mesafe, maruz kalma süresi, tür, kaynak frekansı, elektrik ve manyetik alan büyüklüğü ve modülasyon gibi fiziksel özelliklere göre belirlenir (Bardak, 2019).

RF akımı monopolar veya bipolar modun kullanılmasıyla uygulanabilir. Monopolar modda, yüzey elektrotları (topraklama pedleri) vücut boyunca elektriksel devreyi tamamlarken, tümör bölgesine akım dağıtmak için yarıklar oluşturmuş elektrot (veya elektrot grubu) kullanılır. Bipolar modda, akım çok yarıklı elektrotlar arasında akar. Bipolar mod, elektrotlar arasındaki bölgeye odaklanması, o bölgeyi daha iyi ısıtması, arka plan iletkenliğine bağımlılığı azaltması ve topraklama pedlerine ihtiyacı olmaması gibi bazı avantajlara sahiptir. Diğer yandan monopolar mod, her bir elektrot etrafında daha geniş bir ısıtma bölgesine yol açması, invazifliği sınırlandırması ve geniş klinik kullanılabilirlik avantajlarına sahiptir. Bu artıların ve eksilerin dereceli önemi her bir organ sisteminde farklılaşır (Brace, 2009).

Akciğer ve kemiğin düşük elektriksel iletkenlikleri büyük olasılıkla RF akım akışını engeller fakat daha iyi mikrodalga propagasyonuna izin verir. Böbrek ve karaciğer yüksek perfüzyon oranına sahiptir ve etkili termal ablasyon için büyük olasılıkla daha büyük bir aktif ısıtma bölgesi gerektirir. Böbreğin yüksek elektriksel iletkenliği daha hızlı mikrodalga enerji emilimine izin verir fakat nüfuz eden alanı azaltır. Akciğer ve kemik zayıf termal iletkenliğe sahiptir ve ablatif marjini sınırlandırabilir. Normal doku ve ablasyona uğrayan dokunun özellikleri çok farklıdır, RF ve mikrodalga ablasyonunun her ikisinde de göz önüne alınmak zorundadır. Biyolojik dokulara bilinçli olarak radyo frekans enerji uygulaması gelişmekte olan medikal sistemlerde sıkça uygulanır olmuştur. Dokuya biyolojik olarak uyumlu küçük antenlerin ve bu antenleri besleyen mikrodalga enerji kaynaklarının tasarlanması konusunda gelişmeler

devam etmektedir. Ayrıca tasarlanan sistemin elde edilmesi zor olan istenilen SAR değerini karşılaması gerekmektedir.

Mikrodalga ısıtma elektriksel iletken bir yol gerektirmezken, RF ısıtma gerektirir. Bunun sonucu olarak, mikrodalgalar, düşük veya sıfır iletkenliğe sahip malzemeler arasında propagasyon yapma yeteneğine sahiptir. Örneğin Kablosuz Haberleşme, esasen sıfır iletkenliğe sahip hava arasından mikrodalga propagasyonuna dayanır. Bunun anlamı düşük iletkenlikli dokular RF akım akışını engeller fakat daha iyi bir mikrodalga propagasyonuna izin verir. Karaciğer dışındaki dokuların ablasyonu çok yaygın hale geldiği için RF ve mikrodalga ısıtma arasındaki fark çok önemli hale gelir (Brace, 2009).

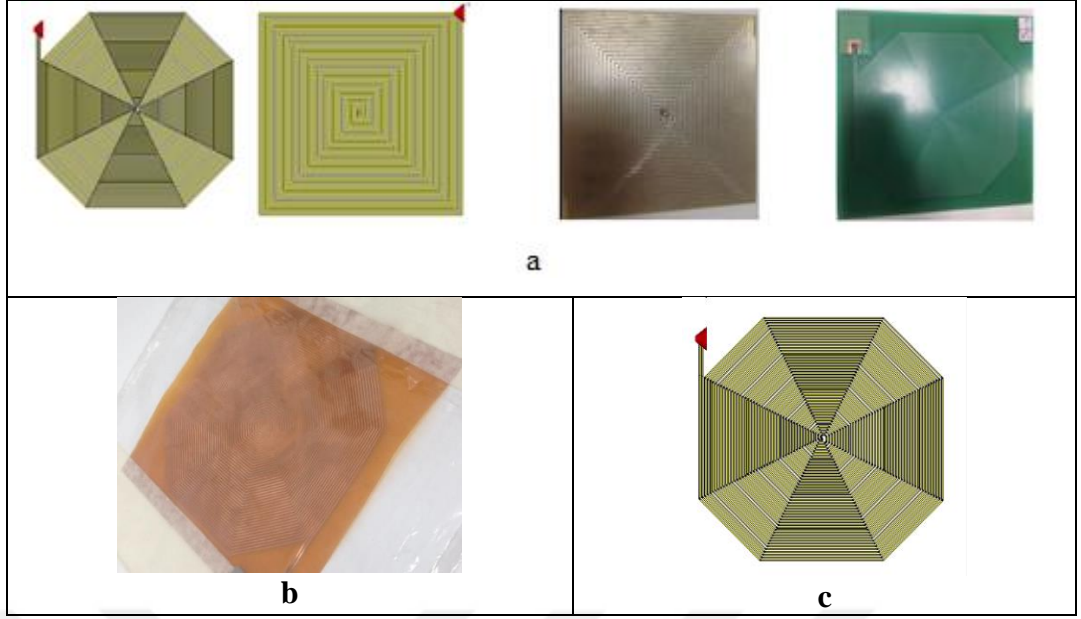
RF uygulamaları günümüzde Darbeli Radyo Frekans Enerji (PRFE) uygulaması ve Darbeli Elektromanyetik Alan uygulaması olarak özellikle yara iyileştirme konularında sıklıkla kullanılmaktadır.

3.3.1. Darbeli radyo frekansı enerji teknolojileri

Yara iyileşmesinde kullanılabilen elektromanyetik alan uygulaması 27.12 MHz taşıyıcı frekansında PRFE uygulamasıdır. Darbeli RF enerjisinin çok çeşitli terapötik kullanımları vardır ve spesifik bir soğurma oranı (SAR) değerlendirmesi yapılarak insan sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı doğrulanmaktadır. Bu nedenle, farklı dalga formlarında farklı PRFE işlemi uygulama örnekleri vardır (Bardak, 2019).

3.3.2. Darbeli radyo frekans enerji (PRFE) uygulaması anten modelleri

PRFE sinyalini 27.12 MHz' de iletmek için dikdörtgen ve sekizgen spiral antenler tasarlandı. Anten boş alan koşullarında tasarlandıktan sonra, biyolojik malzemelerle en iyi temeli bularak anten içindeki boyutları, besleme hatlarını ve diğer parametreleri optimize ederek yeniden tasarlandı. Antenler, FR4 materyali üzerinde rezonans frekansı 27.12 MHz olacak şekilde tasarlanmıştır. Şekil CST simülasyon yazılımındaki antenlerin geometrisini göstermektedir. Bunlara ek olarak, esnek Kapton malzeme anteni tasarlanmış ve üretilmiştir. Şekil 3.3.' te PRFE uygulama anten modelleri verilmiştir (Bardak, 2019).



Şekil 3.3. a) 27.12 MHz (RF)' de anten yapıları b) Esnek kapton anten c) CST Studyoda anten prototipi

Tasarlanan anten, implantasyon için uygun hale gelmesi için biyouyumlu kapton içine gömülüdür. Kapton, geniş bir sıcaklık aralığında mükemmel fiziksel, elektriksel ve mekanik özelliklere sahip olan bir poliimid filmidir. Kapton poliimid filmi için tipik uygulamalar arasında tel ve kablo bantları, oluşturulmuş bobin ve mıknatıs tel yalıtımı, trafo ve kapasitör yalıtımı bulunur (Bardak, 2019).

3.4. Mikrodalga Ablasyonu

Termal ablasyon, tümör dokularının sert sıcaklıklara maruz bırakılarak öldürüldüğü, minimal invaziv bir tekniktir. Bir ablasyon işlemi sırasında, görüntü kılavuzluğunda hedef organa bir aplikatör sokulur. Aplikatör tarafından doku içinde biriken enerji ısınmaya neden olur ve yüksek sıcaklıklarda hücre ölümü ile sonuçlanır.

Mikrodalga ablasyonu (MDA) bir tümörü yok etmek ve önemli ölçüde tahrip etmek amacıyla bir termal ışımanın direk uygulanmasından oluşan bir terapidir. Bu teknik prensip olarak, geri çevrilemez hücre zararlarına yol açan 45 °C 'nin üstündeki sıcaklıkları temel alır.

Eğer sıcaklık 100 °C ' i aşarsa, enerji iletimine ve dolayısıyla mikrodalga ablasyona zarar veren doku buharlaşmasına yol açar. Bu durum da ablasyonu gerçekleştiren ideal sıcaklığın neden 60 °C ile 100 °C arasında olduğunu açıklar (Saccomandi vd., 2015; Manzanarez vd., 2017).

Tedavi süresi tümörün boyutuna ve antene uygulanan enerjiye bağlıdır. Kutup moleküllerinin uyartım ve osilasyonuna neden olan, anten boyunca gönderilen mikrodalga ışımaya, aynı zamanda ısıl sürtünmeyi de indükler (Riadh ve Habash, 2008).

Karaciğer tümörü mikrodalga ablasyonu için, RF şoku olmayan son derece ince bir MDA anteni önerilmektedir. CST Multifiziği ile yapılan termal simülasyonlar, 10 GHz' de çalışan antenin, (Luyen vd., 2004) 'te bildirilen ile kıyaslanabilir bir kesilmiş bölge elde edebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, önerilen anten daha incedir ve bu nedenle özellikle birkaç aplikatör yerleştirilmesi gerektiğinde, prosedürün invazifliğini azaltır. Ek olarak, anten, anten ucu çevresinde (Luyen vd., 2004)' den biraz daha küresel bir uzak bölgeye sahiptir (Tal ve Leviatan, 2017).

Bu çalışmada mikrodalga ablasyon sisteminin (MDA) bir parçası olup, ISM bandında tümör hücrelerini yüksek güçte ve bölgesel olarak ortadan kaldırılabilecek mikrodalga prop tasarımı önerilmiştir. Aplikatör tasarımında, kompakt ergonomik prob boyutunda RF sistem performans parametrelerini optimize etmek için sayısal olarak çalışılmıştır. MDA sisteminin aplikatör bölümü olan RF probu temel olarak klinik kullanım için tasarlandığından, RF probunun RF performans parametreleri, tümörlü hücre fantom modelleri için incelenmiştir. Özellikle daha büyük tümör hücrelerinin lokalize ablasyonu ile sonuçlanan büyük tümör boyutlarında yüksek SAR değerlerine ulaşıldığı görülmüştür. Sayısal hesaplama sonuçlarının bir sonucu olarak, önerilen prob tasarımının da tıp mühendisliği uygulamaları açısından önemli teknolojik ilerlemeler sağlaması beklenmektedir (Murat vd., 2018).

Sunulan makale, bu tıbbi prosedür için kullanılan iğne mikrodalga anteninin şekil optimizasyon algoritmasını tartışmaktadır. Önceki deneyimlere dayanarak, yazarlar, çevreleyen insan karaciğer dokusuyla en iyi empedansı gösteren üç yuvalı aplikatörü seçmişlerdir. Önerilen yaklaşımın ilk adımında, tüm hava boşluklarının boyutları,

birbirlerinden uzaklıkları ve anten ucundan uzaklıkları, bir saçılma katsayısı analizine dayanarak optimize edilmiştir (Gas ve Szymanik, 2018).

Elde edilen S_{11} parametresi dağılımı, anten yuvalarının yeni boyutları ve bunların düzenlenmesi için, kabul edilebilir hataya sahip anten rezonans frekansının, $2.45 \text{ GHz} \pm 0.05 \text{ GHz}$ ISM bandı içinde bulunduğunu doğrulanmıştır. Optimizasyon prosedürünün bir sonraki adımında, mikrodalga uygulayıcısının toplam giriş gücü yükseltmeleri, doku sıcaklığının, termal ablasyon için sınır değerleri, yani $50 - 110^\circ \text{C}$ ' yi geçmeyeceği şekilde seçilmiştir. Açıklanan yaklaşımın oldukça basit olduğu ve ablatif ısıtma için gerçek cihazların yapımında kullanılabilir tatmin edici sonuçlar verdiği vurgulanmıştır (Gas ve Szymanik, 2018).

Mikrodalga ablasyonu bir tür tümör sıcaklık tedavisidir. Anten genellikle 415 MHz veya 2.45 GHz frekansındaki mikrodalga enerjisiyle güç verir. Bu enerji emileceği yer olan beyaz dokular içinde ışıma yapar, bu da dielektrik histerisiz yoluyla dokuda ısınmaya neden olur. İntertisyel antenler koaksiyel modeli temel alır ve dipol, slot veya monopol tipte olabilir.

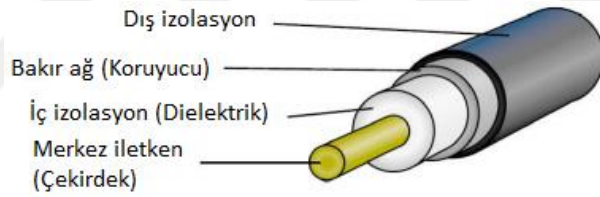
Bu makalede, üç MDA anteni türü karşılaştırdık: FDA onaylı ticari MDA sistemlerinde kullanılan üç eksenli ve boğum dipol ve son zamanlarda önerilen, balun içermeyen baz beslemeli bir monopol anten. Bu üç antenin elektromanyetik simülasyon sonuçları, her üçünün de istenen çalışma frekansında iyi bir empedans uyumu sağlamasına rağmen, boğma ve baunsuz antenler, üç eksenli antenden daha kompakt, lokalize güç emme düzenleri sunduğunu göstermiştir. 1.9 GHz ' de çalışan bu antenlerin prototipleri üretildi ve her biri sığır karaciğerinde 5 dakika boyunca 40 W ' lık bir güç seviyesinde beş ex vivo ablasyon deneyi yapmak için kullanıldı. Ölçüm sonuçları, her üç antenin de 1.9 GHz ' de uygun olduğunu gösterdi (Mohtashami vd., 2018).

Tümör tedavisinde mikrodalga ablasyonu, cerrahi müdahalenin pratik olmadığı durumlarda alternatif bir uygulamadır. Bu işlemde, ince koaksiyel bir anten tümör içine yerleştirilir ve doku üzerine mikrodalga ışıma yapması sağlanır. Alternatif alanlar dokunun ısınması sonucu polar su moleküllerinin hızlı dönmesine neden olur ve eninde sonunda hücre ölümüne yol açar. Bu hücre ölümü, sıcaklık ve zamanın bir

fonksiyonudur ve daha yüksek sıcaklıklar, daha kısa bir zaman dilimi içinde hücre ölümlerine yol açar. Önceki çalışmalar, hücre ölümlerini tahmin etmek için yaygın bir metrik olan $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ de birkaç saniye içinde dokunun pıhtılaşmış nekrozunun başarıldığını göstermektedir. $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hem kanserli hem de normal dokuyu öldürücü olduğundan, anten ışınma örüntüsünün tasarımı sadece kanserli dokuyu etkileyecek bir ışınma örüntüsünün başarılması için kritiktir (Brace, 2009).

Mikrodalga ablasyon tedavisi içinde kullanılan aplikatör antenler, semi – rigid koaksiyel kablolar kullanılarak yapılır. Bu tip koaksiyel kablolar esnekler ve bu kablolarla antenin gerçekleştirilmesi sırasında kolay manevra yapılabilir. Koaksiyel kablolar çok iyi iletken değillerdir dolayısıyla transmisyon esnasında sinyalin bir kısmı kaybolacaktır. Bu zayıflama olarak bilinir, sinyali azaltır ve **dBm/m** olarak ölçülür Manzanárez vd. (2018).

Koaksiyel kablodaki zayıflama operasyon frekansı kadar kablounun yapısı ve geometrisine de bağlıdır.



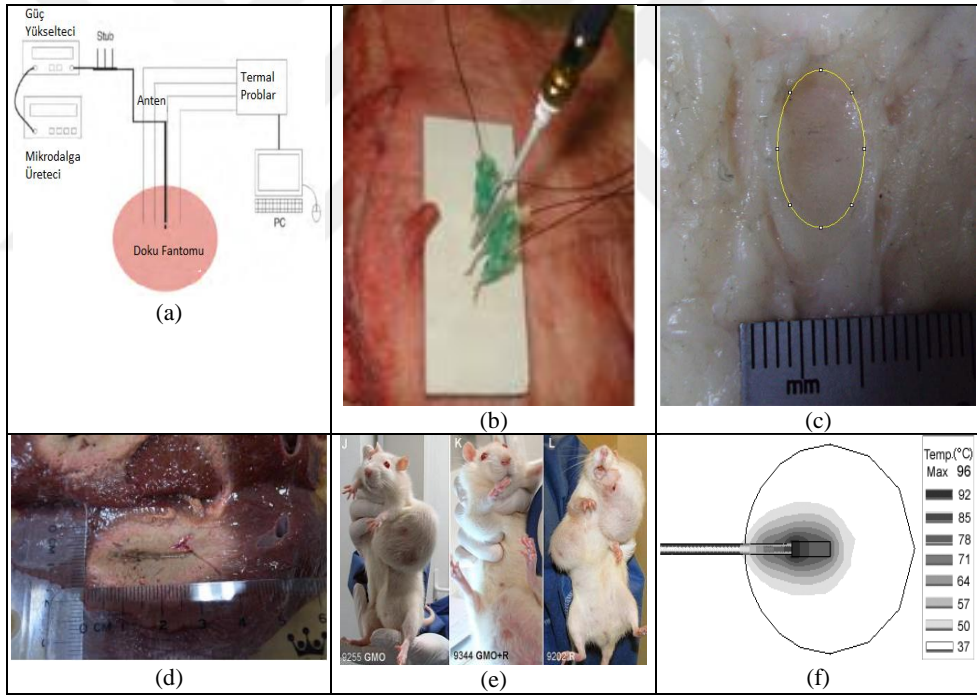
Şekil 3.4. Koaksiyel kablounun şematiği

Mikrodalga ablasyonu (MDA) karaciğer tümörlerinin termal tedavisinde ümit verici bir teknolojidir O'Rourke vd. (2007). Aynı zamanda kalp ritm bozukluğunda olduğu kadar (Shetty vd., 1996; Williams vd., 2002; Rappaport, 2004) diğer yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (Durick vd., 2008; He vd., 2004; Simmons, 2003; Wasser ve Dupuy, 2008).

Mikrodalga Ablasyonu, dielektrik malzemenin doku olduğu, dielektrik ısıtmanın özel bir durumudur. Dielektrik ısıtma, bir alternatif elektromanyetik (EM) alanın mükemmel olmayan bir dielektrik malzemeye uygulanmasıyla meydana gelir. Doku içinde ısıtma, EM alanın salınım için doku içindeki su moleküllerini hareket ettirmesinden dolayı oluşur. Bağlı su molekülleri uygulanan alanlarla birlikte faz dışı salınım yapmaya eğilim gösterir. Böylece EM enerjinin bir kısmı absorbe edilir ve

ısıya dönüştürülür. Daha düşük ısınma düşük su içerikli (yağ) organlarda meydana gelmesine karşın en iyi EM emiciler (en sağlam organlar) yüksek oranda su içerirler. Etkin iletkenlik (σ), bir materyalin, EM enerjini ne kadar verimli absorbe edebileceğini tanımlamak için kullanılan yaygın bir ölçüdür fakat etkin iletkenliğin RF ablasyonunda tartışılan elektriksel iletkenlikten farklı olduğunu belirtmek gerekir. Etkin iletkenlik, dipollerin rotasyonuna bağlı etkileri de sağlarken, RF elektriksel iletkenlik alternatif bir elektron akışını ifade eder. Mikrodalga frekanslarında, yüksek iletkenlikli malzemeler içinde ısıtma daha verimlidir. RF ve mikrodalga ısıtma arasındaki en büyük ayırım, RF ısıtma yüksek akım bölgesiyle sınırlıyken, mikrodalga ısıtma, uygulayıcı anten çevresindeki bir hacim içinde meydana gelir (Brace, 2009).

Şekil 3.5.' te farklı frekanslarda farklı dokularda mikrodalga ablasyon uygulama örnekleri ve setuğu verilmiştir.



Şekil 3.5. a) Işıma ve termometre sistemi b) Akciğer doku uygulaması c) Bir ex vivo uygulaması ile 180 sn'lik mikrodalga ablasyon prosedürü sonunda oluşturulan bir lezyon d) Ablasyon edilmiş sığır karaciğer dokusu e) Deri altlarında tümör oluşturulmuş sıçanlar f) 300 sn ablasyon süresi için cap choke monopol anten ile elde edilen sıcaklık değişimi

Mikrodalga ablasyon kanserli dokuda bir sıcaklık artışı üreten elektromanyetik alan uygulamasını içerir. Aplikatör anten tasarımı için, anten doku içine batırıldığı zaman

duran dalga oranı (SWR)' nı düşürme ve anten verimliliğini artırma amacıyla birlikte farklı parametrik taramalar gerçekleştirilir Manzanarez vd. (2018).

Empedans eşleşmesi çok iyi olduğu zaman gelen güç veya gönderilen güç ile yansıyan güç arasındaki oran SWR oranının 1:1 olmasını sağlar. Antende elde edilen 1:1 oranındaki SWR, antenin tedavi edilecek doku içinde iyi bir kuplaja sahip olduğunu gösterir Manzanarez vd. (2018).

MDA uygulamalarının gerçekleştirilmesi kolay olmalıdır. MDA uygulamaları, cihazları ve robları uygun fiyatlı olmalıdır. MDA uygulamaları operasyonel zamanı azaltmak amacıyla hızlı bir biçimde gerçekleştirilmelidir. MDA uygun termal ablasyon teknolojilerinden biridir. Radyo frekans ablasyonu (RFA), laser ablasyonu, sıcak tuz enjeksiyonu, odaklanmış ultrason ablasyonu gibi benzer ablasyon teknolojileri vardır. RFA karaciğer tümörlerini tedavi etmede en fazla kullanılan teknolojidir (Yang, 2005).

Tüm termal ablasyon teknolojileri çeşitli uygulayıcılar yoluyla hedeflenen dokuya ısı enerjisini dağıtırlar ve ısıtma yoluyla dokuları parçalarlar fakat ısıtma mekanizmaları ve termal lezyon yaratma yetenekleri bir teknolojiden diğerine değişir. Bunun haricinde tüm termal ablasyon teknolojileri, gerçek ısıtma mekanizmaları ve termal iletkenlik bağımlılığı için lezyon yaratımını etkileyen karaciğer dokusu içindeki kan basıncı ve termal iletkenlik lezyon yaratma kabiliyetini belirler. Termal ablasyon teknolojilerinin tümü içerisinde MDA RFA' ya en çok benzeyen teknolojidir (Yang, 2005).

Hem RF hem de mikrodalga ablasyonu dokuyu stotoksit sıcaklıklarına ısıtmak yoluyla baskırlar. 50-60 C° arası sıcaklıklar, önceki termal hasara ve sıcaklığa bağlı olarak, birkaç dakika içinde pıhtılaşma ve hücre ölümünü indükleyebilirken, 60 C°' nin üstü sıcaklıkların muhtemelen ani hücre ölümüne neden olacağı bilinir. RF ve mikrodalga enerjisi stotoksit seviyelere dokuyu ısıtabilirken, RF ve mikrodalga ısıtma mekanizmaları oldukça farklıdır ve farklı tip doku ablasyonu için göz önüne alınmak zorundadır (Ahmed ve Goldberg, 2005).

Bu çalışma, sayısal ve deneysel yöntemler kullanarak mikrodalga ablasyon teknolojisinde monopol, tek slotlu, çift slotlu ve kollu antenlerin verimini sunmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları, kollu antenin, incelenen diğer antenlere göre en düşük geri ısıtma etkisine sahip en yüksek küresellik indeksi ve sıcaklık dağılımı üreterek mikrodalga enerjisini dokulara lokalize etme kabiliyetini gösterdiğini açıkça göstermiştir (Ibitoye vd., 2018).

MDA' nın RFA' ya göre avantajı, daha kısa uygulama süresine sahip olmasıdır. Tekli proba daha büyük lezyonlar üretebilir. Kan damarlarının yanında daha iyi lezyon yaratabilir. Topraklama pedine ihtiyacı yoktur ve topraklama pedinden dolayı derinin yanma ihtimali de yoktur. Çoklu MDA propları birbirleriyle girişim yapmadan eşzamanlı olarak çalışabilirler (Yang, 2005).

MDA' nın RFA' ya göre dezavantajları: MDA lezyon boyutu üzerinde daha az kontrol edilebilir. Geriye doğru zararlı ısıtma yapabilirler. Büyük tümörler için yeteri kadar büyük lezyon üretimini başaramaz (Yang, 2005).

MDA yerel solid tümörlerin tedavisi için minimal bir tedavi yöntemidir ve aynı zamanda bazı kemoterapi ilaçlarının etkisini arttırabilir Garrean vd. (2009).

Mikrodalga ablasyonu için önemli özellikler, bağıl elektriksel geçirgenlik ve etkin iletkenliktir, malzemenin bir elektrik alanı ne kadar iyi tuttuğunun bir ölçüsüdür ve boşluğun elektriksel geçirgenliğine bağlı olarak ölçülür ($\epsilon_r = \epsilon_{Material} / \epsilon_0$). Nasıl bir antenin tasarlanacağı ve enerjinin doku boyunca nasıl iyi yayılacağını etkileyen bağıl elektriksel geçirgenlik, verilen bir frekansta uygulanan alanın dalga boyunu belirler. Daha yüksek elektriksel geçirgenlikler daha kısa dalga boyuna yol açar. Etkin iletkenlik, bir dokunun mikrodalga enerjisini ne kadar iyi absorbe edebileceğinin bir ölçüsüdür. Düşük iletkenlikli dokular, düşük su içeriğine sahip ve kolayca mikrodalga propagasyonuna izin verirlerken, yüksek iletkenlikli dokular, yüksek su içeriğine sahiptir ve kolayca mikrodalgayı absorbe eder (Brace, 2009).

3.5. Kanser ve Meme Kanseri

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invaziv nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren öldürücü bir hastalıktır. Kanser hücreleri, komşu normal hücrelere göre daha hızlı çoğalırlar. Normal hücrelerin bölünmesi belli bir zaman sonra dururken, kanserli hücrelerin bölünmesi hiçbir zaman durmaz. Buldukları yerden başka bölgelere kan veya lenf damarları ile taşınarak metastaz oluştururlar (Hanahan ve Weinberg, 2000). Malign tümörler genelde doğrudan yayılma, lenfatik ve kan dolaşım sistemleri yoluyla metastaz kabiliyetlerinden dolayı kötü bir prognoza sahiptir (Croese, 2008).

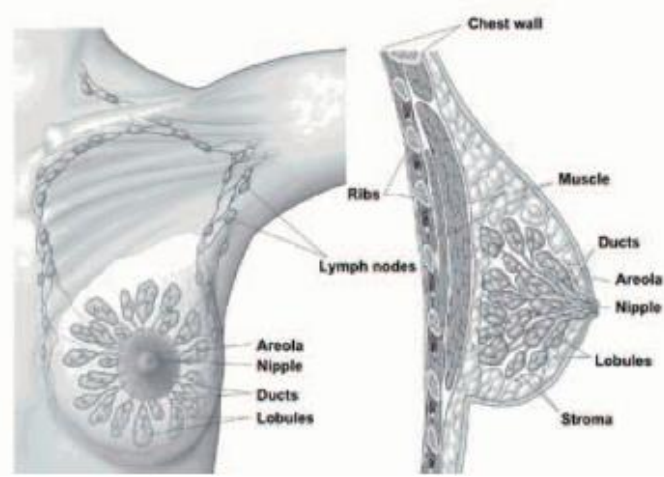
Vücudun değişik yerlerine taşınan kanserli hücreler invazyon yaparak organizmanın organlarına zarar verirler. Taşındıkları yerlerde kanserli hücreler çoğaldıkça tümör kolonileri oluşturarak büyümeye devam ederler (Ringer ve Schniper, 2000).

Tümörler türedikleri hücreye göre sınıflandırılır. Karsinomalar, epitel hücrelerden türevlenirler. Sarkomlar, kas, kemik, kıkırdak ve fibroz doku gibi bağ dokusundan gelişen solid tümörlerdir. Lösemi ise kan hücrelerinden gelişir (Kumar,2007).

Meme kanseri yüksek ölüm oranına sahiptir (Amer. Cancer Soc., 2013; Wang Vd., 2014; Wang Vd., 2015). Meme kanserinin klinik tedavisi genellikle ışın tedavisi ve kemo tedaviye dayanır. Bununla birlikte bu metotlar, düşük verimlilik, ciddi yan etkiler, hızlı yayılma ve yüksek ücretten muzdariptir. Hipertermi son on yıllarda kanser tedavisi için çok ilgi çekmektedir. Hipertermi temel olarak meme tümörlerinin sıcaklığını invaziv olmayan bir yolla tümör hücrelerinin apoptoz (hücre ölümü)' una neden olan 42 °C ' nin üstüne kadar ısıtmaktır Bai vd. (2014). Hipertermi için özgün ve umut verici bir teknik olan, memeye ışın yaymak ve mikrodalga enerjisiyi tümör üzerine odaklamak için bir mikrodalga anten dizisini kullanan mikrodalga hipertermi üzerine odaklanmıştır (Stang vd., 2012; Nguyen vd., 2017; Wang ve Xu, 2017). Anten dizisi içindeki her bir elemanın uyartım fazı ve genliği, optimal odaklanma durumunu başarmak için tekrarlanarak ayarlanır. Bu teknik verimliliği önemli ölçüde arttırabilir ve hiperterminin yan etkilerini azaltabilir (Wang ve Xu, 2017).

Kanser çocuklar ve gençlere nazaran yetişkinlerde daha çok vuku bulan bir kronik dejeneratif hastalıktır. Meme kanseri kadınlarda en yaygın kanser tipidir ve her yıl 1.1 milyondan daha fazla kadında teşhis edilen tüm kanser tipleri içinde % 23'ü meme kanseridir Saccomandi vd. (2015).

Sıklıkla kadınlarda görülen meme kanseri dünyadaki en yaygın 2. kanser tipidir. 2012 yılında tüm kanser tiplerinin %25' ine eşdeğer olan 1.670.000 yeni meme kanseri vakası meydana gelmiştir. 2014 yılında Meksikalı 20 yaş ve üzeri olan 100.000 kadından %28.75' inde ki bu çok yüksek bir orandır, yeni meme kanseri meydana geldiği Ulusal İstatistik ve Coğrafya Enstitüsü (INEGI) tarafından açıklanmıştır (Money, 2015).



Şekil 3.6. Meme anatomisi

Meme kanserleri memenin farklı kısımları içinde meydana gelebilir. Meme kanserlerinin çoğu meme başına süt taşıyan kanallarda meydana gelir (Ductal cancers). Bazı meme kanserleri süt üreten salgı bezlerinde meydana gelir (Lobolillares cancers). Meme kanserlerinin çok küçük bir kısmı memenin diğer dokuları içinde meydana gelir. Bu kanser türleri sarcomas ve lymphomas olarak adlandırılır (Falco, 2017).

Elektromanyetik enerjinin iletimi, dalganın yayılacağı ortamın manyetik geçirgenliği ve dielektrik sabiti yoluyla belirlenir Manzanárez vd. (2018).

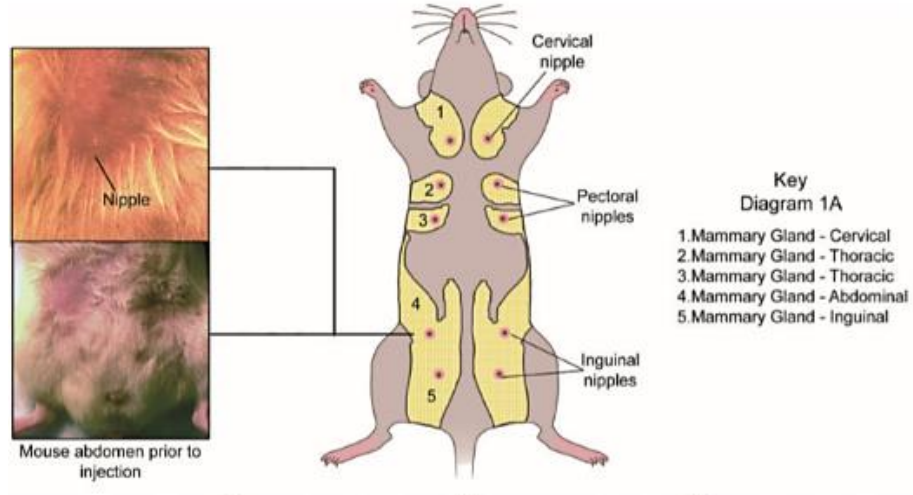
Kas kütlesinin kaybı, daha az hareket kabiliyetine ve daha düşük mobiliteye yol açarak, kanser hastalarında mortaliteyi %25-30 oranında artırır. Meme kanserinde egzersiz, hastalığı yönetmede yardımcı bir stratejidir Benny Klimek vd. (2010).

Meme kanserine bağlı ölümlerin çoğunluğu, kontrolsüz metastatik hastalıktan kaynaklanır. Olguların % 10 ila % 15' inde meme kanseri başlangıç tanısından sonraki 3 yıl içinde vücudun diğer bölgelerine yayılmasına rağmen, metastaz primer tümörün saptanmasından 10 yıl veya daha sonra tekrarlamaya eğilimlidir (Helman ve Harris, 2000). Bununla birlikte, cerrahi, hormon tedavisi, kemoterapi, radyasyon terapisi ve bunların seçici kombinasyonları dahil olmak üzere mevcut tedaviler metastatik meme kanseri tedavisinde tamamen etkili değildir. Bu nedenle, meme kanseri gelişimi ve metastazını azaltmak için diyet alışkanlıkları da dahil olmak üzere güvenli ve etkili yaşam tarzı modifikasyonları bulmak önemlidir Harvey vd. (2003).

Meme kanseri (BC), hem genetik hem de çevresel faktörleri içeren karmaşık etiyolojiye bağlı olarak dünya genelinde kadınlarda kanser ölümünün önde gelen nedenidir. Meme kanseri, hormon bağımlı bir malignitedir (Zho vd., 2013). Çeşitli kanıtlar, östrojenlerin meme kanseri etyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir Farhat vd. (2011).

4T1 ortotopik tümör modeli, insan IV. Evre meme kanserine anatomik, fizyolojik ve patolojik olarak en uyumlu modeldir (DuPré, 2007). Ortotopik uygulama sonrasında doğru yerde, kısa sürede ve %100 tümör oluşumunu sağlayarak avantajlı bir hayvan model haline gelmiştir (Pulaski ve Ostrand-Rosenberg, 2001).

Ortotopikal olarak meme yağ pedine 4T1 enjeksiyonu sonucunda tümör oluşturma oranı % 100' dür (Gonzalez vd.,2009; Mehta vd., 1993). Meme yağ bezine ortotopik olarak inoküle edilen 4T1 hücreleri, akciğer, karaciğer, dalak, beyin ve kemik gibi çeşitli organlara metastaz yapar (Aslakson ve Miller, 1992; Rashid vd., 2014; Eckhardt vd., 2005).



Şekil 3.7. Fare meme yağ bezeleri

Fare meme kanseri modelinde kullanılacak olan 4T1 hücreleri, % 10 fetal sığır serumu (FBS) ve % 1 penisilin / streptomisin eklenmiş DMEM (Dulbecco'nun Modified Eagle's Medium) içinde muhafaza edilmektedir. İlgili firmadan elde edilen tümör hücreleri ile yapılacak olan ortotopik yöntemde, 80-100 mg/kg Ketamin ve 8-10 mg/kg Xylazin anestezisi altında 25 µl hücre veya 1×10^4 hücre içeren doku süspansiyonu 18 G' lik hipodermik iğne kullanarak alınacak ve iğne ucu 27 G olacak şekilde değiştirilerek 4. meme yağ bezine SC yapılacaktır (Zhang vd., 2018; Tavera-Mendoza ve Brown, 2017). (Şekil 3.7.).

4T1 hücre dizini, lusiferaz eksprese eden, östrojen reseptörü (ER) negatif, progesteron reseptörü (PR) negatif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2) negatif ve yüksek derecede agresif seyreden invazyon ve metastaz kabiliyeti yüksek fare meme kanseri hücreleridir. Bu tümör yüksek metastaz yeteneği nedeniyle insan evre 4 meme kanserinin inoperabl hayvan modelidir. 4T1 tümörün metastazı çoğunlukla tümörle indüklenmiş bir baskılayıcı mikro çevre ve miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (Gr1 + CD11b + MDSC) ile ilişkilidir (DuPre vd., 2007; Serafini vd., 2004) 4T1 fare meme kanseri modelinde kemokin ve kemokin reseptörlerinin rolü tam olarak bilinmemekle birlikte meme bezinde 4T1 hücreleri implante edilen farelerin bronkoalveolar lavajında (BAL) belirgin miktarda C-C kemokin reseptör tip 4 (CCR4) ligandı, T hücreleri için kemoatraktan olan TARC proteini tespit edilmiş. CCR4 eksprese eden regülatuvar T hücrelerinin (Treg) akciğere infiltrasyonu antitümör yanıtların bastırılması yoluyla metastaza neden oluyor. Treg hücreleri aynı zamanda

antitümör NK hücrelerinin maturasyonunu ve aktivitesini baskılama yoluyla da metastazı destekliyor. Tüm bu bilgiler 4T1 fare meme kanseri hücrelerinin akciğer metastazı yapmak için çok basamaklı bir süreci aktive ettiğini gösteriyor. Bu nedenle, bu sürecin herhangi bir bölümünü ortadan kaldıran stratejiler, efektör hücrelerin aktivasyonu ve tümör hücresi migrasyonunun önlenmesi yoluyla prognozu iyileştirebilir. Yapılan çalışmaların bir sonucu olarak TARC ile birleştirilmiş toksin verilerek ya da Treg sayısını azaltarak akciğer metastazının önlenebileceği ve bu şekilde prognozun iyileştirilebileceği düşünülmektedir Olkhanud vd. (2009).

3.6. Dokularda 2.45 GHz' de Özgül Soğrulma Oranı

Elektromanyetik dalgalar biyolojik dokular boyunca yayıldığı zaman enerjinin bir kısmı bu dokular tarafından emilir. Özgül soğurma oranı (SAR), verilen bir doku içinde kütle birimi başına depolanan enerjiyi gösterir. Emilen elektromanyetik enerji dokuyu ısıtır, bu da sıcaklığın artmasına neden olur. Sıcaklık artışı da biyolojik dokularda mekaniksel ve kimyasal değişikliklere yol açar Manzanárez vd. (2018).

Sıcaklık dağılımları, elektrik alan ve SAR, maxwell ve biyofizik denklemlerinin çözülmesiyle elde edilen nümerik model yoluyla hesaplanır.

Tıbbi uygulamalar için anten tasarımı içinde ilgilenilen ikinci tip düzenleme vücut içinde izin verilmiş absorbe edilen güç sınırıdır. Tüm vücut maruz kaldığındaki sınırlar genellikle sınırlandırma faktörü değildirler. Bunun yerine yerleştirilmiş güç limitleri çok kritiktir. Yerleştirilmiş güç 3.13 eşitliğiyle hesaplanan SAR (Özgül Soğurma Oranı) yoluyla tanımlanır.

$$SAR = \frac{\sigma |\overline{E_p}|^2}{2\rho} \left(\frac{W}{kg} \right) \quad (3.13)$$

Yukarıdaki eşitlikte σ dokunun elektriksel iletkenliği (S/m), $\overline{E_p}$ elektriksel alanın peak değeri, ρ ise doku yoğunluğudur (kg/m^3).

Burada elektriksel özellikler sıcaklık artışını güçlü bir şekilde etkiler. Mikrodalga enerjisi doku içinde yayıldığı zaman, mikrodalga enerjisi doku tarafından emilir ve doku sıcaklığının artışına neden olur.

Hipertermi, kanseri vücudun içinde ısıtarak tedavi etme yöntemidir. Çoğunlukla bu yöntem, tümörlü bölgeye odaklanmaktadır, tümör üzerine yoğunlaşarak yapılan ısıtma sağlıklı dokuyu çevreleyip ısıtmaktan daha fazla hassaslık ve dikkat gerektirir. Bunun sebebi tümörün artan iç suyu, iyonik yapısı, yüksek iletken oluşu ve permitivitesidir.

Hipertermi ayrıca kemoterapinin etkisinin artmasını ve daha az doz kullanılmasını sağlar. Böylece hasta kemoterapinin yan etkilerinden daha az etkilenmektedir.

433 **MHz**, 915 **MHz** ve 2450 **MHz** frekansları hipertermi için en yaygın kullanılan frekanslardır. Yansıma katsayısının minimum olduğu frekans genellikle rezonans frekansını belirtir. Rezonans frekansı, kullanılan jeneratörün çalışma frekansı ile yaklaşık olarak aynı olmalıdır. Yüksek yansıma katsayısına sahip çalışan antenler besleme hattının sıcaklığının yükselmesine yol açabilirler. Bu da koaksiyel hatta zarar verebilir ya da sıcaklığı artan ince dış iletken dokuya zarar verebilir.

SAR, anten çevresinde üretilen elektrik alanın karesiyle doğru orantılıdır. Bu da doku içinde elektrik alan yoluyla oluşan ısı kaynağına eşdeğerdir. Antenin SAR örüntüsü dokuların sıcaklığının artmasına neden olur ancak dokunun son sıcaklık dağılımını doğrudan doğruya belirlemez.

Dokunun termal iletkenliğiyle ve direk mikrodalga ısıyla ortaya çıkan doku sıcaklığı güç ve zamanın her ikisine bağlı olarak artar.

Tedavi edici olmayan uygulamalar için SAR, yaklaşık olarak kübik hacimli vücudun herhangi 10 gramlık bölümünde 2 **W/kg** ile sınırlandırılmıştır. Yeni IEEE C95.1 - 2005 güvenlik standartı limiti mesleki maruziyet için 20 **W/kg**, halk maruziyeti için ise 4 **W/kg** dır. Kalp ablasyonu ve hipertermi gibi tedavi edici uygulamalar için, bu SAR limiti uygulanmaz, çevre dokulara zarar vermemeye dikkat edilmelidir.

3.7. Dokularda Isı Transfer Analizi

İnterstisyel mikrodalga ablasyonunda kanser, tümör dokusunun lokal olarak ısıtılmasıyla tedavi edilir. Çevre dokulara zarar vermeksizin seçilen kanser hücrelerinin ısıtılmasında çeşitli zorluklar vardır. Düzgün ısı dağılımı ısıtma gücünün kontrolünü gerektirir. Mikrodalga frekans dalgalarından mikrodalga koaksiyel anten yoluyla yayılan enerji çevresindeki dokulara zarar vermeksizin yerel kanserli dokularda ısı oluşturur. Biyolojik doku içindeki mikrodalga ablasyonun modellenmesi gereklidir. Yapılan birçok çalışmada ısı transfer analizi için biyo ısı eşitliği kullanılmıştır. Isı difüzyon eşitliğini temel alan, Pennes tarafından üretilen Pennes' in biyo ısı eşitliği, biyolojik dokular içerisinde ısı transfer analizi için bir frekans kullanır. Bizim çalışmalarımızda kullanılan ise daha önce de belirtildiği gibi 2.45 GHz frekansıdır.

Mikrodalgaların doku ile etkileşimi, propagasyonu ve doku tarafından emilimi maxwell denklemleriyle yönetilir.

Bir anten yoluyla verilen bir doku içinde ışıma yapan elektromanyetik alan ışımaları, doğru ablasyon süreç modelinin geliştirilmesi amacıyla, yaklaşık başlangıç ve sınır şartlarının ve dokunun elektromanyetik özelliklerinin (geçirgenlik, iletkenlik) bilinmesiyle birlikte Maxwell denklemlerinin çözülmesi sonucu hesaplanabilir (Maini ve Marwaha, 2011).

Biyoyısı eşitliği, doku içindeki ısı transferinin karakteristiklerini tanımlar ve Pennes tarafından ısı difüzyon eşitliğine dayanarak sunulmuştur. Dokunun termal iletkenliğiyle ve direk mikrodalga ısısıyla ortaya çıkan doku sıcaklığı güç ve zamanın her ikisine bağlı olarak artar.

Termal analiz sonuçlarına göre, Pennes denklemini, Biyoyısı Transferinin Termal Dalga Modeli (TWMBT)' den daha yüksek tahminlerde bulunur. Bunun nedeni, Pennes denkleminin sonsuz bir ısı yayılma hızı kavramına dayanmasıdır. Buna rağmen, TWMBT denklemini canlı dokudaki ısı yayılımını sınırlı bir hızda görür. Bu nedenle, yüzey ısıtmanın doku içindeki belirli bir noktaya hareket etmesi için bir süre gereklidir. Şekil 2, Şekil 3, Pennes denkleminin ilk aşamada hızla arttığını ve sabit duruma

yaklaşırken her iki denklemin de aynı değerleri öngördüğünü göstermektedir Özen vd. (2008).

Cansız örneklerde perfüzyon ve metabolizma olmayacağından Q_{met} ve w_b sadeleşir.

$$\nabla \cdot (-k\nabla T) = P_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext} \quad (3.14)$$

Pennes' in 3.14 biyo ısı eşitliğinde, k doku termal iletkenliği ($W/m^{\circ}K$), P_b kan yoğunluğu (kg/m^3), C_b kanın spesifik ısısı ($J/kg.K$), ω_b kan perfüzyon oranı ($1/s$), T_b kan sıcaklığı, T son sıcaklık, Q_{met} metabolizmanın ısı kaynağı ve Q_{ext} uzay ısı yoğunluğu ki bu ısı kaynağı elektromanyetik aplikatör yoluyla doku üzerinde indüklenen elektrik alana doğrudan bağlıdır.

Doku içindeki sıcaklık artışı, termal özellikleri kadar anten yoluyla gönderilen güç ve maruziyet süresinin bir sonucudur.

Uzay ısı kaynağı, aşağıdaki şekilde tanımlanabilen elektromanyetik alan yoluyla üretilen direnç ısısına eşittir.

$$Q_{ext} = \frac{1}{2} \sigma_{doku} |\vec{E}|^2 \quad (3.15)$$

Akım yoğunluğu, elektrik alan yoğunluğunun Laplace eşitliği kullanılarak hesaplanır.

$$\nabla \cdot \sigma \nabla V = 0 \quad (3.16)$$

Burada V model içindeki voltaj dağılımı (V) ve σ elektriksel iletkenlik (S/mm)' dir. Ardından dağılmış ısı kaynağını hesaplamak için voltaj dağılımı kullanılır. Doku içindeki sıcaklık dağılımı Pens' in biyo ısı eşitliği ile hesaplanır.

$$J \cdot E = \sigma (\nabla V)^2 \quad (3.17)$$

$$J = \sigma E + j\omega \epsilon E \quad (3.18)$$

Burada J akım yoğunluğu (A/mm), ω açısal frekans (rad) ve ϵ elektriksel geçirgenlik (F/m)' dir.

Elektromanyetik alan ve dokudaki ısı artışının korelasyon eşitlikleri 3.19 - 3.22 numaralı formüllerde verilmiştir (COMSOL, 2012).

$$\rho C_p u \cdot \nabla T = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_e \quad (3.19)$$

$$Q_e = Q_{rh} + Q_{ml} \quad (3.20)$$

$$Q_{rh} = \frac{1}{2} Re(J \cdot E) \quad (3.21)$$

$$Q_{ml} = \frac{1}{2} Re(i\omega B \cdot H) \quad (3.22)$$

Bu eşitlikler doku hacmi üzerindeki elektromanyetik alanlar ve elektriksel aplikatör yoluyla depolanan enerji miktarını hesaba katar.

Çok katmanlı modeller, farklı cilt katmanlarında sıcaklık dağılımını tahmin edebilir; bu da ölçülmesi zor bir durumdur. Ayrıca, sinir uçları, immüno-yetkin hücreler ve kan damarları gibi farklı cilt yapıları farklı cilt katmanlarında bulunduğundan, termal tepkileri yerel sıcaklık yükselmelerine bağlı olarak değişecektir Özen vd. (2011).

Burada elektriksel özellikler sıcaklık artışını güçlü bir şekilde etkiler. Mikrodalga karaciğer dokusu içinde yayıldığı zaman, mikrodalga enerjisi karaciğer dokusu tarafından emilir ve doku sıcaklığının artışına neden olan doku iç ısı üretimine dönüştürür.

2.45 GHz' de dokuların termal özellikleri Çizelge 3.1.' de verilmiştir.

Çizelge 3.1. 2.45 GHz' de dokuların termal özellikleri

Dokular	Isı kapasitesi [$J/(kg * K)$]	Termal iletkenlik [$W/(m * K)$]	Yoğuluk [kg/m^3]
Beze	2348	0.210	1100
Tümör	3610	0.500	1041
Yağ	2550	0.330	911

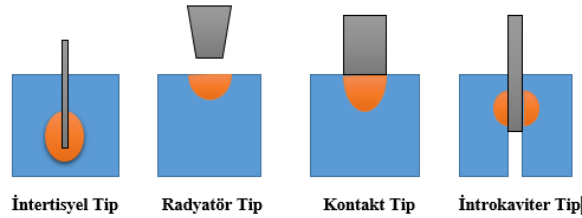
Dokuların 2.45 GHz’ de elektro- termal özellikleri Çizelge 3.2.’ de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Dokuların 2.45 GHz’ de elektro- termal özellikleri

Doku	ϵ_r Dielektrik Sabit	σ İletkenlik (S/m)	k Termal İletkenlik ($W / K.m$)	c Spesifik Isı ($J / K.kg$)	B Perfüzyon Katsayısı ($W / K.m^3$)	A Matabolik Oran (W / m^3)
Karaciğer	43	1.68	3600	0.56	13730	690
Tümör	43	13	3500	0.4	1068	690

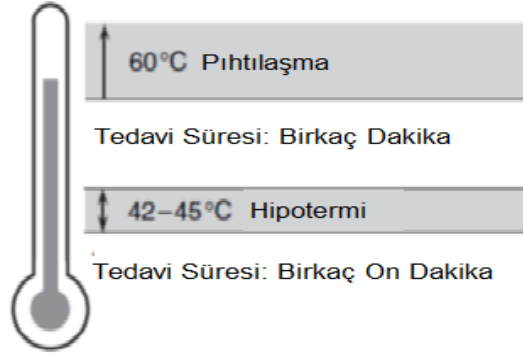
Tasarlanan intertisyel tip ve radyatör tip antenlerin CST Microwave Studio ile SAR simülasyonlarında tümör dokusu yerine kullanılan malzemenin özelliklerinde sırasıyla Çizelge 3.1, Çizelge 3.2.’ de verilen tümör dokusunun 2.45 GHz’ deki elektriksel ve termal özellikleri kullanılmıştır.

