

TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ODAKLI ULTRASON TERAPİSİNDE FREKANS ENİYİLEMESİ İÇİN
DOKUDA ISI YAYILIM MODELİ GELİŞTİRİLMESİ VE MANYETİK
REZONANS YARDIMI İLE DOĞRULANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Berk SİLEMEK

Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arif Sanlı ERGÜN

AĞUSTOS 2017

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

.....
Prof. Dr. Osman EROĞUL
Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesinin tüm gereksinimlerini sağladığını onaylarım.

.....
Doç. Dr. Tolga GİRİCİ
Anabilimdalı Başkanı

TOBB ETÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 151211022 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Berk SİLEMEK** 'in ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**ODAKLI ULTRASON TERAPİSİNDE FREKANS ENİYİLEMESİ İÇİN DOKUDA ISI YAYILIM MODELİ GELİŞTİRİLMESİ VE MANYETİK REZONANS YARDIMI İLE DOĞRULANMASI**” başlıklı tezi 18.08.2017 tarihinde aşağıda imzaları olan jüri tarafından kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Arif Sanlı ERGÜN**
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Ergin ATALAR (Başkan)**
İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi

Doç. Dr. Ali BOZBEY
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atıf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Berk SİLEMEK

ÖZET

Yüksek Lisans

ODAKLI ULTRASON TERAPİSİNDE FREKANS ENİYİLEMESİ İÇİN DOKUDA ISI YAYILIM MODELİ GELİŞTİRİLMESİ VE MANYETİK REZONANS YARDIMI İLE DOĞRULANMASI

Berk SİLEMEK

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Arif Sanlı ERGÜN

Ağustos 2017

Yüksek yoğunluklu odaklı ultrason (HIFU), günümüzde pek çok hastalığın tedavisi için umut vadeden bir teknolojidir. Doku eritmesi ve ilaç teslimatı gibi iki temel tedavi yöntemi üzerine çalışılan bu teknolojiye, süre ve dozaj önemli bir rol oynamaktadır. Doku eritmesinde kısa sürede çok yüksek derecelere ulaşılmasına karşın ilaç teslimatı gibi uygulamalarda daha uzun süreli düşük derecelerde terapi uygulanır. Her iki terapide de önemli olan nokta ise hedef dışındaki dokulara zarar vermemektir (örn. Deri). Bu sebeple geliştirilen pek çok yöntemlerden birisi de frekans eniyilemesidir. Frekans eniyilemesi, hedef dokunun derinliğine bağlı olarak verilen frekansı ayarlayarak sadece istenilen noktayı yakmak için verilen akustik gücü ayarlamaya yarar. Literatürdeki çalışmalarda frekans eniyilemesinin analitik çözümü mevcuttur fakat deneysel olarak gösterilen çalışmalar henüz bu frekans eniyilemesi teorisini tam olarak doğrulamamıştır. Bu tezde, bir HIFU sisteminin doku ile birlikte modellenmesi ve bu modelin Manyetik Rezonans (MR) kullanarak doğrulanması amaçlanmıştır. Böylelikle verimli bir HIFU terapisi için sıcaklık artışının frekans ile ayarlanabileceği ve en verimli noktanın bulunduğu modellenmesi ve doğrulanması amaçlanmıştır. Model ve deneyler ex vitro tavuk göğsü kullanarak yapılmıştır. Modelde COMSOL yazılımı kullanılmıştır ve deney ortamı taklit edilmeye çalışılmıştır. 2-Boyutlu aksisimetrik yapı çözülmüştür ve dokuda akustik yayılım ve dokuda ısı yayılımı sonuçları elde edilerek MR

termometri verileri ile karşılaştırılmıştır. Deney sonuçlarına göre dokuda ısı yayılım modeli doğrulanmış ve dokuda ısı artışının frekans bağımlılığı gösterilmiştir. Sonuç olarak verimli bir HIFU terapisi için dokudaki sıcaklık artışının önceden tahmin edilebileceği ve sıcaklık artışının akustik frekans ile değiştirilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HIFU, Akustik modelleme, MR termometri.



ABSTRACT

Master of Science

A MODEL FOR FREQUENCY OPTIMIZATION IN HIGH INTENSITY
FOCUSED ULTRASOUND THERAPY AND ITS VERIFICATION USING
MAGNETIC RESONANCE THERMOMETRY

Berk SILEMEK

TOBB University of Economics and Technology
Institute of Natural and Applied Sciences
Electrical and Electronics Engineering Science Programme

Supervisor: Assoc. Prof. Arif Sanlı ERGÜN

August 2017

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is a promising technology for the treatment of various diseases. The techniques that have been studied mostly include tissue ablation and drug delivery in which application duration and dosage are critical. Tissue ablation requires very high temperatures reached within seconds whereas, drug delivery applications require low temperatures over longer durations. It is also critical to not damage any other tissue than target tissue in both applications (i.e. skin). Therefore, many studies focused on reducing unnecessary heating of the tissue. One of the promising solutions is frequency optimization. Frequency optimization technique, utilizes the frequency of the acoustic pressure depending on the target tissue depth. In literature, there is an analytic solution for this problem; however, this has not been shown experimentally with the calculated solution. This thesis focuses on modeling of a HIFU system with tissue model while using Magnetic Resonance (MR) thermometry for experimental data. So that an efficient HIFU therapy can be delivered to the target knowing how much the tissue is going to be heated. For the experiments, ex vitro chicken breast was used. The model uses

COMSOL software and experimental environment can be mimicked properly. The model benefits from 2-D axisymmetric structure of the acoustic and heat problem. The model was then validated using MR thermometry. Frequency dependence was shown both analytically and experimentally. As a result, a HIFU model for tissue heating, which can be used for treatment planning, has been developed and has been shown to predict temperature rise correctly.

Keywords: HIFU, Acoustic Modelling, MR thermometry.



TEŞEKKÜR

Tezimin başarıya ulaşması için bana sonsuz katkıları olan ve tüm yüksek lisans eğitimim süresince bana yardımlarını, inancını ve desteğini esirgemeyen çok kıymetli yüksek lisans danışmanım ve hocam Doç. Dr. Arif Sanlı ERGÜN'e,

Tez sırasında ve öncesinde bana her zaman yol gösteren ve değerli tecrübelerini benimle paylaşan ve bana MR erişimi sağlayan, ayrıca bu konularda çok değerli tartışmalar yaptığım değerli hocam Prof. Dr. Ergin ATALAR'a ve tüm UMRAM ekibine,

Tüm destekleri için kıymetli arkadaşım Tuncer YILDIZ'a,

Bu süreçte bana inancını asla kaybetmeyen koşulsuz her türlü desteklerini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan kıymetli anneme, babama ve kardeşime,

Tüm desteğiyle her zaman yanımda olan ve bana her türlü yardımı sağlayan kıymetli nişanlım Arzu Ceylan HAS'a,

tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
KISALTMALAR	xiii
SEMBOL LİSTESİ	xiv
RESİM LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı.....	2
2. TEORİ	3
2.1 Dokuda Basınç Dalgası Yayılımı.....	3
2.2 Dokuda Isı Hesaplanması ve Yayılımı.....	4
2.3 Dokuda Isı Ölçümü-MR Termometri.....	5
3. YÖNTEMLER	7
3.1 Benzetim Çalışmaları.....	7
3.2 Deneysel Çalışmalar.....	12
3.2.1 Deneylerde akustik gücün ölçümü.....	12
3.2.2 MR Termometri deneyleri.....	12
4. BULGULAR	15
4.1 Akustik Ölçümler.....	15
4.2 Akustik Benzetim Bulguları.....	15
4.3 MR Termometri ve Sıcaklık Benzetim Bulguları.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	33
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	41

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 3.1: HIFU transdüserinin 3 boyutlu gösterimi. 8
- Şekil 3.2: Üç boyutlu silindirik yapı iki boyuttaki koordinat sisteminde yazıldığında oluşan görüntü ve simetri noktasının belirtilmesi. Çizgili satırlar yarıçap etrafında aksiyel simetriyi göstermektedir..... 9
- Şekil 3.3: Comsol'da oluşturulan 2-Boyutlu aksisimetrik yapı..... 11
- Şekil 4.1: İki Boyutlu akustik basınç haritalarının gösterildiği şekilde (a) 700 kHz frekansında oluşan basınç haritasının yerini göstermektedir. Elipse şeklinde görünen bölge odak noktasını temsil etmektedir. (b) 700 kHz, (c) 800 kHz, (d) 900 kHz, (e) 1000 kHz, (f) 1100 kHz, (g) 1200 kHz, (h) 1300 kHz, (i) 1400 kHz frekansları için aynı koşullarda oluşan akustik basıncı göstermektedir. 17
- Şekil 4.2: 600 kHz ve 1400 kHz aralığında, 100 kHz adımlarla taranması sonucu z ekseninde oluşan frekansa bağlı akustik güç yoğunluğu dağılımı. 18
- Şekil 4.3: Akustik yoğunluğun y eksenindeki dağılımının 600 kHz ve 1400 kHz aralığındaki gösterimi. 19
- Şekil 4.4: Akustik dalganın odak noktasına ulaşana kadar 2 cm suda ve 3 cm dokuda ilerlemesi sonucu oluşan frekans bağımlı yoğunluk haritasının gösterimi. (a) y eksenindeki yoğunluk dağılımı (b) ise z noktasındaki yoğunluk dağılımını göstermektedir. 20
- Şekil 4.5: MR termometri deneyleri sonucunda çıkarılan 2-Boyutlu ısı haritaları (a), (c), (e) sırasıyla 600, 700 ve 800 kHz için çıkarılan benzetim çalışmaları sonucunu gösterir. (b),(d) ve (f) ise bu frekanslara karşılık gelen deneylerin sonuçlarını göstermektedir..... 21
- Şekil 4.6: MR termometri deneyleri sonucunda çıkarılan 2-Boyutlu ısı haritalarının devamı (a), (c), (e) sırasıyla 900, 1000 ve 1100 kHz için çıkarılan benzetim çalışmaları sonucunu gösterir. (b),(d) ve (f) ise bu frekanslara karşılık gelen deneylerin sonucunu göstermektedir. 22
- Şekil 4.7: 800 kHz için çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir..... 24
- Şekil 4.8: 1000 kHz için çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir..... 25
- Şekil 4.9: 1100 kHz için çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst

pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.	26
Şekil 4.10:1250 kHz için 2W güçte çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.	27
Şekil 4.11: 1250 kHz için 5W güçte çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.	28
Şekil 4.12:1400 kHz için 2W güçte çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.	29
Şekil 4.13: 1400 kHz için 5W güçte çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.	30
Şekil 4.14: 2 cm su ve 3 cm doku karışımında yapılan ve 1000 kHz için çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.	31

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge-3.1: Benzetim çalışmasında kullanılan akustik ve ısısal özelliklerin değerleri	7
Çizelge-3.2: MR termometri deneylerinde kullanılan sekans parametrelerinin gösterildiği çizelge.....	12
Çizelge 4.1: Kullanılan transdüser yüzeyinden çıkan gücün tüm frekanslarda aynı olması için sinyal kaynağındaki ölçülen gerilim değerleri.....	15



KISALTMALAR

FU	: Odaklı Ultrason
HIFU	: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason
ppm	: Parts Per Million
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PRF	: Proton Rezonans Frekansı
GRE	: Gradyan Eko
rms	: Kare Ortalama Karekök
UMRAM	: Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi
TOBB ETÜ	: Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
p	Akustik basınç
ω	Açısal frekans
c_s	Düzlemdeki ses hızı
ρ_c	Yoğunluk
C_c	Düzlemdeki ses hızı
$I(z)$	Düzlem dalganın z noktasındaki akustik yoğunluğu
I_0	$z=0$ derinlikteki akustik yoğunluğu
α_a	Frekans bağımsız zayıflama katsayısı
f	Frekans
m	Frekans bağımlılık parametresi
v	Akustik parçacık hız vektörü
T	Sıcaklık
T_b	Kanın sıcaklığı
C_b	Sabit basınç altında kanın özgül ısısı
ρ	Yoğunluk
ρ_b	Kan yoğunluğu
C_p	Sabit basınçta özgül ısısı
ω_b	Kandaki perfüzyon hızı
Q_{met}	Metabolik ısı kaynağı
α	Sıcaklık katsayısı
γ	Gyromanyetik oran
TE	Eko zamanı
B_0	Sabit manyetik alan
ΔT	Sıcaklık farkı
c	Ses hızı
\emptyset	Proton faz değeri
k	Isısal iletkenlik

RESİM LİSTESİ

Sayfa

- Resim 3.1: MR Deneyinde kullanılan kurulumun resmi.....9
- Resim 3.2: COMSOL modellemesi için kullanılan kurulumun MR görüntüsü ve ölçüleri verilmiştir. Geometrik Model buradaki parametrelere benzer şekilde oluşturulmuştur.....10



1. GİRİŞ

Müdahalesiz tıbbi görüntüleme sistemlerinden biri olan Ultrasonla Görüntüleme, gerçek zamanlı doku görüntüsü vermesi ve ucuz olması sebebiyle tercih edilir [1]. İnsan kulağının algılayamayacağı yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanarak çalışan bu sistemle, günümüzde pek çok hastalığın teşisi yapılabilir. İnsan dokusunun heterojen yapısı, akustik özelliklerin farklı dokularda farklı oluşmasına neden olur ve bu özellik sayesinde farklı dokulardan farklı yansımalar elde edilir. Bu da ultrason görüntüsü oluşturulmasını sağlar.

Odaklı Ultrason (FU) ise ses dalgaları belirli bir noktaya toplanacak şekilde oluşturularak elde edilir. Böylelikle, belirli bir noktada (odak noktası) yüksek genliklere ulaşan ses dalgalarının, hedefteki mekanik özellikleri değiştirmesi amaçlanmıştır. Dokuda ilerleyen ses dalgası bir yandan zayıflar, diğer taraftan saçılır. Zayıflayan ses dalgası, dokunun özelliğine bağlı olarak emilime uğrar. Bu sayede, emilen ses dalgası ısıya dönüşerek dokuda sıcaklık artışına sebep olur. Günümüzde halen geliştirilmekte olan bu teknik ilk olarak Lynn ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır [2]. 43°C'nin üzerindeki sıcaklıklar doku özelliklerini bozabileceği için yeterince süre güç uygulandığında doku bozulmaya uğrar. Literatürde bununla ilgili çok sayıda uygulama bulmak mümkündür [3-7]. Bozulmaya uğrayan dokunun tekrar eski haline gelmesi, uygulama süresine ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, insan vücudu için dokuların sıcaklığı 37°C iken bir saniye içerisinde bu sıcaklık 60°C'ye çıkartılırsa doku bozulmaya başlar. Buradaki etkilerin geri döndürülebilirliği gösterilmiş olsa da aynı süre içerisinde 72°C'ye çıkartılırsa, dokuda yaratılan hasarın geri döndürülemez olduğu gösterilmiştir. [8].

Ultrason ile yapılan sıcaklığa bağlı medikal uygulamalarda iki çeşit yöntem kullanılır. Bunlardan birincisi Ultrason ile ablasyon olarak da bilinen yöntem ile doku sıcaklığını birkaç saniyede 70°C ile 90°C'ye kadar çıkartarak geri dönülmez bir şekilde dokuyu yakmaktır[9-17]. İkincisi ise Ultrason Hipertermi olarak bilinen yöntemdir. Bu yöntemde hedef doku sıcaklığı 41°C ile 45°C arasında yaklaşık bir saat kadar sabit tutulur ve medikal uygulamaya devam edilir[18-23]. Yüksek

yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) bu iki yöntemin uygulanabileceği tekniklerden biridir. Doku sıcaklığının birkaç saniye içerisinde 80 °C'lere çıkarıldığı gösterilmiştir [24]. Aynı zamanda düşük ve uzun süreli hipertermi uygulamaları da yapılabilmektedir [25]. Fakat bu iki uygulamada da kritik olan, hedefteki dokunun etrafına zarar vermemektir. Bu yüzden dozaj yoğunluğu ve süresi çok iyi hesaplanmalıdır. HIFU içeren bu uygulamalarda sıcaklık artışı, dozaj yoğunluğu ve süresine ek olarak doku ve akustik parametrelere yüksek derecede bağlıdır.

Akustik olarak seçilen frekanslar genellikle düşük-MHz (1-3 MHz) aralığındadır. Bunun sebebi, yüksek frekanslarda akustik gücün hedefe ulaşmadan zayıflayarak kaybolmasıdır. Düşük frekanslarda ise neredeyse hiç zayıflama olmayacağı için akustik güç hedefe ulaştırılsa da düşük frekanslarda emilim düşük olduğu için hedefteki güç ısınmaya dönüşmez. Sonuç olarak iki uç nokta da verimsiz hipertermi oluşur.

