

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YÜKSEK YOĞUNLUKLU ODAKLANMIŞ ULTRASON (HIFU)
DALGALARININ DANA KARACİĞERİ ÜZERİNDE
OLUŞTURDUĞU TERMAL ABLASYONUN GÖRÜNTÜ
İŞLEME TEKNİKLERİ İLE ANALİZİ**

KÜBRA KILIÇ

KOCAELİ 2020

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ODAKLANMIŞ ULTRASON (HIFU)
DALGALARININ DANA KARACİĞERİ ÜZERİNDE
OLUŞTURDUĞU TERMAL ABLASYONUN GÖRÜNTÜ
İŞLEME TEKNİKLERİ İLE ANALİZİ

KÜBRA KILIÇ

Prof. Dr. Emine DOĞRU BOLAT
Danışman, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Seda POSTALCIOĞLU
Jüri Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim MUTLU
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi



Tezin Savunulduğu Tarih: 08.01.2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Günümüzde kanser tedavisi çalışmaları devam etmektedir ve kesin bir çözüme henüz ulaşamamıştır. Tedavide kullanılan yöntemlerin sağlıklı dokulara hasar vermeden sadece kanserli bölgelere etki etmesi beklenmektedir ve bunun için çalışmalar sürdürülmektedir. Tedavi yöntemleri arasında bulunan HIFU tekniği de bu çalışmalar arasında bulunmaktadır. Bu çalışmada HIFU ile ex-vivo doku ablasyonu gerçekleştirilerek sağlıklı dokuya en az hasarı vermek için uygulanan farklı doz ve süreler görüntü işleme teknikleri ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini, desteğini ve değerli vaktini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Emine DOĞRU BOLAT'a, çalışmalarımı sürdürmemde fazlasıyla yardımcı olan, MATLAB programında görüntülerin işlenmesi konusunda çok değerli bilgileri ile destekleyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serdar SOLAK'a, HIFU konusunda edindiğim tüm bilgilerin mimarı olan ve çalışmalarımı gerçekleştirirken değerli bilgilerini esirgemeyen, TÜBİTAK UME Medikal Metroloji Laboratuvar ortamında çalışmama imkân sağlayan Sayın Dr. Baki KARABÖCE'ye, laboratuvar ortamındaki çalışmalarımda değerli bilgileri ile destekleyen, yardımlarını esirgemeyen Hüseyin Okan Durmuş, Emel Çetin ve Mithat Özdingiş'e, bugünlere gelmemde büyük emeği bulunan, maddi manevi tüm desteğini esirgemeyen, hakkını teşekkür ile ödeyemeyeceğim anneme ve aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Ocak-2020

Kübra KILIÇ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1.Ultrason.....	3
1.2.HIFU Nedir?.....	7
1.3.HIFU'nun Fiziksel İlkeleri.....	8
1.4.HIFU'nun Tarihi.....	12
1.5.HIFU ile İlgili Yapılan Çalışmalar	13
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	17
2.1.Sistem Elemanları.....	18
2.1.1. RF Güç yükseltici	18
2.1.2. Sinyal jeneratörü.....	18
2.1.3. HIFU dönüştürücü	19
2.1.4. Su tankı	20
2.1.5. 3 Eksende hareket edebilen kol	21
2.1.6. Ex-vivo doku ve doku kabı	21
2.1.7. MATLAB.....	22
2.1.8. Kamera.....	22
2.2.Deneysel Yöntem	22
2.2.1. Deney düzeneğinin hazırlanması.....	22
2.2.2. Dokuların hazırlanması.....	25
2.2.3. HIFU uygulaması	26
2.2.4. Görüntülerin elde edilmesi.....	29
2.3.Görüntülerin İşlenmesi.....	30
2.3.1. MATLAB GUI oluşturma.....	30
2.3.2. RGB Renk uzayı.....	31
2.3.3. Görüntü grileştirme.....	31
2.3.4. Eşikleme.....	32
2.3.5. Morfolojik işlemler	32
2.3.6. HIFU uygulaması alan hesaplama.....	33
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	34
3.1.Farklı Dokulara HIFU Uygulaması Sonuçları.....	34
3.2.Karaciğer Dokusuna HIFU Uygulaması	37
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR.....	44
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Piezoelektrik etki.....	3
Şekil 1.2.	(a) Ultrason, duyulabilir ses ve ses ötesi frekans aralığı, (b) Ultrasonun medikal alanda kullanım spektrumu	4
Şekil 1.3.	Sesin dalga formu	5
Şekil 1.4.	HIFU odak noktası hacmi, odak uzunluğu ve genişliği şeması.....	10
Şekil 1.5.	HIFU'nun aksenal modda ilk 5 harmonik basınçları	11
Şekil 1.6.	HIFU'nun aksenal modda P+ ve P- basınçları.....	11
Şekil 1.7.	Farklı ultrasonik güçler için temel frekansta tepe basıncı	12
Şekil 2.1.	Deneyel çalışma akış şeması	17
Şekil 2.2.	Deney düzeneğinde kullanılan güç yükselteci	18
Şekil 2.3.	Deney düzeneğinde kullanılan sinyal jeneratörü	19
Şekil 2.4.	H-102 İç bükey HIFU dönüştürücü.....	20
Şekil 2.5.	RF Empedans eşleştirme ağı (sağ alt), güç kaynağı (sol üst)	20
Şekil 2.6.	Deney düzeneğinde kullanılan su tankı ve 3 eksenli kol.....	21
Şekil 2.7.	Ex-vivo doku yerleştirmek için kullanılan plastik kap	22
Şekil 2.8.	Proben yerleştirilmesi ve su seviyesi	23
Şekil 2.9.	Deneyel çalışma cihaz bağlantıları şeması.....	24
Şekil 2.10.	Deney düzeneği.....	24
Şekil 2.11.	Deney için hazırlanan ex-vivo doku ve yerleştirilen kap	25
Şekil 2.12.	Su Tankı İçerisinde HIFU Dönüştürücü ve Ex-vivo Dokunun Konumlandırılmış Görüntüsü.....	26
Şekil 2.13.	Farklı genlik değerlerinde 30 saniye HIFU uygulanan ex-vivo doku yüzey görünümü	27
Şekil 2.14.	Farklı genlik değerlerinde 20 sn HIFU uygulanan ex-vivo doku yüzey görünümü (alt), 30 sn HIFU uygulaması (üst)	28
Şekil 2.15.	Farklı genlik değerlerinde 10 sn HIFU uygulanan ex-vivo doku yüzey görünümü	29
Şekil 2.16.	350-300-250-200 mV _{RMS} Genlik değerlerinde 30 sn HIFU uygulaması karaciğer doku parçası ve referans parça	30
Şekil 2.17.	Tez GUI arayüzü	31
Şekil 3.1.	Ex-vivo kalp dokusu HIFU uygulaması	34
Şekil 3.2.	Ex-vivo akciğer dokusu HIFU uygulaması	35
Şekil 3.3.	Ex-vivo böbrek dokusu HIFU uygulaması	35
Şekil 3.4.	Ex-vivo karaciğer dokusu HIFU uygulaması	36
Şekil 3.5.	Yüzeyi zarla kaplı karaciğer dokusuna HIFU uygulaması.....	37
Şekil 3.6.	30 sn HIFU uygulanmış karaciğer dokusunun GUI arayüzünde örnek görüntüsü.....	38
Şekil 3.7.	300-250-200 mV _{RMS} Genlik değerlerinde 10 sn HIFU uygulanan karaciğer dokusu.....	38
Şekil 3.8.	350 mV _{RMS} Genlik değerlerinde 10 sn HIFU uygulanan karaciğer dokusu.....	39
Şekil 3.9.	350-300-250-200 mV _{RMS} Genlik değerlerinde 30 sn (sol) ve 20 sn (sağ) HIFU uygulanan karaciğer dokusu.....	39

Şekil 3.10. 350-300-250-200 mV_{RMS} Genlik değerlerinde 30 sn (a),
20 sn (b), 10 sn (c) HIFU uygulanan karaciğer dokusu görüntü
işlemesi40



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Farklı dokularda ses özellikleri.....	6
Tablo 3.1. Ex-vivo karaciğer dokusunda HIFU uygulaması sonucunda oluşan lezyonlu bölgelerin alanı (mm ²).....	41



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Z	: Akustik Empedans, $((\text{kgm}^{-2}\text{s}^{-1}) \times 10^6)$
α	: Soğurma Katsayısı, (dB/cm/MHz)
d	: Yoğunluk, (kgm^{-3})
v	: Dalganın Ortamdaki Yayılım Hızı, (m/s)
f	: Frekans, (Hz)
λ	: Dalga Boyu, (m)
I_a	: Akustik Yoğunluk
p	: Akustik Basınç, (Pa)
L	: Laplacian operatörü

Kısaltmalar

ENI	: Electronic Navigation Industries (Elektronik Navigasyon Endüstrileri)
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
FUS	: Focused Ultrasound Surgery (Odaklı Ultrason Ameliyatı)
GUI	: Graphical User Interface (Grafiksel Kullanıcı Arayüzü)
HIFU	: High Intensity Focused Ultrasound (Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason)
HMIgFUS	: Harmonic Motion Imaging guided Focused Ultrasound (Harmonik Hareket Görüntüleme kılavuzlu Odaklı Ultrason)
KZK	: Khokhlov, Zabolotskaya and Kuznetsov
LabVIEW	: Laboratory Virtual Instrument Engineering Workbench (Laboratuvar Sanal Enstrüman Mühendisliği Tezgahı)
MATLAB	: Matrix Laboratory (Matris Laboratuvarı)
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
PZT	: Lead Zirconate Titanate (Kurşun Zirkonat Titanat)
RF	: Radyo Frekans
RMS	: Root Mean Square (Karelerinin Ortalaması)
TÜBİTAK UME	: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu Ulusal Metroloji Enstitüsü
USW	: Ultrasonic Wave (Ultrasonik Dalga)
UV	: Ultraviyole
yy	: Yüzyıl

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ODAKLANMIŞ ULTRASON (HIFU) DALGALARININ DANA KARACİĞERİ ÜZERİNDE OLUŞTURDUĞU TERMAL ABLASYONUN GÖRÜNTÜ İŞLEME TEKNİKLERİ İLE ANALİZİ

ÖZET

Kanser tanı ve tedavisinde etkili, doğru ve minimum hasta zararı önemlidir. Günümüzde kemoterapi, radyasyon tedavisi, cerrahi yöntemler, radyofrekans ablasyonu, immuno terapi gibi yöntemler tedavi amaçlı kullanılmakta olup Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU, High Intensity Focused Ultrasound) tedavisi de bu yöntemler arasında yerini almaktadır. HIFU, ultrason dalgalarının içbükey bir ultrason probu ile çıkış noktasından 4-5 cm uzaklıkta 2 mm x 2 mm x 15 mm boyutlu bir alanda etkili olan odaklama prensibine dayalı bir sistemdir. Odak noktasında enerjileri birleşen ultrason dalgaları kısa sürede yüksek sıcaklık ve basınç değerlerine ulaşarak, ısı, basınç ve kavistasyon etkisi ile mekanik doku hasarı oluşturur. Kanserli dokularda tedavi termal ablasyon ile gerçekleştirilir.

Tez çalışması, deneysel olarak gerçekleştirilmiştir. 1,1 MHz frekans değerlerinde çalışan HIFU probu kullanılmıştır. HIFU uygulaması kalp, böbrek, karaciğer ve akciğer dokularında gözlemlenmiştir. HIFU dalgaları 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerlerine ayarlanarak sırasıyla 30-20-10 sn sürelerde ex-vivo karaciğer dokusu üzerine uygulanmıştır. HIFU uygulaması sonucunda karaciğer dokusu üzerinde oluşan lezyonlu bölgelerin MATLAB programı kullanılarak görüntü işleme teknikleri ile alanları hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Doku Ablasyonu, Görüntü İşleme, HIFU, Metroloji.

ANALYSIS OF THERMAL ABLATION OF HIGH DENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) WAVES ON CALF'S LIVER WITH IMAGE PROCESSING TECHNIQUES

ABSTRACT

Effective, accurate and minimal patient damage is important in the diagnosis and treatment of cancer. Today, chemotherapy, radiation therapy, surgical methods, radiofrequency ablation, immunotherapy are used for treatment purposes and HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) therapy takes place among these methods. HIFU is a system based on the principle of focusing the ultrasound waves with a concave ultrasound probe, which is effective in an area of 2 mm x 2 mm x 15 mm at a distance of 4-5 cm from the point of origin. The ultrasound waves, which combine energies at the focal point, reach high temperature and pressure values in a short time and create mechanical tissue damage with the effect of heat, pressure and cavitation. Cancerous tissues are treated by thermal ablation.

The thesis was conducted experimentally. HIFU probe operating at a frequency of 1,1 MHz was used. HIFU was performed in the heart, kidney and lung tissues. HIFU waves were adjusted to 350-300-250-200 mV_{RMS} amplitude values and applied on ex-vivo liver tissue for 30-20-10 sec periods respectively. The areas of the lesion on liver tissue after HIFU application were calculated by using image processing techniques in MATLAB environment.

Keywords: Tissue Ablation, Image Processing, HIFU, Metrology.

GİRİŞ

İşitme organı ile algılanabilen titreşimlere ses denir. Birim zamandaki titreşim sayısına frekans denir ve birimi Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 20 Hz ile 20.000 Hz frekans aralığındaki sesleri duyabilir. Frekansı 20 Hz'den az olan sesler ses ötesi ya da infrasonik ses olarak adlandırılır, frekansı 20.000 Hz'den yüksek sesler ise ultrason (ultrasonik ses) olarak adlandırılır [1].

Yüksek frekanslı sesler piezoelektrik kristaller yardımı ile oluşturulur. Piezoelektrik kristaller elektrik enerjisini mekanik enerjiye, mekanik enerjiyi de elektrik enerjisine çevirirler. Genel olarak kurşun, zirkon ve titanat (PZT) kristallerinin karışımı, piezoelektrik kristal olarak kullanılır. Piezoelektrik malzemelerin bu özelliğinden yararlanarak elektrik enerjisi uygulanan malzemelerden ses dalgaları elde edebilir. 1880 yıllarında bazı kristal yapılı maddelerde piezoelektrik etkilerin keşfedilmesi ile ultrasonik dönüştürücülerin de gelişim süreci başlamıştır. Ultrasonik dönüştürücüler, buldukları piezoelektrik kristalleri sayesinde elektrik enerjisini ses dalgalarına çevirirler. Bununla birlikte ultrason dalgaları pek çok alanda (tekstil, tarım, mesafe ölçümü vb.) kullanılmaya başlamıştır [2]. Ultrasonun kullanım alanlarından biri de tıbbi uygulamalardır. Ultrason dalgaları medikal alanda tanı ve tedavi amaçla kullanılmaktadır.

Günümüzde kanserli dokular insan sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur. Bu dokuların tanı ve tedavisi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Kanser tanı ve tedavisinde etkili, doğru ve minimum hasta zararı önemlidir. Günümüzde kemoterapi, cerrahi yöntemler, radyasyon tedavisi, immuno terapi, radyofrekans ablasyonu gibi yöntemler tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ultrason dalgaları da kanserli dokuların tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemlerden biridir. Yüksek Yoğunluklu Odaklı Ultrason-HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) tekniği, kanserli doku tedavi yöntemleri arasında bulunmaktadır. HIFU, tiroid, prostat, meme, pankreas ve karaciğer gibi organlardaki lokal hastalıkları tedavi etmek için çeşitli çalışmalarda ve klinik uygulamalarda kullanılmaktadır [3-6].

Yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleri radyasyona bağı olarak çok bilinen yan etkiler oluşturur. HIFU ile kanserli dokunun termal ablasyonu, cerrahiye dirençli olan veya radyoterapi/kemoterapi ile başarısız olan birçok abdominal tümör için güvenli ve etkili bir tedavidir [7,8]. Kanser tedavisinde HIFU kullanımı diğer yaygın tedavi yöntemlerine göre birçok önemli avantaja sahiptir.