Hedef tümörlerin biçim ve boyutları çeşitlidir. Dolayısıyla farklı çeşitlerdeki tümörleri tek bir anten tipi ile tedavi etmek mümkün değildir. Şekil 3.8. kullanacağımız değişik tipteki antenleri göstermektedir. Antenler harici (Radyatör ve Kontak Antenler) ve dahili (İntratrakaviter ve İnterstisyel antenler) olabilir (Zhi, 2007).



Şekil 3.8. Tümör tedavisinde kullanılan farklı tip antenler

Son birkaç on yıl içerisinde termal terapi için değişik tipte mikrodalga antenler araştırılmıştır. Tedavi etme sıcaklığına bağlı olarak sınıflandırılmış iki ana tedavi tipi mevcuttur (Şekil 3.9.). Hipertermi tümör ve normal doku arasındaki termal duyarlılıktaki farkı kullanan kanser tedavi modalitelerinden biridir. Burada tümör çevrelemiş normal dokuları ısıtmaksızın tedavi edici sıcaklık olan 42-45 C° ’e ısıtılmalıdır. Dahası, radyasyon terapisi ve kemoterapi gibi diğer kanser tedavilerinin tedavi edici etkileri onların hipertermi ile birlikte kullanılmalarıyla iyileştirilebilir (Zhi, 2007).



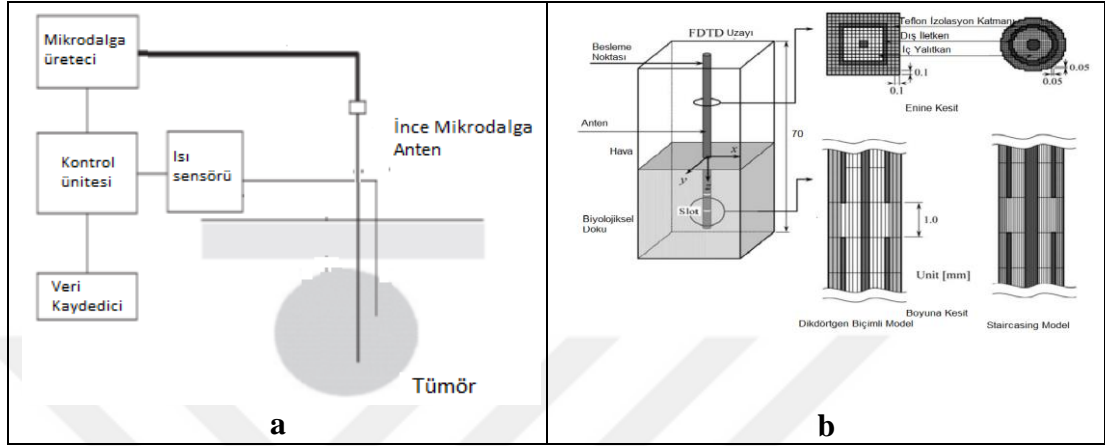
Şekil 3.9. Tedavi edici sıcaklıklar

Yüzeysel hipertermi uygulamalar mikroşerit, dalga kılavuzu, levha, endüktif ve çift konsantrik iletken antenleri içermektedir. Hücreler arası hipertermi aplikatörü dış koruyucusu üzerinde merkez iletken boyunca uzanan koaksiyel kablodan meydana gelen tek kutuplu bir antendir. Bu antenler gözyaşı damlası şeklinde ışına örüntüsüne sahiptir, bu yüzden ısıtma noktası genelde antenin uç kısmıdır. Isıtma dağıtımını iletken genişliği değiştirilerek veya antene bobin eklenerek daha düzgün bir ısıtma işlemi sağlanır.

Yansıma katsayısının minimum olduğu frekans genellikle rezonans frekansını belirtir. Rezonans frekansı, kullanılan jeneratörün çalışma frekansıyla yaklaşık olarak aynı olmalıdır. Yüksek yansıma katsayısına sahip çalışan antenler besleme hattının sıcaklığının yükselmesine yol açabilirler. Bu da koaksiyel hatta zarar verebilir ya da sıcaklığı artan ince dış iletken dokuya zarar verebilir. Biz öncelikle Sonlu Farklar Zaman Domeni (FDTD) metodunu kullanarak anten çevresindeki elektrik alanı hesaplayacağız. Ardından eşitlik 3.13' ü kullanarak anten çevresindeki SAR dağılımını hesaplayacağız. SAR, eşitlik 3.17 gereği anten etrafındaki elektrik alanın karesiyle doğru orantılı bir değer alır ve bu değer doku içerisinde elektrik alan yoluyla üretilen ısı kaynağına eşdeğerdir. Sonuçta ısı dağılımını elde etmek amacıyla elde edilen SAR dağılımını içeren biyotısı transfer eşitliğini sayısal olarak analiz edeceğiz (Zhi, 2007).

Termal tümör ablasyonu karaciğer, böbrek, akciğer ve kemik kanserinin tedavisinde hızla önemli hale gelmektedir (Gervais, 2005).

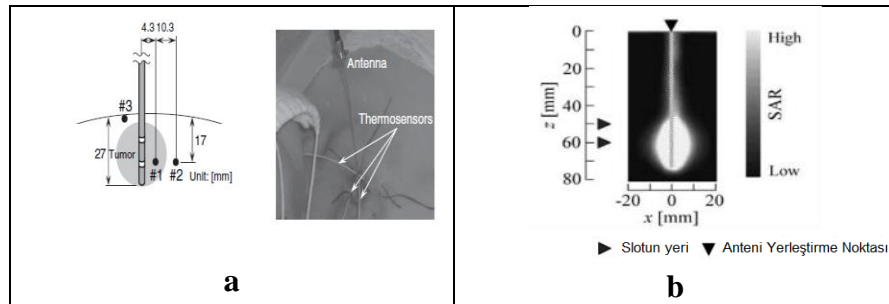
Şekil 3.10.'da tek intertisyel tip koaksiyel anten ve tek ısı sensörü kullanılarak kurulan mikrodalga ablasyon sistemi ve mikrodalga antenin FDTD hesaplama modeli örnekleri gösterilmiştir. Ki verilen mikrodalga ablasyon sistemi tezde kullandığımız mikrodalga ablasyon setup'ına benzer bir sistemdir.



Şekil 3.10. a) İnterstisyel Isıtma Sistemi b) Çift slotlu koaksiyel mikrodalga antenin FDTD hesaplama modeli

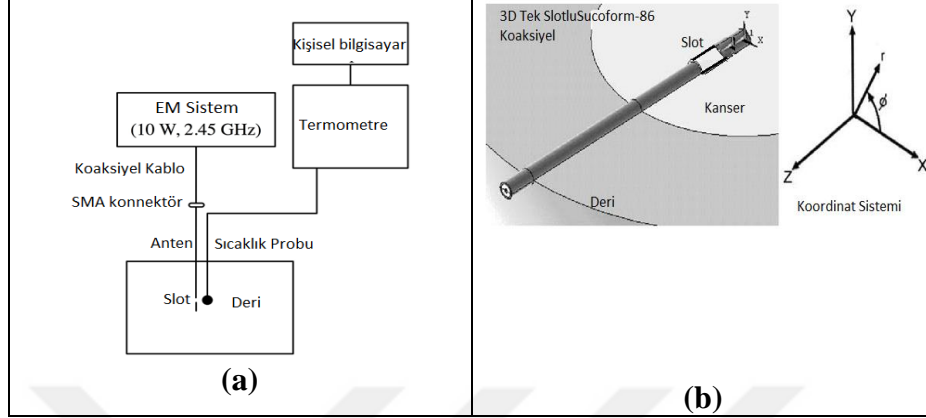
Tümörün sıcaklığı, batırılmış sıcaklık sensörü yoluyla görüntülenir ve mikrodalga jeneratörünün çıkış gücü, geribesleme kontrolü yoluyla modifiye edilmiştir. Jeneratörden çıkan mikrodalga güç, antenleri bir güç bölücü üzerinden besler (Zhi, 2007).

Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anteni tam olarak modelleyebilmek için önemli ölçüde bilgisayar hafızası kulanacak ve zaman harcayacak çok ince örgü modeline ihtiyaç vardır çünkü anten çok incedir. Bu yüzden temel olarak enine kesit yerine dikdörtgen biçimli anten kesiti kullanılır (Zhi, 2007).



Şekil 3.11. a) Isı ölçme noktaları b) Çift slotlu koaksiyel mikrodalga antenin ölçülen SAR dağılımı

Şekilde güvenilir ısıtma amacıyla hedeflenen tümörün içine ve çevresine üç ısı sensörü yerleştirilmiştir. Bu #1, #2 ve #3 numaralı ısı sensörleri sırasıyla antenin yanına, hedeflenen tümörün dışına ve direkt olarak deri altına yerleştirilmiştir.



Şekil 3.12. a) Deri dokusu altında mikrodalga ablasyon uygulamasının deneysel setup ve donanım şeması b) Geometrik modelin enine kesiti ve koordinat sistemi

Şekil 3.12.' de deri altı tümörlerinde kullanılan mikrodalga ablasyon uygulama setup' ı ve geometrik modelin enine kesiti verilmiştir. Tez çalışmasında deri altında oluşturulan meme kanseri *in Vitro* MDA çalışmaları kapsamında 2.45 GHz' de benzer bir setup kullanılarak ancak farklı Watt ve sürelerde bioimplant anten sürülerek gerçekleştirilmiştir.

3.8. Birleştirilmiş Elektromanyetik Dalga Denklemi ve Isı Denklemi

Model, EM dalga denklemini ve ısı denklemini homojen olmayan bir ortamda birleştiriyor. Birleşmiş EM dalgası ve ısı denklemleri, iki zaman ölçekli bir yaklaşımla aşağıdaki şekilde sunulur.

$$\nabla \times (\mu_r^{-1} \nabla \times \tilde{\mathbf{E}}) - \left[\epsilon_r' - j \left(\epsilon_r'' + \frac{\sigma}{\omega \epsilon_0} \right) \right] k_0^2 \tilde{\mathbf{E}} = \mathbf{0} \quad (3.23)$$

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla \cdot (k_{th} \nabla T) = Q \quad (3.24)$$

3.23 eşitliğinde $\tilde{\mathbf{E}}$, frekans domeni içindeki EM dalgaının elektrik vektör bileşenidir ve ω ve k_0 , sırasıyla açısal frekans ve serbest uzay dalga sayılarıdır. İşlenen malzeme, μ_r , bağlı manyetik geçirgenlik, $\epsilon_r = \epsilon_r' - j\epsilon_r''$, karmaşık bağlı dielektrik geçirgenlik

ve σ , elektrik iletkenliği ile temsil edilir. Isı denkleminde (2.34), ρ , işlenen malzemenin yerel yoğunluğu, C_p ve k_{th} , sırasıyla sırasıyla ısı kapasitesi ve termal iletkenliğidir ve T yavaşça değişen sıcaklıktır. Isı parametreleri ϵ_r , σ , ρ , C_p ve k_{th} 'nin bilinen sıcaklık bağımlılıklarına sahip oldukları kabul edilir.

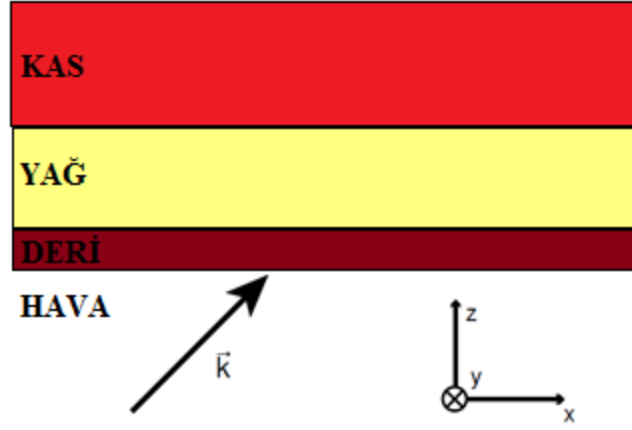
EM bant genişliği, elektriksel geçirgenliğin frekans değişikliğini ihmal etmek için yeterince dardır, bu nedenle dalga denklemi (3.23) frekans domeninde çözülürken, ısı denklemi (3.24) yavaşça değişen zaman aralığında hesaplanır. (3.23) ve (3.24) denklemleri yerel EM ısıtma kaynağı yoluyla ve ϵ_r , σ , ρ , C_p ve k_{th} materyal parametrelerinin sıcaklıkla birlikte ortaya çıkan değişiklikleri yoluyla birbirine bağlanmıştır.

$$Q = \omega \epsilon_0 \epsilon_r''(T) \frac{|E|^2}{2} \quad (3.25)$$

Sıcaklık arttıkça, uzamsal değişiklikler mikrodalga radyasyon modelinde değişiklik gösterir ve dolayısıyla kendi kendine odaklanma etkisini sağlar (Albert ve Jerby, 1999).

3.9. Çok Katlı Doku Katmanlarında Elektrik Alan

Farklı dokuların birkaç katmanı olduğu zaman yansıma ve iletim karakteristikleri daha komplike hale gelir. Biyolojik dokular kayıplı materyaldirler dolayısıyla bu kayıp yolu değiştirir, dalga malzeme ve onun propagasyon davranışı ile etkileşime girer. Şekil 3.13.' te gösterildiği gibi, sınıra dik iletilen dalga, yansıyan dalga ile etkileşime girer. Yansıma ve aktarma katsayılarının değiştirilmesinin sonucu, doku sınırları arasında birçok yansıma meydana gelir. EM sırasında güç, kayıplı malzemedен geçer, böylece yayılan dalganın kaybına neden olur.



Şekil 3.13. Deri- yağ-kas modeli içinde düzlem dalga etkisi

Şekil 3.13.' te ifade edilen durum için, yağ katmanı içinde elektrik alan kuvveti 3.25 ile verilmiştir

$$\vec{E}_f = F_1 \vec{E}_0 [e^{-(\alpha_2 + j\beta_2)z} + R_{32} e^{(\alpha_2 + j\beta_2)z}] \quad (3.25)$$

Ve kas dokusu içindeki elektrik alanın ikinci katmanı 3.26 eşitliği ile verilmiştir.

$$\vec{E}_m = F_t \vec{E}_0 e^{-(\alpha_3 + j\beta_3)z} \quad (3.26)$$

Burada, α_2 , β_2 yağ katmanı içinde zayıflama ve propagasyon sabitleridir, α_3 , β_3 ise kas katmanı içindeki zayıflama ve propagasyon sabitleridir. Katman fonksiyonu F_1 ve transmisyon fonksiyonu F_t 3.27 eşitliği ile verilmiştir.

$$F_1 = F_{12} / [e^{-(\alpha_2 + j\beta_2)l} + R_{12} R_{32} e^{-(\alpha_2 + j\beta_2)l}] \quad (3.27)$$

$$F_t = T_{12} T_{23} / [e^{(\alpha_2 + j\beta_2)l} + R_{21} R_{32} e^{-(\alpha_2 + j\beta_2)l}] \quad (3.28)$$

Burada T_{12} ve T_{23} sırasıyla hava – yağ ve yağ – kas sınırlarındaki iletim katsayılarıdır. R_{12} ve R_{32} sırasıyla bu sınırlardaki yansımaya katsayılarını ifade eder, l ise yağ katmanının kalınlığını belirtir

Tez çalışmasında meme kanseri oluşturulan farelerde gerçekleştirilen *in Vivo* MDA uygulamasında da birkaç doku katmanı bulunduğundan yansıma ve iletim eşitlikleri yukarıdaki gibi komplike eşitliklerdir. Sonuçta MDA çok katmanlı kayıplı biyolojik dokuya uygulanmıştır. Tez çalışmasında Şekil 3.13' ten farklı olarak bir de en içte meme kanser tümör dokusu bulunmaktadır.

3.10. 2.45 GHz Kas Dokusu Fantom Sıvısı

Çizelge 3.4.' te belirtilen fantom sıvı bileşenleri, Şekil 6.13' te görülen Mikrodalga ablasyon sisteminde Şekil 5.5' te verilen tek slotlu koaksiyel anten ile MDA uygulamasında kullanılmak üzere hazırlanan 2.45 GHz kas dokusu fantom sıvısında kullanılmıştır. Dielektrik özelliklerinin hedeflenen değerleri Çizelge 3.3.' te verilmiştir.

Çizelge 3.3. Dielektrik özelliklerin hedeflenen değerleri

Frekans GHz	Permittivity ϵ_r'	Conductivity σ (S/m)
2.45	39.2	1.80

Çizelge 3.4. Fantom sıvı bileşenleri

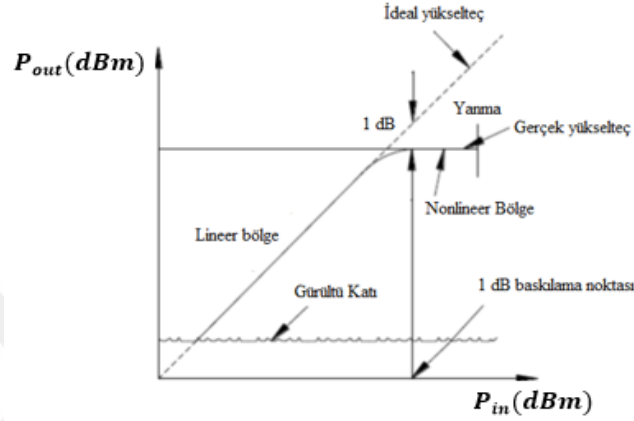
Frekans GHz	Bileşenler (% Ağırlık)
2.45 (Diacetin)	Su: 49.75 Diacetin: 49.75 Bakterisit: 0.5

3.11. Güç Transistörü'nün Küçük Sinyal Modeli ve Büyük Sinyal Modeli

Küçük sinyal modeli, bir çalışma noktasının etrafında doğrusal davranışı açıklar. Eğer sinyal genlik açısından büyükse, davranış doğrusal değildir ve doğrusal olmayan davranışı açıklayan büyük sinyal modeli kullanılması gerekir. Yüksek verimlilik gereksinimleri için yükselteçler, baskılama bölgesinde doğrusal olmayan davranışlarla çalışır. İletişim sisteminde, güç amplifikatörleri (PA) önemli bir rol oynar ve büyük güç tüketimine sahiptir. Böylece, bir amplifikatörün güç katma verimliliğinin (PAE) geliştirilmesi giderek daha önemli hale gelir. PAE arttıkça, pil ömrü uzatılabilir ve işletme maliyeti azaltılabilir (Simpson ve Vassar, 1996).

Baskılama bölgesinde, yükselticiler, harmonikler ve modüller arası bozulma (IMD) gibi doğrusal olmayan davranışlara sahiptir. Bu nedenle, amplifikatör verimliliğini arttırmak için harmoniklerde eşleşen empedanslar harmoniklere verilen gücü en aza indirecek şekilde belirlenmelidir.

3.11.1. Lineer ve lineer olmayan bölge



Şekil 3.14. Bir yükseltecin lineer ve lineer olmayan bölgesi

Bir amplifikatörün giriş gücü seviyesi belirli bir aralığın altında olduğunda, amplifikatörün çıkışına Şekil 3.14.' te gösterilen gürültü hakim olacaktır. Bu durumda, amplifikatör çıkış gücü seviyesine gürültü tabanı denir. Amplifikatörün giriş gücü seviyesinin artması ile birlikte, çıkış artık gürültü değildir. Bu şartlar altında, amplifikatör doğrusal bölgede çalışmaya başlar. Doğrusal bölgede, çıkış gücü giriş gücüyle orantılıdır ve oran yükseltecin kazancıdır (Pozar, 2005).

Giriş gücünün doğrusal bölgenin üst sınırında artmasıyla birlikte, çıktı doygunlaşmaya başlar. O zaman bir amplifikatörün çıkış ve giriş gücü arasındaki ilişki artık doğrusal değildir. Doğrusal olmayan bölgenin başlangıcı, genellikle 1 dB sıkıştırma noktası tarafından belirlenir. Bu, çıktı gücünün, doğrusal bölge ilişkisi tarafından verilen ideal çıktı gücünden 1 dB daha düşük olduğu anlamına gelir. Giriş gücü 1 dB sıkıştırma noktasının çok üstünde olduğunda, amplifikatör yanabilir ve tahrip olabilir (Pozar, 2005).

3.11.2. Nonlineer davranışı

Doğrusal olmayan bölgede, harmonikler ve modüller arası bozulma gibi doğrusal olmayan davranışlar mevcuttur. Bir amplifikatörün doğrusal olmaması nedeniyle, giriş frekansının tam sayı katlarında sinyaller üretilir, bu sinyaller harmoniktir (Malmlöf, 2002).

Temel frekansın f olduğunu varsayalım, o zaman doğrusal olmaması sebebiyle kaynaklanan $2f$ frekansındaki sinyal, 2. harmoniktir, benzer şekilde, $3f$ frekansında üretilen sinyal, 3. harmoniktir. Tipik olarak 2. ve 3. harmonikler amplifikatör verimliliği için çok önemlidir Larose vd. (1990).

Harmoniklerin güç seviyeleri temel sinyal gücü seviyesine bağlıdır (Malmlöf, 2002). Temel sinyal gücünün artmasıyla birlikte, harmoniklerin güç seviyeleri de artacaktır.

Yüksek verim gereksinimi için, temel sinyal gücü, yükselticiyi doğrusal olmayan bölgeye sürece kadar yüksek olmalıdır, ancak yükselticiyi yakmamalı, bu nedenle, yükselticinin yüksek verim gereksinimini yerine getirebilmesi için 3 dB sıkıştırma noktası çevresinde çalışması gerekir.

Harmoniklerin sırası ne kadar yüksek olursa, güç seviyesi o kadar düşük olacaktır. Temel güç seviyesine kıyasla, 4. ve 5. harmonikler tipik olarak göz ardı edilebilir.

3.12. NiTi Malzeme

Nikel-titanyum (NiTi) süper elastikiyet, yüksek süneklik ve korozyona karşı dirençlerinden dolayı ortodontik tellerin imalatında kullanılmıştır. NiTi' ler paslanmaz çelik alaşımlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek mukavemet ve düşük elastikiyet modülüne sahiptir. Nikel-titanyum bazlı alaşımlar, iyi mekanik özellikleri, biyouyumluluk sünekliği, korozyona karşı dirençleri, düşük elastik modül ve süper elastisite, şekil hafızası etkisi gibi özel özellikleri nedeniyle biyomedikal alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Üner ve Koçak, 2013).

Nitinol eş atomlu (%50 Ni, %50 Ti) ya da eş atom sayısına yakın değerlerde (genelde %55 Ni) nikel-titanyum atomları içeren intermetalik bir bileşik olarak bilinir. NITINOL ismini oluşturduğu atomlardan ve ilk keşfedildiği kurumun adını oluşturan kelimelerin baş harflerinden alır. Ayrıca yüksek aşınma ve korozyon direnci de bilinen diğer özellikleridir.

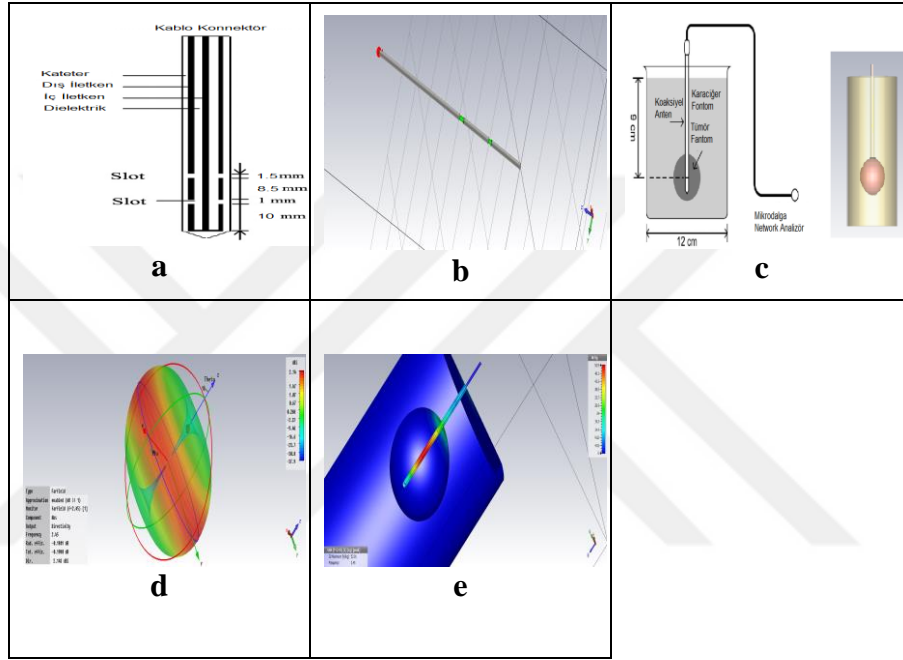
Nitinolün inanılmaz özellikleri cerrahların kalp deliklerinin kapatılması, tıkalı kalp damarlarının açılması, tendonların kemiklere eklenmesi gibi hayat kurtarıcı operasyonları gerçekleştirebilmesini sağlar.

NiTi alaşımları ikili alaşım sistemidir ve eşatomlu intermetalik bir bileşiktir. Intermetalik bir bileşik sıra dışıdır çünkü bu tür bir bileşik, kabul edilir sınırlar içerisinde fazladan nikel veya titanyum çözebilir ve alışlagelmiş alaşımlarla mukayese edilebilir derecede sünekliliğe sahiptir. Bu aşırı çözebilme yeteneği sayesinde alaşım sisteminin hem dönüşüm özelliklerini hem de mekanik özelliklerini istenilen tarzda değiştirmek için diğer elementler katılabilir. Yaklaşık %1 oranında nikel ilavesi bile alaşım sisteminin özelliklerini etkiler. Bünyedeki fazla nikel, dönüşüm sıcaklığını önemli ölçüde düşürür ve ostenitik durumda akma dayanımını artırır. Sıkça kullanılan diğer alaşımlandırma elementlerinden demir ve krom daha düşük dönüşüm sıcaklığı için, bakır ise histerizisi azaltmak ve martenzitik durumda daha düşük deformasyon gerilmesi için daha sık kullanılır. Oksijen ve karbon gibi safsızlıkların, dönüşüm sıcaklığını değiştirdiği ve mekanik özellikleri zayıflattığı için bünyede bulunması istenmez.

4. ÖN ÇALIŞMA

4.1. Çift Slotlu Mikrodalga Koaksiyel Anten Kullanılarak Tümörlü Karaciğer Dokusu Uygulaması

Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten kullanılarak tümörlü karaciğer dokusu simulasyon uygulamasında Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.2.' de verilen 2.45 GHz' deki tümör dokusunun elektrik ve termal özellikleri kullanılmış ve Şekil 4.1. elde edilmiştir.



Şekil 4.1. a) Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten b) Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten CST çizimi c) Fontom deney sistemi ve genişletilmiş monopul tabanlı choke anten ile fantom deney sistemi d) Yönlendiricilik e) SAR simulasyon sonuçları

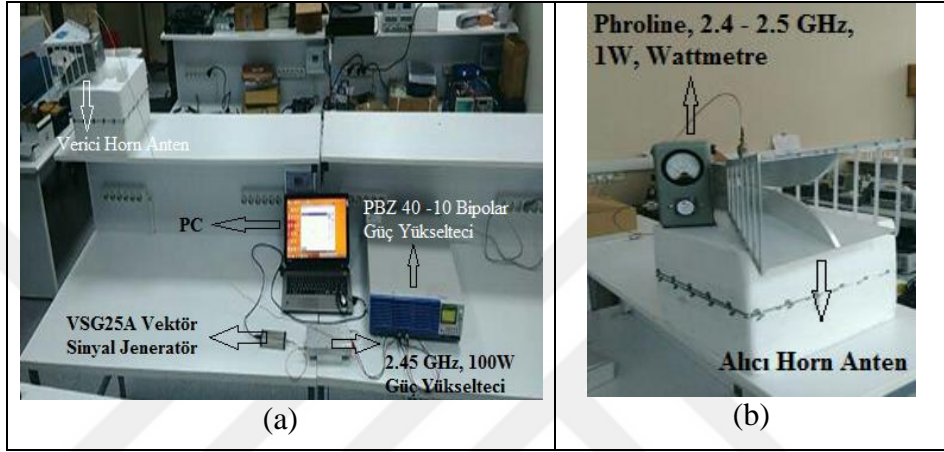
Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten montajının boyutları Çizelge 4.1.' de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten montajının boyutları

Boyut	Değer	Boyut	Değer
İç İletkenin Çapı	0.135 mm	Anten Montajının Dış Çapı	3.5 mm
Koaksiyel Dielektriğin Dış Çapı	0.335 mm	Slot 1 Uzunluğu (d1)	1 mm
Koaksiyel Dış İletkenin Dış Çapı	0.46 mm	Slot 2 Uzunluğu (d2)	1.5 mm
Choke'un Dış Çapı	3.18 mm	Toplam Anten Uzunluğu	48.7 mm

Şekil 4.1. b' de de görüldüğü gibi çift slotlu mikrodalga koaksiyel anten Çizelge 4.1' de verilen montaj boyutları özellikleri kullanılarak 2.45 GHz' de simüle edilmiş, yönlendiricilik değeri 2.143 dBi olarak elde edilmiştir. Anten dalga klavuzu port ile beslenmiş, tümörlü karaciğer dokusu içinde SAR ($f=2.45$ GHz) (1g) değeri maksimum olarak 52.9 [W/kg] olarak elde edilmiştir.

4.2. Güç Ölçüm Denei Düzenegi



Şekil 4.2. a) Friis denklemi ile güç ölçüm düzenegi b) Alıcı horn anten ve alıcı horn anten' e bağı wattmetre

Şekil 4.2.' de görüldüğü gibi 100 W 2.4 GHz – 2.5 GHz PA' yı sürecei olan Signal Hound VSG25A 100 MHz – 2.5 GHz Vektör Sinyal Jeneratöründe frekans 2.45 GHz, genlik -5 dBm (0,316 mW), modülasyon türü AM (Modülasyon hızı: 1 kHz, Modülasyon derinliğı: %50, Modülasyon biçimi: Sinüs Dalga) ayarlandı ve sürüldü. Bu durumda PBZ 40 -10 Bipolar Power Supply' m 8.13 A * 22.33V luk bir güç çektiğı görüldü. Kullanılan birbirine eşit iki horn antenin G1, G2 kazançları, antenin katalogta verilen Kazanç – Frekans eğrisinden 2.45 GHz için 10 dB alındı. İki horn anten arası 3.1 m ($R= 3.1$ m) iken alıcı horn antene bağı Phroline 2.4 GHz -2.5 GHz , 1 W, Wattmetre' de Şekil 6.6. (f)' te de görüldüğü gibi alıcı horn antenin 0.2 W güç çektiğı görüldü.

Friis Denkleminde yerine yazılarak,

$P_r = \frac{P_T \cdot G_T \cdot G_r \cdot \lambda^2}{(4 \cdot \pi \cdot R)^2}$, P_T verici çıkış gücü 20,48 W olarak elde edilmiştir.

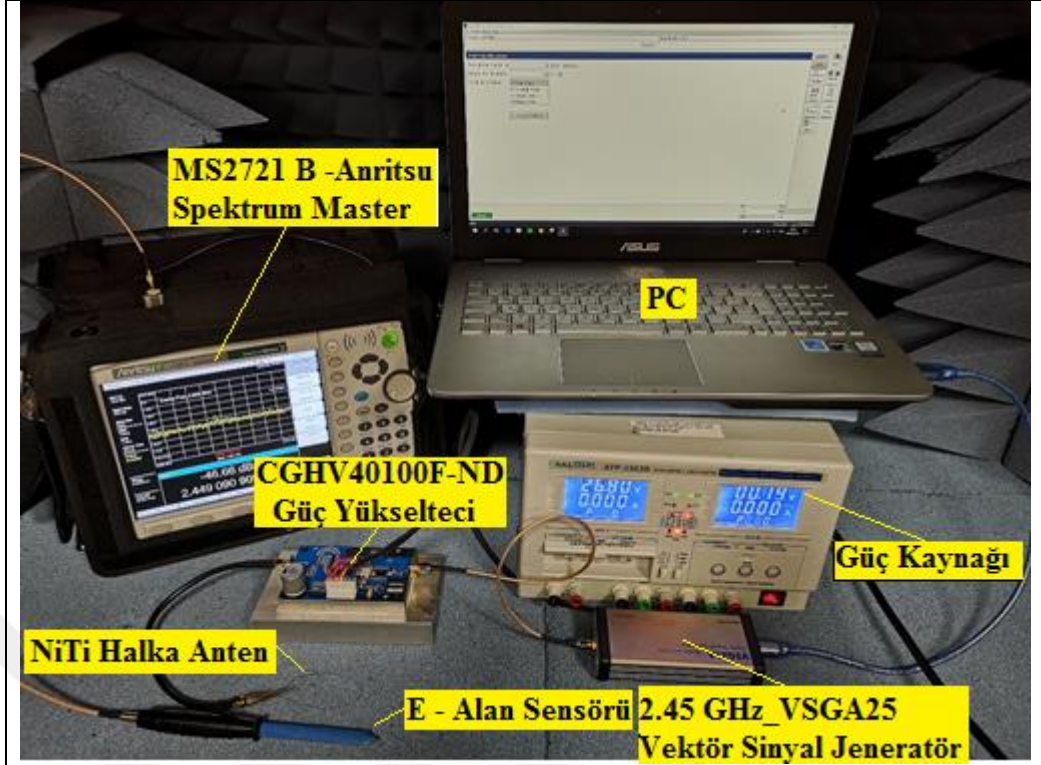
$$PAE = \frac{P_{OUT} - P_{IN}}{P_{DC}} = \frac{20,48 W - 0,316 mW}{8,13 A \times 22,33 V} = \% 11$$

Yukarıdaki veriler aynı kalıp sadece modülasyon türü ASK ve modülasyon biçimi kare dalga yapıldığında alıcı antenin alış gücünün 0,16 W olduğu, modülasyon türü PSK ve modülasyon biçimi kare dalga yapıldığında alıcı antenin alış gücünün 0,18 W olduğu görülmüştür.

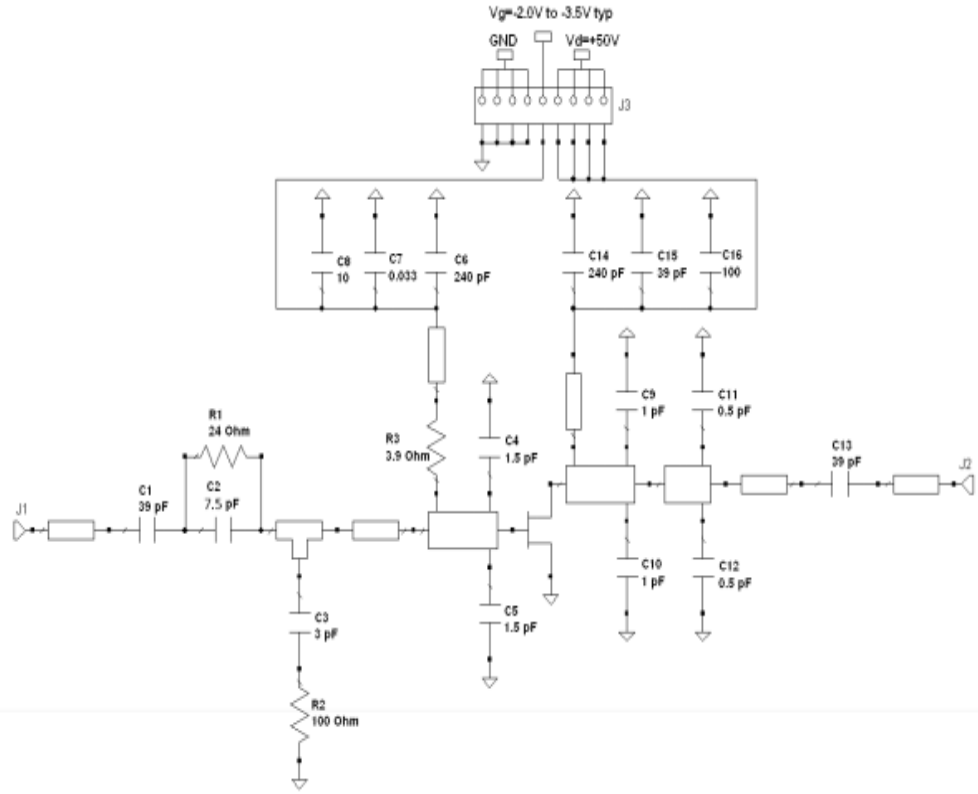
Şekil 4.2.' de tüm değerler aynı iken sadece Signal Hound VSG25A 100 MHz – 2.5 GHz Vektör Sinyal Jeneratöründe genlik -5 dBm den 0 dBm' e yükseltildiğinde PBZ 40 -10 Bipolar Power Supply' ın 10,91 A * 22.33V luk bir güç çektiği, Wattmetrede alıcı horn antenin 0.25 W çektiği görüldü. Bu değerler yukarıda verilen Friis denkleminde yerine konularak P_T verici çıkış gücü 25,6 W olarak elde edilmiştir.

4.3. CGHV40100F-ND Güç Transistörü' nün Büyük Sinyal Modeli ile Lineer ve Lineer Olmayan Bölge Analiz Sonuçları

Projede kullanılan güç yükselteci ve güç yükseltecinin uygulama devresi Şekil 4.3.' de verilmiştir.



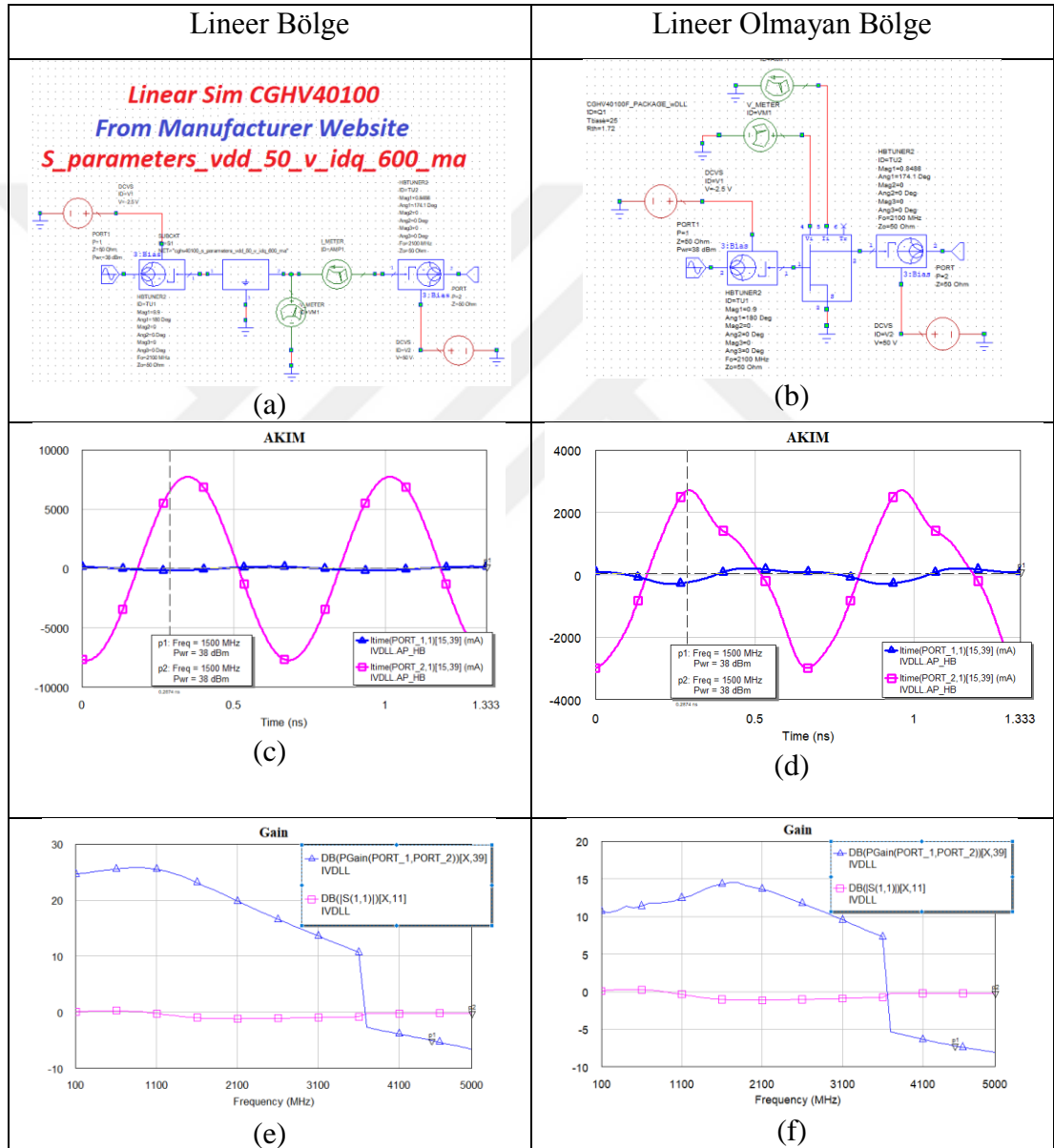
(a)

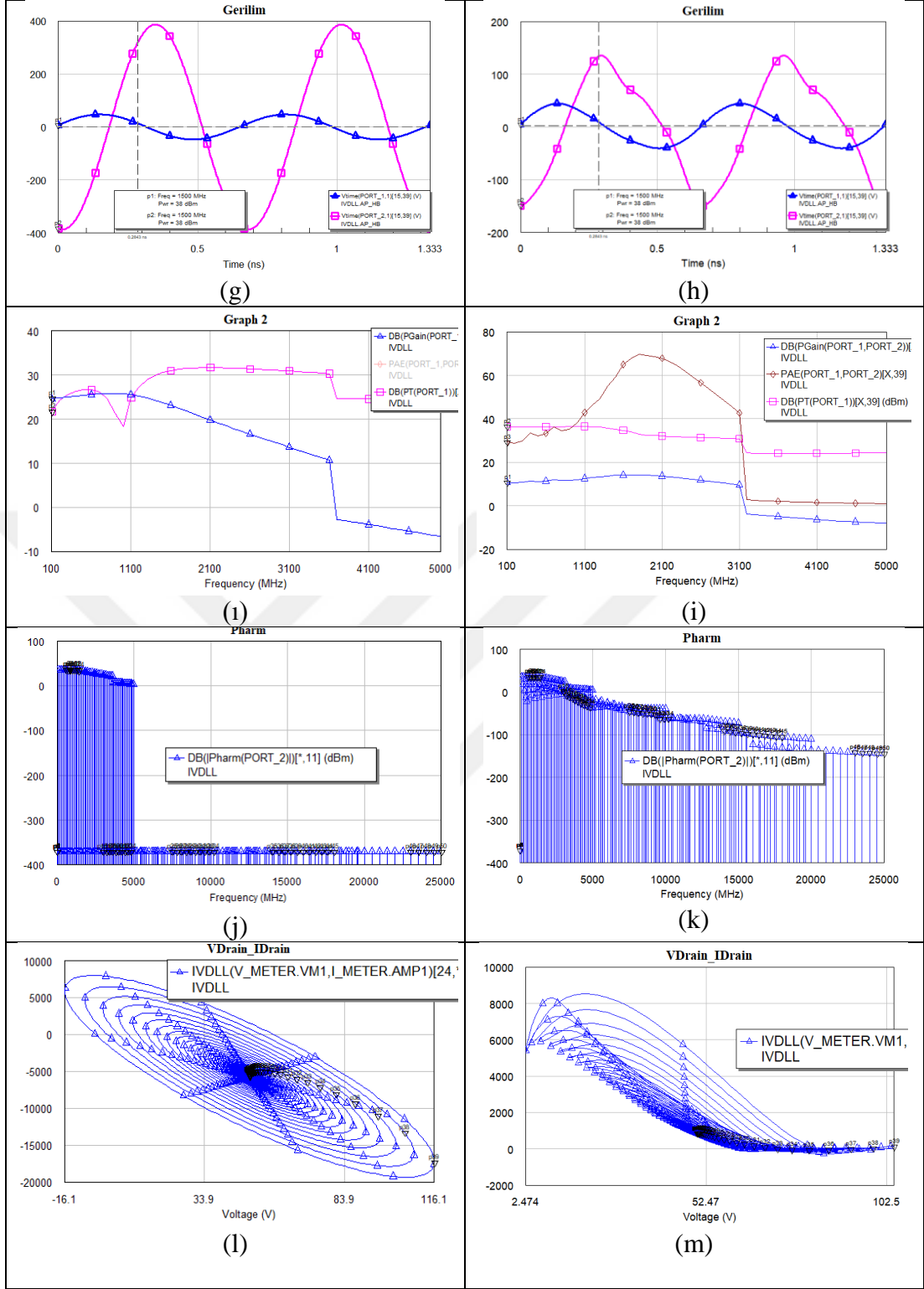


(b)

Şekil 4.3. a) CGHV40100F-ND güç yükseltici b) CGHV40100F-ND güç yükseltcinin uygulama devresi

Şekil 4.3.' de CGHV40100F-ND güç transistörü ve CGHV40100F-ND güç yükseltecinin uygulama devresi verilen, CREE CGHV40100F-ND güç transistörünün büyük sinyal modeli kullanılarak AWR Design Enviroment programında lineer bölge ve nonlinear bölge için **38 dBm** giriş gücü için akım - zaman, kazanç – frekans, gerilim - zaman, P_kazanç - frekans, PAE, P_total – frekans, P_harm – frekans, V_VDrain_Idrain - gerilim grafikleri çizdirilmiş, grafikler ve bu grafiklerin eldesinde kullanılan devre şemaları Şekil 4.4' te sunulmuştur.





Şekil 4.4. CREE CGHV40100F-ND güç transistörünün farklı giriş güç değerleri için a) Lineer bölge devre şeması b) Lineer olmayan bölge devre şeması c) Lineer bölge için akım – zaman grafiği d) Lineer olmayan bölge için akım – zaman grafiği e. Lineer bölge için kazanç – frekans grafiği f) Lineer olmayan bölge için kazanç – frekans grafiği g) Lineer bölge için gerilim – zaman grafiği h) Lineer olmayan bölge için gerilim – zaman grafiği ı. Lineer bölge için P_Kazanç – frekans , toplam güç – frekans grafiği i. Lineer

olmayan bölge için P_Kazanç – frekans, PAE – frekans ve toplam güç – frekans grafiği j. Lineer bölge için Pharm – frekans grafiği k. Lineer olmayan bölge için Pharm – frekans grafiği l. Lineer bölge için VDrain_IDrain grafiği m. Lineer olmayan bölge için VDrain_IDrain grafiği

4.4. NiTi Malzeme Ön çalışma, Performans Analizi, Tasarım Teknikleri

4.4.1. NiTi anten için materyal ve yöntem

Bridgman yöntemi ile asal gaz ortamında üretilmiş biyouyumlu ve korozyona karşı dirençli NiTi alaşımların ilk olarak faz dönüşüm sıcaklıkları tedarik edildiği şekilde hiç bir ısıl işlem görmeden Perkin Elmer Pyris 1 diferansiyel taramalı kalorimetre cihazı ile 10°C/dakika ısıtma/soğutma hızı uygulanarak tespit edilecektir ve akabinde çeşitli yaşlandırma ısıl işlemlerine tabi tutularak matris içerisinde Ni₄Ti₃ gibi çökeltilerin oluşması sağlanacak ve bu çökeltilerin neticesinde faz dönüşüm sıcaklıklarında ki değişim diferansiyel taramalı kalorimetre cihazı tekrardan kullanılarak izlenecektir. Ürünün çalışma sıcaklığı düşünülerek diferansiyel taramalı kalorimetre testi sonucu en uygun çalışma aralığı sonucunu veren ısıl işlem kararlaştırılacaktır. Daha sonra bu ısıl işlemin alaşımın mikroyapısını nasıl değiştirdiğinin tespiti için optik mikroskop ile inceleme yapılacaktır. Numunelerin sertlik ölçümleri yapılacak ve mukavemetleri tespit edilecektir. Mekanik özelliklerinin yanında elektriksel doğrulama çalışmaları yapılacaktır.

4T1 hücrelerinin kültür ortamında NiTi için hücre davranışı inverted mikroskop ile incelenip tumor hücreleri ile implant materyali olarak kullanacağımız NiTi etkileşimi incelenecektir. Hücrenin bu biyoiskele üzerinde davranışı, oksidatif stress durumu ve apoptozu EMA ve klasik kanser tedavisi yöntemi ile etkileşimi NOS ve TUNEL immünohistokimya yöntemi ile görüntülenecektir. Ayrıca bu deneysel ortamlarda ağrı yolağı için kullanılacak c-fos ve NADPH-diapharose immünohistokimyasal olarak gösterilecektir.

4.4.2. NiTi malzemelerin temel fiziksel özellikleri, mekanik özellikleri ve elektriksel performansı

NiTi ikili alaşım sisteminin temel fiziksel özellikleri ve tavllanmış alaşımın mekanik özelliklerinin bazıları Çizelge 4.2.' de gösterilmiştir. Eş atomlu alaşımın ostenit bitiş sıcaklığı olan Af değeri 100°C civarındadır.

Çizelge 4.2. NiTi ikili alaşım sisteminin temel fiziksel özellikleri ve tavllanmış alaşımın mekanik özelliklerinin bazıları

Özellik	Değer
Erime sıcaklığı (°C)	1300
Yoğunluk (g/cm ³)	6.45
Elektrik direnci (micro-ohm*cm)	Yaklaşık
Ostenit	100
Martenzit	70
Isıl iletkenlik (W/cm*°C)	
Ostenit	18
Martenzit	8.5
Korozyon direnci	300 serisi, Paslanmaz çeliklere veya titanyum alaşımlarına yakın
Young modülü (GPa)	Yaklaşık
Ostenit	83
Martenzit	28~ 41
Akma dayanımı (MPa)	
Ostenit	195~ 690
Martenzit	70~ 140
Maksimum çekme dayanımı (MPa)	895
Dönüşüm sıcaklığı (°C)	-200~ 110
Dönüşüm sırasındaki gizli ısı (kJ/kg*atom)	167
Şekil hafıza gerinimi (%)	Maksimum 8.5%

Bu çalışmada, daha hafif, korozyona çok dayanıklı, iyi iletkenlik özeliği gösteren, geniş bant genişliklerinde kullanılabilir olan, üstün mekanik ve biyoyumluluk özelliklerine sahip NiTi malzemenin kullanılması ve deneysel ön çalışma gösterimlerinin yapılması bu tez çalışmasının özgün yapısına bir katkı olarak düşünülmektedir.

Bu konu hakkında ön çalışma olarak yaptığımız, NiTi alaşımın kullanılabilirliğini gösteren bazı benzetim ve ölçüm sonuçları aşağıdaki gibidir.

