“BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ VE UYGULAMALARI”

1.Baskı, Ankara-Şubat 2019
ISBN: 978-605-01-322-9
EMO Yayın No: GY//2019/726

TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası Ankara Şubesi
Ihlamur Sokak No:10 Kat:2 06640 Kızılay Ankara
Tel: (312) 231 44 74
Faks: (312) 232 10 88
http://www.ankara.emo.org.tr
E-Posta: ankara@emo.org.tr

Dizgi
TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası Ankara Şubesi

SUNUŞ

TMMOB Yönetim Kurulu'nun 12 Mart 2005 tarih ve 216 sayılı "Biyomedikal Mühendislerinin Elektrik Mühendisleri Odası'na kaydolmaları" kararıyla birlikte Biyomedikal Mühendisleri'nin Meslek Odası EMO olmuştur. Biyomedikal Mühendisleri faaliyetlerini başta Biyomedikal Mühendisliği Meslek Dalı Komisyonları (MDK) olmak üzere birçok organda sürdürmektedir. Biyomedikal Mühendisliği MDK'nın başlıca görevleri arasında; sayısı her yıl giderek artan Biyomedikal Mühendisliği bölümlerinden EMO Ankara Şubesi coğrafyasında bulunanlar ile birliktelikler kurarak TMMOB ve EMO bünyesinde yapılacak kongre, sergi ve sempozyumlarda Biyomedikal Mühendisliği konulu (Eğitimi ve Ülkemizdeki Uygulamaları, Konumu, vb. başlıklı) panellerin ve çalıştayların yurt çapında düzenlenmesini sağlamak ve Şube Bültenleri, Elektrik Mühendisliği Dergisi ve EMO Bilimsel dergide Biyomedikal Mühendisliği temalı bilimsel yayın, sektörel doküman, mesleki anı vb. yazıların yazılması ve üyeler arasında yaygınlaştırılması için gerekli çalışmaların gerçekleştirilmesi yer almaktadır.

EMO Ankara Şubesi tarafından 12-13 Mayıs 2017 tarihlerinde Ürgüp-Kapadokya'da Biyomedikal Mühendisliği Mesleği ve Türkiye'deki Durumu Çalıştayı düzenlenmiştir. Bu çalıştayda; tıbbi cihazlar alanında tasarım, geliştirme, üretim, kalibrasyon, teknik işletme ve bakım-onarım faaliyetlerini kapsayan, başta Biyomedikal Mühendisliği olmak üzere meslek gruplarının eğitiminin, sağlık sektörünün, sanayinin ve kamunun ihtiyaçları doğrultusunda şekillendirilmesi ve kalitesinin yükseltilmesi için bir resim ortaya konmuş ve çözüm önerileri aranmıştır. Çalıştayda nihai olarak, ülkemizde birbirinden bağımsız olarak yürütülen akademik ve Ar-Ge çalışmalardan haberdar olmayı sağlayacak, Türkçe dilinde, Biyomedikal Mühendisliği uygulamaları ve her geçen gün değişmekte ve yenileri eklenmekte olan mevzuat, standart ve yönetmelikleri yorumlayan, Biyomedikal Mühendisliği alanında ortak terminoloji yaratacak bir bilimsel yayın ihtiyacı olduğu ortaya konmuştur. Bu ihtiyacı karşılamak üzere, EMO Ankara Şubesi olarak Eylül 2017'de Biyomedikal Mühendisleri ve Uygulamaları başlıklı akademik kitap çalışması başlatılmış ve bilimsel sekretaryasını yürütmek üzere EMO olarak ilk kez Biyomedikal Mühendisi istihdamı sağlanmıştır.

Bir yılı aşkın süren bu çalışmanın sonunda Biyomedikal Mühendisliği'nin temel taşlarını oluşturan;

- Biyomedikal Enstrümantasyon ve Biyosensörler,
- Tıbbi Görüntüleme Sistemleri,
- Biyomedikal Sinyal İşleme,
- Biyomedikal Görüntü İşleme,
- Biyomalzeme,
- Biyomekanik ve Yapay Organlar,
- Klinik Mühendisliği

olmak üzere 7 ana başlıkta işlediğimiz kitabımız siz değerli okuyucularıyla nihayet buluştu.

Biyomedikal Mühendisliği alanında eğitim-öğretim, Ar-Ge ve üretim faaliyetlerine küçük de olsa ışık tutacağını düşündüğümüz kitabımızın yayına hazırlanmasında emeği geçen editörlerimize, yazarlarımıza, bu çalışmayı başlatıp tamamlamak üzere bize devreden EMO Ankara Şubesi 23. Dönem Yönetim Kurulu'na ve EMO Ankara Şubesi çalışanlarına teşekkür ederiz.

EMO Ankara Şubesi 24. Dönem Yönetim Kurulu

ÖNSÖZ

Ülkemizde Biyomedikal Mühendisliği alanında lisans ve lisansüstü düzdeyde eğitim veren kuruluşların sayısı her yıl artış göstermekte, TÜBİTAK, KOSGEB, kalkınma ajansları, üniversteler gibi kurum ve kuruluşların verdiği desteklerle Biyomedikal Mühedisliği ve benzer alanlarda Ar-Ge ve üretim faaliyetleri gösteren firma sayısı her geçen gün artmaktadır. Üretim ve Ar-Ge faaliyetlerinin yanı sıra kamuya bağlı hastaneler ve özel sağlık kuruluşları sayısındaki artış klinik mühendisi ve danışman mühendis ihtiyacını beraberinde getirmiş, Biyomedikal Mühendisleri için yeni istihdam alanları yaratmıştır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı ve diğer kamu kurumları tarafından sağlık alanında yürürlükte olan kanun, yönetmelik, yönerge, standart gibi mevzuatta ihtiyaca bağlı olarak sürekli değişiklikler yapılması gerekmekte, Biyomedikal Mühendisleri bu alanda da faaliyet göstermektedir. Biyomedikal Mühendisleri'nin eğitim-öğretim, Ar-Ge ve üretim faaliyetlerinin yanı sıra güncel mevzuatı oluşturmak ve takip etmek açısından kendilerini sürekli yenilemeleri gerekmektedir.

Ülkemizde ve dünyada Biyomedikal Mühendisliği eğitimi standart bir müfredat programına sahip değildir. Günümüzde Biyomedikal Mühendisliği, biyoelektrikten biyomalzemeye, doku mühendisliğinden, moleküler biyoloji ve genetiğe, ilaç tasarımından, biyosensörlere, biyomekanikten, biyoenformatiğe varıncaya kadar çok geniş bir alanı kapsamakta ve disiplinlerarası bir yaklaşım sergilemektedir. Biyomedikal Mühendisliği, insan ve canlıların sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunmak için sağlık bilimlerinin yanı sıra, güzel sanatlar, mühendislik bilimleri ve temel bilimler dahil bir çok bilim alanıyla etkileşim halindedir.

Farklı bilimlerdeki baş döndürücü gelişmeler Biyomedikal Mühendisliği uygulamalarına hızla yansımış, tüm bu gelişmeleri takip etmek, paylaşmak ve paydaşlarımıza aktarmak Elektrik Mühendisleri Odası için mesleki bir sorumluluk haline gelmiştir. Bu amaçla uzun süre önce başlattığımız çalışmaların, yoğun bir emeğin ve sabrın sonucu olarak ortaya çıkan bu referans kitabı siz değerli okuyucularımıza sunuyoruz. Bu çalışmanın başta Biyomedikal Mühendisleri ve öğrencileri olmak üzere ilgili alanlarda çalışan tüm araştırmacılara, sağlık sektörü çalışanlarına ve eğitimcilere yararlı olacağı inancındayız.

Bilimin tarafsızlığı ve evrenselliği ilkesiyle yola çıkarak hazırladığımız kitabımız; ülkemizde ve yurtdışında çalışmalarını sürdüren 67 yazar ve 11 üyeden oluşan editörler kurulunun katkılarıyla 27 bölümden oluşmaktadır. Kitap bölümleri, içeriklerine göre Biyomedikal Entürmantasyon ve Biyosensörler, Tıbbi Görüntüleme Sistemleri, Biyomedikal Sinyal İşleme , Biyomedikal Görüntü İşleme, Biyomalzeme, Biyomekanik ve Yapay Organlar ve Klinik Mühendisliği olmak üzere 7 ana başlık altında toplanmıştır. Kitabımız, alanında doğruluğu kanıtlanmış olan teorik bilgilerin yanı sıra uygulamalarla desteklenmiş bölümler içermektedir.

Kitabımızın dizgi, tashih ve kapak tasarımında emeği geçen EMO Ankara Şubesi Basın Yayın personeline, internet sayfasının düzenlenmesi, bilimsel yazıların

gönderilmesi, değerlendirilmesi için elektronik platformun oluşturulmasında desteğini esirgemeyen EMO Ankara Şubesi 24. Dönem Yönetim Kurulu Başkanı Ömürhan A. SOYSAL'a , EMO Ankara Şubesi Hukuk Muşaviri Av. Cem ERKAT'a, tüm bu süreç içerisinde yanımızda olan EMO Ankara Şubesi 23. ve 24. Dönem Yönetim Kurulu Üyelerine, Şube Müdürü Neşe AKKOÇ'a, kitabın düzenlenmesinde büyük emeği geçen Cansu AKBAY'a ve çalışmalarıyla bu kitabı var eden tüm yazarlarımıza ve editörler kuruluna sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Onur KOÇAK
Baş Editör

Osman EROĞUL
Baş Editör

BAŞ EDİTÖRLER

Osman EROĞUL
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Onur KOÇAK
Başkent Üniversitesi

EDİTÖRLER KURULU*

Ata AKIN	*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi*
Özlem BİRGÜL	*TUALCOM*
Haydar ÇELİK	*Natıonal Institutes Of Health Clinical Center (ABD)*
O. Fikret KÜÇÜKDEVECİ	*Kardinero Medikal Sistemler A.Ş.*
Mehmet MUTLU	*TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi*
Hasan OĞUL	*Başkent Üniversitesi*
Cengizhan ÖZTÜRK	*Boğaziçi Üniversitesi*
Ziya TELATAR	*Ankara Üniversitesi*
Atila YILMAZ	*Hacettepe Üniversitesi*

** İsimler alfabetik olarak soyadlarına göre sıralanmıştır.*

İÇİNDEKİLER

Sunuş 3

Önsöz **5**

Biyomedikal Enstürmantasyon ve Biyosensörler

1 - Akıllı Turnike Sistemleri **13**

2 - Manyetik Rezonans Görüntüleme Altında Girişimsel Kardiyoloji Uygulamaları **35**

3 - Uyku / Horlama Rahatsızlıkları İçin Evde Kullanıma Yönelik Geliştirilen Sistemler **51**

4 - Clark' tan Günümüze Biyosensörler **69**

Tıbbi Görüntüleme Sistemleri

5 - İşlevsel Yakın Kızılaltı Spektroskopisi: Temel ve Teknik Bilgiler **97**

6 - Difüz Optik Tomografi Sistemi **123**

7 - Elektrik Empedans Tomografi **145**

Biyomedikal Sinyal İşleme

8 - Biyomedikal Sinyal İşleme ve Uygulamaları **171**

9 - Uyku Analizi ve Uyku Sinyallerinin İşlenmesi **201**

10 - Biyomedikal Açıdan Beyinde Biyoelektriksel İşaretler **221**

11 - Bilgisayar-Beyin Arayüzü **241**

12 - Kalp Hızı Değişkenliği Analizi ile Paroksismal Atriyal Fibrilasyonun Oluşum Zamanı Kestirimi **269**

Biyomedikal Görüntü İşleme

13 - Biyomedikal Görüntü İşleme ve Uygulamaları **293**

14 - Ultrasonik Tıbbi Görüntülemenin Temelleri ve Görüntü Analizinde Yeni Yaklaşımlar **319**

15 - Mamografi Görüntülerinde Görüntü İyileştirme Algoritmaları **349**

Biyomalzeme

16 - Biyomedikal Uygulamalarda Nanoyapılı Malzemeler.....**379**

17 - Nanomalzemelerin Biyomedikal Alanda Kullanımları ve Toksisitelerinin Değerlendirilmesi.....**411**

18 - Nanoliflerle Güçlendirilmiş Kompozit Biyomalzeme Yapılandırmaları.....**439**

19 - Ortopedik Hastalık ve Travmada Farklı Biyomalzemelerin Kullanımı.....**457**

Biyomekanik ve Yapay Organlar

20 - Biyokinematik: Kuram, Ölçüm ve Çözümleme Çalışmaları.....**475**

21 - Rejeneratif Tıpta Üç Boyutlu Biyobasım.....**503**

22 - Yapay Organlar ve Biyoyazıcılar.....**525**

23 - Elektronik Diz Üstü Protezler.....**543**

Klinik Mühendisliği

24 - Klinik Mühendisliği Uygulamaları.....**567**

25 - Biyomedikal Metroloji, Test, Deney ve Kalibrasyon Süreçlerinde Referans Alınan Standartlar ve Uygulamaları.....**589**

26 - Sağlık Kuruluşlarında Biyomedikal Kalibrasyon Uygulamaları.....**611**

27 - Biyomedikal Mühendisliğinde Kullanılabilirlik Kavramı.....**631**

Yazarlar.....**651**

BİYOMEDİKAL ENSTÜRMANTASYON VE BİYOSENSÖRLER



Akıllı Turnike Sistemleri

Erdem İnanç BUDAK, Faruk BEYTAR, Osman EROĞUL

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Ankara

1. Giriş

Dolaşım sistemi sayesinde vücudun bütün hücrelerine ihtiyacı olan besin maddeleri ve oksijen, kan aracılığıyla taşınır. Aynı zamanda hücrelerde oluşan karbondioksit ve metabolik atıklar da bu sistem ile boşaltım organlarına ulaştırılmaktadır. Dolaşım sistemi; arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venlerden oluşur. Güçlü damar çeperine sahip olan arterlerde kan, hızlı bir şekilde ve yüksek basınç altında dokulara taşınmaktadır. Arteriyoller güçlü kas tabakaları ile sarılmıştır ve bu sayede kanı kapillerlere geçerken akımını değiştirerek kontrol edebilmektedir. Kapillerlerin ise çeperleri incedir ve porları su ve küçük moleküllü maddelere karşı geçirgendir. Kapillerler besin maddeleri, sıvı, hormon, elektrolit gibi maddelerin kan ile doku sıvısı arasında değişimini sağlamaktadır. Venüller kapillerlerden gelen kanı toplar ve birleşerek daha büyük venleri oluşturur. Venler ise kanı venüllerden kalbe taşımakla görevlidir. Kalp, kanı sürekli olarak aorta pompalar. Bu nedenle aorttaki basınç yaklaşık olarak 100 mmHg civarındadır. Arter basıncı; sistolik 120 mmHg ve diyastolik 80 mmHg arasında değişmektedir (Hall, 2011).

Ekstremite vasküler yaralanmaları kişinin toplam kan hacminin yarısını kaybetmesi durumunda hayati risk taşır. Yetişkin bir insan vücudunda ortalama 6 litre kan bulunduğu göz önüne alınırsa kritik kan kaybı 3 litre olarak tanımlanır. Brakial arterde kan akışı yaklaşık 100 ml/dk'dır ve üst ekstremite yaralanması durumunda 30 dakikada 3 litre kan kaybedilebilir. Ana femoral arterde ise kan akışı yaklaşık 284 ml/dk'dır. Alt ekstremite yaralanması durumunda 10,6 dakikada 3 litre kan kaybı yaşanabilmektedir. Bu nedenle ekstremite yaralanmalarında kan kaybının acilen durdurulması gerekmektedir (David Pienkowski ve Lee Gentry Barnett, 2010).

1.1 Turnike Yapısı

Turnike uygulaması bir buçuk asır öncesine dayanan, ampute operasyonlarında kan akışını durdurmak amaçlı kullanılmaya başlanan, temel amacı ekstremite yaralanmalarında kan akışını durdurmak olan bir tıbbi cihazdır. Turnike, genişliği en az 3 cm'den büyük olan bir kemer ya da bandajın, yaralanmanın olduğu ekstremitenin proksimaline bağlanarak bir bocurgat yardımıyla sıkılıp ekstremiteye basınç uygulanması ile kan akışının durdurulmasını sağlamaktadır (Klenerman, 1962). Turnike uygulaması basit gibi gözükse de turnikenin doğru bir şekilde uygulanmasının önemli oranda hayat kurtardığı bilimsel araştırmalarla ispatlanmıştır.

1.2 Turnike Tarihçesi

Turnike terimi ilk olarak 1718 yılında Jean Louis Petit tarafından Fransızca'da döndürmek anlamına gelen "tourner" kelimesinden türetilmiştir. İlk turnike, ekstremitenin etrafından geçirilebilen, döndürülerek sıkıştırılabilen bir vida ve onun bağlı olduğu kavisli bir parça yapısının olduğu kayış kullanılarak oluşturulmuş ve ampütasyon operasyonlarında kan akışını engellemek için kullanılmıştır (Klenerman, 1962). İlk pnömatik turnike ise 1904 yılında Harvey Cushing tarafından bir pompa kullanılarak turnikenin şişirilmesi şeklinde uygulanmıştır (Cushing, 1904). Bu süreçten sonra uzun bir süre boyunca üretilen pnömatik turnikeler manşonun şişmesi için gerekli basıncın regüle edilememesi, alt ya da üst basınç limitlerinin doğru hesaplanamaması, turnike zamanını hesaplayacak bir zamanlayıcının üretilememesi gibi limitlere takılmıştır. 1970'lerin sonuna doğru silikon teknolojisinin geliştirilmesi ile ilk elektronik turnike sistemi Dr. James McEwen tarafından icat edilmiştir. Bu olayı takiben 1981 yılında ilk otomatik turnike sistemi geliştirilerek oldukça geniş kitlelere yayılmıştır ve 1984 yılında otomatik bir turnike sistemi için ilk patent Amerika Birleşik Devletleri Patent ve Marka Ofisi tarafından tescil edilmiştir (Tourniquets.org, 2017).