Bu tez çalışmasının amacı HIFU probu kullanılarak uygulanan ultrasonik gücün farklı organ dokuları üzerindeki etkilerinin incelenerek analiz edilmesidir. Organların yoğunlukları farklılık gösterdiğinden ultrason dalgalarının dokulardan geçiş hızı ve soğurulma miktarı değişeceği gibi odak noktasında oluşan ultrasonik basınç ve sıcaklığın da etkilerinin farklı olacağı düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar ile tüm organlar için tam olarak bir genelleme yapılamadığından lezyonlu herhangi bir organ için tedavi planlaması da metrolojik olarak hesaplanamamaktadır. Bu çalışmanın temel hedefi farklı organ dokuları üzerinde yapılan uygulamalardan elde edilen sonuçlar neticesinde lokal hastalık tedavilerinde kullanılan odaklı ultrason terapisi için organ dokusuna göre en uygun tedavi dozunu belirlemek ve belirli bir standardın oluşumunu sağlamaktır. Ayrıca, yüksek yoğunluklu odaklı ultrason tedavisinin farklı organlar üzerindeki doku hasarlarının hesaplanarak yapılan klinik çalışmalar ve cihaz tasarımlarında mühendislik çalışmalarına katkı ve kaynak sağlamak amaçlanmaktadır.

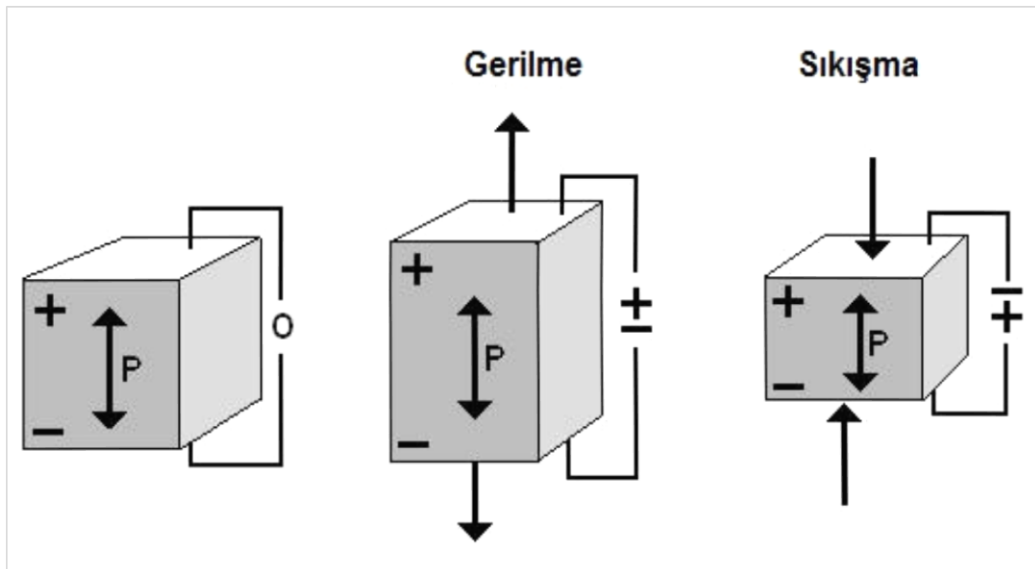
Tez çalışması kapsamında, Birinci Bölümde, Ultrason ile ilgili tanımlamalar, medikal alanda kullanım alanları ve ultrason doku etkileşimlerinden bahsedilmektedir. Ayrıca HIFU ile ilgili tanımlamalar, teknik bilgiler, kullanım alanları, yapılan çalışmalar ve tarihçesinden bahsedilmektedir. İkinci Bölümde, kullanılan cihaz, malzeme ve yöntem anlatılmaktadır. Yapılan deneysel çalışmada kullanılan cihaz ve malzemeler açıklanmaktadır. Deneysel çalışmada HIFU uygulamasının gerçekleştirilmesi, uygulanan sinyalin genlik ve süreleri açıklanmıştır. Ayrıca HIFU uygulanan ex-vivo dokularda, elde edilen karaciğer görüntülerinin görüntü işleme teknikleri ile analizi anlatılmaktadır. Üçüncü Bölümde, tez çalışması kapsamında bulgular ve tartışmadan bahsedilmektedir. Dördüncü Bölümde ise elde edilen sonuç ve öneriler bulunmaktadır.

1. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde tez çalışması hakkında genel bilgiler verilmektedir. İlk kısımda, ultrason ve fiziksel ilkelerinden, ultrasonun medikal alanda kullanımından ve ultrasonik dönüştürücü ve yapısından bahsedilmektedir. İkinci kısımda, HIFU'nun genel tanımından ve kullanım alanlarından, HIFU ile ilgili yapılan çalışmalara, HIFU tarihçesi ve fiziksel ilkelerine yer verilmiştir.

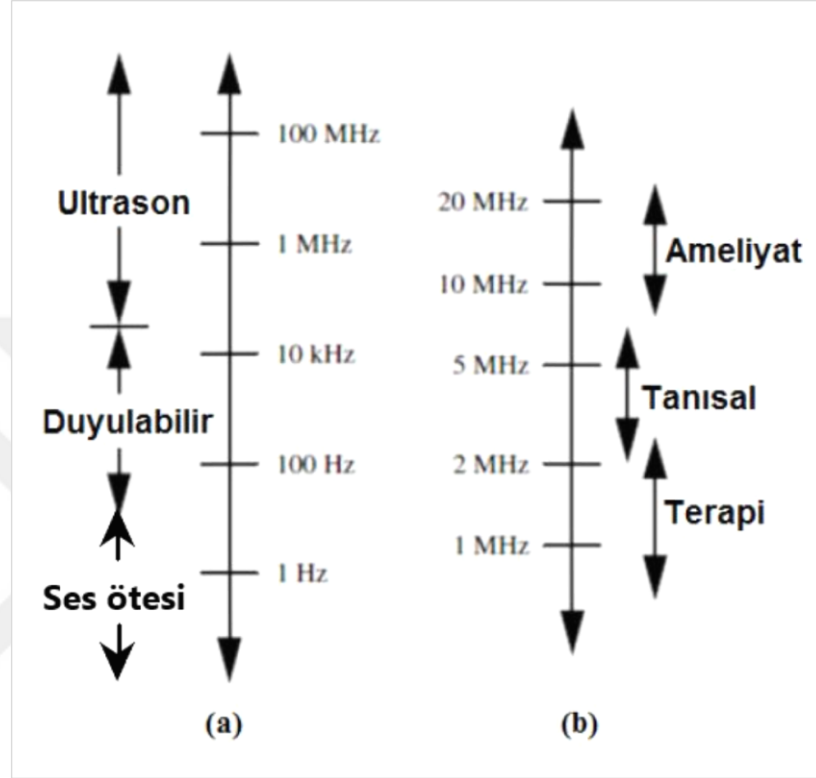
1.1. Ultrason

İnsan kulağı 20 ile 20.000 Hz frekans aralığındaki sesleri algılayabilir. Frekansı 20.000 Hz'den yüksek olan sesler ultrases, 20 Hz'den düşük sesler infrases olarak adlandırılır. Jacques ve Pierre Curies, 19.yy'ın başlarında yaptıkları çalışmalarda piezoelektrik malzemeleri keşfetmesi ile ultrason dalgalarının kullanımı başlamıştır [9]. Piezoelektrik kristaller elektrik potansiyeli mekanik enerjiye, mekanik enerjiyi ise elektrik potansiyele dönüştürürler. Bu olaya piezoelektrik etki denir. Şekil 1.1'de görüldüğü gibi elektrik potansiyel uygulanan piezoelektrik kristal, sıkışıp genişleyerek ses dalgaları oluşturur. Basınç uygulandığında ise elektriksel potansiyel oluşturur. Bu etkiden yararlanılarak piezoelektrik kristallerden oluşan dönüştürücüler geliştirilmiştir [10, 11].



Şekil 1.1. Piezoelektrik etki [12]

20.yy'ın ortalarında ultrason dalgaları medikal alanda kullanılmaya başlanmıştır. Şekil 1.2 (a)'da sesin duyulabilir frekans aralığı, ultrases ve infrases frekansları görülmektedir. Şekil 1.2(b)'de ultrasonun medikal alanda kullanım spektrumu görülmektedir[12].



Şekil 1.2. (a)Ultrason, duyulabilir ses ve ses ötesi frekans aralığı, (b) Ultrasonun medikal alanda kullanım spektrumu [12]

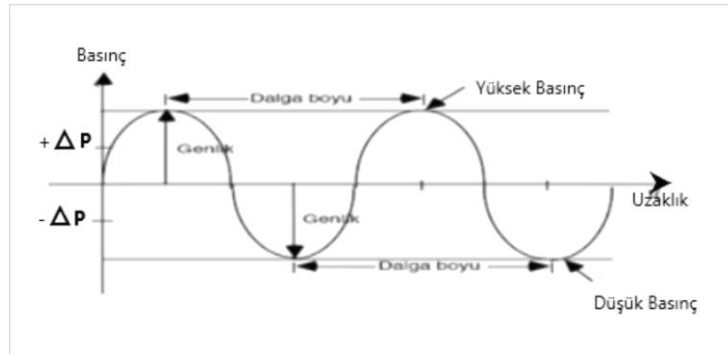
Ultrason dalgaları medikal alanda tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. İyonize olmaması ve yumuşak dokuları görüntüleyebilmesi nedeni ile güvenli bir uygulama olarak bilinir [13, 14]. 2–18 MHz frekans aralığındaki ultrason dalgaları tanı amaçlı tıbbi görüntülemede kullanılır. Ultrasonun medikal alanda kullanımına; ultrasonik görüntüleme, fizik tedavi, diş temizliği, kontrollü ilaç salınımı, cilt güzelleştirme, safra ve böbrek taşı kırma, zayıflama, doku yakma örnekleri verilebilir [15].

Tanı amaçlı kullanılan ultrason dalgaları yüksek frekanslı ve düşük enerjilidir, yayılarak vücut içerisinde ilerlediği için dokulara zarar vermez ve ses dalgalarının yansıması yüksektir. Yansıması yüksek olduğu için görüntülerin elde edilmesi kolaydır. Düşük frekanslı ve yüksek enerjili ultrason dalgalarının ise dokular tarafından soğurulması yüksektir.

Ultrason dalgalarının doku üzerinde mekanik ve kavitasyon olarak iki adet fizyolojik etkisi bulunmaktadır. Ses dalgaları dokulardan geçerken ısı açığa çıkar. Dokularda yayılarak ilerleyen ses dalgaları ısıyı dağıtarak ilerlediği için bu ısınma ihmal edilir. Ses dalgalarının dokularda ilerlemesi ile mikroskobik hava kabarcıkları oluşur. Bu kabarcıklar büyüyüp, patlayarak etrafındaki hücre zarlarına zarar verebilir. Bu olay kavitasyon olarak adlandırılır [15]. Biyomedikal görüntü elde etmeyi mümkün kılan en önemli akustik özelliklerden biri yansımaya ve kırılmaya ek olarak, saçılma ve zayıflama gibi ultrason görüntülemesini etkileyen farklı etkileşimler vardır [16].

Frekans veya titreşim sayısı bir olayın saniye başına düşen tekrar sayısı olarak tanımlanır, birimi Hertz'dir. Sesin şiddeti cm^2 başına düşen güçtür, birimi Watt/cm^2 'dir. Sesin seviyesini tanımlamak için kullanılan logaritmik ölçü birimine desibel (dB) denir. Sesin basıncı Paskal ile ifade edilir ve birimi Pa'dır.

Ses dalgaları yayılmak için katı, sıvı veya gaz bir ortama ihtiyaç duyar, boşlukta yayılmaz. Yayıldığı ortamlardaki molekülleri titreştirerek tekrarlanan seri basınç dalgaları şeklinde ilerler. Şekil 1.3'te sesin dalga formu görülmektedir. Yüksek basınç noktalarında moleküller sıkıştırılmış şekilde, düşük basınç noktalarında ise moleküller yayılmış şekilde bulunur.



Şekil 1.3. Sesin dalga formu

Sesin ortam içerisinde yayılma hızını hesaplayabilmek için öncelikle frekansı ve dalga boyundan bahsetmek gerekir. Bu üç özellik arasında Denklem (1.1)'deki bağlantı vardır;

$$v = \lambda \cdot f \quad (1.1)$$

Ses ortamda ilerlerken ortamın gösterdiği temel dirence akustik empedans (Z) denir. Akustik empedans ortamın yoğunluğuna (d) ve elastisitesine (k) bağlıdır. Akustik empedans, Denklem (1.2) şeklinde ifade edilir;

$$Z = d \cdot v \quad (1.2)$$

Ses, empedans değişmeyen bir ortam içerisinde ilerlerken farklı bir ortam ile karşılaşır. Denklem (1.3) ile ifade edildiği şekilde geri yansır. İlk ortamın akustik empedansı Z_1 , ikinci ortamın akustik empedansı Z_2 ile ifade edilmektedir. Ortamların akustik empedansları $Z_2=Z_1$ olduğunda $R=0$ olur ve yansıma olmaz. $R=1$ ise tam yansıma olur;

$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (1.3)$$

Tablo 1.1. Farklı dokularda ses özellikleri [17]

Malzeme	Yoğunluk d (kgm ⁻³)	Hız c (m/s)	Akustik Empedans Z (kgm ⁻² s ⁻¹) x 10 ⁶	Soğurma Katsayısı α (dB/cm/MHz)
Su	1000	1540	1,5	0,0022
Kan	1060	1570	1,62	0,15
Kemik	1380-1810	4080	3,75-7,38	14,2-25,2
Beyin	1030	1558	1,55-1,66	0,75
Yağ	920	1450	1,35	0,63
Böbrek	1040	1560	1,62	2,6
Karaciğer	1060	1570	1,64-1,68	1,2
Akciğer	400	650	0,26	40
Kalp	1040	1570	1064	-
Kas	1070	1584	1,65-1,74	0,96-1,4
Dalak	1060	1566	1,65-1,67	-
Hava	-	330	-	-

Elastisite, hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleriyle belirlenen doku karakteristiğidir. Elastisite arttıkça sesin dokuda yayılma hızı artar. Yoğunluk dokunun atom numarası ile ilişkilidir [1]. Vücut dokularının yoğunlukları birbirinden

farklıdır. Buna bağlı olarak dokularda ultrasonun yayılma hızı da farklıdır. Biyolojik dokularda sesin yayılma hızı ortalama 1540 m/s'dir. Tablo 1.1'de farklı dokularda sesin özellikleri görülmektedir. Örnek olarak, böbrek dokusunun yoğunluğu 1040 kgm⁻³, karaciğer 1060 kgm⁻³ değerlerinde ve birbirine çok yakındır. Sesin böbrek dokusunda yayılım hızı 1560 m/s, karaciğer dokusunda yayılım hızı 1570 m/s'dir. Akciğer dokusunun yoğunluğu 400 kgm⁻³, sesin yayılım hızı ise 650 m/s'dir. Sesin suda yayılım hızı 1480 m/s, havada yayılım hızı ise 330 m/s'dir [17].

1.2. HIFU Nedir?

Ultrason dalgaları tek bir noktaya odaklanıp vücuda gönderildiğinde odak noktasında yüksek enerji ve hızlı sıcaklık artışı gözlemlenir. Ultrason dalgalarının odaklanarak bir hedefe gönderilmesine HIFU tekniği denir. Medikal alanda tedavi amaçlı kullanılır.

HIFU dönüştürücüler, ultrasonik dönüştürücülerden farklı olarak içbükey bir şekile sahip, dönüştürücü yüzeyinden 50-60 mm uzaklıkta, 2x2x15 mm boyutlu bir alanda etkili olan odaklama prensibine dayalı bir sistemdir [18, 19]. Genellikle piezoseramik (PZT-kurşun, zirkonat, titanat) veya piezokompozit bir malzemeden yapılır. HIFU dönüştürücüler tıpta 0,5-3 MHz frekans aralığında kullanılmakta ve 500 W'a kadar güç üretebilmektedirler. Odak noktasında birleşen HIFU dalgaları birkaç saniye içerisinde 65°C ve üzeri sıcaklık değerlerine ulaşır. Tanısal olarak kullanılan ultrason dalgaları birkaç mikro saniyelik patlamalar olarak uygulanır. HIFU dalgaları ise sürekli olarak uygulanır. Yüksek yoğunluklu odaklı ultrason dalgalarının termal özelliklerinden ve kavitasyon etkisinden yararlanılarak doku hasarı gerçekleştirilir. İnsan vücudunun 36°C sıcaklık değerinde olduğu bilinmektedir. 50-60°C sıcaklık değerlerinde hücre yapısı bozulmakta daha yüksek sıcaklık değerlerinde ise hücre ölmektedir. Lezyonlu dokuya HIFU uygulandığında termal ve mekanik etkiler ile hücre ölümü gerçekleştirerek tedavi gerçekleştirilmektedir [20].