Çizelge 4.3. NiTi malzeme için elektriksel performans

	Sıcaklık (°C)	Ni50Ti50 Östenit	Ni54Ti46 Östenit	Ni49.2Ti50.8 Östenit	Ni45Ti55 Östenit
WxL (mm)	+25	5x50	6x21	8x40	8x50
T (mm)	+25	0.25	0.42	1.41	0.63
Ağırlık (g)		1.5	1.2	1.2	1.1
$\partial R_A / \partial t$ ($\frac{m\Omega}{^\circ C}$)	+25	0.9	1.1	0.9	1.2
Direnç (Ω)	+25	0.160	0.115	0.106	0.121
Nominal Akım	+25	5A	5A	5A	5A
Nominal Voltaj	+25	1.22 V	1.23 V	1.22 V	1.32 V
Güç Tüketimi (Watt)	+25	$\approx 7W$	$\approx 7W$	$\approx 7W$	$\approx 7W$
Direnç (ohm.cm)	+25	0.00038	0.00140	0.00301	0.00130
İletkenlik (S/M)	+25	263400	73420	33240	76920

Anten yapmak için kullandığımız *Ni50Ti50* alaşımının değerleri, $\sigma = 263200S/m$, $Rho = 6450 kg/m^3$, Young modülü = 114 GPa ve termal genişleme katsayısı = $10. (1e - 6/K)$ ' dir. Yüksek sağlamlık, dayanıklılık ve iletkenlik nedeniyle tercih edilmiştir. İletkenlik ise $1.2 * 10^{-6} - 2 * 10^{-6} (S/m)$ ' dir.

5. DENEYSEL ÇALIŞMA

5.1. Uygulanan Yöntem Basamakları

1. Literatür ve patent araştırılması ile geliştirilmesi hedeflenen implant anten yapılarına benzer olanlar, mekanik açıdan, maliyet ve performans açısından incelenmiştir.
2. Bilgisayar destekli 3 boyutlu elektromanyetik simülör (CST) vasıtası ile 2.45 GHz ve/veya diğer ISM bandlarında güçlü intertisyel tip ve radyatör tip biyoimplant anten yapıları geliştirilmiştir.
3. Nihai anten tasarımlarına karar verilip prototipleri hazırlanmıştır.
4. Prototipleri hazırlanan tasarımların, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Süleyman Demirel Üniversitesi ve Anadolu Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Laboratuvarları kullanılarak karakteristikleri belirlenmiş ve empedans uyumu hassas bir şekilde ölçülmüştür.
5. Ölçüm sonuçlarına göre biyoimplant anten tasarımları iyileştirilmiştir.
6. Kullanılan güç transistörünün büyük sinyal modeli elde edilmiş, AWR RF/Mikrodalga devre tasarım simülörü ile güç transistörünün lineer ve lineer olmayan analizleri elde edilmiştir.
7. Mikrodalga ablasyon uygulama düzeneğini oluşturan donanım ve teçizatların herbirinin özellikleri ve performansı ayrı ayrı incelenmiş, gerekli ölçümler yapılmış ve ilgili düzenek kurulmuştur.
8. Uygun deney düzeneği ile birlikte, iki eş horn anten ve 1W, 2.45 GHz Wattmetre kullanılarak Friis denklemi yardımı ile uygulanan çıkış gücü ölçülmüş ve buna bağlı olarak PAE verimlilik oranı hesaplanmıştır.

9. Güç yükseltecinin ölçüm performansları elde edilmiş ve performans sonucuna bakarak MDA uygulamasında kullanılan 2.45 GHz, 100W, güç yükseltecinin sınıfı belirlenmiştir.
10. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan özellikle hayvan kas dokusunun elektriksel ve termal özelliklerini kullanılarak 2.45 GHz bir kas dokusu phantom sıvısı hazırlanmış, bu sıvıda Zhi (2007) ve Wang vd. (2009) çalışmalarındaki deney düzenekleri benzeri düzenek oluşturulmuş ve doku simülasyonları yapılmış, MDA uygulaması ile güç miktarı, süre ve sıcaklık artışı arasındaki ilişki incelenmiştir.
11. Kanserli meme dokusu hücre kültürü oluşturulup, kurulan mikrodalga ablasyon düzeneği kullanılarak elektrik alan probu ile gerekli ölçümler yapılmış, uygulanan güç, uygulama süresi ve sıcaklık arasındaki ilişki çıkarılmış, SAR değeri hesaplanmış, sıcaklık ölçümü gömülü sistem platformu kullanılarak DS18B20 dijital sıcaklık sensörü ile gerçek zamanlı ve kablosuz olarak yapılmış, ölçüm sonuçlarıyla simülasyon sonuçları karşılaştırılmıştır.
12. *In Vivo* Mikrodalga Ablasyon Uygulaması için Balb/c farelerde agresif ve hormon pozitif meme kanseri hücre hattı kullanılarak 4T1 Meme Kanseri Modeli oluşturulmuştur. Tasarlanan bioimplant antenlerle MDA ve hipertermi uygulaması gerçekleştirilmiştir.
13. MDA uygulaması yapılan ve yapılmayan hayvanlardan tümör örnekleri alınarak, immünohistokimyasal ve TUNEL boyamalarıyla tümörojenik aktiviteyi ve tümör alanında azalma olup olmadığına bakılarak anten tipleri arasında karşılaştırma yapılmıştır.
14. Aynı tümöral anten besleme güçlerinin hedef dokulara belli sürelerde uygulanmasıyla oluşturduğu sıcaklık artışının simülasyonlarda, 2.45 GHz kas dokusu fantom sıvısında elde edilen sonuçlarla, *in Vivo* 4T1 Meme Kanseri Modelinde elde edilen sonuçların uyumlu olup olmadığını belirlenmiştir.

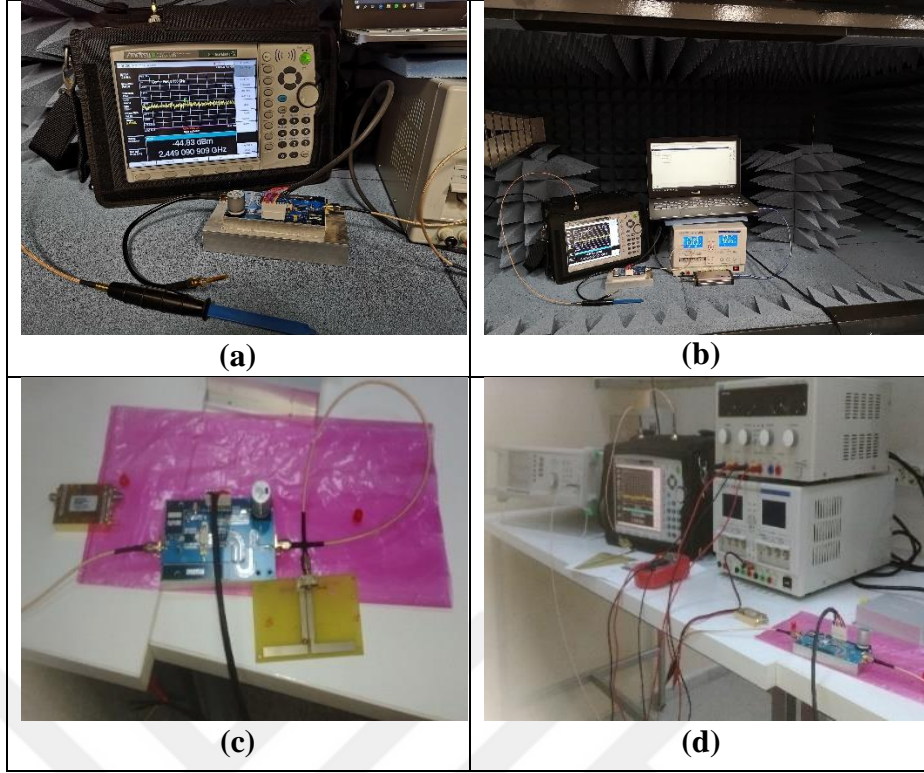
15. Bu tümörlerde MDA uygulaması sonrası ImageJ yazılımı kullanılıp MDA' nın meme kanserine etkisi incelenmiştir.
16. Farklı oranlarda oluşturulmuş NiTi malzemelerin elektriksel performansı çıkarılmıştır.
17. Besleme kısmı Sucoform – 86 koaksiyel kablo ucuna NiTi tel eklenilerek tasarlanmış olan NiTi halka antenle taze kesilmiş sığır karaciğeri üzerinde MDA uygulaması yapılmış, güç, süre, sıcaklık arasındaki ilişki çıkarılmıştır.
18. Elde edilen sonuçlar değerlendirilmiş ve sunulmuştur.

5.2. 2.45 GHz' de *In Vitro In Vivo* Mikrodalga Ablasyon Uygulaması

Bu dönemde Süleyman Demirel Üniversitesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Anadolu Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümlerinin Laboratuvar imkanları ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvar imkanı ile Tubitak 3001 Ar-Ge Projeleri Destek Programı desteğiyle alımı sağlanan teçhizat ve sarf malzemelerinin kullanılmasıyla tez çalışmaları tamamlanmıştır.

Yüksek frekans pasif eleman modelleri: Simülasyonlarda, yüksek frekans kapasitör ve resistör modelleri ve onların ilişkili oldukları topraklı eş düzlemsel dalga klavuzları üzerindeki 0805-paket' in parametre değerleri ve **1.60 mm** kalınlığında FR4 substrate kullanılmıştır.

Konnektör model: Simulasyonlarda kullanılan RF portlardaki konnektörler Southwest Microwave' in 292-04A-5 sonlu konnektörlerdir ve lehimsiz monte edilmişlerdir.



Şekil 5.1. Mikrodalga ablasyon test setup' na ait CREE CGHV40100F-TB-ND güç yükselteci' nin optimizasyonuna ilişkin görseller, a) DC Testi b) Sistem düzeneği c) 2.45 GHz dipol anten ile ölçüm, d) Sistem düzeneği ile kazanç ölçümü

Şekil 5.1.' de gösterilen devre şemasına göre güç yükseltecinin DC testleri yapılmıştır. CREE CGHV40100F-TB-ND güç yükselteci' nin yüksüz durumda 12 W çektiği ölçülmüştür. $V_g = -2.2 \text{ V}$, $V_D = +10 \text{ V}$ için 3.0 A akım çektiği, $V_g = -2.5 \text{ V}$, $V_D = +23.7 \text{ V}$ için 1.77 A akım çektiği ölçülmüştür. Bir test devresi tasarlamak ve spesifikasyonları sağlamak için, çalışma frekans bandı 0-4 GHz, çalışma frekansındaki PAE %50 – 60, 2.5 GHz' de küçük sinyal kazancı 14.8 dB, tipik çıkış gücü 100 W, 50 V' da çalışma, kazanç düzlüğü $\pm 2 \text{ dB}$ ' den düşük ve çıkış gücü 2.45 GHz' de 50 dBm' in üzerinde olan GaN HEMT (Galyum Nitrit Yüksek Elektron Hareket Kabiliyetli Transistör) olan CGHV40100F seçilmiştir. GaN HEMT transistörler CGHV40100F ile yüksek verimlilik, yüksek kazanç ve geniş band genişliği sağlarlar.

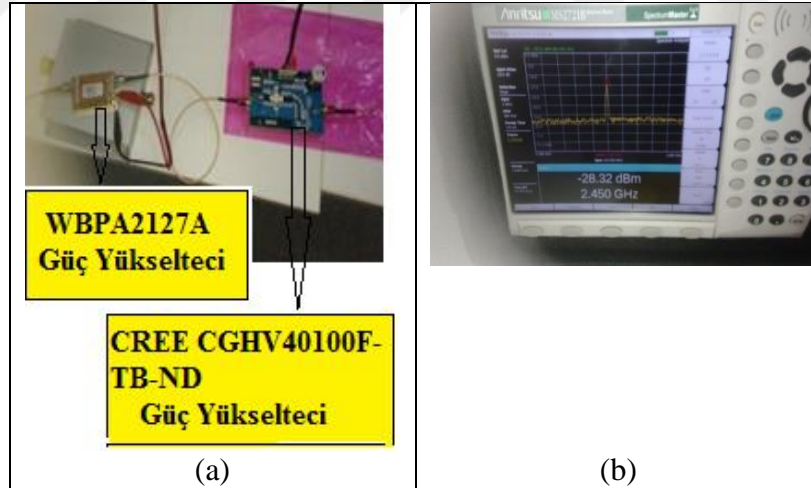
Durgun çalışma noktasında, $V_{GS(Q)} = -2.7 \text{ V}$ ve drain voltajı $V_{DS} = 50 \text{ V}$ ' tur. Bu sebeplerden dolayı çalışma modu AB sınıfıdır. Test devresi CW sinyal ile simule

edilmiştir. Çıkış gücü $50-52 \text{ dBm}$, güç kazancı aralığı ise $9-13 \text{ dB}$ 'dir. Simule edilen PA performansı yukarıdaki tasarım parametrelerini karşılamaktadır.



Şekil 5.2. a) WanTcom WBPA2127A güç yükselteci b) Spektrum çıktısı

Şekil 5.2.' de verilen WanTcom WBPA2127A güç yükseltecine 11 V DC uygulandığında 1.9 A akım çektiği ölçülmüştür. Çıkış -55 dBm iken güç yükseltecine yukarıdaki gibi 11 V DC voltaj uygulandığında çıkışın -38 dBm olduğu ölçülmüştür. Yani 27 dB ' lik bir kazanç ölçülmüştür.



Şekil 5.3. a) WanTcom WBPA2127A güç yükselteci ile CREE CGHV40100F-TB-ND güç yükseltecinin kaskat bağlanması b) Spektrum çıktısı

Ardından Şekil 5.3. (a)' da görüldüğü gibi WanTcom WBPA2127A düşük gürültülü geniş band güç yükselteci ile CREE CGHV40100F-TB-ND güç yükselteci kaskat şeklinde bağlanmıştır. 2.1 GHz ' de $+15 \text{ dBm}$ uygulandı. DC uygulama yokken çıkış -28.32 dBm iken -5 dBm ' e yükseldiği görülmüştür. Sistem performans sonuçları Çizelge 5.1.' de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Sistem performans sonuçları

	f , GHz	Kazanç dB	IIP3 dBm	V_{DS} V	I_{DS} mA	PAE %	DE %
Bu Çalışma	2.45	11.0	20.7	50	600	55	54

Çizelge 5.2' da PA sınıfları ve karakteristikleri verilmiştir.

Çizelge 5.2. PA sınıfları ve karakteristikleri

Sınıf	Bağlantı Açısı	Maksimum Teorik Verimlilik	Lineerlik
A	360°	50%	İyi
B	180°	78.5%	Zayıf
AB	> 180° , < 360°	> 50% , < 78.5%	Orta
C	< 180°	100%	Zayıf
D	---	100%	Zayıf
E	---	100%	Zayıf
F, F⁻¹	---	100%	Zayıf

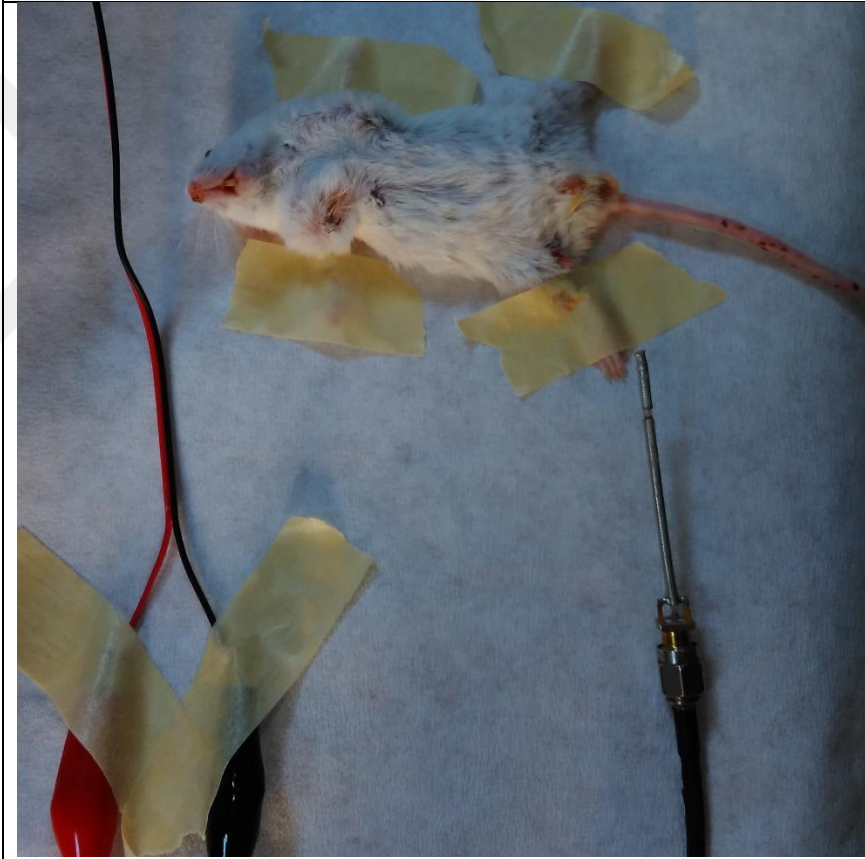
Çizelge 5.1.' de PAE ve DE verimlilik oranlarının sırasıyla %55 ve % 54 olduğu görülmektedir. Bu sonuçlarla birlikte Çizelge 5.2.' ye bakarak bizim yükseltecimizin **AB sınıfı** bir yükselteç olduğu sonucuna varılmıştır.

2.4 - 2.5 **GHz** IEEE 802.11b/g/n standardı ile belirlenen frekans bandıdır. Tez döneminde sadece literatürde bulunan anten tasarımları üzerine araştırma yapılmamış buna ek olarak var olan biyoimplant anten performanslarını artırma yollarını aramak için yöntemler belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak, mikrodalga ablasyon sisteminin önemli elemanlarından biri olan ve tümör tedavisinde kullanılan radyatör tip ve intertisyel tip antenlerin tasarım ve analizleri yapılmıştır. Simulasyon ve analiz sonuçları verilmiştir.

Şekil 5.4.' te MDA ablasyon düzeneği ve doku içi uygulamaları verilmiştir.



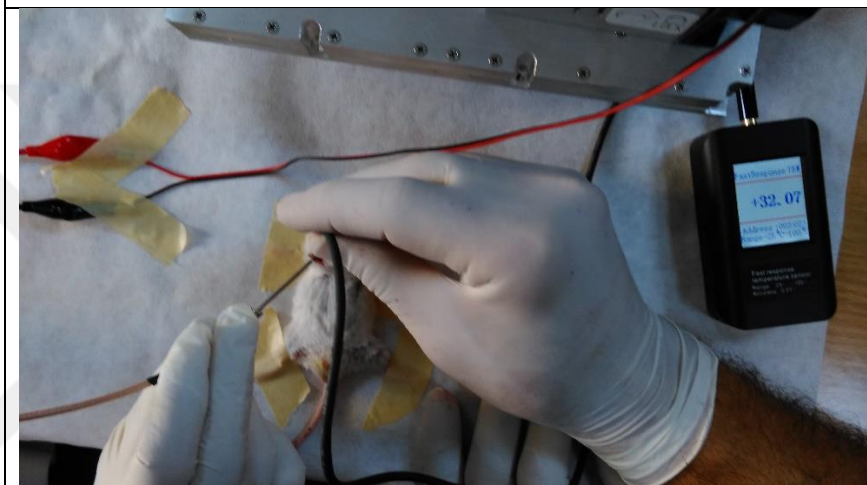
(a)



(b)



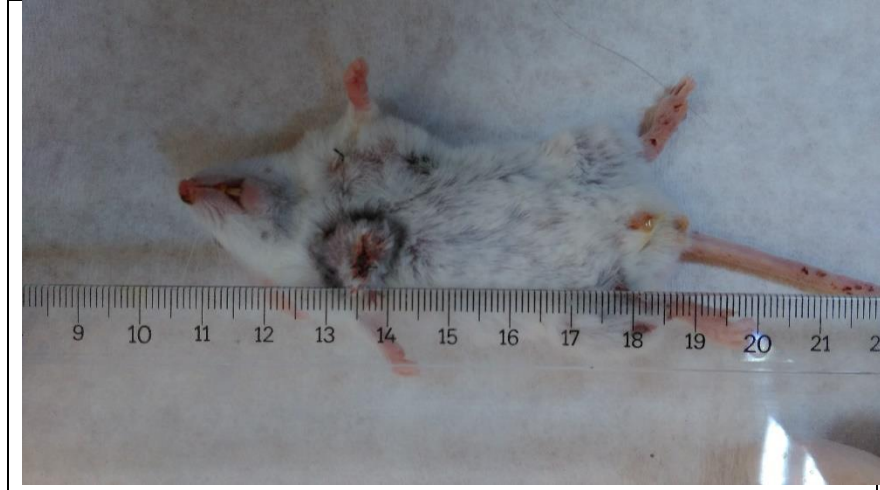
(c)



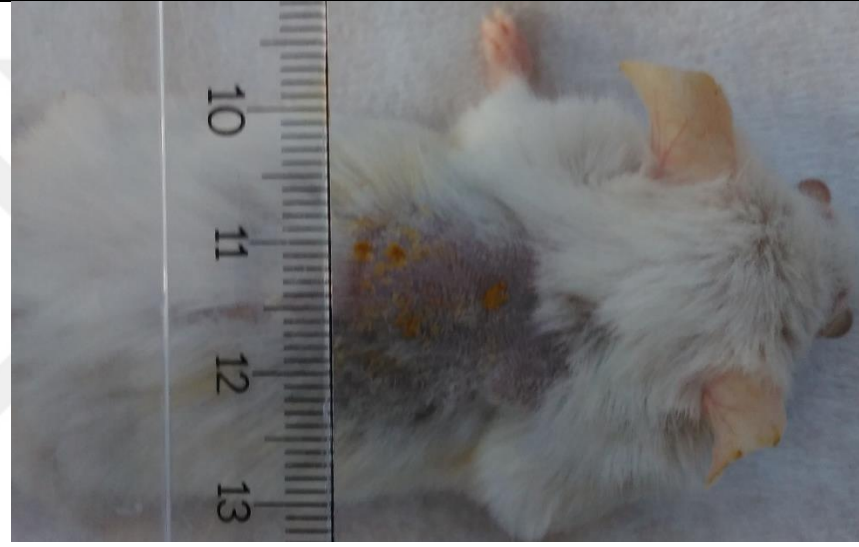
(d)



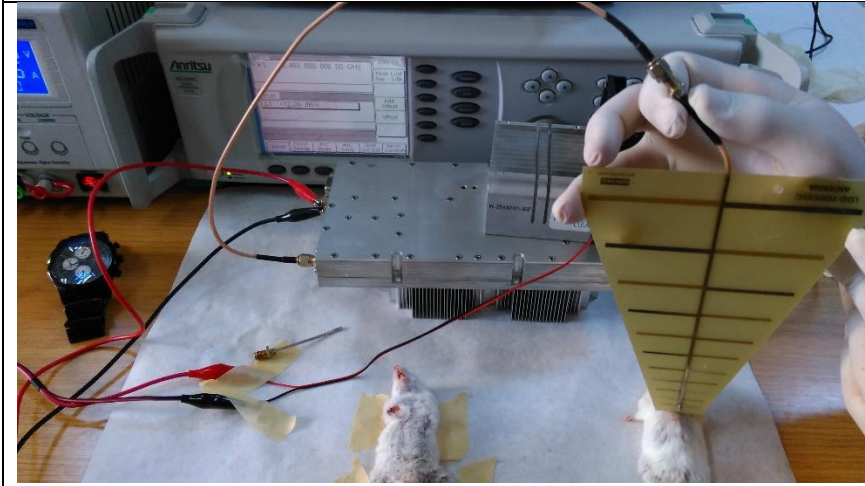
(e)



(f)



(g)



(h)

Şekil 5.4. Doku içi uygulamaları


Şekil 5.4.' te *In Vivo* sıçan uygulamalarına ait fotoğraflar sunulmuştur.

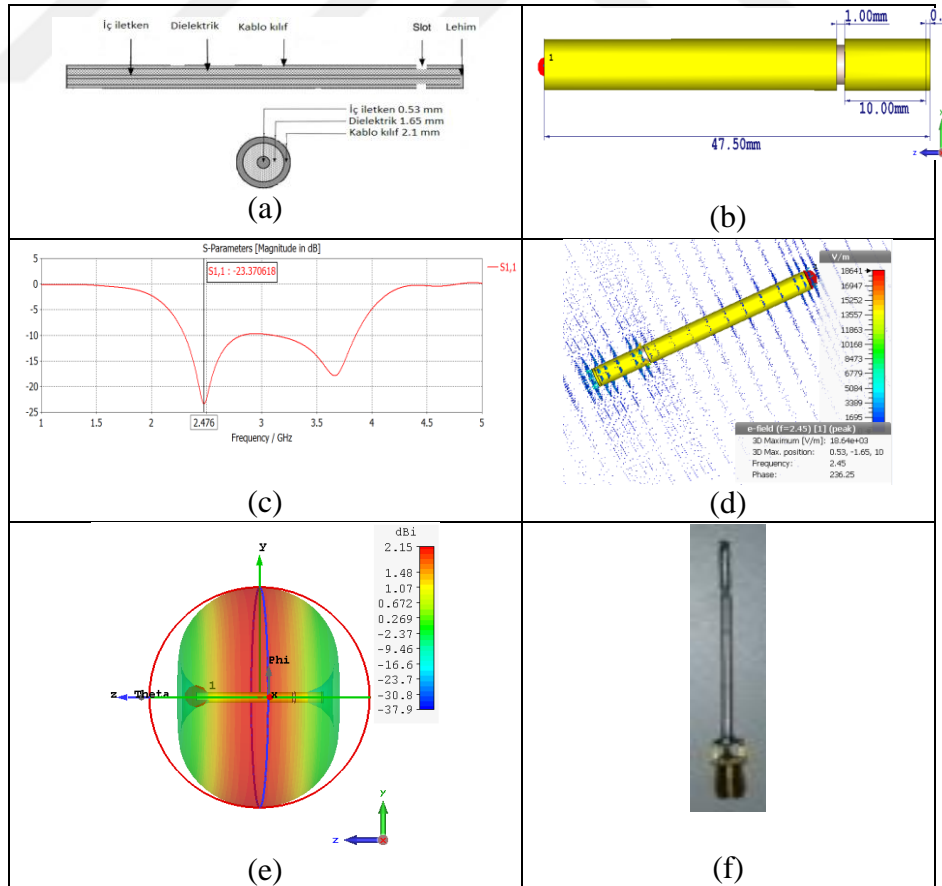
5.3. Tasarlanan Intertisyel Tip Anten Geometrileri ve Çalışma Prensipleri

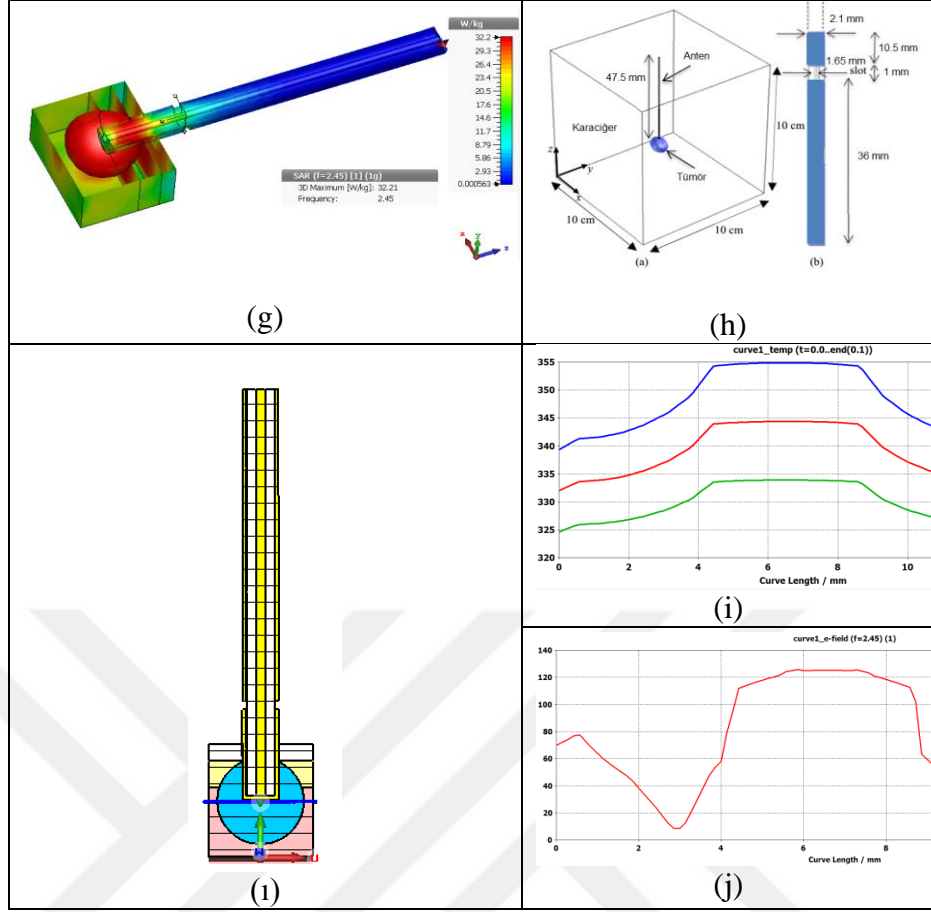
5.3.1. Tek slotlu koaksiyel anten

Bu dönemde üretilen Tek slotlu koaksiyel antenlerden ilkinin yapımında Semi-Rigit Kablo olarak bilinen Sucoform_86/ 50Ω koaksiyel kablo kullanılmıştır. Bu kablunun özellikleri Çizelge 5.3.' te verilmiştir.

Çizelge 5.3. Sucoform_86 koaksiyel kablo özellikleri

	Materyal	Çap
İç iletken	StCu, Gümüş kaplama	0.53 mm
Dielektrik	PTFE (polytetrafluorethylene)	1.65 mm
Kablo kılıf	Örgü + Bant bakır, kalay kaplı	2.1 mm





Şekil 5.5. a) Tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin yapı ve boyutları b) Tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) Gerçekleştirilmiş tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel anten g) SAR ($f=2.45$ GHz) (1gr) h) Tümör ablasyonu simülasyon konfigürasyonu ve Tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel anten detayları ı) Anten, eğri ve çok katmanlı dokuların (deri, yağ, kas, tümör) kesik düzlem görüntüsü i) Farklı güçlerdeki ısı kaynaklarının kullanılmasıyla eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık (Kelvin) grafiği j) Eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm) - Elektrik Alan (V/m) grafiği

Simülasyon sonuçlarında Şekil 5.5. (c)' de görüldüğü gibi S_{11} değeri 2.476 GHz' de -23.37 dB, Şekil 5.5. (d)' de görüldüğü gibi elektrik alan değeri 2.45 GHz' de 18641 (V/m), Şekil 5.5. (e)' de görüldüğü gibi yönlendiricilik 2.45 GHz' de 2.15 dBi elde edilmiştir. Şekil 5.5. (g)' de görüldüğü gibi üç katmanlı (deri, yağ, kas) tümürlü biyolojik doku modeline tek slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin 2.45 GHz de yaptığı ışınım sonucunda maksimum değer 32.21 **W/kg** SAR/1g olarak elde edilmiştir. Görüleceği üzere maksimum SAR değeri tümör dokusu üzerinde elde edilmiştir. Şekil 5.5. (i)' de görüldüğü gibi ısı kaynağının ısı akışı sırasıyla 10 W, 15 W ve 20 W olarak uygulanmış ve eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık

(*Kelvin*) grafikleri birlikte gösterilmiştir. Sıcaklık ölçümlerinde oda sıcaklığı 19.95 °C (293.1 K) olarak alınmıştır. Isı akışı 20 W için 340 – 355K (46.9 – 61.9 °C), 15 W için 333 – 344K (39.9 – 50.9 °C), 10 W için 325 – 334K (31.9 – 40.9 °C) sıcaklık aralıkları elde edilmiştir. Sıcaklık artışının ısı akışıyla kontrolü simülasyonlarda gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sıcaklık (°C) – uygulama gücü (W) , sıcaklık(°C) – mesafe (mm), sıcaklık (°C) – süre (dk) değişkenleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

5.3.1.1. Tek slotlu koaksiyel antenin performans sonuçları

Tek slotlu koaksiyel antenin performans sonuçları Çizelge 5.4’ te sunulmuştur.

Çizelge 5.4. Tek slotlu koaksiyel (Sucoform-86) anten performans sonuçları

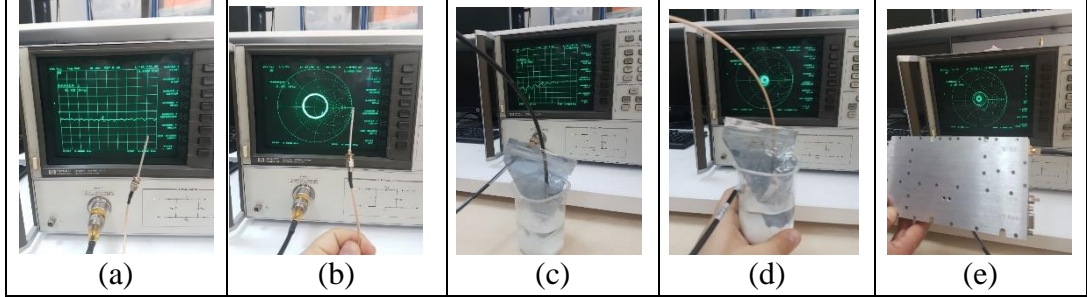
	TEK SLOTLU KOAKSİYEL ANTEN	
	Simulasyon	Ölçüm
Malzeme	İç iletken StCu Dielektrik; PTFE Kablo kılıf: Bakır, kalay kaplı	
Geri dönüş kaybı @ fr	-23 dB @ 2.45 GHz	18dB@2.45GHz
Giriş Empedansı @ fr	57 + 4j @ 2.45 GHz	-----
Kazanç@ fr	2.105 dB @ 2.45 GHz	2 dB @ 2.45 GHz
HPBW (@ -3dB)	80.4 Deg	90 Deg
Bandgenişliği (@ -10dB)	600 MHz	550 MHz
VSWR (Sim.)@ fr	< 1.2	< 1.2
Rez. Frek. (GHz)	2.45 GHz	2.45 GHz
Grup Gecikmesi	1.2ns	1.5ns
Yapı	FR4 & Cu	FR4 & Cu
Konnektör	Cu- Dişi	Cu- Dişi
Boyutlar	15mm × 37mm 1.6mm	15mm × 37mm 1.6mm
Ağırlık	-	--

Bu dönemde üretilen tek slotlu koaksiyel antenin yapımında Sucoform_86/ **50Ω** koaksiyel kablo kullanılmıştır. Bu kablonun özellikleri Çizelge 5.2.’ de verilmiştir.

5.3.1.2. Tek slotlu koaksiyel antenin S₁₁ ve emperdans ölçümü

Tamamlanan 115 E 794 Nolu Tubitak 3001 projesinde setup’ ta kullanılan, yapı ve özellikleri Şekil 5.5.’ te verilen tek slotlu koaksiyel antenin empedansı ve yine

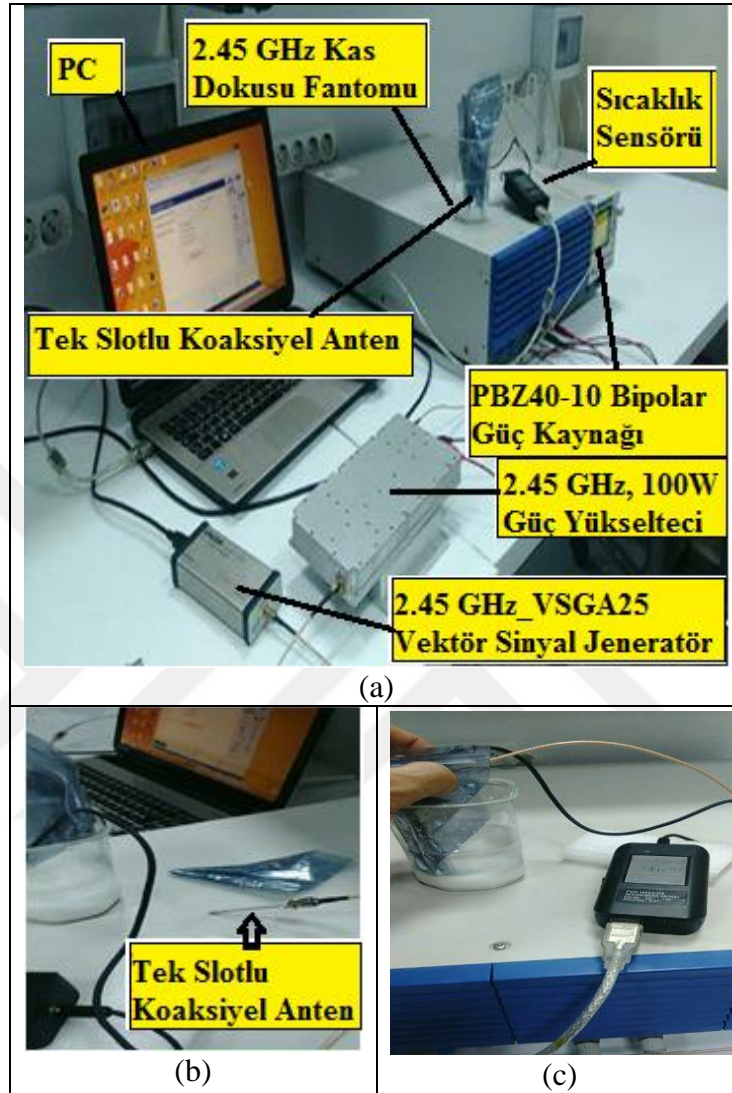
kullanılan 100 W, 2.4 GHz-2.5 GHz PA çıkış empedansı ölçümleri, Hewlett Packard 8720A 130 MHz -20 GHz Network analizör ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 5.6.' da sunulmuştur Çömlekçi vd. (2017).



Şekil 5.6. a) Tek slotlu koaksiyel antenin S_{11} ölçümü b) Tek slotlu koaksiyel antenin empedans ölçümü c) Tek slotlu koaksiyel antenin 2.45 GHz doku sıvısı içindeyken S_{11} ölçümü d) Tek slotlu koaksiyel antenin 2.45 GHz doku sıvısı içindeyken empedans ölçümü e) 100 W 2.4 GHz -2.5 GHz güç yükselteci çıkış empedansı ölçümü

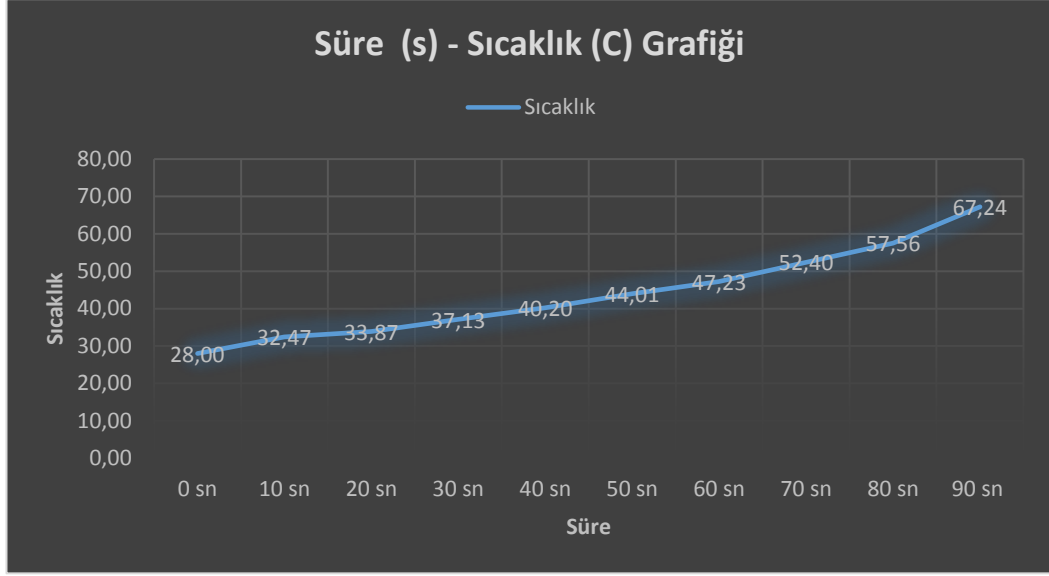
Tamamlanan 115 E 794 Nolu Tubitak 3001 projesinde tek slotlu koaksiyel antenin Şekil 5.6.' dan görüldüğü gibi 2.45 GHz' de S_{11} ' i $-10,519$ dB olarak, empedansı ise $67,48 - 34,73j$ olarak ölçülmüştür. Tek slotlu koaksiyel antenin 2.45 GHz doku sıvısı içindeyken ise S_{11} $-14,734$ dB olarak, empedansı ise $60,29 - 6,13j$ olarak ölçülmüştür. 100 W, 2.4 GHz-2.5 GHz PA çıkış empedansı ise $56,90 - 5,18j$ olarak ölçülmüştür Çömlekçi vd. (2017).

5.3.1.3. Tek slotlu koaksiyel antenin MDA düzeneğinde 2.45 GHz kas dokusu fantom ölçümü



Şekil 5.7. a) Fantom deney içerisindeki doku simülasyonu düzeni b) Yapı ve boyutları Şekil 4. a' da verilen ve bu düzenekte kullanılan tek slotlu koaksiyel anten c) Düzenekte kullanılan sıcaklık sensörü

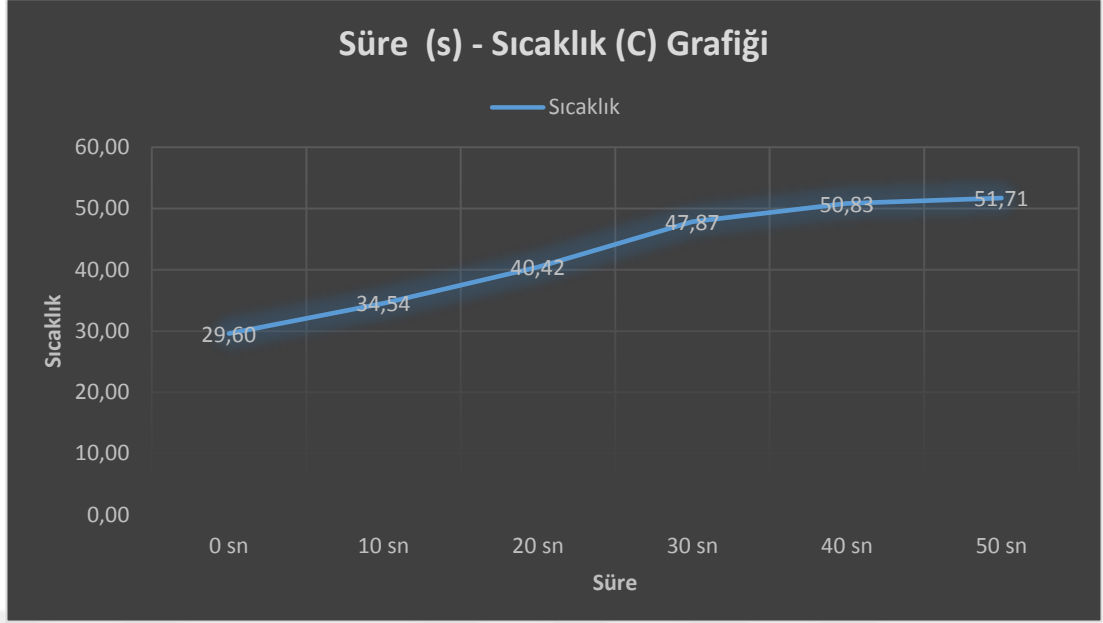
Şekil 5.8.' e göre 100 W, 2.4 GHz – 2.5 GHz PA' yı süreceğ olan Signal Hound VSG25A 100 MHz – 2.5 GHz Vektör Sinyal Jeneratöründe frekans 2.45 GHz, genlik -5 dBm ,modülasyon türü AM (Modülasyon hızı: 1 kHz, Modülasyon derinliği: %50, Modülasyon biçimi: Sinüs Dalga) ayarlandı ve sürüldü. Bu durumda PBZ 40 -10 Bipolar Power Supply' ın 8.13 A * 22.33V luk bir güç çektiği görüldü. Tek slotlu koaksiyel antene yukarıda da hesapladığımız gibi PA çıkış gücü 20,48 W uygulanmış ve aşağıdaki süre – sıcaklık Çizelgesi elde edilmiştir.



Şekil 5.8. 20,48 W lık PA çıkış gücü için fantom deney içerisindeki doku simülasyonu uygulamasında elde edilen süre (s) – sıcaklık (°C) grafiği

Şekil 5.8.' deki grafikte de görüldüğü gibi 20,48 W lık PA çıkış gücü ile MDA sıcaklığı olan 41°C - 44 °C aralığına yaklaşık 42 s' de ulaşmıştır.

Şekil 5.9.' a göre 100 W, 2.4 GHz – 2.5 GHz PA' yı sürececek olan Signal Hound VSG25A 100 MHz – 2.5 GHz Vektör Sinyal Jeneratöründe frekans 2.45 GHz, genlik 0 dBm ,modülasyon türü AM (Modülasyon hızı: 1 kHz, Modülasyon derinliği: %50, Modülasyon biçimi: Sinüs Dalga) ayarlandı ve sürüldü. Bu durumda güç kaynağının 10,91 A * 22.33 V luk bir güç çektiği görüldü. Tek slotlu koaksiyel antene yukarıda da hesapladığımız gibi PA çıkış gücü 25,6 W uygulanmış ve aşağıdaki süre – sıcaklık Çizelgesi elde edilmiştir.




Şekil 5.9. 25,6 W lık PA çıkış gücü için fantom deney içerisindeki doku simülasyonu uygulamasında elde edilen süre (s) – sıcaklık (°C) grafiği

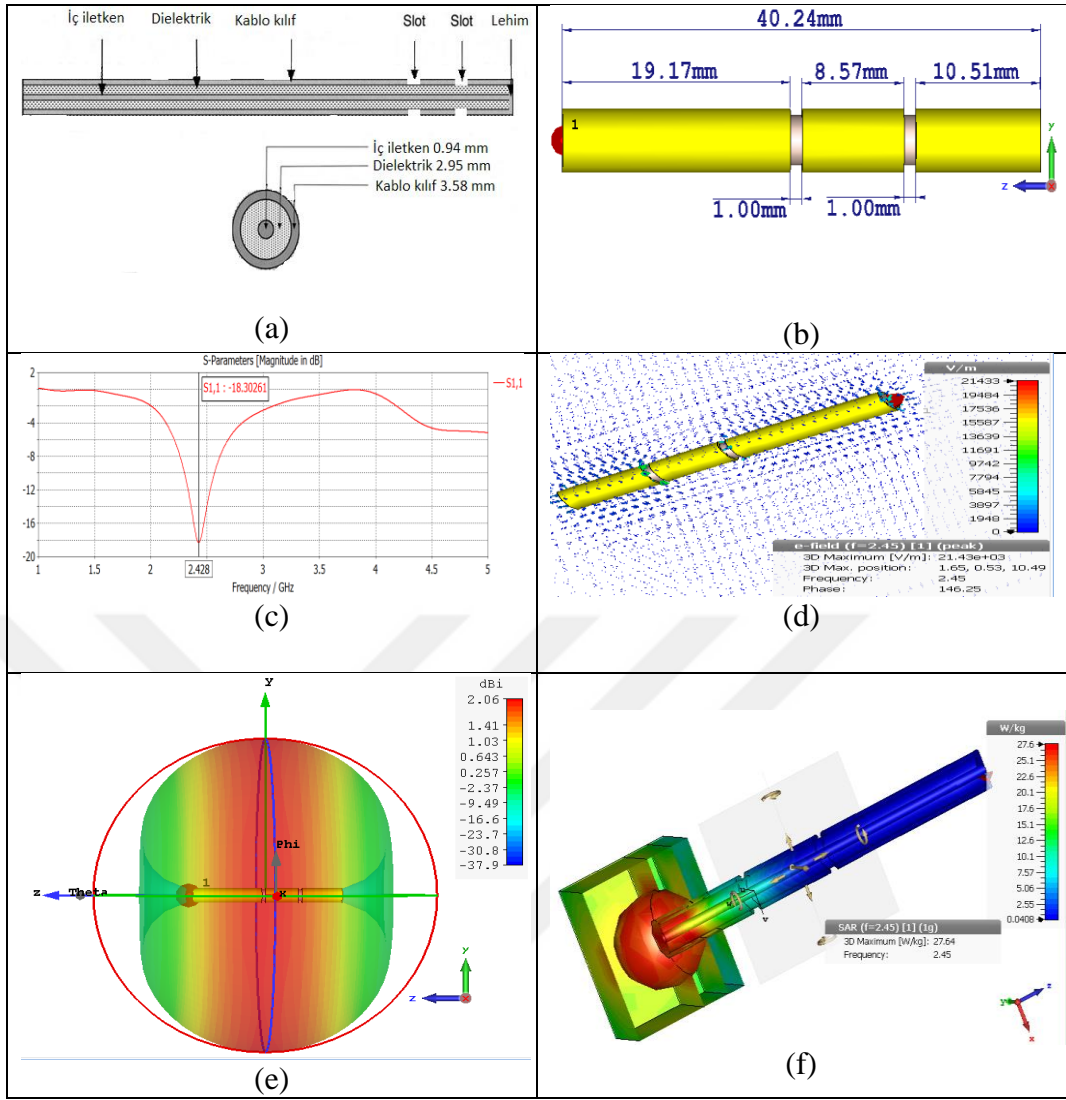
Şekil 5.9.' deki grafikte de görüldüğü gibi 25,6 W lık PA çıkış gücü ile MDA sıcaklığı olan 41°C - 44 °C aralığına yaklaşık 23 – 24 s' de ulaşmıştır.

5.3.2. Çift slotlu koaksiyel anten

Bu dönemde üretilen Çift slotlu koaksiyel antenin yapımında Sucoform_141 / **50Ω** koaksiyel kablo kullanılmıştır. Bu kablonun özellikleri Çizelge 5.5.'te verilmiştir.

Çizelge 5.5. Sucoform_141 koaksiyel kablo özellikleri

	Materyal	Çap
İç iletken	StCu, Gümüş kaplama	0.94 mm
Dielektrik	PTFE (polytetrafluorethylene)	2.95 mm
Kablo kılıf	Bakır, kalay kaplı	3.58 mm



Şekil 5.10. a) Çift slotlu Sucoform_141 koaksiyel antenin yapı ve boyutları b) Çift slotlu Sucoform_86 koaksiyel antenin CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.45$ GHz) (1 gr)

Simulasyon sonuçlarında Şekil 5.10. (c)' de görüldüğü gibi S_{11} değeri 2.428 GHz' de -18.30 dB, Şekil 5.10. (d)' de görüldüğü gibi elektrik alan değeri 2.45 GHz' de 21433 (V/m), Şekil 5.10. (e)' de görüldüğü gibi yönlendiricilik 2.45 GHz' de 2.06 dBi elde edilmiştir. Şekil 5.10. (g)' de görüldüğü gibi üç katmanlı (deri, yağ, kas) tümörlü biyolojik doku modeline çift slotlu Sucoform_141 koaksiyel antenin 2.45 GHz de yaptığı ışınım sonucunda maksimum SAR değeri 27.64 W/kg SAR/1g olarak elde edilmiştir.