1.3 Turnike İhtiyacı

Ülkemiz karayolu ağında 2016 yılında 1 milyon 182 bin 491 adet trafik kazası meydana gelmiştir. Bu kazaların 185 bin 128 adedini ölümlü, yaralanmalı trafik kazaları oluşturmaktadır ve bu kazalar sonucunda 7 bin 300 kişi hayatını kaybetmiş, 303 bin 812 kişi de yaralanmıştır (TÜİK, 2017). 2006-2014 yılları arasında ülkemizde meydana gelen terör olaylarında 677 güvenlik gücü personelimiz şehit olmuş, 1925 personelimiz de yaralanmıştır (Jandarma G.K., 2007, 2010, 2012, 2014). 2015 yılından bu yana meydana gelen terör saldırılarında ise 497 kişi yaşamını yitirmiş ve 2000'den fazla kişi de yaralanmıştır (BBC, 2016). Trafik kazaları veya patlama gibi terör saldırısı olayları sonucu meydana gelen ekstremite yaralanmalarında kişiye acilen turnike uygulanması gerekmektedir. Yaralıya geç müdahale edildiği takdirde kan kaybından yaşamını yitirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle araçların ilk yardım kitlerinde ve ambulanslarda bulunan turnikelerin kolay, hızlı uygulanabilir ve kan akışını tamamen durdurabilir olmaları gerekmektedir. Savaş alanında en önemli hedef, ateş altındaki yaralının, bir sağlık personeli yaralıya müdahale edinceye kadarki sürede, eğer tek eli sağlam kaldıysa, kanayan

ekstremitesine basit bir turnike uygulaması ve hayatta kalmasıdır. Amerikan ordusunun standart turnikesi bu alanda kullanılan turnikeler içinde en fazla etkinliğe sahip olan turnike sistemidir ve kanı başarıyla durdurma oranı %79 olarak bildirilmiştir (Kragh vd., 2008a). Bu turnikenin benzeri turnikeler Türk Silahlı Kuvvetlerinde de kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, 102 ve 145 katılımcıyla yapılmış iki ayrı prospektif randomize çalışmada bacak bölgesindeki etkinliği %50-88 ve %70 olarak saptanmıştır. Dünyada olduğu gibi TSK'da da ekstremite çevre genişliği, deneyim ve eğitim farklılıkları ve gevşek bağlama gibi birçok sebeple %100 başarıyı sağlayacak standart uygulama yöntemi oluşturulamamıştır. Söz konusu turnikeler iki farklı prospektif randomize çalışmayla araştırılmış ve etkinliklerinin basınç kontrollü olmaması nedeniyle %30 ihtimalle kullanıcı tarafından kanamayı durdurmayacak gerginlikte uygulandığı gözlenmiştir (Ünlü vd., 2014). Dolayısıyla da TSK'da hala ciddi ekstremite yaralanmasına bağlı olarak askeri personelin şehit olması mümkündür. Bu problemden yola çıkılarak kolay bir şekilde uygulanabilecek ve başarıyla kan akışını durdurarak hayat kurtarabilecek bir turnike sistemi geliştirilmesi gerekmektedir.

2. Turnike Sistemleri ve Uygulama Alanları

2.1 Sivil uygulama alanları

Yaralanmalar sonucu kan kayıplarını engellemek, hastane acillerinde ve ampütasyon gibi cerrahi operasyonlarda kullanılmak için dünya çapında çeşitli turnikeler üretilmiştir. Bu ürünlerden başlıcaları: Emergency & Military Tourniquet (EMT) (Special, 2017), Zimmer Automatic Tourniquet System (ATS) (Zimmer, 2014), Delfi Medical Portable Tourniquet System (PTS)'dir (MedWrench, 2017). EMT sisteminde manuel olarak el pompası şişirilerek basınç oluşturulmakta ve kanama durdurulmaya çalışılmaktadır. Bu turnikenin kanamayı başarıyla durdurma oranı %92'dir (Kragh vd., 2008b). Hastane ve ambulanslarda ise kan akışının durdurulması için steril lateks turnikeler kullanılmaktadır (Galena, 2016). Bu turnikeler çekerek sıkıştırılıp, kitlenerek uygulanmaktadır. ATS ve PTS ise hastanelerde kullanılan büyük elektronik cihazlardır. Bu cihazlar Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Mevcut sivil turnike sistemleri

2.2 Askeri uygulama alanları

Ekstremite yaralanmalarında kanamanın durdurulması için askeri amaçlı geliştirilmiş farklı tipte turnikeler vardır. Combat Application Tourniquet (CAT) (CAT, 2016), Türk ve Amerikan ordusunun kullandığı standart turnikedir. CAT sahip olduğu bocurgat ile kemerin manuel olarak döndürülerek sıkılması şeklinde uygulanır. Ağırlık ve boyut bakımından askeri sahada kullanıma elverişlidir. Fakat en büyük dezavantajı manuel olarak uygulandığı için uygulanması gerekenin altında basınç uygulandığında kan akışını durduramama, uygulanması gerekenin üstünde basınç uygulandığında ise kangren olma riski taşımasıdır. NATO standartlarında üretilmiş olup sırasıyla Amerika Birleşik Devletleri ve Büyük Britanya Silahlı Kuvvetlerinde kullanılan CAT ve Special Operations Forces Tactical Tourniquet (SOFTT) turnikelerinde basınç, bocurgatın (windlass) döndürülerek sıkıştırılması ile sağlanmaktadır (Rapid, 2017). EMT'de manuel olarak el pompası şişirilerek basınç oluşturulmakta ve kanama durdurulmaya çalışılmaktadır. Bu turnikelerin kanamayı başarıyla durdurma oranları: EMT'de %92, CAT'te %76, SOFTT'ta ise %66'dır (Kragh vd., 2008b). Ayrıca kol gücüyle sıkılarak uygulandığı için yaralının o zor durumda özellikle bacak için gereken basınç değerinde turnikeyi sıkabilmesi zordur. Kullanılan bocurgat plastik yapıda olduğu için sıkıştırma sırasında kırılma riski taşımaktadır (Kragh vd., 2011). Ratcheting Medical Tourniquet (RMT) snowboard tahtalarında bulunan sıkma mekanizmasına benzer bir kilit sistemi bulunduran, mandalın çekilmesiyle kemerin kademe kademe sıkıştırılması şeklinde uygulanan bir turnike sistemidir (M2, 2017). Bu sistem ile turnike işlemi kolay uygulanabilmektedir, ancak uygulanan basıncın doğru bir şekilde ayarlanması çok zordur. EMT yaralının turnikeyi tek eliyle bağlayıp manuel olarak el pompası ile şişirmesiyle uygulanır. Bu turnikede de diğerlerinde olduğu gibi otomatik basınç kontrolü olmadığı için turnikenin şişirme miktarı kullanıcının uyguladığı kadar olmaktadır. Bu da yukarıda belirtilen kan akışını tamamen durduramama veya kangren olma gibi sorunlara yol açabilmektedir. Mechanical Advantage Tourniquet (MAT) tek elle yaralının kendisine uygulayabileceği, üzerindeki bocurgat çevrilerek sıkıştırma yöntemiyle turnikenin uygulanabileceği bir sistemdir (Lewis's, 2017). Bu sistemin en büyük dezavantajı ise bocurgatının küçük olmasıdır. Bu nedenle yüksek basınç uygulamak için bocurgatı daha fazla çevirmek ve daha fazla güç harcanmak zorundadır. Combat Ready Clamp (CRoC) ise yaralının tek başına uygulayamadığı, bacak yaralanmalarında yarımküre şeklinde sert bir madde sayesinde sıkıştırma yöntemiyle basınç uygulanarak kanamanın durdurulmaya çalışıldığı bir turnike sistemidir (Combat, 2017). Oldukça ağır ve boyutları da büyük olduğu için askerin yanında taşıması için uygun değildir. SOFTT, CAT ile benzer yapıdadır. Boyutu CAT'e göre biraz büyük, daha ağır, fakat uygulanabilen maksimum basıncı CAT'ten daha fazladır. Bahsedilen turnike sistemleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Mevcut askeri amaçlı turnike sistemleri

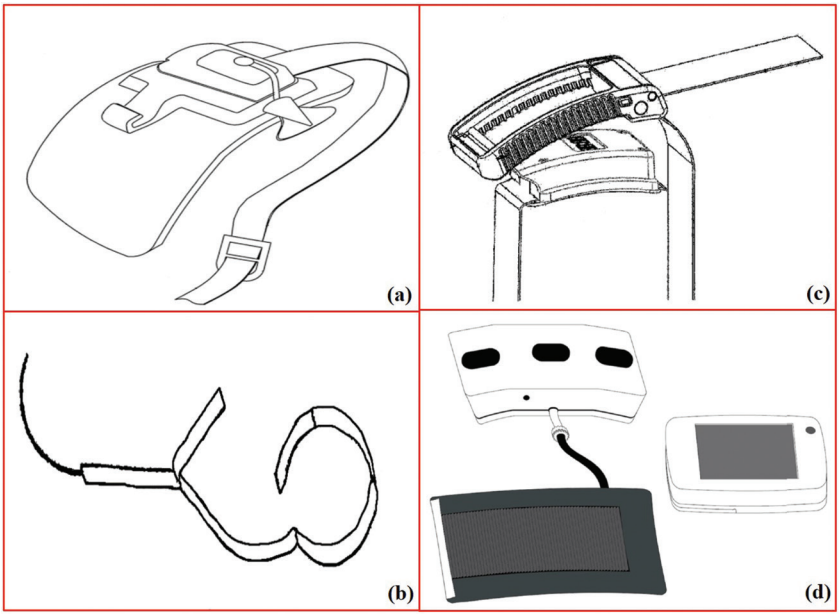
Özellikleri anlatılan, askeri sahada kullanılabilecek hiçbir turnike, basıncını otomatik olarak ayarlayamamaktadır. Turnike basıncı kullanıcının uygulayabildiği kadar olmaktadır. Turnikenin başarılı bir şekilde uygulanması için sabit bir basınç değerine çıkması ve o değerde kalması gerekmektedir. Kullanıcı yaralandığı ve hızla kan kaybettiği zaman turnikeyi çantasından çıkarıp yaralandığı bölgeye taktıktan sonra bir de onu sıkıştırmak veya şişirmekle uğraşmakta, çoğu zaman da gereken basınç değerini tam olarak ayarlayamamaktadır. Ayrıca turnike uygulanmaya başlandıktan sonra 1 saat aralıklarla 5 dakika gevşetilmesi gerekmektedir (Sapega vd., 1985). Turnike gevşetilmediği takdirde ekstremitenin kangren olma riski bulunmaktadır.

3. Turnike Patentleri

Mevcut turnike sistemlerine ait patentlere; Türk Patent Enstitüsü, Amerika Birleşik Devletleri Patent ve Marka Ofisi, Avrupa Patent Bürosu ve Çin Patent ve Marka Ofisi veri tabanlarında yapılan patent araştırmaları sonucunda erişilebilmektedir.

3.1 Sivil Uygulama Alanındaki Turnike Patentleri

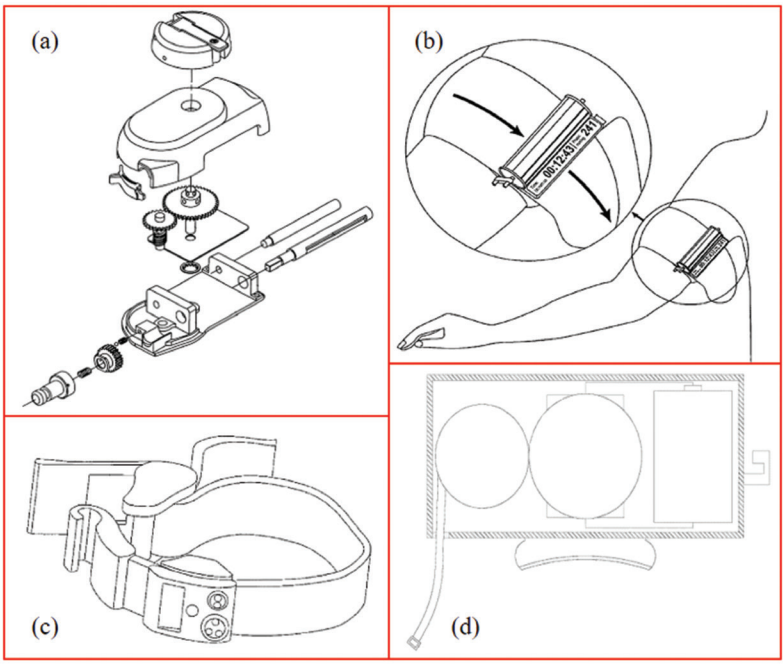
Sivil alanda kullanılabilecek özellikte, patentleri alınmış çeşitli turnikeler mevcuttur. Bunlar arasında; üzerindeki manşon şişirilerek uygulanan, basınç göstergesi ve sesli uyaranı olan "Personal Tourniquet" sistemi (Eshed, 2010), üzerinde uygulanması gereken basıncı gösteren ve yarayla temas ettiğinde kanamayı daha hızlı durdurabilecek özellikte madde içeren "Kanamayı Durduran Bandaj, Baskı Sistemi ve Turnike" sistemi (Khantamrcharkas, 2013), içerisindeki sıkıştırılmış gazı salarak turnikenin şişmesini sağlayan ve dijital zamanlayıcısı olan "Pneumatic Tourniquet" sistemi (M.A.S., 2014), Ayrıca bu patentlerin dışında "Intelligent Tourniquet System" isimli otomatik olarak ortalama 196 mmHg basınç üretebilen ve basınç değeri kablosuz olarak uzaktan bir monitör sayesinde kontrol edilebilen, fakat şu anda aktif olarak kullanılmayan turnike sistemleri Şekil 3'te gösterilmiştir (Kragh, 2014).



Şekil 3. Sivil amaçlı turnike patentleri; (a) "Personal Tourniquet", (b) Kanamayı Durduran Bandaj, Baskı Sistemi ve Turnike, (c) "Pneumatic Tourniquet", (d) "Intelligent Tourniquet System" (Kragh, 2014).

3.2 Askeri Amaçlı Turnike Patentleri

Askeri alanda kullanılabilecek özellikte de patentleri alınmış çeşitli turnikeler mevcuttur. Bunlar arasında; manuel olarak bir bocurgat yapısının çevrilerek farklı çaplarda dişlilerin dönmesiyle kemerin makaranın etrafına sarılarak turnike işlemini uygulamayı sağlayan "Tourniquet and Method of Using Same" sistemi (Theodore Wright vd., 2005), turnikeyi bir kemeri sıkıştırarak uygulayan, turnikenin uygulandığı zamanı, oksijen satürasyonu ve kan akışı verilerini bir merkeze kablosuz olarak iletebilen "Tourniquet Timer" sistemi (Noam Gavriely, 2008), manuel olarak bir kemerin sıkılması şeklinde alt ve üst ekstremite için uygulanabilen, üzerindeki basınç sensörü sayesinde uygulanan kuvveti ölçüp üzerindeki ledleri yakarak gerekli basıncın sağlandığı bilgisini kullanıcıya verebilen ve turnike uygulanma zamanını tutabilen "Electromechanical Tourniquet for Battlefield Application" sistemi (David Pienkowski ve Lee Gentry Barnett, 2010), kutu içerisindeki bir motorun dişlileri döndürüp bir ucu dişliye diğer ucu da bir çengel ile kutuya bağlanan kemeri sıkarak turnike işleminin gerçekleştirilmesini sağlayan "Electric Automatic Tourniquet System" (Lin Lying ve Qi Yafeng, 2015) sistemlerine ait patentler Şekil 4'te gösterilmiştir.



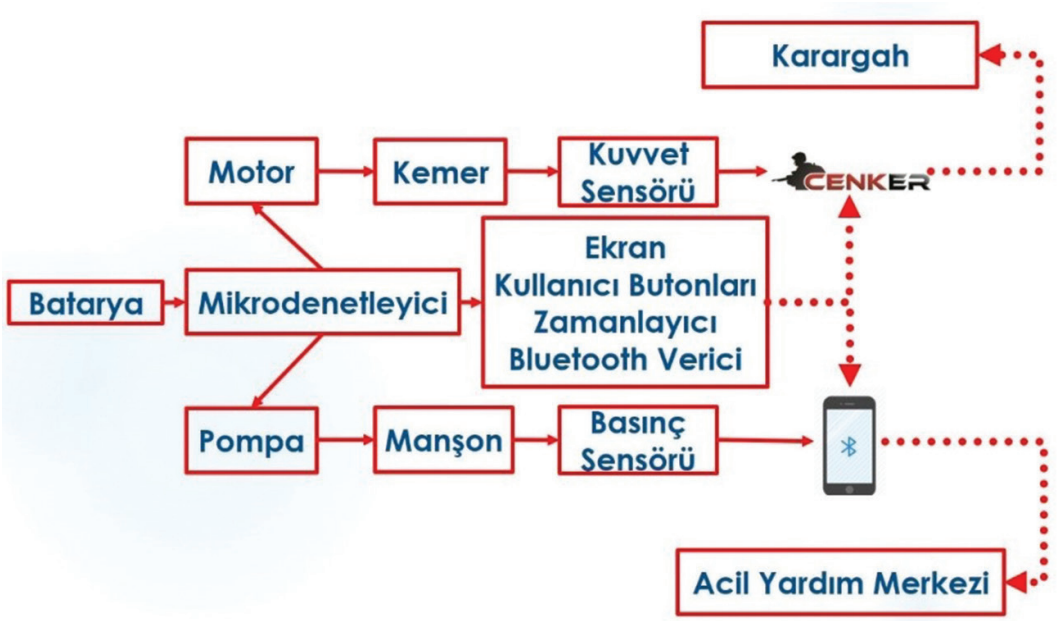
Şekil 4. Mevcut patentler; (a)"Tourniquet and Method of Using Same" (Theodore Wright vd., 2005), (b)"Tourniquet Timer" (Noam Gavriely, 2008), (c)"Electromechanical Tourniquet for Battlefield Application" (David Pienkowski ve Lee Gentry Barnett, 2010), (d)"Electric Automatic Tourniquet System" (Lin Lying ve Qi Yafeng, 2015).