Medikal alanda terapi amaçlı kullanılan HIFU dönüştürücüler ablasyon, kavitasyon, nöromodülasyon, kan beyin bariyeri, ilaç kombinasyonu, histotripsisi ve gen transfeksiyonu için kullanılabilir. Ayrıca HIFU, karaciğer, tiroid, kemik, beyin, meme, pankreas ve prostat kanserlerinin tedavisi için onaylanmış bir prosedürdür. [15]. HIFU tekniği kanser tedavisi dışında, fizik tedavi [21], cilt güzelleştirme,

gençleştirme, zayıflama [22], safra ve böbrek taşı kırma [23], FUS (Focused Ultrasound Surgery-Odaklı Ultrasonik Dalga Ameliyatı) [21] alanlarında da kullanılmaktadır. HIFU medikal uygulamalarda tedavi planlamasını ve hedeflemeyi mümkün kılmak için MRI (Magnetic Resonance Imaging-Manyetik Rezonans Görüntüleme) ya da ultrasonik görüntüleme yöntemi ile birlikte gerçekleştirilir.

Kanser tedavilerinde kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi, cerrahi, kan tranfüzyonu gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemleri; radyasyona bağlı etkiler, tedavi olunan bölgede ağrıya bağlı rahatsızlık, yüksek ateş, enfeksiyon, nefes darlığı gibi çok bilinen yan etkiler oluşturur. HIFU ile kanserli dokunun termal ablasyonu, cerrahiye dirençli olan veya radyoterapi/kemoterapi ile başarısız olan birçok abdominal tümör için güvenli ve etkili bir tedavidir. Kanser tedavisinde HIFU kullanımı; non-invaziv tedavi, minimal çevre doku hasarı, minimal yan etki, radyasyonsuz tedavi, ağrısız tedavi, tekrarlanabilirlik, kısa süreli hastane yatışı, düşük komplikasyon ihtimali, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılabilirlik gibi diğer yaygın tedavi yöntemlerine göre birçok önemli avantaja sahiptir [7, 8].

1.3. HIFU'nun Fiziksel İlkeleri

Ultrason dalgaları doku boyunca ilerlerken taşınan mekanik enerjinin bir kısmı viskoz emilim ile ısıya dönüştürülür. Ses dalgalarının iletim katsayısı, akustik empedandaki farka bağlıdır. Akustik empedans, Z , Denklem 1.2'de ifade edilmektedir. Akustik özelliklerde önemli bir fark olmadığı durumlarda, iletim katsayısı bire yakındır. Yağ, hava ve kemik dışında, insan vücudundaki çoğu doku sesin suda gösterdiği akustik özelliklere sahiptir. Su oranı yüksek olan ortam bu nedenle dönüştürücüden vücuda ultrason enerjisi iletmek için idealdir ve doku ara yüzlerinde yansımalar, beyin gibi kafatasındaki güçlü bir yansıtıcıya sahip olan hedefler hariç, genellikle zayıftır.

Saçılma, değişen empedanslara sahip küçük doku yapıları olduğunda meydana gelir ya da ultrason dalgaları engebeli sınırlar ile karşılaştığında meydana gelir. Farklı dokular farklı saçılma gücüne sahiptir, yumuşak doku ve hava en yüksek, kas ve kemik ise en düşük olandır. Kırılma, farklı ses iletim hızlarına sahip iki dokunun ara yüzüne çarptıktan sonra ses iletim yönünde bir değişiklik olduğunda meydana gelir.

Bir ultrason dalgasında taşınan enerji, akustik yoğunlukla karakterize edilir, (Wcm^{-2} cinsinden). Birim zaman başına ve birim alan başına iletilen enerji olarak hedef alana normal doğrultuda iletilir ve ses basıncı ile ilgilidir. Akustik yoğunluk Denklem (1.4)'te ifade edilir;

$$I_a = \frac{p^2}{2Z} \quad (1.4)$$

Soğurma ve saçılma, ultrason zayıflamasına katkıda bulunan iki ana mekanizmadır. Genel olarak, genel ultrason zayıflaması, basınç mesafesi ve akustik yoğunluğun genliğinin, hareket mesafesi, z , ile olan üssel azalması ile karakterize edilir, Denklem (1.5) ve Denklem (1.6)'daki şekilde ifade edilir;

$$p = p_0 e^{-\alpha z} \quad (1.5)$$

$$I_a = I_{a0} e^{-2\alpha z} \quad (1.6)$$

Burada p_0 ve I_{a0} sırasıyla $z = 0$ 'daki basınç ve yoğunluktur, α miktarı, basınç frekansına bağlı zayıflama (soğurma) katsayısıdır. Çoğu doku için, zayıflama katsayısı ultrason frekansı ile ilişkilidir, zayıflama katsayısı Denklem (1.7)'deki gibi ifade edilir;

$$\alpha = a f^b \quad (1.7)$$

şeklinde ifade edilir. a ve b , dokuya özgü sabitlerdir. Küresel dönüştürücü kullanarak odaklanmış ultrason durumunda, $z = z_0$ odak noktasında eksen üzerindeki dalga yoğunluğunun $I(0, z_0)$, dönüştürücüdeki dalga yoğunluğuna $I(0)$ oranı Denklem (1.8)'deki gibi ifade edilir;

$$\frac{I(0, z_0)}{I(0)} = \left(\frac{\pi r^2}{z_0 \lambda} \right) = \left(\frac{\pi}{S} \right)^2 \quad (1.8)$$

Ultrason dalgasının dalga boyu λ , dönüştürücünün yarıçapı r , eğrilik yarıçapı z_0 dır. Ve $S = z_0 \lambda / r^2$ dir. Böylece, ışın z_0 'a odaklanırsa ve $z_0 < \pi r^2 / \lambda$ ise dönüştürücünün odak noktası daha büyük olur. Odaklanmış dönüştürücü $S < \pi$ olan bölgede normal odak olarak çalışacaktır. Şekil 1.4'te gösterildiği gibi, ultrason dalgası, çapı d_r ve

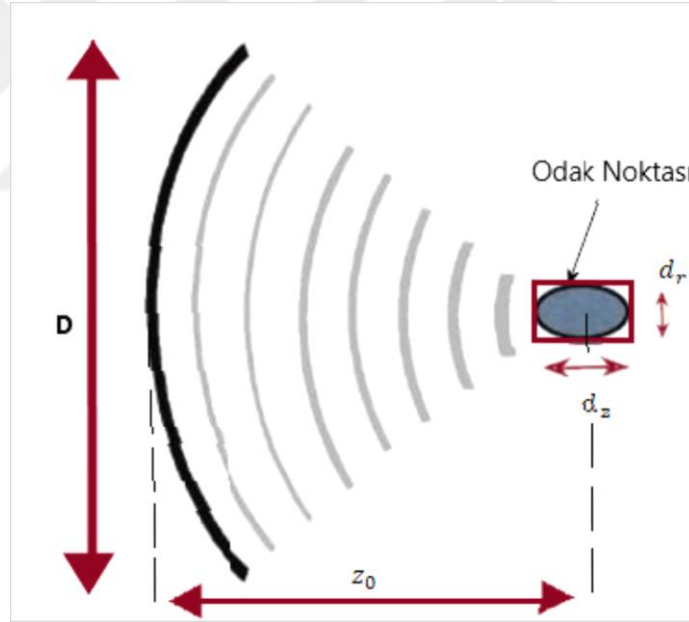
uzunluğu d_z civarında olacak küçük bir pirinç tanesi şeklinde hacme odaklanacaktır. Odak çapı Denklem (1.9), odak uzunluğu Denklem (1.10)'daki gibi ifade edilir;

$$d_r = \frac{0.51z_0\lambda}{r} = 1.02\lambda F \quad (1.9)$$

$$d_z = 1.22\lambda \left(\frac{z_0}{r}\right)^2 \quad (1.10)$$

$$F = \frac{z_0}{2r} = \frac{z_0}{D} \quad (1.11)$$

Odak uzunluğunun dönüştürücü çapına oranına dönüştürücünün F numarası denir ve Denklem (1.11)'deki gibi ifade edilir. Odaklama yaparken, $z_0 \ll 4r^2/\lambda$ sağlanarak etkili lezyon çapı küçültülebilir [24].

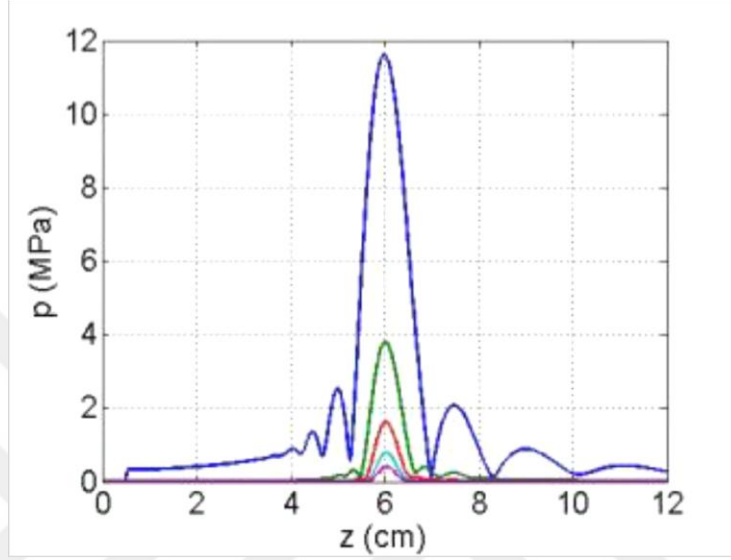


Şekil 1.4. HIFU odak noktası hacmi, odak uzunluğu ve genişliği şeması

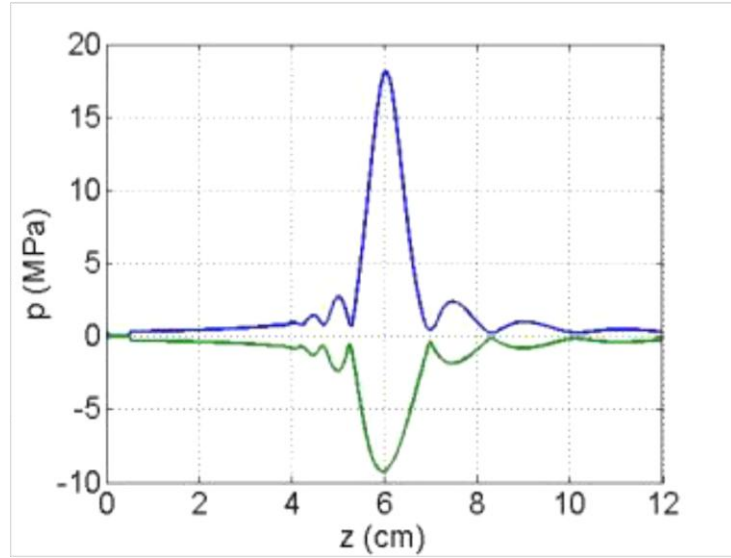
Lineer olmayan ortamda ilerleyen bir dalganın (ortamda enerji transferinin olmadığı durumlarda) lineer olmayan etkileri ve ortam içindeki kayıpları incelenmelidir. HIFU'nun lineer olmayan dalga denklemi için, soğurulma etkilerini ve saçılma faktörünü dikkate alarak, KZK (Khoklov–Zabolotskaya–Kuznetsov) denklemi olarak adlandırılan denklem kullanılmaktadır. KZK denklemi, Denklem (1.12)'deki gibi ifade edilir;

$$\frac{\partial}{\partial \tau} = \left(\frac{\partial p}{\partial z} - \frac{\beta}{\rho_0 c_0^3} p \frac{\partial p}{\partial \tau} - L_{abz}(p) \right) = \frac{c_0}{2} \Delta_{\perp} p \quad (1.12)$$

Şekil 1.5 ve Şekil 1.6'da MATLAB tabanlı bir yazılım paketi olan HIFU-Simülatörü ile su ortamında HIFU dalgası simülasyonu görülmektedir.

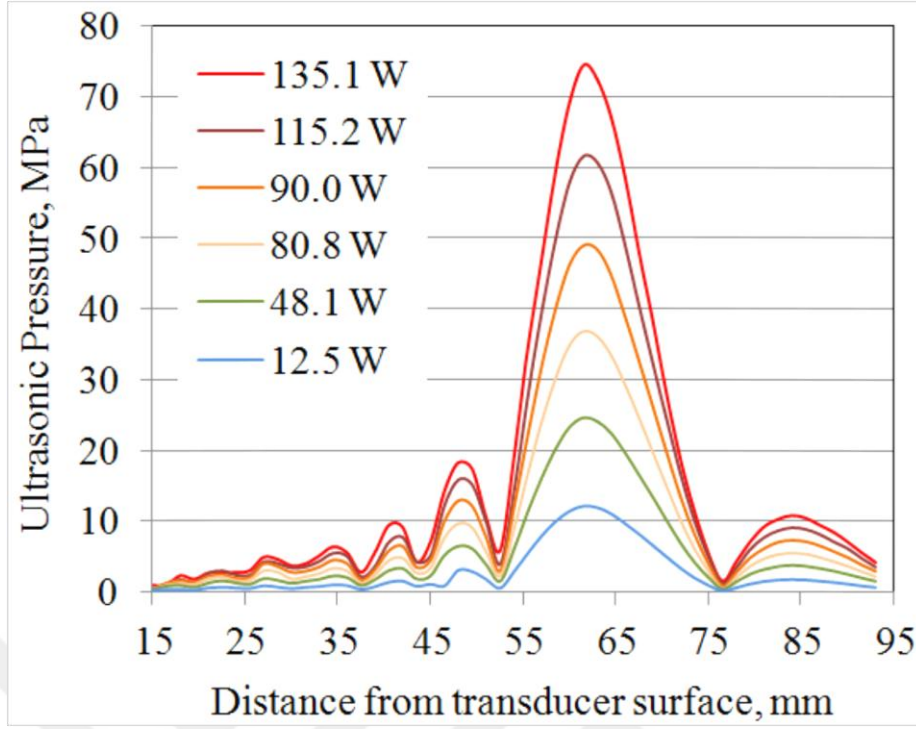


Şekil 1.5. HIFU'nun aksel modda ilk 5 harmonik basınçları [25]



Şekil 1.6. HIFU'nun aksel modda P+ ve P- basınçları [25]

Ölçüm ortamının parametreleri; ses hızı 1482 m/s, yoğunluk 103 kg/m³, 1 MHz'da ultrason emilimi, 0,217 dB/m, frekansa karşı soğurulma üssü 2, doğrusal olmayanlık parametre 3,5'tir.



Şekil 1.7. Farklı ultrasonik güçler için temel frekansta tepe basıncı [25]

Şekil 1.7’de 1,1 MHz Sonic Concepts marka içbükey HIFU dönüştürücünün 6 farklı güç değerinde tepe basınçlarının azaldığı görülmektedir. Dönüştürücüye uygulanan genlik değerleri sırasıyla 350-300-250-200-150-100 mV_{RMS}’dir [25].

1.4. HIFU’nun Tarihi

Literatürde 1942 yılında ilk HIFU terimini araştıran kişiler Lynn ve arkadaşlarıdır. [26]. Lynn ve arkadaşları tarafından Akustik emilim kaynaklı ısınma konusu ortaya atılmış fakat o günün şartlarında ilerlemeler gerçekleştirilememiştir. İlk HIFU uygulamasının Milliam ve Francis Fry tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir. Milliam ve Francis Fry, 4 adet ultrason dönüştürücüsünden çıkan ultrason dalgalarını tek bir noktaya odaklayarak kedi ve maymun beyinde uygulamıştır. Bu uygulama sonucunda beyin dokularında kayıp sağlanmıştır [27, 28]. Odaklanmış ultrason dalgaları daha sonra Parkinson hastalığını tedavi etme amacı ile kullanılmıştır. Fakat dönemin teknolojik yetersizliklerinden dolayı HIFU uygulanan bölgenin görüntülemesi yapılamadığından ilerleme sağlanamamıştır. 1956 yılında Burov ilk defa HIFU’nun kanser tedavisinde kullanabileceğini belirterek, ilk deneylerini hayvanlar üzerinde yapmış daha sonra insanlar üzerindeki deneylerine başlamıştır.