5.4. Tasarlanan Radyatör Tip Anten Geometrileri ve Çalışma Prensipleri

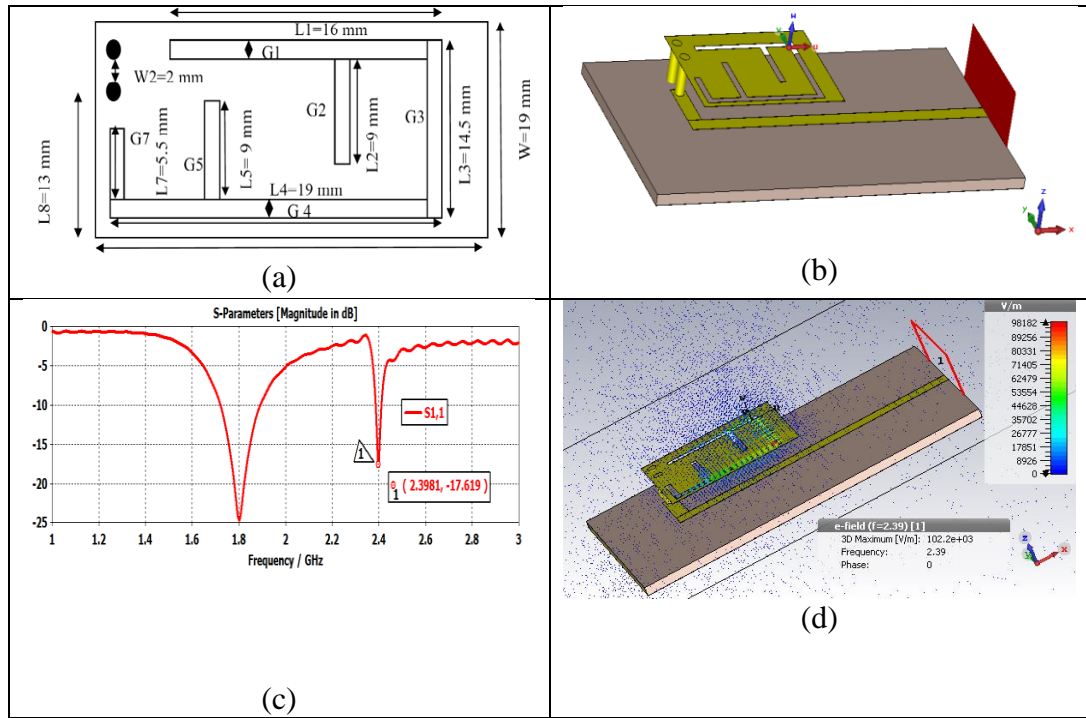
Bu dönemde kullanılan alt taban malzeme özellikleri Çizelge 5.6' te verilmiştir.

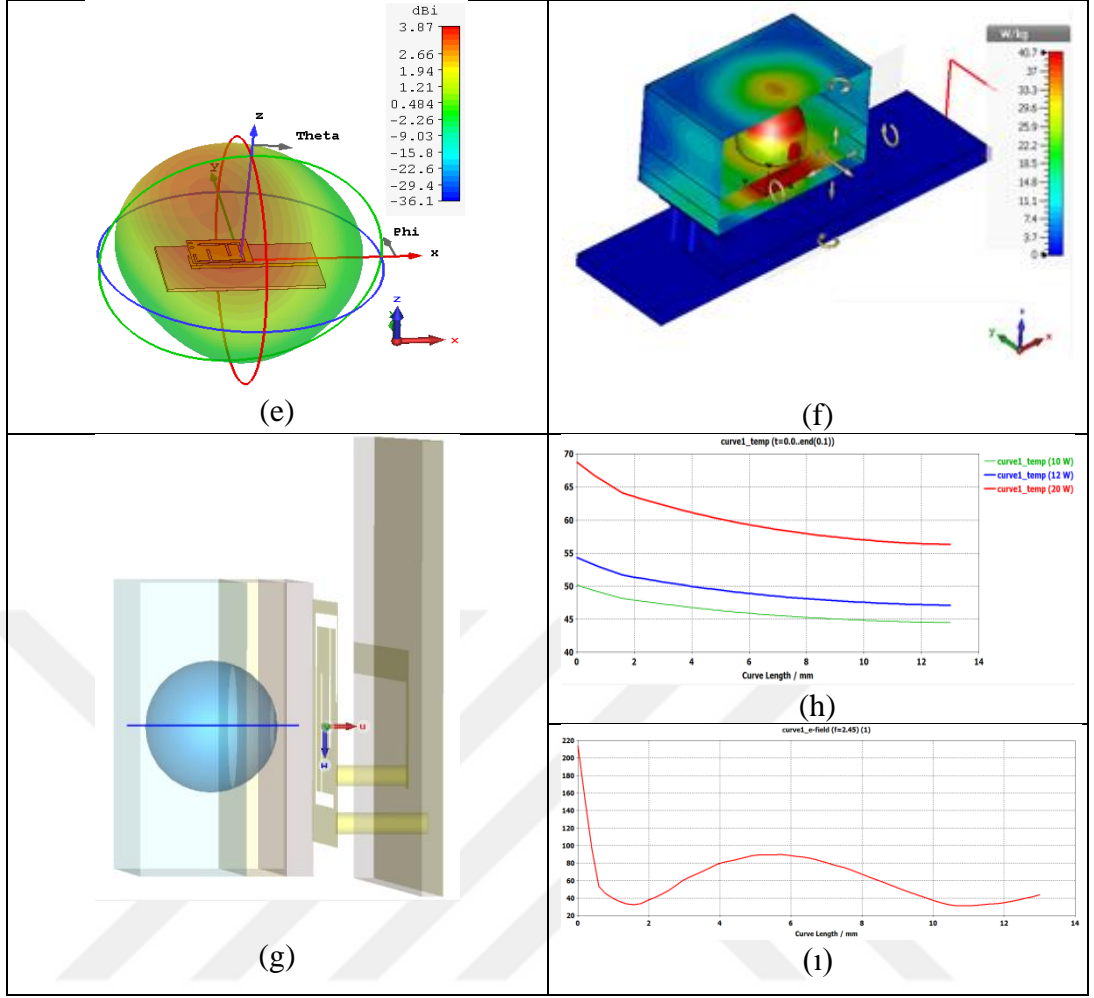
Çizelge 5.6. Alt taban malzeme özellikleri

Altaş Malzemesi	Dielektrik Sabiti	Kayıp Tanjant $\tan\delta$	Dielektrik Kalınlığı	Bakır Kalınlığı
FR4 Cam elyaf	4.6	0.001	1.6 mm	2μm
Taconics TLY 5 0620 CH-CH	2.2	0.0009	1.57 mm	2μm

5.4.1. Dual band düzlemsel ters F anten (PIFA)

PIFA anten tasarımında alt taban olarak FR4 kullanıldı. FR4 malzemesinin özellikleri Çizelge 5.6.' da gösterilmiştir. Bu antenin arka yüzünün tamamı toprak düzlemdir. Toprak düzlemin bütünü **63x34 mm²** dir.





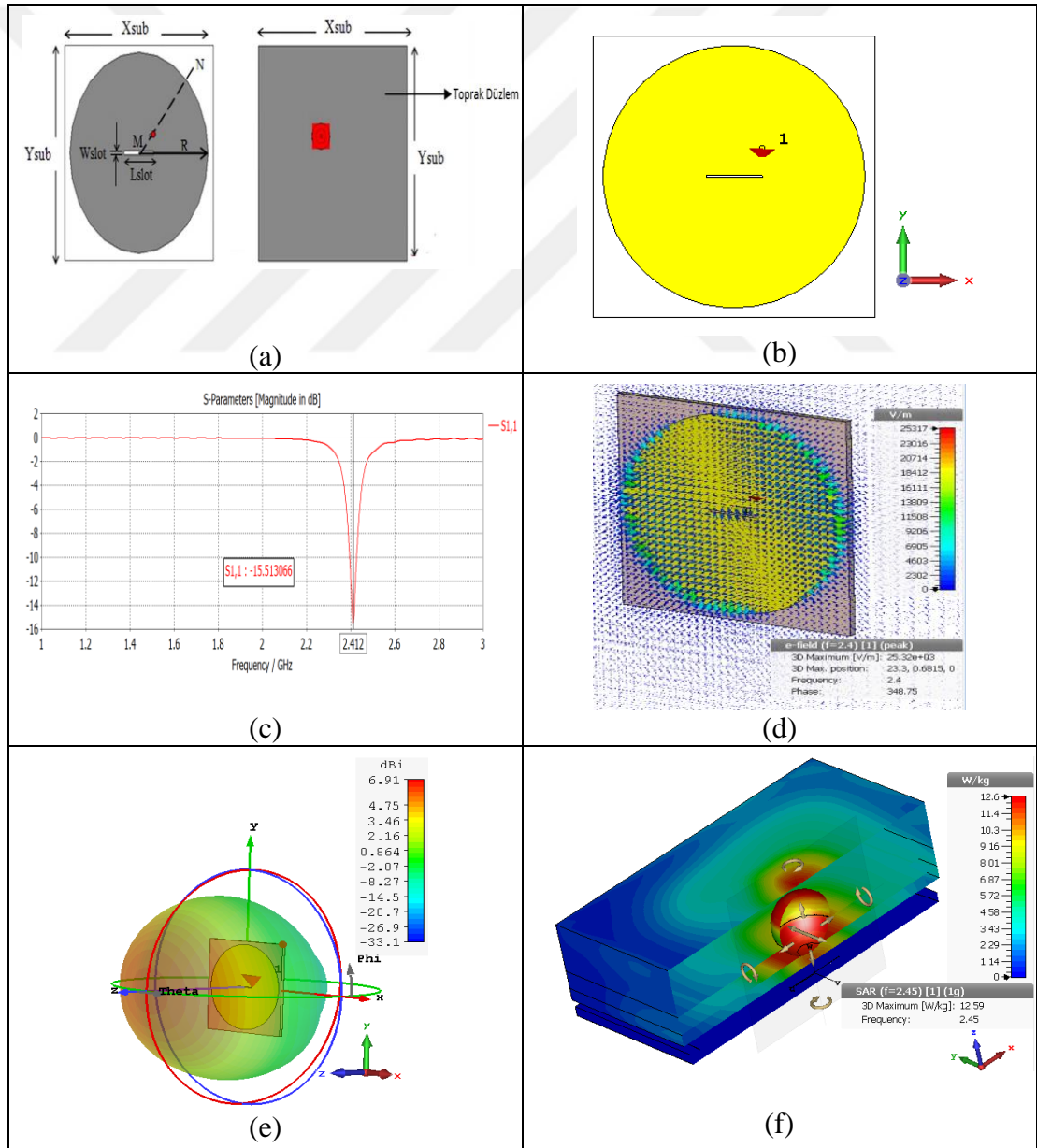
Şekil 5.11. a) Dual bant düzlemsel ters F anten (PIFA)'nın şematik diyagramı b) Dual bant düzlemsel ters F anten (PIFA)'nın CST çizimi c) S_{11} d) E-Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.398$ GHz) (1gr) g) Anten, eğri ve çok katmanlı dokuların (deri, yağ, kas, tümör) kesik düzlem görüntüsü h) Farklı güçlerdeki ısı kaynaklarının kullanılmasıyla eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık ($^{\circ}$ C) grafiği i) Eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm) - Elektrik Alan (V/m) grafiği

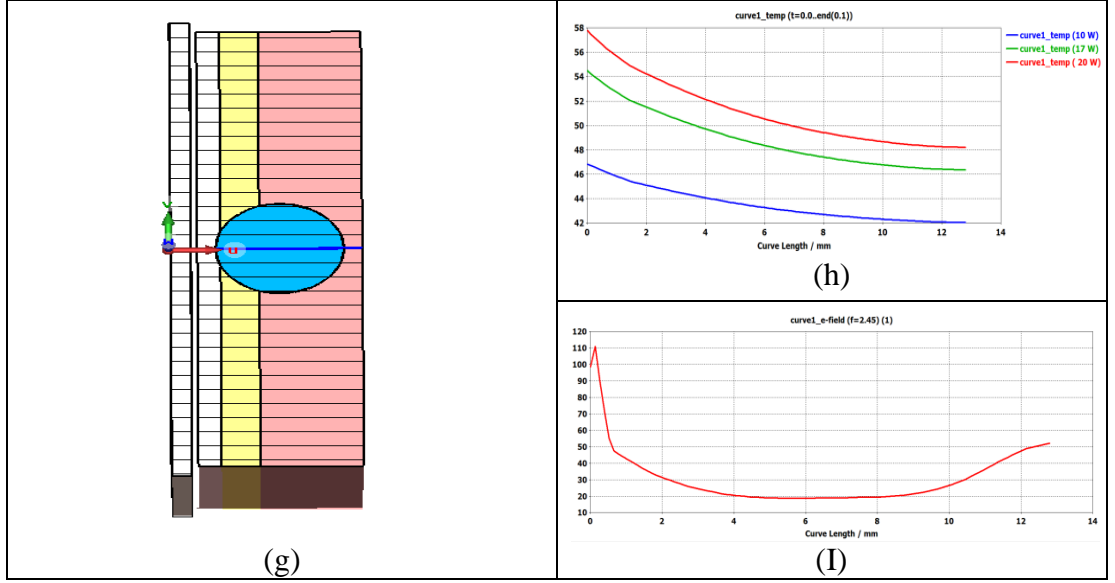
Simulasyon sonuçlarında Şekil 5.11. (c)'de görüldüğü gibi S_{11} değeri 2.398 GHz' de -17.59 dB, Şekil 5.11. (d)'de görüldüğü gibi elektrik alan değeri 2.398 GHz' de 102376 (V/m), Şekil 5.11. (e)'de görüldüğü gibi yönlendiricilik 2.45 GHz' de 3.87 dBi elde edilmiştir. Şekil 5.11. (f)'de görüldüğü gibi üç katmanlı (deri, yağ, kas) tümörlü biyolojik doku modeline dual bant düzlemsel ters F anten (PIFA)'nın 2.398 GHz de yaptığı ışıma sonucunda maksimum SAR değeri 40.72 W/kg SAR/1g olarak elde edilmiştir. Şekil 5.10. (h)'da görüldüğü gibi ısı kaynağının ısı akışı sırasıyla 10 W, 12 W ve 20 W olarak uygulanmış ve eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık ($^{\circ}$ C) grafikleri birlikte gösterilmiştir. Sıcaklık ölçümlerinde oda sıcaklığı

19.95 °C (293.1 K) olarak alınmıştır. Isı akışı 10 W için 44 – 50 °C, 12 W için 47 – 54°C, 20 W için 56 – 69 °C sıcaklık aralıkları elde edilmiştir.

5.4.2. Yüksek kazançlı kompakt anten - 1

Yüksek kazançlı kompakt anten tasarımında alt taban olarak Taconics TLY 5 0620 CH-CH kullanıldı. Taconics TLY 5 0620 CH-CH malzemesinin özellikleri Çizelge 5.6.' da gösterilmiştir. Dar bir slot X ekseninin merkezi boyunca yatay olarak yerleştirilmiştir. Bu slot daha iyi verimlilik elde etmek amacıyla özel boyutlarla tasarlanmıştır. Antene, antenin arkasından bir koaksiyel besleme uygulanmıştır.





Şekil 5.12. a) Yüksek kazançlı kompakt anten-1' in geometri boyutunun ölçüleri b) Yüksek kazançlı kompakt anten-1' in CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.45$ GHz) (1gr) g) Anten, eğri ve çok katmanlı dokuların (deri, yağ, kas, tümör) kesik düzlem görüntüsü h) Farklı güçlerdeki ısı kaynaklarının kullanılmasıyla eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm)-Sıcaklık ($^{\circ}$ C) grafiği ı) Eğri boyunca elde edilen Uzunluk(mm) - Elektrik Alan (V/m) grafiği

Simulasyon sonuçlarında Şekil 5.12. (c)' de görüldüğü gibi S_{11} değeri 2.41 **GHz**' de -15.51 **dB**, Şekil 5.12. (d)' de görüldüğü gibi elektrik alan değeri 2.4 **GHz**' de 25317 (**V/m**), Şekil 5.12. (e)' de görüldüğü gibi yönlendiricilik 2.45 **GHz**' de 6.91 **dB**i elde edilmiştir. Şekil 5.12. (f)' de görüldüğü gibi üç katmanlı (deri, yağ, kas) tümörlü biyolojik doku modeline yüksek kazançlı kompakt anten-1' in 2.45 **GHz** de yaptığı ışıma sonucunda maksimum SAR değeri 12.59 **W/kg** SAR/1g olarak elde edilmiştir. Şekil 5.12. (h)' de görüldüğü gibi ısı kaynağının ısı akışı sırasıyla 10 **W**, 17 **W** ve 20 **W** olarak uygulanmış ve eğri boyunca elde edilen Uzunluk(**mm**)-Sıcaklık ($^{\circ}$ C) grafikleri birlikte gösterilmiştir. Sıcaklık ölçümlerinde oda sıcaklığı 19.95 $^{\circ}$ C (293.1 **K**) olarak alınmıştır. Isı akışı 10 **W** için 42 – 47 $^{\circ}$ C, 17 **W** için 46 – 54 $^{\circ}$ C, 20 **W** için 48 – 58 $^{\circ}$ C sıcaklık aralıkları elde edilmiştir. Projede ilk rapor döneminde sıcaklık artışının ısı akışıyla kontrolü simulasyonlarda gerçekleştirilmiştir.

Anten boyutları Çizelge 5.7.' de verilmiştir.

Çizelge 5.7. Yüksek kazançlı kompakt anten-1 boyutunun özellikleri

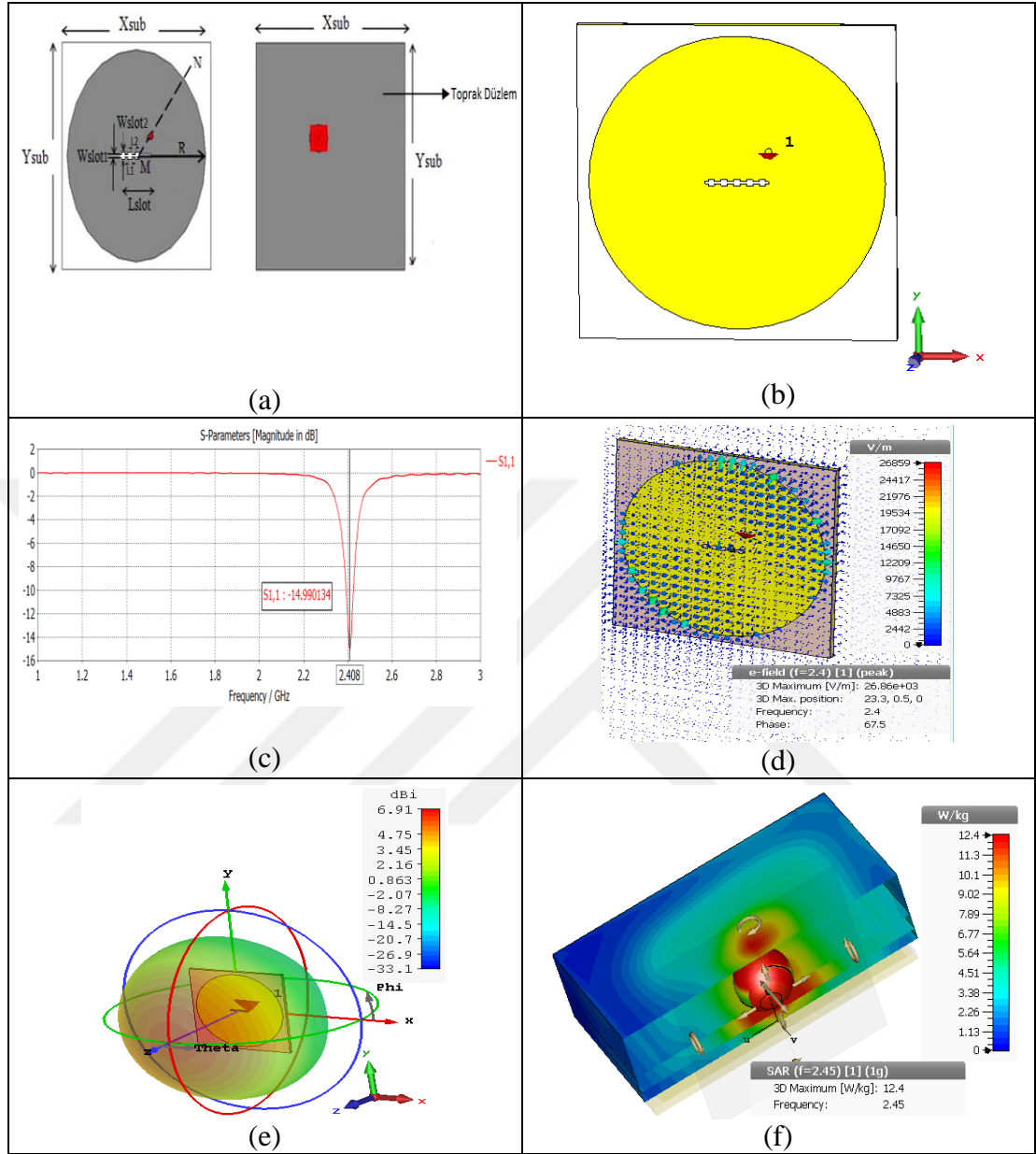
X_{SUB} (mm)	Y_{SUB} (mm)	R (mm)	L_{Slot} (mm)	W_{Slot} (mm)
50	50	23.3	10	0.4

Tasarlanan antenlerin parametrelerinin karşılaştırmalı gösterimi Çizelge 7.1.' de verilmiştir.

Çizelge 5.8. Tek slotlu koaksiyel anten, çift slotlu koaksiyel anten, yüksek kazançlı kompakt anten -1 ve dual band düzlemsel ters F anten (PIFA) antenin parametrelerinin karşılaştırmalı gösterimi

Parametreler	Tasarlanan Intertisyel Tip Antenler		Tasarlanan Radyatör Tip Antenler	
	Tek slotlu koaksiyel anten	Çift slotlu koaksiyel anten	Yüksek kazançlı kompakt anten - 1	Dual band düzlemsel ters F anten (PIFA)
Rezonans Frekansı	2.47 GHz	2.42 GHz	2.41 GHz	2.39 GHz
S₁₁	-23.37 dB	-18.30 dB	-16.41 dB	-17.59 dB
E-Alan	18641 V/m	21433 V/m	27425 V/m	95376 V/m
Yönlendiricilik (2.45 GHz' de)	2.15 dBi	2.06 dBi	6.93 dBi	3.87 dBi
SAR (f=2.45 GHz)	32.21 W/kg SAR/1g	27.64 W/kg SAR/1g	8.53 W/kg SAR/10g	40.72 W/kg SAR/1g

5.4.3. Yüksek kazançlı kompakt anten -2



Şekil 5.13. a) Yüksek kazançlı kompakt anten-2 'in geometrisi boyutunun özellikleri b) Yüksek kazançlı kompakt anten -2' in CST çizimi c) S_{11} d) E- Alan e) Yönlendiricilik f) SAR ($f=2.45$ GHz) (1gr)

Simulasyon sonuçlarında Şekil 5.13. (c)' de görüldüğü gibi S_{11} değeri 2.4 GHz' de -14.99 dB, Şekil 5.13. (d)' de görüldüğü gibi elektrik alan değeri 2.4 GHz' de 26859 (V/m), Şekil 5.13. (e)' de görüldüğü gibi yönlendiricilik 2.45 GHz' de 6.91 dBi elde edilmiştir. Şekil 5.13. (f)' de görüldüğü gibi üç katmanlı (deri, yağ, kas) tümörlü biyolojik doku modeline yüksek kazançlı kompakt anten-2' nin 2.45 GHz de yaptığı ışınım sonucunda maksimum SAR değeri 12.4 W/kg SAR/1g olarak elde edilmiştir.

Hüzme yönlülüğü yüksek kompakt anten-2 boyutunun özellikleri Çizelge 5.8.' de verilmiştir.

Çizelge 5.9. Yüksek kazançlı kompakt anten-2 boyutunun özellikleri

X_{SUB} (mm)	Y_{SUB} (mm)	R (mm)	L_{Slot} (mm)	W_{Slot1} (mm)
50	50	23.3	10	0.4
W_{Slot2} (mm)	$L1$ (mm)	$L2$ (mm)		
1	1	1		

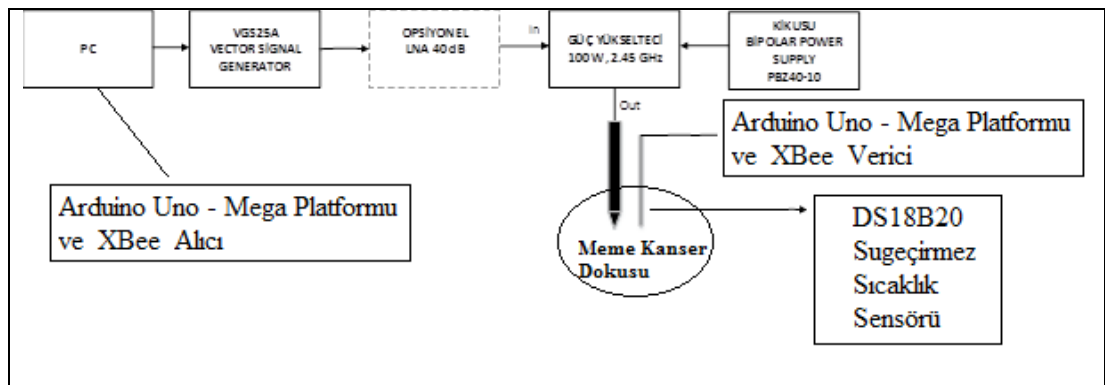
5.5. Mikrodalga Ablasyon Sisteminde Kablosuz Sensör Ağ Uygulamaları

Kablosuz sensör ağları, kablosuz ağlar üzerinden sensör düğümleri arasında veri iletimini sağlayan, gömülü sistem ve kablosuz haberleşmenin bir kombinasyonudur. Sistem, herhangi bir kullanıcının mevcut ve geçmiş sensör okumalarına erişmesi için bir kullanıcı arayüzü sağlar. Sistem diyagramı Şekil 5.14' de gösterilmiştir.

5.5.1. Mikrodalga ablasyon uygulamasında kablosuz sensör ağ düzeneği

Tez çalışması deney esnasında doku içindeki sıcaklığın görüntülenmesi için bir kablosuz sensör ağ (WSN) prototip sistemi sunar. Sıcaklık sensörleri için DSD18B20 sensör kullanılmıştır. Veriler arayüz programı aracılığıyla sensör programından elde edildi. Xbee S1 ile Arduino tabanlı kablosuz veri transferi tasarlandı.

Mikrodalga Ablasyon uygulamasında kablosuz olarak sıcaklık ölçümü için kullanılan kablosuz sensör ağ uygulama sistem şeması Şekil 5.14' te verilmiştir.



Şekil 5.14. Mikrodalga Ablasyon uygulamasında kablosuz olarak sıcaklık ve elektrik alan ölçümü için kullanılan kablosuz sensör ağ uygulama sistem şeması

Tez Çalışmasında Çizelge 5.9.' de verilmiş olan dijital sıcaklık sensörü olan DS18B20 kullanılmıştır.

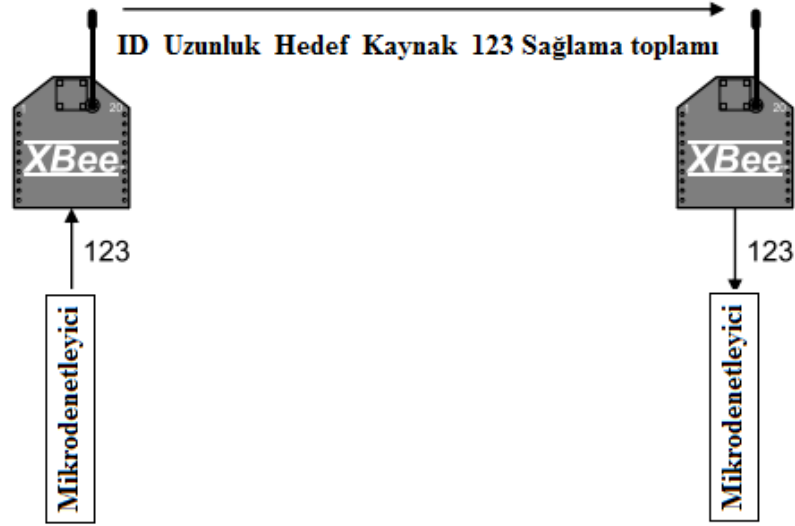
Çizelge 5.10. Sistem elemanlarının özellikleri

Sensör veya Eleman	Model	Doğruluk
Arduino	UNO - MEGA	
XBee	S1	
Kablosuz Koruyucu	Xbee Koruyucu	
Dijital Sıcaklık Sensörü	DS18B20	$\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
Kızılötesi Sıcaklık Sensörü	MLX90615	$\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
Analog sıcaklık Sensörü		$\pm 1^{\circ}\text{C}$

5.5.2. Xbee ile kablosuz sensör ağ sistemi

XBee, Digi'nin 802.15.4 / ZigBee standardına göre oluşturduğu bir kablosuz iletişim modülüdür. ZigBee kablosuz standardı kendi kendini iyileştiren ağları oluşturabilir. XBee ve XBee-PRO 802.15.4 OEM RF modülleri, cihazlara kablosuz uç nokta bağlantısı sağlayan yerleşik çözümlerdir. Bu modüller, hızlı noktadan çok noktaya veya eşler arası ağ iletişimi için IEEE 802.15.4 ağ protokolünü kullanır. Düşük gecikme süresi ve öngörülebilir iletişim zamanlaması gerektiren yüksek verimli uygulamalar için tasarlanmıştır. XBee modülleri düşük güç, düşük maliyetli uygulamalar için idealdir. XBee-PRO modülleri, geniş kapsamlı uygulamalar için XBee modüllerinin güçle güçlendirilmiş versiyonlarıdır.

Mesaj, gönderilen veriler protokolün, Şekil 5.15.' de gösterildiği gibi ihtiyaç duyduğu diğer verilerle paketlenmiştir. Bu eklenen veriler tipik olarak şunları içerir: kaynak adresi, hedef adres, hata kontrol değerleri ve protokolün ihtiyaç duyduğu diğer ilgili bilgiler. Mesajımız, amaçlanan düğüme uygun teslimatı sağlamaya yardımcı olmak için diğer verilerle donatılmıştır.



Şekil 5.15. Teslimat için paketleme verileri

Her iki tarafın da aynı modda olması gerekmez. Veri API Modunda gönderilebilir ve AT Modunda veya tam tersi şekilde alınabilir. Mod, PC veya kontrolör ile XBee modem arasındaki ve XBee modülleri arasındaki haberleşme bağlantısını tanımlar. XBee modülleri arasındaki veriler her zaman IEEE 802.15.4 / Düşük Oranlı - Kablosuz Kişisel Alan LR-WPAN protokolü kullanılarak gönderilir.

Kablosuz Sensör Ağ sistemi iki ana unsurdan oluşur: XBee ve Arduino. Biz, düşük güçlü, az bakım gerektiren ve kendi kendini düzenleyen bir Kablosuz Sensör Ağ oluşturmak için IEEE 802.15.4 / Zigbee Kablosuz Kişisel Alan Ağı (WPAN) standartlarını temel alan XBee S1 802.15.4 düşük güç modülü kablo anten modüllerini kullanıyoruz.

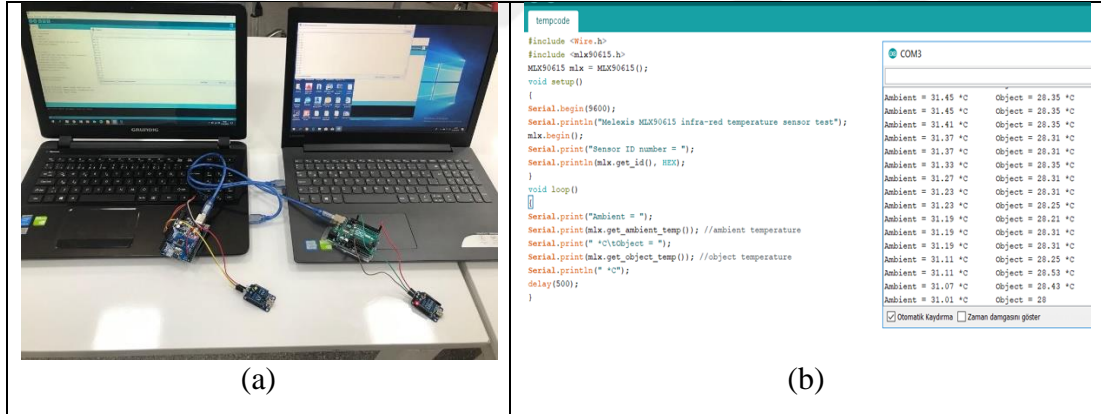
5.5.3. Gömülü sistem platformu kullanılarak sıcaklık sensörü ile sıcaklık ölçümü

Arduino, hesaplamalı çalışma ve hafıza saklama için küçük bir yonga içeren açık kaynaklı bir mikro kontrol sistemidir. Arduino, bir prototip yaratmanın yanı sıra bağımsız etkileşimli nesnelere geliştirmek için de kullanılır. Arduino, kod yüklemek veya bir güç bağlantısı için USB konektörünü kullanır. Öğrenmesi ve kullanması kolay, esnek, güvenilir gereksinimlerle geliştirilmiştir. Bir kablosuz sensör ağında taşınabilir bir cihaz olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Arduino UNO' nun özellikleri Çizelge 5.10.' da verilmiştir.

Çizelge 5.11. Arduino UNO'nun Özellikleri

Mikrokontroler	ATmega328
Çalışma Voltajı	5V
Giriş Voltajı (Tavsiye edilen)	7-12V
Giriş Voltajı (Limit)	6-20V
Dijital I/O Pinleri	14
Analog giriş pinleri	6
I/O Pin başına DC Akım	40 mA
3.3V Pin için DC Akım	50 mA
Flash	Hafıza 32 KB (ATmega328) (Ki onun 0.5 KB önyükleyici için kullanılır)
SRAM	2 KB (ATmega328)
EEPROM	1 KB (ATmega328)
Saat Hızı	16 MHz

DS18B20, cihazın sıcaklığını gösteren 9 ila 12 bit (yapılandırılabilir) sıcaklık değerleri sunar. DS18B20, 1 kablolu bir veriyolu üzerinden iletişim kurar böylece merkezi bir mikroşlemciden yalnızca bir kablunun ve topraklamanın bağlanması gerekir. Gömülü sistem ile kablosuz sıcaklık ölçümü Şekil 5.16.' da, DS18B20 sıcaklık sensörünün özellikleri ise Çizelge 5.10.' da verilmiştir.



Şekil 5.16. a) Gömülü sistem platformu b) Kablosuz sıcaklık ölçümü yazılımı ve elde edilen sıcaklık değerleri

MDA uygulamasında kullanılan DS18B20 sıcaklık sensörünün özellikleri Çizelge 5.11.' de verilmiştir.

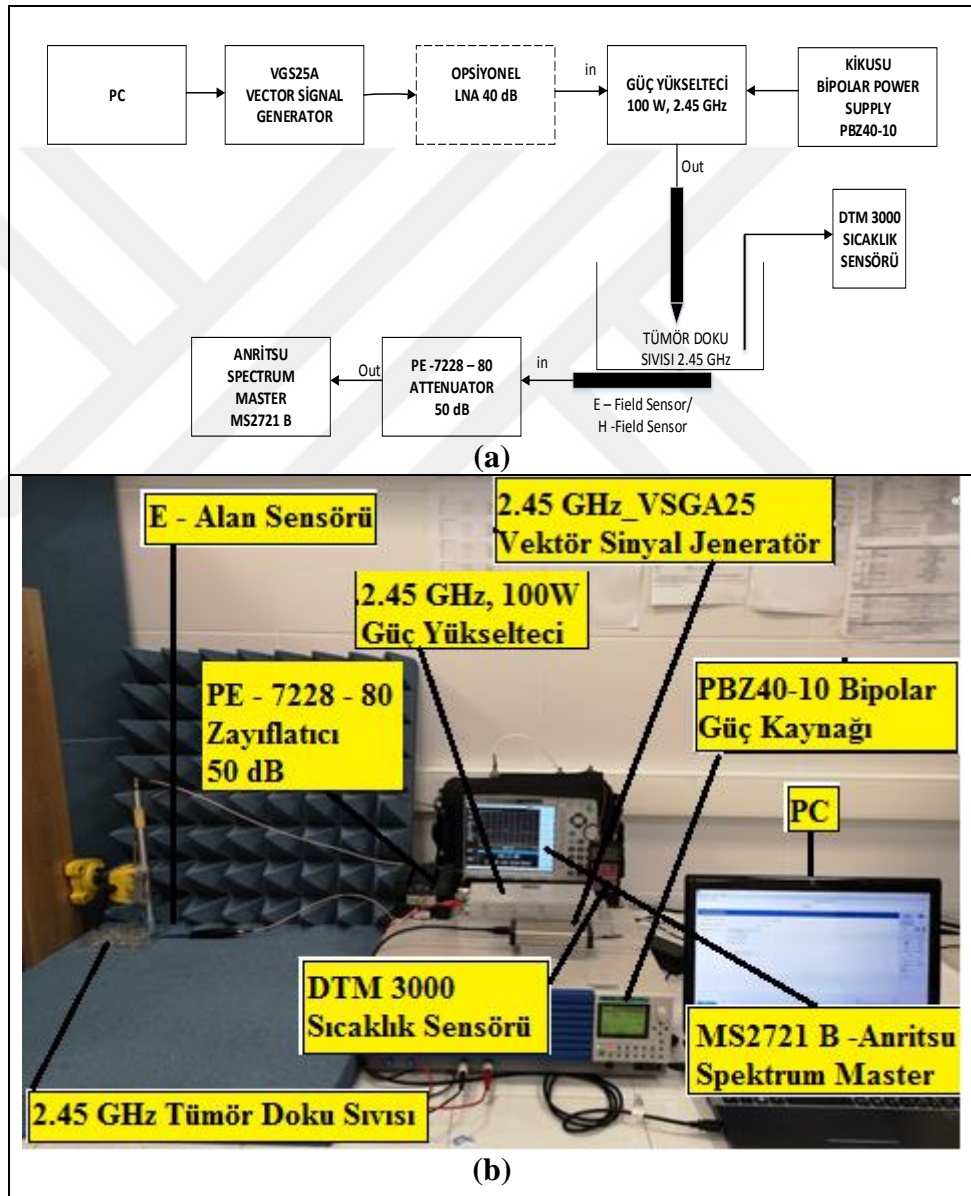
Çizelge 5.12. DS18B20 sıcaklık sensörünün özellikleri

Sıcaklık Aralığı	-55 °C to +125 °C (-670 F to +2570 F)
Çözünürlük	9-12 bit
Doğruluk	±0.5 °C (-10 °C – +85°C)
Güç Kullanımı	3V to 5.5V

5.6. Kas Dokusu Fantom Sıvısı (2.45 GHz) Doku Simulasyonları

Belirtilen fantom deney içerisinde doku simulasyonları yapılmış, MDA uygulaması ile güç miktarı, süre ve sıcaklık artışı arasındaki ilişki incelenmiştir.

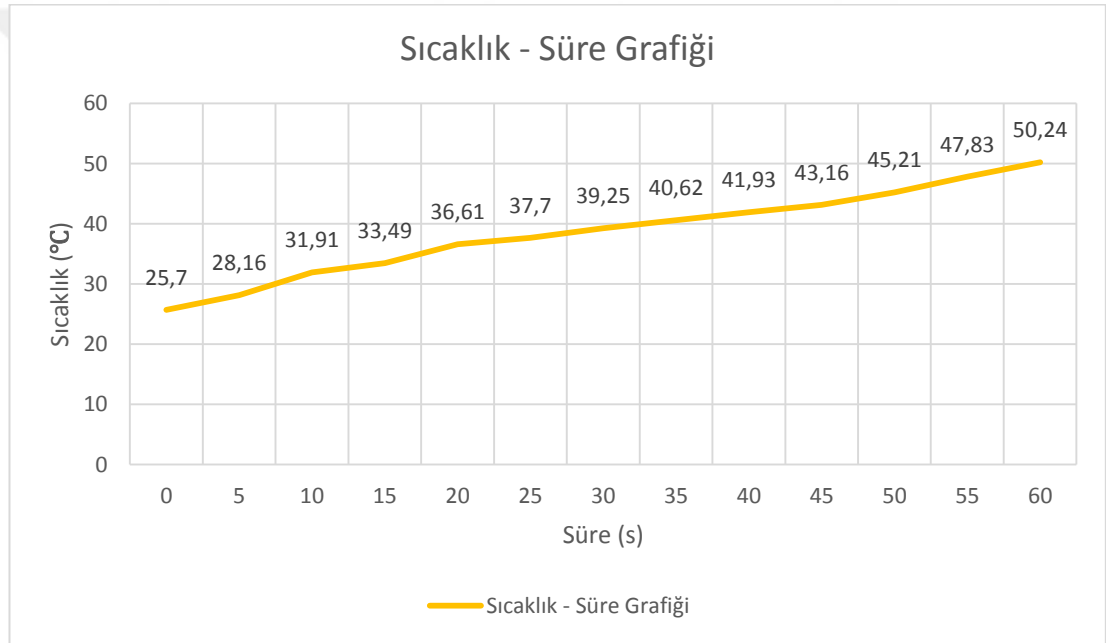
Kas dokusu fantom sıvısı içerisinde doku simulasyonlarının yapılması ile ilgili olarak SAR ölçümleri için Çizelge 5.7' de verilmiş olan 2.45 GHz kas dokusu fantom sıvısı bileşenleri alınmış gösterilmiştir.



Şekil 5.17. a) Mikrodalga ablasyon sistemi blok diyagramı b) Mikrodalga ablasyon sistemi görünümü

Şekil 5.17.' de görülen mikrodalga ablasyon sisteminde Şekil 5.5' te verilen tek slotlu koaksiyel anten ile Çizelge 3.5.' te de belirtilen fantom doku bileşenleri kullanılarak hazırlanan 2.45 GHz kas doku sıvısında MDA uygulaması gerçekleştirilmiştir. Bunun için VGS25A Vektör Sinyal Jenaratörü'nden 2.45 GHz' de -5 dBm genlikli AM modülasyonlu sinüs dalgası uygulanmış, 100 W, 2.45 GHz güç yükseltcine güç sağlayan Kikusu Bipolar Power Supply + 21 V' ayarlanmış ve yükte 7.48 A, 20.9 V ($7.48 * 20.9 = 156,33$ W) güç çektiği görülmüştür.

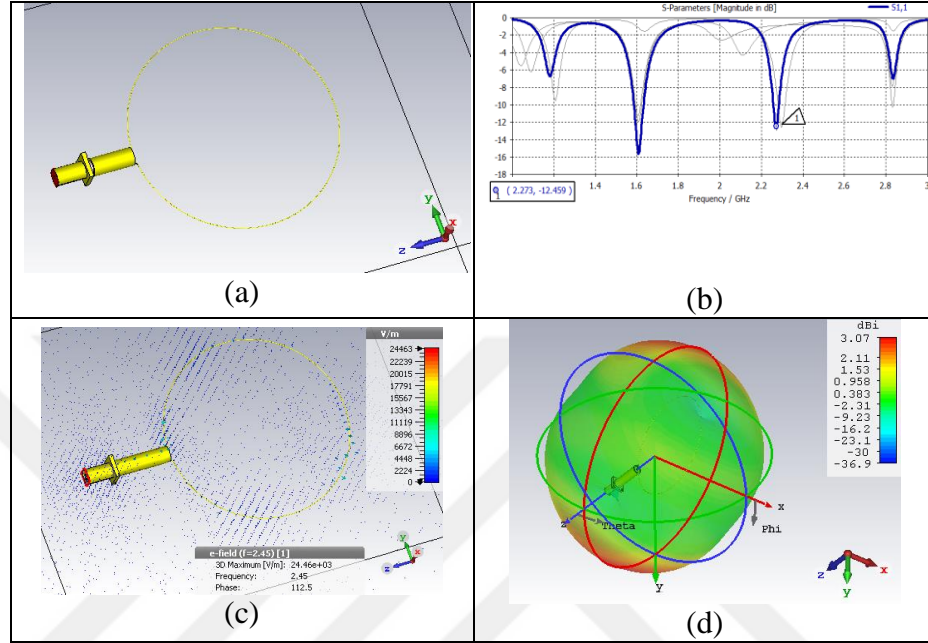
Sonuçta 2.45 GHz doku fantom sıvısı içerisinde Süre – Sıcaklık ilişkisi çıkarılmıştır. Bu ilişki Şekil 5.18.' de verilmiştir.



Şekil 5.18. Şekil 5.5.' te verilen tek slotlu koaksiyel biyoimplant anten ile 2.45 GHz doku sıvısı uygulaması süre – sıcaklık grafiği

5.7. NiTi Halka Anten ile Yeni Kesilmiş Sıgır Karaciğeri Üzerinde 2.45 GHz' de MDA Uygulaması

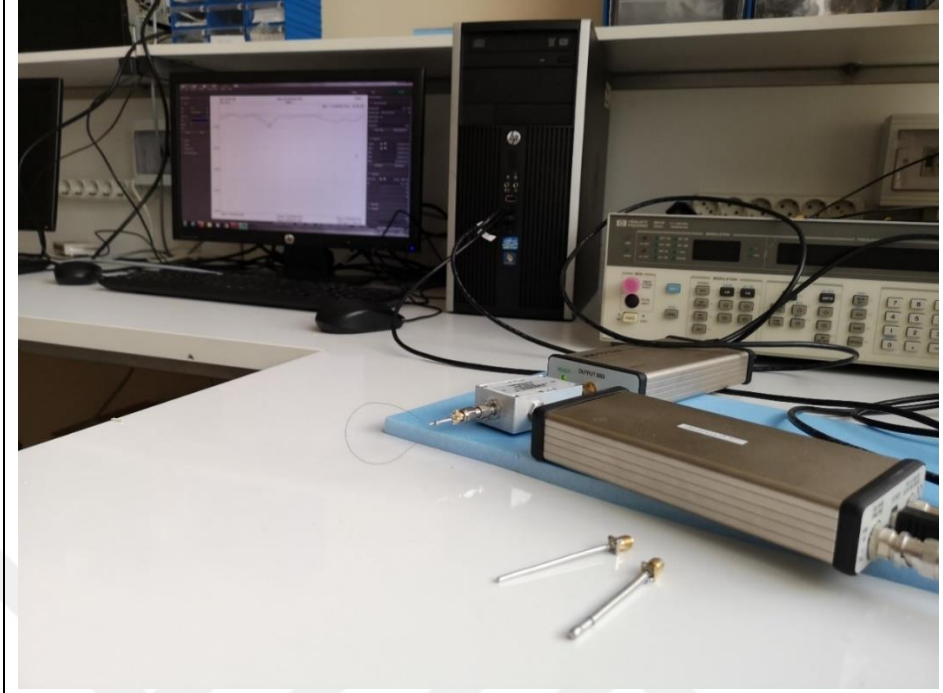
5.7.1. NiTi halka anten



Şekil 5.19. a) Niti Halka Anten'in CST çizimi b) S₁₁ (c) E- Alan d) Yönlendiricilik

Simulasyon sonuçlarında Şekil 5.19. (c)' de görüldüğü gibi S₁₁ değeri 2.273 GHz' de -12.459 dB, Şekil 5.19. (d)' de görüldüğü gibi elektrik alan değeri 2.45 GHz' de 24463 (V/m), Şekil 5.19. (e)' de görüldüğü gibi yönlendiricilik 2.45 GHz' de 3.07 dBi elde edilmiştir.

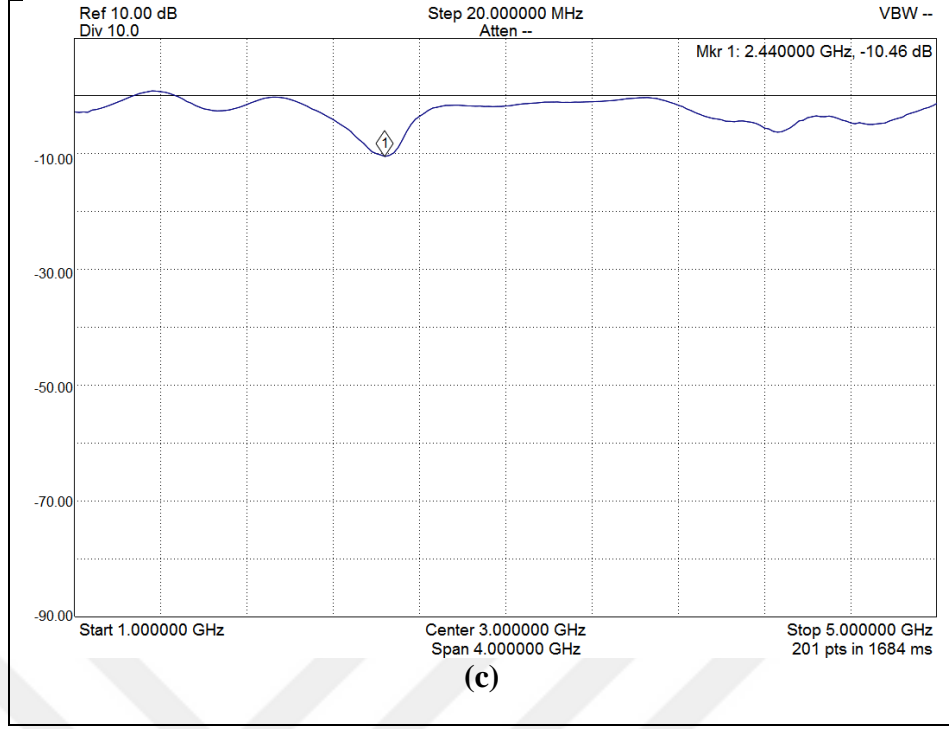
5.7.2. NiTi halka anten' in geri dönüş kaybı (S_{11}) ölçümü



(a)



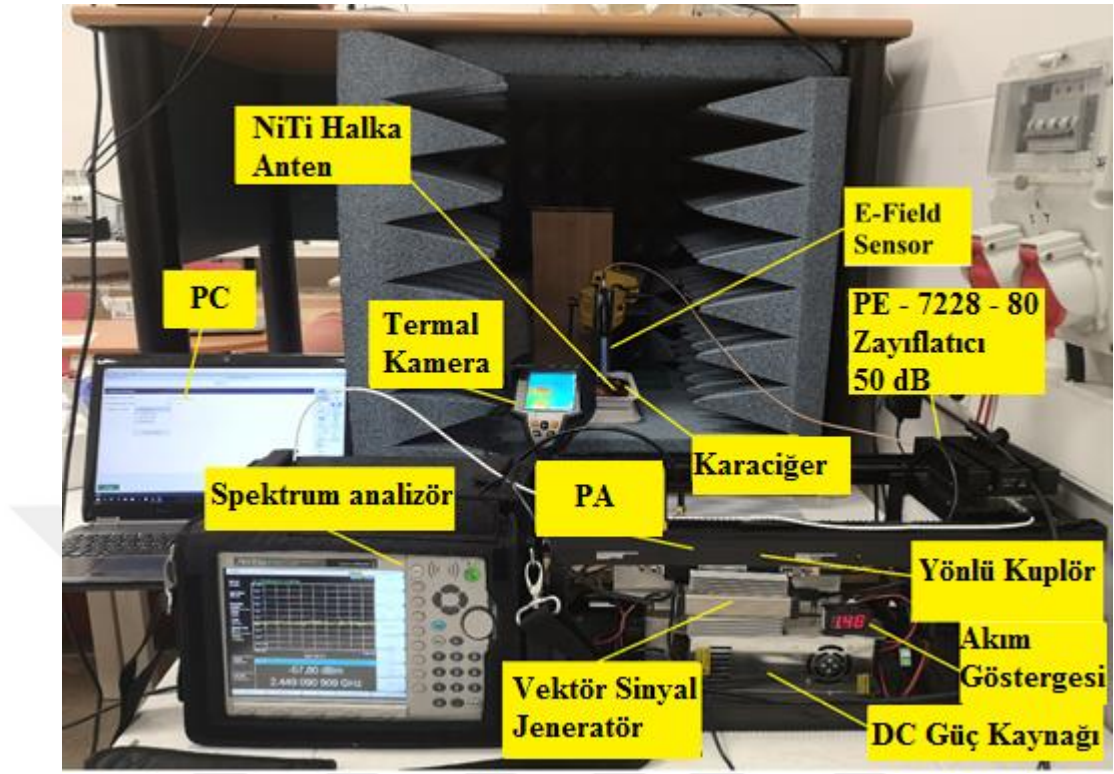
(b)



Şekil 5.20. 2.45 GHz' de NiTi Halka Anten' in return loss ölçüm düzeneği ve ölçüm sonucu

Şekil 5.20. (a) ve (b)' de geri dönüş kaybı ölçüm düzeneği görülmektedir. Şekil 5.20. (c)' de de görüldüğü gibi besleme kısmı Sucoform – 86 koaksiyel kablo ucuna NiTi tel eklenilerek tasarlanmış NiTi Halka Anten'in 2.44 GHz' de geri dönüş kaybı -10.46 dB olarak ölçülmüştür.