1.1 Tezin Amacı

Verimli bir hipertermi için hedefte soğurulan akustik gücün en yüksek olması istenir ve hedef dışında doku ısınması istenmez. Yapılan çalışmalarda emilen gücün zayıflama katsayısına ve derinliğe bağlı olduğu göstermiştir [26-27]. Analitik olarak gösterilen bu bağımlılık, deneylerle de gösterilmeye çalışılmıştır [28]. Fakat deneysel veriler analitik çalışmalarla tam olarak örtüşmemiştir. Bu tez çalışmasında Referans 27'de verilen analitik çözüm ile Referans 28'de verilen uygulamayı esas alarak, HIFU ile yapılan hipertermi çalışmalarının modellenmesi ve Manyetik Rezonans (MR) yardımı ile deneysel olarak doğrulanması amaçlanmıştır. Böylelikle MR güdümlü HIFU uygulamalarında deney planlaması ve en verimli ısınmanın elde edilebilmesi için frekans eniyilemesi sağlanacaktır

2. TEORİ

Tez kapsamında ilgilenilen HIFU problemi iki çeşit fizik problemini içermektedir. Bunlardan birincisi akustik yayılım problemi, diğeri ise dokuda emilen akustik enerjinin ısıya dönüşümünü ve doku üzerindeki yayılımını içeren ısı yayılım problemidir. Eğer ilgili dokudaki akustik basınç dağılımı bilinirse daha sonra bu dağılım kullanılarak dokuda ısıya dönüşen ve yayılan ısı problemi çözülebilir. Son olarak yayılan ısı ölçülerek modelin doğrulanması amaçlanmıştır. MR termometri doku içindeki iki boyutlu ısı ölçülmesi için kullanılacaktır.

2.1 Dokuda Basınç Dalgası Yayılımı

Dokuda yayılan akustik dalganın çözümü için harmonik problemi Denklem 2.1'de verilen dalga denkleminin çözülmesiyle elde edilir.

$$\nabla^2 p + k^2 p = 0 \quad (2.1)$$

Burada p (Pa) akustik basınç, $k = \omega/c_s$, ω açılal frekans (rad/s) ve c_s uzaydaki ses hızıdır (m/s). Akustik zayıflama buradaki denkleme katılmamıştır. Diğeri taraftan akustik yoğunluk zayıflamaya bağılı olarak üssel olarak düşer. Uzayda ilerleyen düzlemsel bir dalganın z 'deki akustik yoğunluğuna $I(z)$ denilecek olursa, denklem 2.2'deki gibi düzenlenebilir.

$$I(z) = I_0 e^{-2\alpha_a f^m z} \quad (2.2)$$

Burada I_0 , $z = 0$ derinlikteki akustik yoğunluktur. α_a ise frekans bağımsız zayıflama katsayısıdır. f frekans ve m ise frekans bağımlılık parametresidir. Belirli bir z derinliğindeki kaybolan güç, z derinliğindeki akustik yoğunluk ile emilim katsayısının çarpımıyla bulunabilir.

$$P_{ac} = a 2 \alpha_a f^m I_0 e^{-2\alpha_a f^m z} \quad (2.3)$$

Denklem'de a parametresi emilim katsayısının zayıflama katsayısına oranıdır. $2 \alpha_a$ ile çarpımıyla birlikte frekans bağımsız emilim katsayısı elde edilir. Yani emilen

enerjinin ısıya dönüşen kısmını belirtir. Normalde zayıflama katsayısına benzer görünse de emilim katsayısı farklıdır çünkü zayıflama katsayısında saçılım da vardır. Eğer zayıflama katsayısı emilim katsayısına oranlanacak olursa çıkacak olan değer 1'den küçük ve ya eşit olacaktır çünkü emilim zayıflamadan her zaman daha düşüktür. Isınmanın frekans bağımlılığını gösterirken zayıflama ve emilim katsayılarını frekans bağımsız farzettığımız için ilerideki hesaplamalarda bu oran 1 kabul edilecektir.

Yukarıda verilen denklemler hesaplama açısından karmaşıktır ve uygulanması beklenen basınç 2 MPa'dan düşük olacağı için doğrusal olmayan etkiler yoksayılabılır. Tezin ilerleyen bölümlerinde daha ayrıntılı incelenecek olan geometrik problemde, transdüser yüzeyi ve hedef doku; homojen, silindirik ve simetrik yapıda olduğu kabul edileceği için problemi 2 boyutlu olarak çözmek mümkündür.

$$\frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{-r}{\rho_c} \left(\frac{\partial p}{\partial r} \right) \right] + r \frac{\partial}{\partial z} \left[\frac{-1}{\rho_c} \left(\frac{\partial p}{\partial z} \right) \right] - \left[\left(\frac{\omega}{C_c} \right)^2 \right] \frac{rp}{\rho_c} = 0 \quad (2.4)$$

Denklem 2.4'de verilen r ve z sırasıyla açısal ve eksenel koordinatlarıdır. ω açısal frekans (rad/s) ve p (Pa) akustik basınçtır. ρ_c (kg/m³) yoğunluk ve C_c (m/s) düzlemdeki ses hızıdır. Bu iki değer karmaşık sayıdır ve kullanılan materyalin sönümleme özelliğini belirtir. Verilen türdeş silindirik düzlemdeki 2 boyutlu Helmholtz eşitliği akustik dalga yayılımının doğrusal olduğunu varsayar ve makaslama dalgaların dokuda yayılımını basınç dalgalarından çok daha düşük olduğunu kabul eder.

2.2 Dokuda Isı Hesaplanması ve Yayılımı

HIFU tedavisi problemi ikinci olarak dokuda ısınma ve yayılımını hesaplamayı gerektirir. Burada ilk olarak dokuda ısınmaya sebep olan akustik enerjinin emilimi ele alınacak olursa, Denklem 2.2'te verilen ısı kaynağının düzlem dalga limiti içerisinde olduğu varsayımında bulunursak

$$P_{ac} = a 2 \alpha_a f^m I = 2 \alpha_a \alpha_0 \left| \Re \left(\frac{1}{2} p v \right) \right| \quad (2.5)$$

2.2'teki denklemi 2.5'deki denklem formuna dönüştürülebilir. Burada yeni eklenen terim v akustik parçacık hızı vektörüdür. Böylelikle eğer akustik basıncı ve parçacık

hız vektörü düzlemsel olarak hesaplanabilirse, buradan akustik yoğunluğu ve ısı kaynağının gücü hacimsel olarak hesaplanabilir.

Dokuda ısı yayılım ve ısınma problemini çözmek için ise literatürde sıkça kullanılan Pennes' bioısınma formülü denklemi kullanılarak model tamamlanabilir. Bu denklemde ısınma ve yayılımı, ısınma kaynağının yanısıra doku parametrelerine bağlıdır.

$$\frac{\partial T}{\partial t} \rho C_p = Q + Q_{met} - \omega_b \rho_b C_b (T - T_b) + \nabla \cdot (k \nabla T) \quad (2.6)$$

Denklem 2.6'da verilen Pennes' denkleminde T sıcaklık, T_b kanın sıcaklığı, C_b sabit basınç altında kanın özgül ısısı, ρ yoğunluk, ρ_b kan yoğunluğu, C_p sabit basınçta özgül ısısı ve ω_b kandaki perfüzyon hızı, Q ise Denklem 2.5'ten hesaplanacak olan ısı kaynağı ve son olarak Q_{met} ise metabolik ısı kaynağıdır.

Yapılacak olan deneyde kan perfüzyon hızı olmadığı için oluşturulan modelde bu değer sıfır sayılmıştır. Öte yandan doku parametrelerinin sıcaklığa bağlı değişmediği varsayılmıştır.

2.3 Dokuda Isı Ölçümü-MR Termometri

Dokuda oluşan ısınmayı ölçebilmek için MR termometri tekniğinin kullanılması planlanmıştır. Bu teknikte temel olarak, hidrojen elektronları atom çekirdeğini manyetik alandan örttüğü için protonların salınım frekansını düşürür. Normalde Hidrojen bağları su molekülleri arasında oluşur ve elektronları protonlarından çekerek salınım frekansını yükseltir. Dokudaki sıcaklık yükselmesi hidrojen bağlarının gerilmesine, bükülmesine ve kırılmasına sebep olur. Böylelikle manyetik alanda görülen salınımın değişmesine sebep olur. Salınım frekansı MR görüntülemenin temel fiziğini oluşturduğu için bu etkiyi görebilmemiz mümkündür. Sıcaklığa bağlı değişen salınım frekansının görüntüdeki etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [29]. Sıcaklıkla doğrusal olarak değişen bu etki α olarak adlandırıldığında Denklem 2.7'de verilen 0.01 ppm(parts per million)/°C sıcaklık katsayısıdır.

$$\alpha = 0.01 \text{ ppm}/^\circ C \quad (2.7)$$

Sıcaklığa bağı bu ilişkiyi kullanarak yapılan sıcaklık ölçümünün bir diğeri adı da proton rezonans frekansı (PRF) kayması termometridir. Bu teknik ile belirli bir alandaki sıcaklık bilgisini iki boyutlu ölçmek mümkündür.

$$\Delta T = -\frac{\phi - \phi_0}{\alpha \gamma B_0 TE} \quad (2.8)$$

Denklemin 2.8'te ΔT sıcaklık farkı olup, $\phi - \phi_0$ sıcaklık farkı bulunmak istenen iki noktadaki protonların faz farkıdır. γ gyromanyetik oran, TE eko zamanı ve B_0 ise sabit manyetik alan kuvvetidir. Denkleminde eko zamanı, sabit manyetik alan kuvveti ve gyromanyetik oran bilinmektedir. Bunun yanısıra ilk görüntüleri temel olarak referans ϕ değeri de bulunabilir. Bu sayede sıcaklık ölçümleri rahatlıkla gerçekleştirmek mümkündür.

3. YÖNTEMLER

3.1 Benzetim Çalışmaları

Benzetim çalışmaları için öncelikli olarak elimizde bulunan MR uyumlu ultrason transdüser üzerine içinde sadece doku bulunan bir ortamda MATLAB (MathWorks Inc., Natic, MA, USA) yazılımı yardımı ile hesaplamalar yapıldı. Kullanılan transdüser (Imasonic SAS, Voray sur L'ongon, France) 50 mm çaplı olup 50 mm'de sabit odaklı bir transdüserdir ve 1 MHz frekans ile sürülmüştür. Deney altındaki doku tavuk göğsü olacak şekilde düşünülmüş olup, kullanılan parametreler Çizelge-3.1'de verilmiştir.

Çizelge-3.1: Benzetim çalışmasında kullanılan akustik ve ısısal özelliklerin değerleri.

Özellik	İsim	Değer	Birim
Yoğunluk	ρ	1100	kg/m ³
Ses Hızı	c	1560	m/s
Isısal İletkenlik	k	0.4477	W/(m.K)
Sabit Basınçta Özgül Isı	C_p	3818	J/(kg.K)

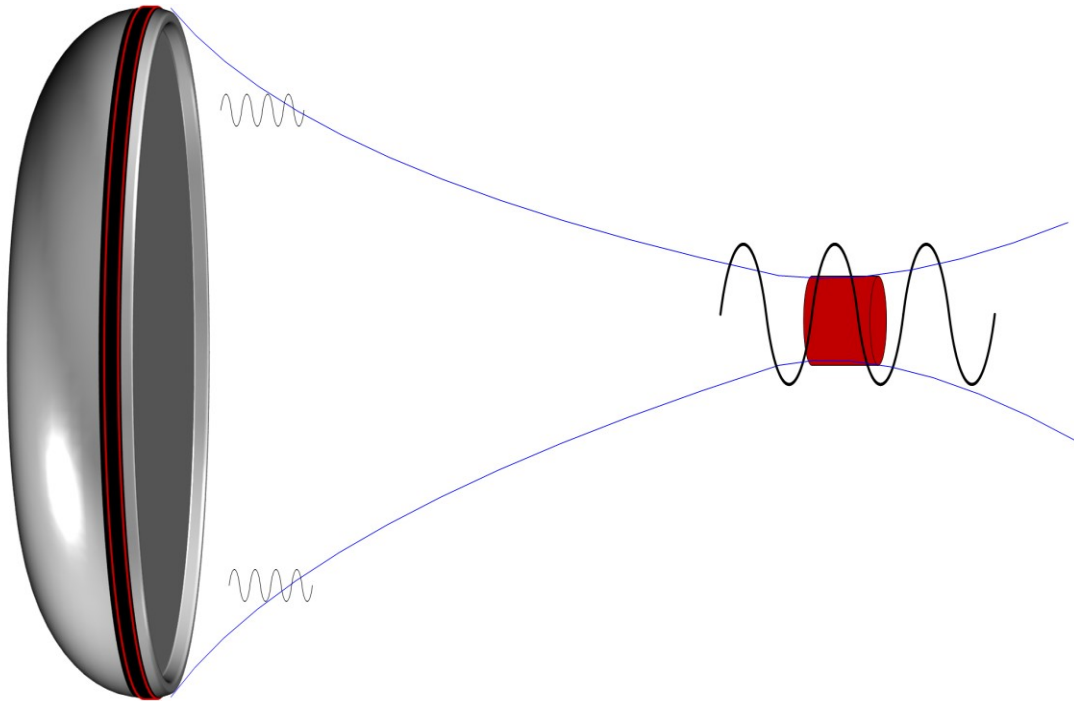
MATLAB ile yapılan ön çalışmalarda transdüser farklı frekanslarda ve farklı güçlerde sürülerek odakta birim yüzeye düşen akustik yoğunluk ve ısınma değerleri hesaplanmıştır.

MATLAB çalışmaları tek doku örneği içerdiği ve daha karmaşık yapılardaki çözümlerdeki yavaşlığı nedeniyle daha ayrıntılı çalışmalar COMSOL (COMSOL Inc., Burlington, USA) kullanılarak yapılmıştır. COMSOL yazılımı, istenilen geometriyi oluşturabilmesi ve birden çok fizik problemini (bu tezde Akustik ve Biyoısınma) aynı ortamda çözebilmesi sebebiyle tercih edilmiştir.

Yapılan deneylerde öncelikli olarak benzetimi yapılacak olan yapının geometrisi önemli bir rol oynamaktadır. HIFU uygulamalarında kullanılan transdüserler genellikle silindirik yapıda olduğu için problemi silindirik düzlemdeki koordinatlara indirgemek, benzetimde kullanılacak olan geometride akustik dalga yayılımı probleminin hesaplanmasını kolaylaştıracaktır. İkinci önemli nokta ise geometride

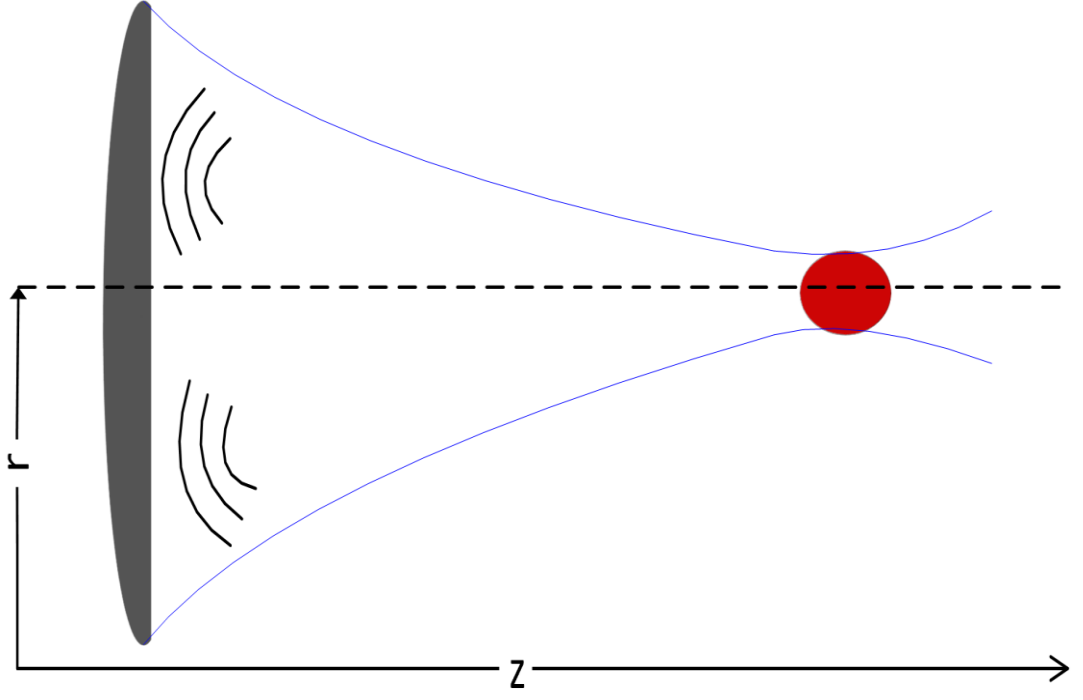
kullanabileceğimiz bir simetri var ise bu da hesaplama yükünü oldukça azaltmaktadır.

Şekil 3.1’de gösterilen HIFU geometrisinde, tüm sistem silindirik koordinat sistemi olarak düşünüldüğünde sayfanın yatay eksenini z koordinatı, dikey eksenini ise r koordinatı olacaktır. Kırmızı ile gösterilen nokta ise odak noktasıdır. Geometrik olarak mercek yapısını andıran transdüser, aynı prensip ile akustik basınç dalgalarını bir noktaya toplar. Bu nokta kırmızı renkle görülen odak noktasıdır ve burada akustik yoğunluk yüzeydeki basınca göre oldukça yüksektir.