Fakat dönemin teknolojik yetersizlerinden dolayı Burov da çalışmalarına devam edememiştir [29]. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte 1990 yılları sonrasında Sonatable 200, Ablatherm ve HIFU 2001 cihazları geliştirilmiştir ve ilk olarak prostat kanserinde uygulamalar başlamıştır [30]. Günümüzde medikal alanda kanser tedavisi, gen transfeksiyonu, cilt güzelleştirme, zayıflama gibi birçok alanda kullanılmakta, araştırma ve çalışmaları sürdürülmektedir.

1.5. HIFU ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Avrupa'da etkin bir şekilde kullanılan HIFU tedavisi ABD'de Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) izni olmadığından sadece klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Fakat, 2014 sonrasında FDA, HIFU tedavisinin sadece prostat kanserinde kullanımını onaylamıştır. Diğer tedavi yöntemlerine göre yeni olan bu yöntem üzerinde çalışmalar devam ettiği ve son 10 yılın etkileri yeni gözlemlenebildiği için henüz birincil tedavi yöntemleri arasında kabul edilmemektedir. Birincil tedaviler arasında yerini alabilmesi için daha kesin sonuçlara ve başarılı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [31]. Günümüzde HIFU'nun, tiroid, prostat, meme, pankreas ve karaciğer gibi organlardaki lokal hastalıkları tedavi etmek için çalışma ve klinik denemeleri sürdürülmektedir [32-35, 6]. Vlaisavljevich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada farklı dokular üzerine uygulanan odaklanmış ultrason dalgalarının farklı sonuçlar ortaya çıkardığı görülmüştür. Kalp, böbrek, tiroid gibi dokularda yumuşak yapılarından dolayı HIFU'nun ısı etkileri ile doku kaybı olduğu görülmüştür. Mesane, aort gibi dokular kısmen etkilenmiş, kemik, kırık gibi dokular da hiç etkilenmemiştir [36]. Organların yoğunlukları ve yapıları farklılık gösterdiği için ultrason dalgalarının dokulardan geçişi ve soğurulma miktarı da farklılık göstermektedir. Bu durum göz önünde bulundurularak HIFU uygulanan organlarda odak noktasındaki sıcaklık değerleri farklılık gösterir. Farklı sıcaklık etkilerine bakarak HIFU uygulanan organlardaki tahribat boyutu da farklılık gösterecektir. Ayrıca odak noktasında tahribata uğrayan dokunun çevre dokuları da yüksek enerjili ultrason dalgalarından az da olsa etkilenmektedir. Güvenli ve etkili bir tedavi için odaklanmış ultrason dalgalarının organlarda oluşturduğu termal hasarın boyut hesaplamaları doğru bir şekilde yapılmalıdır. Doğru bir izleme gerçekleştirme konusundaki engellerden biri, HIFU uygulaması sırasında yüksek sıcaklık değerleri sebebiyle hava kabarcıkları

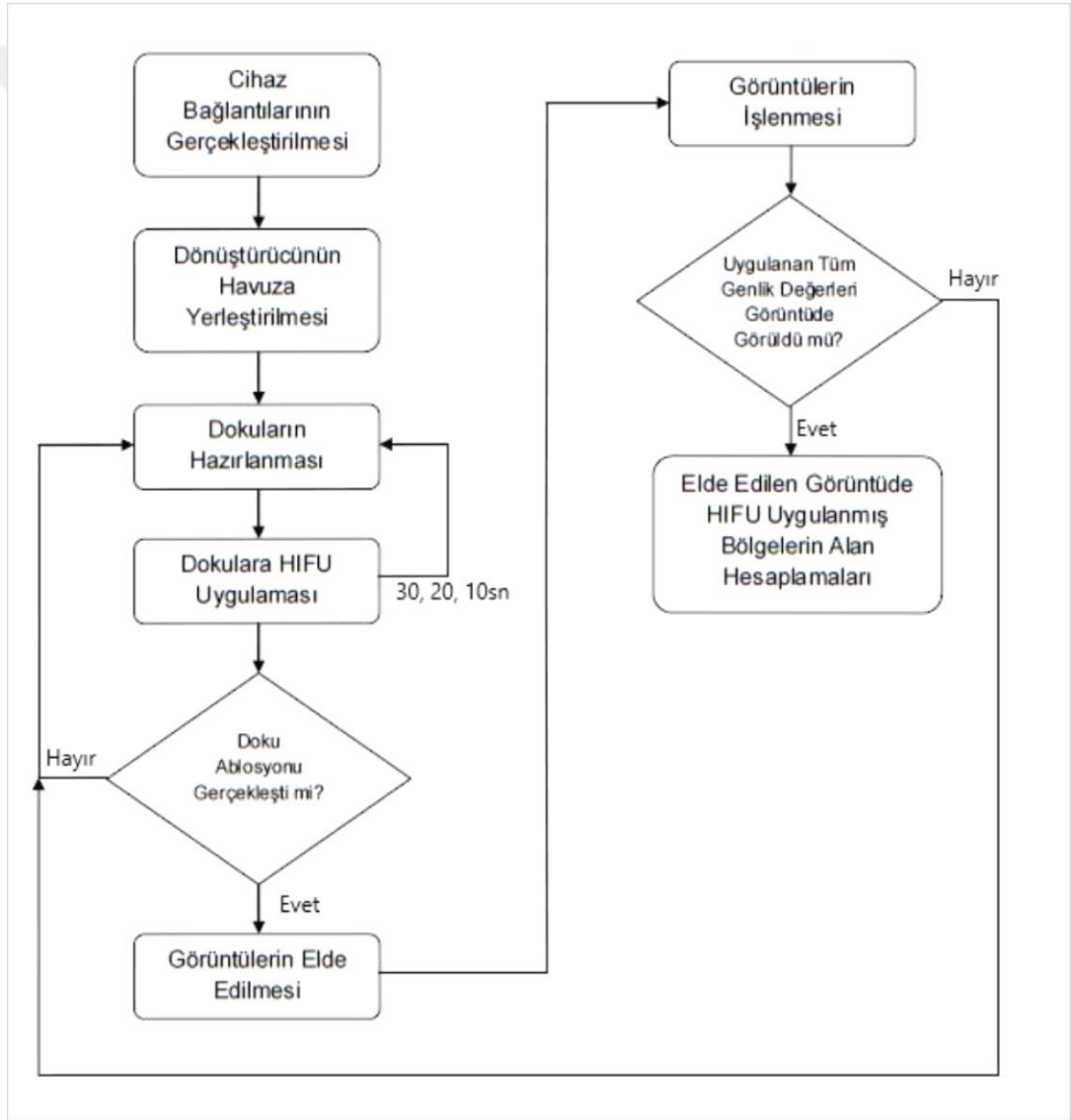
oluşmasıdır. Bu kabarcıkların etkileri pasif akustik haritalama yöntemi kullanılarak araştırılmıştır [37, 38]. Han ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HIFU uygulamasının güvenli ve doğru bir şekilde izlenebilirliği amaçlanmıştır. Bu çalışma sırasında harmonik hareketli görüntüleme yönlendirmeli odaklı ultrasonografi, dokunun sertlik değişimine dayanan HIFU ablasyonunu izleyen, lezyon gelişimine potansiyel olarak daha duyarlı hale getiren, ultrasona dayalı elastikiyet görüntüleme tekniği kullanılmıştır. Bu çalışmada, HIFU sırasında lezyon haritasını doğrudan izlemek için hızlı lezyon haritalama yönteminin fizibilitesi araştırılmıştır. Çalışma yapılırken *In vivo* fizibilite bir pankreas tümörü olan bir fare kullanılmıştır. Bu bulgular HMIgFUS'un termal lezyonları başarıyla haritalayabileceğini ve lezyon gelişimini gerçek zamanlı olarak *in vitro* ve *in vivo* olarak izleyebildiğini göstermektedir. HMIgFUS tekniğinin HIFU tedavisinin izlenmesi için yeni bir klinik araç oluşturabileceği ispatlanmıştır [39]. Ayrıca HIFU' nun gerçek zamanlı tedavi performansını tespit etmek için şu anda araştırılmakta olan birkaç teknik bulunmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme termometresi, tedavi alanı boyunca sıcaklık artışını tespit etmek için kullanılmaktadır [40, 41]. HIFU uygulaması sırasında MRI, Bilgisayarlı Tomografi ve Ultrason görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Ultrasonik görüntüleme yöntemi gerçek zamanlı ve hızlı görüntü elde edebilmek açısından avantajlıdır. MR görüntüleme yönteminde 2 ile 6 saniye arasında zaman gecikmesi oluşmaktadır. Bu da tedavinin doğru izlenebilirlik oranını düşürmektedir. Ayrıca diğer görüntüleme yöntemlerine göre maliyeti düşük bir yöntem olduğundan bu projede ultrasonik görüntüleme kullanılacaktır [6]. 2011 yılında yapılan bir çalışmada HIFU kaynaklı doku hasarının pasif akustik incelenmesi için çalışmalar yapılmıştır. 1,067 MHz HIFU kullanarak öküz karaciğerinde uygulamalar yapılmıştır. Akustik emisyonlar, HIFU dönüştürücü ile birlikte konfokal ve koaksiyal olarak hizalı 15 MHz'lik bir pasif dedektör kullanılarak kaydedilmiştir. Lezyon varlığı ve boyutu, dokuyu maruz kaldıktan sonra enine ve aksel odak düzlemlerinde dilimleyerek tespit edilmiştir. *Ex vivo* öküz karaciğerinde başarılı HIFU lezyonlarının oluştuğu, insonasyon frekansının tamsayı harmoniklerinde alınan sinyalin büyüklüğünde belirgin dips varlığı ile oldukça ilişkili olduğunu gösterilmektedir. Önerilen dedektör bu nedenle, klinik HIFU tedavilerini pasif ve gerçek zamanlı olarak etkin bir şekilde izlemek için düşük maliyetli bir araç olarak belirtilmiştir [42]. 2017 yılında fantom doku üzerinde pasif

akustik haritalama yöntemi ile kavitasyon erozyonunun gerçek zamanlı olarak inceleme çalışması yapılmıştır. Çalışma sonucunda önerilen pasif akustik haritalamanın yüzeysel damar erozyonu ve USW (Ultrasonic Standing Wave) modülasyonundan sonra erozyon kaymasının tam olarak izlenebilirliği gösterilmiştir. Bu çalışmada, yüzeysel damar erozyonunun gerçek zamanlı olarak incelenmesi ve hassas mekansal kontrol için yararlı bir araç potansiyeline sahip olabileceği belirtilmiştir [43]. HIFU'nun, tiroid, prostat, meme, pankreas ve karaciğer gibi organlardaki lezyonlu bölgelere etkilerinin hassas ölçümler ile doğru bir şekilde belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmaların temel amacı odaklanmış ultrason kullanımının çeşitli kanserli doku tedavilerinde etkilerinin gözlemlenmesidir. Bu gözlemlerden elde edilen sonuçlar bir araya gelerek belirli bir standardın oluşumunu sağlamak ve farklı organ dokularına doğru dozu uygulamak amaçlanmaktadır. Illing ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HIFU tedavisinin prostat kanseri üzerinde uygulaması için bir standart belirleme çalışmaları yapmışlardır. Bu çalışma sırasında ultrasonik görüntüleme yönteminden faydalanmışlardır [44]. Kullanılan HIFU probun uyguladığı güç (kW/cm^2) miktarı da tümörlü bölge ablasyonunda önemlidir. Bu konuda en verimli sonuçları elde etmek için literatürde dönüştürücü tasarımları ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Artan yoğunluklarda, odak noktasındaki ultrason dalga formunda yüksek genlikli şokların oluşumuna yol açan dönüştürücüden gelen yol üzerinde doğrusal olmayan yayılım etkileri birikir. Şoklar olduğunda, doku ısınması, aynı basınç büyüklüğündeki harmonik dalgalarla ısıtmaya göre önemli ölçüde daha güçlüdür. Bu bilgiler ile birlikte, Canney ve arkadaşları, kaynama sıcaklıklarına milisaniye cinsinden odak noktasına ulaşılabilmesini göstermişlerdir [45]. Khokhlova ve arkadaşları, özel nonlinear ultrason alanlarını üretmek için HIFU dönüştürücü tasarımı için çalışmalar yapmıştır. Çalışmada, tek elemanlı küresel şekilli bir kaynak olması durumundaki sorunu çözmek için KZK denkleminin dayanan çok parametrik hesaplamalar gerçekleştirilmiştir. Modelleme sonuçları, histoptik uygulamaları kaynatmak için çok elementli bir faz dizisi tasarlamak için uygulanmıştır. Odaktaki 90-100 MPa amplitüdyonun gelişmiş şok cephesini sağlayan dizinin geometrik parametreleri belirlenmiştir. [46]. Christoffersen ve arkadaşları, HIFU tedavisi için DE-Sınıf ultrason dönüştürücü sürücüsü için çalışmalar yapmıştır. Çalışmada, eşleşmeyen piezoelektrik yükleri sürmek için DE-sınıf amplifikatörü tasarım metodolojisi, simülasyon ve deney

sonuçları ile birlikte sunulmaktadır. Önerilen tasarım, 1010 kHz'de 800 mW'dan fazla çıktı gücü ile yaklaşık % 90 verimlilik elde etmiştir [47] Karın bölgesi organları nefes alıp verirken hareket ettiği için HIFU uygulaması sırasında sağlıklı doku hasarı da gerçekleşebilmektedir. Chanel ve arkadaşları, HIFU tedavisi sırasında gerçek zamanlı hareketi telafi edebilen robotlaştırılmış HIFU sistemi geliştirmek için çalışmalar yapmıştır. Robotize edilmiş HIFU sistemi, 0,25 Hz dikey sinüzoidal hareket ettirilmiş tavukgöğsü örneği üzerinde test edilmiştir. Çalışmalar sonucunda %80 oranında başarı elde edilmiştir [48]. 2011 Yılında yapılan çalışmada HMIFU (Odaklanmış Ultrason için Harmonik Görüntüleme Sistemi) ile HIFU lezyonlarını tespit etme başarımları üzerine bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada, HIFU lezyonlarının saptanması, HMIFU performans değerlendirmesi ve HIFU maruz kalma zamanının HIFU boyutuna etkileri araştırılmıştır [49]. 2012 yılında yapılan bir çalışmada, HIFU uygulaması sırasında oluşan doku tahribatını ve gaz-vücut aktivitelerini izleyebilme becerilerini incelemişlerdir [50]. 2013 yılında yapılan çalışmada, HIFU uygulaması sonucunda oluşan lezyonların karşılaştırılması üzerine bir çalışma yapılmıştır [51].

2. MALZEME VE YÖNTEM

Bu bölümde öncelikle deneysel çalışmada kullanılan cihaz ve malzemeler hakkında bilgi verilmektedir. Sonrasında deney düzeneğinin hazırlanması ve HIFU uygulaması anlatılmaktadır. Son olarak deneysel çalışma sonucu görüntülerin elde edilmesi ve işlenmesi hakkında bilgi verilmektedir. Şekil 2.1’de deneysel çalışmanın akış şeması görülmektedir.



Şekil 2.1. Deneysel çalışma akış şeması

2.1. Sistem Elemanları

Bu bölümde deneysel çalışmada kullanılan cihazlar, program ve malzemeler hakkında bilgi verilmektedir.