5.7.3. NiTi halka anten ile gerçekleştirilen MDA uygulama düzeneği



Şekil 5.21. 2.45 GHz' de Niti Halka Anten ile gerçekleştirilen MDA uygulama düzeneği

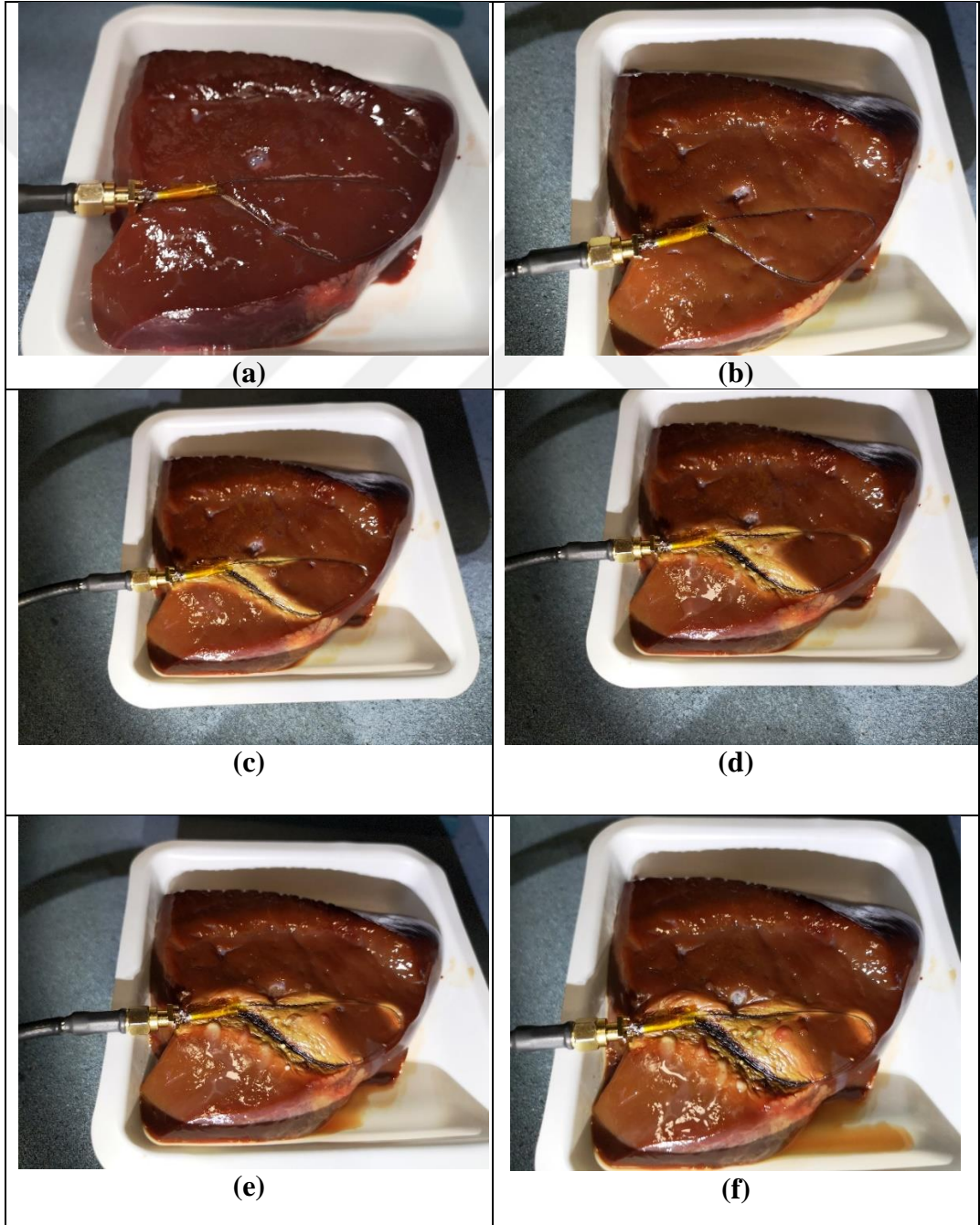
2.45 GHz' de farklı giriş değeri için forward power, reverse power, E. Alan ve SAR değerleri Çizelge 5.12' de verilmiştir.

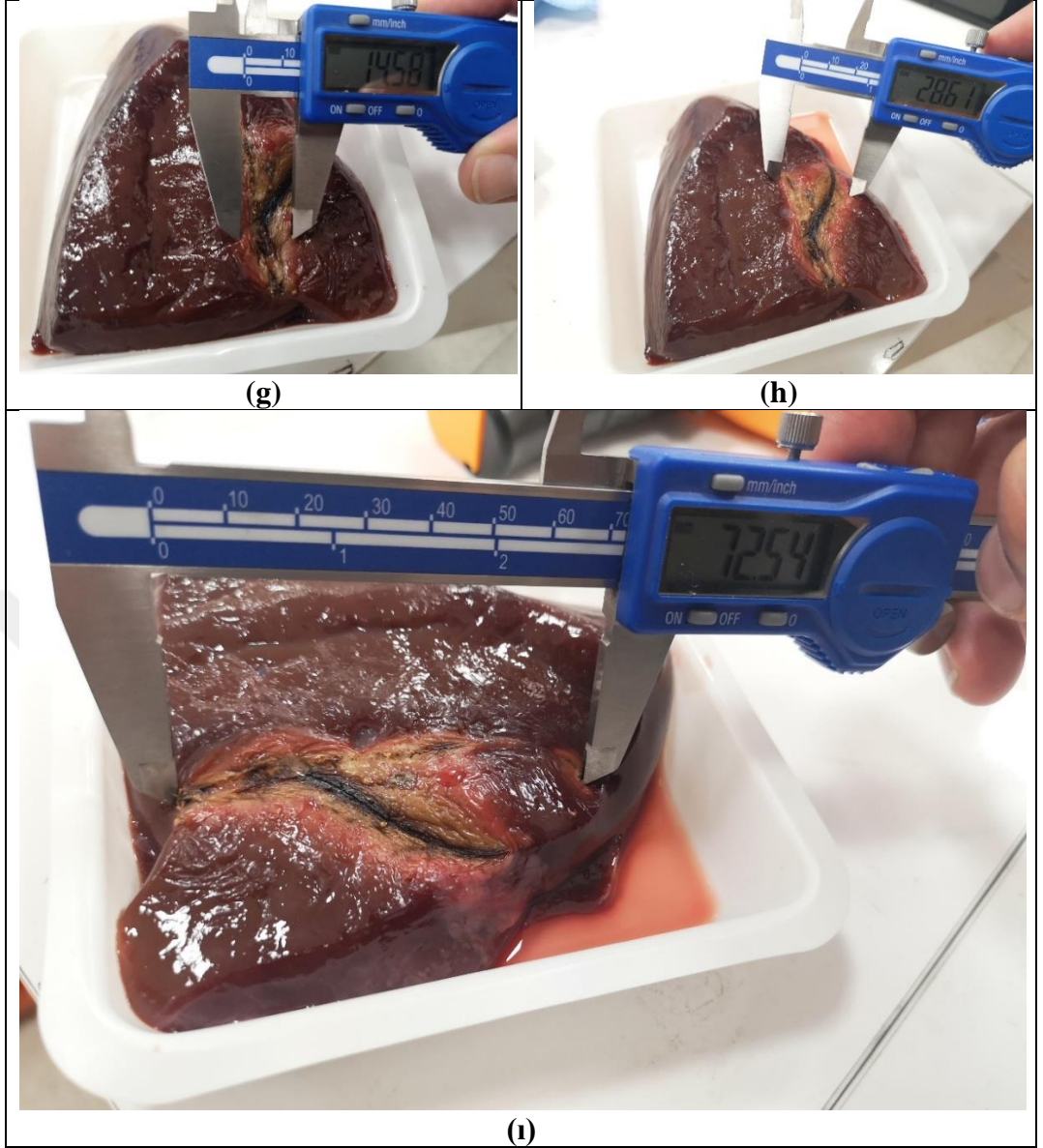
Çizelge 5.13. 2.45 GHz' de farklı giriş değeri için forward power, reverse power, E. Alan ve SAR değerleri

Frekans	VGS25A Vektör Sinyal Jeneratör – (AM Modülasyonlu Sinüs Dalgası) Genliği	Foward Power	Reverse Power	E. Alan	SAR
2.45 GHz	-20 dB	32,35 dBm	19,79 dBm	-4,93	$\frac{1.69[S/m] * E_p ^2}{2 * 1088[kg/m^3] / kg}$
2.45 GHz	-10 dB	43,37 dBm	27,37 dBm	+4,71	
2.45 GHz	0 dB	47,92 dBm	35,18 dBm	+14,61	

MDA setup' ında bulunan VGS25A Vektör Sinyal Jenaratörü'nden 2.45 GHz' de 0 dBm genlikli, 47.92 dBm (yaklaşık 50 W) AM modülasyonlu sinüs dalgası antenimize uygulanmıştır. Termal kamera ile elde edilen sıcaklık – süre ilişkisi aşağıda sunulmuştur. Ki bu sıcaklık mesafe ilişkisi elde edilen en düşük sıcaklıklı bölgenin sıcaklık mesafe değişimini göstermektedir. Kaldı ki Şekil 5.23.' te en yüksek sıcaklıklı kırmızı bölgelerde yaklaşık 100 °C' e ulaşıldığı görülmektedir.

5.7.4. NiTi halka anten ile gerçekleştirilen MDA uygulama sonuçları

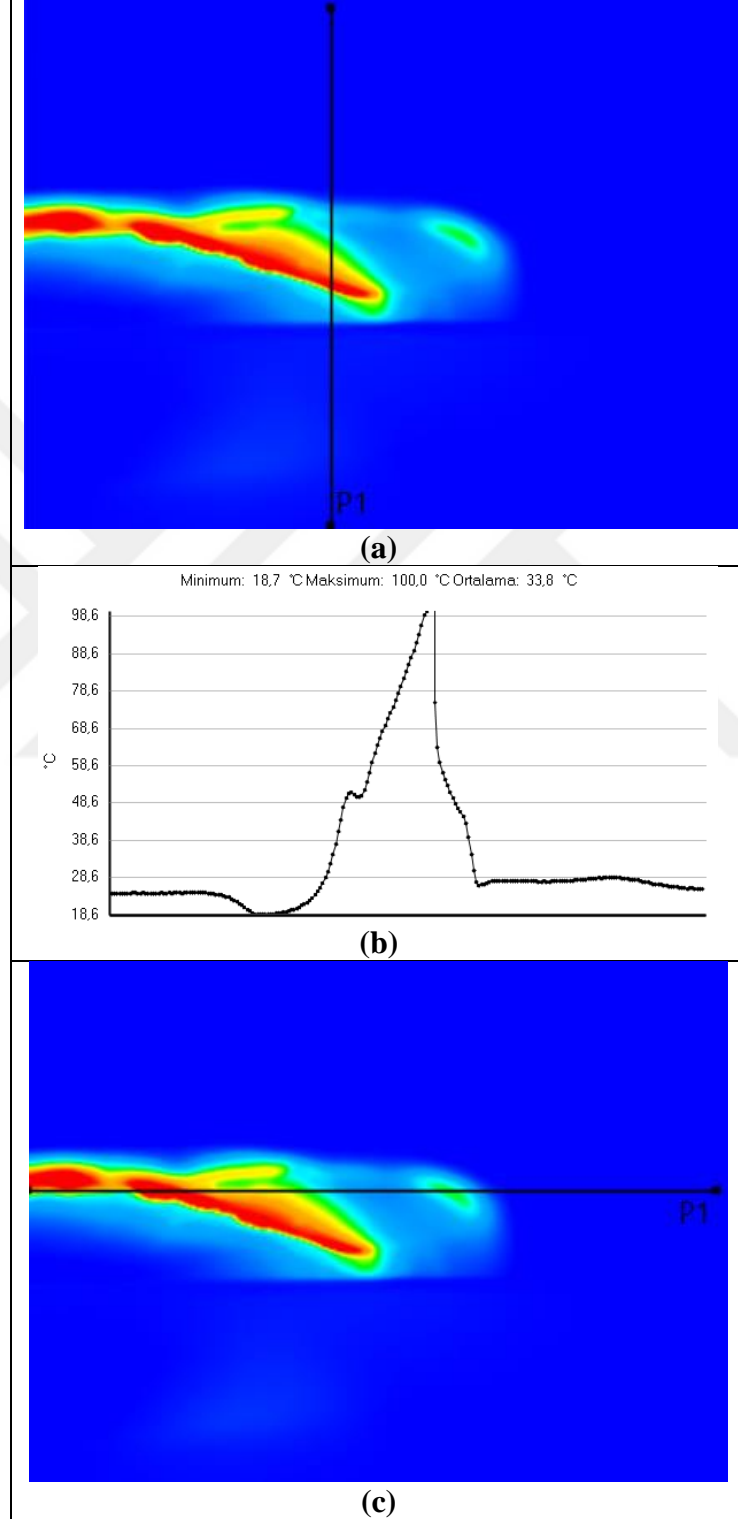


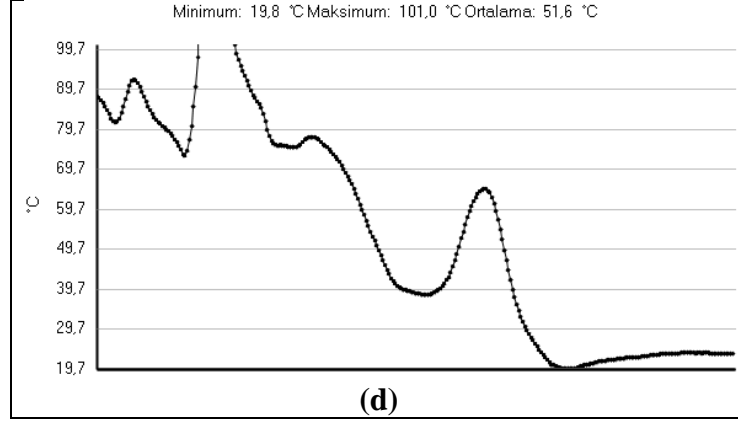


Şekil 5.22. NiTi Halka Anten ile 2.45 GHz' de gerçekleştirilen MDA uygulaması boyunca uygulama süresi - karaciğer görüntüsü ve oluşan ablasyon bölgesi boyutları

Şekil 5.22 (a)' da taze kesilmiş sığır karaciğerinin MDA uygulaması öncesi görüntüsü, Şekil 5.22. (b), Şekil 5.22. (c), Şekil 5.22. (d), Şekil 5.22. (e) ve Şekil 5.22. (f) sırasıyla MDA uygulaması 1. dk sonu görüntüsü, 2. dk sonu görüntüsü, 3. dk sonu görüntüsü, 4. dk sonu görüntüsü ve 5. dk sonu görüntüsüdür. 5. dk sonunda taze kesilmiş sığır karaciğerinde oluşan ablasyon bölgeleri sırasıyla Şekil 5.22. (g), Şekil 5.22. (h) ve Şekil 5.22. (i)' da görülmektedir. Şekil 5.22. (g) ' de de görüldüğü gibi x eksenı boyunca oluşan ablasyon bölgesinin en düşük genişliği 14.58 mm, Şekil 5.22. (h)' da görüldüğü gibi x eksenı boyunca oluşan ablasyon bölgesinin en yüksek genişliği 28,61

mm ve Şekil 5.22. (i)' de da görüldüğü gibi 50 W' lık güçle 5 dakikalık Mirodalga Ablasyon Uygulaması sonunda elde edilen ablasyon bölgesinin elde edilen uzunluğu 72,54 mm olarak ölçülmüştür.





Şekil 5.23. 2.45 GHz' de 50 W' lık güç ile yapılan Mikrodalga Ablasyon Uygulaması sonunda elde edilen termal kamera görüntüsü ve yatay- dikey eksen boyunca sıcaklık değişimi

Şekil 5.23. (a)' da 2.45 GHz' de 50 W' lık güç ile yapılan Mikrodalga Ablasyon Uygulaması sonunda elde edilen termal kamera görüntüsü verilmiştir. Şekil 5.23. (b)' de Şekil 5.23. (a)' da verilen termal görüntünün üzerinde çizilen düşey eksen boyunca çizilen kesitin sıcaklık mesafe ilişkisi sunulmuştur. Ki bu ilişkiye göre 18, 6 °C - 98,6 °C arası sıcaklıklara ulaşıldığı, kırmızı görülen bölgelerde yaklaşık 100 °C' ye ulaşıldığı görülmektedir. Şekil 5.23. (c)' de MDA uygulaması sonunda elde edilen termal kamera görüntüsü üzerinde yatay eksen boyunca bir kesit belirtilmiştir. Şekil 5.23. (d)' de ise termal kamera görüntüsü üzerinde çizilen yatay eksen boyunca elde edilen sıcaklık mesafe ilişkisi sunulmuştur. Bu ilişkiye göre 18, 7 °C - 99,7 °C arası sıcaklıklara ulaşıldığı görülmektedir.

5.8. *In Vivo* Çalışma Düzenegi

5.8.1. Deney hayvanlarının temini ve bakımı

Çalışmada BALB/c wilde type cinsi 6-8 haftalık 20 ± 5 gram ağırlığında dişi fare kullanıldı. BALB/c wilde type fare kullanılmasının nedeni, bu cinsin genetik olarak kanser modeli oluşturmaya uygun olmasıdır (Pulaski ve Ostrand-Rosenberg, 2001). Fareler iki hafta boyunca adaptasyon için her hangi bir sağlık problemi belirtisine karşı bekletildi. Çalışma boyunca hayvanlar stabil koşullar altında (22°C sıcaklık, % 30-70 nem, aydınlık/karanlık döngüsü 12/12 saat) tutuldu. Standard fare yemi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı.

5.8.2. 4T1 meme kanser modelinin oluşturulması

Deneysel meme kanseri modelini oluşturmak amacıyla kullanılacak 4T1 fare metastatik meme kanser hücre dizini kullanıldı. 4T1 fare metastatik meme kanser hücreleri 37⁰C' de ve %5 CO₂ koşulunda çoğalması ve konfluent olmasını sağlamak için % 10 fötal buzağı serumu (FCS), 50 µgr./ml. gentamisin, 100 UI/ml. penisilin, 100 UI/ml. streptomisin, içeren DMEM/F12 kültür ortamına bırakıldı. Daha sonra çoğalan hücreler toplanarak, Thoma lamında mikroskop altında sayıldı. Her bir dişi fare için 1x10⁵ hücre /50 µL fosfat tamponu içerisinde olacak şekilde ppd enjektörlerine alındı. Hayvanlara genel anestezi altında (Ketamin 75 mg/kg + Ksilazin 10 mg/kg) sağ ilk meme hizasında subkutan olarak verildi ve 10-12. gün kanser oluşumu için beklendi (Erin vd., 2013; Mohammadi vd., 2017).

5.8.3. Mikrodalga termal ablasyon uygulamaları

Kanser modelleri oluşturulduktan sonra hayvanlar 6 gruba ayrılmıştır. Tasarlanan 4 farklı antenlerle belirlenen frekanslarda tümörlü alana Mikrodalga Termal Ablasyon uygulamaları gerçekleştirilmiştir (izelge 5.12.). İmplantasyon uygulamaları genel anestezi altında yapılmıştır. Uygulamalar sonrasında denekte ağrı gözlenen durumlarda analjezik verilmiştir. Ayrıca beslenme bozukluğu vb. davranış bozukluğu ve vital fonksiyonların olumsuz olduğu durumda hayvan deneyden çıkarılarak anestezi/trankilizan altında servikal dislokasyon ile ötenazi yapılmış ve yedek hayvan kullanılarak deney tekrarlanmıştır.

Çizelge 5.14. Mikrodalga termal ablasyon uygulamaları ve gruplar

GRUPLAR	YAPILAN İŞLEM	HAYVAN SAYISI
GRUP 1: KONTROL GRUBU1	T41 Meme kanser modeli oluşturulmuştur.	n: 6
GRUP 2: KONTROL GRUBU2	Sadece Dimethyl benzantracene (100 µgr/ 100 µL aseton içerisinde) topikal olarak uygulanmasıyla kanser modeli oluşturulmuştur.	n: 6
GRUP 3: KANSER MODELİ + TİP 1 ANTEN	T41 Meme kanser modeli oluşturulmuştur ve Tek slotlu sucoform_86 koaksiyel anten ile 2.45 GHz' de MDA uygulaması gerçekleştirilmiştir.	n: 6
GRUP 4: KANSER MODELİ + TİP 2 ANTEN	T41 Meme kanser modeli oluşturulmuştur ve Çift slotlu sucoform_141 koaksiyel anten ile 2.45 GHz' de MDA uygulaması gerçekleştirilmiştir.	n: 6
GRUP 5: KANSER MODELİ + TİP 3 ANTEN	Dimethyl benzantracene (100 µgr/ 100 µL aseton içerisinde) topikal olarak uygulanmasıyla kanser modeli oluşturulmuştur ve Dual band düzlemsel ters F anten (PIFA) ile 2.45 GHz' de MDA uygulaması gerçekleştirilmiştir.	n: 6
GRUP 6: KANSER MODELİ + TİP 4 ANTEN	Dimethyl benzantracene (100 µgr/ 100 µL aseton içerisinde) topikal olarak uygulanmasıyla kanser modeli oluşturulmuştur ve Yüksek kazançlı kompakt anten-1 ile 2.45 GHz' de MDA uygulaması gerçekleştirilmiştir.	n: 6

5.8.4. Histopatolojik değerlendirme

Deney sonrasında genel anestezi altında kanser lezyonları çıkarılarak sonra % 10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda 24–72 saat fikse edilmiştir. Akar suda formalinden kurtarıldıktan sonra örnekler rutin doku takip prosedürünü takiben parafin bloklara gömülmüştür.

5.8.5. Parafin doku takibi

% 10 formalinde tespit edilen örnekler, fiksatiflerin uzaklaştırılmaları amacıyla 1 gece akar su altında yıkandıktan sonra, dehidratasyon amacıyla 30'ar dakika % 60'dan % 100'e artan etil alkol serilerinden geçirilmiştir. Ardından 15 dakika 1:1 oranında ksilen-alkol karışımına ve şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilene tabi

tutulmuş ve 60°C'lik etüv içerisinde 15 dakika 1:1 oranında ksilen-parafin uygulanıp 60'ar dakika iki değişim parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra dokular parafin bloklar içerisine gömülmüştür.

5.8.6. Histopatolojik boyama

Rotary mikrotom (RM 2135, Leica) aracılığı ile alınan 5 µm'lik parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60°C'lik etüvde bırakıldıktan sonra, 30'ar dakika iki değişim ksilene tabi tutulmuştur. Ardından rehidratasyon işlemi için %95'den %60'a azalan alkol serilerinden geçirilen kesitler 5 dakika akar su altında yıkanmıştır. Kesitler 3 dakika hematoksilen ile boyamanın ardından, fazla boyanın dokudan uzaklaştırılması için 5 dakika akar suda yıkanarak asit-alkolden hızlıca geçirilmiştir. Tekrar 5 dakika akarsuda yıkanan kesitler 30 saniye eozin ile boyanmıştır. Aynı şekilde 5 dakika akar su altında yıkama yapıldıktan sonra sırasıyla %80 ve %95'lik alkol serilerinden geçirilip havada kurutulanan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilende tutulduktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatılmıştır. Işık mikroskopunda incelenerek gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

5.8.7. İndirekt immunohistokimya boyaması

Tüm gruplardan (sağlıklı kontrol, kanser modeli, kanser modeli+MDA) alınan örneklerde immünohistokimya ve TUNEL boyamaları yapılmıştır. İmmünohistokimya boyamalarında deri tümörünü belirlemek amacıyla p53, S-100, E-kaderin ve VEGF antikoları, tümörojenik aktiviteyi (hücre çoğlaması) belirlemek için ise PCNA antikorları kullanılmıştır. Apoptotik hücre ölümünün belirlenmesinde Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) boyama yöntemi kullanılmıştır.

Alınan kesitler immunohistokimyasal boyama için bir gece 60 C°'lik etüvde tutulduktan sonra, 30'ar dakika iki saat değişim ksilen ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından % 95'ten % 60'a azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletilmiştir. Dakopen (IM3580, Immunotech, France) ile sınırlandırılan % 0,5'lik tripsin solüsyonu içinde oda

sıcaklığında 15 dakika tutulan kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3'lük H₂O₂ uygulanmıştır. 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu (PBS; Posphate buffer solution) ile yıkanan kesitlere bloklama amacıyla 1 saat bloklama solüsyonu (TA-125-UB, Lab Vision, Fremont, CA) ile muamele edilmiştir. Bloklama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikolar anti-p53, anti-S-100, anti-E-kaderin, anti-PCNA, VEGF ile bir gece inkübe edilmiştir. Ertesi gün tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler, anti-mouse biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz ikincil antikoru (85-9043 Zymed Histostain kit San Francisco, USA) ile 30'ar dakika boyanmıştır. Yine üç defa 5'er dakika tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler, oluşturulan immunohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla DAB ile 5 dk boyanmıştır. Mayer's hematoksilen (72804E, Microm, Walldorf, Germany) ile artalan boyaması sağlandıktan sonra distile su ile 10 dk yıkanan kesitler kapatma medyumu (AML060, Scytek, Logan, Utah, USA) ile kapatılmıştır. İmmunohistokimyasal değerlendirme incelenerek zayıf (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirilmiştir.

5.8.8. TUNEL boyaması

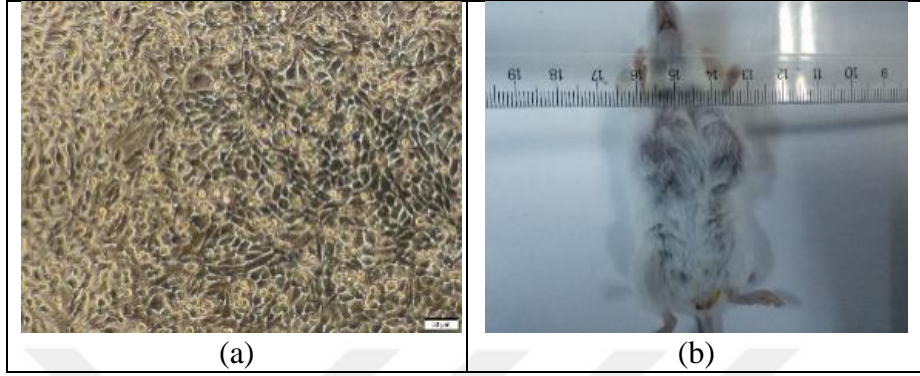
Apoptotik hücre ölümünün belirlenmesinde Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) boyama yöntemi kullanılmıştır. Alınan 5 µm'lik kesitler deparafinizasyon işlemi takiben önce distile suda daha sonra 3 defa 5'er dk PBS ile yıkanmıştır. Yıkandıktan sonra 1/500 oranında PBS ile dilüe edilen 20-µg/ml Proteinaz-K 37⁰C'de 15 dak. uygulanmıştır. 5'şer dakika 3 kez PBS ile yıkamayı takiben 5 dak. % 3'lük hidrojen peroksit ile muamele edildikten sonra yeniden 5'şer dakika 3 kez PBS ile oda ısısında yıkanmıştır. Örnekler 5 dak. Equilibration buffer ile oda ısısında tutulduktan sonra TdT-enzimi ile nemli atmosferik ortamda 37⁰C de 60 dak. plastik slipler kesitleri kapatacak şekilde bekletilmiştir. Sürenin ardından Stop Wash Buffer ile 10 dak. bekletildikten sonra Antidioksigenin Peroksidaz Konjugatı ile 30 dak. muamele edilen örnekler 5'şer dakika 3 kez PBS ile yıkanmıştır. Ardından DAB (Diaminobenzidin) ile boyama yapılmış, birkaç kez distile su ile yıkanmıştır. Artalan boyaması Mayer's Hematoksileni ile yapılmıştır. Kör yöntemle TUNEL pozitif hücreler saptanmış ve ortalamalar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda bu bulgular ışığında sıçanlarda hücre kültüründen alınan hücrelerin ekimi esasına dayanan 4T1 meme kanseri modeli oluşturulduktan sonra MDA uygulaması yapılan ve yapılmayan hayvanlardan tümör örnekleri alarak immünohistokimyasal ve TUNEL boyamalarıyla tümörojenik aktiviteyi ve tümör alanında azalma olup olmadığına bakılarak anten tipleri arasında karşılaştırma yapılmıştır.



6. ARAŞTIRMA BULGULARI

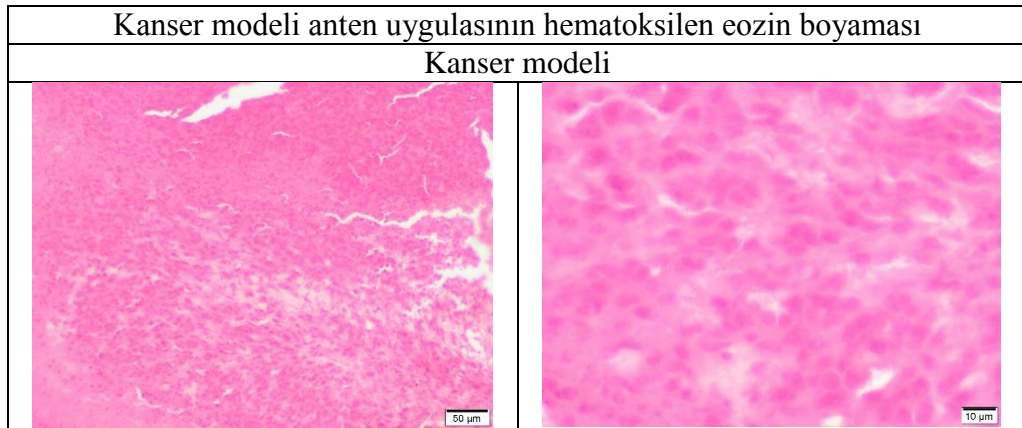
4T1 hücre dizini hücrelerinin kültür ortamında hızlı bir şekilde çoğaldıkları ve biraraya geldikleri izlenmiştir Çömlekçi vd. (2017).

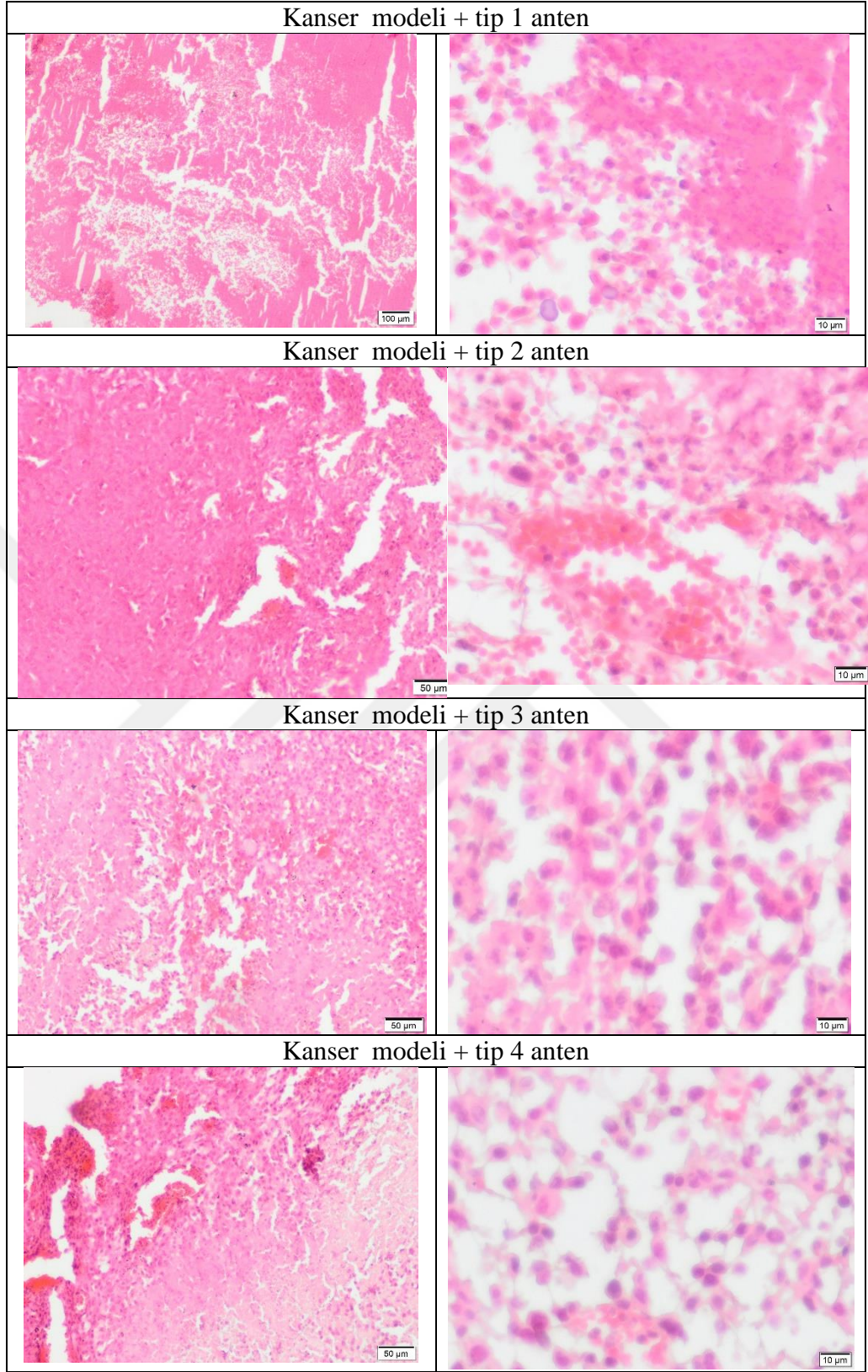


Şekil 6.1. a) 4T1 hücre dizini kültüründe biraraya gelmiş kanser hücrelerinin görünümleri b) 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde en büyük haline gelmiş tümör dokusu

4T1 hücre dizini ile gerçekleştirilen sıçan modeli meme kanserinde kanserli hücrelerin birbirine kenetlenmiş sıkı bir tümör dokusu yaptıkları ve onuncu gün başlayan tümör büyümesinin yirmi gün civarında bir santimetre civarında büyüklüğe ulaştıkları ve deneklerin kanserin terminal dönemi klinik bulguları olan halsizlik, zayıflama ve düşüklük gibi belirtileri göstererek öldükleri izlendi (Şekil 6.1.) Çömlekçi vd. (2017).

Hücrelerin morfolojik görüntülerinde tipik karsinoma özelliklerini içerdikleri ve MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir Çömlekçi vd. (2017).

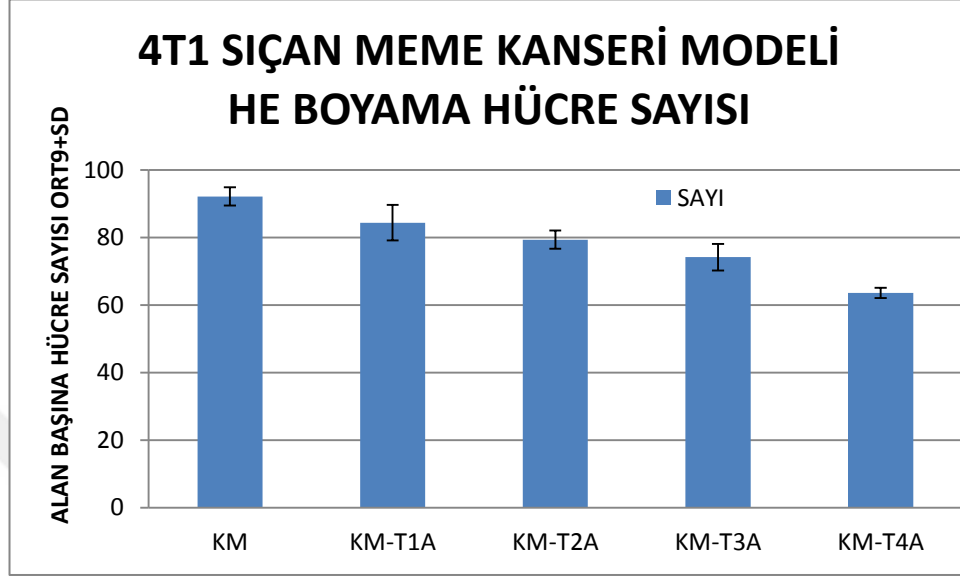




Şekil 6.2. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde HE boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelerdeki görünümleri

Hücrelerin morfometrik incelemesinde MDA uygulamasının değişik tiplerinde etkili bir biçimde geriledikleri sayısal olarak saptandı (Çizelge 6.1.).

Çizelge 6.1. 4T1 sıçan kanseri modeli He boyama hücre sayısı



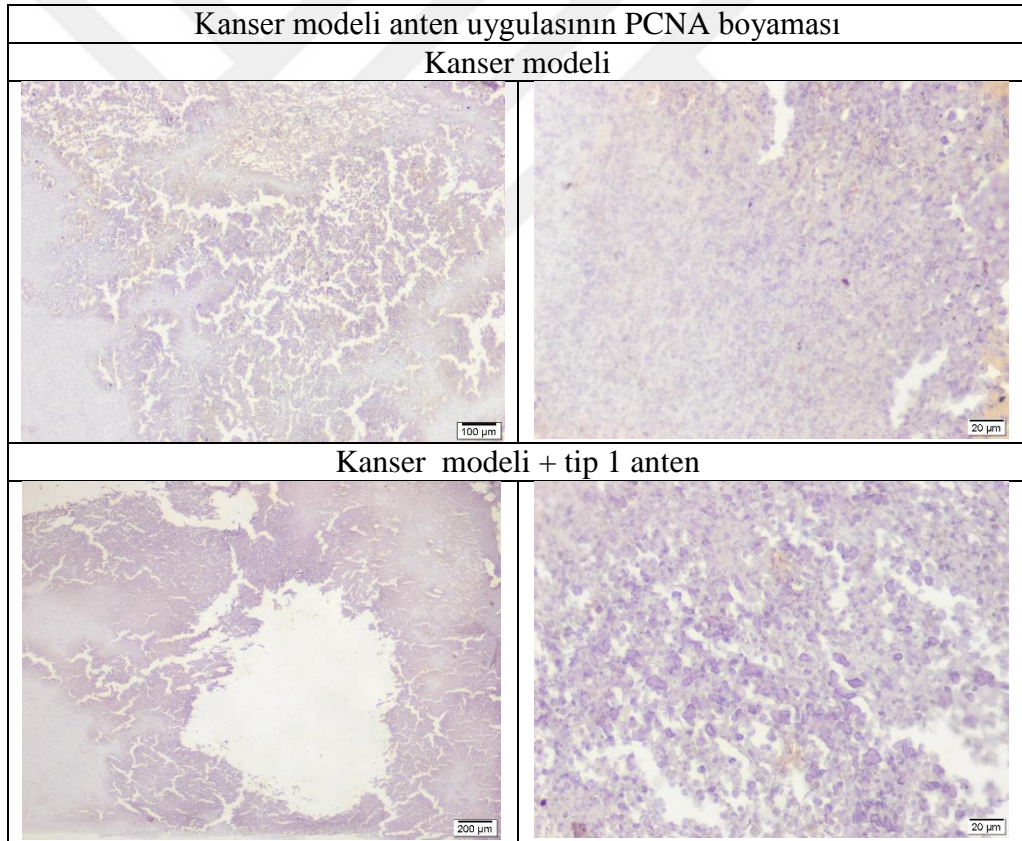
One-way Analysis of Variance (ANOVA)			
The P value is < 0.0001, considered extremely significant.			
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.			
Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test			
If the value of q is greater than 4.232 then the P value is less than 0.05.			
Mean			
Comparison	Difference	q	P value
KM vs KM-T1A	7.800	4.961 *	P<0.05
KM vs KM-T2A	12.800	8.141 ***	P<0.001
KM vs KM-T3A	18.000	11.448 ***	P<0.001
KM vs KM-T4A	28.600	18.190 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T2A	5.000	3.180 ns	P>0.05
KM-T1A vs KM-T3A	10.200	6.487 **	P<0.01
KM-T1A vs KM-T4A	20.800	13.229 ***	P<0.001
KM-T2A vs KM-T3A	5.200	3.307 ns	P>0.05
KM-T2A vs KM-T4A	15.800	10.049 ***	P<0.001
KM-T3A vs KM-T4A	10.600	6.742 ***	P<0.001
Mean 95% Confidence Interval			
Difference	Difference	From	To
KM vs KM-T1A	7.800	1.146	14.454

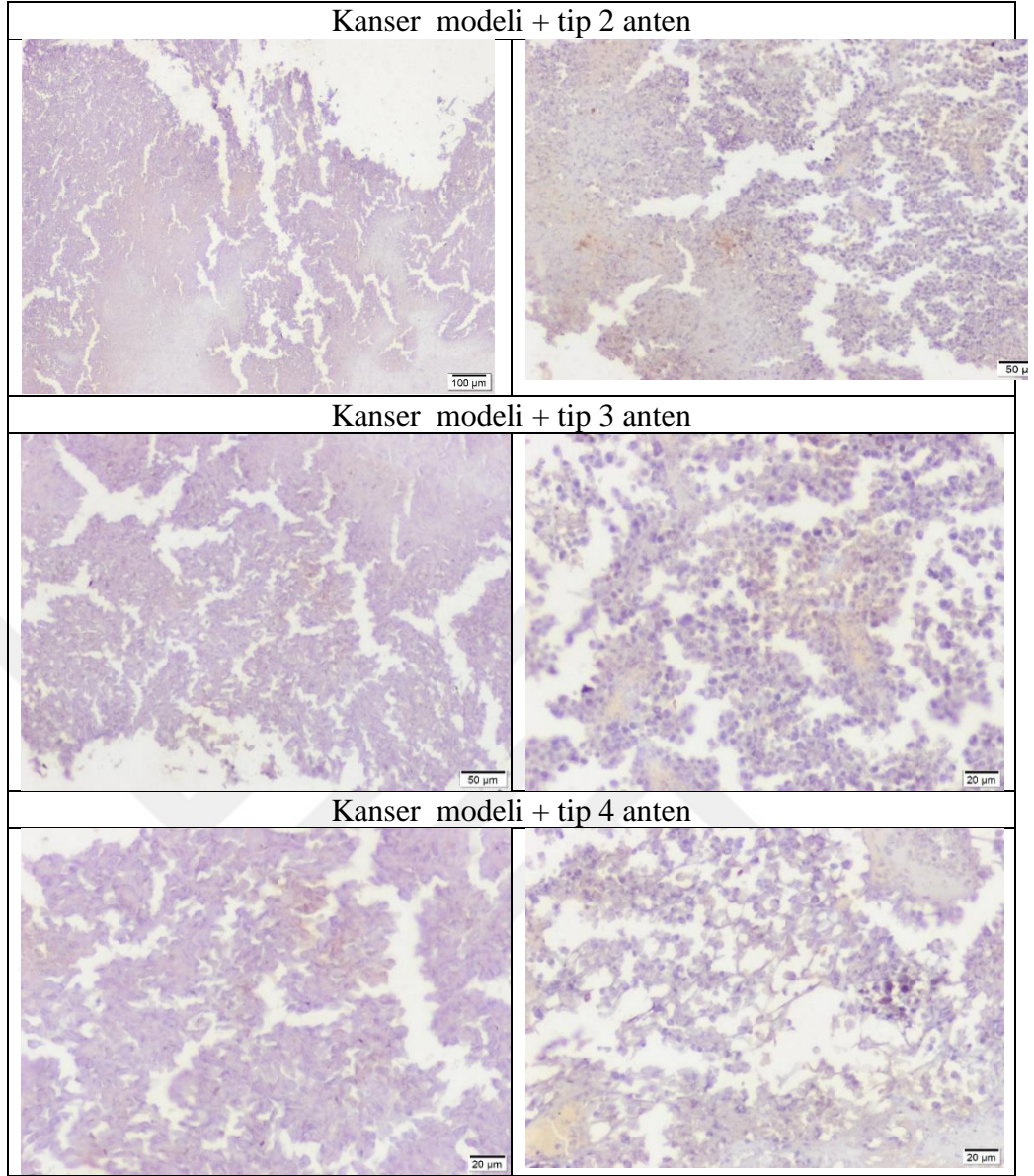
KM vs KM-T2A	12.800	6.146	19.454		
KM vs KM-T3A	18.000	11.346	24.654		
KM vs KM-T4A	28.600	21.946	35.254		
KM-T1A vs KM-T2A	5.000	-1.654	11.654		
KM-T1A vs KM-T3A	10.200	3.546	16.854		
KM-T1A vs KM-T4A	20.800	14.146	27.454		
KM-T2A vs KM-T3A	5.200	-1.454	11.854		
KM-T2A vs KM-T4A	15.800	9.146	22.454		
KM-T3A vs KM-T4A	10.600	3.946	17.254		
Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.					
Bartlett statistic (corrected) = 4.352					
The P value is 0.3605.					
Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.					
Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:					
Group	KS	P Value	Passed normality test?		
KM	0.2703	>0.10	Yes		
KM-T1A	0.1931	>0.10	Yes		
KM-T2A	0.1804	>0.10	Yes		
KM-T3A	0.1745	>0.10	Yes		
KM-T4A	0.2209	>0.10	Yes		
Intermediate calculations. ANOVA table					
Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square		
Treatments (between columns)	4	2317.4	579.34		
Residuals (within columns)	20	247.20	12.360		
Total	24	2564.6			
F = 46.872 =(MS _{treatment} /MS _{residual})					
Summary of Data					
Number		Standard			
of		Standard Error of			
Group	Points	Mean	Deviation	Mean	Median
KM	5	92.200	2.683	1200	92000
KM-T1A	5	84.400	5.273	2.358	82000
KM-T2A	5	79.400	2.702	1.208	81000
KM-T3A	5	74.200	3.962	1.772	74000
KM-T4A	5	63.600	1.949	0.8718	63000

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To
KM	88.000	95.000	88.869	95.531
KM-T1A	79.000	91.000	77.854	90.946
KM-T2A	76.000	82.000	76.046	82.754
KM-T3A	69.000	69.000	69.281	79.119
KM-T4A	61.000	66.000	61.180	66.020

Çizelge 6.1' de 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde HE boyama ile adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünümüleri üzerinden yapılan hücre sayımında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Hücrelerin genel çoğalma belirtisi olan PCNA ile boyamalarında MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir. (Şekil 6.3.).

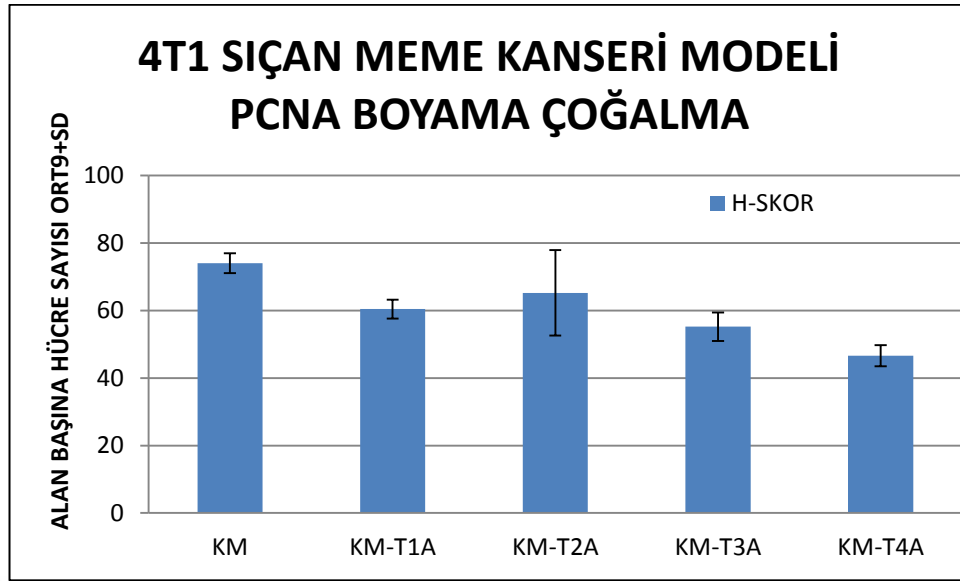




Şekil 6.3. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde PCNA immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünüşleri.

Hücrelerin genel çoğalma belirtisi olan PCNA ile boyamalarında MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Çizelge 6.2.).