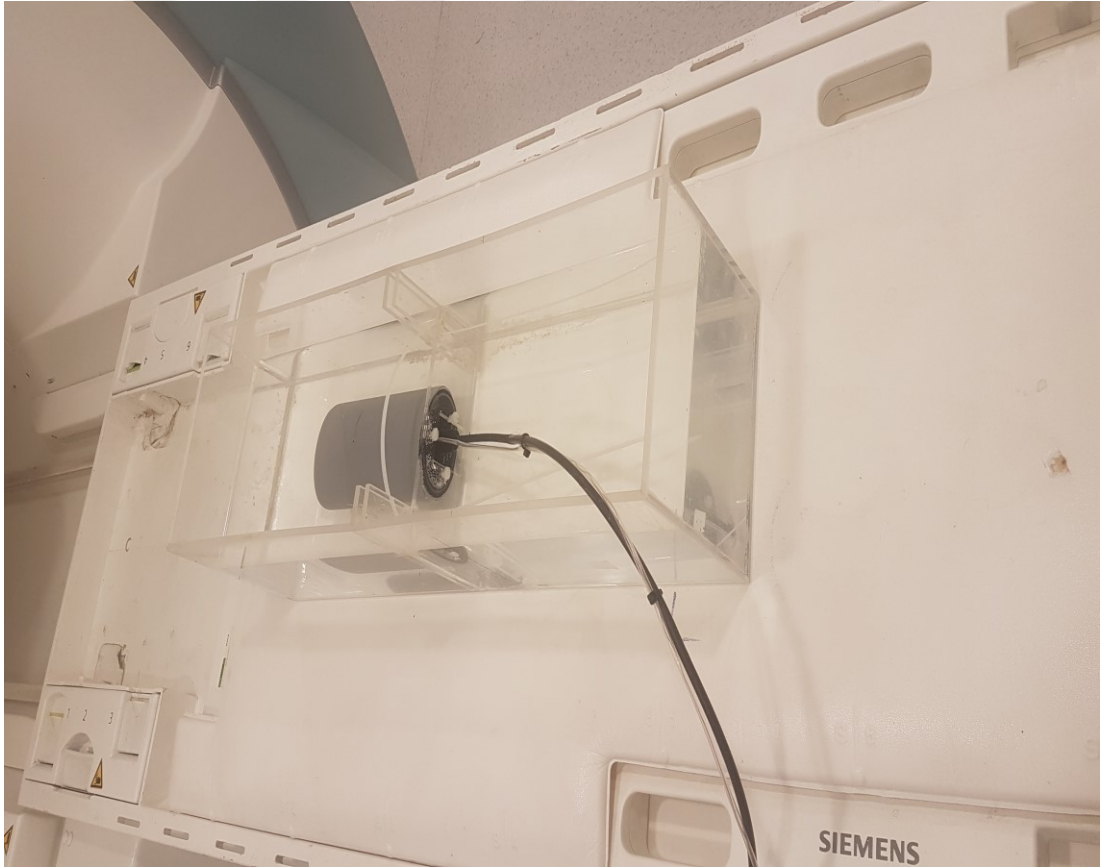


Şekil 3.1: HIFU transdüserinin 3 boyutlu gösterimi.

Şekil 3.2’de verilen durumda bulunan özdeş yapı, Z eksenine paralel kesikli çizginin etrafı merkez olarak alınarak r etrafında döndürüldüğünde Şekil 3.2 elde edilebilir. Burada kesikli çizgi aksiyel simetri olarak adlandırılabilir. Böylelikle 3-Boyutlu yapı 2-Boyutlu aksisimetrik yapıya dönüştürülerek problem daha basit bir hale gelir ve 2-Boyutlu çözümden, 3-Boyutlu çözüm elde edilebilir.

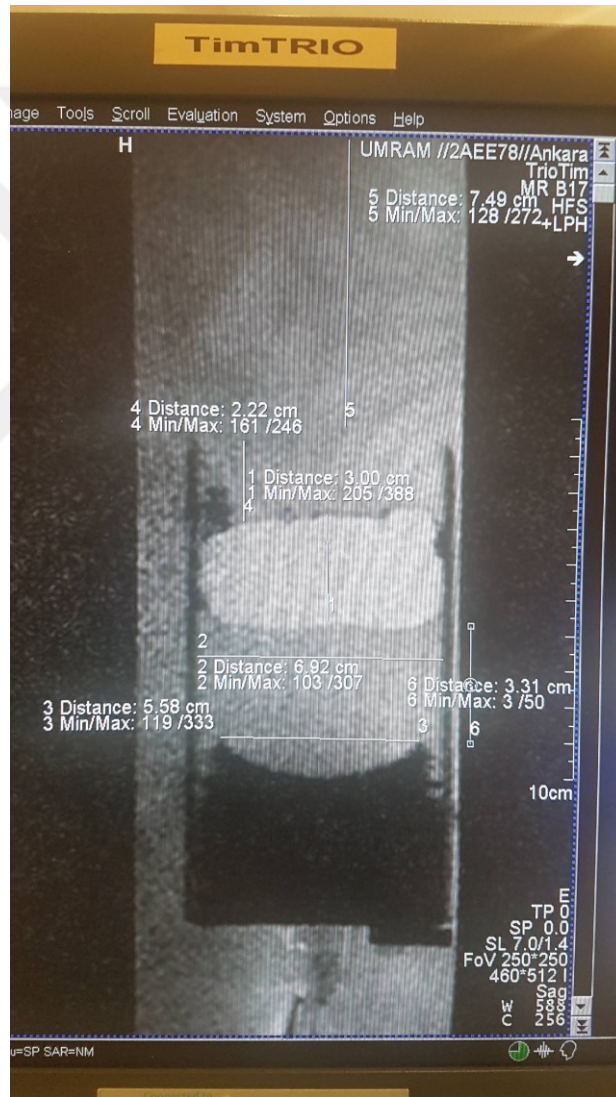


Şekil 3.2: Üç boyutlu silindirik yapı iki boyuttaki koordinat sisteminde yazıldığında oluşan görüntü ve simetri noktasının belirtilmesi. Çizgili satırlar yarıçap etrafında aksiyel simetriyi göstermektedir.



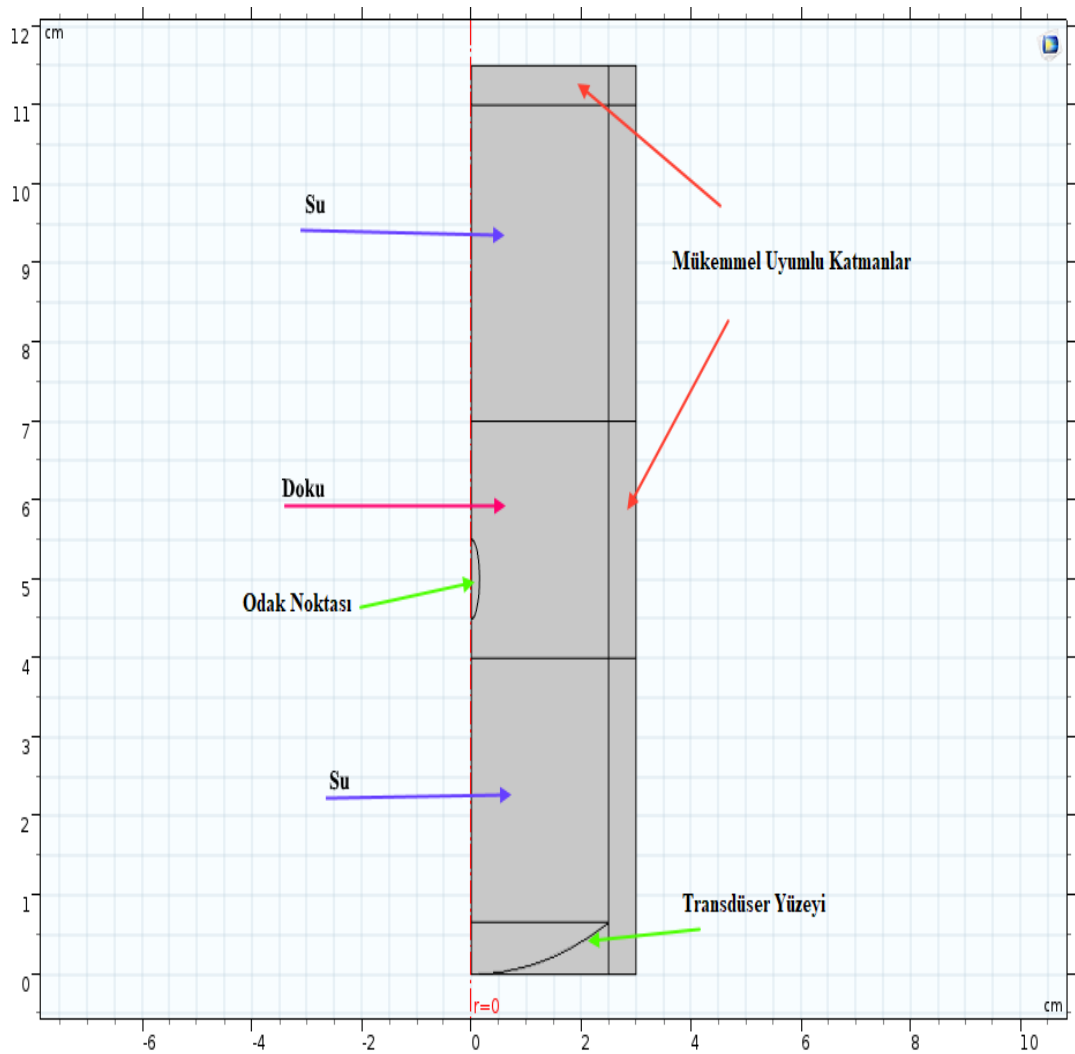
Resim 3.1: MR Deneyinde kullanılan kurulumun resmi.

Bu yapının en büyük avantajı Denklem 2.4'te verilen düzlem dalga problemini daha hızlı çözülebilir duruma getirmesidir. Bu sebeple COMSOL'da 2-Boyutlu aksisimetrik yapı ile oluşturulmuştur. Oluşturulan yapı, deney ortamındaki yapıya benzer olarak hazırlanmıştır. Resim 3.1 ile gösterilen kare şeklindeki pleksicam kap, transdüser tamamen içinde kalacak şekilde su ile doldurulmuştur. Transdüserin sırt kısmı 7.5 cm çapında, 14 cm uzunluğunda PVC borunun içinde bulunmaktadır. 3 cm kalınlığındaki tavuk transdüserin taban kısmından 4 cm uzakta olacak şekilde konulmuştur. Resim 3.2 sagittal kesitte alınan gradyan eko (GRE) görüntüsünde yaklaşık boyutlar verilmiştir.



Resim 3.2: COMSOL modellemesi için kullanılan kurulumun MR görüntüsü ve ölçüleri verilmiştir. Geometrik Model buradaki parametrelere benzer şekilde oluşturulmuştur.

COMSOL'daki yapıda oluşturulan transdüser, ideal şartlarda odağının geometrik olarak 50 mm'ye gelecek şekilde bir yay parçası olarak oluşturulmuştur. Boyutları yapılan deneylere göre değiştirilebilecek şekilde Su-Doku-Su bölgeleri oluşturulmuştur. Dokuda ve suda ilerleyen akustik dalga bu yapıların kalınlıklarına göre odakta oluşan akustik güç farklı değerlerde olacağı için iki farklı kurulum kullanılmıştır. Bunlardan birincisi 4 cm su ve 1 cm dokudur. Diğeri ise 2 cm su 3 cm dokudur. Daha sonra, Oluşturulan yapının 2-Boyutlu aksisimetrik olduğu kabul edilmiştir ve Şekil 3.3'te COMSOL'da kullanılan geometrik yapı ve bileşenler verilmiştir.



Şekil 3.3: Comsol'da oluşturulan 2-Boyutlu aksisimetrik yapı.

COMSOL'da yapılan çalışmalarda transdüser yüzeyine kare ortalama karekök (rms) basıç değeri verilmiştir ve uzayda oluşan akustik basınç, akustik yoğunluk değerleri hesaplanmıştır. Bulunan akustik yoğunluk değeri teori bölümünde verilen denklem

2.6 kullanılarak hacimsel ısı kaynağı olarak kullanılarak dokuda ısı yayılım problemi çözülmüştür.

3.2 Deneysel Çalışmalar

3.2.1 Deneysel çalışmalarda akustik gücün ölçümü

Akustik güç ölçümlerinde Force Radiation Blance yöntemi kullanılmıştır. Transdüserin gücü farklı frekanslar ve aynı güç seviyeleri için ayarlanmıştır. Bunun yanısıra aynı frekanslar ve farklı güç seviyeleri için de ölçümleme yapılmıştır.

3.2.2 MR Termometri deneyleri

MR deneyleri Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi (UMRAM)'da yapılmıştır. Deneylerde 3 Tesla sabit manyetik alanlı Siemens Tim-Trio (Erlangen, Almanya) kullanılmıştır. Resim 3.1'de gösterilen deney kurulumu yapıldıktan sonra üç ayrı oryantasyonu (Transvers, koronal ve sagittal) gösteren Localizer sekansı alındıktan sonra odak noktası göz kararı karar verilmiştir. Daha sonra MR termometri sekansı Çizelge-3.2'de verilen parametrelerle hazırlanmıştır.

Çizelge-3.2: MR termometri deneylerinde kullanılan sekans parametrelerinin gösterildiği çizelge.

Özellik	Değer	Birim
Kesit Sayısı	1	-
Kesit Kalınlığı	5	mm
Oryantasyon	Koronal	-
Faz Kodlama Yönü	Sağdan Sola	-
Faz Yüklenmesi	0	%
Görüş Alanı	400	mm
Tekrar Zamanı	60	ms
Eko Zamanı	15	ms
Ortalama	1	-
Döndürme Açısı	25	°
Su Baskılama	Yok	-
Yağ Baskılama	Yok	-
Ölçüm Sayısı	138	-
Temel Çözünürlük	128	-
Faz Çözünürlüğü	100	%
Band Genişliği	180	Hz/Px
RF Bozma	Açık	-
Voksel Büyüklüğü	3.1 mm x 3.1 mm x 5 mm	mm ³

Kullanılan sekans GRE sekansıdır ve bir kesit için gereken süre 3.8 saniyedir. Bu nedenle sıcaklık örnekleme sıklığı 3.8 saniyeye tekabül eder. Deney protokolünde referans 28'de verildiği gibi 10 tane GRE baz görüntüsü alınmıştır. Daha sonra Ultrason gücü açılmıştır ve yaklaşık 4 dakika boyunca devamlı bir şekilde Ultrason gücü verilmiştir. Devam eden 1 ila 4 dakika boyunca soğuma evresi için hedef soğumaya bırakılmıştır ve bu iki ölçüm boyunca GRE görüntüleri alınmaya devam edilmiştir. Daha sonra alınan 10 baz görüntüsünün ortalaması alınmış ve referans çerçevesi olarak kullanılmıştır. Tüm görüntülerin fazları birden fazla tur dönmesi ihtimaline karşı açılmıştır ve referans görüntüsüne olan farkına göre Denklem 2.8'de verildiği gibi ısı haritaları hesaplanmıştır. Deney sırasında tekrarlanan ölçümlerde her ısınma/soğuma evresinde, sıcaklığın tekrar durgun duruma gelmesi için 5-10 dk arasında değişen yeterli süreler verilmiştir. Tüm deney boyunca benzetim çalışmalarında kullanılması amacıyla ortamın sıcaklığı fiber-optik sıcaklık ölçüm sistemi (sensör: T1, siyal çevirici: REFLEX, Neoptix Inc., Quebec, Canada) ile ölçülmüştür.



4. BULGULAR

Bu Bölümde yapılan çalışmalara ilişkin benzetim sonuçları, ölçümler ve deney sonuçları verilmiştir. Tez çalışmasına yönelik en kritik noktalardan birisi olan MR termometri ve COMSOL'da yapılan benzetim sonuçlarının karşılaştırmasına yönelik sonuçlar grafiksel olarak bir arada verilmiştir. Akustik değerler için çıkan sonuçlar ise tek grafikte gösterilmiş olup her bir frekans için oluşan akustik dalgaların genel görüntüsü tez çalışmasına konulmamıştır.

4.1 Akustik Ölçümler

Imasonic marka transdüser ile yüzeyde sabit 2 W güç elde etmek için yapılan ölçümleme deneylerinde, sinyal kaynağından verilmesi gereken tepeden tepeye voltaj değerleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1: Kullanılan transdüser yüzeyinden çıkan gücün tüm frekanslarda aynı olması için sinyal kaynağındaki ölçülen gerilim değerleri.

Frekans (kHz)	Gerilim (mVpp)
600	87
700	62
800	61
900	63
1000	64
1100	67
1200	69
1300	70
1400	86

Böylelikle transdüserin frekansta eş değerde akustik basınç gücü çıkması sağlanmıştır.