2.1.1. RF Güç yükselteci

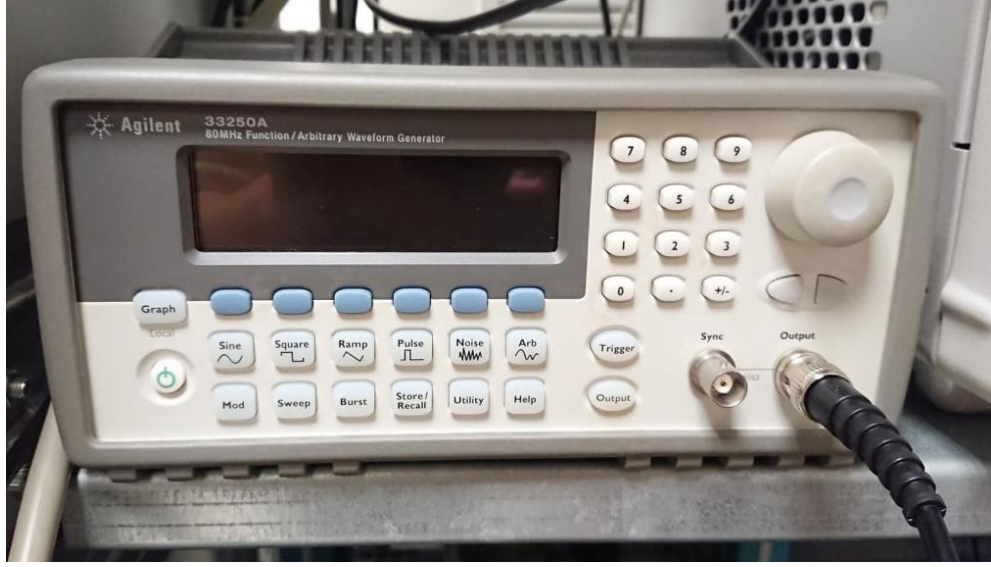
Güç yükselteçleri (amplifikatör), girişine uygulanan herhangi bir sinyalin genliğini yükselterek sinyalde herhangi bir bozulma olmadan çıkış veren elektronik devre elemanlarıdır. Deney sisteminde kullanılan güç yükselteci 250 kHz–105 MHz frekans aralığında çalışan, çıkış gücü 100 W, kazancı 55 dB ve empedans değeri 50 Ohm olan bir cihazdır. Şekil 2.2’de deney düzeneğinde kullanılan ENI (Electronic Navigation Industries) 3100 L model RF güç yükselteci gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Deney düzeneğinde kullanılan güç yükselteci

2.1.2. Sinyal jeneratörü

Sinyal jeneratörü, üçgen, kare veya sinüzoidal biçimde periyodik dalga üretebilen ve ürettiği sinyalin frekans, genlik ve faz farkı gibi özelliklerinin ayarlanmasını sağlayabilen elektronik cihazdır. Deney sisteminde tek çıkışlı 80 MHz frekanslı bir sinyal jeneratörü kullanılmıştır. Şekil 2.3’te deney düzeneğinde kullanılan Agilent 33250A model sinyal jeneratörü gösterilmektedir.



Şekil 2.3. Deney düzeneğinde kullanılan sinyal jeneratörü

2.1.3. HIFU dönüştürücü

Dönüştürücü (transdüser), algılanan bir enerji biçimini (manyetik, kimyasal, termal, optik, ses...) elektrik enerjisine çeviren ya da elektrik enerjisini farklı bir enerji türüne çeviren elemandır. Ultrasonik dönüştürücüler, bulundukları piezoelektrik kristalleri sayesinde elektrik enerjisini ses dalgalarına çevirirler. Ultrasonik dönüştürücüler, medikal alanda tanı ve tedavi amaçlı yaygın olarak kullanılırlar.

Tez çalışmasında, TÜBİTAK UME Medikal Metroloji laboratuvarında bulunan Sonic Concepts marka H-102 kodlu HIFU dönüştürücüsü kullanılmıştır. H-102 kodlu HIFU dönüştürücü terapi ve saha çalışmaları için tasarlanmıştır. Şekil 2.4'te görülen H-102 iç bükey HIFU dönüştürücü, dış çapı 70 mm ve odak noktası 62.6 mm uzaklıktadır. Ortasında görüntüleme amaçlı kullanabilmek için 15 mm çaplık bir boşluk bulunmaktadır. H-102 HIFU dönüştürücü, temel frekansı 1,1 MHz, üçüncü harmonik frekans değeri 3.41 MHz dir. 50 Ohm RF güç yükselteci ile çalışabilen, en yüksek elektriksel gücü 400 W, en yüksek akustik gücü 340 W değerlerinde olan terapi dönüştürücüsüdür.



Şekil 2.4. H-102 İç bükey HIFU dönüştürücü

Dönüştürücüyle birlikte Şekil 2.5'te görülen RF empedans eşleştirme ağı da kullanılmıştır. Şekil 2.5'te RF empedans eşleştirme ağının güç kaynağı görülmektedir. RF empedans eşleştirme ağı, elektriksel gücün dönüştürücüye ulaşana kadar kaybını %85 oranında minimuma indirmektedir.



Şekil 2.5. RF Empedans eşleştirme ağı (sağ alt), güç kaynağı (sol üst)

2.1.4. Su tankı

Su tankı, 1 cm kalınlığında plexiglass (plastik cam) malzemeden yapılmış, 25x25x25 cm ebatlarındadır. Tabanına HIFU dönüştürücüsü yerleştirilmiştir. Su tankı dönüştürücünün odak noktası hizasında su doldurulmuştur. Kullanılan suyun degaze (4 mg/lit) olması sağlanmıştır. Şekil 2.6'da deney düzeneğinde kullanılan su tankı görülmektedir.



Şekil 2.7. Ex-vivo doku yerleştirmek için kullanılan plastik kap

2.1.7. MATLAB

MATLAB, matris tabanlı, sayısal hesaplama, grafiksel veri oluşturma ve program yazma imkânı sağlayan bir yazılımdır. Deneysel çalışmada elde edilen görüntülerin işlenmesi için Matlab (R2015a) programı kullanılarak bir GUI (Grafic User Interface) oluşturulmuş ve görüntüler üzerinde morfolojik işlemler uygulanmıştır.

2.1.8. Kamera

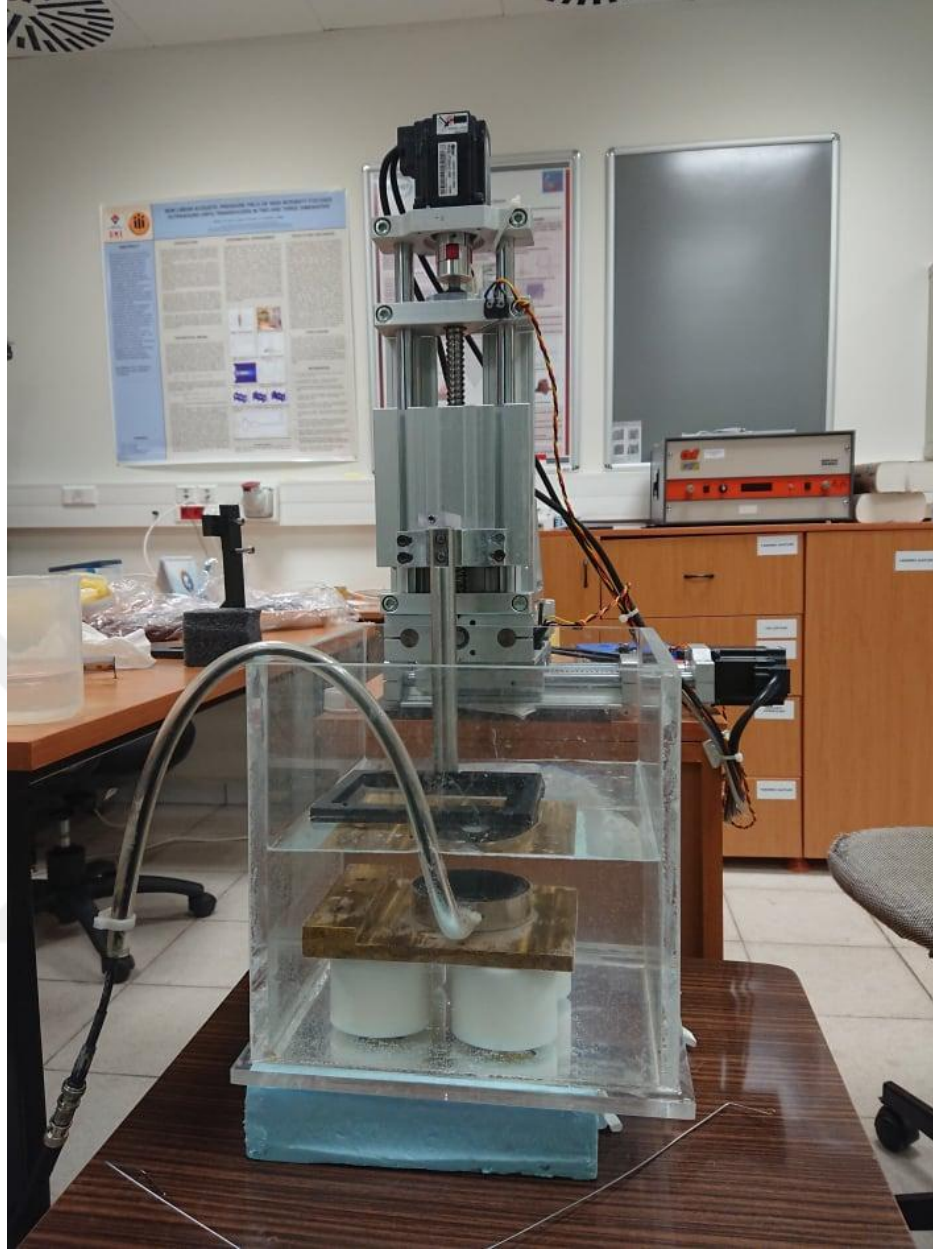
HIFU uygulaması gerçekleştirilen dokuların görüntülerinin MATLAB programına aktarılması için 13 MP bir telefon kamerası kullanıldı.

2.2. Deneysel Yöntem

Bu bölümde deney düzeneğinin hazırlanması, HIFU uygulaması ve uygulama sonrasında elde edilen görüntülerin işleme aşamaları anlatılmaktadır.

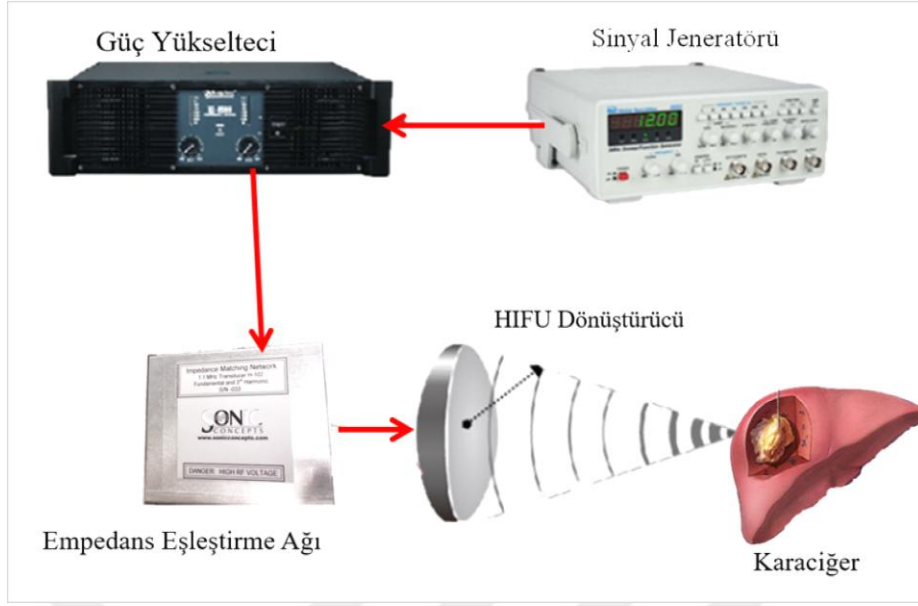
2.2.1. Deney düzeneğinin hazırlanması

Ultrason dalgalarının kırılma miktarını en aza indirmek için deney su dolu tank içerisinde gerçekleştirildi. HIFU dönüştürücü, Şekil 2.8'de gösterildiği gibi su tankının tabanına yerleştirildi. Su tankı dönüştürücünün odak noktası olan 62.6 mm yükseklikte degaze su ile dolduruldu. Kullanılan su, distile ve UV (ultraviole) ile deiyonize edilerek degaze (4mg/lt) olması sağlandı. Su doldurulduktan sonra tank içerisindeki hava kabarcıkları temiz bir çubuk yardımı ile giderildi.

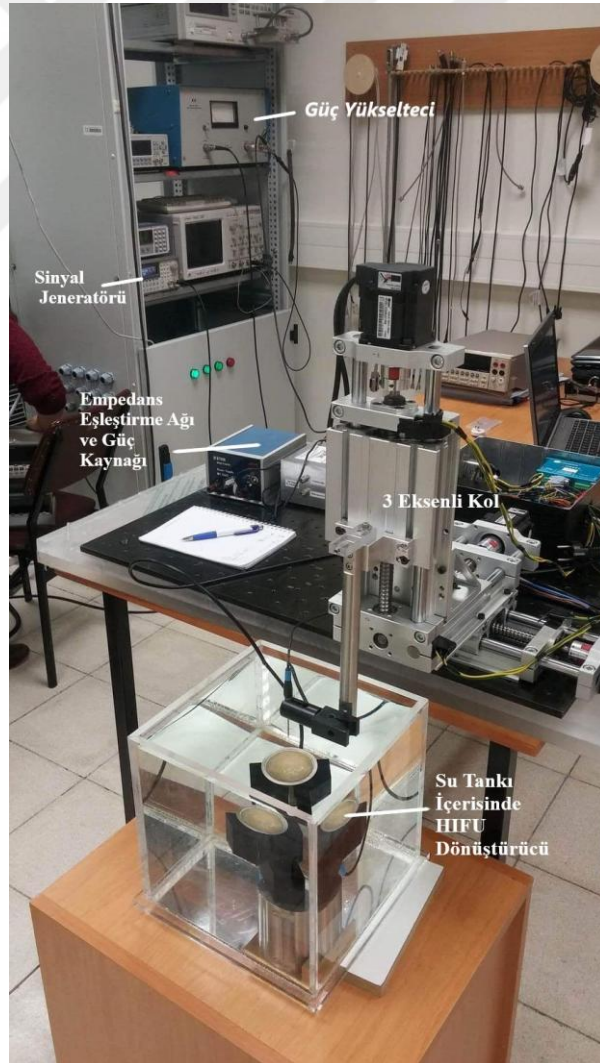


Şekil 2.8. Probun yerleştirilmesi ve su seviyesi

HIFU dönüştürücünün gerekli elektriksel gücünü sağlamak için sinyal jeneratörü ve güç amplifikatörü cihazları kullanıldı. Tank içerisine yerleştirilen HIFU dönüştürücüsü Şekil 2.9’da gösterildiği gibi şematik olarak bağlantıları gerçekleştirildi. Bu bağlantı yöntemi HIFU dönüştürücüsünün temel frekansı olan 1,1 MHz değerinde çalışmasını sağlamıştır. Sırasıyla, sinyal jeneratörü 1,1 MHz frekans değerine ayarlandıktan sonra çıkış ucu, güç amplifikatörü girişine bağlandı, amplifikatör çıkışı, empedans eşleştirme ağı (impedance matching network) kutusunun girişine bağlandı. Kutu çıkışına HIFU dönüştürücü bağlandı. Şekil 2.10’da deney düzeneğinin fotoğrafı görülmektedir.