4. Harp ve Acil Yardım Akıllı Turnikesi

Önceki bölümlerde verilen sivil ve askeri alandaki mevcut yaralanma istatistikleri göz önüne alındığında ekstremite yaralanmaları hayati açıdan önem arz etmektedir ve bu yaralanmalar önlenemediği taktirde kişinin can kaybı ile karşılaşması muhtemeledir. Ticari olarak pazarda yer alan turnike sistemleri ve mevcut yayınlanan turnike patentleri göz önüne alındığında ise özellikle alt ekstremitede yaralanma sonucu meydana gelen kan akışının durdurulması için tam anlamıyla çalışan bir sistem yer almamaktadır. Bunu başarmaya yaklaşan sistemlerde ise kullanıcının; tek eliyle, hızlı ve pratik bir şekilde mevcut turnikeyi uygulayamaması sorunu gözlemlenmiştir. Mevcut turnike sistemleri incelendiğinde sivil amaçlı olarak üretilenler daha çok kliniklerde ve acil servislerde, askeri amaçlı üretilenler ise sahada güvenlik personellerinin sağlıkçılarında yer almaktadır. Basit turnike yapısı ile tek amacı kan akışını durdurmak olan turnike sistemlerinin herhangi bir elektronik haberleşme altyapısı yoktur. Özellikle askeri uygulamalar başta olmak üzere sivil uygulamalarda da turnike sisteminin uygulandığı konumun bir karargah ya da acil yardım merkezi tarafından hızlıca öğrenilmesi yaralı yaşamının kurutulması yönünde sağlık ekiplerine oldukça avantaj sağlamaktadır. Askeri alanda triyaj uygulaması bulunmaktadır. Triyaj kurtarılma önceliği yüksek olana yönelmek demektir. Yani eğer aynı anda farklı iki konumdan yardım çağrısı geldi ise acil kurtarma ekibi öncelikli olarak kurtulma ihtimali yüksek olana yönelmektedir. Bu motivasyon ile TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği

Anabilim Dalındaki araştırmacılar tarafından; hem askeri alanda hem sivil alanda kullanılabilecek, hem alt hem de üst ekstremitede kan akışını durdurabilen, kullanıcının tek başına kol ya da bacağına uygulayabildiği, çalıştırıldıktan sonra tek düğme ile turnike işlemini gerçekleştirebilen, turnikenin uygulandığı zamanı, turnikenin uygulandığı konumu ve turnike uygulama basıncını bir merkeze gönderebilen akıllı turnike sistemi üretilmiştir. Şekil 5'te blok diyagramı verilen sistem Harp ve Acil Yardım Akıllı Turnike sisteminin çalışma mantığını tanımlamaktadır. Harp ve Acil Yardım Akıllı Turnike sistemi Askeri Amaçlı Akıllı Turnike Sistemi (AAATS) ve Acil Yardım Akıllı Turnike Sistemi (AYATS) olarak kullanım alanlarına göre ikiye ayrılmaktadır. İki sistem de batarya dan aldığı güç ile sistemin denetleyicisini ve sistem eyleyicilerini çalıştırmaktadır. Pnömatik çalışma prensibi ile çalışan AYATS turnike işlemini yaralanmanın olduğu ekstremiteye bağlanan bir manşon yardımı ile gerçekleştirmektedir. Mekanik çalışma prensibi ile çalışan AAATS ise turnike işlemini yaralanmanın olduğu ekstremiteye bağlanan bir kemer yardımı ile gerçekleştirmektedir. Turnike işlemi sırasında uygulanan basınç bilgisi AYATS ta basınç sensörü ile AAATS de kuvvet sensörü ile mikrodenetleyici geri bildirim yapmaktadır. Turnike işlemi başladıktan sonra sistemlerin aktüatörleri devreye girerek yaralanmanın olduğu ekstremitedeki kan akışını durdurmaktadır. Sistemlerin geri bildirim kaynağı olarak kullandığı sensörler ekstremiteler için önceden belirlenmiş olan eşik değere ulaşıldığını değişen basınç ve kuvvet bilgisinden tayin ederek sistemin durma sinyali üretmesini sağlamaktadır. Tasarlanan sistemler üzerlerinde bulunan açma / kapama, kol turnikesi ve bacak turnikesi düğmeleri sayesinde kullanıcının sistemi kontrol etmesi sağlanmaktadır. Sistem; kullanıcıya aktif olduktan sonra kullanıcı bilgilendirme ekranı üzerinden yol göstermektedir. Geliştirilen turnike sisteminin en önemli işlevi turnike işlemi sırasında tanımlanmış farklı zamanlarda turnike uygulama basıncı, turnike uygulanma konumu ve turnike uygulanma zamanını farklı haberleşme standartları ile bir merkeze göndererek yaralının turnike uygulamasına başvurduğunun merkez tarafından anlaşılmasını sağlamaktadır.

Sivil uygulamalara yönelik geliştirilen sistemin, bütün ambülanslarda, araçlardaki ilk yardım kitlerinde, hastanelerin acil servislerinde, AKUT gibi ilk yardım kuruluşlarında, itfaiye araçlarında, iş sağlığı ve güveliği kapsamında riskli iş yerlerinin ilk yardım kitlerinde ve benzeri çoğu sivil alanda kullanımının yaygın olacağı düşünülmektedir. Askeri amaçlı üretilen turnike sisteminin ise Türk Silahlı Kuvvetleri mensupları başta olmak üzere, iç güvenlik ve özel güvenlik teşkilatlarında hayat kurtarma amacı ile kullanılması öngörülmektedir.



Şekil 5. Harp ve Acil Yardım Akıllı Turnike Sistemi blok diyagramı

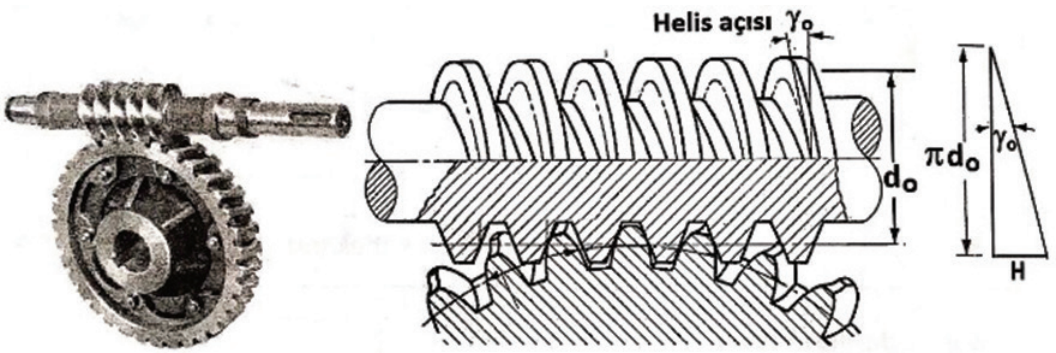
4.1 Askeri Amaçlı Akıllı Turnike Sistemi (AAATS)

4.1.1 AAATS mekanik tasarımı

Turnike sistemleri, ekstremitelerdeki kanamanın giderilmesi için kullanılan ve ekstremitelere ciddi kuvvetler uygulayan mekanizmalardır. AAATS, bir aktüatör yardımı ile kasnağa bağlı bir kemerin ekstremite etrafında sarılmasını ve ekstremiteye turnike işleminin uygulanmasını sağlayan mekanik bir sistemdir. AAATS aktüatörü, uçları arasına uygulanan gerilim ile bataryadan akım çekerek iç yapısında bulunan bobinini enerjilendirmektedir. Bobinin dışında bulunan mıknatıs bobine bir manyetik alan uygulayarak bobinin hareket etmesini sağlamaktadır. Bobine bağlı olan motor şaftı bobin ile birlikte eş merkezli olarak dönmektedir. Bu şekilde aktüatör aldığı enerji ile milini döndürmektedir. Aktüatöre bağlı olan enerji aktarım mekanizması ile kemer hareket ettirilmekte ve turnike işlemi tamamlanmaktadır. Kısaca özetlemek gerekirse bataryadan elde edilen elektrik enerjisi, mekanik olarak güce çevrilerek başka bir sisteme aktarılmaktadır. Bu şekilde güç aktarımı için dişli ve dişli çark mekanizmaları üretilmiştir. Güç aktarımında, güç aktarım elemanlarının üretim şekli, yapısı ve üretildikleri malzemeler verimlerini, dayanımlarını doğrudan etkilemektedir. Dişli çark mekanizmalarının farklı yüklerde ve değişken hızlarda kullanılabilmesi ve verimlerinin yüksek olması güç aktarımı için birçok mekanik sistemde tercih edilmelerini sağlamaktadır. İki dişli sisteminden oluşan mekanizmanın aktüatör ile aynı merkezli olan yapısına çark, çarkın gücünü aktararak hareket ettirdiği dişli yapısına pinyon adı verilmektedir (Akkurt, 2012).

Şekil 6'da verilen sonsuz dişli mekanizması, sonsuz vida ve pinyon çiftinden meydana gelen iki dönel eksenli dişli sistemidir. Temel amacı güç ve hareket

aktarımı olan sonsuz dişli mekanizması teorik olarak incelendiğinde hem sonsuz vidanın hem de pinyon çiftinin dönme eksenlerine dik olan mil eksenleri uzayda hiçbir noktada kesişmemektedir ve bu iki eksen aynı zamanda paralel de değildir. Spiral dişli mekanizması olan sonsuz dişli mekanizmasında her iki dişli sistemi de spiral yapıdadır. Fakat sonsuz vida yapısında bulunan dişler sonsuz vidanın çapına oranla oldukça büyük olduğu için çark yerine sonsuz vida ismi ile kaynaklara girmiştir. Vida yapısının kaynaklardaki diğer bir adı helis olduğu için sonsuz vida yapısına helis spiral dişlisi de denmektedir (Akkurt, 2012).



Şekil 6. Sonsuz dişli mekanizması

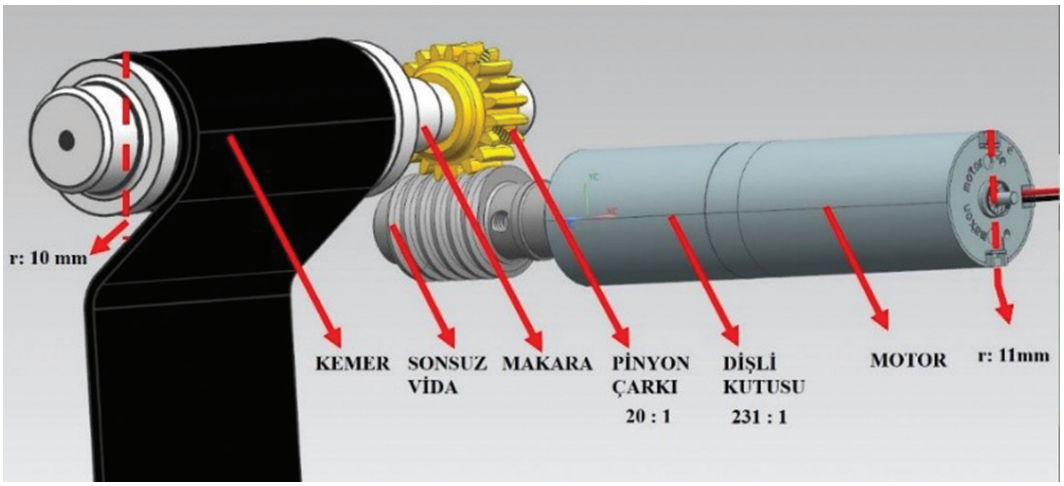
Sonsuz dişli mekanizması spiral bir mekanizma olduğundan silindirik ve konik dişli sistemlerinden farklı olarak sonsuz vida ile pinyon çarkı arasında çizgisel bir temas ile çalışmaktadır. Bu sebepten dolayı yük aktarma miktarı spiral mekanizmalardan daha fazladır. Sonsuz vidanın sahip olduğu helis açısının (γo) artması ayrıca mekanizmanın verimini de doğrudan artırmaktadır. Çünkü çarkların çevresel hızları ile temas noktalarında oluşan dış teğet kuvvetler çarkların dönme gücüne eşittir. Sonsuz vidanın dönmesi ile çalışan bir sonsuz dişli mekanizması tasarlandığı takdirde sonsuz vidanın ve pinyon çarkının seçildiği malzeme ile de doğru orantılı olarak helis açısının sürtünmeyi en az seviyeye indirecek optimum seviyede seçilmesi durumunda mekanizma verimi %80 ile %90 arasında değişmektedir. Helis açısının dikliği nedeniyle pinyon çarkı dönüş ekseninden verilecek tahrik ile sonsuz vidanın dönüşü, sürtünmelerden ve kuvvet aktarma açısının dikliğinden dolayı imkansızdır. Bu sebeple pinyon çarkı sonsuz vidayı çeviremeyecektir ve sistem kilitlenecektir. Bu durumda pinyon çarkına bağlanacak yük sonsuz vida mekanizmasında sönümlenecektir. Çarka bağlı yüklerin hareket ettirilmesi için kullanılacak uygulamalarda bu özellik frenleme mekanizması olarak kullanılabilir (Akkurt, 2012).

Sonsuz dişli mekanizmasının pinyon çarkı ile eş merkezli yapılarda kilitleme özelliği turnike sistemi için idealdir. Geliştirilen AAATS'nin temelini oluşturan sonsuz dişli mekanizması sayesinde pinyon çarkı ile eş merkezli olan kasnak yapısı üzerine sarılan turnike kemeri, sistemin aktüatörünün çalıştırdığı sonsuz vida ile ekstremite üzerine sarılmaktadır. Turnike işlemi uygulandıktan sonra aktüatör durarak ekstremiteye sıkılı kemer sonsuz dişli mekanizmasının kilitlenmesi sayesinde turnike işlemini 1 saat boyunca sağlayabilmektedir. Turnike kemerinin ekstremiteye uyguladığı kuvvet

kemerin bağlandığı kasnağa uygulanan tork ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Hedeflenen torkun kasnağa uygulanabilmesi için kasnağın belirlenen bir kuvvet ile çevrilmesi gerekmektedir. Ayrıca turnike işlemi tamamlandığında uygulanan tork kesilerek sistemin kilitlenmesi gerekmektedir. Çünkü turnike işlemi çevriminde turnike uygulaması yapıldıktan sonra 1 saat boyunca ekstremitedeki kan akışının durdurulması gerekmektedir. Daha sonra turnike ters yönde çalıştırılıp gevşetilerek ekstremitenin kanlanması sağlanarak kangren olma riski azaltılmalıdır. 5 dakika boyunca süren bu kısa perfüzyondan sonra tekrar turnike çevrimi uygulanmalıdır (Sapega vd., 1985). Ekstremite yaralanmalarında en az 4 - 5 saat boyunca turnike işlemi uygulanmalı ve hasta hayatta tutulmalıdır. AAATS sisteminin bu doğrultuda mekanik isterleri;

- Hedeflenen torkun kasnağa uygulanabilmesi,
- İstenen süre boyunca sistemin kilitli kalarak istenen torku uygulamaya devam etmesi,
- İstenen süre boyunca sistemin gevşetilebilmesi,
- En az 4 – 5 saat boyunca bu isterlerin belirli bir çevrim ile dayanıklı bir şekilde gerçekleştirilmeye devam edilmesi,

AAATS'nin sahip olması gereken mekanik isterlerin gerçekleştirilebilmesi için AAATS'de sonsuz dişli mekanizması kullanılmıştır. Bu mekanizmanın tasarımı, öncelikle isterlere göre hesaplamalar yapılıp, daha sonra bilgisayar ortamında modellenerek gerçekleştirilmiştir. Şekil 7'de verilen üç boyutlu mekanik tasarım AAATS'nin temelini oluşturmaktadır. Geliştirilen turnike ana gövdesi bu tasarım sayesinde en ve boy olarak şeklini almıştır.



Şekil 7. AAATS temel mekanik bileşenleri.

AAATS, turnike işlemi için gerekli olan kuvveti hem üst hem alt ekstremiteye uygulayabilecek akıllı bir sistemdir. İnsanlarda kol çevresi ortalama 288.4 mm,

bacak çevresi ise ortalama 349.7 mm'dir (Gavan, 1950). Turnike kemeri genişliği 50 mm dir. Bu durumda genişliği ve uzunluğu bilinen ekstremite ile turnike uygulama alanı hesaplanabilmektedir. Turnike işleminin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için yaralanmanın olduğu ekstremiteye eğer üst ekstremite ise en az 140 milimetreciva(mmHg), alt ekstremite ise en az 229 mmHg basınç uygulanması gerekmektedir (McEwen vd., 2004). Ekstremite yaralanmalarında kan akışını ekstremite dışından bir sistem yardımı ile durdurabilmek için uygulanması gereken basınç (mmHg) değerinden başka bir ölçüt literatürde bulunmamaktadır. AAATS turnike kemerinin (en=47.6 mm) yaralanmanın olduğu ekstremiteye sarılarak, ekstremiteye her noktadan eşit miktarda bir kuvvet uygulaması ile turnike işlemini gerçekleştirmektedir. Gerekli hesaplamalar yapıldığında ortalama bacak çevresi için uygulanması gereken turnike uygulama kuvveti 508N, bacak çevresi 700 mm olan biri için ise uygulanması gereken maksimum turnike uygulama kuvveti 1160N olarak belirlenmiştir (Budak, 2017). AAATS sisteminin aktüatörü olarak seçilen motorun önündeki dişli kutusu ve sonsuz dişli mekanizmasının sahip olduğu redüksiyon oranları ile birlikte toplam uygulayabileceği tork 22.88 Nm dir. Tork, silindirik cismin bir kesit noktasına uyguladığı kuvvet olarak tanımlandığına göre seçilen motorun tasarlanan kasnağa uyguladığı kuvvet ise 2288.28 N'dur. Bu durumda seçilen motor hedeflenen kuvvetin 1.96 katı kadar kuvveti AAATS'nin kasnağına uygulayabilecektir. Güvenlik faktörünün 2'den büyük olması sonsuz dişli mekanizması kullanılan sistemler için uygun bir değerdir.

AAATS'nin mekanik tasarımını adım adım anlatmak gerekirse;

Adım 1: Sistem gereksinimlerinin belirlenmesi,

Adım 2: Turnike uygulaması için yeterli olan gücün belirlenmesi,

Adım 3: Belirlenen gücü sağlayabilecek motorun seçilmesi,

Adım 4: Seçilen motor ile uyumlu olacak şekilde sonsuz vidanın tasarlanması,

Adım 5: Sonsuz vida ile uyumlu olacak şekilde pinyon çarkının tasarlanması,

Adım 6: Pinyon çarkı ile uyumlu olacak şekilde kasnağın tasarlanması,

Adım 7: Sonsuz dişli mekanizması yataklama rulmanlarının seçilmesi ve 3 boyutlu hazır tasarım dosyalarının tasarıma eklenmesi,

Adım 8: Turnike kemerinin turnike uygulaması sırasında bir ekstremiteyi saracak şekilde tasarlanması,

Adım 9: Turnike kemeri tokasının ve turnike kilit sistemi tokasının tasarlanması,

Adım 10: Turnike kilit sisteminin tasarlanması,

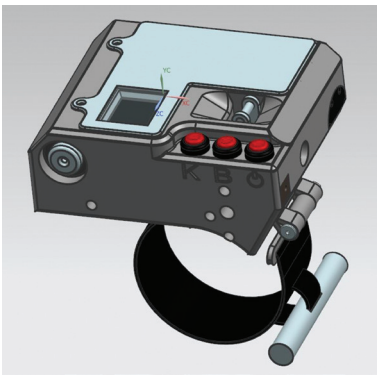
Adım 11: Sızdırmazlık keçesi, sistem bataryası, sistem kullanıcı düğmeleri, batarya şarj soketi üç boyutlu hazır tasarım dosyalarının tasarıma eklenmesi,

Adım 12: AAATS elektronik kontrol kartı, motor encoder(tur sayısı hesaplayıcısı) devresi üç boyutlu hazır tasarım dosyalarının tasarıma eklenmesi,

Adım 13: AAATS ana gövdesinin tasarlanması. Ana gövde; motor, sonsuz dişli mekanizması, turnike kemerinin sarıldığı kasnak yapısı, yataklama rulmanları, turnike kilit mekanizması, sistem bataryası, batarya şarj soketi, elektronik kontrol kartı, kuvvet sensörü, sistem kullanıcı düğmeleri, sızdırmazlık contaları ve motor sonsuz dişli mekanizması sızdırmazlık kapaklarını bir arada tutan bir yapıdır. Ana gövde tasarımı yapılırken hacim olarak tüm sistemi içerisine alabilecek bir dikdörtgenler prizması blok modellenir. Daha sonra modelleme sıralamasında verilen sistemlerin montajlanabilmesini sağlayacak şekilde ana gövde tasarımı işlenir. Her bir farklı model için bu modelin içeri girebileceği yuvalar oyulur.