4.2 Akustik Benzetim Bulguları

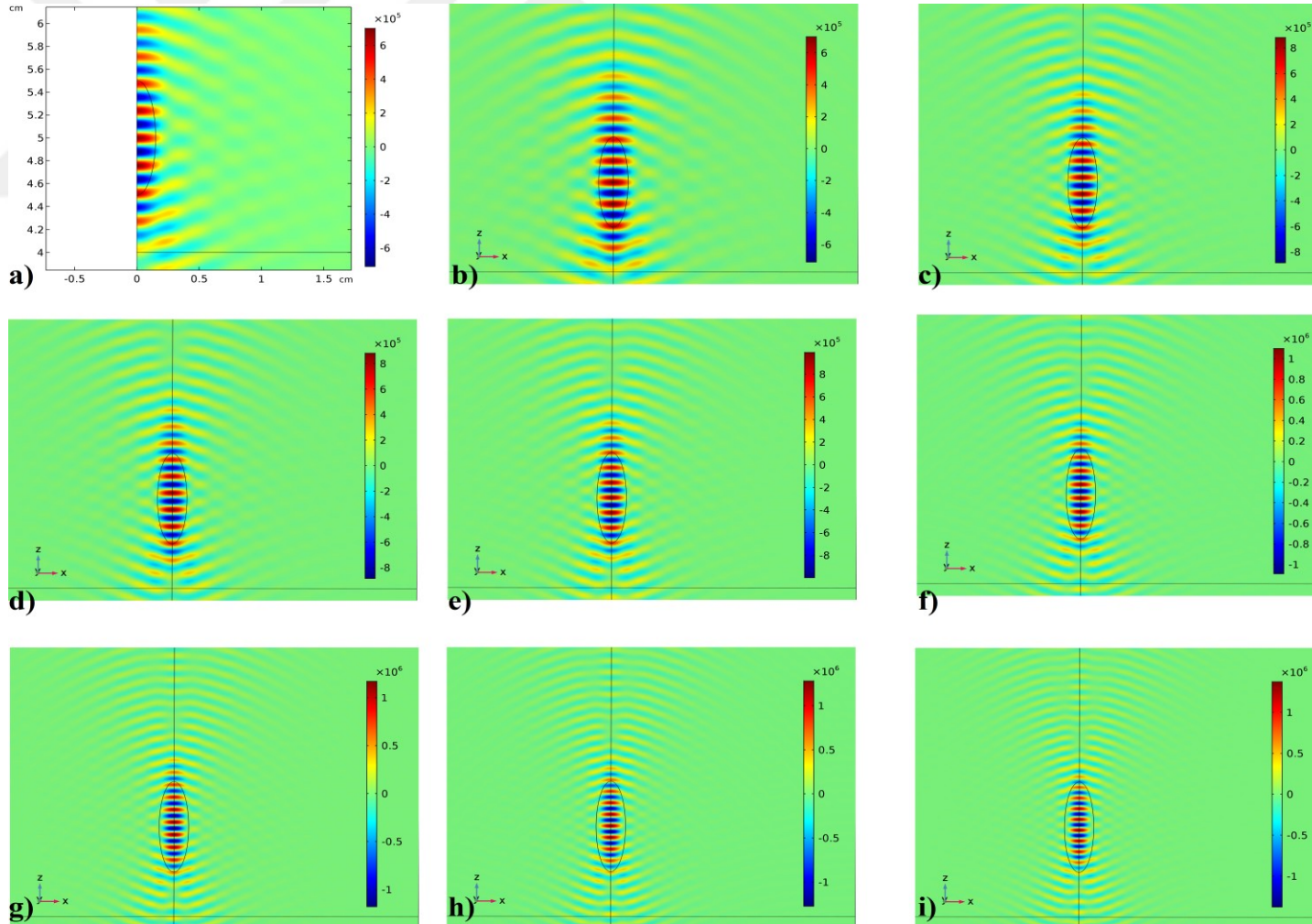
COMSOL'da 2W güç ve 4 cm su ve 1 cm doku ile yapılan benzetim çalışmaları sonucu farklı frekanslarda odakta oluşan akustik dalga haritaları oluşturulduğunda düzlemde yayılan dalganın odak etrafında toplandığı görülmektedir. Şekil 4.1'de

verilen akustik yoğunluk grafiklerinde görüldüğü gibi frekans arttıkça akustik yoğunluk odak etrafında artmıştır. Bunun sebebi yüksek frekansta transdüserin odaklama kuvvetinin artmasıdır. Öte taraftan düşük frekansta demet genişliği daha geniş iken yüksek frekanslarda demet genişliğinin daraldığı görülebilir. Akustik basınç grafikleri ile de tutarlı olan bu davranış ısınmanın temel kaynağıdır.

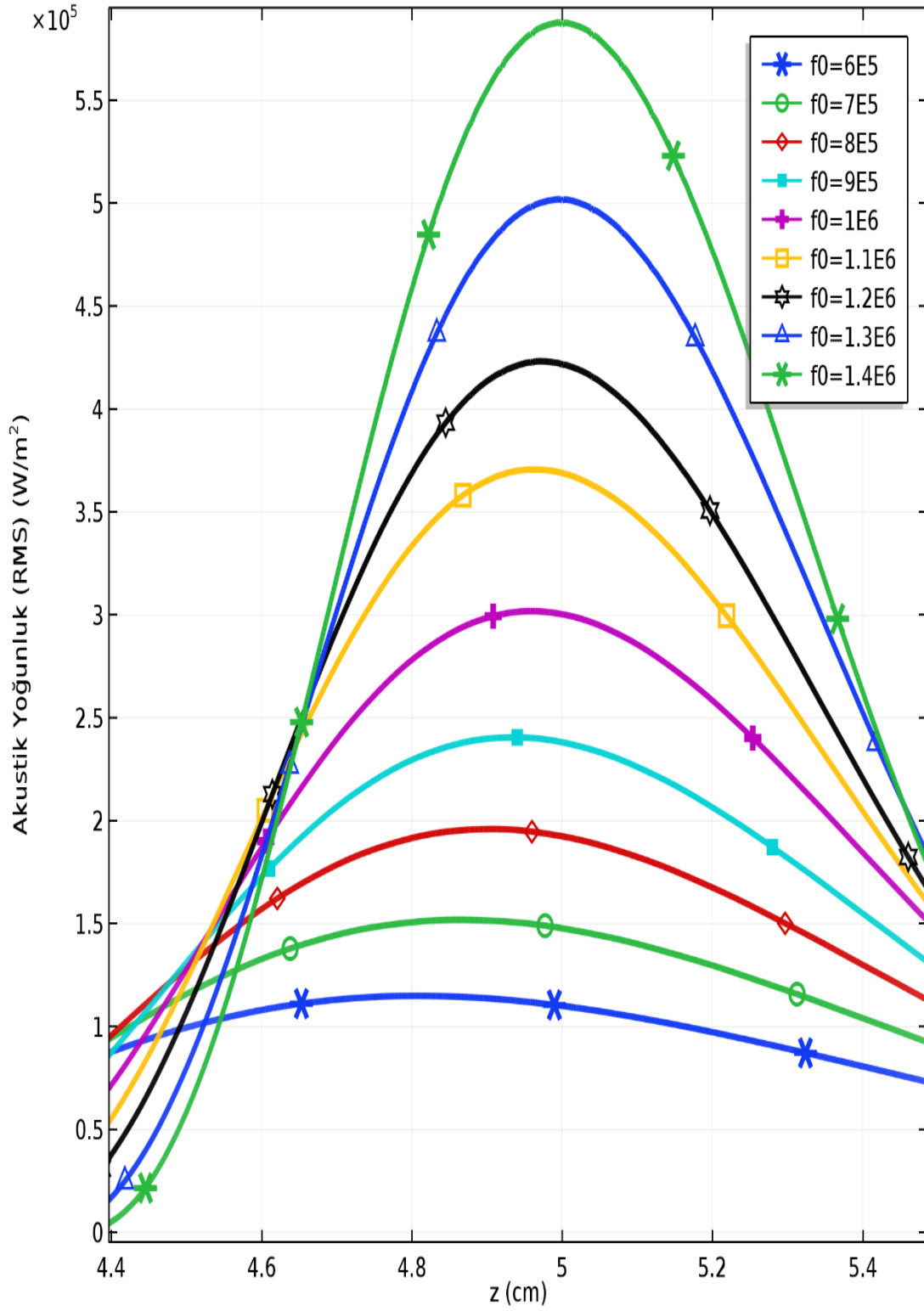
z ve r ekseninde oluşan 2 boyutlu akustik yoğunluk dağılımının yanısıra z ekseninde oluşan akustik yoğunluk dağılımı Şekil 4.2'te verilmiştir. r'ye göre daha dar bir bant aralığı gösteren bu dağılıma göre tepe noktasından 2 mm uzaklıkta, akustik yoğunluk neredeyse tamamen sönümlenmiştir. 2 boyutlu durumda da görüldüğü gibi 1.4 MHz frekansına yaklaştıkça gücün odaklanarak artması burada daha belirgindir.

Şekil 4.3'te verilen dağılımda ise r eksenini x ve y Kartezyen koordinatlarına ayırılmıştır ve y'deki akustik dağılım elde edilmiştir. Burada görülebileceği gibi akustik demet çok daha dardır ve hemen sönümlenen bir yapı mevcuttur.

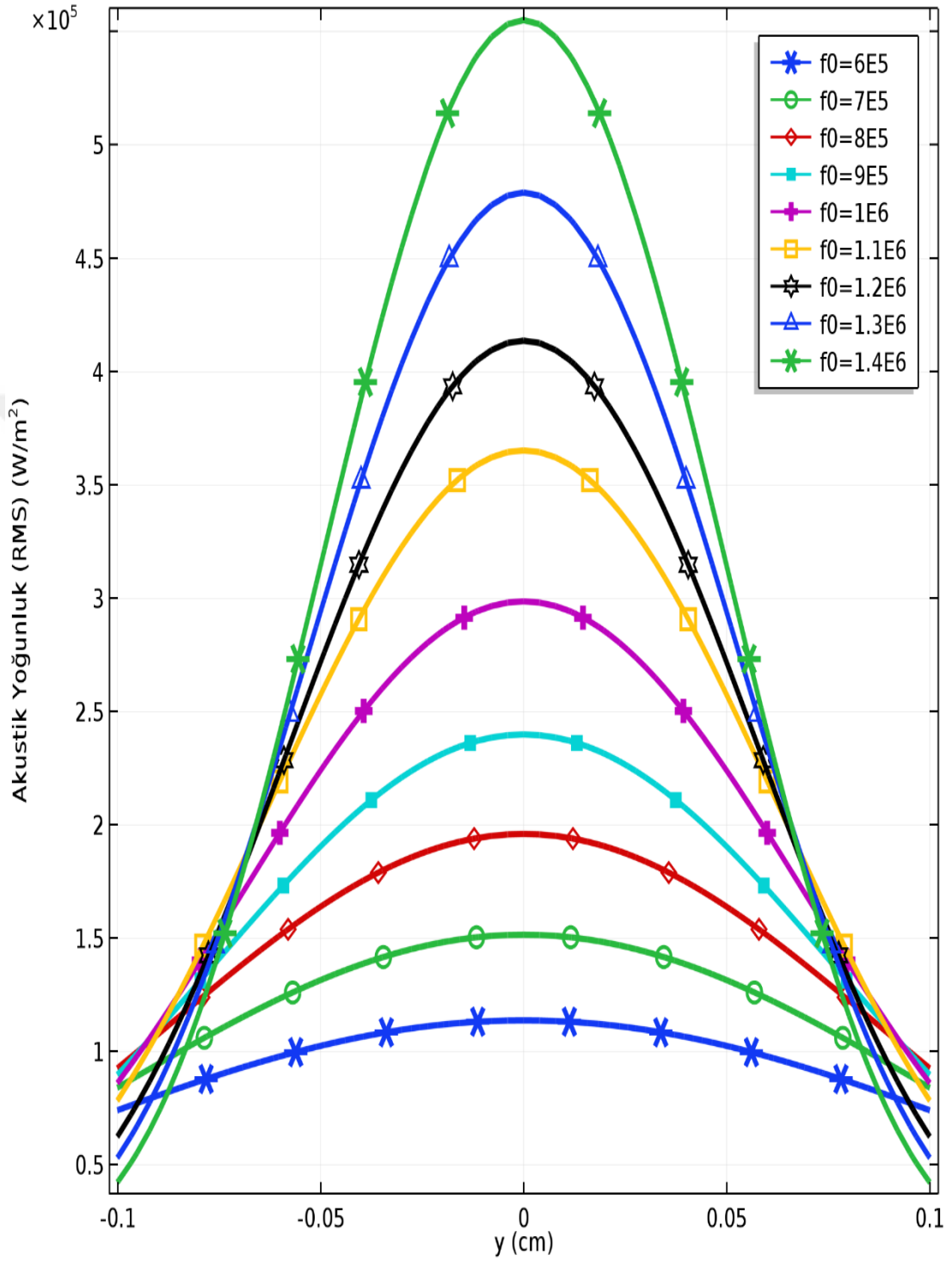
Akustik benzetim çalışmalarında dalganın 2 cm'lik sudan geçip 3 cm dokuda yol alması durumunda ise odak etrafında z ve y ekseninde çıkartılan dağılım Şekil 4.4'te verilmiştir. Daha önceki sonuçta görülebileceği gibi birim kareye düşen akustik güç miktarı frekans ile bağımlı çıkmıştır. Fakat akustik dalga tavukta daha fazla ilerlediği için 4 cm su ve 1 cm doku yapısına göre daha az akustik gücün aktarıldığı görülebilir. Bu da ısınmanın farklı olacağını göstergesidir.



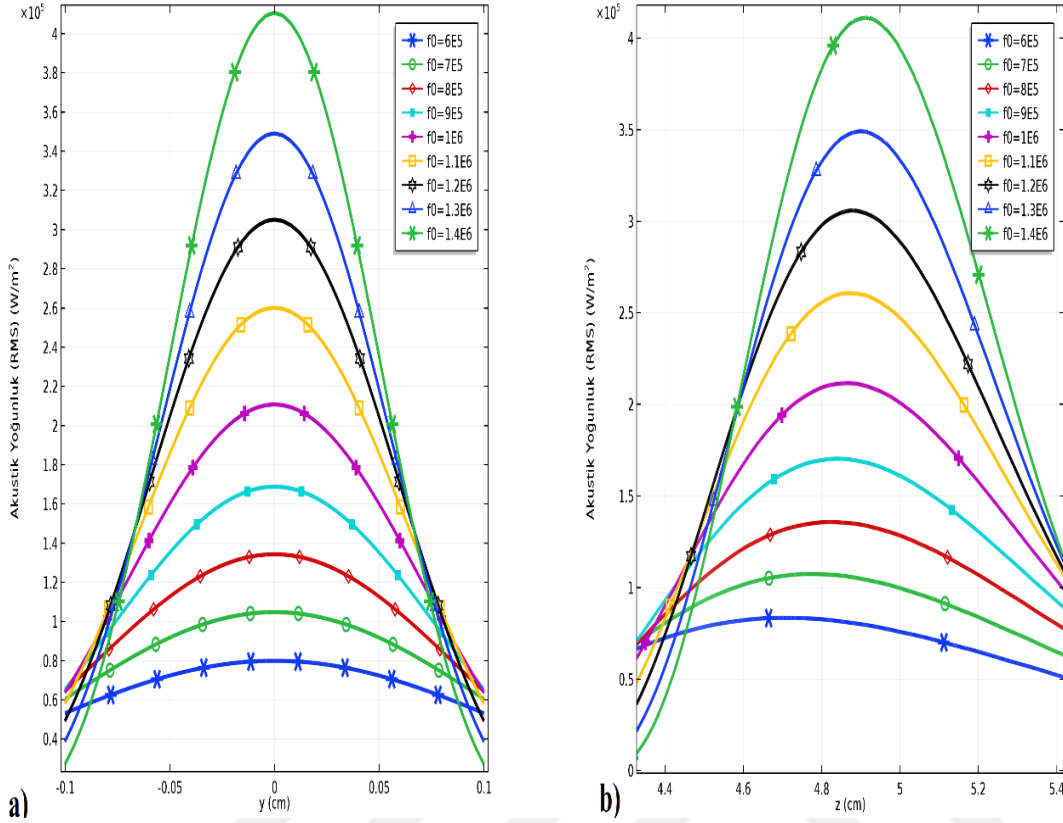
Şekil 4.1: İki Boyutlu akustik basınç haritalarının gösterildiği şekilde (a) 700 kHz frekansında oluşan basınç haritasının yerini göstermektedir. Elipse şeklinde görünen bölge odak noktasını temsil etmektedir. (b) 700 kHz, (c) 800 kHz, (d) 900 kHz, (e) 1000 kHz, (f) 1100 kHz, (g) 1200 kHz, (h) 1300 kHz, (i) 1400 kHz frekansları için aynı koşullarda oluşan akustik basınç göstermektedir.



Şekil 4.2: 600 kHz ve 1400 kHz aralığında, 100 kHz adımlarla taranması sonucu z ekseninde oluşan frekansa bağlı akustik güç yoğunluğu dağılımı.