Şekil 2.9. Deneysel çalışma cihaz bağlantıları şeması



Şekil 2.10. Deney düzeneği

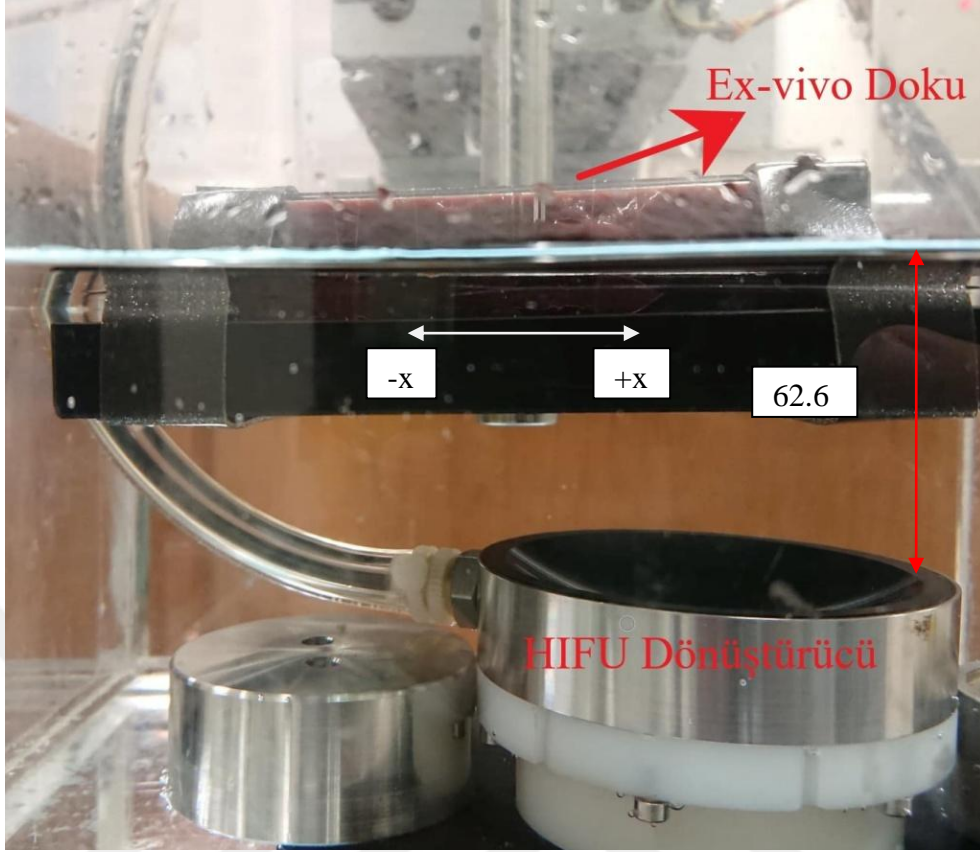
2.2.2. Dokuların hazırlanması

Danadan elde edilen ex-vivo karaciğer, kalp, böbrek ve akciğer dokuları neşter yardımı ile 4x5x13 cm ebatlarına kesilip ve aynı ebatlarda şeffaf plastik üzeri açık bir kaba Şekil 2.11’de görüldüğü gibi yerleştirildi. Uygulama için boyutları aynı olan en az 3 adet kesilmiş doku hazırlandı. Kap içerisine yerleştirilen doku yüzeyi ultrason dalgalarına temas etmesi gerektiğinden, doku yerleştirilen kabı ters çevirebilmek için misina ipi ile sık aralıklarla bağlandı. Bu şekilde bağlanmasıyla dokunun daha sabit ve rijit bir yapıya sahip olması sağlandı.



Şekil 2.11. Deney için hazırlanan ex-vivo doku ve yerleştirilen kap

Hazırlanan doku HIFU uygulaması için su tankı içerisine 3 eksenli hareket eden kol yardımı ile Şekil 2.12’de görüldüğü gibi yerleştirildi. Su tankı dönüştürücü yüzeyinden 62.6 mm (dönüştürücünün odak noktası) yükseklikte degaze su ile dolduruldu. Deney düzeneği hazırlandıktan sonra ex-vivo doku su yüzeyinde kol yardımı ile z ekseninde sabitlendi. Yüzeye paralel olması için su terazisi ile kontrolleri sağlandı.



Şekil 2.12. Su Tankı İçerisinde HIFU Dönüştürücü ve Ex-vivo Dokunun Konumlandırılmış Görüntüsü

HIFU dönüştürücü en düşük güçte çalıştırılarak odak noktası gözlenmiş ve doku HIFU uygulaması için rastgele belirlenmiş bir noktaya 3 eksenli kol yardımı ile x, y yönlerinde hareket ettirilerek ayarlandı. Doku HIFU uygulaması için sabitlendi.

2.2.3. HIFU uygulaması

Gerekli bağlantılar sağlandıktan sonra sinyal jeneratörü, 1,1 MHz frekans değerine ayarlandı. HIFU uygulaması için 350 mV_{RMS} sinüs giriş sinyali uygulandı. Sinyal, güç amplifikatöründe yükseltilerek dönüştürücüden ultrasonik dalga çıkışı sağlandı. Kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer dokularına 30 saniye boyunca uygulama gerçekleştirildikten sonra sinyal kesildi.

Karaciğer dokusunda sırasıyla 30-20-10 sn HIFU uygulaması aşağıdaki adımlarla gerçekleştirildi.

- Sinyal jeneratörü, 1,1 MHz frekans değerine ayarlandı. HIFU uygulaması için 350 mV_{RMS} sinüs giriş sinyali uygulandı. Sinyal, güç amplifikatöründe yükseltilerek

dönüştürücüden ultrasonik dalga çıkışı sağlandı. 30 saniye boyunca uygulama gerçekleştirildikten sonra sinyal kesildi.

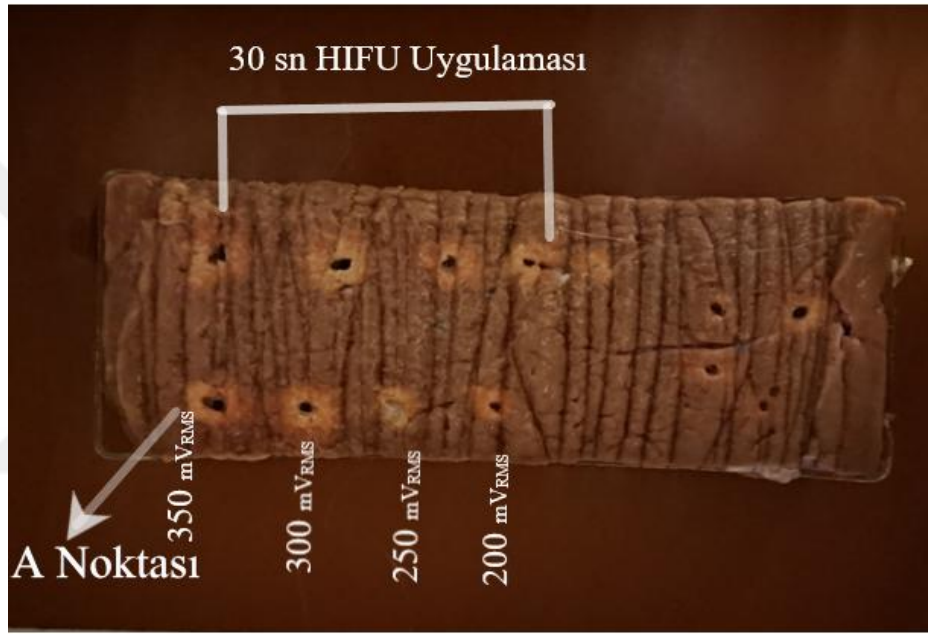
- Ex-vivo doku z ve y doğrularında sabit tutularak Şekil 2.12’de görülen +x yönünde en az 1 cm mesafe olacak şekilde yer değiştirildi.
- Genlik değeri 300 mV_{RMS} değerine düşürülerek 30 sn boyunca HIFU uygulandı.
- Doku +x yönünde en az 1 cm ilerletildi.
- Genlik değeri 250 mV_{RMS} olarak ayarlandı, HIFU uygulaması karaciğer dokusuna 30 sn boyunca gerçekleştirildi.
- Doku son kez +x yönünde ilerletildi.
- Genlik değeri 200 mV_{RMS} olarak ayarlandı, HIFU uygulaması karaciğer dokusuna 30 sn boyunca gerçekleştirildi.
- HIFU dalgalarının, 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerlerinde 30 saniye boyunca uygulaması tamamlandı. Uygulama sonrası ex-vivo dokunun yüzey görünümü Şekil 2.13’te görülmektedir.



Şekil 2.13. Farklı genlik değerlerinde 30 saniye HIFU uygulanan ex-vivo doku yüzey görünümü

- Doku tekrar HIFU uygulaması için Şekil 2.14’de görülen A noktasına x ve y doğrularında hareket ettirilerek konumlandırıldı.
- Öncelikle genlik değeri 350 mV_{RMS} olarak sinyal jeneratöründe ayarlandı ve 20 saniye boyunca HIFU uygulaması gerçekleştirildi.
- Doku +x yönünde ilerletildi.
- Genlik değeri 300 mV_{RMS} olarak değiştirildi ve 20 saniye boyunca uygulama gerçekleştirildi.
- Doku tekrar +x yönünde ilerletildi.

- Genlik değeri 250 mV_{RMS} olarak değiştirilerek 20 saniye boyunca HIFU uygulaması gerçekleştirildi.
- Doku son kez +x yönünde ilerletildi.
- Genlik değeri 200 mV_{RMS} olarak ayarlanarak 20 saniye boyunca HIFU uygulaması gerçekleştirildi.
- HIFU dalgalarının, 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerlerinde 20 saniye uygulaması tamamlandı. Uygulama sonrası ex-vivo dokunun yüzey görünümü Şekil 2.14'de görülmektedir.



Şekil 2.14. Farklı genlik değerlerinde 20 sn HIFU uygulanan ex-vivo doku yüzey görünümü (alt), 30 sn HIFU uygulaması (üst)

- Yukarıda bahsedilen doku üzerinde HIFU uygulaması için yer kalmadığından önceden hazırlanmış ex-vivo doku parçası 3 eksenli kol üzerinde yerleştirildi. Z ekseninde sabitlenerek dönüştürücü odak noktasına göre x ve y eksenlerinde konumlandırıldı.
- Sinyal jeneratörü 350 mV_{RMS} genlik değerine ayarlanarak 10 sn boyunca HIFU uygulaması gerçekleştirildi.
- Doku +x yönünde ilerletildi.
- Genlik değeri 300 mV_{RMS} değerine düşürülerek 10 sn boyunca HIFU uygulaması gerçekleştirildi.

- Doku tekrar +x yönünde ilerletildi.
- Genlik değeri 250 mV_{RMS} değerine düşürüldü ve 10 sn boyunca uygulama gerçekleştirildi.
- Son kez doku +x yönünde ilerletildi.
- Genlik değeri 200 mV_{RMS} değerine düşürülerek 10 sn boyunca uygulama gerçekleştirildi.
- HIFU dalgalarının, 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerlerinde 10 sn uygulaması tamamlandı. Şekil 2.15'te farklı genlik değerlerinde 10 sn HIFU uygulaması sonrası ex-vivo doku yüzeyi görülmektedir.



Şekil 2.15. Farklı genlik değerlerinde 10 sn HIFU uygulanan ex-vivo doku yüzey görünümü

Karaciğer dokusuna farklı genlik değerleri ve sürelerde HIFU uygulaması tamamlandı ve uygulama sonrası görüntülerin elde edilmesi ve işlenmesi bölümüne geçildi.

2.2.4. Görüntülerin elde edilmesi

HIFU uygulaması sonrası ex-vivo doku çıkarılarak neşter ile Şekil 2.16'da görüldüğü gibi dikey olarak x eksenini boyunca ortadan kesilir. Karaciğer dokusu için 2x6 cm boyutlarında bir parça görüntüde alan hesabı yapabilmek için referans olarak doku yanına yerleştirilmiştir. Fotoğraflar 14 cm yükseklikten 13 MP bir kamera ile

çekilmiştir. Her HIFU uygulaması sonrasında fotoğraflar kaydedilmiştir. Şekil 2.16'da 30 sn HIFU uygulaması sonrasında, uygulama eksenini boyunca ortadan eşit olarak kesilen örnek doku ve alan hesaplamak için kullanılan referans parça görülmektedir.



Şekil 2.16. 350-300-250-200 mV_{RMS} Genlik değerlerinde 30 sn HIFU uygulaması karaciğer doku parçası ve referans parça

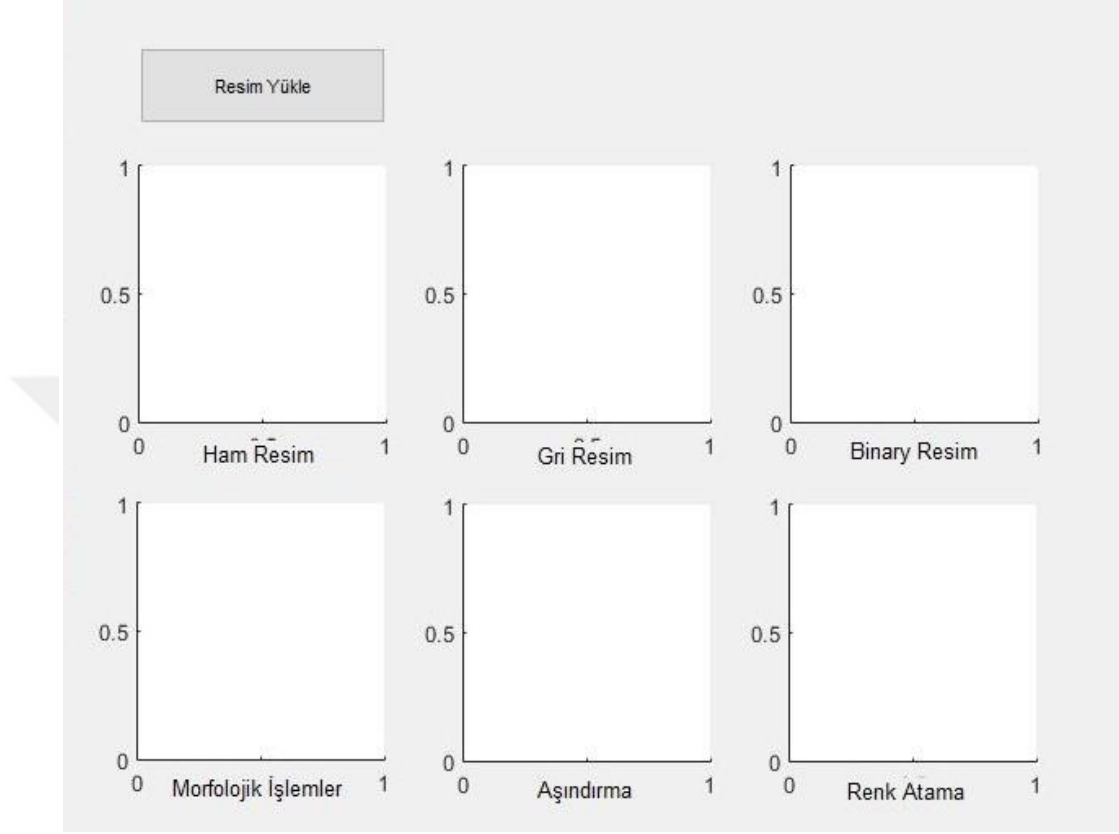
2.3. Görüntülerin İşlenmesi

Görüntü işleme, elektronik ortama aktarılmış bir görüntüyü ihtiyaca göre analiz etmek, değiştirmek, iyileştirmek ya da veri elde etmek amacı ile bilgisayar ortamında yapılan çalışmalardır. Tez çalışmasında görüntü işlemek için MATLAB programı kullanıldı. Aşağıda HIFU uygulaması sonucunda elde edilen görüntülere sırası ile uygulanan işlemlerin bilgisi verilmektedir.

2.3.1. MATLAB GUI oluşturma

GUI (Graphical User Interface-Grafiksel Kullanıcı Arayüzü), kullanıcıya kolaylık sağlamak açısından MATLAB programında bulunan bir arayüzdür. GUI'de, simgeler, butonlar, grafikler, paneller, textler v.b. bulunur. Bu araç, MATLAB komut satırına GUIDE komutu yazılarak çalıştırılır.

Tez çalışmasında Şekil 2.17’de görülen GUI arayüzü oluşturuldu. Açılan pencereye resim yüklemek için bir buton eklendi ve görüntü işleme aşamalarını adım adım takip edebilmek için pencereler eklenmiştir.



Şekil 2.17. Tez GUI arayüzü

2.3.2. RGB Renk uzayı

RGB (red, green, blue) , renk uzayı kırmızı, yeşil ve mavi renklerinden oluşmakta ve çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Elektromanyetik spektrumda mavi renk 0,4-0,5 mm, yeşil renk 0,5-0,6 mm, kırmızı renk ise 0,6-0,7 mm dalga boylarını temsil etmektedir. RGB renk uzayı 3 boyutlu bir küp ile temsil edilmektedir. Orijin noktası siyah, karşı ucu beyazdır. Gri renk skalası beyaz ve siyahı birleştiren doğru olarak kabul edilir.

2.3.3. Görüntü grileştirme

Her pikselin sahip olduğu parlaklık değeri gri seviye olarak ifade edilir. RGB renk uzayında her bir piksel 0-255 arasında bir değer alır ve ikili diziler ile ifade edilir. Pikseller 0=00000000, 1=00000001... ve 255=111111111 değerlerine denk gelir.