Adım 14: Tasarlanan tüm parçaların birbirlerine montajlanması ile AAATS'nin üç boyutlu modellemesinin tamamlanması.

14 adım ile özetlenen mekanik tasarım sonucunda geliştirilen AAATS'nin üç boyutlu tasarım modeli Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. AAATS üç boyutlu tasarımı.

4.1.2 AAATS gömülü yazılımının geliştirilmesi

AAATS askeri alanda gerçekleşen yaralanmalarda kan akışını durdurmak için kullanılan akıllı bir sistemdir. AAATS içerisinde elektronik kontrol kartı, turnike mekanizması, turnike kemer kilit mekanizması, sistem bataryası, kullanıcı bilgilendirme ekranı ve kullanıcı sistem kontrol düğmelerini barındırmaktadır. 3 adet sistem kullanıcı düğmesi bulunan AAATS, çalıştırılmak istendiğinde sistem açma – kapatma düğmesine basılmalıdır. Sistem açıldığında elektronik kontrol kartına güç gitmekte ve mikrodenetleyici çalışmaktadır. AAATS elektronik kontrol kartının kontrolcüsü olarak ARM mimarili STM32F407VGT6 mikrodenetleyicisi kullanılmıştır. Mikrodenetleyici, çalıştıktan sonra kullanıcının "Kol" ya da "Bacak" düğmesine basmasını beklemektedir. Bu sırada mikrodenetleyici ile SPI haberleşme protokolünü kullanan kullanıcı bilgilendirme ekranında da gerekli uyarı yapılarak kullanıcı tarafından yaralanmanın olduğu ekstremitenin baş harfinin yazdığı düğmeye basılması beklenmektedir. Kullanıcı düğmeye bastığında o ekstremite

için seçilmiş fonksiyon çalışmaktadır. Fonksiyon çalıştığında, sistem içerisindeki zaman değişkenleri kontrol edilmekte ve motorun Pulse Width Modulation (PWM) ile sürülebilmesi için TIMER yazmaçları aktif edilmektedir. Turnike işlemi uygulandıktan sonra motorun çalışmasını otomatik olarak durduran, diğer bir deyişle kanamanın durduğu noktada sistemin de durmasını sağlayan kuvvet geri bildirimi kemer altına yerleştirilmiş olan bir kuvvet sensörü ile sağlanmaktadır. Önceki bölümde anlatılan sonsuz dişli mekanizması motor çalışmadığı sürece kemerin bağlı olduğu kasnak yani kasnak ile eş merkezli olarak dönen pinyon çarkının hareketi ile çalışmadığı için motorun enerjisinin kesildiği noktada kilitlenmektedir. Motor durup turnike işlemi uygulandıktan sonra kullanıcı bilgilendirme ekranında "Turnike Başarı İle Uygulanmıştır" ibaresi görülmektedir. Ana algoritma TIMER'ı tekrar aktif ettiğinde mikrodenetleyici Universal Synchronous/Asynchronous Receiver Transmitter (USART) üzerinden veri gönderip alma protokolünü başlatmaktadır. USART kanalına bağlı olan GPS modülü sistemin çalıştığı konumu eğer açık arazide ise tespit ederek mikrodenetleyiciye göndermektedir. Mikrodenetleyici GPS modülünden konum sinyalini aldığında kullanıcı bilgilendirme ekranından yaralıya konumunun tespit edildiğini göstermektedir. Daha sonra mikrodenetleyici başka bir kanalına bağlı olan Bluetooth modülü ile yaralının T1 (yaklaşık 30 – 45 saniye) sürede uyguladığı turnike süre bilgisini, GPS modülü ile bulunan enlem ve boylam bilgisini, kuvvet sensöründen alınan turnikenin uyguladığı kuvvet bilgisini ve yaralıya ait kan grubu bilgisini bir metin dosyası şeklinde ASELSAN A.Ş.'nin Er, Gözetleyici Er ve Komutan olmak üzere sahada sıcak çatışma bölgesinde görev yapan birimin kullanması için tasarlamış olduğu, yüksek teknolojili ürünler ile donatılmış, akıllı bir zırh sistemi olan CENKER Takım ve Tek – Er Komuta Kontrol Sistemi'ne göndermektedir. Bluetooth protokolü ile alınan yaralıya ait bilgiler daha sonra CENKER sistemi ile karargaha gönderilmektedir. Gerekli bilgiler karargaha gönderildikten sonra kullanıcı bilgilendirme metni, sistem kullanıcı bilgilendirme ekranı üzerinden AAATS kullanan yaralıya gösterilmektedir. Algoritma ile bu aşamadan sonra kullanıcı bilgilendirme ekranından anlık geçen süre kullanıcıya gerçek zamanlı olarak gösterilerek 1 saat boyunca başka hiçbir fonksiyon çalıştırılmamaktadır. 1 saatlik süre tamamlandıktan sonra turnike gevşeme moduna geçerek turnike uygulanma zamanı T2 (1 saat) değişkenine aktarılmaktadır. Süre dolduktan sonra kullanıcıya turnikenin uygulandığı ekstremitenin adının yazdığı kol ya da bacak düğmesine tekrar basması istenmektedir. Bunun amacı kullanıcının hayatta olup olmadığına dair tekrar bilgi almaktır.

Fakat turnike uygulanmadan önceki kan kaybına bağlı olarak ya da hava koşullarına bağlı olarak veya başka bir sebepten yaralı bilincini kaybederse ve düğmeye basamaz ise 15 saniye içerisinde sistem otomatik olarak motoru ters yönde sürerek turnikenin gevşemesini sağlamaktadır. Turnike gevşetilirken kullanıcı bilgilendirme ekranı üzerinden yaralıya turnikenin gevşetildiği uyarısı yapılmaktadır. Turnike kemeri gevşetilirken motor ters yönde hareket etmektedir. Turnike gevşek iken geçen 5 dakikalık süre içerisinde TIMER yazmacı kendisini sıfırlayarak yeni süreyi T4 (5 dakika) değişkenine kaydetmektedir. Mikrodenetleyici tekrardan USART haberleşme protokollerini başlatarak önce yeni konumu belirleyip daha sonra Bluetooth üzerinden yaralıya ait T2 (60 dakika) dakika boyunca uygulan turnike işlemi süresini,

T3 (yaklaşık 5 – 10 saniye) saniye boyunca gerçekleştirilen turnike gevşetme süresini, yeni hesaplanan konum ve yaralıya ait kan grubu bilgisini CENKER sistemi aracılığıyla karargaha göndermektedir. AAATS Bluetooth üzerinden yaşamsal verileri karargaha bildirdikten sonra kullanıcı bilgilendirme ekranı üzerinden yaralıya bilgilerin karargaha tekrardan gönderildiğini göstermektedir. Gevşeme süresi boyunca yine kullanıcı bilgilendirme ekranı üzerinden geçen süre yaralıya gerçek zamanlı gösterilmektedir. 5 dakikalık süre tamamlandıktan sonra GPS modülünden alınan yeni konum bilgisi, kullanıcıya ait yaşamsal bilgiler, T4 (5 dakika) dakika boyunca gevşetilmiş turnike gevşetme zamanı bilgisi ve yeniden turnike işlemine başvurulacağı bilgisi Bluetooth protokolü ile CENKER sistemine gönderilmektedir. Gönderme işlemi tamamlandıktan sonra sistem kullanıcı bilgilendirme ekranı üzerinden yaralıya karargahın tekrar bilgilendirildiğini göstererek yeniden turnike işlemi uygulanacağı uyarısını yapmaktadır. Sistem TIMER yazmaçlarını sıfırlayarak algoritma başına gelerek tekrardan turnike işlemini kullanıcıya uygulamaktadır. Sistem bataryası dayandığı sürece dönecek olan algoritma AAATS'ye entegre edilen batarya ile en az 5 kez bu işlemi gerçekleştirebilecektir.

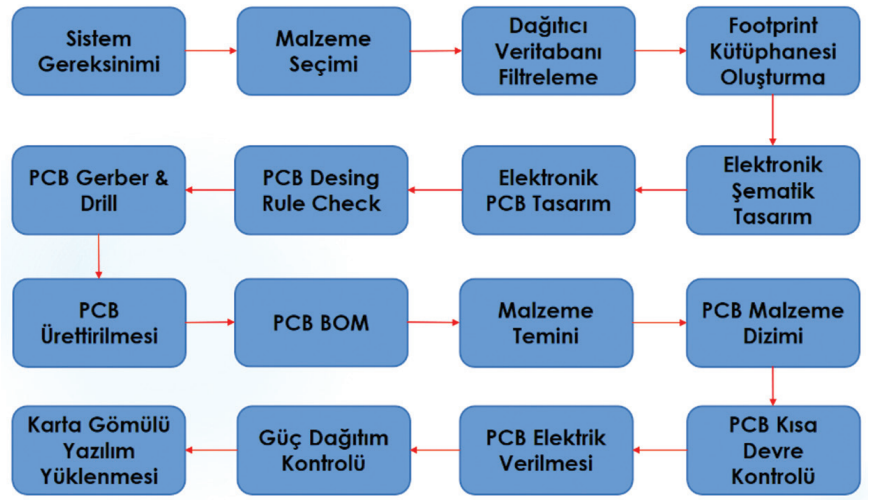
4.1.3 AAATS elektronik tasarımı

Geliştirilen bir sistem için elektronik tasarım yapılırken ilk yapılması gereken, sistem gereksinimlerini belirlemektir. Bu doğrultuda yapılan tasarımın aşağıdaki isterlere sahip olması gerekmektedir:

- Kullanıcı düğmeleri,
- Sistemin çalışması için yeterli bataryanın seçilmesi ve batarya şarj devresi tasarımının yapılması,
- Sisteme istenilen gücü verecek güç regülasyon devresi tasarımının yapılması,
- Sistemin tüm çevresel birimler ile haberleşmesini gerçekleştirecek, sistemi kontrol edecek ve sistem algoritmasını çalıştıracak mikrodenetleyici,
- Kullanıcı ekranı ve ekranın kullandığı haberleşme protokolüne uygun devre tasarımının yapılması,
- GPS modülü ve GPS modülünün kullandığı haberleşme protokolüne uygun devre tasarımının yapılması,
- Motor sürücü devresi tasarımının yapılması,
- Kuvvet sensörü ve kuvvet sensörünün kullandığı haberleşme protokolüne uygun devre tasarımının yapılması,
- Bluetooth modülü ve Bluetooth modülünün kullandığı haberleşme protokolüne uygun devre tasarımının yapılması.

AAATS elektronik kontrol kartı tasarımı yapılırken Şekil 9'da verilen belirli ilkeler ve sıralamaya uyulmuştur. Bunlar sırasıyla;

- ✓ Uygun malzeme seçimi,
- ✓ PCB (Printed Circuit Board) tasarımında kullanılacak malzemelerin "footprint" lerinin (katmanlı baskı devre tasarımında malzemenin montajlanacağı iletken katmanı ölçülerinin, malzemeye ait en üst katmanda görünmesi istenen konum ölçülerinin ayarlandığı ve malzemeye ait 3 boyutlu modelin tasarlanabildiği çok özellikli PCB aracı – Yüzey Montaj Kümesi(YMK)) çizilmesi,
- ✓ PCB tasarımında kullanılacak malzemelerin şematik gösterimleri çizilerek, malzemelere ait YMK'lar ile eşleştirilmesi ve elektronik tasarımı yapılacak kart için özel kütüphane oluşturulması,
- ✓ Oluşturulmuş kütüphane kullanılarak elektronik kontrol kartına ait şematik tasarımın yapılması,
- ✓ Yapılan şematik tasarımın PCB'ye aktarılması ve PCB tasarımının yapılması,
- ✓ Yapılan PCB tasarımının, tasarım kurallarına uygunluk (TKU) testinin yapılması,

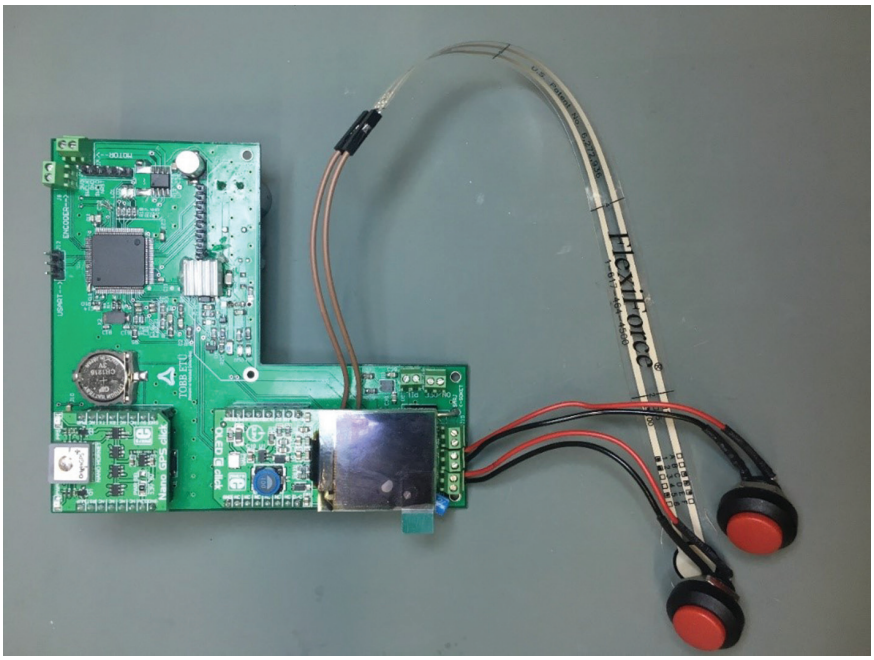


Şekil 9. Elektronik kontrol kartı tasarım basamakları.

- ✓ TKU testinden geçen PCB'nin "gerber", "drill" ve "bill of metarials (BOM)" dosyalarının oluşturulması,
- ✓ Gerber ve drill dosyalarına göre PCB'nin ürettirilmesi,
- ✓ BOM dosyasına göre PCB'de kullanılacak malzemelerin temini ve PCB'nin bu malzemeler ile dizilmesi,
- ✓ Malzeme dizilmiş PCB'de kısa devre kontrolünün yapılması,
- ✓ PCB'ye elektrik verilmesi ve voltmetre ile güç dağıtım kontrolünün yapılması,
- ✓ Tüm kontrollerden geçen PCB'ye gömülü yazılımın yüklenmesi ve çevre birimlerinin mikrodenetleyici ile çalışmasının optimizasyonunun yapılması.

Elektronik kontrol kartı tasarlanırken öncelikli olarak tüm malzemelere ait YMK kütüphanesi oluşturulmaktadır. YMK, bir malzemeye ait uluslararası dağıtıcı kodu ve bu kodla veri tabanından çekilen malzemeye ait tüm özelliklerin yer aldığı malzeme kimliği, malzemenin pin isim ve numaralarının yer aldığı şematik tasarımı, malzemenin PCB'de kapladığı alanın ölçülerinin PCB'nin katmanlarına göre çizildiği katman bilgileri ve malzemeye ait üç boyutlu tasarımın yer aldığı PCB tasarımı verilerinden oluşmaktadır. Bu sebeple malzemeye ait YMK hazırlanırken öncelikle kullanılacak malzeme dağıtıcı sitesinden bulunur. Daha sonra bulunan malzemeye ait dağıtıcı numarası ile elektronik tasarım programında arama yapılarak bulunan malzeme şematik kütüphanesine kaydedilir. Şematik kütüphanesinde şematik gösterimi ve pin isim ve numaraları çizilen malzemenin delikli ya da yüzey montaj olmasına göre PCB kütüphanesinde farklı katmanlarda ölçülü çizimi gerçekleştirilir. Daha sonra dağıtıcının sitesinden ya da başka hazır üç boyutlu malzeme veri tabanlarından elde edilmiş üç boyutlu tasarım dosyası 3 boyutlu uzayda PCB YMK'si ile eşleştirilir. Eğer malzemeye ait üç boyutlu hazır tasarım bulunamıyor ise elektronik tasarım programının kendi araçları ile bu tasarımın ölçülü ve toleranslı bir şekilde gerçekleştirilmesi mümkündür. Bu şekilde elektronik kart tasarımında kullanılacak PCB kütüphanesi tamamlanmış olmaktadır. Bundan sonraki aşamada elektronik kontrol kartı şematik tasarımı yapılmaktadır. Elektronik ilkelere uyularak yapılacak tasarım sonucunda şematik tasarımı tamamlanan elektronik kontrol kartının PCB tasarımı yapılmaktadır. Devrenin karmaşıklığına göre PCB katman seviyesi ve malzeme kalitesi belirlenmektedir. PCB tasarım son ürün öncesindeki son basamak olduğu için ürettirilecek ürünün kalitesi PCB tasarımı ile doğru orantılı olacaktır. PCB tasarımı tamamlandıktan sonra PCB TKU testi yapılarak tasarım hata ve ihlallerinin giderilmesi gerekmektedir. TKU testi PCB'de kullanılan malzemelerin diğer malzemelere yakınlık oranlarının PCB katman seviyesine göre üreticinin üretebileceği standartlar içinde kalıp kalmadığının yazılım tarafından kontrol edilmesidir. Elektronik tasarım programının sunmuş olduğu bu özelik sayesinde kullanıcı hataları %1 in altına inmektedir. PCB TKU testinden geçen tasarımın baskı devre üreticilerinin kartı üretmesi için gerber ve drill dosyalarına dönüştürülmesi gerekmektedir. Otomatik oluşturulan gerber ve drill dosyası PCB üreticisine gönderilmektedir. Gerber dosyası PCB'nin katman seviyesine göre malzemelerin o katmandaki YMK'sinin kart üzerindeki koordinat düzleminde malzemenin tam olarak konulduğu konumda ölçüleri ile birlikte gösterildiği üretim dosyasıdır. Drill dosyası ise PCB üzerindeki yüzey montajlı olmayan ve kullanılan malzemelerin PCB'yi delip geçtiği noktaların koordinat düzlemindeki yerlerinin gösterildiği ve üreticiye kartın hangi koordinatlarının delinmesi gerektiğini gösteren ikinci üretim dosyasıdır. PCB'de kullanılan malzemelerin içerik ve dağıtıcı kodunun yer aldığı BOM dosyası malzeme tedarikçisine gönderilerek kart üretimi aşamasına geçilmektedir. Gelen malzemeler ürettirilen PCB üzerine dizildikten sonra kart üzerinde büyüteç ya da mikroskop altında tüm pinlerin doğru lehimlenip lehimlenmediğinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Pinler arası mesafenin 0.5 mm ye kadar düşebildiği mikrodenetleyicilerde pinler arasında fazla lehim kısa devre oluşturabilmektedir. Özellikle tüm entegrelerin çevrelerindeki elemanlar ile doğru bağlantılarda olduğu kontrol edilmelidir. Aksi takdirde sisteme elektrik verildiğinde entegreler, pinlerinde oluşan kısa devreden dolayı yanıp bozulabilmektedir. Kısa

devre kontrolü bittikten sonra sisteme elektrik verilip tüm güç dağıtım hattı kontrol edilmelidir. Özellikle mikrodenetleyici ile tasarlanan devrelerde mikrodenetleyicinin tüm besleme pinlerinde istenilen gerilimin olup olmadığı kontrol edilmelidir. Bu aşamadan sonra geliştirilen gömülü yazılım; seri kablo debug ya da JTAG debug protokolleri ile sisteme yüklenmelidir. Yükleme başarılı gerçekleştiği takdirde istenilen program çevresel birimler ile doğru haberleşip haberleşmediği ya da kartın motor sürmek, led yakmak gibi başka somut çıktıları yapıp yapamadığı kontrol edilip optimize edilmelidir. Bu aşamadan sonra gömülü yazılım geliştirilerek yapılan her değişiklikten sonra tekrar sisteme yükleme gerçekleştirilebilmektedir. Bu kurallara uyularak tasarlanan AAATS'nin elektronik kontrol kartı Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10. AAATS Elektronik kontrol kartı.