Şekil 4.3: Akustik yoğunluğun y eksenindeki dağılımının 600 kHz ve 1400 kHz aralığındaki gösterimi.

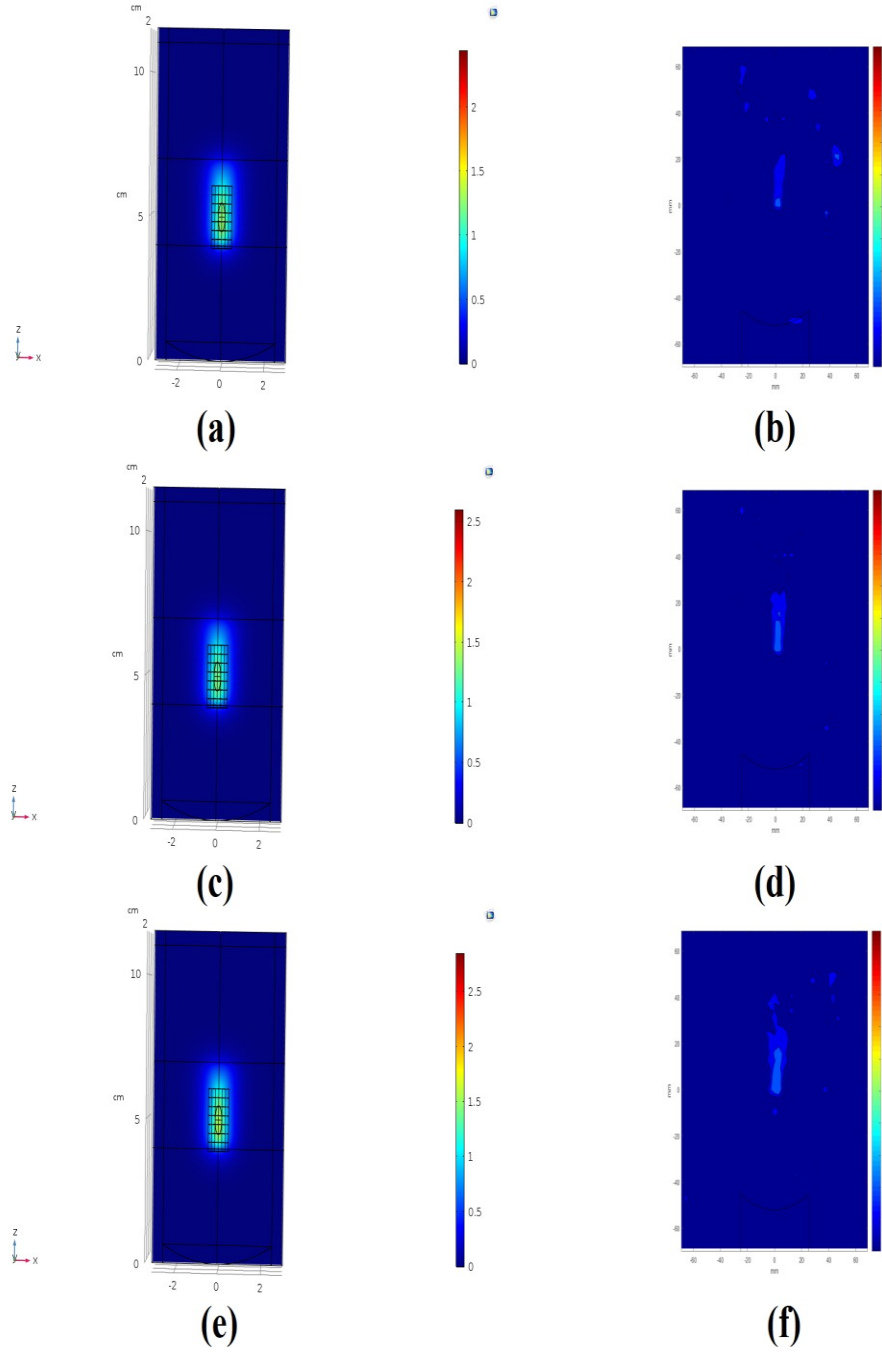


Şekil 4.4: Akustik dalganın odak noktasına ulaşana kadar 2 cm suda ve 3 cm dokuda ilerlemesi sonucu oluşan frekans bağımlı yoğunluk haritasının gösterimi. (a) y eksenindeki yoğunluk dağılımı (b) ise z noktasındaki yoğunluk dağılımını göstermektedir.

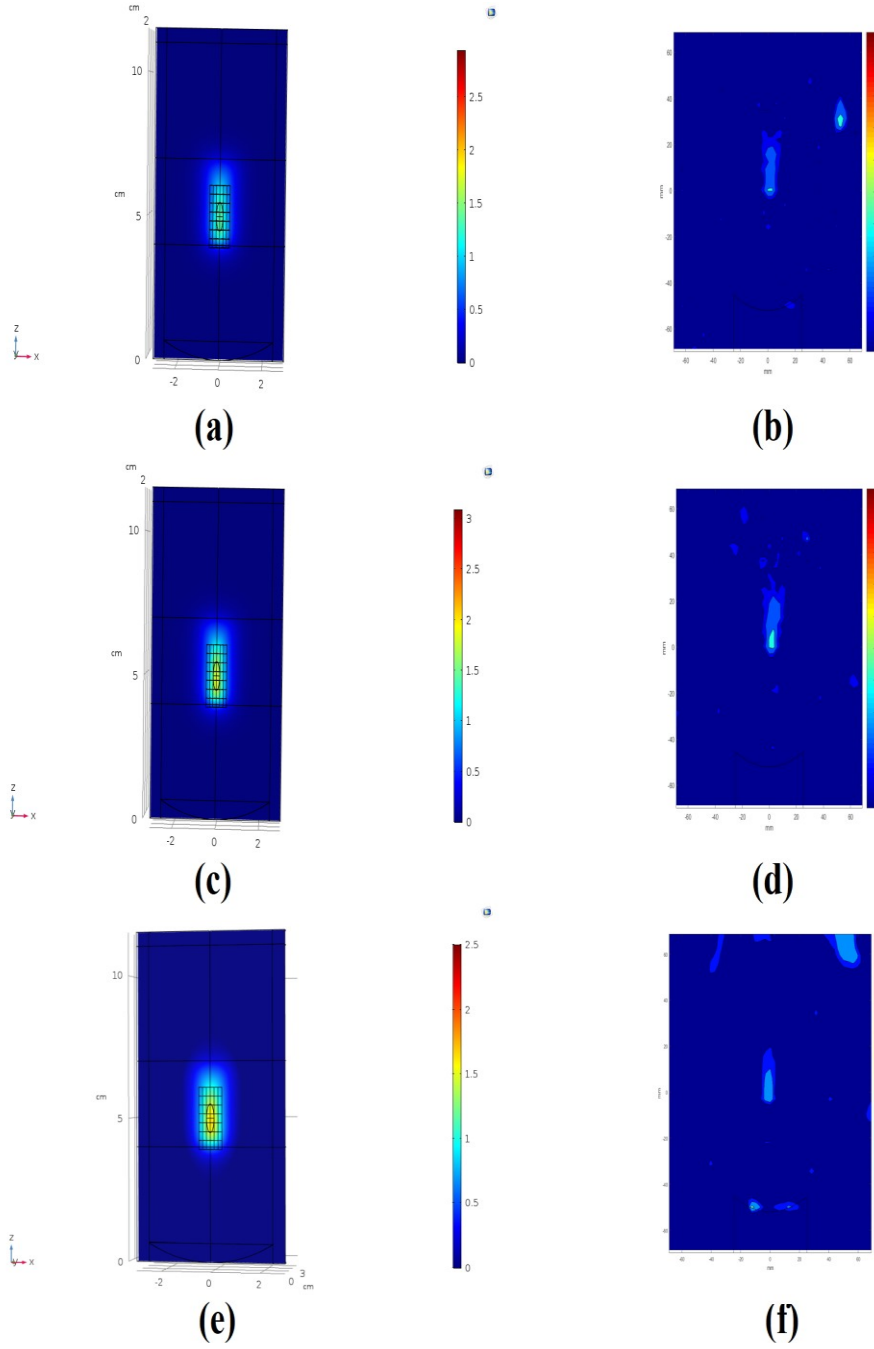
4.3 MR Termometri ve Sıcaklık Benzetim Bulguları

MR termometri ile ölçülen sıcaklık değerleri COMSOL ile hesaplanan değerler ile birlikte verilmiştir. MR termometri 'de ölçülen değerler 3.1 mm x 3.1 mm x 5 mm voksel hacme sahip olduğu için COMSOL'da ölçülen değerlerin koordinatları bu sebeple 3.1 mm kaydırılarak seçilerek. Yani eğer 2-Boyutlu xy düzlemindeki MR termometri verisinin merkezine (0,0) noktası dersek bir yukarıdaki pikselin koordinatı (3.1,0) mm olarak alınmıştır. Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da görülebileceği gibi benzetim çalışmalarından çıkartılan sonuçlarda frekansa bağlı olarak ısınmanın düzeyleri ve etki ettiği alan değişmektedir. Benzetim çalışmalarında görünen karelerin her iki tanesi MR deneyindeki bir piksele denk gelmektedir. Bu yüzden benzetim çalışmalarındaki iki boyutlu haritalarda ısınmanın ortalanmasının etkisi fazla görünmemiştir. MR termometri sonuçlarında ise bu etki biraz daha görülebilir.

Bu sebeple benzetim çalışmaları daha fazla ısınıyormuş gibi görünse de piksellere teker teker bakıldığında verilerin daha sağlıklı bir şekilde uyuştuğu görülecektir.



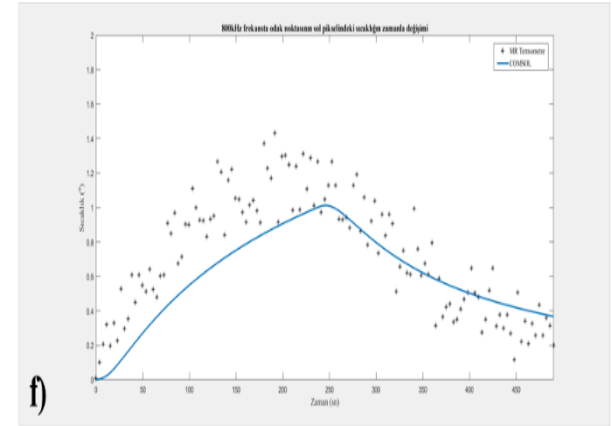
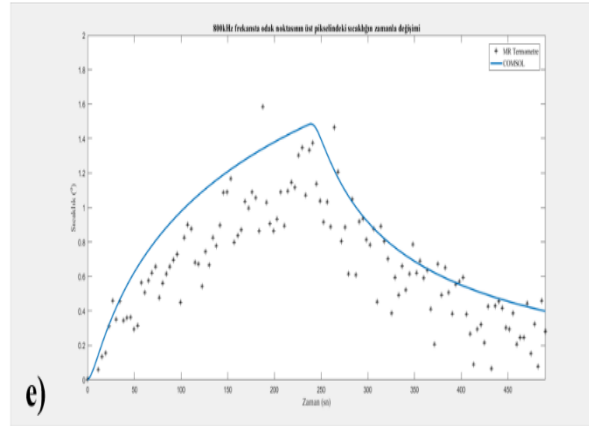
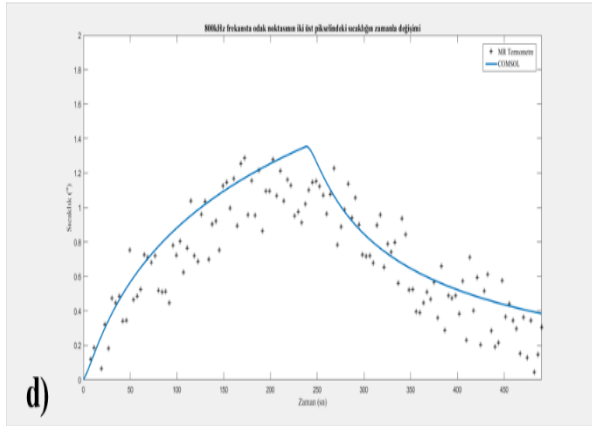
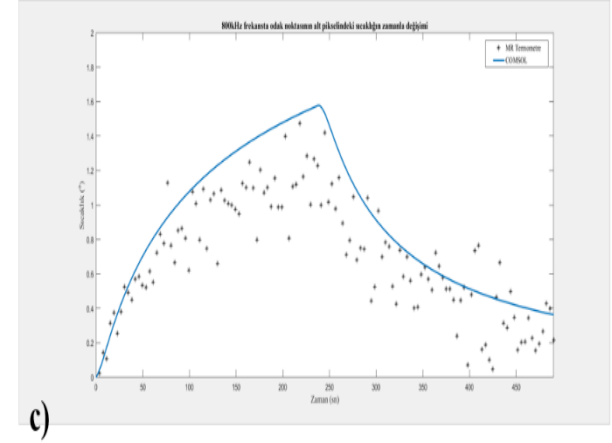
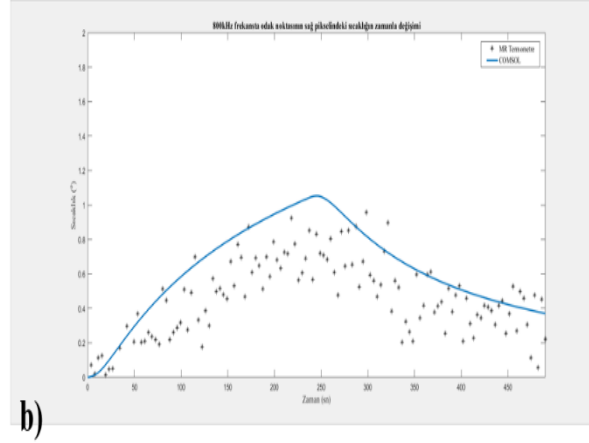
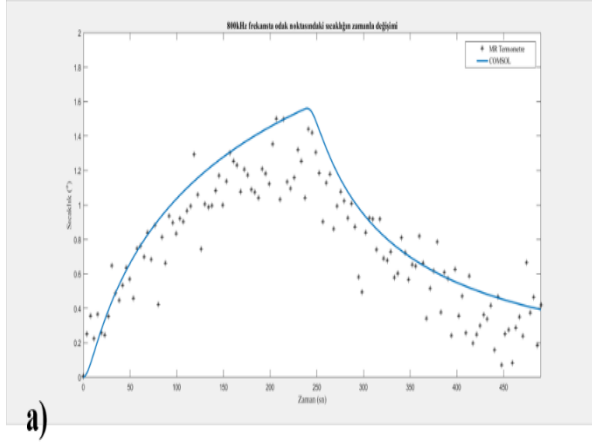
şekil 4.5: MR termometri deneyleri sonucunda ıkarılan 2-Boyutlu ısı haritaları (a), (c), (e) sırasıyla 600, 700 ve 800 kHz için çıkarılan benzetim çalışmaları sonucunu gösterir. (b),(d) ve (f) ise bu frekanslara karşılık gelen deneylerin sonuçlarını göstermektedir.