Çizelge 6.2. 4T1 sıçan kanseri modeli PCNA boyama çoğalma



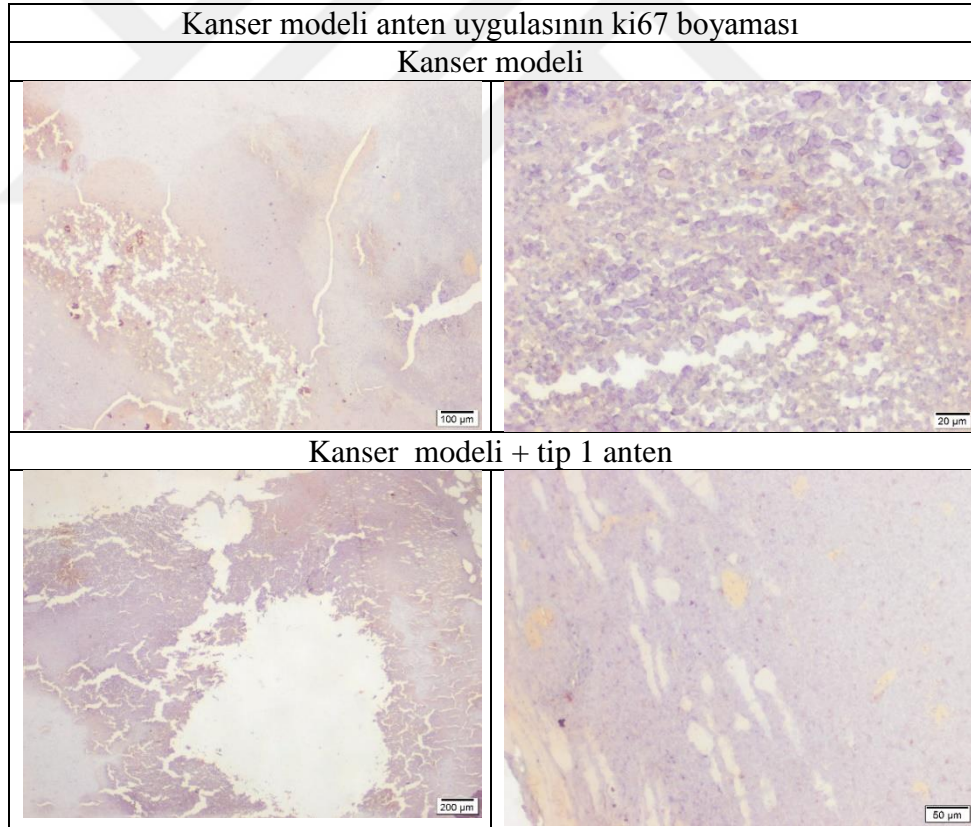
One-way Analysis of Variance (ANOVA)			
The P value is < 0.0001, considered extremely significant.			
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.			
Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test			
If the value of q is greater than 4.232 then the P value is less than 0.05.			
Mean			
Comparison	Difference	q	P value
KM vs KM-T1A	13.600	4.755 *	P<0.05
KM vs KM-T2A	8.800	3.077 ns	P>0.05
KM vs KM-T3A	18.800	6.573 **	P<0.01
KM vs KM-T4A	27.400	9.580 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T2A	-4.800	1.678 ns	P>0.05
KM-T1A vs KM-T3A	5.200	1.818 ns	P>0.05
KM-T1A vs KM-T4A	13.800	4.825 *	P<0.05
KM-T2A vs KM-T3A	10.000	3.496 ns	P>0.05
KM-T2A vs KM-T4A	18.600	6.503 **	P<0.01
KM-T3A vs KM-T4A	8.600	3.007 ns	P>0.05
Mean 95% Confidence Interval			
Difference	Difference	From	To
KM vs KM-T1A	13.600	1.496	25.704
KM vs KM-T2A	8.800	-3.304	20.904
KM vs KM-T3A	18.800	6.696	30.904
KM vs KM-T4A	27.400	15.296	39.504

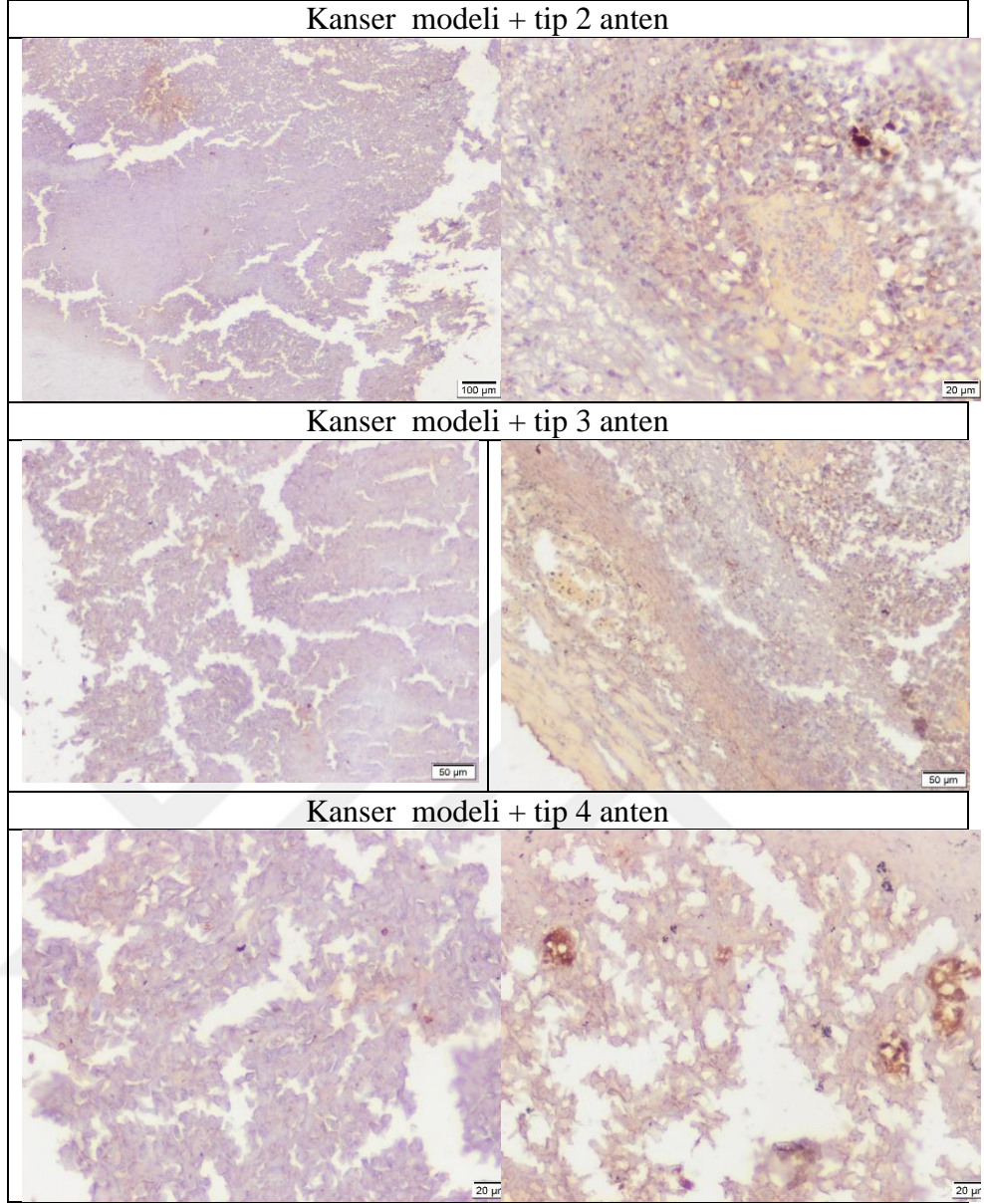
KM-T1A vs KM-T2A	-4.800	-16.904	7.304		
KM-T1A vs KM-T3A	5.200	-6.904	17.304		
KM-T1A vs KM-T4A	13.800	1.696	25.904		
KM-T2A vs KM-T3A	10.000	-2.104	22.104		
KM-T2A vs KM-T4A	18.600	6.496	30.704		
KM-T3A vs KM-T4A	8.600	-3.504	20.704		
Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.					
Bartlett statistic (corrected) = 15.004					
The P value is 00.0047.					
Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is very significant.					
Since ANOVA assumes populations with equal SDs, you should consider transforming your data (reciprocal or log) or selecting a nonparametric test.					
Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:					
Group	KS	P Value	Passed normality test?		
KM	0.2703	>0.10	Yes		
KM-T1A	0.1931	>0.10	Yes		
KM-T2A	0.1804	>0.10	Yes		
KM-T3A	0.1745	>0.10	Yes		
KM-T4A	0.2209	>0.10	Yes		
Intermediate calculations. ANOVA table					
Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square		
Treatments (between columns)	4	2127.0	531.76		
Residuals (within columns)	20	818.00	40.900		
Total	24	2945.0			
F = 13.001 = (MS _{treatment} /MS _{residual})					
Summary of Data					
Number		Standard			
of		Standard Error of			
Group	Points	Mean	Deviation	Mean	Median
KM	5	74.000	2.915	1.304	75000
KM-T1A	5	60.400	2.793	1.249	61000
KM-T2A	5	65.200	12.677	5.669	62000
KM-T3A	5	55.200	4.207	1.881	54000
KM-T4A	5	46.600	3.130	c 1.400	48000

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To
KM	69.000	76.000	70.381	77.619
KM-T1A	57.000	63.000	56.933	63.867
KM-T2A	55.000	87.000	49.462	80.938
KM-T3A	51.000	61.000	49.977	60.423
KM-T4A	42.000	50.000	42.714	50.486

Çizelge 6.2' de 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde genel çoğalma belirteci olan PCNA immun boyama ile adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünümü üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Hücrelerin özgün çoğalma belirtisi olan Ki67 ile boyamalarında MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Şekil 6.4.).

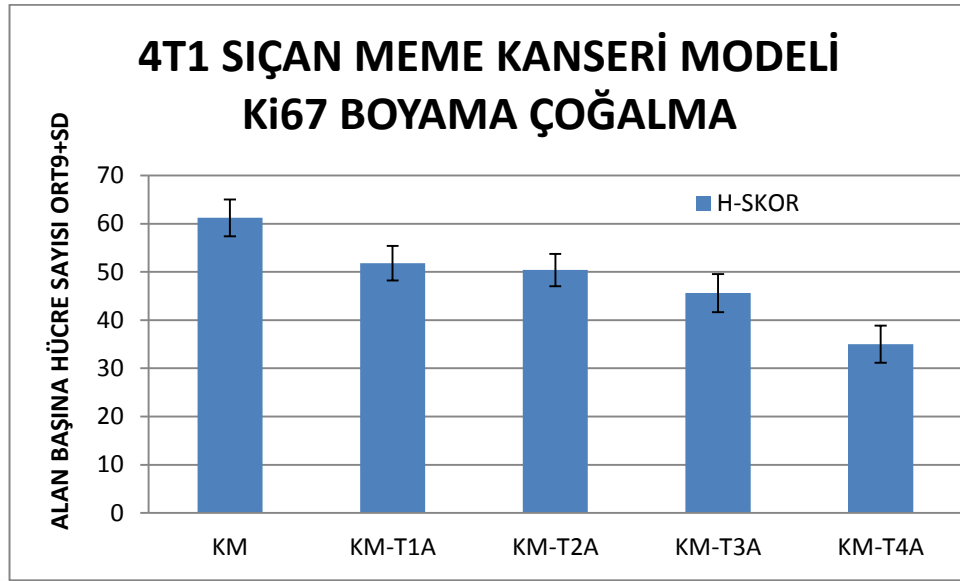




Şekil 6.4. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde çoğalmanın daha özgün belirteci Ki67 immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelerdeki görünüşleri.

Hücrelerin genel çoğalma belirtisi olan Ki67 ile boyamalarında H-skor analizinde MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir. (Çizelge 6.3.).

Çizelge 6.3. 4T1 sıçan kanseri modeli Ki67 boyama çoğalma



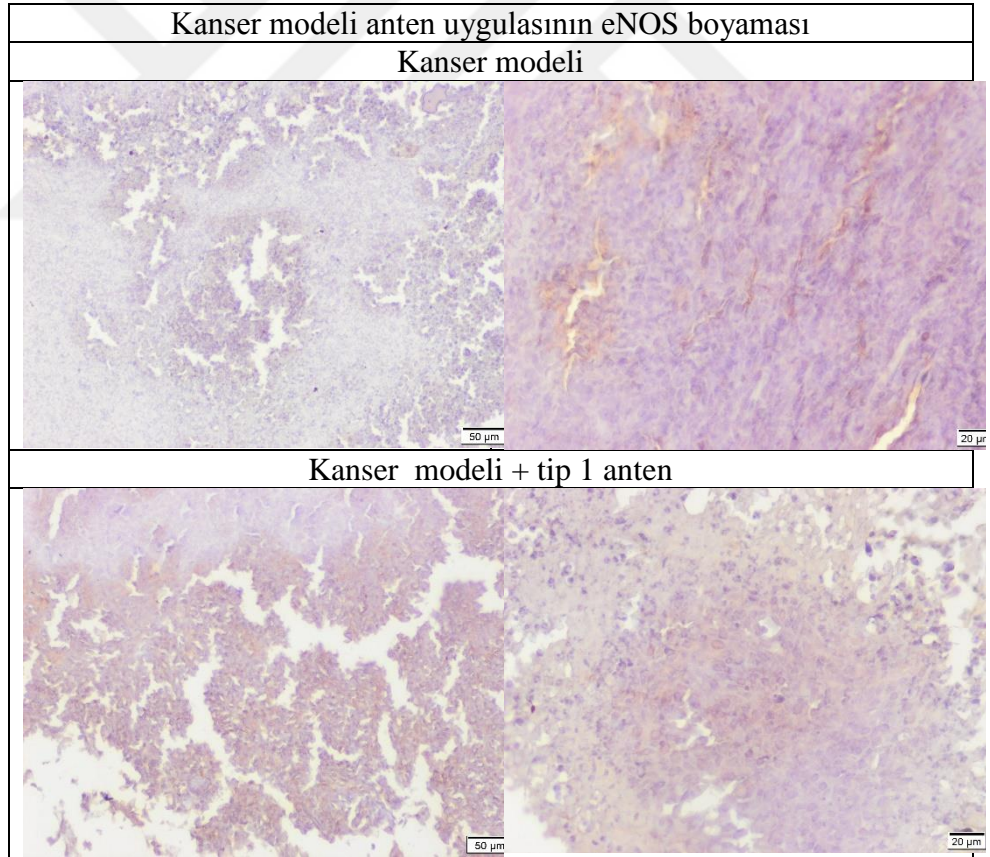
One-way Analysis of Variance (ANOVA)			
The P value is < 0.0001, considered extremely significant.			
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.			
Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test			
If the value of q is greater than 4.232 then the P value is less than 0.05.			
Mean			
Comparison	Difference	q	P value
KM vs KM-T1A	9.400	5.638 **	P<0.01
KM vs KM-T2A	10.800	6.477 **	P<0.01
KM vs KM-T3A	15.600	9.356 ***	P<0.001
KM vs KM-T4A	26.200	15.714 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T2A	1.400	0.8397 ns	P>0.05
KM-T1A vs KM-T3A	6.200	3.719 ns	P>0.05
KM-T1A vs KM-T4A	16.800	10.076 ***	P<0.001
KM-T2A vs KM-T3A	4.800	2.879 ns	P>0.05
KM-T2A vs KM-T4A	15.400	9.236 ***	P<0.001
KM-T3A vs KM-T4A	10.600	6.357 **	P<0.01
Mean 95% Confidence Interval			
Difference	Difference	From	To
KM vs KM-T1A	9.400	2.344	16.456
KM vs KM-T2A	10.800	3.744	17.856
KM vs KM-T3A	15.600	8.544	22.656
KM vs KM-T4A	26.200	19.144	33.256
KM-T1A vs KM-T2A	1.400	-5.656	8.456

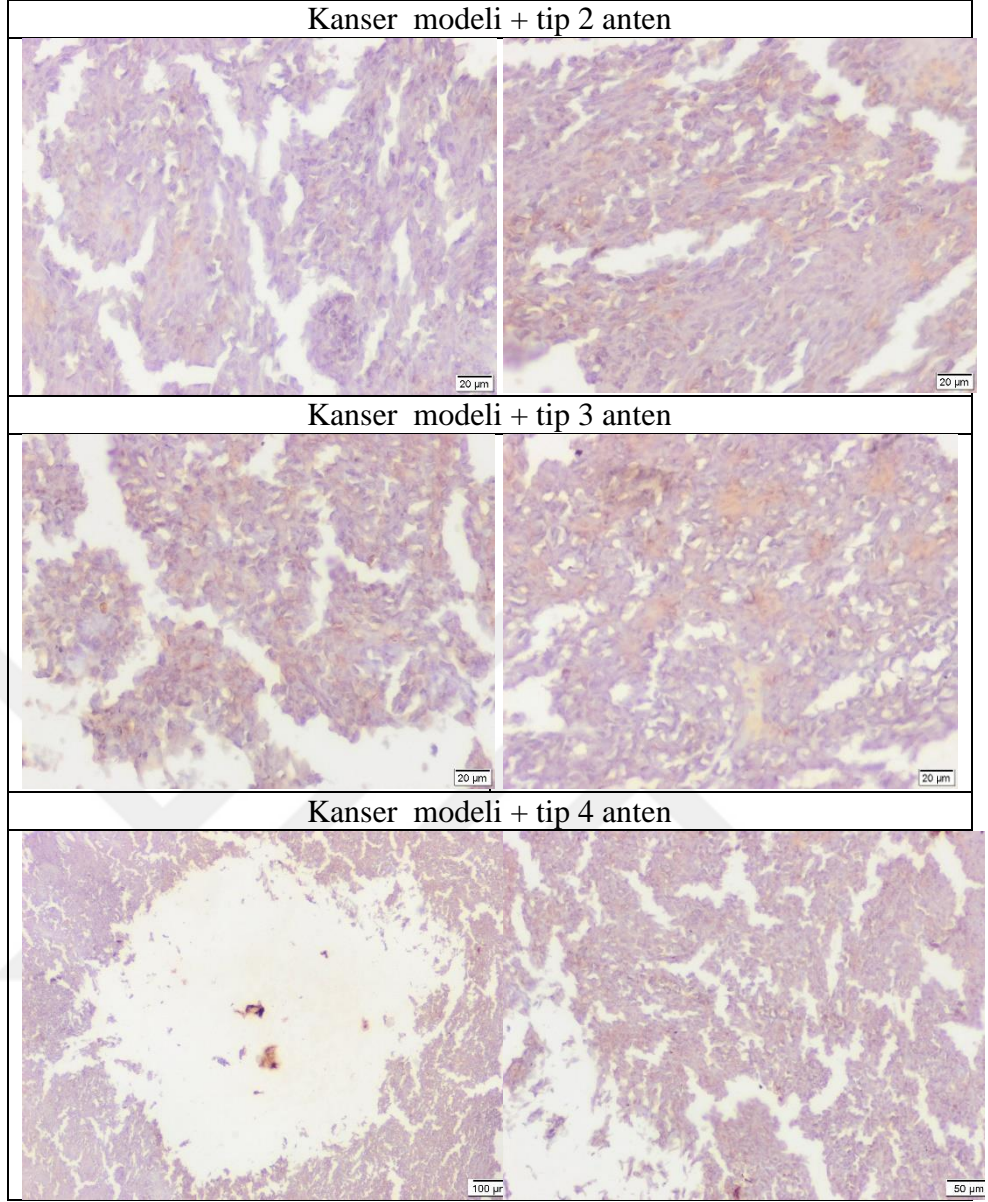
KM-T1A vs KM-T3A	6.200	-0.8562	13.256		
KM-T1A vs KM-T4A	16.800	9.744	23.856		
KM-T2A vs KM-T3A	4.800	-2.256	11.856		
KM-T2A vs KM-T4A	15.400	8.344	22.456		
KM-T3A vs KM-T4A	10.600	3.544	17.656		
Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.					
Bartlett statistic (corrected) = 0.1350					
The P value is 0.9998.					
Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.					
Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:					
Group	KS	P Value	Passed normality test?		
KM	0.2703	>0.10	Yes		
KM-T1A	0.1931	>0.10	Yes		
KM-T2A	0.1804	>0.10	Yes		
KM-T3A	0.1745	>0.10	Yes		
KM-T4A	0.2209	>0.10	Yes		
Intermediate calculations. ANOVA table					
Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square		
Treatments (between columns)	4	1830.0	457.50		
Residuals (within columns)	20	278.00	13.900		
Total	24	2108.0			
F = 32.914 =(MStreatment/MSresidual)					
Summary of Data					
Number		Standard			
of		Standard Error of			
Group	Points	Mean	Deviation	Mean	Median
KM	5	61.200	3.834	1.715	61.000
KM-T1A	5	51.800	3.564	1.594	51.000
KM-T2A	5	50.400	3.362	1.503	51.000
KM-T3A	5	45.600	3.975	1.778	45.000
KM-T4A	5	35.000	3.873	1.732	34.000
95% Confidence Interval					
Group	Minimum	Maximum	From	To	
KM	57.000	66.000	56.440	65.960	

KM-T1A	48.000	56.000	47.376	56.224
KM-T2A	46.000	54.000	46.227	54.573
KM-T3A	41.000	51.000	40.665	50.535
KM-T4A	31.000	40.000	30.192	39.808
KM-T2A	55.000	87.000	49.462	80.938
KM-T3A	51.000	61.000	49.977	60.423
KM-T4A	42.000	50.000	42.714	50.486

Çizelge 6.3.' te 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde daha özgün çoğalma belirteci olan Ki67 immun boyama ile adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünümleri üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Hücrelerin oksidatif stres belirteci olan eNOS ile boyamalarında MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Şekil 6.5.).

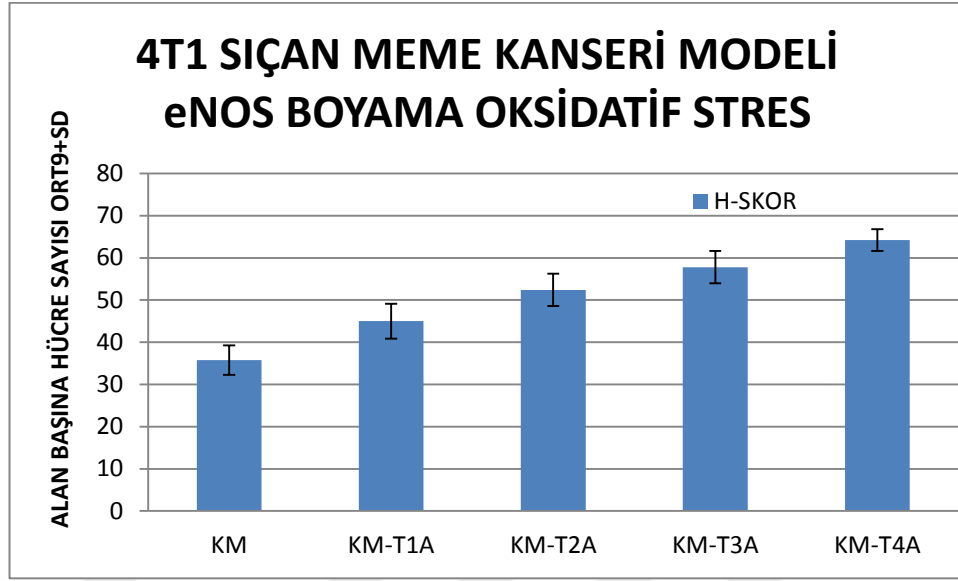




Şekil 6.5. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde oksidatif stress belirteci eNOS immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünüşleri.

Hücrelerin oksidatif stres belirteci olan eNOS ile H-skor analizinde MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Çizelge 6.4.).

Çizelge 6. 4. 4T1 sıçan meme kanseri modeli HeNOS boyama oksidatif stres



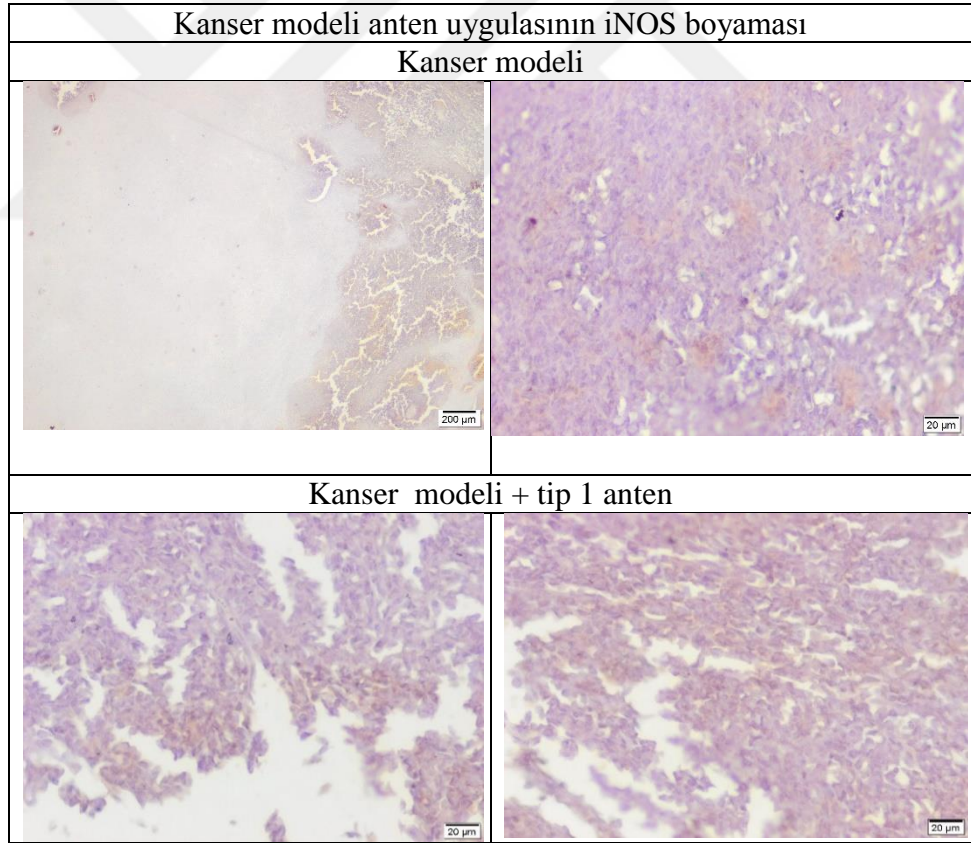
One-way Analysis of Variance (ANOVA)			
The P value is < 0.0001, considered extremely significant.			
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.			
Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test			
If the value of q is greater than 4.232 then the P value is less than 0.05.			
Mean			
Comparison	Difference	q	P value
KM vs KM-T1A	-9.200	5.688 **	P<0.01
KM vs KM-T2A	-16.600	10.263 ***	P<0.001
KM vs KM-T3A	-22.000	13.602 ***	P<0.001
KM vs KM-T4A	-28.400	17.559 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T2A	-7.400	4.575 *	P<0.05
KM-T1A vs KM-T3A	-12.800	7.914 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T4A	-19.200	11.871 ***	P<0.001
KM-T2A vs KM-T3A	-5.400	3.339 ns	P>0.05
KM-T2A vs KM-T4A	-11.800	7.296 ***	P<0.001
KM-T3A vs KM-T4A	-6.400	3.957 ns	P>0.05
Mean 95% Confidence Interval			
Difference	Difference	From	To
KM vs KM-T1A	-9.200	-16.045	-2.355
KM vs KM-T2A	-16.600	-23.445	-9.755
KM vs KM-T3A	-22.000	-28.845	-15.155
KM vs KM-T4A	-28.400	-35.245	-21.555
KM-T1A vs KM-T2A	-7.400	-14.245	-0.5551

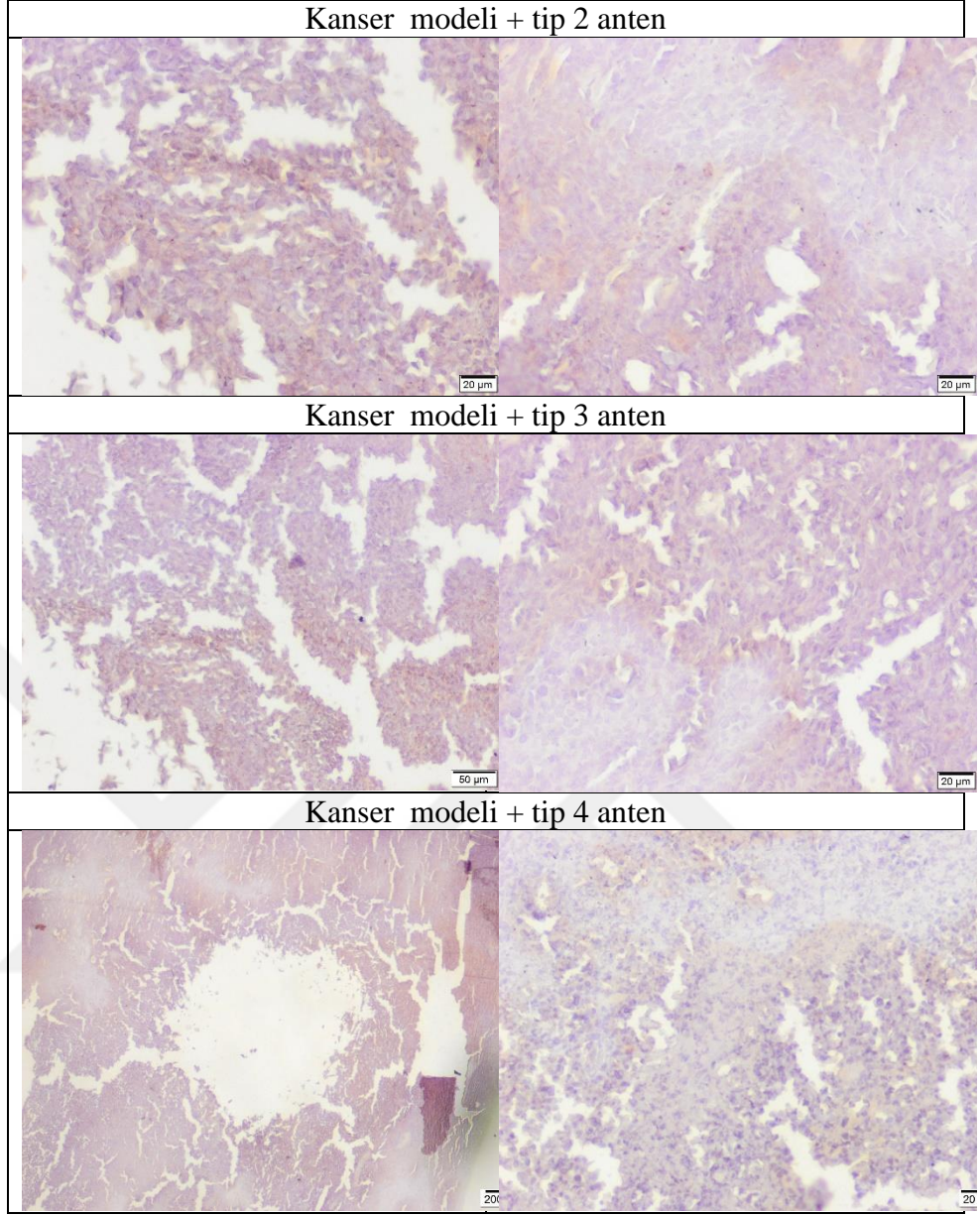
KM-T1A vs KM-T3A	-12.800	-19.645	-5.955		
KM-T1A vs KM-T4A	-19.200	-26.045	-12.355		
KM-T2A vs KM-T3A	-5.400	-12.245	1.445		
KM-T2A vs KM-T4A	-11.800	-18.645	-4.955		
KM-T3A vs KM-T4A	-6.400	-13.245	0.4449		
Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.					
Bartlett statistic (corrected) = 0.8589					
The P value is 0.9304.					
Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.					
Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:					
Group	KS	P Value	Passed normality test?		
KM	0.2703	>0.10	Yes		
KM-T1A	0.1931	>0.10	Yes		
KM-T2A	0.1804	>0.10	Yes		
KM-T3A	0.1745	>0.10	Yes		
KM-T4A	0.2209	>0.10	Yes		
Intermediate calculations. ANOVA table					
Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square		
Treatments (between columns)	4	2447.4	611.84		
Residuals (within columns)	20	261.60	13.080		
Total	24	2709.0			
$F = 46.777 = (MS_{\text{treatment}} / MS_{\text{residual}})$					
Summary of Data					
Number of		Standard Error of			
Group	Points	Mean	Deviation	Mean	Median
KM	5	35.800	3.493	1.562	36.000
KM-T1A	5	45.000	4.123	1.844	45.000
KM-T2A	5	52.400	3.847	1.720	53.000
KM-T3A	5	57.800	3.834	1.715	58.000
KM-T4A	5	64.200	2.588	1.158	65.000
95% Confidence Interval					
Group	Minimum	Maximum	From	To	
KM	31.000	40.000	31.464	40.136	

KM-T1A	40.000	50.000	39.881	50.119
KM-T2A	48.000	57.000	47.624	57.176
KM-T3A	53.000	62.000	53.040	62.560
KM-T4A	61.000	67.000	60.987	67.413
KM-T2A	55.000	87.000	49.462	80.938
KM-T3A	51.000	61.000	49.977	60.423
KM-T4A	42.000	50.000	42.714	50.486

Çizelge 6.4.' te 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde oksidatif stress belirteci olan eNOS immun boyama ile adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünümüleri üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Hücrelerin oksidatif stres belirteci olan iNOS ile boyamalarında MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Şekil 6.6.).

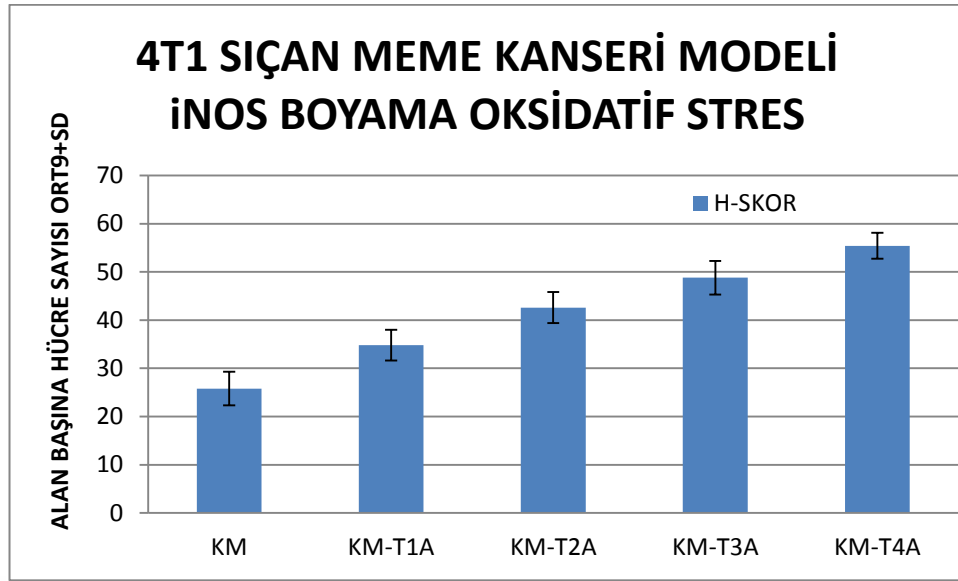




Şekil 6.6. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde oksidatif stress belirteci iNOS immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünüşleri.

Hücrelerin oksidatif stres belirteci olan iNOS ile H-skor analizinde MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Çizelge 6.5.).

Çizelge 6.5. 4T1 sıçan meme kanseri modeli iNOS boyama oksidatif stres



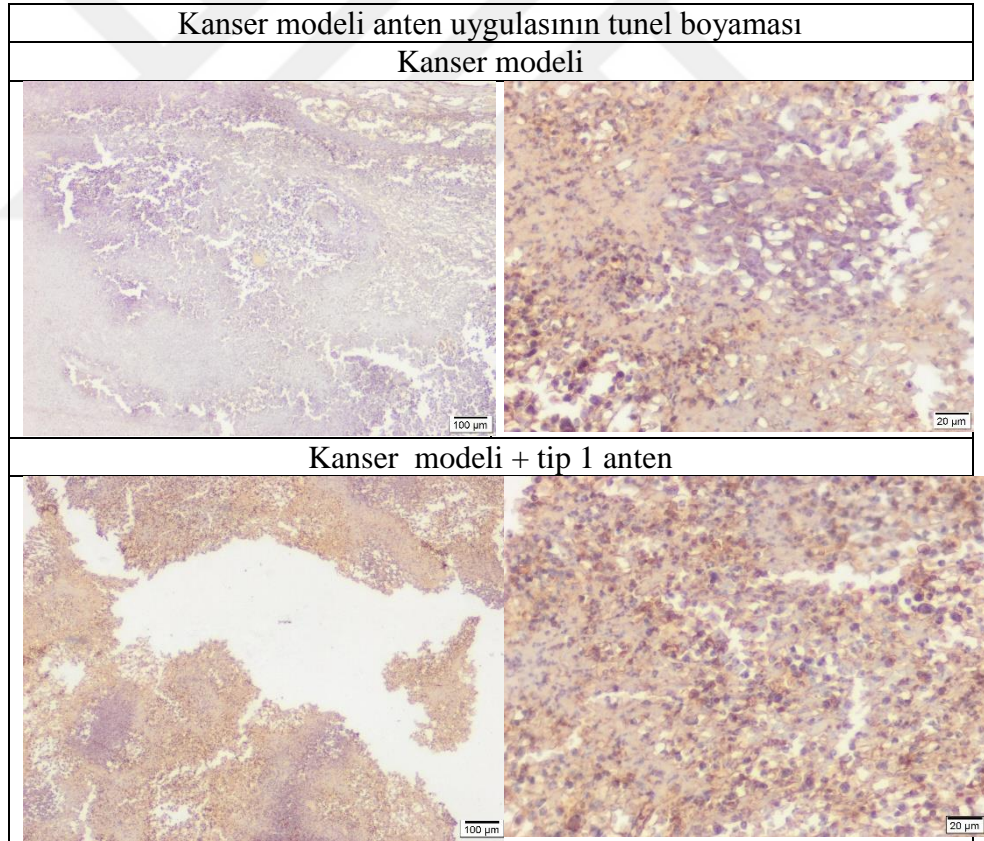
One-way Analysis of Variance (ANOVA)			
The P value is < 0.0001, considered extremely significant.			
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.			
Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test			
If the value of q is greater than 4.232 then the P value is less than 0.05.			
Mean			
Comparison	Difference	q	P value
KM vs KM-T1A	-9.000	6.258 **	P<0.01
KM vs KM-T2A	-16.800	11.682 ***	P<0.001
KM vs KM-T3A	-23.000	15.994 ***	P<0.001
KM vs KM-T4A	-29.600	20.583 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T2A	-7.800	5.424 **	P<0.01
KM-T1A vs KM-T3A	-14.000	9.735 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T4A	-20.600	14.325 ***	P<0.001
KM-T2A vs KM-T3A	-6.200	4.311 *	P<0.05
KM-T2A vs KM-T4A	-12.800	8.901 ***	P<0.001
KM-T3A vs KM-T4A	-6.600	4.590 *	P<0.05
Mean 95% Confidence Interval			
Difference	Difference	From	To
KM vs KM-T1A	-9.000	-15.086	-2.914
KM vs KM-T2A	-16.800	-22.886	-10.714
KM vs KM-T3A	-23.000	-29.086	-16.914
KM vs KM-T4A	-29.600	-35.686	-23.514
KM-T1A vs KM-T2A	-7.800	-13.886	-1.714

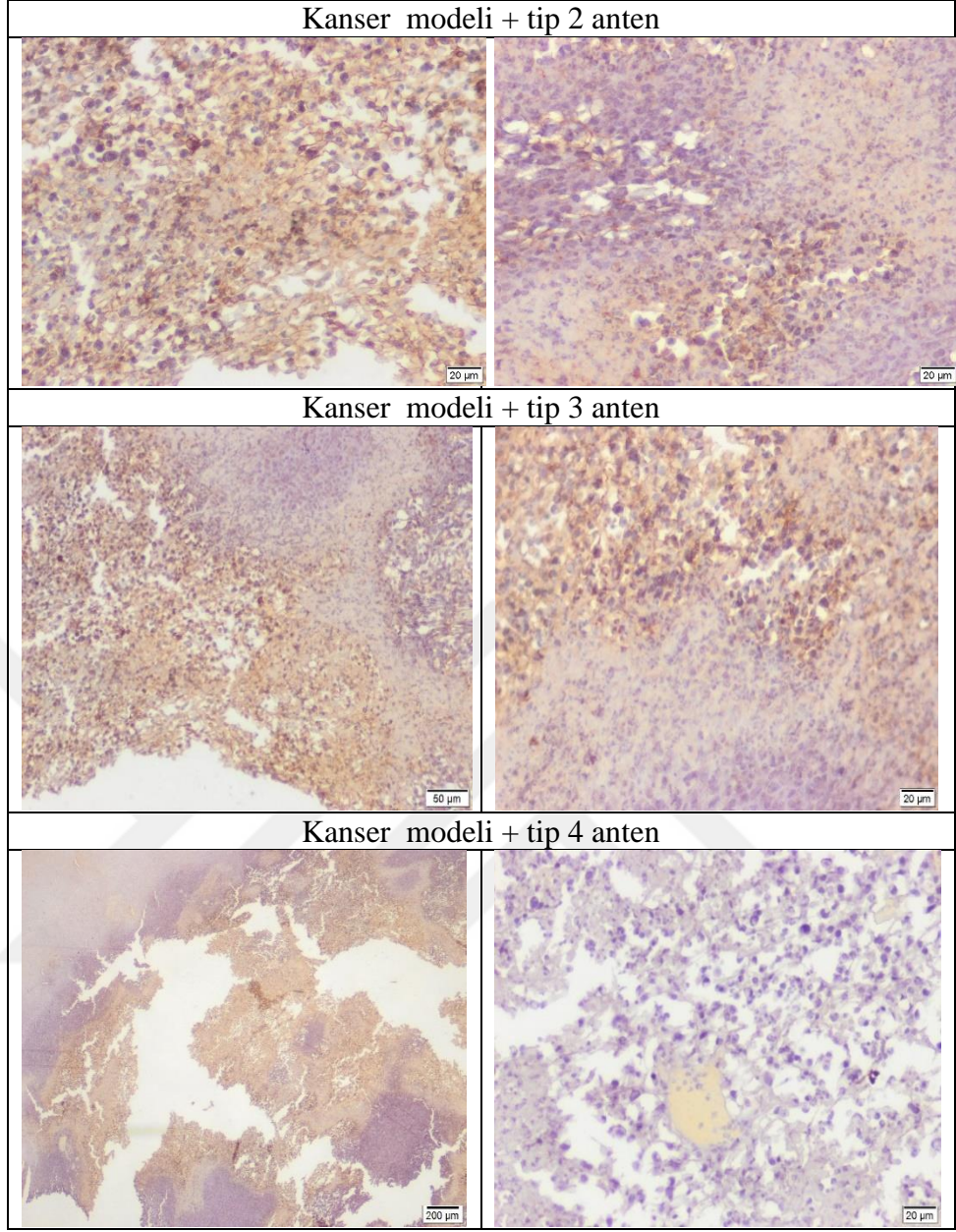
KM-T1A vs KM-T3A	-14.000	-20.086	-7.914		
KM-T1A vs KM-T4A	-20.600	-26.686	-14.514		
KM-T2A vs KM-T3A	-6.200	-12.286	-0.1142		
KM-T2A vs KM-T4A	-12.800	-18.886	-6.714		
KM-T3A vs KM-T4A	-6.600	-12.686	-0.5142		
Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.					
Bartlett statistic (corrected) = 0.3846					
The P value is 0.9837.					
Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.					
Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:					
Group	KS	P Value	Passed normality test?		
KM	0.2703	>0.10	Yes		
KM-T1A	0.1931	>0.10	Yes		
KM-T2A	0.1804	>0.10	Yes		
KM-T3A	0.1745	>0.10	Yes		
KM-T4A	0.2209	>0.10	Yes		
Intermediate calculations. ANOVA table					
Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square		
Treatments (between columns)	4	2695.4	673.86		
Residuals (within columns)	20	206.80	10.340		
Total	24	2902.2			
F = 65.170 =(MStreatment/MSresidual)					
Summary of Data					
Number		Standard			
of		Standard Error of			
Group	Points	Mean	Deviation	Mean	Median
KM	5	25.800	3.493	1.562	26.000
KM-T1A	5	34.800	3.194	1.428	34.000
KM-T2A	5	42.600	3.209	1.435	43.000
KM-T3A	5	48.800	3.493	1.562	49.000
KM-T4A	5	55.400	2.608	1.166	55.000
95% Confidence Interval					
Group	Minimum	Maximum	From	To	
KM	21.000	30.000	21.464	30.136	

KM-T1A	31.000	39.000	30.835	38.765
KM-T2A	38.000	46.000	38.616	46.584
KM-T3A	44.000	53.000	44.464	53.136
KM-T4A	52.000	58.000	52.163	58.637
KM-T2A	55.000	87.000	49.462	80.938
KM-T3A	51.000	61.000	49.977	60.423
KM-T4A	42.000	50.000	42.714	50.486

Çizelge 6.5' te 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde oksidatif stress belirteci olan iNOS immün boyama ile adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünümleri üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Hücrelerin apoptoz belirteci olan TUNEL ile boyamalarında MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Şekil 6.7.).

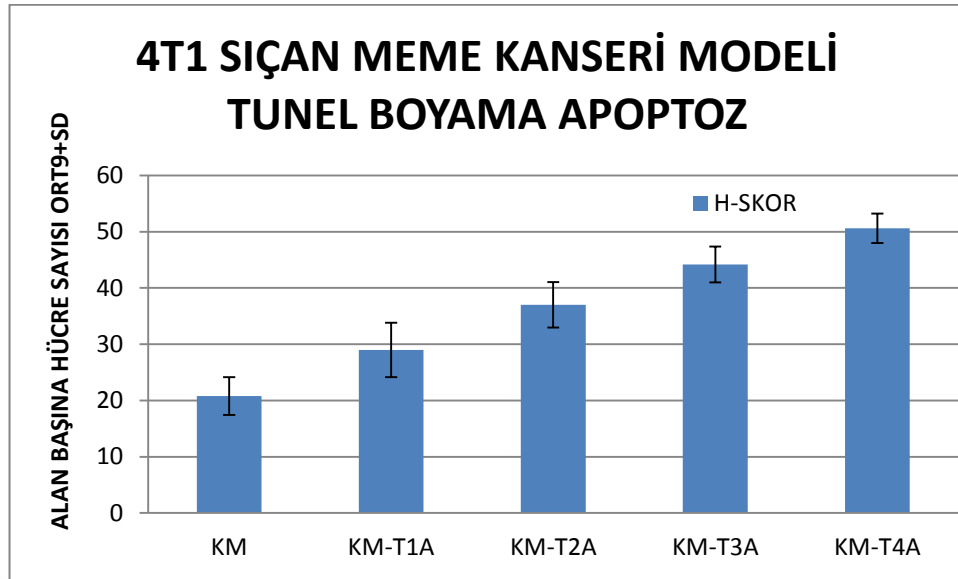




Şekil 6.7. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde apoptoz belirteci TUNEL immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünüşleri.

Hücrelerin apoptoz belirteci olan TUNEL ile H-skor analizinde MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Çizelge 6.6.).