4.1.4 AAATS sistem üretimi

AAATS ana gövdesinin; sahip olduğu fonksiyonel yapısının günümüz teknolojisi ile üretilebilmesi için üretim hızı, hassasiyet ve dayanıklılık parametrelerini bir arada verebilen en iyi çözüm üç boyutlu yazıcı ile ürettirilmesidir. AAATS ana gövde baskısından önce yukarıda üç boyutlu tasarımı verilen AAATS'nin üç boyutlu tasarım programı içerisinde .stl formatında farklı kaydedilmesi gerekmektedir. .stl formatı uluslararası üç boyutlu, neredeyse tüm yazıcıların kullandığı, bir katmanlı üretim formatıdır. Bu format program içerisinde katı cisim olarak modellenen tüm noktaların birbirlerine göre uzaysal yakınlıklarına göre vektörler oluşturmaktadır. Vektörlerin birleşimi ile ortaya bir veri bulut dosyası çıkmaktadır. Bu şekilde üç boyutlu yazıcıların üreticileri tarafından tasarlanmış katmanlı üretim yazılımları bu formattaki dosyayı kendi üç boyutlu yazıcılarının ölçüm hassasiyetine göre

katmanlandırmaktadır. İngilizce karşılığı "Slicer" olan bu programlar baskıyı yapacak cihazın baskı kalitesine göre .stl formatındaki modeli katmanlara ayırmaktadır. Ayrılan her bir katman için lazerin hüzmelerini göndereceği noktaların koordinatları da yazılımın arka planında dönen çözümleyici fonksiyonlar ile oluşturulmaktadır. AAATS'nin üç boyutlu üretilen tüm parçaları aşağı yönlü SLA tekniği ile 50 µm katman kalınlığı seçilerek ürettirilmiştir. AAATS'nin turnike işlemini gerçekleştiren mekanik dayanımı yüksek olması gereken kasnak, pinyon çarkı, sonsuz vida yapıları talaşlı imalat ile üretilmiştir. Son aşama olarak AAATS'nin tüm alt bileşenleri üç boyutlu montaj dosyasına uygun olacak şekilde birleştirilmiştir. Sistem entegrasyonu tamamlanmış olan AAATS Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11. AAATS.

4.2 Acil Yardım Akıllı Turnike Sistemi

AYATS ambülanslarda, araçlardaki ilk yardım kitlerinde, hastanelerin acil servislerinde, AKUT (Arama Kurtarma Derneği) gibi ilk yardım kuruluşlarında, itfaiye araçlarında, iş sağlığı ve güvenliği kapsamında riskli iş yerlerinin ilk yardım kitlerinde ve benzeri çoğu sivil alanda kullanılabilecek pnömatik akıllı turnike sistemidir. AYATS hem kol hem bacağa uygulanabilmektedir. Kullanıcı, manşonu yaralanan uzvuna takıp, taktığı uzvunun adı yazılmış olan düğmeye basarak çalıştırmaktadır. İki aşamalı olan turnike işleminin ilk aşaması bu şekilde başlamaktadır. Sistem çalıştığında ekranda ilk bilgilendirmeler gösterilmektedir. Arka planda eş zamanlı olarak işlemci hava motorunu çalıştırma komutunu motor sürücüsüne iletmektedir. Hava motoru sürücü sistemi hava motorunu çalıştırarak ekstremiteye sarılı manşonu şişirmeye başlamaktadır. Sistem hava basınç sensörüne bağlı kapalı çevrimli bir sistem olup işlemci, sensörden gelen veriye bağlı olarak hava motorunun çalışmasını kontrol etmektedir. Sensör, oluşan hava basıncını mmHg cinsinden ölçmektedir. Ölçülen basınç kol için 200 mmHg, bacak için 250 mmHg' ya ulaştığında sistem otomatik olarak durmaktadır. Gerekli basınç sağlanana kadar

sistem otomatik olarak sensörden aldığı veriye göre hava motoru sürücüsünü sürmektedir. Karar mekanizması, beklenen durum tamam olduğunda yani gerekli basınç sağlandığında hava motorunu durdurmaktadır ve turnike bekleme moduna geçmektedir. 1 saat sonra işlemci tarafından sisteme otomatik olarak TIMER kesmesi ile müdahale edilerek hoparlör aracılığıyla kullanıcıya sistemin gevşetilmesi gerektiği bildirilmektedir. Kullanıcı bu noktada tekrar yaralanmanın olduğu ekstremiteye ait düğmeye basarak sistemin hava boşaltma valfinin açılmasını sağlamaktadır. Bu geri dönüş aynı zamanda kişinin yaşayıp yaşamadığına dair önemli bir geri bildirim sağlamaktadır. Kullanıcının düğmeye basamama ihtimaline karşın da 15 saniye sonra sistem otomatik olarak gevşetme işlemini gerçekleştirmektedir. 5 dakika sonra işlemci tarafından hava motoru çalıştırılarak sistem otomatik olarak turnike işlemine tekrar başlamakta ve manşonu şişirmektedir. Turnike işlemi ilk uygulanmaya başlandığı sırada GPS modülü de aktive edilip konum verisinin gelip gelmediği kontrol edilmektedir. Aktif olan GPS modülü turnikenin uygulandığı konuma ulaştığında enlem ve boylam koordinat bilgilerini ve diğer bilgileri işlemcinin EEPROM'una kaydetmektedir. Aynı zamanda GSM modülünü çalıştıran sistem, içerisine takılmış olan SIM kart ile GSM üzerinden merkez ile haberleşmeye hazır hale gelmektedir. Sistem GSM üzerinden merkezle haberleştiği her noktada EEPROM'una güncel veri olarak kaydedilen konum, turnike uygulama basıncı ve turnike uygulanmaya başladıktan sonra geçen süre bilgilerini merkeze 20 dakika aralıklarla aktarmaktadır.

5. Sonuçlar

Harp ve Acil Yardım Akıllı Turnikesi projesi kapsamında askeri sahada kullanıma uygun AAATS ve sivil kullanıma uygun AYATS sistemleri geliştirilmiştir. Geliştirilen turnike sistemleri sayesinde savaş alanında, trafik kazaları, ateşli silah yaralanmaları ve patlama gibi olaylar sonucu oluşan ciddi ekstremite yaralanması ve kan kaybı durumlarında yaralı turnike uygulamasını bilmese bile sadece kemer/manşonu yaralanan ekstremitesine takıp düğmeye basarak turnike uygulamasını kolay ve doğru bir şekilde gerçekleştirebilecek ve turnikeyi uyguladığı konum bilgisi de ilgili merkeze bildirileceği için acil yardım ekibi / sağlık personeli olabildiğince erken bir şekilde yaralıya müdahale edebilecek ve bu şekilde birçok olası yaşam kayıpları engellenebilecektir.

6. Teşekkür

Turnike sistemlerini geliştirme çalışmaları 0932.STZ.2015 kodlu "Harp ve Acil Yardım Akıllı Turnikesi" TÜBİTAK projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir. Projedeki desteklerinden dolayı TÜBİTAK ve ASELSAN A.Ş.'ye teşekkürlerimizi sunarız.

7. Kaynaklar

Akkurt, M. (2012). Düz ve Helisel Silindirik Dişli Çark Mekanizmaları, Makine Elemanları: Cilt.2 Sf. 99-257, Birsen Yayınevi, İstanbul.

BBC Türkçe (Aralık 2016). Türkiye'deki saldırılar, 2016, 19.12.2017, Erişilebilir: < http://www.bbc.com/turkce/haberler-turkiye-38365351>

Budak, E. İ. (2017). Askeri amaçlı turnike sistemi geliştirilmesi (yüksek lisans tezi). Adres: http://etu.edu.tr/

CAT Resources (2016). Combat Application Tourniquet, 2016, 19.12.2017, Erişilebilir: < http://www.combattourniquet.com/>

Combat Medical (2017). 19.12.2017, Erişilebilir: <https://combatmedicalsystems.com /shop/prod_march/prod_massivehemorrhage/prod_massivehem_croc/>

Cushing, H. (1904). Pneumatic tourniquets: with especial reference to their use in craniotomies. American Periodicals, pg. 577.

Eshed H. A. Medical Device Ltd. (2010). Personal Tourniquet, WO2011001431 A1, Application No: PCT/IL2010/000523. Tarih: 06.01.2011.

Galena (2016). Medikal Turnike, 2016, 19.12.2017, Erişilebilir: <http://www.galena.com.tr/tr/urunler/sarf-malzemeleri/diger/285/medikal-turnike.html>

Gavan, J. A. (1950). The consistency of anthropometric measurements. American journal of physical anthropology, 8(4), 417-426.

Gavriely, N. (2008). Tourniquet Timer, United States Patent, No: US 2008/0177159 A1 Tarih: 24.07.2008

Hall, J. E. (2011). Guyton and Hall textbook of medical physiology. Elsevier Health Sciences, (Sf. 233,234)

Jandarma Genel Komutanlığı Faaliyet Raporu (2007, 2010, 2012, 2014).

Khantamrcharkas, O. (2013). Kanamayı Durduran Bandaj, Baskı Sistemi ve Turnike, Türk Patent Enstitüsü, Başvuru numarası: 2013/02726 Tarih: 06.03.2013.

Klenerman, L. (1962). The tourniquet in surgery, Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume 44.4 937-943.

Kragh J., J. F., vd. (2008)a. Practical use of emergency tourniquets to stop bleeding in major limb trauma, Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 64.2 S38-S50.

Kragh J., J. F., Walters, T. J., Baer, D. G., Fox, C. J., Wade, C. E., Salinas, J. & Holcomb, J. B. (2008)b. Practical use of emergency tourniquets to stop bleeding in major limb trauma. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 64(2), S38-S50.

Kragh J., J. F., vd. (2011). The military emergency tourniquet program's lessons learned with devices and designs, Military medicine 176.10 1144-1152.

Kragh J., J. F., Darrah, M., Gradilla, C., Salinas, J., Aden, J. K., & Dubick, M. A. (2014). An intelligent tourniquet system to stop traumatic extremity bleeding. The American journal of emergency medicine, 32(11), 1420-1421.

Lewis's Medical Supplies (2017). 19.12.2017, Erişilebilir: http://www.lewis-plast.co.uk/first-aid/haemorrhage-control/tourniquets/matr-tourniquet-olive

Lying, L. & Yafeng, Q. (2015). Electric Automatic Tourniquet System, Republic of China Patent, No: CN105286943A Tarih: 09.11.2015

M.A.S. Med Global Ltd (2014). Pneumatic Tourniquet, WO2014191987 A1, Application No: PCT/IL2014/050465. Tarih: 04.12.2014.

M2 inc. (2017). Ratcheting Buckles & Ladder Straps, 19.12.2017, Erişilebilir: < https://www.ratchetingbuckles.com/ratchet-buckles-ladder-straps/ratcheting-medical-tourniquet-tactical/>

McEwen, J. A. & Inkpen, K. (2004). Surgical tourniquet technology adapted for military and prehospital use, BRITISH COLUMBIA UNIV VANCOUVER, CANADA.

MedWrench (2017). 19.12.2017, Erişilebilir: < https://www.medwrench.com/equipment /6795/delfi-pts-ii>

Pienkowski, D. & Barnett L. G. (2010). Electromechanical Tourniquet For Battlefield Application, United States Patent, No: US 2010/0234877 A1 Tarih: 16.09.2010

Rapid Rescue (2017). 19.12.2017, Erişilebilir: < http://www.rapid-rescue.com.au/softt-w-style-tactical-tourniquet-wide-black/>

Sapega, A. A., vd. (1985). Optimizing tourniquet application and release times in extremity surgery. A biochemical and ultrastructural study, The Journal of Bone & Joint Surgery 67.2 303-314.

Special MEDICS (2017). 19.12.2017, Erişilebilir:

http://www.specialmedics.com/en/products/massive-hemorrhage/delfi-emergency-medical-tourniquet/>

Theodore J. W., Joop F. H., Anil M. & Melanie J. T. (2005). Tourniquet And Method Of Using Same, United States Patent, No: US 2005/0267518A1 Tarih: 01.12.2005

Tourniquets.org (2017). Introduction to the Best Tourniquet System, 20.12.2017, Erişilebilir: < https://tourniquets.org/introduction-to-the-best-tourniquets/>

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) (Haziran 2017). Karayolu Trafik Kaza İstatistikleri, 2016, Haber Bülteni, Sayı: 24606, 19.12.2017, Erişilebilir:

<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24606>

Unlu, A., vd. (2014). An evaluation of combat application tourniquets on training military personnel: changes in application times and success rates in three successive phases, Journal of the Royal Army Medical Corps jramc-2014.

Zimmer (2014). A.T.S® 3000 Automatic Tourniquet System, 19.12.2017, Erişilebilir: < http://www.zimmer.co.nz/medical-professionals/products/surgical-and-operating-room-solutions/ats-3000-tourniquet.html>



Manyetik Rezonans Görüntüleme Altında Girişimsel Kardiyoloji Uygulamaları

Engin BAYSOY[1-2], Özgür KOCATÜRK[1]

[1]Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, 34684,

[2]Acıbadem Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Bölümü, 34752

İstanbul

1. Giriş

Kalp rahatsızlıklarının tedavisinde öncelikli olarak kullanılan cerrahi yöntemlerin yüksek ölüm ve enfeksiyon riskleri taşıması nedeniyle operasyon süreci daha az risk taşıyan ve tedavi sürecini kısaltan girişimsel uygulamalar günümüzde daha çok tercih edilir hale gelmiştir. Girişimsel kardiyovasküler teşhis ve tedavi uygulamaları sırasında kalbe gönderilen kılavuz tel, implant ve taşıyıcı kateter sistemlerinin damar içerisinde takip edilmesi ve kalp anatomisi üzerinde istenilen yere konumlandırılması için günümüzde sıklıkla X ışını tabanlı floroskopi veya bilgisayarlı tomografi cihazları kullanılmaktadır. Ancak X ışını tabanlı medikal görüntüleme teknolojileri ortama yüksek miktarda iyonize radyasyon yaymaları ve kardiyovasküler uygulamalarda ihtiyaç duyulan yüksek kontrastlı yumuşak doku görüntüsünü sağlayamamaları nedeniyle, özellikle uzun süreli kardiyovasküler operasyonların farklı bir medikal görüntüleme yöntemi ile yapılması ihtiyacı ortaya çıkmıştır. İyonize radyasyonun hasta ve ameliyathane personelinde yol açtığı kanser (The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000) ve katarakt (Vano vd., 2008) riskinin yanı sıra, özellikle pediyatrik hastalarda hücre çoğalma hızı çok daha yüksek olduğundan, iyonize radyasyona maruz kalan çocuklardan alınan kan örneklerinde kromozomal hasar oluştuğu görülmüş (Andreassi vd., 2006) ve uzun dönemde vücut içerisinde tümör oluşma riskinin daha fazla arttığı gözlemlenmiştir (Kleinerman, 2006; Miglioretti vd, 2013). Ayrıca operasyon sırasında görev yapan personelin kullandığı X ışın koruyucu kıyafetlerin kas-iskelet rahatsızlıklarına sebep olduğu bilinmektedir (Goldstein vd., 2004).

Buna karşın Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemi iyonize radyasyon içermeyen çalışma prensibi, birden çok kesitte görüntü sağlaması, yumuşak dokuları çok iyi görüntüleme özelliği ve gerçek zamanlı fizyolojik ölçüm alabilme (akış, hacim, difüzyon, perfüzyon, sıcaklık, hareket,... vb.) gibi sunduğu avantajlar nedeniyle, X ışını kullanan görüntüleme tekniklerine etkili bir alternatif oluşturmaktadır (Lederman, 2005; Barkhausen vd., 2017). Genel veya yerel ventrikül fonksiyon değerlendirmeleri, kardiyak çıkış, sistemik ve pulmoner kan akış ölçümleri (Hussain vd., 2011), çocuklarda pulmoner hipertansiyon tedavisinde önem taşıyan pulmoner vasküler resistans (PVR) miktarı belirleme (Muthurangu vd., 2004), iskemik kalp rahatsızlıkları, miyokardiyal fibroz değerlendirmeleri, (Mavrogeni & Kolovou, 2016) ve özellikle de konjenital (doğuştan gelen) kalp rahatsızlıklarının belirlenmesinde MRG ile elde edilen görüntülerin, X ışını kullanan modalitelere göre çok daha kullanışlı ve başarılı olduğu gösterilmiştir.