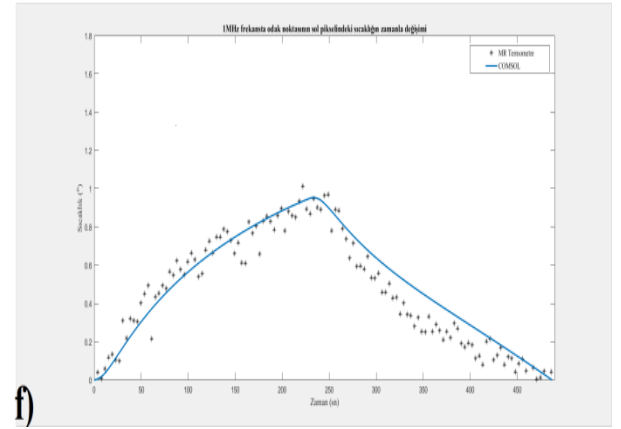
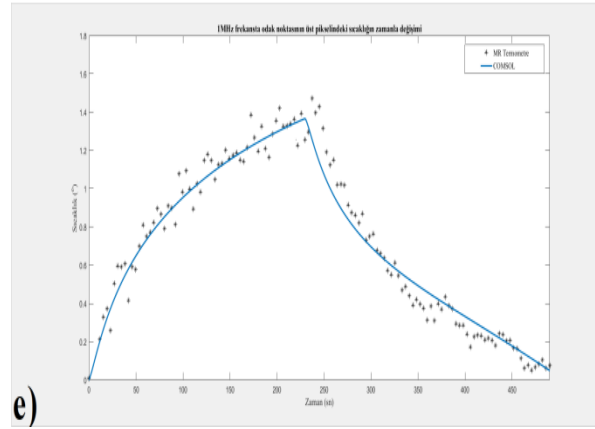
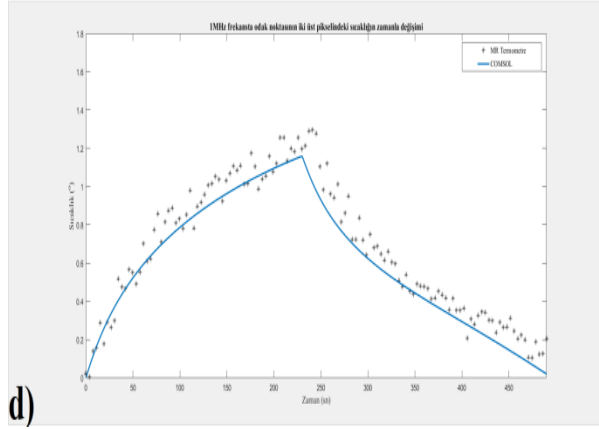
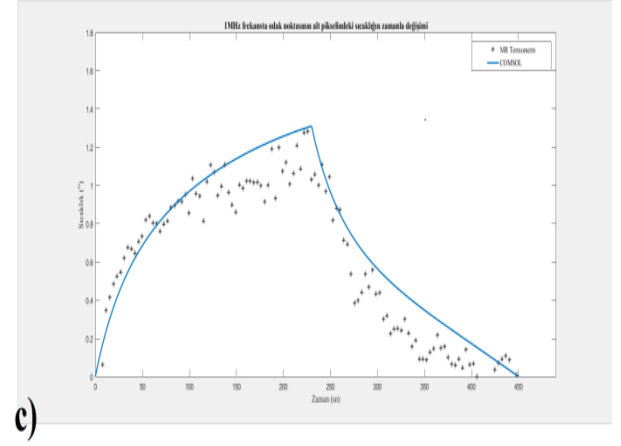
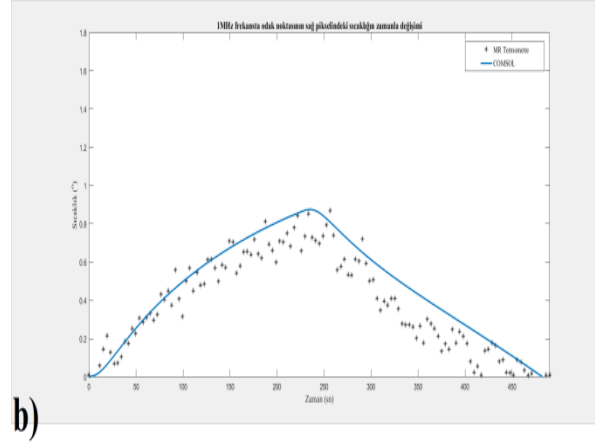
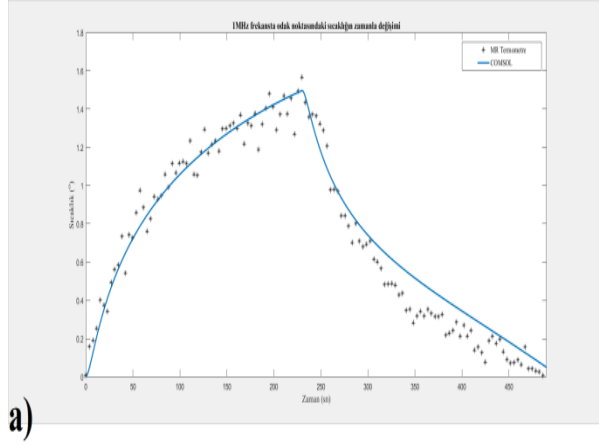
Şekil 4.6: MR termometri deneyleri sonucunda çıkarılan 2-Boyutlu ısı haritalarının devamı (a), (c), (e) sırasıyla 900, 1000 ve 1100 kHz için çıkarılan benzetim çalışmaları sonucunu gösterir. (b),(d) ve (f) ise bu frekanslara karşılık gelen deneylerin sonucunu göstermektedir.

Şekil 4.7 ila 4.9’da verilen akustik haritalarda sırasıyla 800 kHz, 1000 kHz ve 1100 kHz için ısınmanın deneyler ile karşılaştırılması verilmiştir. Burada merkez piksel, merkez pikselin sağ, sol, alt, üst ve iki üstündeki ısınmalar görülebilir. Birbirine

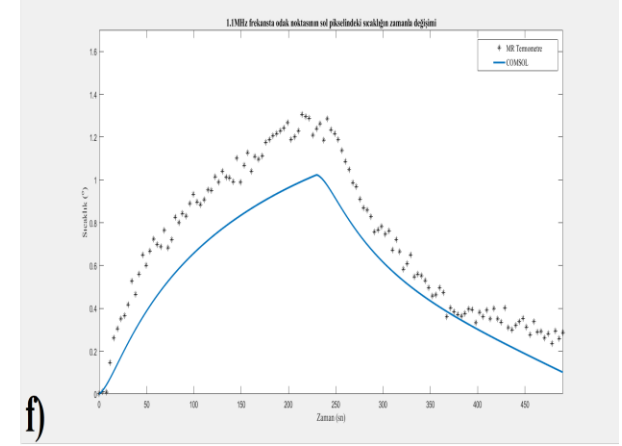
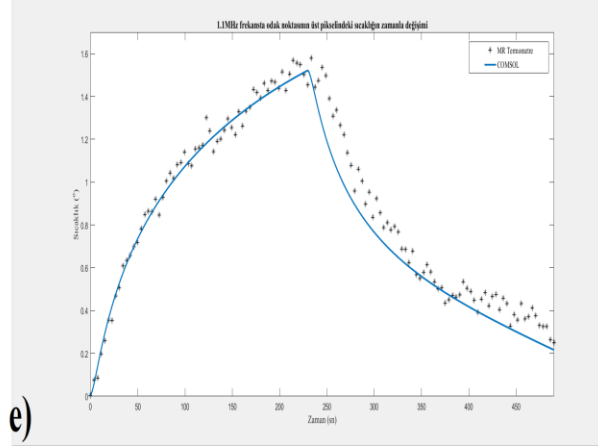
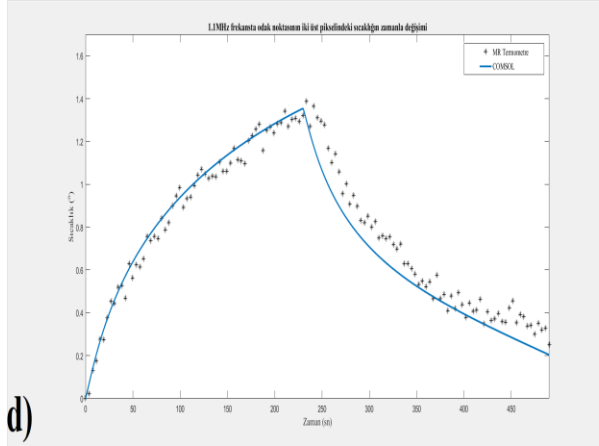
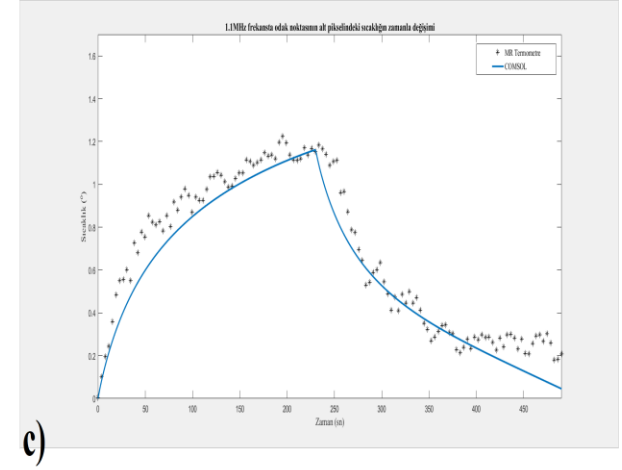
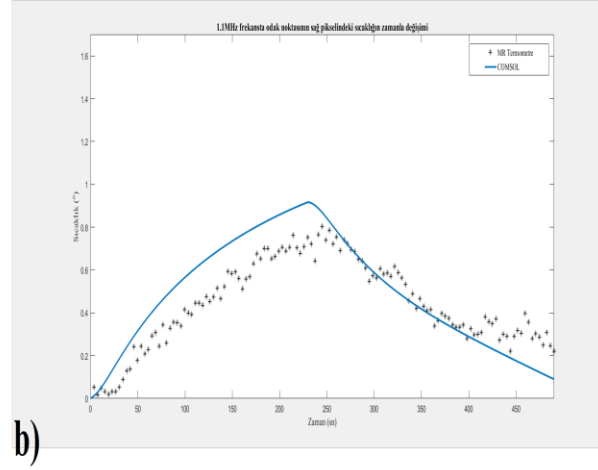
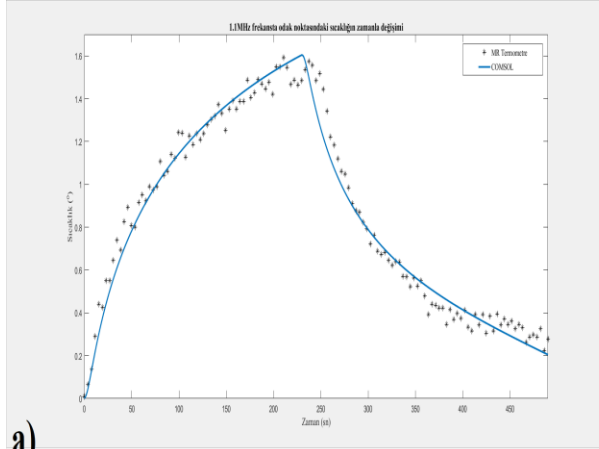
oldukça benzeyen ısınma davranışları gözlemlenmiştir. Merkez piksel olarak adlandırdığımız nokta odak noktası olduğu için özellikle ısınmanın oldukça etkili olduğu gözlemlenmiştir. Üssel bir şekilde artış gösteren ısınma akustik güce ve dokunun ısı kapasitesine bağlıdır. Diğer taraftan ise soğuma eğrisi, dokunun difüzyon gücüne ve ortam sıcaklığına oldukça bağlıdır. Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’de ise 2W ve 5W güç değerleri için 1250 kHz frekansta yapılan karşılaştırma verilmiştir. Şekil 4.12 ve Şekil 4.13’te gösterilen grafiklerde 2W ve 5W için 1400 kHz’te yapılan aynı deneyde sıcaklık artışı frekansa bağımlı olarak biraz daha fazladır. Yine de model ve deneyler birbiri ile örtüşmektedir. Buradaki önemli nokta modelin farklı güç değerleri için çalıştığını göstermektir. Son olarak, Şekil 4.14’da verilen grafikte farklı 2 cm su ve 3 cm doku olduğundaki durum gösterilmiştir. Burada da hesaplanan modelin deney ile oldukça örtüştüğü görülmektedir. Tüm deneyler ve modellerde maksimum sıcaklık artışı 800 kHz frekans ve 2W güç için 1.4°C civarında olsa da 1400 kHz ve 2W için 2°C 5W güç için ise bu değerler 1250 kHz için 3.5°C 1400 kHz için 4°C civarında olmuştur. Bu da ısınmanın frekans bağımlılığını gösterir.



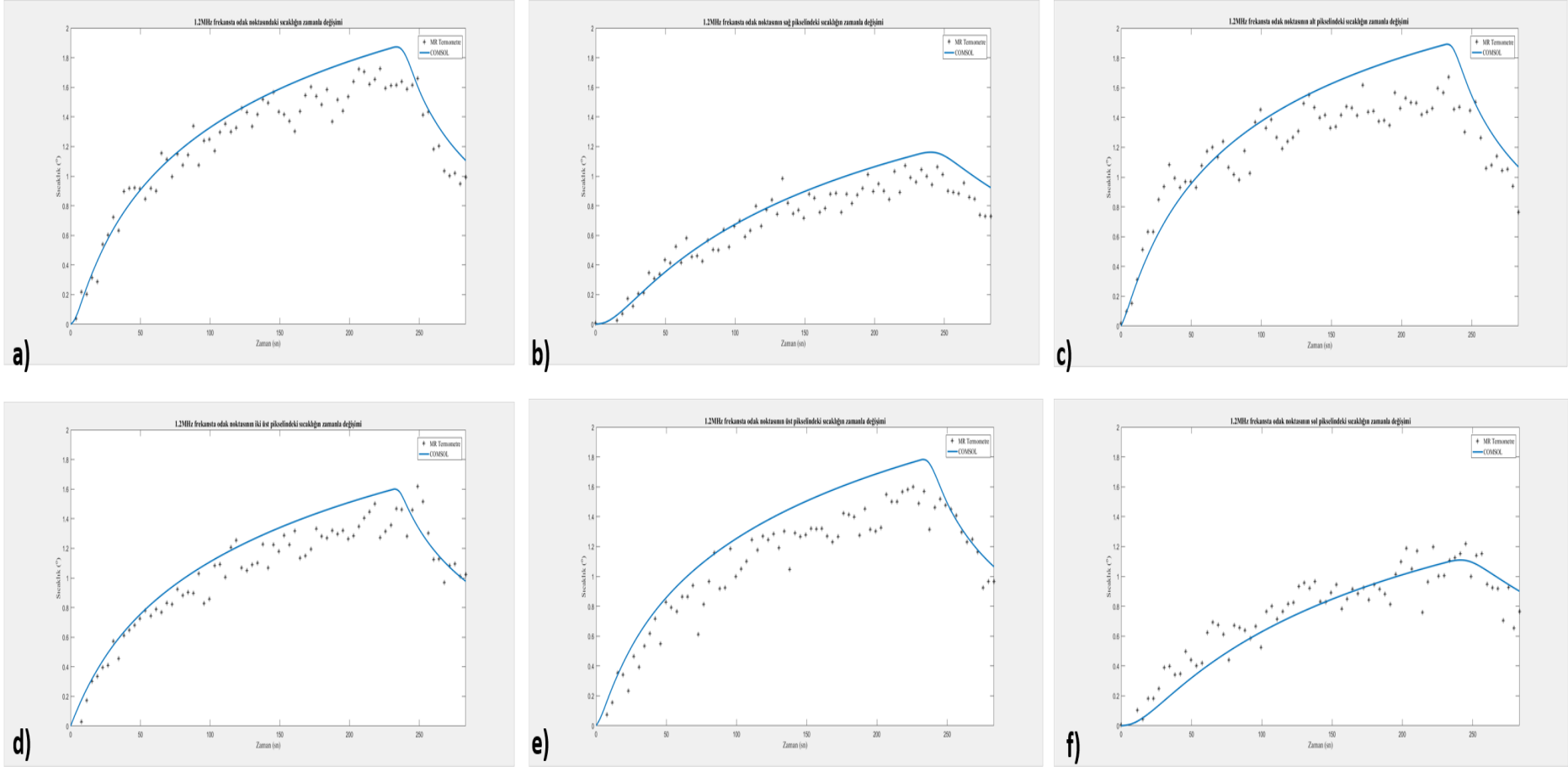
Şekil 4.7: 800 kHz için çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



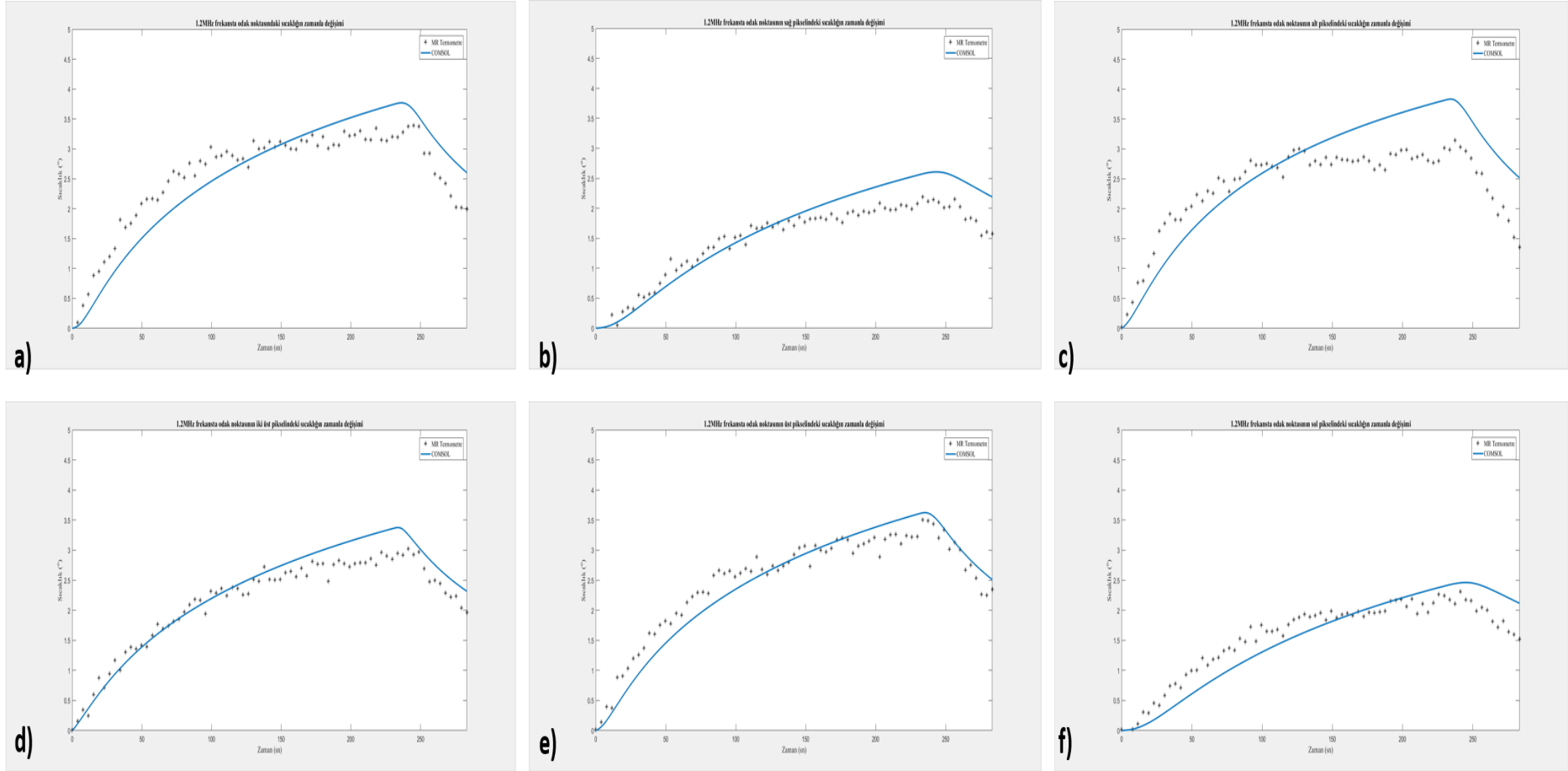
Şekil 4.8: 1000 kHz için çözülen ısı yayılım denklemleri ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