Siyah rengi 0, beyaz rengi 255 değerine karşılık gelir. Siyah ve beyaz arasında kodlanan değerler gri skala olarak adlandırılır. Renkli görüntüyü gri seviyeye dönüştürmek için Denklem (2.1)'deki formül kullanılır;

$$GRİ = 0.299xR + 0.587xG + 0.114xB \quad (2.1)$$

2.3.4. Eşikleme

Gri tona çevrilmiş görüntü üzerinde benzer özelliklere sahip alanları ayırmak için kullanılır. Gri tona çevrilmiş görüntü eşikleme sonrası binary (ikili boyut, 1 ve 0) boyuta çevrilir. Belirli bir eşik değeri uygulandıktan sonra bu değerden küçük pikseller siyah (0), yüksek pikseller beyaz (1) olacak şekilde görüntü oluşur. Bu şekilde görüntü üzerindeki asıl hedef nesnelere ortaya çıkarılır. HIFU uygulanmış bölgelerin ayırt edilmesi için her bir görüntüye özel eşik değerleri kullanıldı.

2.3.5. Morfolojik işlemler

Morfolojik işlemler bir görüntü içerisinde yer alan nesnelere belirginleştirmek amacıyla pikseller üzerinde yapılan işlemlerdir.

Tez çalışmasında elde edilen görüntülerde uygulama sonucunda oluşan hasarlı bölgeyi tespit edebilmek amacıyla sırasıyla görüntünün grileştirilmesi, eşikleme, gürültülerin giderilmesi ve oluşan boşlukların doldurulması amacıyla morfolojik işlemler uygulanmıştır.

Yayma İşlemi: Görüntü üzerindeki nesnelere komşu pikselleri üzerinde yapılan değişiklik ile yapısal elementin büyütülmesine yayma işlemi denir. Bu işlem sonucunda görüntü üzerinde bulunan boşluklar doldurulmaktadır. Yapısal elementin merkez noktasında bulunan piksel ile çevre pikseller eşleştirilmekte ve yeni görüntü oluşturulmaktadır.

Aşındırma İşlemi: Görüntü üzerindeki nesnelere komşu pikselleri üzerinde yapılan değişiklik ile yapısal elementin küçültülmesine yayma işlemi denir. Yayma işleminin tersine görüntü üzerindeki boşlukların genişletilmesi, sınırlarının küçültülmesi amacıyla kullanılır.

Açma ve Kapatma İşlemi: Girilen görüntü üzerinde sırasıyla yayma ve aşındırma işlemi uygulaması kapama işlemidir. Görüntü üzerinde kapama işleminin tersi olarak önce aşındırma sonra yayma işlemi uygulaması ise açma işlemidir [52].

2.3.6. HIFU uygulaması alan hesaplama

Tez çalışması kapsamında, görüntü işleme işlemleri sonrasında elde edilen görüntüde HIFU uygulaması sonucunda oluşan lezyonlu bölgelerin alan bilgisini hesaplamak için MATLAB programından yararlanıldı. Görüntülerin elde edilmesi aşamasında kullanılan boyutları belirli parça alan hesaplamalarında referans olarak kullanıldı. Alanı 12 cm^2 olan referans parçanın görüntü üzerinde kapladığı piksel sayısı bulundu. Görüntü işleme sonucu ortaya çıkan lezyonlu bölgelerin piksel değerleri bulundu. Alanı belirli referans parça ile doğru orantı kullanılarak lezyonlu bölgelerin mm cinsinden alanları hesaplandı.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Uygulanan deneysel çalışmada odaklı ultrason dalgaları uygulaması karaciğer, kalp, böbrek ve akciğer ex-vivo dokuları üzerinde gerçekleştirilmiştir. HIFU dalgaları 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerlerinde 30-20-10 sn ex-vivo karaciğer dokusuna uygulaması gerçekleştirilmiş ve oluşan lezyonlu bölgeler elde edilen görüntüler ile MATLAB görüntü işleme teknikleri ile analiz edilmiştir. Böylece HIFU'nun farklı dokularda etkisi gözlemlenmiş ve karaciğer dokusunda farklı süre ve güçlerde etkili olduğu alan hesaplanmıştır. Elde edilen alanlar ultrasonik güç ve süre değerleri ile birlikte tablo ve şekillerde gösterilmiştir.

3.1. Farklı Dokulara HIFU Uygulaması Sonuçları

Bu aşamada kalp, karaciğer, akciğer ve böbrek ex-vivo dokularına 1,1 MHz frekans değerinde 350 mV_{RMS} genlik değeri 30 sn boyunca uygulanmış ve etkileri gözlemlenmiştir. Kalp dokusuna HIFU uygulanması sonucunda oluşan lezyonlu bölge örneği Şekil 3.1'de görülmektedir.



Şekil 3.1. Ex-vivo kalp dokusu HIFU uygulaması

Akciğer dokusuna HIFU uygulanması sonucunda oluşan lezyonlu bölge örneği Şekil 3.2'de görülmektedir.



Şekil 3.2. Ex-vivo akciğer dokusu HIFU uygulaması

Böbrek dokusuna HIFU uygulanması sonucunda oluşan lezyonlu bölge örneği Şekil 3.3'te görülmektedir.



Şekil 3.3. Ex-vivo böbrek dokusu HIFU uygulaması

Karaciğer dokusuna HIFU uygulanması sonucunda oluşan lezyonlu bölge örneği Şekil 3.4'te görülmektedir.



Şekil 3.4. Ex-vivo karaciğer dokusu HIFU uygulaması

Dokuların, dönüştürücünün elips (pirinç tanesine benzer) şeklindeki odak noktasının tam orta noktasında konumlandırıldığı düşünülerek uygulama gerçekleştirilmiştir. Dört farklı dokuda oluşan lezyonlu bölgeler görülmektedir. Lezyonların ortalama genişlik ve uzunluğu 1 cm'dir. Kalp, akciğer ve karaciğer dokusunda doku kaybı(buharlaşıma) görülmektedir. Böbrek, kalp ve karaciğer dokularında oluşan termal hasar görülmektedir. Böbrek dokusunda yüzeyinde bulunan zarlı yapıdan dolayı, yüzeyinde doku kaybı görülmemektedir. Lezyonlu bölge elips şeklinden daha çok daire şeklini almıştır. Şekil 3.4'te görülen ex-vivo karaciğer dokusuna HIFU uygulaması dokunun zarlı yüzeyi ayrılarak gerçekleştirilmiştir. 350 mV_{RMS} genlik, 1,1 MHz frekans değerinde 30 sn HIFU uygulaması ile karaciğer yüzeyinde bulunan zar yapısında termal hasar gerçekleştirilememiştir ve dokuya çok düşük düzeyde ultrasonik enerji aktarılmıştır. Yüzeyi zarla kaplı karaciğer dokusuna HIFU uygulama örneği Şekil 3.5'te görülmektedir.

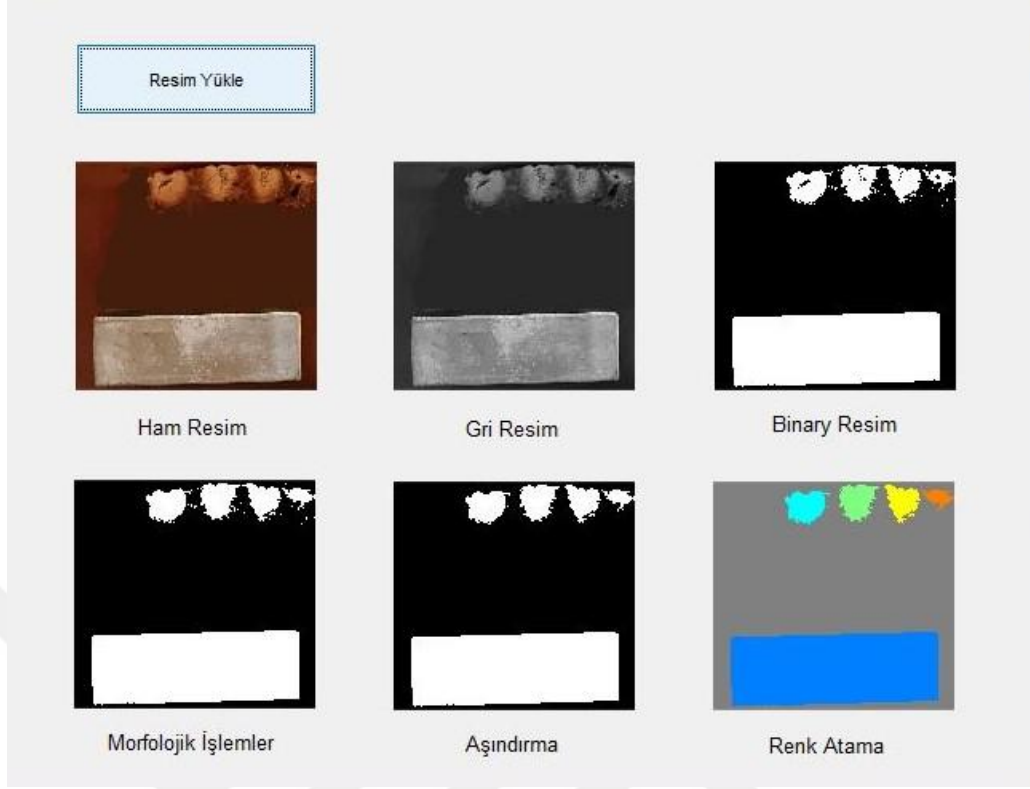


Şekil 3.5. Yüzezi zarla kaplı karaciğer dokusuna HIFU uygulaması

3.2. Karaciğer Dokusuna HIFU Uygulaması

Bu aşamada ex-vivo karaciğer dokularına 1,1 MHz frekans değerinde azalan genlik değerlerinde ve farklı sürelerde HIFU uygulaması gerçekleştirilmiştir. Genlik değerleri sırasıyla 350-300-250-200 mV_{RMS} ve uygulama süresi 30-20-10 sn'dir. Uygulama doku yüzeyine gerçekleştirilmiştir. Karaciğer dokusuna HIFU uygulanması sonucunda oluşan lezyonlu bölgeler aşağıda görülmektedir.

Şekil 3.6'da 30 sn, 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerlerinde HIFU uygulaması sonrasında elde edilen fotoğrafın görüntü işleme uygulaması sonucunda oluşturulan GUI arayüzündeki örnek görüntüsü bulunmaktadır. Şekil 3.7 ve Şekil 3.8'de karaciğer dokusuna 10 sn HIFU uygulaması görülmektedir. Uygulanan genlik değerleri azaldıkça dokuya etki eden sıcaklık değerleri azalmakta ve oluşan lezyonlu bölgeler küçülmektedir. Şekil 3.9'da karaciğer dokusuna 30 sn ve 20 sn HIFU uygulaması görülmektedir. Uygulama süresindeki 10 sn'lik artış sonucunda sıcaklık etkisi artmakta ve lezyonlu bölgeler bir önceki uygulamaya göre büyümektedir.



Şekil 3.6. 30 sn HIFU uygulanmış karaciğer dokusunun GUI arayüzünde örnek görüntüsü



Şekil 3.7. 300-250-200 mV_{RMS} Genlik değerlerinde 10 sn HIFU uygulanan karaciğer dokusu

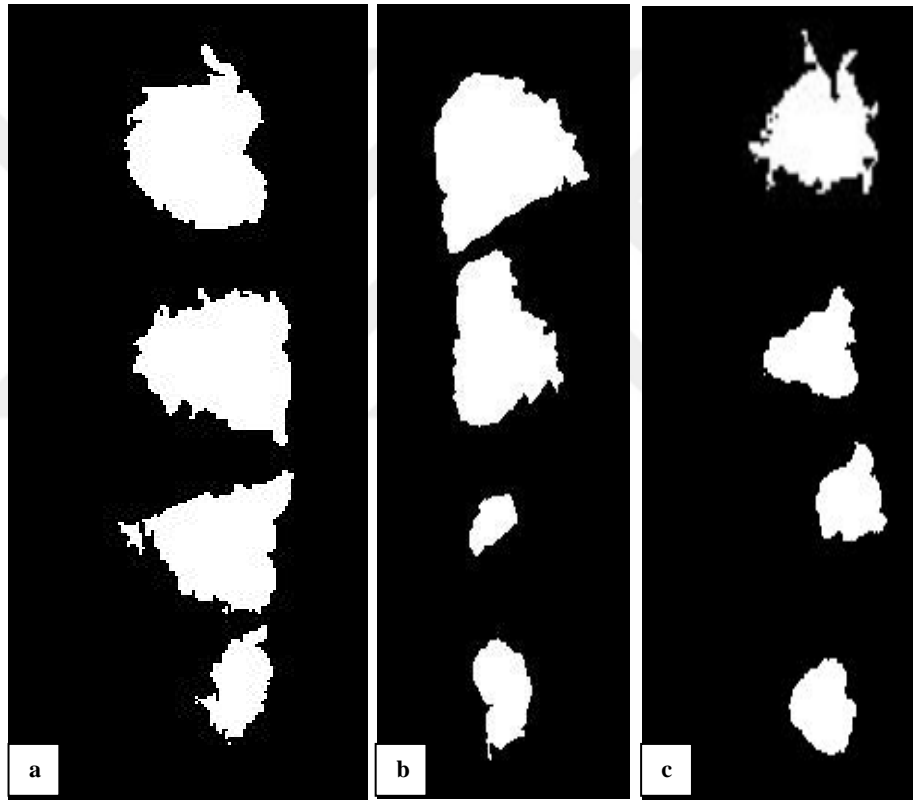


Şekil 3.8. 350 mV_{RMS} Genlik değerlerinde 10 sn HIFU uygulanan karaciğer dokusu



Şekil 3.9. 350-300-250-200 mV_{RMS} Genlik değerlerinde 30 sn (sol) ve 20 sn (sağ) HIFU uygulanan karaciğer dokusu

Şekil 3.10'da HIFU uygulaması sonucunda oluşan lezyonlu bölgelerin MATLAB programında işlenmesi ile ortaya çıkan 30, 20, 10 sn HIFU uygulanan karaciğer dokusu görüntüleri bulunmaktadır. Şekil 3.10(b)'deki 20 sn HIFU uygulaması sonucunda oluşan lezyonlu bölgelerden 250 mV_{RMS} değerine ait bölge doğru yakılamadığından, daha önceki uygulamalardan elde edilen lezyonlu bölgenin alanı ayrıca hesaplanmıştır. Uygulama bölgeleri sıcaklık ve süre ile orantılı olarak genişlemektedir. Uygulama sırasında doku içerisi görüntülenemediği için uygulama bölgelerine damar yapıları denk gelebilmektedir. Doku yerleştirilmesindeki milimetrik farklar oluşan lezyonun boyutunu etkilemektedir.



Şekil 3.10. 350-300-250-200 mV_{RMS} Genlik değerlerinde 30 sn (a), 20 sn (b), 10 sn (c) HIFU uygulanan karaciğer dokusu görüntü işleme

HIFU uygulaması sonucunda elde edilen lezyonlu bölgelerin görüntü işleme teknikleri kullanılarak elde edilen alanlar mm² cinsinden Tablo 3.1'de verilmektedir.

Tablo 3.1. Ex-vivo karaciğer dokusunda HIFU uygulaması sonucunda oluşan lezyonlu bölgelerin alanı (mm²)

Giriş Sinyali (W) Süre (sn)	135	115	90	80
30	91	83	67	27
20	89	64	42	23
10	78	48	29	18

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yapılan deneysel çalışmalarda HIFU dalgalarının farklı dokular üzerindeki etkisi gözlemlenmiştir. Ayrıca karaciğer dokusu üzerinde farklı genlik ve sürelerdeki etkileri incelenmiştir.