MRG'nin kardiyovasküler hastalıkların teşhis ve tanısı sırasında sunduğu imkânların kabul görmesiyle, ilgili rahatsızlıkların tedavi aşamalarında kullanılan mevcut girişimsel yöntemlerin de MRG altında kullanım fikri ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla kardiyovasküler girişimsel operasyonların MRG altında yapılabilirliği hayvan (domuz) deneyleri ile ispatlanmıştır. Abdominal aort anevrizma (aort damarında oluşan balon yapısı) onarımı ((Raman vd., 2005), aort açılmasında stent-greft yerleştirilmesi (Eggebrecht vd., 2006), aort daralmasında stent kullanımı (Raval vd., 2005), kronik total arter oklüzyonu (tıkanıklığı) açılması (Raman vd., 2006) operasyonları bunlardan bazılarıdır.

Ancak MRG'nin çalışma prensibinde barındırdığı yüksek manyetik alan nedeniyle girişimsel medikal cihazların üretiminde kullanılan metal malzemelerin MRG ortamında kullanılamıyor olması, X ışını tabanlı sistemlerde standart olarak kullanılan girişimsel cihaz, alet ve malzemelerin MRG sistemine uyumlu olacak şekilde özel olarak üretilmesini zorunlu kılmaktadır. Girişimsel Kardiyovasküler MRG uygulamalar sırasında kullanılacak kılavuz tel, stent, kapatıcı (okluder), kateterler, vb. gibi aletlerin MR görüntüsünde herhangi bir artefakt yaratmaksınız MRG altında takip edilebilir olması gerekmektedir. Girişimsel operasyonlarda kullanılan bu aletlerin geçtiği damar yapısından veya dokudan ayırt edilerek MRG altında görünebilir hale getirilebilmesi için, bu aletlerin yapısında veya yüzeyinde ilgili MRG sistemi ile belli bir frekansta rezonansa girebilen (Örn: 1,5 T MR için 63.8 MHz.) çeşitli işaretleyicilerin bulunması gerekmektedir. Radyo frekans (RF) işaretleyici adı verilen bu elektronik yapıların içerdiği kapasitör, bobin, empedans, iletim yolları, vb. gibi bileşenlerin de MRG uyumlu iletken malzemeler ile üretilmesi bir zorunluluktur.

Ayrıca MRG kullanımı sırasında uygulanan RF dalgalarının özel olarak yalıtılmış, MRG uyumlu metal parçalar üzerinde dahi oluşturduğu yüksek ısınma riski, bu parça ve malzemelerin insan vücudu içerisinde kullanımını kısıtlamaktadır. Bir başka kısıtlayıcı etken ise damar içine sokulacak olan kateter ve benzeri aletlerin kıvrımlı damar yapısı içerisinde damara zarar vermeden kolaylıkla hareket ettirilebilir ve yön verilebilir olmasıdır. Özellikle konjenital kalp rahatsızlıklarının pediatri için tanı ve tedavisi düşünüldüğünde, uygulanacak damar yapısının çok hassas ve küçük

olduğu dikkate alınmalı ve bu amaçla kullanılacak kateter ve benzeri aletlerin profili ve esnekliği buna uygun olarak tasarlanmalıdır.

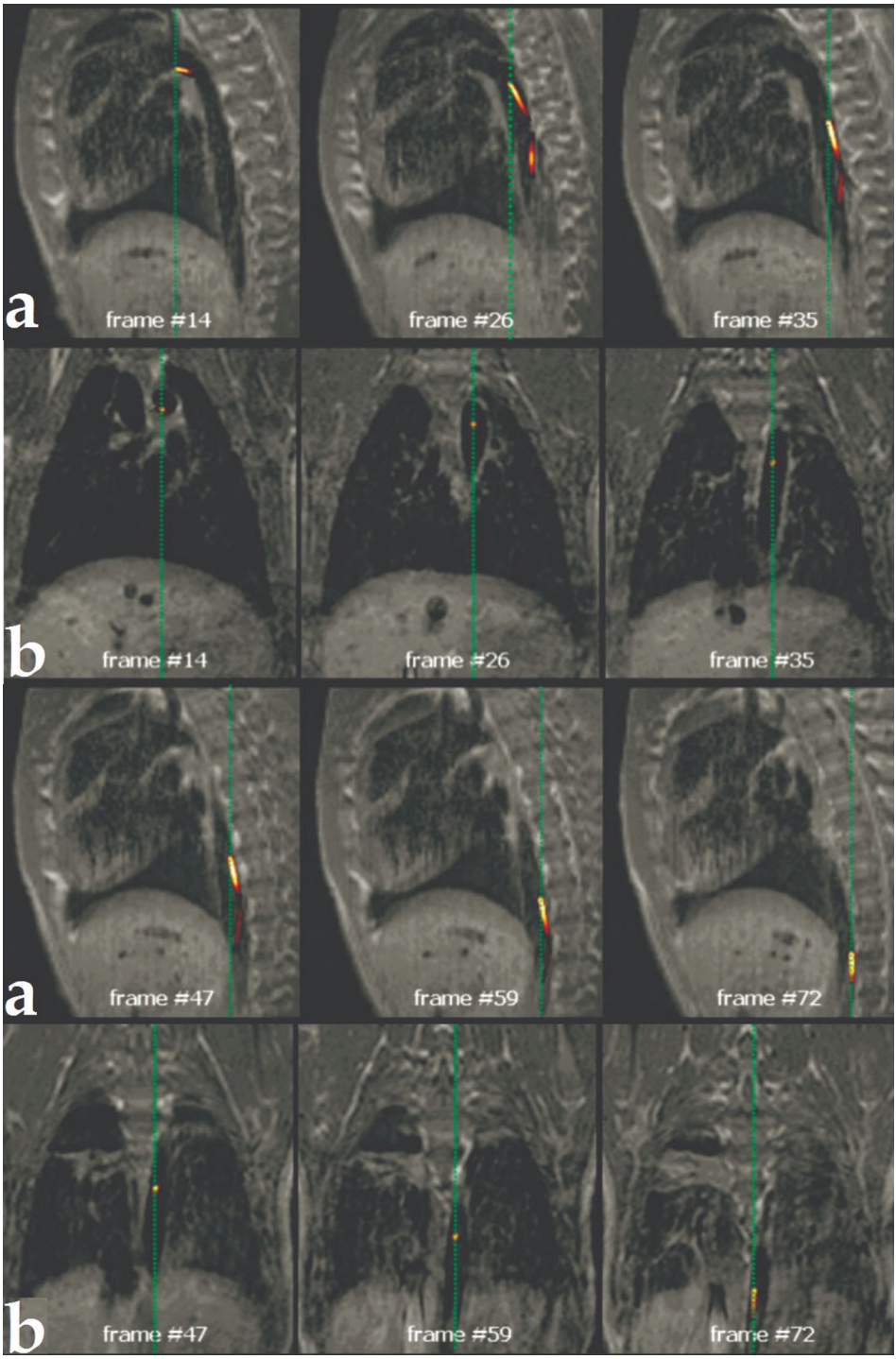
Bu nedenle MRG altında girişimsel kardiyovasküler ameliyatları mümkün kılabilmek için birçok etkeni bir arada düşünmek ve bu doğrultuda MRG uyumlu, MRG altında kolaylıkla takip edilebilir, aşırı ısınma riski taşımayan, damar içi uygulamalara uygun malzeme, alet ve cihazların üretimine ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Girişimsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (gMRG) İçin Kullanılan Yöntemleri

MRG altında girişimsel uygulamaların sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için kullanılan kateter, kılavuz tel, stent, kapatıcı vb. gibi malzemelerin damar veya doku yüzeyindeki görünürlüğü ve takip edilebilirliği çok önemlidir. Bu amaçla farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir.

2.1. Pasif Görüntüleme Teknikleri

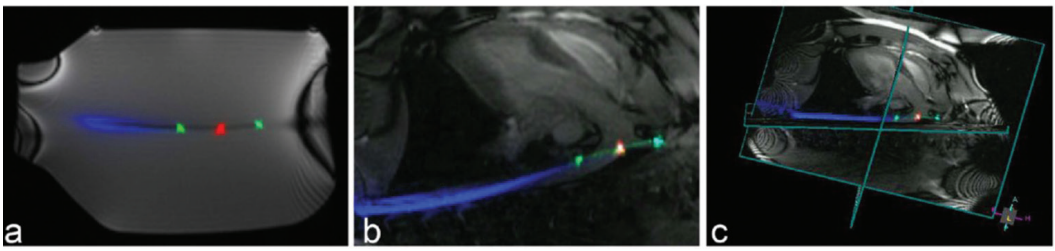
Pasif görüntüleme tekniğinde herhangi bir donanımsal elektronik bileşen kullanmaksızın kateterin yüzeyi içerisine gömülen ve manyetik rezonans görüntüleme cihazının homojen manyetik alanını bozan paramanyetik veya feromanyetik çeşitli maddelerden faydalanılır. Girişimsel cihazların şaftı üzerinde T1 gevşeme süresi değerini azaltıcı paramanyetik malzemeler kullanılarak arka planda bulunan anatomik görüntüye göre daha parlak kontrast görüntü (pozitif kontrast) oluşturmak mümkündür. Ayrica yine girişimsel cihaz şaftı üzerinde kullanılacak feromanyetik malzemelerin kendilerine özgü manyetik duyarlılığı sebebiyle ilgili malzeme manyetik alana girince MRG alanı içerisindeki manyetik alanın homojenliği bozulur ve bu durum sinyal kaybına neden olmaktadır (negatif kontrast). Bahsedilen bu yöntemler feromanyetik metal kullanılarak (Rubin vd., 1990), paramanyetik kaplama yapılarak, metal halkalar kullanılarak (Bakker vd., 2000; Omary vd., 2000) veya flor (Kozerke vd., 2004), hiperpolarize karbon (Magnusson vd., 2007) (Şekil 1) gibi çeşitli kontrast ajan malzemeleri kullanılarak çeşitli çalışmalarda uygulanmıştır. MRG için üretilen pasif cihazların aktif ve yarı aktif yöntemlere göre sağladığı üretim kolaylığı, radyo frekans (RF) ısınma riski taşımaması bu tekniği tercih edilir kılmaktadır. Fakat elde edilen kontrast değeri, girişimsel cihazların ana manyetik alana (B_0) göre oryantasyonuna bağlı olarak değişmekte ve özellikle kıvrımlı damar yapısı içerisinde damar içi cihaz görüntüsü anatomik arka plan görüntüsü ile kolaylıkla karışabilmektedir. Bu durum MRG altında cihaz görünürlüğünü ve takibini güçleştirerek, operatörün tanı ve tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir.



Şekil 1. Pasif Görüntüleme Görünürlük Testi: Bu görüntüler (Magnusson vd., 2007) domuz aortu içerisinde dış çapı 8 mm olan ve yapısında ^{13}C kontrast ajanı bulunduran pasif kateterin RF dalga gönderimi ile depolarize edilerek MRG altında alınmıştır. ^{13}C pasif kateter pozisyonu (a) sagital ve (b) koronal kesitlerde gösterilmiştir. Sagital kesit görüntülerde kateterin gövde (şaft) görüntüsü hakkında görsel bilgi alınırken, koronal kesit ile kateterin uzak uç kısmından sinyal alınmıştır.

2.2. Aktif Görüntüleme Teknikleri

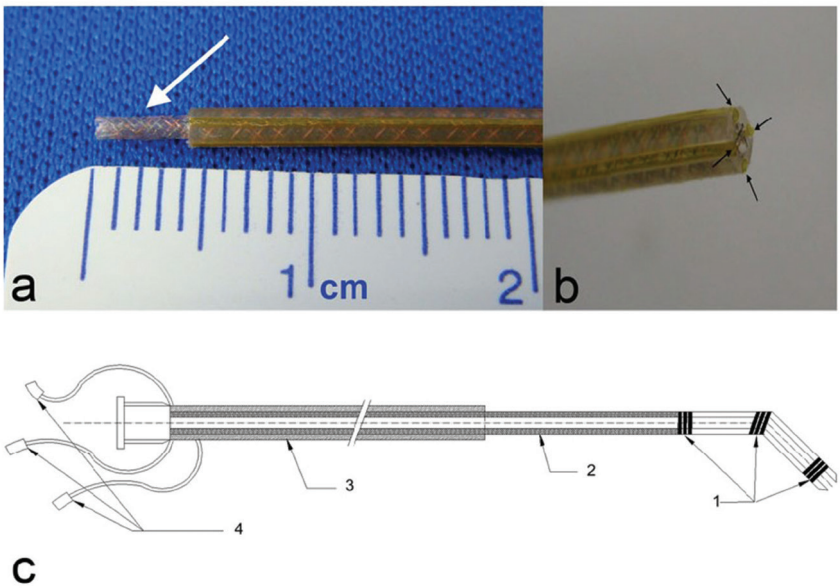
Aktif görüntüleme yönteminde MRG uyumlu elektronik bileşenler kullanılarak tasarlanan radyo frekans (RF) işaretleyiciler (antenler) kateter yüzeyine monte edilmekte ve bu işaretleyicilerin bağımsız kanallar üzerinden MRG cihazına bağlanması ile kateterin uç kısmı veya kateter gövdesinin pozisyonu operatör tarafından MRG altında takip edilebilmektedir (Kocatürk vd., 2009) (Şekil 2). Fakat RF işaretleyici tasarımında kullanılan kapasitör, bobin, iletim hatları, yalıtım malzemesi vb. gibi analog devre elemanları (Şekil 3) kateterin profilini büyük ölçüde arttırdığından dolayı özellikle pediyatrik uygulamalardaki damar çapları dikkate alındığında bu yöntem ile klinikte uygulanabilir cihaz geliştirmek oldukça güçtür.



Şekil 2. Aktif Görüntüleme Görünürlük Testi (Kocatürk vd., 2009): (a) 2,33 mm çaplı ve 3 kanallı kateterin MRG altında fantom içerisindeki görüntüsü. (b) Kateterin damar yoluyla aort içerisinden subklavyan atar damarına konumlandırılmış görüntüsü. (c) Birden çok kesitli gerçek zamanlı anatomik detayları gösteren MR görüntüsü. Birbirinden bağımsız kanallar farklı renklerde işaretlenmiştir. İlk ve 3. noktalar yeşil, kateterin orta kısmı kırmızı, kateterin geri kalan gövdesi ise mavi renk ile işaretlenmiştir.

Ayrıca aktif görüntüleme yöntemiyle ilgili bir diğer önemli sorun kullanılan metal parçaların profil ve uzunluk miktarları artıkça MRG çekimi sırasında uygulanan RF dalgası (B1 manyetik alanı) esnasında kullanılan iletken malzemeler üzerinde manyetik alan indüklenmesi sonucu iletken malzemeler üzerinde oluşacak alternatif akım ve/veya durağan dalga nedeniyle ısınma tehlikesi oluşmaktadır (Settecase vd., 2011; Griffin vd., 2015).

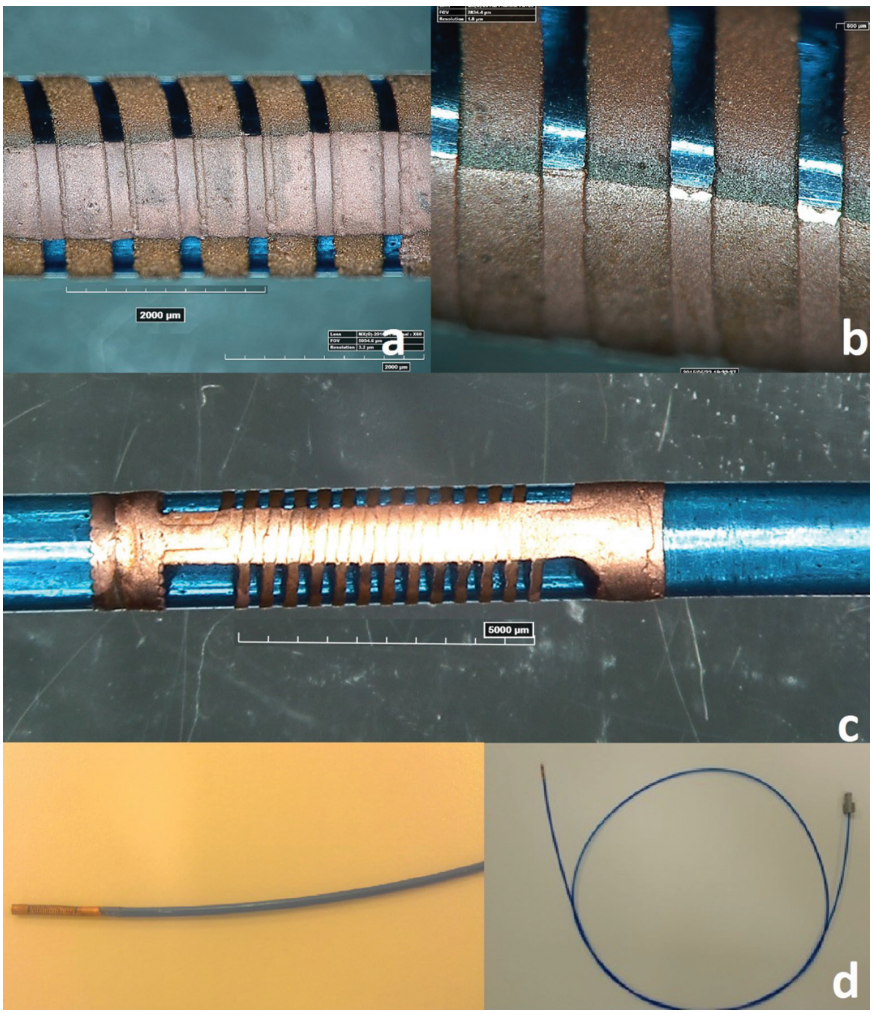
Bu yüzden aktif görüntüleme yöntemi uygulamalarında kataterin ısınma riskini azaltıcı bir yöntem geliştirilip uygulanması zorunludur. Çeşitli gruplar anten tarafından alınan sinyalin iletileceği hat üzerinde transformatör (Weiss vd., 2005) veya RF boğucular (RF chokes) (Ladd & Quick, 2000), zıt yönlü iletim hatları ("billabong") (Bottomley vd., 2010) kullanarak ısınma riskini azaltmaya çalışmışlardır. Fakat bu yöntemler girişimsel cihazların mekanik özeliklerini olumsuz yönde etkilediğinden klinikte uygulanmak üzere tasarlanan cihazlarda kullanıma elverişli değildir. Bu yüzden MRG altında güvenli bir şekilde uygulanabilecek damar içi medikal cihazlar için MRG altında ısınmayı engelleyecek veya ısınma miktarını izleyerek tehlike anında müdahale edilmesine fırsat tanıyacak yeni teknolojilerin geliştirilmesi gerekmektedir.