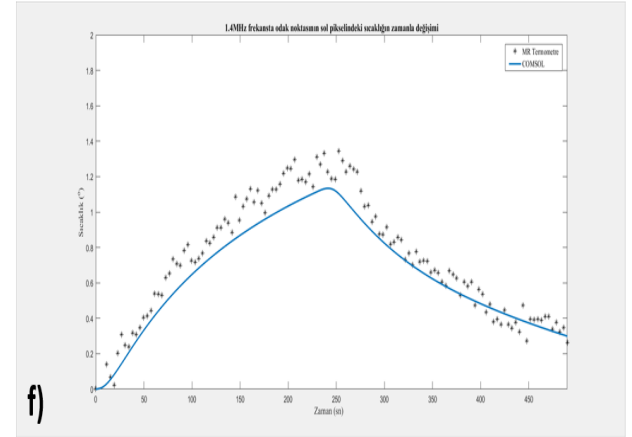
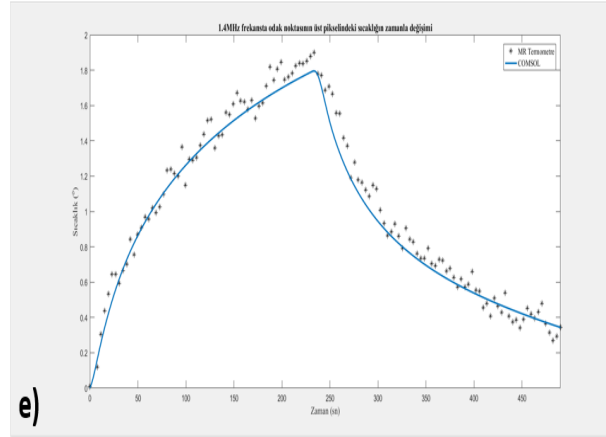
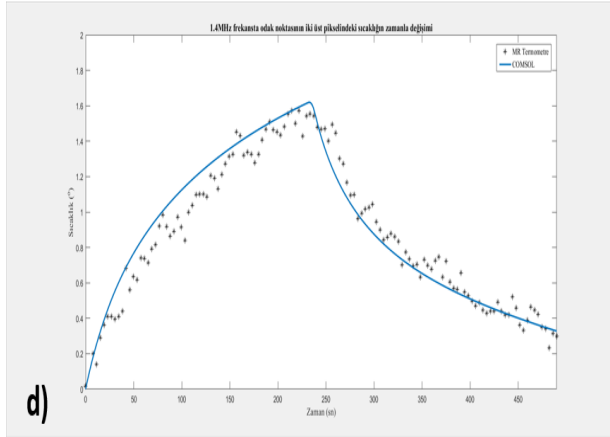
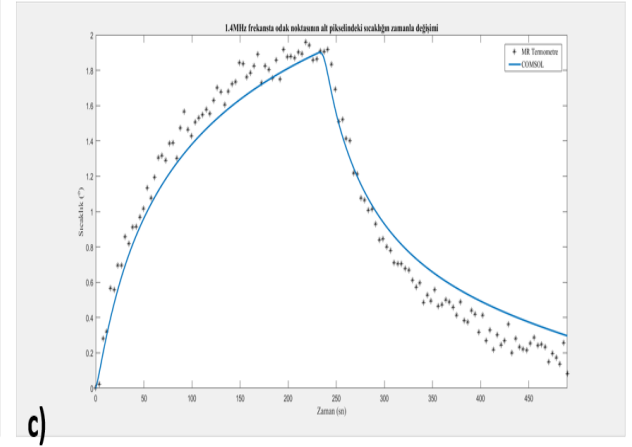
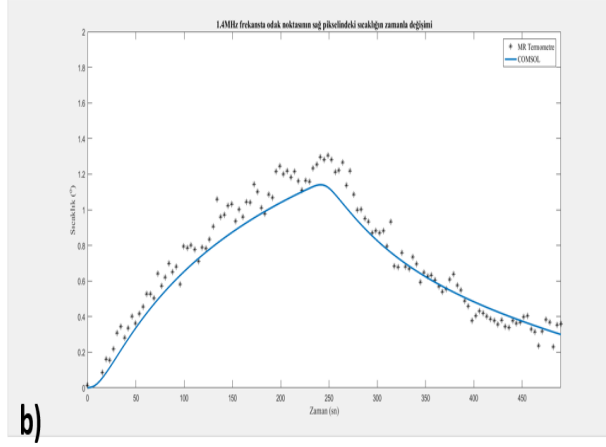
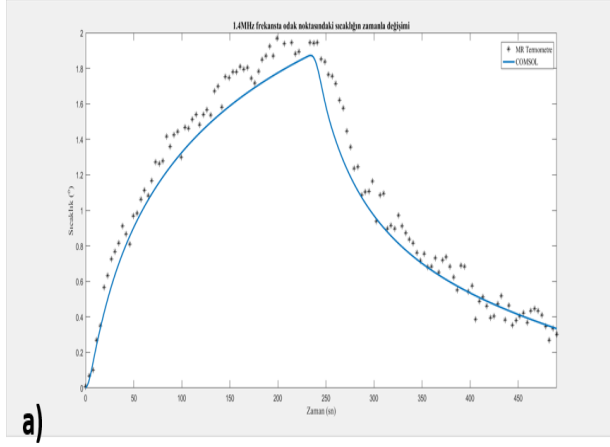
Şekil 4.9: 1100 kHz için çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



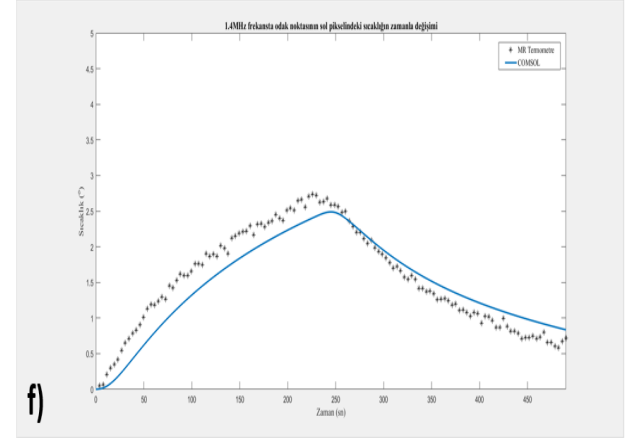
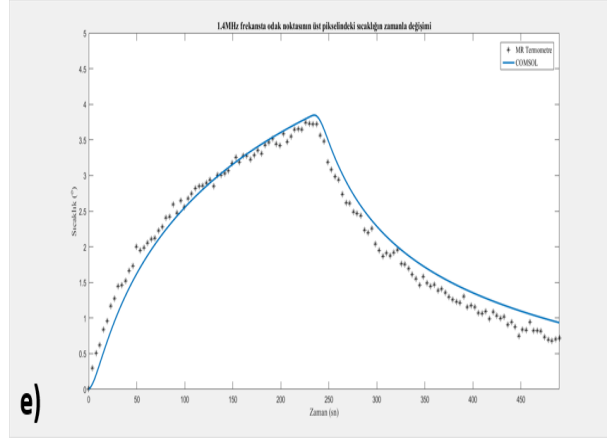
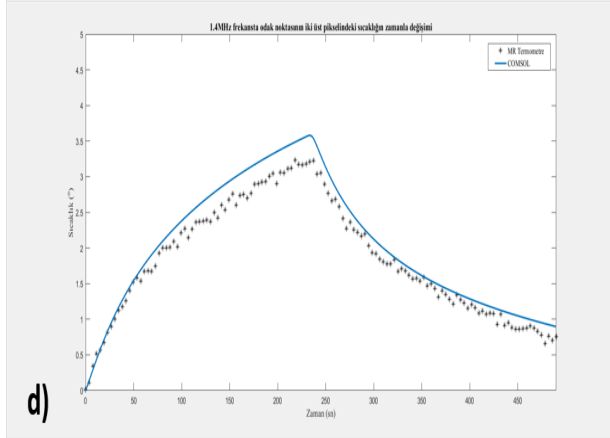
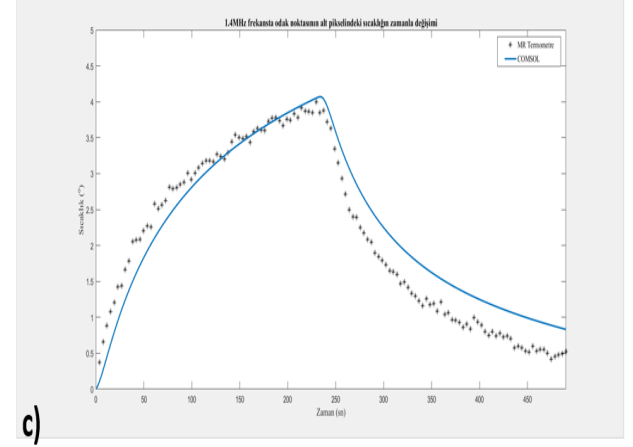
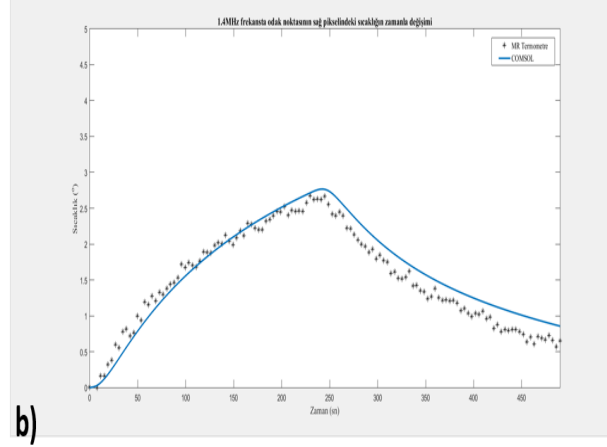
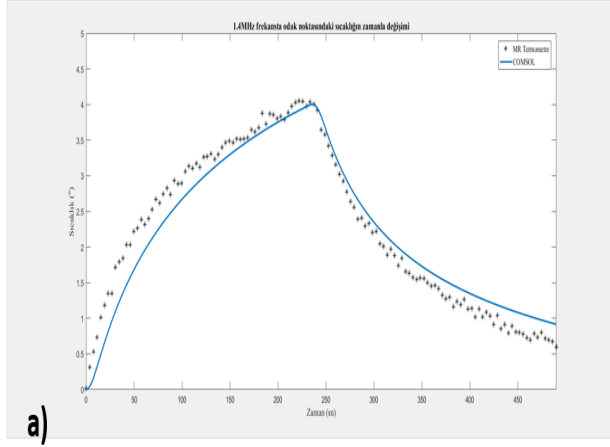
Şekil 4.10: 1250 kHz için 2W güçte çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



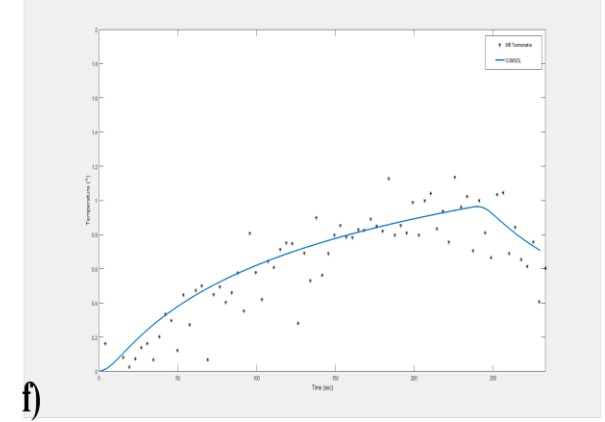
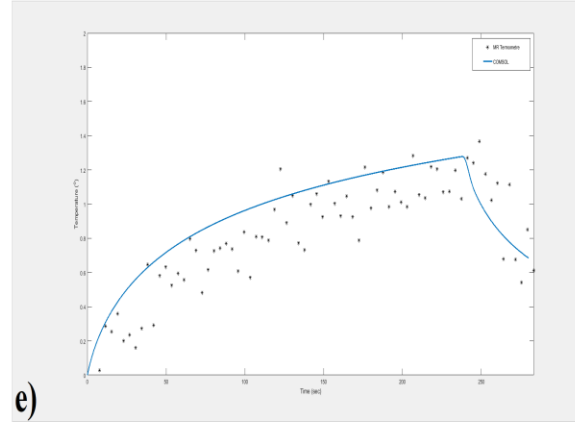
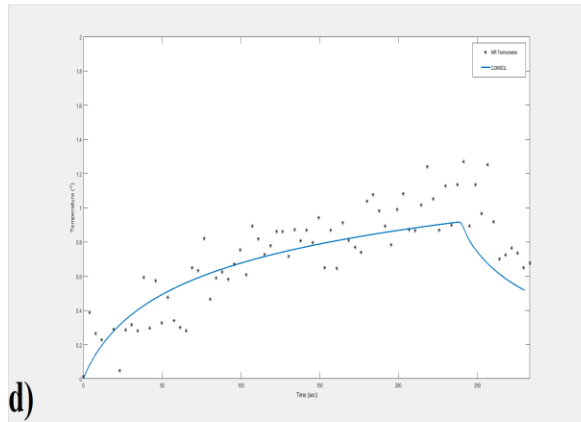
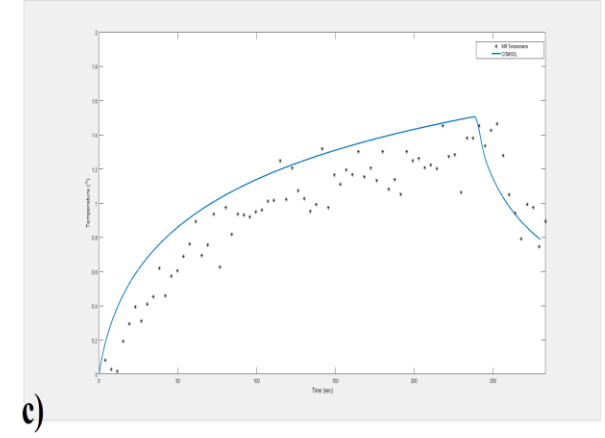
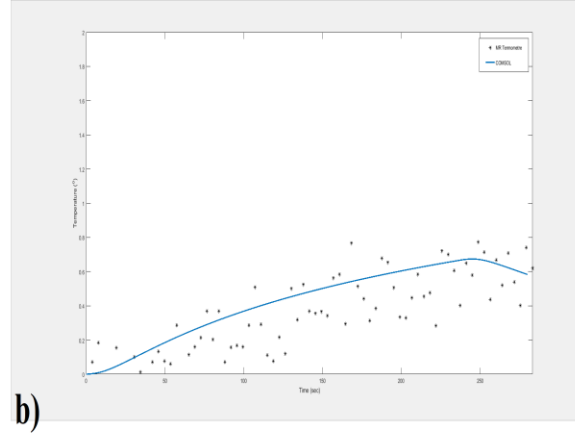
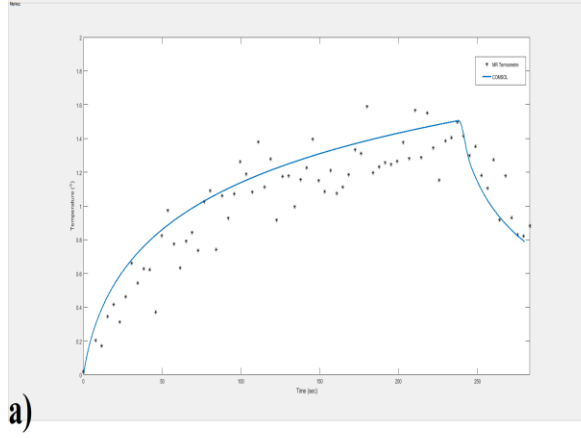
Şekil 4.11: 1250 kHz için 5W güçte çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



Şekil 4.12: 1400 kHz için 2W güçte çözülen ısı yayılım denklemleri ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



Şekil 4.13: 1400 kHz için 5W güçte çözülen ısı yayılım denklemi ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



Şekil 4.14: 2 cm su ve 3 cm doku karışımında yapılan ve 1000 kHz için çözülen ısı yayılım denklemleri ve MR Termometri verilerinin her bir nokta için karşılaştırılması. (a) Odak noktası, (b) Odak noktasının sağ pikseli, (c) Odak noktasının alt pikseli, (d) Odak noktasının iki üst pikseli, (e) Odak noktasının bir üst pikseli, (f) Odak noktasının sol pikselini göstermektedir.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tezde HIFU çalışmalarında dokuda ısı yayılımının frekans bağımlılığı incelenmiş ve in vitro MR termometri deneyleri ile doğrulanması gösterilmiştir. Literatürden farklı olarak, geliştirilen model ile hedef dokunun, uygulama parametrelerine göre nasıl bir ısınma gösterebileceği tahmin edilmiştir ve deneylerle doğrulanmıştır. Öncelikli olarak çıkarılan akustik haritanın yardımı ile yoğunluk dağılımı bulunmuştur ve bu dağılıma göre dokuda ısı yayılım denklemi çözülerek, ısınmanın akustik yoğunluk dağılımı ile paralel olduğu ve uygulama frekansına bağımlılığı gösterilmiştir.