Çizelge 6.6. 4T1 sıçan meme kanseri modeli Tunel boyama apoptoz



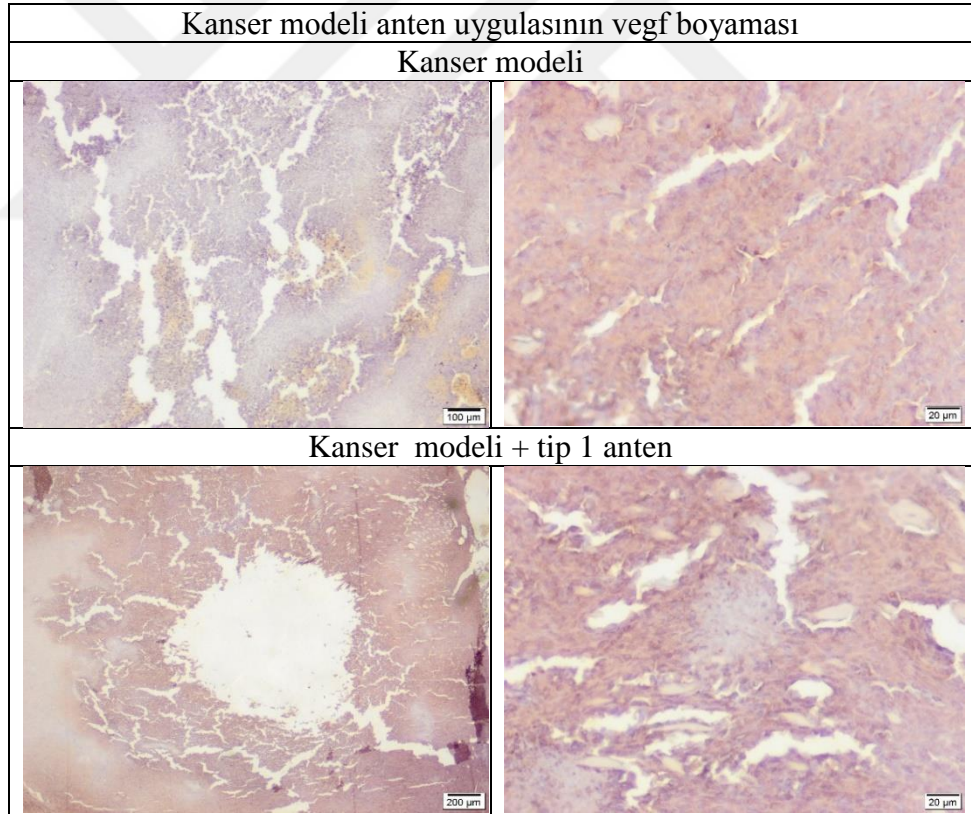
One-way Analysis of Variance (ANOVA)			
The P value is < 0.0001, considered extremely significant.			
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.			
Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test			
If the value of q is greater than 4.232 then the P value is less than 0.05.			
Mean			
Comparison	Difference	q	P value
KM vs KM-T1A	-8.200	4.965 *	P<0.05
KM vs KM-T2A	-16.200	9.808 ***	P<0.001
KM vs KM-T3A	-23.400	14.168 ***	P<0.001
KM vs KM-T4A	-29.800	18.042 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T2A	-8.000	4.844 *	P<0.05
KM-T1A vs KM-T3A	-15.200	9.203 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T4A	-21.600	13.078 ***	P<0.001
KM-T2A vs KM-T3A	-7.200	4.359 *	P<0.05
KM-T2A vs KM-T4A	-13.600	8.234 ***	P<0.001
KM-T3A vs KM-T4A	-6.400	3.875 ns	P>0.05
Mean 95% Confidence Interval			
Difference	Difference	From	To
KM vs KM-T1A	-8.200	-15.190	-1.210
KM vs KM-T2A	-16.200	-23.190	-9.210
KM vs KM-T3A	-23.400	-30.390	-16.410
KM vs KM-T4A	-29.800	-36.790	-22.810
KM-T1A vs KM-T2A	-8.000	-14.990	-1.010

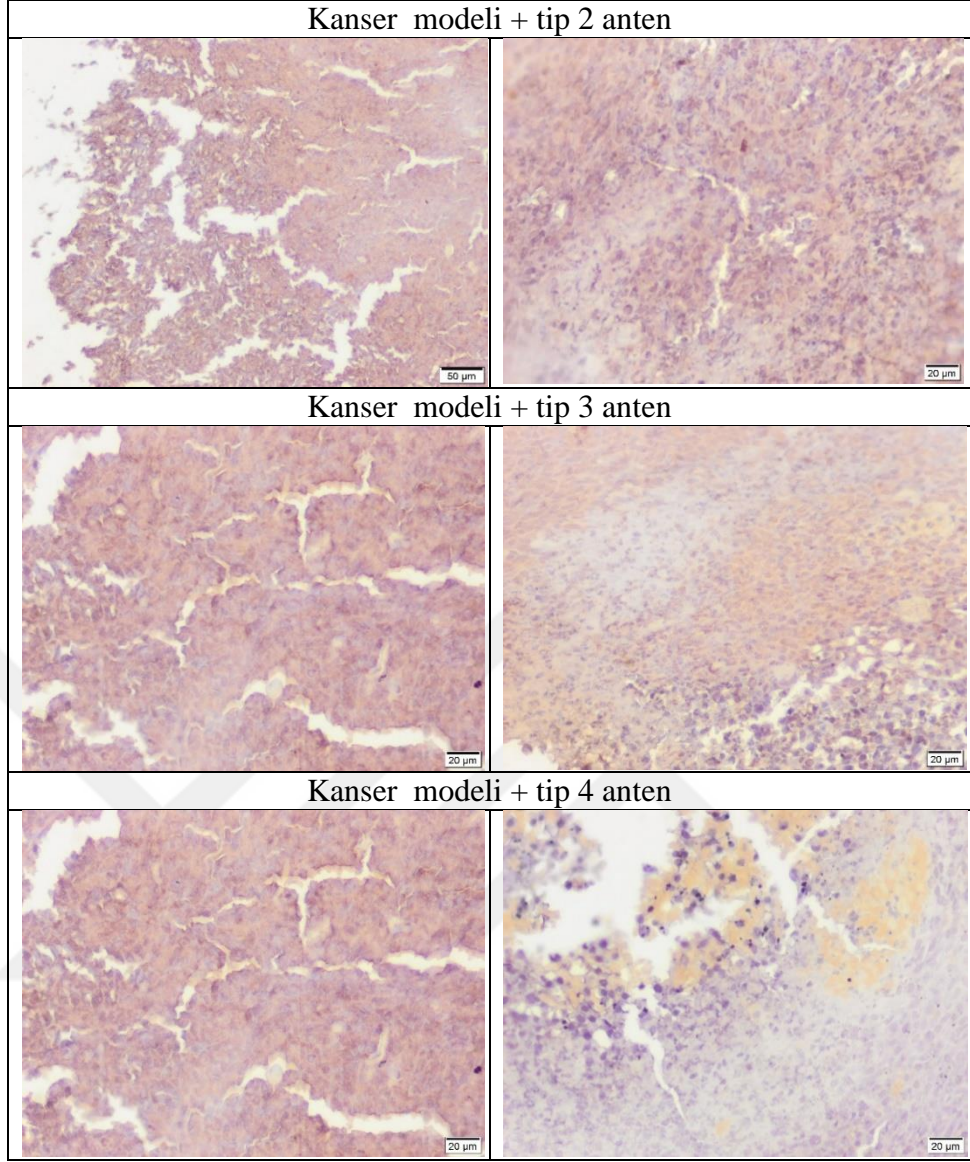
KM-T1A vs KM-T3A	-15.200	-22.190	-8.210		
KM-T1A vs KM-T4A	-21.600	-28.590	-14.610		
KM-T2A vs KM-T3A	-7.200	-14.190	-0.2102		
KM-T2A vs KM-T4A	-13.600	-20.590	-6.610		
KM-T3A vs KM-T4A	-6.400	-13.390	0.5898		
Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.					
Bartlett statistic (corrected) = 1.634					
The P value is 0.9837.					
Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.					
Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:					
Group	KS	P Value	Passed normality test?		
KM	0.2703	>0.10	Yes		
KM-T1A	0.1931	>0.10	Yes		
KM-T2A	0.1804	>0.10	Yes		
KM-T3A	0.1745	>0.10	Yes		
KM-T4A	0.2209	>0.10	Yes		
Intermediate calculations. ANOVA table					
Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square		
Treatments (between columns)	4	2804.6	701.16		
Residuals (within columns)	20	272.80	13.640		
Total	24	3077.4			
F = 51.504 =(MStreatment/MSresidual)					
Summary of Data					
Number of		Standard Error of			
Group	Points	Mean	Deviation	Mean	Median
KM	5	20.800	3.347	1.497	21.000
KM-T1A	5	29.000	2.168	4.848	28.000
KM-T2A	5	37.000	1.817	4.062	37.000
KM-T3A	5	44.200	1.428	3.194	45.000
KM-T4A	5	50.600	1.166	2.608	51.000
95% Confidence Interval					
Group	Minimum	Maximum	From	To	
KM	17.000	25.000	16.645	24.955	

KM-T1A	24.000	35.000	22.982	35.018
KM-T2A	32.000	41.000	31.957	42.043
KM-T3A	40.000	48.000	40.235	48.165
KM-T4A	47.000	53.000	47.363	53.837
KM-T2A	55.000	87.000	49.462	80.938
KM-T3A	51.000	61.000	49.977	60.423
KM-T4A	42.000	50.000	42.714	50.486

Çizelge 6.6' da 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde oksidatif stress belirteci olan iNOS immün boyama ile adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünümüleri üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Hücrelerin damarlanma belirteci olan VEGF ile H-skor analizinde MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Şekil 6.8.).

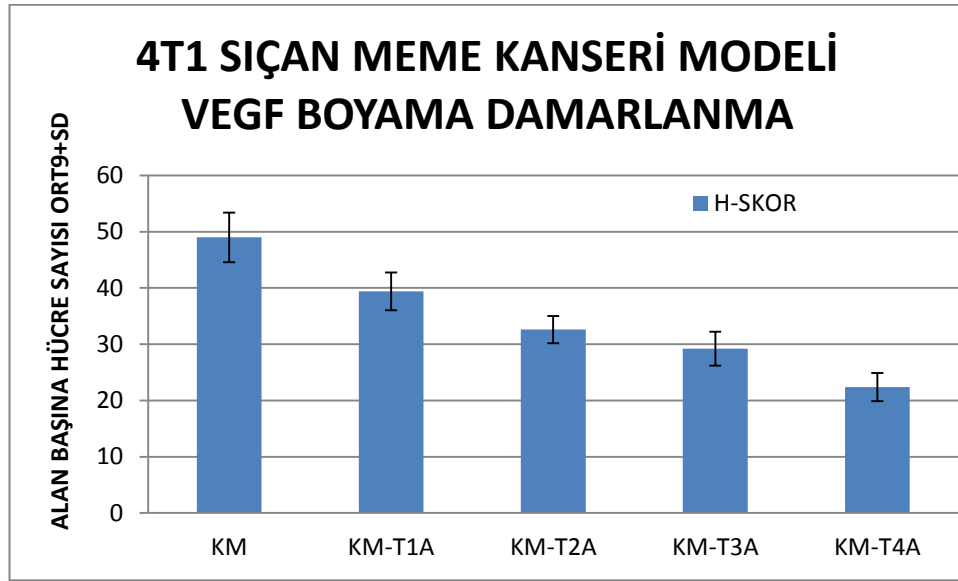




Şekil 6.8. 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde damarlanma belirteci VEGF immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelerdeki görünüşleri

Hücrelerin damarlanma belirteci olan VEGF ile H-skor analizinde MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir (Çizelge 6.7.).

Çizelge 6.7. 4T1 sıçan kanseri modeli VEGF boyama damarlanma



One-way Analysis of Variance (ANOVA)			
The P value is < 0.0001, considered extremely significant.			
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.			
Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test			
If the value of q is greater than 4.232 then the P value is less than 0.05.			
Mean			
Comparison	Difference	q	P value
KM vs KM-T1A	9.600	6.650 **	P<0.01
KM vs KM-T2A	16.400	11.360 ***	P<0.001
KM vs KM-T3A	19.800	13.716 ***	P<0.001
KM vs KM-T4A	26.600	18.426 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T2A	6.800	4.710 *	P<0.05
KM-T1A vs KM-T3A	10.200	7.066 ***	P<0.001
KM-T1A vs KM-T4A	17.000	11.776 ***	P<0.001
KM-T2A vs KM-T3A	3.400	2.355 ns	P>0.05
KM-T2A vs KM-T4A	10.200	7.066 ***	P<0.001
KM-T3A vs KM-T4A	6.800	4.710 *	P<0.05
Mean 95% Confidence Interval			
Difference	Difference	From	To
KM vs KM-T1A	9.600	3.491	15.709
KM vs KM-T2A	16.400	10.291	22.509
KM vs KM-T3A	19.800	13.691	25.909
KM vs KM-T4A	26.600	20.491	32.709
KM-T1A vs KM-T2A	6.800	0.6907	12.909

KM-T1A vs KM-T3A	10.200	4.091	16.309		
KM-T1A vs KM-T4A	17.000	10.891	23.109		
KM-T2A vs KM-T3A	3.400	-2.709	9.509		
KM-T2A vs KM-T4A	10.200	4.091	16.309		
KM-T3A vs KM-T4A	6.800	0.6907	12.909		
Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.					
Bartlett statistic (corrected) = 1.839					
The P value is 0.7653.					
Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.					
Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?					
ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:					
Group	KS	P Value	Passed normality test?		
KM	0.2703	>0.10	Yes		
KM-T1A	0.1931	>0.10	Yes		
KM-T2A	0.1804	>0.10	Yes		
KM-T3A	0.1745	>0.10	Yes		
KM-T4A	0.2209	>0.10	Yes		
Intermediate calculations. ANOVA table					
Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square		
Treatments (between columns)	4	2061.8	515.46		
Residuals (within columns)	20	208.40	10.420		
Total	24	2270.2			
F = 49.468 =(MStreatment/MSresidual)					
Summary of Data					
Number		Standard			
of		Standard Error of			
Group	Points	Mean	Deviation	Mean	Median
KM	5	49.000	4.416	1.975	48.000
KM-T1A	5	39.400	3.362	1.503	39.000
KM-T2A	5	32.600	2.408	1.077	32.000
KM-T3A	5	29.200	3.033	1.356	29.000
KM-T4A	5	22.400	2.510	1.122	21.000
95% Confidence Interval					
Group	Minimum	Maximum	From	To	
KM	45.000	55.000	43.518	54.482	

KM-T1A	35.000	44.000	35.227	43.573
KM-T2A	30.000	36.000	29.610	35.590
KM-T3A	25.000	33.000	25.434	32.966
KM-T4A	20.000	26.000	19.284	25.516
KM-T2A	55.000	87.000	49.462	80.938
KM-T3A	51.000	61.000	49.977	60.423
KM-T4A	42.000	50.000	42.714	50.486

Çizelge 6.7.’ de 4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde damarlanma belirteci olan VEGF immün boyama ile adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünümleri üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.



7. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada, 2.45 GHz' de yüksek verimli intertisyel ve radyatör tip antenler kullanılarak mikrodalga ablasyon sistemi geliştirilmiştir. MDA potansiyel olarak daha yüksek frekanslarda daha az invazif antenler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Küçük bir ablasyon bölgesinin gerekli olabileceği durumlarda, daha yüksek frekansların kullanılması, istenen ablasyon boyutunun daha kısa sürede oluşturulmasını sağlar.

Bu sistemde kullanılan CGHV40100F-ND Güç Transistörü' nün Büyük Sinyal Modeli ile Lineer ve Lineer Olmayan Bölge Analiz Sonuçları AWR Design Enviroment programı kullanılarak elde edilmiştir. Güç yükseltecinin ölçüm performans sonucuna bakarak (hesaplanan PAE, %54) MDA uygulamasında kullanılan 2.45 GHz, 100W, güç yükseltecinin AB sınıfı bir güç yükselteci olduğu belirlenmiştir.

İntertisyel tip anten olarak tek slotlu koaksiyel anten ve çift slotlu koaksiyel anten tasarlanmış ve invazif uygulamalar gerçekleştirilmiştir. S_{11} değeri tek slotlu koaksiyel antende -23.37 dB iken çift slotlu koaksiyel antende -18.30 dB olarak elde edilmiştir. Aynı port gerilim ve akım değerleri ve aynı anten doku arası mesafe için Elektrik alan değeri tek slotlu antende 18641 V/m iken Çift slotlu antende 21433 V/m olarak, SAR değeri ise tek slotlu anten için 32.2 W/kg , Çift slotlu anten için 27.64 W/kg olarak elde edilmiştir. Yönlendiricilik tek slotlu antende 2.15 dBi iken çift slotlu antende 2.06 dBi olarak elde edilmiştir. Sayısal ve deneysel sonuçlar arasında iyi bir uyum elde edilmiştir. Aynı port gerilim ve akım değerleri ve aynı anten doku arası mesafe için S_{11} , yönlendiricilik, SAR değerleri açısından tek slotlu koaksiyel anten, çift slotlu koaksiyel antene göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Sonuçlar, tek slotlu koaksiyel antenin slot etrafında dolayısıyla tümör bölgesinde yüksek SAR değerleri ve bunun aksine anten uzunluğu boyunca çok düşük SAR değerleri üretme kabiliyetini vurgulamaktadır. Bu SAR dağılımı, tek slotlu koaksiyel anteni MDA uygulamaları için uygun hale getirir, çünkü ısıtma düzeninin antenin slot kısmına yakın odaklanmasına izin verir ve anten uzunluğu boyunca istenmeyen doku ısınmasını en aza indirir.

Oluşturulan kas dokusu fantom sıvısı'nda (2.45 GHz' de), kurulan MDA düzeneği içinde, tasarlanan Tek slotlu koaksiyel anten ile hipertermi uygulaması yapılmış,

hipertermi uygulamalarında sırasıyla 20,48 W ve 25,6 W' lık PA çıkış gücü kullanılmıştır. 20,48 W' lık PA çıkış gücü kullanıldığında hipertermi sıcaklığı olan 41°C - 44 °C aralığına yaklaşık 42 s' de ulaşıldığı, 25,6 W' luk PA çıkış gücü kullanıldığında ise hipertermi sıcaklığı olan 41°C - 44 °C aralığına yaklaşık 23 – 24 s' de ulaştığı gözlenmiştir.

Tek slotlu koaksiyel antenin *In Vivo* sıçan uygulamalarında 25 W PA çıkış gücü uygulanarak farelerde oluşturulan meme kanseri bölgelerinde hipertermi sıcaklığı olan 41°C - 44 °C aralığına her farede ve her tip ve boyut kanserde farklı olmak üzere yaklaşık 2- 3 dakikada ulaştığı görülmüştür. Oluşan lezyonun yaklaşık olarak 3 – 3.5 mm genişlikte, 5 - 5.5 mm derinlikte olduğu ölçülmüştür. Chiu ve arkadaşları, Chiu vd. (2007), BMW (Bükülmüş tel anten) kullanarak yaptıkları MWA uygulamasında 50W gücü 30 sn uygulayarak 4.1 mm genişlik, 4.3 mm derinlikli lezyon oluşturmuşlardır. Genel olarak, MDA için önerilen tek slotlu koaksiyel anten ile Chiu ve arkadaşlarının ulaştığı lezyon boyutlarına yakın lezyon boyutlarına onların MDA uygulamasında kullandıkları gücün yarısı ile ancak yaklaşık 5 katı uygulama süresinde ulaşıldığı görülmüştür. Sıcaklık ölçümleri gömülü sistem platformu kullanılarak DS18B20 dijital sıcaklık sensörü ile kablosuz olarak gerçekleştirilmiştir.

Radyatör tip anten olarak dual band düzlemsel ters F anten (PIFA), yüksek kazançlı kompakt anten-1 ve yüksek kazançlı kompakt anten-2 tasarlanmıştır. S_{11} değeri PIFA antende -17.59 dB iken hüzme yönlülüğü kompakt anten – 1 antende -15.51 dB, hüzme yönlülüğü yüksek kompakt anten – 2 antende -14.99 dB olarak elde edilmiştir. Aynı port gerilim ve akım değerleri için Elektrik alan değeri PIFA antende 102376 V/m iken hüzme yönlülüğü kompakt anten – 1 antende 25317 V/m , hüzme yönlülüğü yüksek kompakt anten – 2 antende 26859 V/m olarak elde edilmiştir. Yönlendiricilik PIFA antende 3.87 dB_i iken hüzme yönlülüğü kompakt anten – 1 antende 6.91 dB_i , hüzme yönlülüğü kompakt anten – 2 antende 6.91 dB_i olarak elde edilmiştir. Aynı port gerilim ve akım değerleri ve aynı anten doku arası mesafe için 2.398 GHz' de SAR değeri PIFA antende 40.72 W/kg iken hüzme yönlülüğü kompakt anten – 1 antende 12.59 W/kg , hüzme yönlülüğü yüksek kompakt anten – 2 antende 12.40 W/kg olarak elde edilmiştir. *In Vivo* çalışmalarda SAR değeri daha iyi olduğu için PIFA antenle birlikte yüksek kazançlı kompakt anten-1 kullanılmıştır. Aynı port

gerilim ve akım değerleri ve aynı anten doku arası mesafe için S_{11} , elektrik alan, SAR değeri olarak yüksek kazançlı kompakt anten-1 ve PIFA radyatör tip antenerden en iyi değerleri dual band düzlemsel ters F anten (PIFA) vermiştir. Yönlendiricilik değeri ise yüksek kazançlı kompakt anten-1' de PIFA antene göre daha iyidir.

Aynı port gerilim ve akım değerleri ve aynı anten doku arası mesafe' de elde edilen simülasyon sonuçlarına göre güç – sıcaklık ilişkisi açısından PIFA anten, **10 W** çıkış gücü için maksimum sıcaklık olarak **50°C**' ye, **20 W** çıkış gücü için maksimum sıcaklık olarak **69°C**' ye çıkabilirken; yüksek kazançlı kompakt anten-1' de, **10 W** çıkış gücü için maksimum sıcaklık olarak **47°C**' ye, **20 W** çıkış gücü için maksimum sıcaklık olarak **58°C**' ye çıkabilmiştir. Anten doku arası mesafe aynı iken güç sıcaklık, dolayısıyla aynı güç değeri için, süre sıcaklık ilişkisi açısından dual band düzlemsel ters F anten (PIFA), yüksek kazançlı kompakt anten-1' e göre daha iyi sonuçlar vermiştir.

Bu tez çalışmasında MDA uygulamaları için, doku içine penetre olacak şekilde tasarlanan, Yüksek kazançlı kompakt anten - 1 ve yüksek kazançlı kompakt anten – 2' nin yönlülüğünün arttırılarak deriye yakın kanser uygulamalarında başarılı sonuçlar alınabileceği görülmüştür.

NiTi malzemelerin temel fiziksel özellikleri, mekanik özellikleri ve elektriksel performansı incelendikten sonra, yeni kesilmiş sığır karaciğeri üzerinde besleme kısmı Sucoform – 86 koaksiyel kablonun ucuna NiTi tel eklenerek NiTi halka anten tasarlanmıştır. 2.45 GHz' de 24463 (V/m) elektrik alan değerine, 2.45 GHz' de 3.07 dBi yönlendiriciliğe ve 2.44 GHz' de -10.46 dB geri dönüş kaybına sahip olan NiTi halka anten MDA sisteminde kullanılmıştır. 47.92 dBm (yaklaşık 50 W) AM modülasyonlu sinüs dalgasının yaklaşık 5 dk. antenimize uygulanması sonucu 28,61 mm genişliğinde, 71,54 mm yüksekliğinde ablasyon bölgesi gözlenmiş ve termal kamera ile elde edilen sıcaklık – süre ilişkisine göre en yüksek sıcaklığın olduğu kırmızı bölgede 102 °C sıcaklık gözlenmiştir.

Doku içi uygulama, fantom uygulaması ve *In Vivo* sıçan uygulamaları sonucunda elde edilen ölçüm ve simülasyon sonuçları karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir. T1, T2, T3 ve T4 anten uygulamaları yapılarak ImageJ yazılımı kullanılıp mikrodalga termal

ablasyonu (MDA)' a etkisi incelenmiştir. Ve Duyarlı hale getirilmiş dendritik hücrelerle tümör modelinde immuno-flap uygulaması yapılarak tümör hacmi karşılaştırılmış ve anlamlı bir küçülmenin olduğu görülmüştür.

4T1 hücre dizini hücrelerinin kültür ortamında hızlı bir şekilde çoğaldıkları ve biraraya geldikleri izlenmiştir. 4T1 hücre dizini ile gerçekleştirilen sıçan modeli meme kanserinde kanserli hücrelerin birbirine kenetlenmiş sıkı bir tümör dokusu yaptıkları ve onuncu gün başlayan tümör büyümesinin yirmi gün civarında bir santimetre civarında büyüklüğe ulaştıkları ve deneklerin kanserin terminal dönemi klinik bulguları olan halsizlik, zayıflama ve düşkünlük gibi belirtileri göstererek öldükleri izlenmiştir.

4T1 hücre dizini ile yapılan tümör modelinde histolojik kesitlerde HE boyama, PCNA immune boyama, çoğalmanın daha özgün belirteci Ki67 immune boyama, oksidatif stress belirteci eNOS immune boyama, , apoptoz belirteci TUNEL immune boyama ve damarlanma belirteci VEGF immune boyama ile adenokarsinom hücrelerin küçük ve büyük büyütmelelerdeki görünüşleri elde edilmiş ve adenokarsinom hücrelerin mikroskopik görünüşleri üzerinden yapılan hücre çoğalmasında MDA uygulamasının anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Hücrelerin morfolojik görüntülerinde tipik karsinoma özelliklerini içerdikleri ve MDA uygulamaları ile geriledikleri izlenmiştir. Bu çıktılar sadece ümit verici bir simülasyon ve gerçek deney sonucu göstermekle kalmayıp, aynı zamanda yakın gelecekte meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere gelişmiş, kompakt bir mikrodalga ablasyon sistemi geliştirmemizi teşvik etmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmed, M., Brace, C. L., Jr Lee, F. T., and Goldberg, S. N. (2011). Principles of and advances in percutaneous ablation, *Radiology*, vol. 258, no. 2, pp. 351-369.
- Ahmed, M., Goldberg, S., 2005. Image-guided tumor ablation: basic science, NY Springer, New York, 23-40.
- Alexander, E. S. and Dupuy, D. E. (2013). Lung cancer ablation: Technologies and techniques. *Semin. Intervent. Radiol.*, vol. 30, no. 2, pp. 141-150.
- Alpert, Y. and Jerby, E. (1999). Coupled thermal-electromagnetic model for microwave heating of temperature-dependent dielectric media. *IEEE Trans. Plasma Science*, vol. 27, no. 2, pp. 555-562.
- Amer. Cancer Soc. (2013). Cancer facts and figures 2013. Atlanta, GA, USA.
- Amornphimoltham P, Leelahavanichkul K, Molinolo A, Patel V, Gutkind JS. (2008). Inhibition of Mammalian target of rapamycin by rapamycin causes the regression of carcinogen-induced skin tumor lesions. *Clin Cancer Res.*14(24),8094-101. Doi, 10.1158/1078-0432.CCR-08-0703.
- Anand, A., Savery, D., and Hall, C. (2007). 3-D spatial and temporal temperature imaging in gel phantom using backscattered ultrasound. *IEEE Trans Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 54, 23-31.
- Andreano, A., Huang, Y., Meloni, M. F., Lee, F. T., Jr. and Brace, C. (2010). Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in ex vivo tissue. *Am. Assoc. Phys. Med.*, pp. 2967-2973, 37(6).
- Antolini, R., Cerri, G., Cristoforetti, L., and De Leo, R. (1986). Absorbed power distributions from single or multiple waveguide applicators during microwave hyperthermia. *Phys. Med. Biol.*, vol. 31, pp. 1005-1019.
- Aslakson, C. J., Miller, F. R. Selective events in the metastatic process defined by analysis of the sequential dissemination of subpopulations of a mouse mammary tumor. *Cancer research* 1992, 52(6), 1399-1405
- Augustine, R. (2009). Electromagnetic modelling of human tissues and its application on the interaction between antenna and human body in the BAN context. Université Paris-Est.
- Bai, J. F., Liu, P. and Xu, L. X. (2014). Recent advances in thermal treatment techniques and thermally induced immune responses against cancer. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 5, pp. 1497-1505.
- Balanis, C.A.(1989). *Adv. Engineering Electromagnetics*. New York: Wiley.
- Bardak, M. (2019). Darbeli Elektromanyetik Alanların Yüksek Çözünürlüklü Kablosuz Sensör Ağı İle Araştırılması. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 72s, İzmir.

- Bassett, C. (1989). Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (PEMFs). *Crit Rev Biomed Eng*, 17(5), p. 451-529.
- Benny Klimek, M.E., Aydoğdu, T., Link, M.J., Pons, M. Koniaris, L.G., Zimmers, T.A. (2010). Acute inhibition of Myostatin – family proteins Preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 391,1548-54.
- Bertram J.M., Yang D., Converse M.C., Webster J.G., Mahvi D.M. (2006). Antenna design for microwave hepatic ablation using an axisymmetric electromagnetic model. *Biomed. Eng. Online*, 5-15.
- Brace C.L. 2009. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney and bone: What are the differences: Organ-specific thermal ablation, *Curr Probl Diagn Radiol.*, 38(3),135–143.
- Brace, C. L. (2009). Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney and bone what are the differences, *Current problems in diagnostic radiology*, vol. 38, no. 3, pp. 135-143.
- Brace, C. L. (2010). Microwave tissue ablation: biophysics, technology and applications. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 38, no. 1, pp. 65-78.
- Brace, C. L., Laeseke, P. F., Van der Weide, D. W. and Lee Jr, F. T. (2005). Microwave ablation with a triaxial antenna: results in ex vivo bovine liver. *Microwave Theory and Techniques, IEEE Transactions on*, vol. 53, no. 1, pp. 215-220.
- Brace, C. L., Laeseke, P. F., van der Weide, D. W., and Lee, Jr.F. T. (2005). Microwave ablation with a triaxial antenna: results in ex vivo bovine liver, *IEEE Trans. on Microwave Theory and Techniques*, pp.215 – 220, Vol. 53, Issue 1.
- Burak, W. E., Agnese, D. M., Povoski, S. P., Yanssens, T. L., Bloom, K. J., Wakely, P. E. and Spigos, D. G. (2003). Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer*, vol. 98, no.7, 1369–1376. Doi, 10.1002/cncr.11642.
- Carrafiello, G., Lagana, D., Mangini, M., Fontana, F., Dionigi, G., Boni, L., Rovera, F., Cuffari, S., Fugazzola, C. (2008). Microwave tumors ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experiences. *International Journal of Surgery* 6, S65–S69.
- Cavagnaro, M., Amabile, C., Bernardi, P., Pisa, S., Tosoratti, N. (2011). A minimally invasive antenna for microwave ablation therapies: design, performances, and experimental assessment. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, pp. 949–959.
- Cavagnaro, M., Lopresto, V. And Pinto, R. (2014). Experimental characterisation of the thermal lesion induced by microwave ablation. *Int J Hyperthermia*, vol. 30, no. 2, pp. 110–118.
- Cepeda, M.F.J., Vera, A., Leija, L. (2010). Coaxial Antenna for Microwave Coagulation Therapy in Ex Vivo Swine Breast Tissue. 2010 7th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control, Mexico, 268-273.

- Cheng, D. K. (1989). *Field and Wave Electromagnetics*, 2nd Ed., Addison-Wesley.
- Chiu, H.M., Mohan, A.S., Guy, D., Thomas, S.D., Ross, D.L. (2007). Miniaturized antennas for microwave ablation Of cardiac arrhythmias. *IEEE*.
- Clibbon K.L., Mccowen A. (1994). Efficient computation of SAR distributions from interstitial microwave antenna arrays. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, 42:595-600.
- COMSOL, (2012).RF Module User's Guide.
- Cressman, E. N. K. et al. (2012). *In vivo* comparison of simultaneous versus sequential injection technique for thermochemical ablation in a porcine model. *Int. J. Hyperthermia*, vol. 28, no. 2, pp. 105–112.
- Croce, C.M. (2008) Oncogenes and cancer. *New England Journal of Medicine*, 358 (5), 502-511.
- Çömlekçi, S., Tuğlu, M.İ., Kaya, A. (2017). In vitro In Vivo Hayvan Dokusu Üzerinde Yeni Koaksiyel Anten Ile Mikrodalga Ablasyonu Sistem Tasarımı. Tubitak, 3001, Proje NO: 115E794.
- Denis de Senneville, B., Quesson, B., and Moonen, C. T. (2005). Magnetic resonance temperature imaging. *Intern J Hypertherm*, 21, 515-31.
- Deshan Y., Converse M.C., Mahvi D.M., Webster J.G., 2007. Measurement and analysis of tissue temperature during microwave liver ablation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54, 150-154.
- Di Costanzo, G. G. et al. (2014). Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: State of the art and future perspectives. *World J. Hepatol.*, vol. 6, no. 10, pp. 704–715.
- Diederich, C. J. et al. (1999). Ultrasound applicators for interstitial thermal coagulation. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 46, no. 5, pp. 1218–1228.
- DuPre, S.A., Redelman, D., Hunter, K.W. (2007). Jr. The mouse mammary carcinoma 4T1: characterization of the cellular landscape of primary tumours and metastatic tumour foci. *Int J Exp Pathol.* ,88,351–60. 8.
- Durick, N.A., Laeseke, P.F., Broderick, L.S., Lee, Jr F.T., Sampson, L.A., Frey, T.M., Warner, T.F., Fine, J.P., Van DerWeide, D.W., Brace, C.L. 2008. Microwave ablation with triaxial antennas tuned for lung: Results in an *in vivo* porcine model, *Radiology*, 247, 80–87.
- Eckhardt, B.L., Parker, B.S., van Laar, R.K., Restall, C.M., Natoli, A.L., Tavarria, M.D., Stanley, K.L., Sloan, E.K., Moseley, J.M., Anderson, R.L. (2005). Genomic analysis of a spontaneous model of breast cancer metastasis to bone reveals a role for the extracellular matrix. *Mol Cancer Res.*, 3,1–13
- Ellis, L. M., Curley, S. A. and Tanabe, K. K. (2010). *Radiofrequency Ablation for Cancer: Current Indications, Techniques and Outcomes*, Springer.

- Erin, N., Kale, S., Tanrıöver, G., Köksoy, S., Duymuş, O., Korcum, A.F. (2013). Differential characteristics of heart, liver, and brain metastatic subsets of murine breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.*, 139(3), 677-89.
- Erin, N., Kale, S., Tanrıöver, G., Köksoy, S., Duymuş, O., Korcum, A.F. (2013). Differential characteristics of heart, liver, and brain metastatic subsets of murine breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.*, 139(3), 677-89. Doi,10.1007/s10549-013-2584-0.
- Falco,M.(2017).<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-que-es-que-es-cancer-de-seno>.
- Farhat, G.N., Cummings, S.R., Chlebowski, R.T., Parimi, N., Cauley, J.A., Rohan, T.E., Huang, A.J., Vitolins, M., Hubbell, F.A., Manson, J.A., Cochrane, B.B., Dorothy S. Lane, D.S., Lee, J.S. (2011). Sex Hormone Levels and Risks of Estrogen Receptor–Negative and Estrogen Receptor–Positive Breast Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 103, Issue 7, Pages 562–570.
- Fukunaga, K., Watanabe, S., Yamanaka, Y. (2004). Optimisation of tissue-equivalent liquids for SAR measurements. *Progress in Electromagnetic Research Symposium*, Italy.
- G. Shafirstein et al.(2009). Conductive interstitial thermal therapy (CITT) inhibits recurrence and metastasis in rabbit VX2 carcinoma model, *Int. J. Hyperthermia*, vol. 25, no. 6, pp. 446–454.
- Gabriel, C., Gabriel, S., Corthout, E.(1996). The dielectric properties of biological tissues: I.Literature Survey , *Physics in Medicine and Biology*, 2231-2249.
- Gabriel, S., Lau, R. W., and Gabriel, C. (1996). The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 11, pp. 2251–2269.
- Garrean S., Hering J., Saied A. 2009. Ultrasound monitoring of a novel microwave ablation (MDA) device in porc in e liver: lessons lear ned and phenomena observed on ablative effects near major intrahepati c vessels, *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13 (2),334–340.
- Gas, P. And Szymanik, B. (2018). Shape optimization of the multi-slot coaxial antenna for local hepatic heating during microwave ablation. 2018 International Interdisciplinary PhD Workshop (IIPhDW), Swinoujście, pp. 319-322.
- Gervais D.A., McGovern F.J., Arellano R.S., McDougal W.S., Mueller P.R. 2005. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors, *AJR Am J Roentgenol*,185, 64–71.
- Goldberg, S. N. (2001). Radiofrequency tumor ablation: Principles and techniques. *Eur. J. Ultrasound*, vol. 13, no. 2, pp. 129–147.

- Gonzalez, R. R., Watters, A., Xu, Y., Singh, U. P., Mann, D. R., Rueda, B. R., & Penichet, M. L. Leptin-signaling inhibition results in efficient anti-tumor activity in estrogen receptor positive or negative breast cancer. *Breast Cancer Research* 2009, 11(3), R36.
- Habash, R. W., Bansal, R., Krewski, D. and Alhafid, H. T.(2007). Thermal therapy, Part III: ablation techniques, *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, vol. 35, no. 1-2, pp. 37-121.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2000) The hallmarks of cancer. *cell*, 100 (1), 57-70.
- Hancock, C. P., Dharmasiri, N., White, M., and Goodman, A. M. (2013). The design and development of an integrated multi-functional microwave antenna structure for biological applications. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, vol. 61, no. 5, pp. 2230-2241.
- Harvey, J.A., Bovbjerg, V.E. (2003). Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology*, 230(1), 29-41.
- He X., McGee S., Coad J.E., Schmidlin F., Iaizzo P.A., Swanlund D.J., Kluge S, Rudie E., Bischof J.C. (2004). Investigation of the thermal and tissue injury behaviour in microwave thermal therapy using a porcine kidney model, *Int. J. Hyperthermia*, 20, 567–593.
- He, Y.J., Zhou, J., Zhao, T.F., Hu, L.S., Gan, J.Y., Deng, L., Li, Y. (2013). Eps8 vaccine exerts prophylactic antitumor effects in a murine model: a novel vaccine for breast carcinoma. *Mol Med Rep.*, 8(2), 662-8.
- Herbst, R. S., Heymach, J. V. and Lippman, S. M. (2008). Molecular origins of cancer lung cancer, *N Eng/ J Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1367-80.
- Hodgson, D. A., Feldberg, L. B., Sharp, N., Cronin, N., Evans, M., and Hirschowitz, L. (1999). Microwave endometrial ablation: Development, clinical trials and outcomes at three years. *Br. J. Obset Gynaec*, vol. 106, pp. 684-694.
- Huang, C.F., Lin, X.Z., and Wei-Hung Lo, W.H. (2010). Design and Construction of a Hyperthermia System with Improved Interaction of Magnetic Induction-Heating. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Buenos Aires, Argentina.
- Ibitoye, A.Z., Orotoye, T., Nwoye, E.O., Aweda, M.A. (2018). Analysis of efficiency of different antennas for microwave ablation using simulation and experimental methods. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, Volume 5, Issue 1, Pages 24-30.
- Jesus M.F.,Rubio C. (2011). Coaxial Slot Antenna Design for Microwave Hyperthermia using Finite-Difference Time-Domain and Finite Element Method. *The Open Nanomedicine Journal*, 3, 2-9.
- Johnson, J. E., Neuman, D. G., Maccarini, P. F., Juang, T., Stauffer, P. R., and Turner, P. (2006). Evaluation of a dual-arm Archimedean spiral array for microwave hyperthermia. *Int. J. Hyperth.*, vol. 22, pp. 475–490.

- Johnson, R. C. and Jasik, H. (1984). *Antenna Engineering Handbook*, 2nd. Ed., McGraw-Hill.
- Juang, T., Neuman, D., Schlorff, J., and Stauffer, P. R. (2004). Construction of a conformal water bolus vest applicator for hyperthermia treatment of superficial skin cancer. In *Proc. 26th Annu. IEEE Int. Conf. Eng. Medicine Biology Soc.*, vol. 2, pp. 3467–3470.
- Kaur S. and Maini, S. (2014). Microwave ablation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma using double slot interstitial antenna. *International journal of research computer applications and robotics*, vol. 2, no. 1, pp. 56-61.
- Keangin P., Rattanadecho P., Wessapan T. 2011. An analysis of heat transfer in liver tissue during microwave ablation using single and double slot antenna, *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 38,757–766.
- Kemmerer, J.P., Ghoshal, G., Oelze, M.L., Rubert, N., Samimi, K. (2014). Quantitative Imaging of Temperature Elevations in Tissues Due to Thermal Therapies. *2014 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2153 – 2156.
- Kennedy, J. E. (2005). High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours.
- Kim, J. and Rahmat Samii, Y. (2004). Implanted antennas inside a human body: Simulations, designs, and Characterizations. *IEEE Trans. on Microwave Theory and Techniques*, 52, 1934-1943.
- Kitchin, D. et al.(2014). Microwave ablation of malignant hepatic tumours: Intraperitoneal fluid instillation prevents collateral damage and allows more aggressive case selection. *Int. J. Hyperthermia*, vol. 30, no. 5, pp. 299–305.
- Kok, H., De Greef, P.M., Correia, D., Zum Vörde Sive Vörding, P. J., Van Stam, G., Gelvich, E. A., Bel, A., and Crezee, J. (2009). FDTD simulations to assess the performance of CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia. *Int J. Hyperther.*, vol. 25, no. 6, pp. 462–476.
- Koo, C., Park, S., Hong, T., SeonPark, H. (2014). An estimation model for the heating and cooling demand of a residential building with a different envelope design using the finite element method. *Applied Energy*, Volume 115, Pages 205-215.
- Kumar S.A., Shanmuganatham, T. (2014). Design and analysis of implantable CPW fed bowtie antenna for ISM band applications. *Int. J. lectron. Commun.* 68, 158–165.
- Kumar, C.S. (2007). *Nanomaterials for cancer diagnosis* (c. 3), Wiley-VCH Weinheim.
- Kumar, S.A. and Shanmuganatham, T. (2012). *Implanted CPW fed Monopole Antenna for Biomedical Applications*, AIAA-2012, Springer Book Series, vol-178, pp. 97-105.

- Larose, R., Ghannouchi, F. M., and Bosisio, R. G. (1990). A new multi-harmonic load-pull method for non-linear device characterization and modeling. In IEEE MTT-S International Microwave Symp. Dig., Dallas., TX, pp. 443-446.
- Li, L., Wang, W., Pan, H., Ma, G., Shi, X., Xie, H., Liu, X., Ding, Q., Zhou, W., Wang, S. (2017) .Microwave ablation combined with OK-432 induces Th1-type response and specific antitumor immunity in a murine model of breast cancer. *J Transl Med.*, 15(1):23.
- Lin, Y. et al. (2014). Percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma is safe in patients with a solitary kidney. *Urology*, vol. 83, no. 2, pp. 357–363.
- Liu, W.C., Chen, W.H. and Wu, C.M. (2008). Implantable broadband circular stacked PIFA antenna for biotelemetry communication. *J. of Electromagn. Waves Appl.*, vol. 22, pp. 1791–1800.
- Liu, W.C., Chen, W.H. and Wu, C.M. (2009). Bandwidth enhancement and size reduction of an implantable PIFA antenna for biotelemetry devices. *Microw. Opt. Technol. Lett.*, vol. 51, pp. 755–757.
- Liu, Z., Ahmed, M., Weinstein, Y., Yi, M., Mahajan, R. L. and Goldberg, S. N. (2006). Characterization of the RF ablation-induced 'oven effect': the importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating, "International journal of hyperthermia, vol. 22, no. 4, pp. 327-342.
- Lu M. D., Chen J. W., Xie X. Y., Liu L., Huang X. Q., Liang L. J., Huang J. F. 2001. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy, *Radiology*, 221, 167–17.
- Lubner, M. G. et al. (2010). Microwave tumor ablation: Mechanism of action, clinical results, and devices. *J. Vasc. Intervent. Radiol.*, vol. 21, no. 8, pp. S192–S203.
- Luyen, H., Gao, F., Hagness, S. C. and Behdad, N. (2014). High frequency microwave ablation for targeted minimally invasive cancer treatment. In *Antennas and Propagation (EuCAP), 2014 8th European Conference*, The Hague.
- Luyen, H., Gao, F., Hagness, S. C. and Behdad, N. (2014). Microwave ablation at 10.0 GHz achieves comparable ablation zones to 1.9 GHz in ex vivo bovine liver. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions*, vol. 61, no. 6, pp. 1702-1710.
- Luyen, H., Gao, F., Hagness, S.C. and Behdad, N. (2004). Microwave Ablation at 10.0 GHz Achieves Comparable Ablation Zones to 1.9 GHz in Ex Vivo Bovine Liver. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 6, pp. 1702-1710.
- Luyen, H., Hagness, S. C. and Behdad, N. (2013). Tissue ablation at 10 GHz vs. 1.9 GHz: Ex vivo experiments demonstrate comparable ablation zones. In *Antennas and Propagation Society International Symposium (APSURSI), 2013 IEEE*, Orlando, FL.
- Maini, S., Marwaha, A. (2011). Microwave Interstitial Thermal ablation of Hepatic Tumors by Extended Tip Sliding Choke Antenna. *2011 Fourth International Conference on Emerging Trends in Engineering & Technology*, 102-106.

- Malmlöf, P. (2002). Amplifiers. In *RF-Measurement Technology*, 3rd ed. Gävle, SWE, Ericsson AB, pp. 40-43.
- Manzanarez, A., Verai, A., Leijai, L. (2017). Optimization of the Design of the Microcoaxial Antenna in Multilayer Breast Phantom for the Breast Cancer Treatment. Department of Electrical Engineering Bioelectronics CINVESTAV - IPN. 14th International Conference on Electrical Engineering Computing Science and Automatic Control (CCE).
- Manzanarez, A., Verai, A., Leijai, L., Gutierrez, M.I. (2018). Design and construction of applicator antennas for the breast cancer treatment. *IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC)*.
- McWilliams, B.T., Schnell, E.E., Curto, S., Fahrbach, T.M., Prakash, P. (2015). A Directional Interstitial Antenna for Microwave Tissue Ablation: Theoretical and Experimental Investigation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 62(9), 2144-50.
- Mehta R.R., Graves JM, Hart G.D., Shilkaitis A., Das Gupta T.K. (1993). Growth and metastasis of human breast carcinomas with Matrigel in athymic mice. *Breast Cancer Res 1993 Treat* 25, 65–71.
- Mohammadi, Z., Sharif Zak, M., Seidi, K., Barati, M., Akbarzadeh, A., Zarghami, N. (2017). The Effect of Chrysin Loaded PLGA-PEG on Metalloproteinase Gene Expression in Mouse 4T1 Tumor Model. *Drug Res (Stuttg.)*, 67(4), 211-216. Doi, 10.1055/s-0042-122136.
- Mohtashami, Y., Luyen, H., Sawicki, J. F., J. D., Shea, J. D., Behdad, N. and Hagness, S.C. (2018). Tools for Attacking Tumors: Performance Comparison of Triaxial, Choke Dipole, and Balun-Free Base-Fed Monopole Antennas for Microwave Ablation. In *IEEE Antennas and Propagation Magazine*, vol. 60, no. 6, pp. 52-57.
- Money, E.R. (2015). *Estadística y Epidemiología del Cáncer de mama en México, Servicios Médicos Mastológicos*.
- Montecchia, F. (1992). Microstrip-antenna design for hyperthermia treatment of superficial tumors,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, no. 6, pp. 580–588.
- Muheremu, A. and Niu. (2014). Microwave Ablation for Bone Tumors, *Orthopedic Muscul Syst*, vol. 3, no. 169, pp. 2161-0533.
- Murat, C., Kaya, A., Kaya, I., Kaya, E. and Palandöken, M. (2018). Microwave Probe Design for ISM Band Microwave Ablation Systems. 2018 Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), Magusa, pp. 1-4. doi, 10.1109/TIPTEKNO.2018.8596904
- ner, İ., Koçak, H.D. (2013). Poli(Laktik Asit)’ın Kullanım Alanları Ve Nano Lif Üretimdeki Uygulamaları. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, Yıl, 11, Sayı, 22 Güz, s. 79-88.
- Nguyen, P. T., Abbosh, A. M., and Crozier S. (2017). 3-D focused microwave hyperthermia for breast cancer treatment with experimental validation. *IEEE Trans. Antennas Propag.*, vol. 65, no. 7, pp. 3489-3500.

- Olkhanud, P. B., Baatar, D., Bodogai, M., Hakim, F., Gress, R., Anderson, R.L., Deng, J., Xu, M., Briest, S. and Biragyn, A. (2009). Breast Cancer Lung Metastasis Requires Expression of Chemokine Receptor CCR4 and Regulatory T Cells. *Cancer Res* 2009, 69, (14).
- Özen, Ş., Helhel, S., Çerezci, O. (2008). Heat analysis of biological tissue exposed to microwave by using thermal wave model of bio-heat transfer (TWMBT). *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 34, 1, 45-49.
- Özen, Ş., Helhel, S., Bilgin, S. (2011). Temperature and burn injury prediction of human skin exposed to microwaves: a model analysis. *Radiation and environmental biophysics*, 50, 3, 483-489.
- Palacious R.O., Garcia-Jimeno S., Cepeda M.F.J., Vera A., Leija L. 2011. Microwave ablation for breast cancer using a microcoaxial antenna: Thermal Comparison between swine breast tissue and breast phantom., *IEEE*, 112-115.
- Park, S.K., Kang, C.J., Im, S.P., and Park, C.B. (2003). Experimental study of coaxial cable antenna with a ring slot for radiofrequency thermal ablation. *TENCON 2003, Conference on Convergent Technologies for the Asia-Pacific Region*.
- Phasukkit, P., Tungjitrusoimun, S., and Sangworasil, M. (2009). Finite element analysis and *in vitro* experiments of placement configurations using triple antennas in microwave hepatic ablation, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 56, pp.2564-2572.
- Pop, Mihaela, Davidson, Sean RH, Gertner, Mark, Jewett, Michael AS, Sherar, Michael D and Kolios, Michael C. (2010). A theoretical model for RF ablation of kidney tissue and its xperimental validation. In *Biomedical Simulation*, vol. 5958, F. Bello and Stéphane Cotin , Eds., SpringerBerlin Heidelberg, pp. 119-129.
- Pozar, D. M. (2005). Noise and Active RF components. in *Microwave Engineering*, 3rd ed. Hamilton, USA, Wiley, ch.10, sec. 1, pp. 486-500.
- Prasantamrongsiri, S., Phasukkit, P., Pintavirooj, C., Tungjitkusolmun, S. and Sanpanich, A. (2012). 3D finite element analysis for varicose vein therapy by using microwave ablation. In *Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON)*, Ubon Ratchathani.
- Przybyla, B.D., Shafirstein, G., Vishal, S.J., Dennis, R.A., Griffin, R.J. (2014). Molecular changes in bone marrow, tumor and serum after conductive ablation of murine 4T1 breast carcinoma. *Int J Oncol.*, 44(2), 600-8.
- Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Mouse 4T1 breast tumor model. *Curr Protoc Immunol*. 2001, (20), Unit 20.2.
- Pulaski, B.A., Ostrand-Rosenberg, S. (2001). Mouse 4T1 breast tumor model. *Curr Protoc Immunol.*, Chapter 20, Unit 20.2. doi, 10.1002/0471142735.im2002s39.
- Pusceddu, C. et al. (2013). Treatment of bone metastases with microwave thermal ablation. *J. Vasc. Intervent. Radiol.*, vol. 24, no. 2, pp. 229–233.

- Quesson, B., Laurent, C., Maclair, G., Denis de Senneville, B., Mougnot, C., Ries, M., Carteret, T., Rullier, A., and Moonen, C. T. W. (2011). Real-time volumetric MRI thermometry of focused ultrasound ablation *in vivo*: a feasibility study in pig liver and kidney. *NMR in biomedicine*, 24, 145-153.
- R. D. Tucker et al. (2002). Interstitial thermal therapy in patients with localized prostate cancer: Histologic analysis, *Urology*, vol. 60, no. 1, pp. 166–169.
- Rappaport, C. (2004). Cardiac tissue ablation with catheter-based microwave heating. *Int. J. Hyperthermia*, vol. 20, no. 7, pp. 769–780.
- Rashid OM, Nagahashi M, Ramachandran S, Dumur C, Schaum J, Yamada A, Terracina KP, Milstien S, Spiegel S, Takabe K.(2014). An improved syngeneic orthotopic murine model of human breast cancer progression. *Breast Cancer Res Treat.*, 147(3), 501-12.
- Riadh, W., Habash, Y. (2008). Bioeffects and therapeutic applications of electromagnetic energy. Taylor & Francis Group: USA.
- Ries, M., de Senneville, B. D., Regard, Y., and Moonen, C. (2012). Combined magnetic resonance imaging and ultrasound echography guidance for motion compensated HIFU interventions," *AIP Conference Proceedings*, 1503, 202-206.
- Ries, M., De Senneville, B. D., Roujol, S., Hey, S., Maclair, G., Kohler, M. O., Quesson, B., and Moonen, C. T. W. (2010). Three Dimensional Motion Compensation for Real-Time MRI Guided Focused Ultrasound Treatment of Abdominal Organs. *AIP Conference Proceedings*, 1215, 239-242.
- Ringer, D.P., Schniper, L. (2000) Principles of cancer biology. RC Bast, DW Kufe, RE Pollock, RR Weischselbaum, JF Holland & E. Frei, *Cancer medicine*. BC Decker Inc., Hamilton, Ontario.[Links], 25-30.
- Rubinsky, B.(2000). Cryosurgery, *Annual review of biomedical engineering*, vol. 2, no. 1, pp. 157-187.
- Saccomandi, P., Schena, E., Massaroni, C., Fong, Y., Grasso, R.F., F., Giurazza, B., Zobel, B., Buy, X., Palussiere, J., Cazzato, R.L. (2015). Temperature monitoring during microwave ablation in ex vivo porcine livers , *EJSO*, vol. 41, pp. 1699-170.
- Santis V.D., Feliziani M., Maradei F. 2011. Numerical Simulation of Blood Vascularization Influence in Microwave Ablation, *IEEE*, 357-360.
- Seki T., Wakabayashi M., Nakagawa T., Itho T., Shiro T., Kunieda K., Sato M., Uchiyama S., Inoue K. 1994. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 74, 817–825.
- Serda, R.E., Meraz, I.M., Hearnden, C.H., Liu, X., Yang, M., Williams, L., Savage, D.J., Gu, J., Rhudy, J.R., Yokoi, K., Lavelle, E.C. (2014). Multivalent presentation of MPL by porous silicon microparticles favors T helper 1 polarization enhancing the anti-tumor efficacy of doxorubicin nanoliposomes. *PLoS One.*, 9(4), e94703.