Farklı dokulara uygulamalar sonucunda Tablo 1'deki ultrason doku etkileşimlerini göz önünde bulundurarak, böbrek, karaciğer, akciğer ve kalp dokularına HIFU uygulaması sonucunda benzer lezyonlar oluşmuştur. Kalp, karaciğer ve akciğer dokularında doku buharlaşması ve termal ablasyon gözlemlenirken, böbrek dokusunda sadece termal ablasyon gözlemlenmiştir. Akciğer dokusuna uygulanan HIFU sonucunda doku tamamen buharlaşmış, yaklaşık 1 mm kalınlığında lezyonlu bölgeyi çevreleyen termal ablasyon olduğu gözlemlenmiştir. Kalp ve karaciğer dokularında doku buharlaşması düşük seviyede olduğu, termal ablasyonun daha fazla gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Böbrek dokusunun yüzeyinde bulunan zarlı yapıdan dolayı doku yüzeyinde lezyon gözlemlenmemiştir. Karaciğer dokusunun zarlı yüzeyine 30 sn 350 mV_{RMS} HIFU uygulaması sonucunda dokuya ultrason dalgaları ulaşamamış, Şekil 3.5'te görülen nokta şeklindeki termal ablasyon oluşmuştur. 1,1 MHz frekanslı, 350 mV_{RMS} giriş genlik değerli HIFU dalgalarının zarlı dokunun yüzeyinde lezyon oluşturmak için etkili olmadığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, kalp, karaciğer ve böbrek dokularının Tablo1'deki tipik akustik özellikleri (yoğunluk, hız, empedans) birbirine yakındır ve uygulama sonuçlarını benzerlik gözlemlenmiştir. Akciğer dokusunun akustik özellikleri diğer dokulara göre farklılık göstermektedir. Buna bağlı olarak HIFU uygulaması ile oluşan lezyonlu bölgede farklılık gözlemlenmiştir. 1,1 MHz frekanslı, 350 mV_{RMS} giriş genlik değerli HIFU dalgalarının 30 sn uygulamasında, kalp, karaciğer ve böbrek dokusunda yaklaşık 1 cm en ve boy uzunluğunda termal lezyonlar oluşmuş, akciğer dokusunda yaklaşık 1 cm en ve boy uzunluğunda doku buharlaşması gözlemlenmiştir.

Karaciğer dokusuna uygulanan 1,1 MHz frekans değerli farklı giriş genlikleri ve sürelerdeki uygulama sonuçları Tablo 2’de verilmiştir. 30 saniye boyunca uygulanan 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerleri sonucunda sırasıyla 64, 60, 46, 32 mm² lezyonlar oluşmuştur. 20 saniye boyunca uygulanan 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerleri sonucunda sırasıyla 59, 50, 37, 26 mm² lezyonlar oluşmuştur. 20 saniye boyunca uygulanan 350-300-250-200 mV_{RMS} genlik değerleri sonucunda sırasıyla 51, 48, 29, 18 mm² lezyonlar oluşmuştur. Uygulanan süre ve giriş sinyalinin genlik değeri arttıkça oluşan lezyonlar genişlemektedir.

Yapılan deneysel çalışmada HIFU dalgalarının farklı dokular üzerinde etkisi ve karaciğer dokusu üzerinde zaman ve güç değerlerine bağlı etkileri incelenmiştir. Deneysel çalışma oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve görüntüler bir kamera ile elde edilmiştir. Doku içerisinde görüntü sağlanamadığından uygulama doku yüzeyine gerçekleştirilmiştir. Bu sebeple oluşan lezyonlar odak noktasının yarısını ifade etmektedir, Dokunun doku kabına ve havuza yerleştirilmesi aşamasında oluşabilecek milimetrik kaymalar, doku yüzeyi ile HIFU dönüştürücüsünün odak noktasının etkileşimini değiştireceğinden lezyonlu bölgelerin alanları farklılık gösterebilmektedir. Bu yüzden oluşan lezyonlu dokuların alanları yüzeysel uygulamada uyuşmamaktadır. Lezyonların boyutlarını gerçeğe yakın olarak hesaplamak için, HIFU uygulaması vücut sıcaklığında gerçekleştirilebilir. Ultrasonik görüntüleme kullanılarak doku içerisine uygulamalar gerçekleştirilebilir ve eş zamanlı görüntüler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Çağavi Z., Uterus Miyomlarının Değerlendirilmesinde Konvansiyonel B-Mode Ultrasonografi, Transvajinal Ultrasonografi ve Pulse Inversiyon Harmonik Ultrasonografi Görüntülerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Zonguldak, 2006, 171658.
- [2] Bester G., Wu X., Vanderbilt D., Zunger A., Importance of Second-Order Piezoelectric Effects in Zinc-Blende Semiconductors, *Physical Review Letters*, 2006, **96**.
- [3] Hwang W.H., Jang H.J, Kim W.H., Lee J.Y., Lee D.H., Current and Future Clinical Applications of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Pancreatic Cancer, *Gut And Liver*, 2010, **4**, 57-61.
- [4] Johansson T., Mad P., Warmuth M., Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer, *European Urology*, 2010, **58**(6), 803-815.
- [5] BourrierP., Chapelon J.Y., Esnault O., Franc B., Kerviler E.D., LacosteF., Leenhardt L., Ménégaux F., Rouxel A., High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Thyroid Nodules: First Human Feasibility Study, *Thyroid*, 2011, **21**(9), 965-973.
- [6] Bartels L.W, Bosch M.A.A.J., Deckers R., Mali W.P.Th.M., Moonen C.T.W., Ries M., Wijlemans J.W., Magnetic Resonance-Guided High-Intensity focused ultrasound (MR-HIFU) ablation of liver tumours, *Cancer Imaging*, 2012, **12**(2), 387 394.
- [7] Brace C.L., Hinshaw J.L., Lubner M.G. .Thermal Ablation for the Treatment of Abdominal Tumors, *Journal of Visualized Experiments*, 2011, **49**, 2596.
- [8] Doğru Bolat E., Karaboce B., Kilic K., Solak S., Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason Dalgalarının Ex Vivo Dana Karaciğeri Üzerinde Oluşturduğu Tahribatın Görüntü İşleme Teknikleri İle Analizi, *3rd International Engineering Research Symposium*, Düzce, Türkiye, 5-7 Eylül 2019.
- [9] Leighton, T. G., What is Ultrasound, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2007, **93**, 3-83.
- [10] Manbachi, A., Cobbold, R.S.C., Development and Application of Piezoelectric Materials for Ultrasound Generation and Detection, *Ultrasound*, 2011, **19**(4), 187-196.

- [11] Aykul S., Yüksek Genlikli Odaklı Ultrason Transdüser Dizinine Verilecek Fazların MR Görüntüleri Yardımı İle Oluşturulması, Yüksek Lisans Tezi, TOBB Ekonomi Ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013, 346537.
- [12] Yetik H., 8 Kanallı Tümlleşik Yüksek Yeğinlikli Odaklı Ultrason Hüzme Şekillendirici Sürücü Tasarımı, Yüksek Lisans Tezi, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2014, 378493.
- [13] Bailey M.R., Connors B., Couret L.N., Crum, L.A., Evan A.P., Keilman G., McAteer J.A., Miller N., Pishchalnikov Y.A., Sapozhnikov O.A., Localized Detection of Cavitation in Vivo, *Journal of the Acoustical Society of America*, 2001, **109**(5), 2481.
- [14] Bailey M., Crum L., Cunitz B., Kaczkowski P., Khokhlova V., Reed J., Effects of Nonlinear Propagation, Cavitation, and Boiling in Lesion Formation by High Intensity Focused Ultrasound in a Gel Phantom, *Journal of the Acoustical Society of America*, 2006, **119**, 1834–1848.
- [15] Karaböce B., Characterisation of Ultrasonic Transducers Used in Medical Applications and Investigation of Their Effects in Phantom Tissue, Doktora Tezi Yeditepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2014,416197.
- [16] Kulga U. B., Php Applications, K-Wave Simulations And Experimental Studies For Medical Ultrasound, Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2017, 461929.
- [17] Tsaklis P., Presentation of Acoustic Waves Propagation and Their Effects Through Human Body Tissues, *Science Journal*, 2010, **11**(1), 58–65.
- [18] Marinova M., Rauch M., Schild H. H., Strunk H. M., Novel Non-invasive Treatment with High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU), *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 2016, 37(01), 46-55.
- [19] Furusawa Y., Hassan M. A., Kondo T., Ogawa R., Tabuchi Y., Zhao Q. L., Effects of Therapeutic Ultrasound on the Nucleus and Genomic DNA. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2014, **21**(6), 2061-2068.
- [20] Bowman P. D., Goodwin C. W., Gilligan G. R., Lawlor D. F., Mata J. R., Matylevitch N. P., Schuschereba S. T., Apoptosis and Accidental Cell Death in Cultured Human Keratinocytes After Thermal Injury, *The American Journal of Pathology*, 1998, **153**(2), 567-577.
- [21] Ter Haar G., Therapeutic Ultrasound, *European Journal of Ultrasound*, 1999, **9**(1), 3-9.
- [22] Kim J., Lee H., Jeon J. H., Hyun C. H., Identification of the Cartridge Characteristics for HIFU Beauty Care Systems, *Int'l Journal of Computing, Communications & Instrumentation Engg. (IJCCIE)*, 2016, **3**(2), 221-223.

- [23] Liu S. H., Zuo Z. G., Report on Research of Calculus Fragmentation by HIFU-Induced Cavitation in Tsinghua University: 2. Thermal Effects. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, Beijing, China, 19–23 August 2012.
- [24] Farhanieh O., Design and Implementation of Intravascular HIFU Catheter Ablation System, Doktora Tezi, Sabancı Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2018, 506977.
- [25] Erdogan G. Karaboce B., Kilic K., "Investigation of Ultrasonic Fields Produced by HIFU Transducers Used in Cancer Therapy, 2016 *IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*, DOI: 10.1109/MeMeA.2016.7533736.
- [26] Chick A. J., Lynn J. G., Miller A. G., Zwemer R. L., A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology. *The Journal of General Physiology*, 1942, **26**(2), 179–193.
- [27] Barnard W. H., Fry F. J., Fry W. J., Mosberg W. H., Production of Focal Destructive Lesions in the Central Nervous System With Ultrasound, *Journal of Neurosurgery*, 1954, **11**(5), 471–478.
- [28] Barnard, J. W., Brennan, J. F., Fry F. J., Fry W. J., Krumins R. F., Ultrasonic Lesions in the Mammalian Central Nervous System, *Science*, 1955, **122**, 517–518.
- [29] Burov A. K., High-Intensity Ultrasonic Vibrations for Action on Animal and Human Malignant Tumours, *Dokl Akad Nauk SSSR*, 1956, **106**, 239–241.
- [30] Koçak A., Yüksek Genlikli Odaklı Ultrason Uygulamaları İçin Sürüş Elektroniği Dizini Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013, 346538.
- [31] Eskiçorapçı S., Özkan T.A., Prostat Kanserinde Fokal Tedaviler: HIFU Güncel Durum Değerlendirilmesi, *Bulletin of Urooncology*, 2015, **14**, 108-112.
- [32] Hwang W.H., Jang H.J, Kim W.H., Lee D.H., Lee J.Y., Current and Future Clinical Applications of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Pancreatic Cancer, *Gut and Liver*, 2010, **4**, 57-61.
- [33] Johansson T., Mad P., Warmuth M., Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer, *European Urology*, 2010, **58**(6), 803-815.
- [34] Bourrier P., Chapelon J.Y., Esnault O., Franc B., Kerviler E.D., Lacoste F., Leenhardt L., Ménégau F., Rouxel A., High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Thyroid Nodules: First Human Feasibility Study, *Thyroid*, 2011, **21**(9), 965-973.

- [35] Peek M.C.L., Ahmed M., Douek M. High-Intensity Focused Ultrasound For The Treatment of Fibroadenomata (HIFU-F) Study, *Journal of Therapeutic Ultrasound*, 2015, **3**(1), 6.
- [36] Cain C., Kim Y., Owens G., Roberts W., Xu Z., Vlaisavljevich E., Effects of Tissue Mechanical Properties Onsusceptibility to Histotripsy-Induced Tissuedamage, *Phys. Med. Biol*, 2014, **59**(2), 253.
- [37] Collin J.R.T., Coussios C.C., Gyöngy M., Jensen C.R., Leslie T., Ritchie R.W., Spatiotemporal Monitoring of High-Intensity Focused Ultrasound Therapy with Passive Acoustic Mapping, *RSNA Radiology*, 2012, **262**(1), 252-261.
- [38] Cleveland R.O., Coussios C.C., Jensen C.R., Real-time Temperature Estimation and Monitoring of HIFU Ablation Through a Combined Modeling and Passive Acoustic Mapping Approach, *Physics in Medicine & Biology*, 2013, **58**(17), 5833.
- [39] Han Y., Konofagou E., Payen T., Wang S., Fast Lesion Mapping During HIFU Treatment Using Harmonic Motion Imaging Guided Focused Ultrasound (HMIgFUS) in Vitro and in Vivo, *Physics in Medicine & Biology*, 2017, **62**(8), 3111.
- [40] Hynynen K., Jolesz F.A., McDannold N., Mulkern R.V., Temperature Monitoring in Fat with MRI, *Magnetic Resonance in Medicine*, 2000, **43**(6), 901-904.
- [41] Banerjee R.K., Dibaji S.A.R., Myers M.R., Wansapura J., In Vivo Monitoring of HIFU Induced Temperature Rise in Porcine Liver Using Magnetic Resonance Thermometry, *Journal of Medical Devices*, 2014, **8**(3).
- [42] Coussios C.C., Jackson E., Nandlall S.D., Real-Time Passive Acoustic Monitoring of HIFU-Induced Tissue Damage, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2011, **37**(6), 922-934.
- [43] Du W., Jin B., Lu S., Shi A., Wan M., Real-Time Monitoring of Controllable Cavitation Erosion in a Vessel Phantom with Passive Acoustic Mapping, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2017, **39**, 291-300.
- [44] Callearly J.G., Emberton M., Illing R.O., Leslie T.A., Kennedy J.E., Ogden C.W., Visually Directed High-Intensity Focused Ultrasound for Organ-Confined Prostate Cancer: a Proposed Standard for The Conduct Of Therapy, *BJUI International*, 2006, **98**(6), 1187-1192.
- [45] Canney, M. S., Bailey, M. R., Crum, L. A., Khokhlova, V. A., and Sapozhnikov, O. A., Acoustic Characterization of High Intensity Focused Ultrasound Fields: A Combined Measurement and Modeling Approach, *J. Acoust. Soc. Am.*, 2008, **124**(4), 2406-2420.

- [46] Bailey M.R., Khokhlova V.A., Kreider W., Maxwell A.D., Rosnitskiy P.B., Sapozhnikova O.A., Yuldashev P.V., Design of HIFU Transducers to Generate Specific Nonlinear Ultrasound Fields, *Physics Procedia*, 2016, **87**, 132-138.
- [47] Christoffersen C., Curiel L., Pichardo S., Togtema G., Wong W., Class-DE Ultrasound Transducer Driver for HIFU Therapy, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 2016, **10**(2), 375-381.
- [48] Chanel L.A., Cuvillon L., Luo J., Mathelin M., Nageotte F., Vappou J., Robotized High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) System For Treatment of Mobile Organs Using Motion Tracking by Ultrasound Imaging: an in Vitro study, In: Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), *2015 37th Annual International Conference of the IEEE*, Milan, Italy, 25-29 August 2015.
- [49] Hou G.Y., Konofagou E.E., Luo J., Maleke C., Marquet F., Vappou J., Performance Assessment of HIFU Lesion Detection by Harmonic Motion Imaging for Focused Ultrasound (HMIFU): A 3-D Finite-Element-Based Framework with Experimental Validation, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2011, **37**(12), 2013-2027.
- [50] Deng C.X., Gudur M.S.R., Kumon R.E., Zhou Y., High-Frequency Rapid B-Mode Ultrasound Imaging for Real-Time Monitoring of Lesion Formation and Gas Body Activity During High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 2012, **59**(8), 1687-1699.
- [51] Fan T., Liu Z., Tang M., Zhang D., Comparative Study of Lesions Created by High-Intensity Focused Ultrasound Using Sequential Discrete and Continuous Scanning Strategies, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2013, **60**(3), 763-769.
- [52] Solak S., Gezgin Robotların Konum Belirleme ve Engel Sakınım Probleminin Tek Kartlı Bilgisayar Sistemi Kullanılarak Çözümü, Doktora Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2016, 438571.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

- [1] Erdogan G. Karaboce B., **Kilic K.**, "Investigation of Ultrasonic Fields Produced by HIFU Transducers Used in Cancer Therapy, *2016 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*, DOI: 10.1109/MeMeA.2016.7533736.
- [2] Doğru Bolat E., Karaboce B., **Kilic K.**, Solak S., Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason Dalgalarının Ex Vivo Dana Karaciğeri Üzerinde Oluşturduğu Tahribatın Görüntü İşleme Teknikleri İle Analizi, *3rd International Engineering Research Symposium*, Düzce, Türkiye, 5-7 Eylül 2019.

ÖZGEÇMİŞ

Kübra Kılıç 1994 yılında Sakarya’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kocaeli, lise öğrenimini İstanbul’da tamamladı. 2012 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü’nden 2016 yılında mezun oldu. 2017 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