Akustik haritalamanın çıkartılması için çözülen Helmholtz dalga denklemi doğrusal problemlerde daha etkili sonuç verdiği için kullanılan model doğrusal olmayan problemlerde daha az etkili olabilir. Çünkü yüksek akustik güç seviyelerinde, diğer harmoniklerin etkisi daha belirgin olacaktır. Bu sebeple hesaplanan akustik harita normalde olması gerekenden daha düşük güçte olabilir. Bu da dokudaki ısınma olması gerekenden daha düşük hesaplanmış olabileceği anlamına gelebilir. Tezde kullanılan 2 W civarındaki güç seviyeleri 2 MPa'dan daha düşük akustik basınca sahip olduğu için, bu etki beklenen bir durum olmasa da, 5 W gibi seviyeler 2 MPa güç seviyelerini aşacağı için doğrusal olmayan etkiler daha belirgin olacaktır. 5 W ile yapılan deneylerde ısınmanın daha düşük çıkmasının sebeplerinden biri de bu olabilir. Bu yüzden oluşturulan model düşük güçte HIFU uygulamaları için oldukça doğru olacaktır.

Buna ek olarak akustik gücün hesaplanmasında kullanılan doku parametreleri sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir. Bu sebeple yüksek güçlerde ve sıcaklıklarda elde edilen sonuçlar, hesaplanan sonuçlardan daha farklı çıkacaktır. Bu tezde önce akustik değerler hesaplandıktan sonra sıcaklığın dağılımı bulunduğu için bu etkiler göz önüne alınmamıştır.

Deneyde kullanılan transdüser her ne kadar ölçümlenmiş olsa da bazı parametreler model ile birebir uyuşmayabilir. Bunlardan birincisi, transdüserin frekans cevabıdır. Transdüserin farklı frekanslardaki sürme seviyeleri bu sebeple farklı çıkmıştır ve her

ne kadar sabit güce göre ölçümlenmiş olsa da gücün farklı frekanslarıda sabitlenmesi için ölçülen değerler tam doğru değildir. Bunun olabilmesi için transdüserin kalibrasyonunun yaptırılması gerektiği değerlendirilmiştir. Modelde ise akustik basınç kaynağı ideal kabul edilmiştir. Bu konuda ikinci önemli nokta ise transdüserin verimliliği olmuştur. Elektriksel olarak verilen gücün tamamı akustik güce çevrilmediği için transdüserde ısınma görülmüştür. Özellikle MR termometri deneylerinde belli olan transdüser ısınması, modele katılmamıştır.

Tezde yapılan akustik modelin en önemli eksiklerinden birisi ise çok kanallı bir transdüserin modellememiş olmasıdır. Lakin çok kanallı transdüserlerin temel kullanım amacı odak değiştirmek olduğu için, COMSOL'da verilen akustik kaynağın fiziksel yapısı değiştirilerek modele eklemek zor olmayacaktır.

Isısal modellemede ise öncelikli olarak doku parametreleri literatürdeki doku parametreleri ile uyumlu seçilmiştir ve deney boyunca değişmediği kabul edilerek model çözülmüştür. Sadece ortam ve örnek sıcaklığı ölçülerek, modele gerekli değişiklikler girilmiştir. Isı kapasitesi, ses hızı, ısısal iletkenlik gibi parametreler tüm deneyler boyunca literatürdeki gibi alınmıştır. Fakat özellikle ısınmanın çok daha fazla olduğu uygulamalarda bu değerlerin değişebileceği bilinen bir konudur. Bunun yanısıra parametreler homojen bir doku için ortalama değerlerdir. Doku homojenliği ve parametrelerin ortalama değerleri, daha karmaşık klinik uygulamalarda değişebilir. Fakat COMSOL heterojen yapılara izin verdiği için model karmaşık yapılar için tekrar güncellenebilir.

Deneylerde kullanılan akustik zayıflama her ne kadar literatürdeki değerlere benzer olsa da dokudaki ısınma, emilim katsayısına oldukça bağlıdır. Tüm benzetim çalışmalarında emilim parametresinin akustik parametreye oranı sabiti 0.3 kabul edilerek hesaplama yapılmıştır. Fakat farklı dokularda bu parametre değişebilir ve ileriki çalışmalarda emilim katsayısının bulunması için çalışmalar yapılabilir. Doku parametreleri konusunda bir diğer konu ise kan akışı ve doku perfüzyonudur. Bu parametreler hesaplamalarda sıfır sayılmıştır. Deneylerde de bu durumun benzer olduğu düşünülmüştür. Fakat klinik çalışmalarda bu değerler sıcaklık artışına etki edebilir. Yine de yapılan modelde de bu etki hesaba katılabilir. Doku parametrelerinde bir diğer önemli nokta ise, deneylerdeki doku ve ortam sıcaklığının 25°C civarında olmasıdır. Klinik uygulamalarda 37°C olması beklenen sıcaklık değeri ısınma ve soğuma davranışını değiştirebilir. Deneyler sırasında ortam sıcaklığı

ölçülmüş ve benzetim çalışmalarında bu değerler kullanılmıştır. Ortam sıcaklığının dokunun ısınma ve soğuma aşamalarında etki gösterdiği çalışmalarda da görülmüştür. Bu sebeple klinik uygulamaların benzetim çalışmalarında da bu sıcaklığı göz önüne alınması önemli olabilir.

Benzetim sonuçları ve deneylerden çıkarılabilecek bir diğer sonuç ise sıcaklık artışının odak noktasına olan bağımlılığıdır. MR termometri deneylerinde odak noktası göz kararı bulunduğu için odak noktasının ölçüm alınan noktadan farklı olmuş olabileceğidir. Benzetim sonuçlarına göre, odak noktasından 0.2 mm gibi uzaklıklarda, sıcaklık artışı dramatik bir şekilde değişmektedir. MR termometride voksel hacminin bu seviyelerden çok daha büyük olması sonuçlarda etkinin daha az görülmesine sebep olmuş olabilir. Diğer taraftan, voksel büyüklüğü sebebiyle ölçülen sıcaklık artışları ortalama bir değerde çıkmaktadır. Bu yüzden MR termometri ile sıcaklık ölçümü yapılırken voksel büyüklüğü ve odağın yerinin bilinmesi en kritik noktalardan biridir. Voksel büyüklüğü deneyler sırasında azaltılmaya çalışılsa da, sinyalin gürültüye oranının fazlasıyla düşmesinden dolayı başarılı sonuçlar alınamamıştır. Akustik benzetim çalışmalarına bakıldığında özellikle y eksenindeki bandın mm seviyesinden daha aşağıda olması, MR termometri deneylerinin bu konudaki zayıflığını göstermektedir. Bu sebeple HIFU uygulamalarında benzetim çalışmaları daha kritik bir rol oynamaktadır.

Son olarak modelin uygulanabilirliği konusunda en önemli noktalardan birisi de aksisimetrik yapıyı insan dokusunda uygulamaktır. Çözümler her ne kadar homojen bir yapı gerektirse de akustik kaynağın simetrik olması, pek çok problemi kolaylaştıracaktır fakat simetrik olmayan fazlasıyla heterojen yapılar için 3-Boyutlu modeller tercih edilerek, benzer çözüm yöntemleri ve yaklaşımları kullanılabilir.



KAYNAKLAR

- [1] **Leighton, T.G.**, (2007) What is ultrasound, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 93, 3-83.
- [2] **Lynn, J.G., Zwemer, R.L., Chick, A.J., Miller, A.G.**, (1942) A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *The Journal of General Physiology*, 26(2), 179–193.
- [3] **Fry, W.J., Mosberg, W.H., Barnard, J.W., Fry, F.J.**, (1954) Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *Journal of Neurosurgery*, 11(5), 471–478.
- [4] **Fry, W.J., Barnard, J.W., Fry, F.J., Krumins, R.F., Brennan, J.F.**, (1955) Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system, *Science*, 122, 517–518.
- [5] **Burov, A.K.**, (1956) High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours, *Dokl Akad Nauk SSSR*, 106, 239–241.
- [6] **Barkin, J.**, (2011) High intensity focused ultrasound (HIFU), *The Canadian Journal of Urology*, 18(2), 5634-5643.
- [7] **Fry, F.J.**, (1958) Precision high-intensity focusing ultrasonic machines for surgery, *American Journal of Physical Medicine*, 37(3), 152–156.
- [8] **Matylevitch, P.N., Schuschereba, T., S., Mata, R., J., Gilligan R., G., Lawlor, F., D., Goodwin, W. C., Bowman, D. P.**, (1998) Apoptosis and Accidental Cell Death in Cultured Human Keratinocytes after Thermal Injury, *The American Journal of Pathology*, 567-577.
- [9] **Clement, G.T.**, (2004) Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound, *Ultrasonics*, 42, 1087–93.
- [10] **Hynhnen, K.**, (2010) MRI-guided focused ultrasound treatments, *Ultrasonics*, 50, 221–229.
- [11] **Ter Haar, G.**, (1995) Ultrasound Focal Beam Surgery, *Ultrasound Med Biol*, 25, 1089–1110.
- [12] **Kim Y.S., Rhim H., Choi M.J., Lim H.K., Choi, D.**, (2008) High-intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists, *Korean J Radiol*, 9, 291–302.

- [13] **Huber, P.E. et al**, (2001) A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery, *Cancer Res*, 618441–7.
- [14] **Ram, Z., Cohen, Z.R., Harnof, S., Tal, S., Faibel, M., Nass D., Maier, S., Hadani, M., Mardor, Y.**, (2006) Magnetic resonance imaging guided, high-intensity focused ultrasound for brain tumor therapy, *Neurosurgery*, 59(5), 949–56.
- [15] **Pauly, K.B., Diederich, C., Rieke, V., Bouley, D., Chen, J., Nau, W., Ross A. B., Kinsey, A.M., Sommer, G.**, (2006) "Magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound ablation of the prostate," *Top Magn Reson Imaging*, 17(3), 195–207.
- [16] **Zaitsev, A. V., Sanghvi, N.T., Ikenberry, S.,Worzalla, J.F, Schultz, R.M., Self, T.D.**, (1996) High intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of human pancreatic cancer, *Proc IEEE Ultrason Symp*, San Antonio, TX-15 USA, 1295–1298.
- [17] **Wong, S.H., Kupnik, M., Watkins, R.D., Butts-Pauly, K., Khuri-Yakub, B.T.**, (2010) Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers for TherapeuticUltrasound Application, *IEEE T Bio-Med Eng*, 57(1), 114–123.
- [18] **Stephens, D. N., Kruse, D. E., Ergun, A. S., Barnes, S., Lu, X. M., Ferrara, K. W.**, (2008) Efficient Array Design for Sonotherapy, *Phys MedBiol*,53(14), 3943–3969.
- [19] **Bystritsky, A., Korb, A.S., Douglas, P.K.**, (2011) A review of low-intensity focused ultrasound pulsation, *Brain Stimulation*, 4, 125–36.
- [20] **Gavrilov, L.R., Tsirolnikov, E.M., Davies, I.A.**, (1996) Application of focused ultrasound for the stimulation of neural structures, *Ultrasound Med Biol*, 22(2), 179–192.
- [21] **Heckman, J.D., Ryaby, J.P., McCabe, J., Frey, J.J., Kilcoyne, R.F.**, (1994) Accelerationof tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound, *J Bone Joint Surg Am*, 76(1), 26–34.
- [22] **Luigjes, J., Van den Brink, W., Feenstra, M.**, (2012) Deep brain stimulation inaddiction: a review of potential brain targets, *Molecular Psychiatry*, 17, 572–583.

- [23] **Yoo, S.S., Bystritsky, A., Lee, J.H.**, (2011) Focused ultrasound modulates region-specific brain activity, *Neuroimage*, 56, 1267–1275.
- [24] **Liu, F., Hu, Z., Qiu, L., Hui, C., Li, C., Zhong, P., Zhang, J.**, (2010) Boosting high-intensity focused ultrasound induced anti-tumor immunity using a sparse-scan strategy that can more effectively promote dendritic cell maturation, *Journal of Translational Medicine*, 8, 59-68.
- [25] **Sanghvi, N.T., Hynynen, K., Lizzi, F.L.**, (1996) New Developments in Therapeutic Ultrasound, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 6, 83–92.
- [26] **Hill, C.R.**, (1994) Optimum Acoustic Frequency for Focused Ultrasound Surgery, *Ultrasound Med Biol*, 20(3), 271-277.
- [27] **Ergun, A.S.**, (2011) Analytical and Numerical Calculations of Optimum Design Frequency for Focused Ultrasound Therapy and Acoustic Radiation Force, *Ultrasonics*, 5(51), 786-794.
- [28] **Yetik, H., Ariyurek, C., Bozkurt, A., Ergun, A.S.**, (2014) Frequency Optimization in High Intensity Focused Ultrasound, *Proc IEEE Ultrason Symp, Chicago, IL*, 409-412.
- [29] **Rieke, V., Butts Pauly, K.**, (2008) M.R ., thermometry., J ., *Magn. Reson. Imaging JMRI*, 27, pp. 376-390.



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Berk Silemek
Doğum Tarihi ve Yeri : 18 Aralık 1990/Ankara
E-posta : berk.silemek@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2013, İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği
- **Yüksek Lisans** : 2017, TOBB ETÜ, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

Yıl	Yer	Görev
2013 (Halen)	UMRAM	Araştırma Mühendisi
2016	ISMIRM (magma cum laude)	Bildiri Numarası: 0911

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

Silemek, B., Ergun, A.S., 2017. MR Uyumlu Ultrason Terapisi İçin Ultrason Yayılım ve Isıl Dağılım Modellenmesi ve MR Termometri ile Doğrulanması, TMRD 22. Yıllık Bilimsel Toplantısı, 25-27 Mayıs, Ankara, Turkey

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Silemek, B.**, Acikel, V., Oto, C., Alipour, A., Aykut, Z.G., Algin, O. and Atalar, E., Mart 2017. A Temperature Sensor Implant for Active Implantable Medical Devices for in vivo Subacute Heating Tests under MRI (DOI:10.1002/mrm.26914)
- **Silemek, B.**, Acikel, V. and Atalar, E., 2015. Temperature Sensor Implant for Analysis of RF Safety of Active Implantable Medical Devices under MRI. Proceedings of the 23rd Annual Meeting of ISMIRM, 30 May-5 June, Toronto, Ontario, Canada.

- Poni, R., **Silemek, B.**, Gundogdu, U., Demir, T., Ertan, N.K. and Atalar, E., 2016. Modified Class E Amplifiers Used For Two Channel Digital RF Transmit Array System With Integrated Coil, Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM, 07-13 May, Singapore.
- **Silemek, B.**, Algin, O., Oto, C. and Atalar, E., 2016. Subacute In-vivo RF Heating of an Active Medical Implantable Device Under MRI Using Temperature Sensor Implant, Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM, 07-13 May, Singapore.
- **Silemek, B.**, Yilmaz, U. and Atalar, E., 2017. Kateter Takibi Icin Gercek Zamanli ve Cok Kanalli Manyetik Rezonans Goruntuleme Sistemi, TMRD 22. Yillik Bilimsel Toplantisi, 25-27 Mayıs, Ankara, Turkey
- Zahra, F. **Silemek B.**, Poni, R. Ashfaq, B.N. and Atalar, E., 2017. A Highly Efficient 250 W Digitally Controlled Supply Modulated Modified Class-E Amplifier for on-Coil Implementation in 1.5T MRI 34th Annual Scientific Meeting of ESMRMB, October 19-21, Barcelona, Spain. (Kabul edildi)