- Sherar, M. D., Clark, H., Cooper, B., Kumaradas, J., and Liu, F. F. (1994). A variable microwave array attenuator for use with single-element waveguide applicators. *Int. J. Hyperther.*, vol. 10, no. 5, pp. 723–731.
- Shetty S., Ishii K., Krum D.P., Hare J., Mughal K., Akhtar M., Jazeyeri M.R. (1996). Microwave applicator design for cardiac tissue ablations. *J. Microw. Power Electromagn. Energy*, 31, 59-66.
- Simmons R.M. (2003). Ablative techniques in the treatment of benign and malignant breast disease. *J. Amer. Coll. Surg.*, 197, 334–338.
- Simon, C. J., Dupuy, D. E., and Mayo-Smith, W. W. (2005). Microwave ablation: Principle and applications. *RadioGraphics*, vol. 25, pp. S69- S83.
- Simpson, G. R. and Vassar, M. (1996). Importance of 2nd Harmonic Tuning for Power Amplifier Design. In 48th ARFTG Conf. Dig., Clearwater., FL., USA, pp. 1-6.
- Staebell, K.F. and Misra, D. (1990). An experimental technique for in vivo permittivity measurement of materials at microwave frequencies. *IEEE transactions on microwave theory and techniques*, 38(3), p. 337-339.
- Stang, J., Haynes, M., Carson, P., Moghaddom, M. (2012). A preclinical system prototype for focused microwave thermal therapy of the breast. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, no. 9, pp. 1497-1505.
- Stauffer, P. R., Cetas, T. C., and Jones, R. C. (1984). Magnetic induction heating of ferromagnetic implants for inducing localized hyperthermia in deep-seated tumors. *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, Vol. BME-31, Issue 2, pp. 235 – 251.
- Suseela, S., Wahid, P. and Mohanan, P. (2013). A catheter antenna for cardiac ablation. In *antennas and Propagation Society International Symposium (APSURSI)*, 2013 IEEE, Orlando, FL.
- Susini, T., Nori, J., Olivieri, S., Livi, L., Bianchi, S., Mangialavori, G., Branconi, F., Scarselli, G. (2007). Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecologic Oncology*, vol. 104, no. 2, pp. 304– 310.
- Taj-Eldin, Mohammed and Prakash, P. (2014). Microwave ablation at 915 MHz vs. 2.45 GHz: single and multiple-antenna considerations. In *Antennas and Propagation Society International Symposium (APSURSI)*, 2014 IEEE, Memphis, TN.
- Tak, J., Choi, J. (2015). An all-textile Louis Vuitton logo antenna. *IEEE Antennas Wirel. Propag. Lett.* 14.
- Takahashi H, Nakajima S, Asano R, Nakae Y, Sakata I, Iizuka H. (2012). Photodynamic therapy using a novel photosensitizer, TONS501, is similarly effective to ALA and EC036 photodynamic therapy on DMBA-and TPA-induced mouse skin papilloma. *J Dermatol Sci.* 66(3), 221-4. Doi, 10.1016/j.jdermsci.

- Tal, N. and Leviatan, Y. "A minimally invasive microwave ablation antenna (2017). 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems (COMCAS), Tel-Aviv, pp. 1-3. doi, 10.1109/COMCAS.2017.8244738
- Tara L., Huston, M.D., Rache, M. and Simmons, M.D. (2005). Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *The American Journal of Surgery*, Volume 189, Issue 6, Pages 694-701.
- Tarkowski, R. and Rzaca, M. (2014). Cryosurgery in the treatment of women with breast cancer—A review. *Gland Surg.*, vol. 3, no. 2, pp. 88–93.
- Tavera-Mendoza, L.E., Brown, M. A. (2017). Less invasive method for orthotopic injection of breast cancer cells into the mouse mammary gland. *Laboratory animals.*, 51(1), 85-88.
- Tofani, S., et al. (2002). Increased mouse survival, tumor growth inhibition and decreased immunoreactive p53 after exposure to magnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 23(3), p. 230-238.
- Van der Zee, J. (2002). Heating the patient: A promising approach?. *Annal. Oncol.*, vol. 13, no. 8, pp. 1173–1184.
- Vojackova, L., Merunka, I., Fiser, O. and Vrba, J. (2014). Interstitial applicators for breast cancer treatment by microwave thermoablation. In *Radioelektronika (RADIOELEKTRONIKA)*, 2014 24th International Conference, Bratislava.
- Von Dincklage, J. J., Ball, D. and Silvestri, G. A. (2013). A review of clinical practice guidelines for lung cancer. *J Thorac Dis.*, vol. 5, no. S5, pp. S607-22.
- Vrba, J. Jr and Vrba, D. (2014). Microwave Technology Based Medical Imaging and Diagnostics. Session 3P14 Application/Effects of EM Field/Radiation in Medicine/Bio and in Ecological Industrial Technologies, p. 1619.
- Wang, X., Witte R. S. and Xin, H. (2015). Thermoacoustic applications in breast cancer imaging, non-contact explosive detection and communications. 2015 Asia-Pacific Microwave Conference, Nanjing, China, Dec. 6–9.
- Wang, D., Xu, Z., Yu, H., Chen, X., Feng, B., Cui, Z., Lin, B., Yin, Q., Zhang, Z., Chen, C., Wang, J., Zhang, W., Li, Y. (2014). Treatment of metastatic breast cancer by combination of chemotherapy and photothermal ablation using doxorubicin-loaded DNA wrapped gold nanorods. *Biomaterials*. 35(29), 8374-84.
- Wang, G. and Gong, Y. (2009). Metamaterial lens applicator for microwave hyperthermia of breast cancer. *Int. J. Hyperther.*, vol. 25, no. 6, pp. 434–445.
- Wang, P., Brace, C.L., Converse, M.C., Webster, J.G. (2009). Tumor Boundary Estimation Through Time-Domain Peaks Monitoring: Numerical Predictions and Experimental Results in Tissue-Mimicking Phantoms. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Volume: 56, Issue, 11, pages, 2634 -2641.

- Wang, X. and Xu, L. (2017). Monitoring microwave power deposition in breast cancer hyperthermia by compressive thermoacoustic imaging. 2017 Progress In Electromagnetics Research Symposium (PIERS), Singapore, Nov. 19–22.
- Wang, X. (2014). Thermoacoustic applications in breast cancer detection and communications. Ph.D. dissertation, Department of Electrical and Computer Engineering, The University of Arizona, Tucson, AZ, USA.
- Wasser E.J., Dupuy D.E. 2008., Microwave ablation in the treatment of primary lung tumors, *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 29, 384–394.
- Williams, M. R. et al. (2002). Application of microwave energy in cardiac tissue ablation: From *in vitro* analyses to clinical use, *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 74, no. 5, pp. 1500–1505.
- Wright A.S., Lee F.T., Mahvi D.M. (2003). Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. *Ann Surg Oncol.*, 10:275-283.
- Wright A.S., Mahvi D.M., Haemmerich D.G., Lee F.T.J (2003). Minimally invasive approaches in management of hepatic tumors. *Surg Technol Int*, 11, 144-153.
- Wust, P., Hildebrandt, B., Sreenivasa, G., Rau, B., Gellermann, J., Riess, H., Felix, R., and Schlag, P. M. (2002). Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.*, vol. 3, no. 8, pp. 487–497.
- Xia, W., Saito, K., Takahashi, M., and Ito, K. (2009). Performances of an implanted cavity slot antenna embedded in the human arm. *Antennas Propag.*, vol. 57, no. 4, pp. 894–899.
- Yang, D., 2005. Measurements, Antenna Design and Advanced computer Modeling for microwave tissue Ablation, Ph.D.Thesis, University Of Wisconsin-Madison.
- Yang, D., Bertram, J. M., Converse, M.C., O'Rourke, A. P., Webster, J. G., Hagness, S. C., Will, J. A., and Mahvi, D. M. (2006). A floating sleeve antenna yields localized hepatic microwave ablation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 53, pp. 533-537.
- Yao, Y., Shi, Q., Chen, B., Wang, Q., Li, X., Li, L., Huang, Y., Ji, J., Shen, P. (2016). Identification of Caspase-6 as a New Regulator of Alternatively Activated Macrophages. *J Biol Chem.*, 291(33), 17450-66.
- Yoon, J., Cho, J., Kim, N., Kim, D., Lee, E., Cheion, C., and Kwon, Y. (2011). High-frequency microwave ablation method for enhanced cancer treatment with minimized collateral damage. *Int. J. Cancer*, vol. 129, pp. 1970-1978.
- Zhang, Y., Zhang, G. L., Sun, X., Cao, K. X., Ma, C., Nan, N., ... & Wang, X. M. (2018). Establishment of a murine breast tumor model by subcutaneous or orthotopic implantation. *Oncology letters*, 15(5), 6233-6240.
- Zhi N.C. 2007. *Antennas for Portable Devices*, WILEY, 5, 173.

EKLER

Ek – 1 XBEE ile Kablosuz Olarak Sıcaklık Ölçüm Yazılımı

```
#include <SoftwareSerial.h>
SoftwareSerial xbee(2, 3); // RX, TX
float sicaklik;
float analoggerilim;
int sicaklikpin=1;
void setup() {
  Serial.begin(57600);
  Serial.println( "Arduino started sending bytes via XBee" );

  // set the data rate for the SoftwareSerial port
  xbee.begin( 19200 );
}

void Halka () {
  analoggerilim = analogRead(sicaklikpin);
  analoggerilim = (analoggerilim/1023)*5000;
  sicaklik = analoggerilim /10,0;

  Serial.print("Sicaklik Degeri: ");
  xbee.print("Sicaklik Degeri: ");
  Serial.print (sicaklik);
  xbee.print (sicaklik);
  Serial.println (" derece");
  xbee.println (" derece");
  delay (1000);
}
```

EK – 3 Kablosuz alıcı verici kodları

```
int RightLeftData=0;
int BackwardForwardData=0;
int mapdata1=0;
int mapdata2=0;
String inString = "";
String inString1 = "";
unsigned long SeriPortData;
int SendingSerial1DataLed=53;
int SendingSerialDataLed=49;
int ReceiveingSerialDataLed=47;
int ReceiveingSerial1DataLed=51;
```

```

void flashLed(int pin, int times, int wait) {
    for (int i = 0; i < times; i++) {
        digitalWrite(pin, HIGH);
        delay(wait);
        digitalWrite(pin, LOW);
        if (i + 1 < times) {
            delay(wait);
        }
    }
}

```

```

void Serial1Send(int Serial1data1,int Serial1data2,int Serial1data3){
    Serial1.print("X");
    Serial1.println(Serial1data1,DEC);
    Serial1.print("Y");
    Serial1.println(Serial1data2,DEC);
    Serial1.print("S");
    Serial1.println(Serial1data3,DEC);
    flashLed(SendingSerial1DataLed, 3, 25);
}

```

```

void SerialSend(){
    flashLed(SendingSerialDataLed, 3, 25);
}

```

```

void ReadingSensorValues(char SensorDecition, String inComingValue){
    if (SensorDecition=='A'){
        Serial.print('A');
        Serial.println(inComingValue.toFloat());
    }
    if (SensorDecition=='B'){
        Serial.print('B');
        Serial.println(inComingValue.toInt());
    }
    if (SensorDecition=='C'){
        Serial.print('C');
    }
}

```

```

        Serial.println(inComingValue.toInt());
    }
    if (SensorDecition=='D'){
        Serial.print('D');
        Serial.println(inComingValue.toInt());
    }
    if (SensorDecition=='E'){
        Serial.print('E');
        Serial.println(inComingValue.toInt());
    }
    flashLed(ReceiveingSerial1DataLed, 3, 25);}

void setup() {
    Serial.begin(9600);
    Serial1.begin(9600);
    pinMode(SendingSerial1DataLed,OUTPUT);
    pinMode(SendingSerialDataLed,OUTPUT);
    pinMode(ReceiveingSerialDataLed,OUTPUT);
    pinMode(ReceiveingSerial1DataLed,OUTPUT);
}

void Halka() {
    if (Serial.available(>0){
        while (Serial.available(>0){
            int serialdata=Serial.read();
            if (isPrintable(serialdata)) {
                inString += (char)serialdata;}}
            SeriPortData=inString.toInt();
            flashLed(ReceiveingSerialDataLed, 3, 25);
        }

    if (Serial1.available(>0){
        while(Serial1.available(>0){
            int serial1data = Serial1.read();

```



```

if (isAscii(serial1data)) {
  inString1 += (char)serial1data;
  if (serial1data == '\n'){
    char mostSignificantDigit = inString1.charAt(0);
    inString1.remove(0,1);
    ReadingSensorValues(mostSignificantDigit, inString1);
    inString1 = "";
    serial1data=0;
  }}

```

```

RightLeftData=analogRead(2);
BackwardForwardData=analogRead(3);

mapdata1=map(RightLeftData,0,1023,0,255);
mapdata2=map(BackwardForwardData,0,1023,0,255);

SerialSend();
Serial1Send(mapdata1,mapdata2,SeriPortData);
inString = "";
delay(1000);
}}

```

Ek – 2 WPA2127A, 2.1 – 2.7 GHz Low Noise Wide Band Power Amplifier Datasheet (MDA Setup Teçhizatı)



WPA2127A 2.1 – 2.7 GHz LOW NOISE WIDE BAND POWER AMPLIFIER

REV C
December 2013

Key Features



- 2.1 ~ 2.7 GHz
- 1.50 dB Noise Figure
- 48.0 dBm Output IP₃
- 40.0 dB Gain
- 39.0 dBm P_{1dB}
- 1.25:1 VSWR
- Single Power Supply
- >34 Years MTBF
- Unconditional Stable
- RoHS Compliant
- ∞:1 Maximum Load Mismatch

Product Description

WPA2127A integrates WanTcom proprietary low noise amplifier technology, high frequency micro electronic assembly techniques, and high reliability design to realize optimum low noise figure, wideband, high linearity, and unconditional stable performances together. With single DC operation, the amplifier has optimal input and output matching in the specified frequency range at 50-Ohm impedance system. The amplifier has standard SMA connectorized WP-9L gold plated housing.

The amplifier is designed to meet the rugged standard of MIL-STD-202.

Applications

- Mobile Infrastructures
- WiMax
- GPS
- CATV/DBS
- Defense
- Security System
- Measurement
- Fixed Wireless



Specifications

Additional heat sink required for continuous operation

Summary of the electrical specifications WPA2127A at room temperature

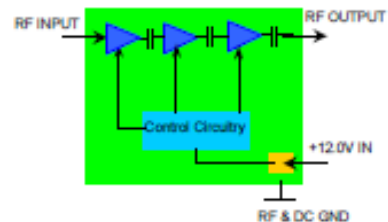
Index	Testing Item	Symbol	Test Constraints	Min	Nom	Max	Unit
1	Gain	S ₂₁	2.1 – 2.7 GHz	30	40	42	dB
2	Gain Variation	ΔG	2.1 – 2.7 GHz		±0.5	±1.5	dB
3	Input VSWR	SWR _{in}	2.1 – 2.7 GHz		1.25:1	1.5:1	Ratio
4	Output VSWR	SWR _{out}	2.1 – 2.7 GHz		1.25:1	1.5:1	Ratio
5	Reverse Isolation	S ₁₂	2.1 – 2.7 GHz	60	70		dB
6	Noise Figure	NF	2.1 – 2.7 GHz		1.5	1.8	dB
7	Output P _{1dB} compression	P _{1dB}	2.1 – 2.7 GHz	37	39		dBm
8	Output-Third-Order Interception Point	TOIP ₃	Two-Tone, P ₁ = 24 dBm each, 1 MHz separation	46	48		dBm
9	Maximum RF Input Power	P _{1dBmax}	2.1 – 2.7 GHz			13	dBm
10	Maximum Load Mismatch Handling	SWR _{max}	2.1 – 2.7 GHz			∞:1	Ratio
11	Current Consumption	I _{cc}	V _{cc} = +12 V		2.2		A
12	Power Supply Voltage	V _{cc}		+11.7	+12.0	+12.3	V
13	Operating Temperature	T _c		-40		+85	°C

Absolute Maximum Ratings

Symbol	Parameters	Units	Absolute Maximum
V _{cc}	DC Power Supply Voltage	V	0 = V _{cc} +13
I _{cc}	Drain Current	A	2.5
P _{tot}	Total Power Dissipation	W	25
P _{1dBmax}	RF Input Power	dBm	13
T _c	Channel Temperature	°C	175
T _{stg}	Storage Temperature	°C	-55 ~ 125
T _{max}	Maximum Operating Temperature	°C	-40 ~ +85
R _{θjc}	Thermal Resistance	°C/W	2.5
SWR _{max}	Maximum Load Mismatch	Ratio	∞:1

Operation of this device above any one of these parameters may cause permanent damage.

Functional Block Diagram



Ordering Information

Model Number	WPA2127A
--------------	----------

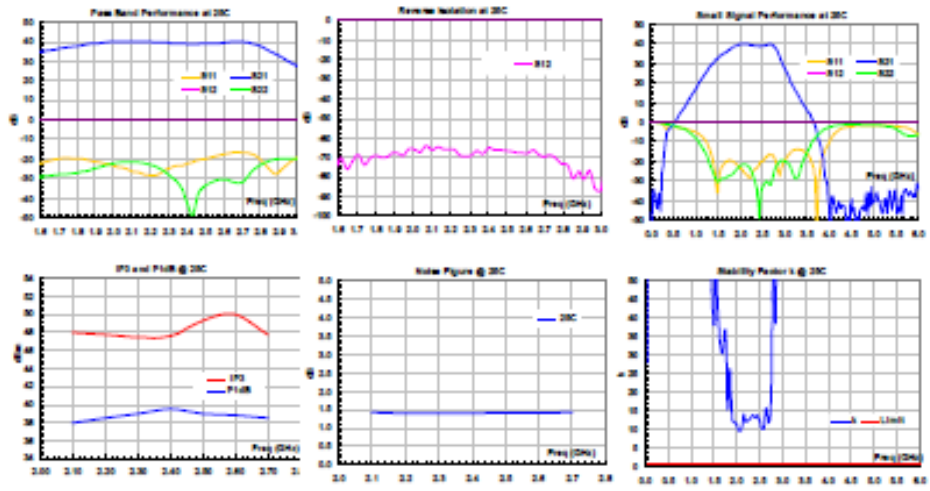
Specifications and information are subject to change without notice.

WanTcom, Inc • Phone 01 952 448 6008 • FAX: 01 952 448 7100 • e-mail: sales@wanTcominc.com • Web site: www.wanTcominc.com

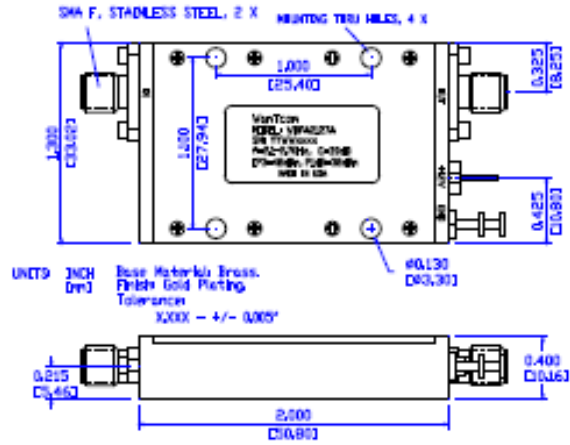
1/3



Typical Data



Outline, WP-9L Housing



Specifications and information are subject to change without notice.

Wentron, Inc • Phone 01 952 448 0000 • FAX: 01 952 448 7100 • e-mail: sales@wentroninc.com • Web site: www.wentroninc.com



Application Notes:

A. SMA Torque Wrench Selection

Always use a torque wrench with 5 ~ 6 inch-lb coupling torque setting for mating the SMA cables to the amplifier. Never use torque more than 8 inch-lb wrench for tightening the mating cable to the connector. Otherwise, the permanent damage will occur to the SMA connectors of the amplifier. 8710-1582 (5 inch-lb) is one of the good torque wrench choice from Agilent Technology.

B. DC Power Line Connection

Strip the insulation layer at the end of DC power supply wire. The stripped distance should be in the range of 0.100" to 0.200". The 22 ~ 24 American Wire Gauge wire is suitable. Wind the stripped terminal wire about 1 turn on the DC feed thru center pin. Solder the wounded wire and the center pin together. Clean the soldering area by Q-tip with alcohol to remove the flux and residue. Due to high current consumption, the DC voltage drop on the DC power wires may not be neglected. Insufficient DC power voltage will result lower performance on output power, IP₃, and other electrical performance.

Repeat the process to solder the DC return wire on the ground turret.

C. Mounting the Amplifier

Use three pieces of #4-40 with longer than 9/16" screws for mounting the amplifier on a metal-based chase. Flat and spring washers are needed to prevent the screw loosening during the shock and vibration. Always use the appropriate torque setting of the power screwdriver to mount them. The thermal compound is needed between the bottom of the PA and top surface of the heat sink for proper heat dissipation.

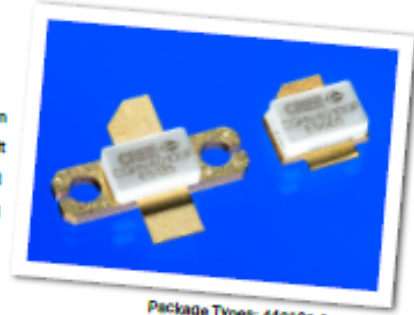
**Ek – 3 CREE CGHV40100 100 W, DC - 4.0 GHz, 50 V, GaN HEMT Datasheet
(MDA Setup Teçhizatları İçinde Bulunan 2.45 GHz, 100 W, Güç Yükseltci' nin
Güç Transistörü)**



CGHV40100

100 W, DC - 4.0 GHz, 50 V, GaN HEMT

Cree's CGHV40100 is an unmatched, gallium nitride (GaN) high electron mobility transistor (HEMT). The CGHV40100, operating from a 50 volt rail, offers a general purpose, broadband solution to a variety of RF and microwave applications. GaN HEMTs offer high efficiency, high gain and wide bandwidth capabilities making the CGHV40100 ideal for linear and compressed amplifier circuits. The transistor is available in a 2-lead flange and pill package.



Package Types: 440193 & 440206
PN: CGHV40100F & CGHV40100p

Typical Performance Over 500 MHz - 2.5 GHz ($T_c = 25^\circ\text{C}$), 50 V

Parameter	500 MHz	1.0 GHz	1.5 GHz	2.0 GHz	2.5 GHz	Units
Small Signal Gain	17.5	16.9	17.7	17.5	14.8	dB
Saturated Output Power	147	100	141	116	112	W
Drain Efficiency @ P_{sat}	60	56	50	54	54	%
Input Return Loss	6	5.1	10.5	5.5	8.0	dB

Note:
Measured CW in the CGHV40100F-AMP application circuit.

Features

- Up to 4 GHz Operation
- 100 W Typical Output Power
- 17.5 dB Small Signal Gain at 2.0 GHz
- Application Circuit for 0.5 - 2.5 GHz
- 55 % Efficiency at P_{sat}
- 50 V Operation



Large Signal Models Available for ADS and MWO

Subject to change without notice.
www.cree.com/rf



Absolute Maximum Ratings (not simultaneous) at 25°C Case Temperature

Parameter	Symbol	Rating	Units	Conditions
Drain-Source Voltage	V_{DS}	125	Volts	25°C
Gate-to-Source Voltage	V_{GS}	-10, +2	Volts	25°C
Storage Temperature	T_{STG}	-55, +150	°C	
Operating Junction Temperature	T_J	225	°C	
Maximum Forward Gate Current	I_{GSM}	20.0	mA	25°C
Maximum Drain Current ¹	I_{DSM}	0.7	A	25°C
Soldering Temperature ²	T_S	245	°C	
Screw Torque	τ	40	in-oz	
Thermal Resistance, Junction to Case ³	$R_{\theta JC}$	1.62	°C/W	85°C
Thermal Resistance, Junction to Case ⁴	$R_{\theta Jc}$	1.72	°C/W	85°C
Case Operating Temperature ⁵	T_C	-40, +150	°C	30 seconds

Notes:
¹ Current limit for long term, reliable operation
² Refer to the Application Note on soldering at www.cree.com/US/DocumentLibrary
³ Measured for the CGHV40100P at $P_{DM} = 10$ W
⁴ Measured for the CGHV40100P at $P_{DM} = 10$ W

⁵ See also, Power Derating Curve on Page 7

Electrical Characteristics ($T_C = 25^\circ\text{C}$)

Characteristic	Symbol	Min.	Typ.	Max.	Units	Conditions
DC Characteristics¹						
Gate Threshold Voltage	$V_{GS(th)}$	-3.0	-3.0	-2.3	V_{GS}	$V_{DS} = 10$ V, $I_D = 20.0$ mA
Gate Quiescent Voltage	$V_{GS(Q)}$	-	-2.7	-	V_{GS}	$V_{DS} = 50$ V, $I_{DQ} = 0.6$ A
Saturated Drain Current ²	$I_{DS(sat)}$	15.6	16.7	-	A	$V_{GS} = 6.0$ V, $V_{DS} = 2.0$ V
Drain-Source Breakdown Voltage	$V_{DS(BR)}$	150	-	-	V_{GS}	$V_{GS} = 0$ V, $I_D = 20.0$ mA
RF Characteristics³ ($T_C = 25^\circ\text{C}$, $F_c = 2.0$ GHz unless otherwise noted)						
Small Signal Gain	G_{SM}	-	17.5	-	dB	$V_{GS} = 50$ V, $I_{DQ} = 0.6$ A
Power Gain	G_P	-	11.0	-	dB	$V_{GS} = 50$ V, $I_{DQ} = 0.6$ A, $P_{out} = P_{sat}$
Power Output at Saturation ⁴	P_{sat}	-	116	-	W	$V_{GS} = 50$ V, $I_{DQ} = 0.6$ A
Drain Efficiency	η_c	-	54	-	%	$V_{GS} = 50$ V, $I_{DQ} = 0.6$ A, $P_{out} = P_{sat}$
Output Mismatch Stress	VSWR	-	-	10:1	V	No damage at all phase angles, $V_{GS} = 50$ V, $I_{DQ} = 0.6$ A, $P_{out} = 100$ W CW
Dynamic Characteristics⁵						
Input Capacitance	C_{in}	-	29.3	-	pF	$V_{GS} = 50$ V, $V_{DS} = 0$ V, $f = 1$ MHz
Output Capacitance	C_{out}	-	7.3	-	pF	$V_{GS} = 50$ V, $V_{DS} = 0$ V, $f = 1$ MHz
Feedback Capacitance	C_{fd}	-	0.61	-	pF	$V_{GS} = 50$ V, $V_{DS} = 0$ V, $f = 1$ MHz

Notes:
¹ Measured on wafer prior to packaging.
² Scaled from PCM data.
³ Measured in CGHV40100-AMP
⁴ P_{sat} is defined as I_{DSM}
⁵ Includes package

Figure 1. - Small Signal Gain and Return Losses versus Frequency measured in application circuit CGHV40100-AMP
 $V_{DS} = 50\text{ V}$, $I_{DQ} = 600\text{ mA}$, $T_{case} = 25^\circ\text{C}$

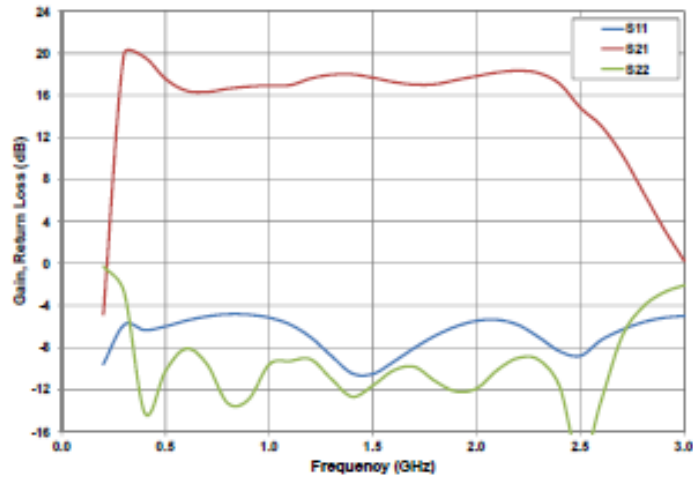
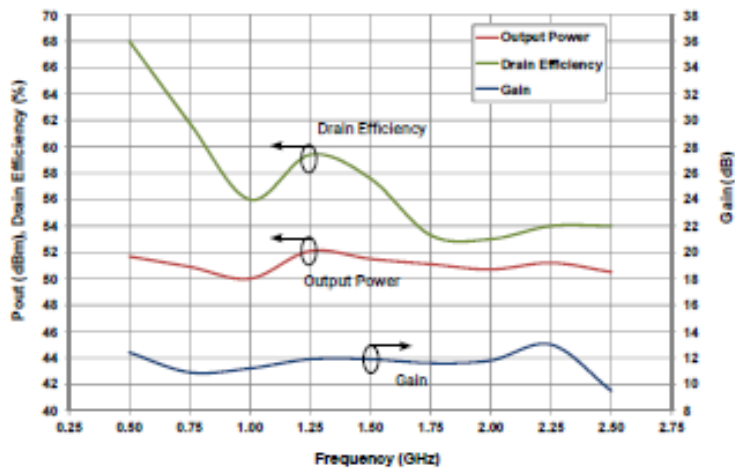


Figure 2. - Output Power and Drain Efficiency vs Frequency
 $V_{DS} = 50\text{ V}$, $I_{DQ} = 600\text{ mA}$



CGHV40100 Typical Performance

Figure 3. - Third Order Intermodulation Distortion vs Average Output Power measured in Broadband Amplifier Circuit CGHV40100-AMP
Spacing = 1 MHz, $V_{DS} = 50$ V, $I_{DQ} = 600$ mA, $T_{case} = 25^\circ\text{C}$

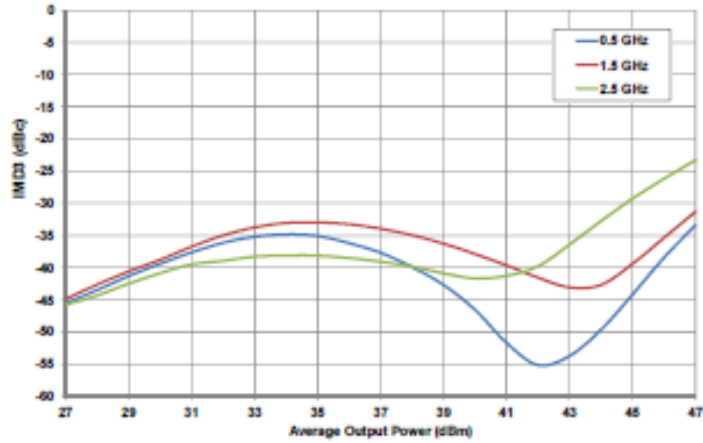


Figure 4. - Third Order Intermodulation Distortion vs Frequency measured in Broadband Amplifier Circuit CGHV40100-AMP
Spacing = 1 MHz, $V_{DS} = 50$ V, $I_{DQ} = 600$ mA, $T_{case} = 25^\circ\text{C}$

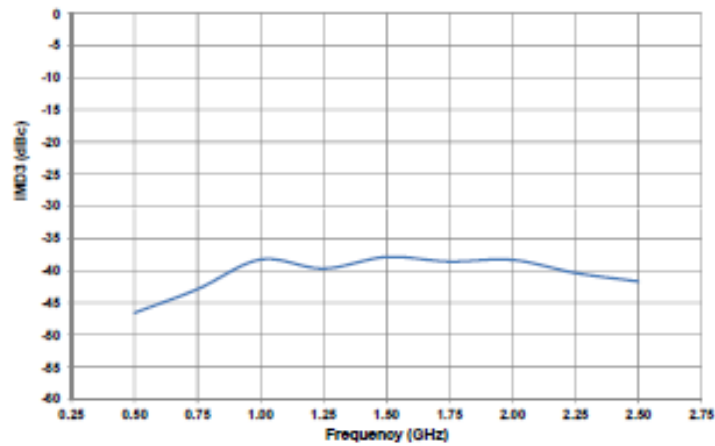
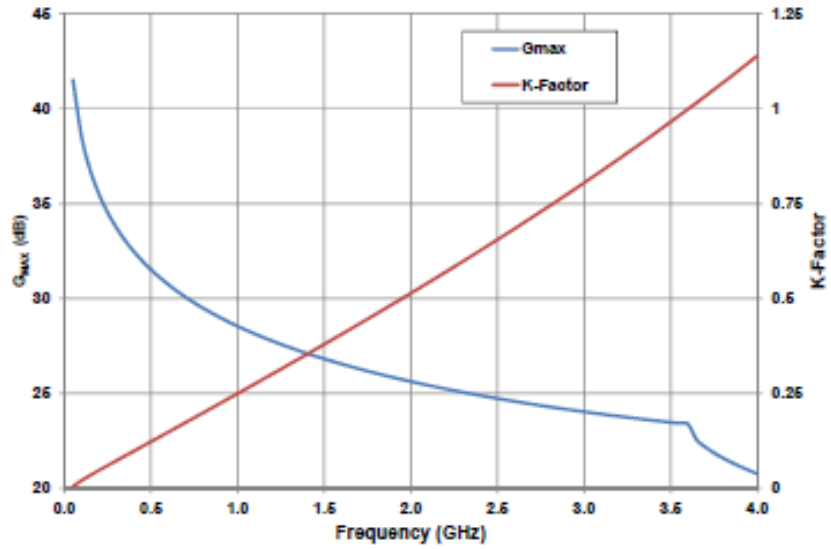
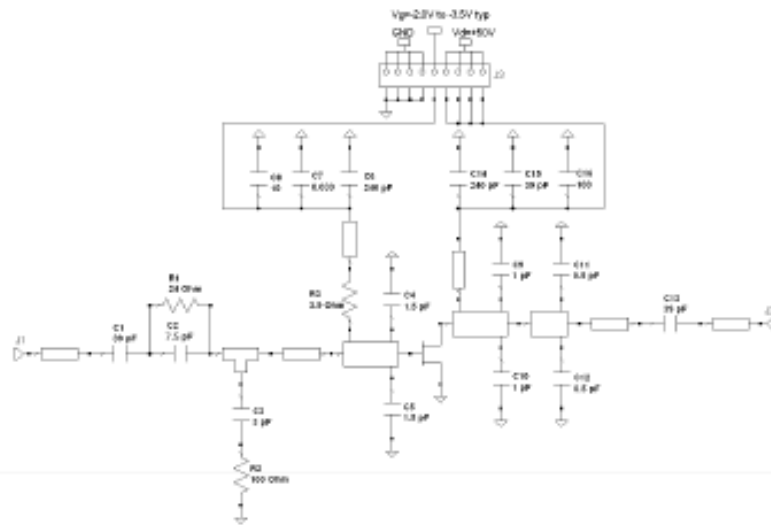


Figure 5. - G_{max} and K-Factor vs Frequency
 $V_{ce} = 50\text{ V}, I_{co} = 600\text{ mA}, T_{case} = 25^\circ\text{C}$

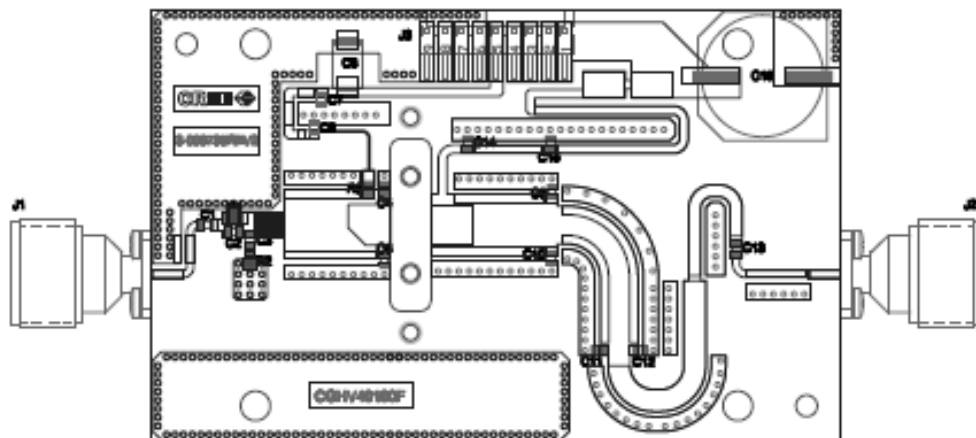




CGHV40100-AMP Application Circuit Schematic



CGHV40100-AMP Application Circuit





CGHV40100-AMP Application Circuit Bill of Materials

Designator	Description	Qty
C1, C13, C15	CAP, 39 pF, ± 0.1 pF, 250V, 0805, ATC600F	3
C2	CAP, 7.5 pF, ± 0.1 pF, 250 V, 0806, ATC600F	1
C3	CAP, 3 pF ± 0.1 pF, 250 V, 0805, ATC600F	1
C4, C5	CAP, 1.5 pF, ± 0.1 pF, 250 V, 0805, ATC600F	2
C7	CAP, 33000 pF, 0805 100V, X7R	1
C6, C14	CAP, 240 pF, ± 0.5 pF, 250 V, 0805, ATC600F	2
C8	CAP, 10 uF, 16V TANTALUM, 3312	1
C9, C10	CAP, 1 pF, ± 0.1 pF, 250 V, 0805, ATC600F	2
C11, C12	CAP, 0.5 pF, ± 0.1 pF, 250 V, 0805, ATC600F	2
C16	CAP, 100 uF, 20%, 160 V, ELEC	1
R1	RES, 24 OHMS, 1MS, NDC-1005CQ24R0G	1
R2	RES, 100 OHMS, 1MS, NDC-0805DW1000G	1
R3	RES, 3.9 OHMS, 0805	1
J1, J2	CONN, SMA, PANEL MOUNT JACK	2
J3	HEADER RT-PLZ, 1.0EN LK 9POS	1
	BASEPLATE, CGH100120	1
	PCB, R04300B, 2.5" X 4" X 0.020", CGHV40100F	1

CGHV40100-AMP Demonstration Amplifier Circuit

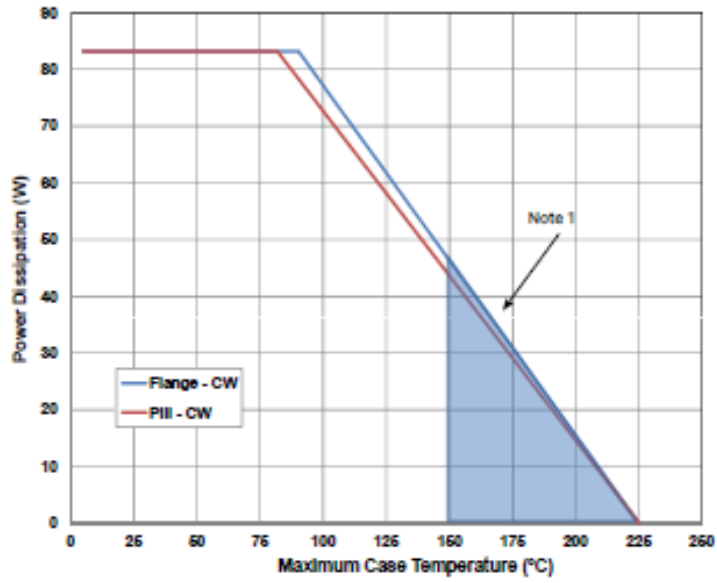


Copyright © 2014-2015 Cree, Inc. All rights reserved. The information in this document is subject to change without notice. Cree and the Cree logo are registered trademarks of Cree, Inc.

7 CGHV40100 Rev 3.0

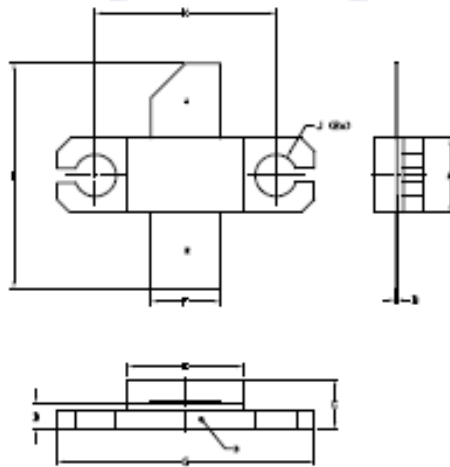
Cree, Inc.
4600 Silicon Drive
Durham, North Carolina, USA 27709
Web: +1 919.255.2300
Fax: +1 919.255.1266
Email: +1 919.866.2732
www.cree.com/cf

Figure 5. - Transient Power Dissipation De-Rating Curve



Note 1. Area exceeds Maximum Case Temperature (See Page 2).

Product Dimensions CGHV40100F (Package Type – 440193)

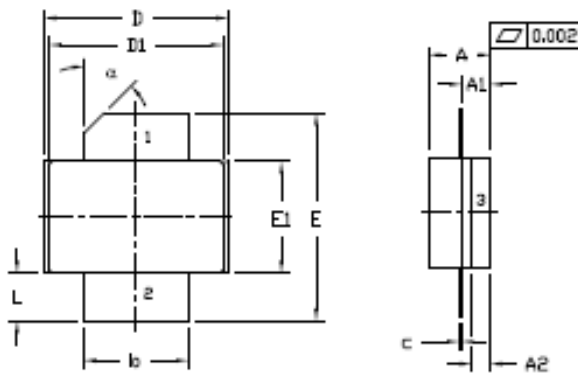


NOTES
 1. DIMENSIONS AND TOLERANCES PER ANSIC Y14.5M – 2018
 2. CONTROLLING DIMENSION: DECIMAL
 3. ADHESIVE FROM L28 MAY EXTEND A MAXIMUM OF 50% BEYOND EDGE OF L28
 4. L28 MAY BE REVALIGNED TO THE BODY OF PACKAGE BY A MAXIMUM OF 50% IN ANY DIRECTION

DIM	MIN	MAX	MIN	MAX	NOTES
A	0.125	0.145	3.18	3.68	
A1	0.087	0.087	1.45	1.70	
A2	0.035	0.045	0.89	1.14	
b	0.210	0.220	5.33	5.59	2x
c	0.004	0.008	0.10	0.15	2x
D	0.375	0.385	9.53	9.78	
D1	0.385	0.385	9.82	9.82	
E	0.400	0.480	10.16	11.93	
E1	0.225	0.225	5.72	5.67	
L	0.085	0.115	2.16	2.92	2x
O	45° REF		45° REF		

FIN 1: GATE
 FIN 2: DRAIN

Product Dimensions CGHV40100P (Package Type – 440206)



NOTES
 1. DIMENSIONS AND TOLERANCES PER ANSIC Y14.5M – 2018
 2. CONTROLLING DIMENSION: DECIMAL

3. ADHESIVE FROM L28 MAY EXTEND A MAXIMUM OF 50% BEYOND EDGE OF L28


4. L28 MAY BE REVALIGNED TO THE BODY OF PACKAGE BY A MAXIMUM OF 50% IN ANY DIRECTION

DIM	INCHES		MILLIMETERS		NOTES
	MIN	MAX	MIN	MAX	
A	0.125	0.145	3.18	3.68	
A1	0.087	0.087	1.45	1.70	
A2	0.035	0.045	0.89	1.14	
b	0.210	0.220	5.33	5.59	2x
c	0.004	0.008	0.10	0.15	2x
D	0.375	0.385	9.53	9.78	
D1	0.385	0.385	9.82	9.82	
E	0.400	0.480	10.16	11.93	
E1	0.225	0.225	5.72	5.67	
L	0.085	0.115	2.16	2.92	2x
O	45° REF		45° REF		

FIN 1: GATE
 FIN 2: DRAIN
 FIN 3: SOURCE



Product Ordering Information

Order Number	Description	Unit of Measure	Image
CGHV40100F	GaN HEMT	Each	
CGHV40100P	GaN HEMT	Each	
CGHV40100-TB	Test board without GaN HEMT	Each	
CGHV40100F-AMP	Test board with GaN HEMT (flanged) installed	Each	
CGHV40100P-AMP	Test board with GaN HEMT (pill) installed	Each	Photo TBD

Copyright © 2014-2015 Cree, Inc. All rights reserved. The information in this document is subject to change without notice. Cree and the Cree logo are registered trademarks of Cree, Inc.

10 CGHV40100 Rev 3.0

Cree, Inc.
 4600 Silicon Drive
 Durham, North Carolina, USA 27709
 USA Tel: +1 919 273 2300
 Fax: +1 919 866 0960
 Fax: +1 919 866 2700
www.cree.com/xf



Disclaimer

Specifications are subject to change without notice. Cree, Inc. believes the information contained within this data sheet to be accurate and reliable. However, no responsibility is assumed by Cree for any infringement of patents or other rights of third parties which may result from its use. No license is granted by implication or otherwise under any patent or patent rights of Cree. Cree makes no warranty, representation or guarantee regarding the suitability of its products for any particular purpose. "Typical" parameters are the average values expected by Cree in large quantities and are provided for information purposes only. These values can and do vary in different applications and actual performance can vary over time. All operating parameters should be validated by customer's technical experts for each application. Cree products are not designed, intended or authorized for use as components in applications intended for surgical implant into the body or to support or sustain life, in applications in which the failure of the Cree product could result in personal injury or death or in applications for planning, construction, maintenance or direct operation of a nuclear facility.

For more information, please contact:

Cree, Inc.
4600 Silicon Drive
Durham, North Carolina, USA 27703
www.cree.com/RF

Sarah Miller
Marketing
Cree, RF Components
1.919.407.5302

Ryan Baker
Marketing & Sales
Cree, RF Components
1.919.407.7816

Tom Dekker
Sales Director
Cree, RF Components
1.919.407.5639

Ek – 4 VSG25A Vektör Sinyal Jeneratör (MDA Setup Teçhizatı)

Signal Hound®

VSG25A Vector Signal Generator

100 MHz to 2.5 GHz

100 MHz Modulation Bandwidth



-40 dBm to +10 dBm output power

Easily generate analog, digital, and arbitrary waveforms

1000+ simultaneous tones
6 nanosecond pulses

USB-powered

Low-cost

Powerful software and API included

Built in support for BPSK, DBPSK, QPSK, OQPSK, DQPSK, $\pi/4$ DQPSK, 8-PSK, DBPSK, 16-PSK, QAM16, QAM64, QAM256, ASK, FSK, GFSK, OOK, MSK, and GMSK modulation types

Symbol rates from 4k to 45M with RC, RRC, and Gaussian filters
Alpha of .01 to 1.0

Signal Hound®

www.SignalHound.com

VSG25A Vector Signal Generator

6 May 2015

The VSG25A hardware features a 12-bit IQ baseband arbitrary waveform generator which can be clocked at virtually any frequency from 54 kHz to 180 MHz, and includes a 4096x16 bit pattern buffer for built-in or custom modulation.

FREQUENCY RANGE

100 MHz to 2.5 GHz (useable down to 80 MHz)

FREQUENCY RESOLUTION < 1 Hz

TIMEBASE

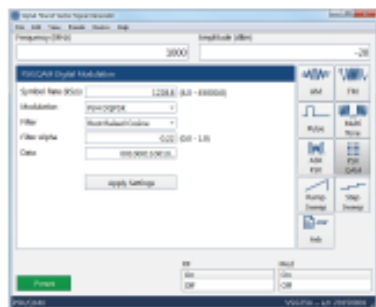
- Accuracy (excluding temperature drift): ± 5 ppm / year
- Temperature Drift: typically -0.2 ppm / °C.
- Adjustable to ± 1 ppm

AMPLITUDE

CW Absolute Amplitude Accuracy: -40 to +10 dBm, ± 1.5 dB

TYPICAL SSB PHASE NOISE (1 GHz)

OFFSET	dBc / Hz
100 Hz	-58
1 kHz	-88
10 kHz	-102
100 kHz	-105
1 MHz	-132



The VSG25A user interface

MODULATION MODES AM/FM

- Modulation Rate: 30 Hz to 40 MHz
- AM THD: < 1%
- FM THD: < 0.1% (0.01% typical)

PULSE

- Pulse width: 6 ns to 25 ms
- Duty cycle minimum: 0.00025% (pulse period ≤ 1.0 s)
- Duty cycle maximum 99.9% ("off" time > 6 ns)
- On / off ratio > 45 dB (typically 60 dB)

MULTI-TONE TEST PATTERN

- Tone count, 2 to 1023 with optional center notch
- Tone spacing: 1 kHz to 10 MHz
- Tone Phase Relationship: parabolic or random

PREPROGRAMMED MODULATION TYPES:

- AM, FM, CW, PSK, GFSK, OOK, ASK, MSK, GMSK, BPSK, DBPSK, QPSK, DQPSK, P4MDQPSK, OQPSK, 8-PSK, 16-PSK, 16-QAM, 64-QAM, 256-QAM.
- Filters: Raised cosine, root raised cosine, Gaussian, alpha 0.01 to 1.0
- Pattern: PN7, PN9, and custom

CUSTOM MODULATION

- Input IQ data: User-generated csv file
- Pattern Length: 2 to 2048 samples
- Pattern Period: 2 to 65,535 samples

DAC CLOCK/SAMPLE RATE: 53.333 kHz to 180 MHz

MECHANICAL / ENVIRONMENTAL

- RF output connector: SMA (f)
- Power Requirements: USB 2.0 port
- Operating temperature (calibrated): 18°C to 28°C
- Operating temperature (uncalibrated): 0°C to 50°C
- Size: 5.5" x 2.25" x 1"
- Weight: 5 oz.

SYSTEM REQUIREMENTS

Windows® 7, 8, or 10 operating system and one USB 2.0 port.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ahmet Rıfat GÖRGÜN

Doğum Yeri ve Yılı : Osmaniye, 1978

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : ahmetgorgun@isparta.edu.tr

Eğitim Durumu

Lise : Antalya Karatay Süper Lisesi, 1996

Lisans : KOÜ, Mühendislik Fakültesi, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği

Yüksek Lisans : AKÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik Elektronik Mühendisliği

Mesleki Deneyim

Akdeniz Üniversitesi 2005 - 2017

Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi 2018-..... (halen)

Yayımları

Arı, O., Görgün, A. R., Kaya, A., Coşkun, Ö., Kaya, İ., 2012. Karbon Nanotüp Malzeme İle Tasarlanan Heliks Antenlerin Performans Parametrelerinin İncelenmesi.

SDÜ Teknik Bilimler Dergisi, cilt, 2, sayı, 2, 1-7.

Görgün, A. R., Arı, O., Özen, Ş., 2012. Polinom Tabanlı Diferansiyel Alan Hesabı Metodu (PDQM)' nun İki Boyutlu Elektromanyetik Probleme Uygulanması. SDÜ Teknik Bilimler Dergisi, cilt, 2, sayı, 4, 8-12.