Şekil 3. Aktif Görüntüleme Tekniği Örneği (Kocatürk vd., 2009): Aktif görüntüleme için üretilmiş döngüsüz anten görüntüsü. (a) Bakır ve nitinol malzemeden üretilmiş örgü yapı ve PEBAX yalıtım malzemesi görünümü. (b) 4 farklı iletim hattının geçtiği yolların oklar ile işaretlenmiş görünümü. (c) Antenin şematik görüntüsü (1) kateterin uç kısmına konumlandırılmış 3 selonoid bobin. (2) bakır ve nitinol malzemeden üretilmiş iç ana iletimi sağlayan örgü yapı. (3) döngüsüz anteni çevreleyen dış örgü yapı. (4) Mikron boyutlu bağlantı noktaları.

2.3. Yarı Aktif (Hibrit) Görüntüleme Teknikleri

Bu görüntüleme tekniği hem pasif, hem de aktif görüntüleme tekniklerinin bazı özelliklerini bünyesinde barındırmasından dolayı yarı aktif (hibrit) görüntüleme tekniği olarak adlandırılmaktadır. Yarı aktif teknikleri yapısında yüksek manyetik alan altında (B_0) gönderilen RF dalgaları ile indüklenebilen kablosuz RF rezonant devreler içermektedir. MRG çekimi sırasında vücut yüzeyine yerleştirilen koil (Örn: Yüzey koil) tarafından indüklenerek etkileşime sokulan bu RF rezonans devreler bir amplifikatör gibi davranarak bulunduğu konuma ve anatomiye ilişkin verileri, ayrıca bir iletim hattına ihtiyaç duyulmadan yine mevcut koile kablosuz olarak iletebilmektedir (Quick vd, 2002) . Böylece pasif görüntüleme tekniklerinde düşük kontrast değeri nedeniyle cihaz görünürlüğünün kısıtlı olması ve oryantasyona bağımlı kalınması yarı aktif görüntüleme tekniği ile aşılabilmektedir. Aktif görüntüleme tekniklerinin kullanımını kısıtlayan uzun iletim hatlarının üzerinde oluşacak RF indüklenmesi ve buna bağlı ilgili dokuda oluşan aşırı ısınma tehlikesi de, kablosuz veri iletimi sayesinde yarı aktif görüntüleme tekniği ile kabul edilebilir bir değere düşürülebilmektedir. Bu özellikleri bakımından pasif tekniklerin damar içinde takip edilebilirlik sorununu ve aktif tekniklerin aşırı ısınmadan doğan güvenlik sorunlarını yarı aktif teknikler ile gidermek mümkün kılınmaktadır (Baysoy vd., 2016). (Şekil 4)



Şekil 4. Yarı Aktif Görüntüleme Tekniği Örneği (Baysoy vd., 2016): 1,67 mm çapında biyouyumlu kateter üzerine oluşturulmuş çok katmanlı RF işaretleyici tasarımı görüntüsü. (b) Farklı katmanların (x120) büyütülmüş görüntüsü. (c) Kapasitör, bobin, iletim yolları gibi bütün bileşenleri içeren RF işaretleyici görüntüsü. (d) Uç kısmında RF işaretleyiciyi bulunduran yarı aktif kateter prototipinin hayvan deneyleri için hazırlanmış nihai görüntüsü.

Bununla beraber yarı aktif cihazların bünyesinde bulunan RF rezonans devresinde kullanılan kapasitör, bobin, iletken hatlar, vb. gibi iletken malzemelerin mümkün olduğunca manyetik alan altında etkileşime girmeyen ve biyouyumlu malzemeler kullanılarak üretilmesi tercih edilmelidir. İletken malzeme kullanımının kaçınılmaz olduğu üretim tasarımlarında ise iletken malzemelerin miktarının en aza indirgenmesi ve çok iyi yalıtılması gerekmektedir. Bu bakımdan MRG altında RF dalgalar ile indüklenebilen RF işaretleyicileri tek veya birden fazla sarımlı farklı geometrik yapı ve malzeme içeren tasarımlarda üretmek mümkündür. İndüktif RF işaretleyicileri taşıyıcı cihazın (Örn: kateter) en uç noktasına konumlandıran tasarımlar mevcuttur (Kuehne vd, 2003; Quick vd, 2005). Bu tip tasarımlarda MR görüntüleme sırasında sadece cihazın uç noktasıyla birlikte cihazın gövdesindeki

diğer noktalardan da sinyal almak isteniyorsa, indüklenen RF işaretleyicileri birden fazla noktaya konumlandırmak gerekmektedir.

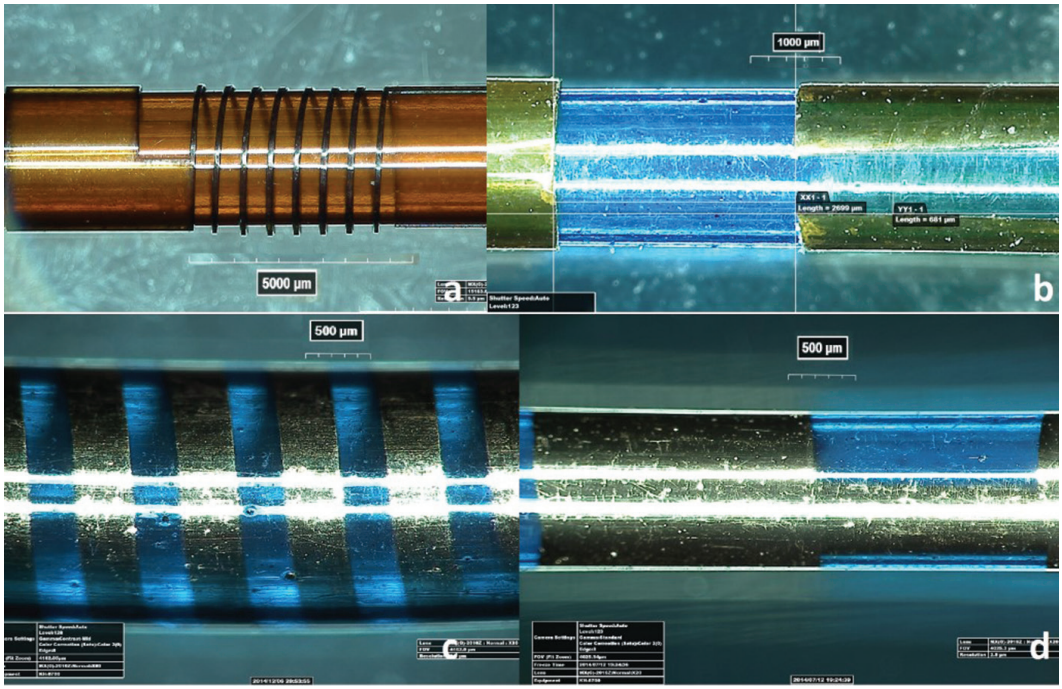
Kardiyovasküler rahatsızlıkların tedavisinde gMRG'de kullanılabilirliğine bakıldığında pasif ve aktif görüntüleme teknikleri ile kıyaslandığında yarı aktif görüntüleme yöntemlerinin birçok avantaja sahip olduğu yapılan analizlerden görülmektedir. Ancak yarı aktif teknikler ile üretilen cihazların kalp veya damar içinde derin anatomik bölgelere iletildiği durumlarda yüzeyde bulunan koil ile mesafenin artması ve bu nedenle indüklenen sinyalde belirgin düşüş yaşanması öngörülen bir durumdur. Bu nedenle yarı aktif tekniklerin klinik çalışmalarda kullanımı öncesinde indüklenen RF işaretleyicilerden alınabilen sinyal şiddetinin yükseltilmesi ve sinyal ayrıştırıcı tekniklerin kullanılarak sinyal gürültü oranını yükseltici mevcut çalışmaların artması gerekmektedir (Wong vd., 2000; Eggers vd., 2003; Celik vd., 2007; Kaiser vd., 2015; Baysoy vd., 2016).

3. Girişimsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (GMRG) İçin Üretilmiş Yarı Aktif Mikro RF İşaretleyici Tasarımları

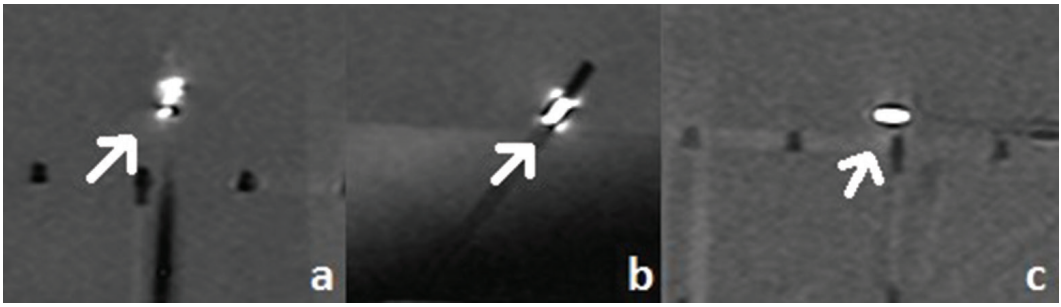
Literatürde mikro elektro-mekanik sistemler (MEMS) adı verilen çeşitli litografi, kalıplama, elektrokaplama vb. gibi yöntemler kullanılarak düz yüzeyler üzerine küçük ölçekli RF rezonans işaretleyici üretim çalışmaları mevcuttur (Goloshevsky vd., 2005; Walton vd., 2003; Peck vd., 1994; Stocker vd., 1997; Massin vd., 2002; Woytasik vd., 2006). Ayrıca esneyebilen malzemeler üzerine düzlemsel antenler tasarlayarak bunları kateter şaftı üzerine sararak yeni anten tasarımları gerçekleştirilmiştir (Webb 2013; Watzlaw vd.; 2013). Ancak düz yüzeyler için üretilen RF rezonans işaretleyicilerin dairesel kateter yüzey tutunumundaki güçlükler, dairesel profilde asimetrik geometri oluşturması, bükülebilir özelliğinin sınırlı olması bu çalışmaların klinikte uygulanabilirliğini zorlaştırmaktadır. Ayrıca tamamen selonoid (dairesel) yapıların yerini tutmayan bu anten tasarımlarının MRG altında iyi görüntülenebilmesi için ana manyetik alan (B_0) ile her zaman dik açılı pozisyonda olması gerekliliği en büyük kısıtlayıcı unsurdur.

Sıralanan nedenlerden dolayı hassas ve kıvrımlı damar içi yapısı içinde hareketi daha kolay olan dairesel yapıda cihaz ve taşıyıcı kateter üretiminin avantajları ortaya çıkmıştır. Bu amaçla literatürde lazer ablasyon yöntemi (Nakagawa vd., 1995), maskeli litografi yöntemi (Jackman vd., 1996; Hane vd., 1998), maskesiz litografi yöntemi (Jacobsen vd., 1991; Jackson vd., 2003; Joshima vd., 2004) kullanılarak mikron boyutta bobin ve dolayısıyla RF işaretleyici üretimleri gerçekleştirilmiştir. Çeşitli şekillerde maskeler kullanılarak uygulanan üretim teknikleri mikron boyutta istenildiği gibi hizalama yapılamasına ve istenilen kesinlikte iletken yüzeylerin oluşturulamamasına neden olmaktadır. Lazer ablasyon yöntemi çok ince ve birden fazla katmanlı yapılarda lazer derinliğinin ayarlanamaması nedeniyle kısıtlayıcı bir üretim tekniğidir (Goto vd., 2006).

Kaiser ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışmada (Kaiser vd., 2015) nano boyutlu özel bir iletken boyayı kateter yüzeyine püskürterek iletken hatlar oluşturulmuş ve sonrasında elektro kaplama tekniği ile istenilen kalınlığa getirmek mümkün olmuştur. Yakın zamanda yapılmış bir diğer çalışmada (Baysoy vd., 2016) ince film maskeler yardımıyla uygulanmış ısıl kaplama ve elektro kaplama yöntemleri kullanılarak üretilmiş olan mikron boyutlu RF işaretleyicilerin (Şekil 5), MRG altında görünürlük ve RF ısınma testleri oldukça olumlu sonuçlar vermiştir (Şekil 6). Bu çalışmalar gelecekte istenilen boyutta ve kalitede mikro RF işaretleyici seri üretimleri yapabilmek için ümit verici örnekler oluşturmaktadır. Bununla beraber bahsedilen yöntemlerin klinik çalışmalara aktarılabilmesi için tekrarlanabilirlik açısından mevcut sistemlerin geliştirilmesi, üretilen RF işaretleyicilerin MRG altında görünürlük performanslarının iyileştirilmesi ve bu çalışmaların hayvan (in vivo) deneyleri ile desteklenmesi gerekmektedir.



Şekil 5. İnce Film Maskeler Kullanılarak Uygulanan Isıl Kaplama Örneği (Baysoy vd., 2016): Lazer ile kesilmiş poliamid malzeme gölge maskeler kullanılarak oluşturulmuş ısıl kaplama görüntüsü. (a) Isıl kaplama işlemi ile bobin oluşturmak için kullanılan Nd:YAG lazer kesim ile oluşturulmuş gölge maske görüntüsü. (b) Isıl kaplama işlemi ile kapasitör oluşturmak için kullanılan Nd:YAG lazer kesim ile oluşturulmuş gölge maske görüntüsü. (c) Isıl kaplama yöntemi uygulanarak oluşturulmuş 10 nm krom ve 100 nm kalınlıkta altın kaplama bobinin (×80) büyütülmüş görüntüsü. (d) Isıl kaplama yöntemi uygulanarak oluşturulmuş 10 nm krom ve 100 nm kalınlıkta altın kaplama kapasitörün (×20) büyütülmüş görüntüsü.



Şekil 6. Yarı Aktif Görüntüleme Görünürlük Testi (Baysoy vd., 2016): 1,67 mm çapa sahip yarı aktif kateterin 1,5 Tesla MRG altında fantom içinde alınmış görüntüsü. Yarı aktif kateterin ana manyetik alana (a) paralel pozisyonda, (b) 45^0 hizalanmış pozisyonda ve (c) dik pozisyondayken alınmış görüntüleri.

4. X Işını Tabanlı Görüntüleme Sistemleri ile MRG Entegre Sistemler (XMR)

Kardiyovasküler gMRG uygulamalarda halen kullanılabilir MR uyumlu ve güvenilir kılavuz tel, implant, taşıyıcı kateter, vb. gibi sistemlerin ticari olarak mevcut olmaması sebebiyle, MRG görüntülemenin kardiyovasküler görüntülemede ve teşhis koymada sunduğu avantajları günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmakta olan X ışını tabanlı sistemler ile entegre etme fikri ortaya çıkmıştır. Özellike MRG'nin hem kalp gibi yumuşak dokularda sağladığı yüksek kontrast, hem de 3 boyutlu yapısal ve fonksiyonel bilgi sağlaması floroskopi gibi X ışını içeren sistemlerle yapılan çalışmaların süresini kısaltmakta ve daha doğru tanı koyma imkanı vermektedir. Bu faydadan yaralanmak için bazı klinik merkezlerinde X ışını tabanlı modaliteler ile MRG sisteminin aynı odada (İstenildiği zaman kapatılıp, açılabilen bir kapı arada bulunmaktadır.) konumlandırılmıştır. Hastaların istenildiği zaman bir modaliteden diğerine (Örn: MRG'den floroskopi cihazına veya tam tersi) özel raylı sistemler ile mümkün olduğunca az hareket ettirilerek taşınabildiği bu birlikteliğe kısaca XMR adı verilmektedir.

XMR sistemlerinde hastaların öncelikle anatomik ve fizyolojik görüntüleri MRG altında alınmakta, kateter veya diğer cihazların (kılavuz tel, implant, biyopsi iğnesi, vb. gibi) takibi gerektiği durumda ise hastaların mümkün olduğunca en az hareket etmesi sağlanarak yan tarafta bulunan X ışını tabanlı sisteme taşınmakta ve operasyon girişimsel cihaz ve aletlerin kullanımı ile devam etmektedir (Hussain vd., 2011). Bu durum operatörün isteğine bağlı olarak hastanın tekrar MRG sistemine taşınıp, getirilmesi suretiyle tekrarlanabilmektedir. Sonuç olarak günümüzde X ışını tabanlı modaliteler ile yapılan girişimsel kardiyovasküler uygulamaların ilk planlaması aşamasında, operasyon sürecinde ve nihai değerlendirmesinde MRG sisteminden faydalanarak tanı, teşhis ve tedavi kolaylığı sağlanmaktadır. MRG ile alınan anatomik ve fizyolojik görüntüler ile X ışını tabanlı modalitelerden alınan anatomik görüntülerin doğru bir şekilde çakıştırılması (üst üste getirilerek, birleştirilmesi), XMR sistemleri ile yapılan operasyonlardaki tanı ve tedavi başarısı açısından son derece kritiktir. Bu nedenle hastanın bir modaliteden diğerine taşınması sırasında hasta yatağı değiştirilmeksizin hareketli raylar kullanılmakta

ve hastanın hareket etmesi mümkün olduğunca önlenmektedir. Ancak yine de hastanın soluk alıp vermesi ve kalp hareketinden doğan etkenlerin en aza indirgenmesi ve mümkün olduğunca az hata ile bu görüntülerin birleştirilebilmesi için özel işaretleyiciler ve yazılımlar kullanılmaktadır (Rhode vd.; 2003; Gutierrez vd., 2007; King vd., 2009).

Kardiyovasküler rahatsızlıkların teşhisi ve tedavisinde kullanılabilir gMRG cihaz ve aletlerinin üretimi aşamasında yapılan birçok görünürlük, güvenlik, sinyal gürültü oranı, performans, vb. gibi test ve değerlendirmelerde XMR sistemleri kullanılarak yapılan hayvan deneylerinin (in vivo) bu cihazların geliştirilmesinde büyük katkı ve kolaylık sağladığı görülmüştür (Razavi vd., 2003; Saikus & Lederman, 2009; Hussain vd., 2011; Mavrogeni & Kolovou, 2016).

5. Girişimsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (gMRG) Sekansları

Kardiyovasküler MRG hastalıklarının tanı ve teşhisinde amaca bağlı olarak birçok farklı sekans kullanılabildiği gibi girişimsel kardiyovasküler MRG uygulamalarında da bu çeşitlilik söz konusudur. Fakat kardiyovasküler MRG'de olduğu gibi görüntülenmek istenilen anatomik bölge, elde edilecek fonksiyonel bilgi, 2 veya 3 boyutlu görüntü oluşturma tercihlerine ek olarak, girişimsel MRG'de kullanılan alet ve cihazların yapısı (pasif, aktif veya yarı aktif), doku veya damar içerisinde görünürlüğü, takibi, güvenliği, vb. gibi etkenleri de hesaba katarak farklı sekanslar uygulamak gerekebilmektedir. MRG'de kullanılan sekanslar genellikle bir bütün olarak ve birbirini takip eden bir sırayla uygulanırlar. Ancak gMRG uygulamalarında sekanslar üzerinde anlık değişiklikler yapmak, sekansların başlangıç, gecikme ve bitiş sürelerini değiştirmek gibi farklı konfigürasyonlara gereksinim doğabilmektedir. (Block & Benjamin, 2012).

Farklı MRG üretici firmalar tarafından gMRG uyumlu cihaz ve aletlerin daha kolay kullanılabilmesi için gMRG operasyonlarına özgü sekans ve yazılım üretimi üzerinde çalışıldığı bilinmektedir. Bu bakımdan yakın gelecekte gMRG için hazır sekans ve uygun konfigürasyonların operatörler tarafından daha kolay erişilebilir olacağı açıktır.

6. Sonuçlar

Kardiyovasküler rahatsızlıklara gerek teşhis konması aşamasında, gerekse de tedavi edilme sürecinde girişimsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (gMRG) yöntemlerinin sağladığı sayısız avantajlardan yukarıdaki bölümlerde detaylı olarak bahsedilmiştir. Günümüzde girişimsel MRG operasyonlarının klinikte yaygın bir şekilde kullanılmasını kısıtlayan en önemli etken, girişimsel ameliyatlarda kullanılabilecek MRG altında görünebilir, MRG uyumlu alet, cihaz ve malzemelerin yeterli özellikte üretilememiş olmasıdır. Ancak son yıllarda malzeme ve elektronik bilimlerinde ortaya çıkan yenilikçi çözümler, tıbbi cihaz üretim araç ve tekniklerinin de hızla gelişmesine yol açmaktadır. Yeni üretim yöntemleri sayesinde girişimsel

MRG ameliyatları için ihtiyaç duyulan yeni tıbbi cihaz üretim çalışmaları da dünyada farklı ülkelerde bulunan çeşitli çalışma ve araştırma grupları tarafından hız kazanmıştır. Yapılmış olan birçok çalışmada farklı tasarım ve çözümler ile alınan gerek fantom (in vitro) deney sonuçlarının, gerekse de hayvan (in vivo) deney sonuçlarının oldukça umut verici olduğu görülmektedir. MRG altında kolaylıkla takip edilebilir, aşırı ısınma sorunları olmayan, biyouyumlu ve MRG uyumlu tıbbi cihaz, alet ve malzemeler yardımıyla, MRG altında girişimsel operasyonların gelecekte yaygın şekilde yapılacağını bu ön çalışmalar bize müjdelemektedir. Bu bakımdan farklı amaçlar için üretilmiş kateterlerin, kılavuz tellerinin, stentlerin, ablasyon kateterlerinin, biyopsi iğnelerinin, kapatıcıların ve buna benzer kardiyovasküler rahatsızlıkların tanı ve tedavisinde kullanılabilecek daha birçok alet ve cihazın yakın gelecekte gMRG operasyonlarında kullanılabilir olacağı aşikârdır.

7. Kaynaklar

Andreassi, MG.; Ait-Ali, L.; Botto, N.; Manfredi, S.; Mottola, G. & Picano, E. (2006). Cardiac catheterization and long-term chromosomal damage in children with congenital heart disease. European Heart Journal, Vol. 27, No. 22, (2006), pp. 2703-2708

Bakker CJ.; Hoogeveen RM.; Weber J.; van Vaals JJ.; Viergever MA. & Mali WP. (1996) Visualization of dedicated catheters using fast scanning techniques with potential for MR-guided vascular interventions. Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 36, No. 6, (1996), pp. 816–820

Barkhausen, J.; Kahn T.; Krombach GA.; Kuhl CK.; Lotz J.; Maintz D.; Ricke J.; Schönberg SO.; Vogl TJ. & Wacker FK.. (2017). White Paper: Interventional MRI: Current Status and Potential for Development Considering Economic Perspectives, Part 1: General Application. Fortschr Röntgenstr, Vol. 189, No. 1, (2017), pp. 611–623

Block WF. & Benjamin PG. (2012). Pulse Sequences for Interventional MRI. Interventional Magnetic Resonance Imaging, Kahn vT. & Busse H., pp. 17-34, ISBN 978-3-642-20706-8

Bottomley PA.; Edelstein WA.; Kumar A, Allen JM. & Karmakar P. (2010) Designing passive MRI-safe implantable conducting leads with electrodes. Medical Physics, Vol. 37 No. 7, (2010), pp. 3828-3843

Celik H.; Uluturk A.; Tali T. & Atalar E. (2007) A catheter tracking method using reverse polarization for MR-guided interventions. Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 58, No. 6, (2007), pp. 1224–1231

Eggebrecht H.; Kuhl H.; Kaiser GM.; Aker S.; Zenge MO.; Stock F.; Breuckmann F.; Grabellus F.; Ladd ME.; Mehta RH.; Erbel R. & Quick HH. (2006) Feasibility of real-time magnetic resonance–guided stent–graft placement in a swine model of descending aortic dissection. European Heart Journal, Vol. 27, No. 5, (2006), pp.613–620

Eggers H.; Weiss S.; Boernert P. & Boesiger P. (2003) Image-based tracking of optically detunable parallel resonant circuits. Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 49, No. 6, (2003), pp. 1163–1174

Goldstein, JA.; Balter, S.; Cowley, M.; Hodgson, J. & Klein, LW. (2004). Occupational hazards of interventional cardiologists: prevalence of orthopedic health problems in contemporary practice. Catheter Cardiovasc Interventions, Vol. 63, No. 4, (2004), pp. 40–411

Goloshevsky AG.; Walton JH.; Shutov MV.; De Ropp JS.; Collins SD. & McCarthy M (2005) Development of low field nuclear magnetic resonance microcoils. Review of Scientific Instruments, Vol. 76, No. 2, (2005), 024101

Goto S.; Matsunaga T.; Chen JJ.; Makishi W.; Esashi M. & Haga Y. (2006) Fabrication techniques for multilayer metalization and patterning, and surface mounting of components on cylindrical substrates for tube-shaped micro-tools. International Conference on Biomedical Engineering,

pp. 217–220, ISBN 1-4244-0337-5, Okinawa, Japan, 9-12 May, 2006

Griffin, GH.; Anderson KJ.; Celik H. & Wright GA. (2015) Safely assessing radiofrequency heating potential of conductive devices using image-based current measurements. Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 73, No. 1, (2015), pp. 427-441

Gutierrez LF.; Silva Rd.; Ozturk C.; Sonmez M.; Stine AM.; Raval AN.; Raman VK.; Sachdev V.; Aviles RJ.; Waclawiw MA.; McVeigh ER. & Lederman RJ. (2007) Technology preview: X-ray fused with magnetic resonance during invasive cardiovascular procedures. Catheter Cardiovasc Interventions, Vol. 70, No. 6, (2007), pp. 773–782

Hane K.; Sasaki M.; Hagihara T. & Nogawa S. (1998) Rolling patterns transfer technique for lithography on cylindrical surface. IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines Vol. 98, No.10, (1998), pp. 47–51

Hussain TM.; Rhode K.; & Greil GF. (2015). Chapter 30 Interventional Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging, Cardiovascular MR Manual, Plein S.; Greenwood J.; Ridgway JP., pp. 463-487, ISBN 978-1-84996-361-9

Jackman RJ.; Wilbur JL. & Whitesides GM. (1995) Fabrication of submicrometer features on curved substrates by microcontact printing. Science, Vol. 269, No. 4, (1995), pp. 664–666

Jackson DD.; Aracne-Ruddle C.; Malba V.; Weir ST.; Catledge SA. & Vohra YK. (2003) Magnetic susceptibility measurements at high pressure using designer diamond anvils. Review of Scientific Instruments, Vol. 74, No.4, (2003), pp. 2467–2471

Jacobsen SC.; Wells DL.; Davis CC. & Wood E. (2002) Fabrication of micro-structures using non-planar lithography (NPL). Micro Electro Mechanical Systems Proceedings. An Investigation of Micro Structures, Sensors, Actuators, pp. 44–50, ISBN 0-87942-641-1, Nara, Japan, 30-2 January, 1991

Joshima Y.; Kokubo T. & Horiuchi T (2004) Application of laser scan lithography to fabrication of microcylindrical parts. Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 43, Part. 1, No. 6B, (2004), pp. 4031–4035

Kaiser M.; Detert M.; Rube MA.; El-Tahir A.; Elle OJ.; Melzer A.; Schmidt B. & Rose GH. (2015) Resonant marker design and fabrication techniques for device visualization during interventional magnetic resonance imaging. Biomedical Engineering and Biomedical Technology. Vol. 60, No. 2, (2015), pp. 89–103

King AP.; Boubertakh R.; Rhode KS.; Ma YL.; Chinchapatnam P.; Gao G.; Tangcharoen T.; Ginks M.; Cooklin M.; Gill JS.; Hawkes DJ.; Razavi RS. & Schaeffter TA. (2009) Subject-specific technique for respiratory motion correction in image-guided cardiac catheterisation procedures. Medical Image Analysis, Vol. 13, No. 3, (2009) pp. 419–431

Kleinerman, RA. (2006). Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. Pediatric Radiology, Vol. 36, No. 2, (2006), pp. 121-125

Kocaturk O.; Saikus CE.; Guttman MA.; Faranesh AZ.; Ratnayaka K.; Ozturk C.; McVeigh ER. & Lederman RJ. (2009) Whole shaft visibility and mechanical performance for active MR catheters using copper-nitinol braided polymer tubes Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, Vol. 11, No. 29, (2009), pp. 1-10

Kozerke S.; Hegde S.; Schaeffter T.; Lamerichs R.; Razavi R. & Hill DL. (2004) Catheter tracking and visualization using 19F nuclear magnetic resonance. Magnetic Resonance in Medicine (2004) Vol. 52, No.3, pp. 693–697

Kuehne T.; Fahrig R. & Butts K. (2003) Pair of resonant fiducial markers for localization of endovascular catheters at all catheter orientations. Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 17, No. 5, (2003), pp. 620–624.

Ladd ME. & Quick HH. (2000) Reduction of resonant RF heating in intravascular catheters using coaxial chokes. Magnetic Resonance in Medicine Vol. 43, No. 4, (2000), pp. 615–619

Lederman, RJ. (2005). Cardiovascular interventional magnetic resonance imaging. NIH Public Access: Circulation, Vol. 112, No. 19, (2005), pp. 3009-3017

Magnusson P.; Johansson E.; Månsson S.; Petersson JS.; Chai CM.; Hansson G.; Axelsson O. & Golman K. (2007) Passive catheter tracking during interventional MRI using hyperpolarized 13C. Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 57, No. 6, (2007), pp. 1140-1147

Massin C.; Boero C.; Vincent F.; Abenhaim J.; Besse PA. & Popovic RS. (2002) High-Q factor RF planar microcoils for micro-scale NMR spectroscopy. Sensors and Actuators A: Physical, Vol. 97, (2002), pp. 280–288, ISSN 09244247

Mavrogeni S. & Kolovou G. (2016). Role of cardiovascular magnetic resonance in interventional cardiology. Continuing Cardiology Education, Vol. 2, No. 1, (2016), pp. 25-31

Miglioretti DL.; Johnson E.; Williams A.; Greenlee RT.; Weinmann S.; Solberg LI.; Feigelson HS.; Roblin D.; Flynn MJ.; Vanneman N. & Smith-Bindman R. (2013). Pediatric computed tomography and associated radiation exposure and estimated cancer risk. JAMA Pediatrics. Vol.167, No. 8, (2013), pp. 700-707

Muthurangu V.; Taylor A.; Andriantsimiavona R.; Hegde S.; Miquel ME.; Tulloh R.; Baker E.; Hill DLG. & Razavi RS. (2004). Novel method of quantifying pulmonary vascular resistance by use of simultaneous invasive pressure monitoring and phase-contrast magnetic resonance flow. Circulation. American Heart Association, Vol. 110, (2004), pp. 826–834, ISSN 1524-4539

Nakagawa S.; Ozasa H. & Misawa H (1995) Development of microwiring on the outer wall of a catheter. The 1st international micro machine symposium, pp. 123–126, ISBN 0-7803-2676-8, Nagoya, Japan, 06 August 2002

Omary RA.; Ünal O.; Koscielski DS.; Frayne R.; Korosec FR.; Mistretta CA.; Strother CM. & Grist TM. (2000) Real-time MR ımaging-guided passive catheter tracking with use of gadolinium-filled catheters. Journal of Vascular and Interventional Radiology, Vo. 11, No.8, (2000), pp. 1079–1085

Peck TL.; Magin RL.; Kruse J. & Feng M. (1994) NMR microspectroscopy using 100-lM planar RF-coils fabricated on gallium– arsenide substrates. IEEE Trans Biomed. Eng., Vol. 41 No.7, (1994), pp. 706–709

Quick HH.; Kuehl H.; Kaiser G.; Bosk S.; Debatin JF. & Ladd ME. (2002) Inductively Coupled Stent Antennas in MRI. Magnetic Resonance in Medicine Vol. 48, No. 5, (2002), pp. 781–790

Quick HH.; Zenge MO.; Kuehl H.; Kaiser G.; Aker S.; Massing S.; Bosk S. & Ladd ME. (2005) Interventional magnetic resonance angiography with no strings attached: wireless active catheter visualization. Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 53, No. 2, (2005), pp. 446–455

Raman VK.; Karmarkar PV.; Guttman MA.; Dick AJ.; Peters DC.; Ozturk C.; Pessanha BS.; Thompson RB.; Raval AN.; DeSilva R.; Aviles RJ.; Atalar E.; McVeigh ER. & Lederman RJ. (2005) Real Time magnetic resonance–guided endovascular repair of experimental abdominal aortic aneurysm in swine. Journal of the American College of Cardiology, Vol. 45, No. 12, (2005), pp. 2069–2077

Raman VK.; Karmarkar PV.; Guttman MA.; Ozturk C.; Sampath S.; DeSilva R.; Aviles RJ.; Xu M.; Wright VJ.; Schenke WH.; Kocaturk O.; Dick AJ.; Raman VK.; Atalar E.; McVeigh ER. & Lederman RJ (2006) Real-time magnetic resonance imaging-guided endovascular recanalization of chronic total arterial occlusion in a swine model. American Heart Association, Circulation, Vol. 113, No. 8, (2006), pp. 1101–1107

Raval AN.; Telep JD.; Guttman MA.; Ozturk C.; Jones M.; Thompson RB.; Wright VJ.; Schenke WH.; DeSilva R.; Aviles RJ.; Raman VK.; Slack MC. & Lederman RJ. (2005) Real-time magnetic resonance imaging-guided stenting of aortic coarctation with commercially available catheter devices in Swine. American Heart Association, Circulation, Vol. 112, No. 5, (2005), pp. 699–706

Razavi R.; Hill DL.; Keevil SF.; Miquel ME.; Muthurangu V.; Hegde S.; Rhode K.; Barnett M.; van Vaals J.;

Hawkes DJ. & Baker E. (2003) Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. Lancet, Vol. 362, No. 9299, (2003), pp. 1877–1882

Rhode KS.; Sermesant M.; Brogan D.; Hegde S.; Hipwell J.; Lambiase P.; Rosenthal E.; Bucknall C.; Qureshi SA.; Gill JS.; Razavi R. & Hill DL. (2005) A system for real-time XMR-guided cardiovascular intervention. IEEE Trans Med Imaging, Vol. 24, No. 11, (2005), pp. 1428–1440

Rubin DL.; Ratner AV. & Young SW. (1990) Magnetic susceptibility effects and their application ın the development of new ferromagnetic catheters for magnetic resonance ımaging. Investigative Radiology, Vol.25, No. 12, (1990), pp. 1325–1332

Saikus E. & Lederman RJ. (2009) Interventional cardiovascular magnetic resonance imaging: a new opportunity for image-guided interventions, JACC Cardiovasc Imaging, Vol. 2, No. 11, (2009), pp. 1321-1331. ISSN 1936-878

Settecase F.; Hetts SW.; Martin AJ.; Roberts TP.; Bernhardt AF.; Evans L.; Malba V.; Saeed M.; Arenson RL.; Kucharzyk W. & Wilson MW. (2011) RF heating of MRI-assisted catheter steering coils for interventional MRI. Academic Radiology, Vol. 18, No.3, (2011), pp. 277-285

Stocker JE.; Peck TL.; Webb AG.; Feng M. & Magin RL. (1997) Nanoliter volume, high resolution, NMR microspectroscopy using a 60-lm planar microcoil. IEEE Trans Biomed Eng Vol. 44, No. 11, (1997), pp. 1122–1127

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation – UNSCEAR. (2000) The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Health Phys Vol. 1, (2000), pp. 79-314

Vano E.; Gonzalez L.; Fernandez JM. & Haskal ZJ. (2008). Eye lens exposure to radiation in interventional suites: caution is warranted. Radiology, RSNA, Chicago, Illinois, USA, Vol. 248, No. 3, pp. 945–53, November 30 - December 05, 2008

Walton JH.; Ropp J.; Shutov MV.; Goloshevsky AG.; McCarthy MJ.; Smith RL. & Collins SD (2003) A micromachined doubletuned NMR microprobe. Analytical Chemistry, Vol. 75, No. 19, (2005), pp. 5030–5036

Watzlaw J.; Glöggler S.; Blümich B.; Mokwa W. & Schnakenberg U. (2013) Stacked planar micro coils for single-sided NMR applications. Journal of Magnetic Resonance, Vol. 230, (2013), pp. 176-185

Webb AG. (2013) Radiofrequency microcoils for magnetic resonance imaging and spectroscopy. Journal of Magnetic Resonance, Vol. 229, (2013), pp. 55-66

Weiss S.; Vernickel P.; Schaeffter T.; Schulz V. & Gleich B. (2005) Transmission line for improved RF safety of interventional deviçes. Magneitc Resonance in Medicine Vol. 54, No. 1, (2005), pp. 182–189

Wong EY.; Zhang Q.; Duerk JL.; Lewin JS. & Wendt M. (2000) An optical system for wireless detuning of parallel resonant circuits. Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 12, No. 4, (2000), pp. 632– 638

Woytasik M.; Grandchamp JP.; Dufour-Gergam E.; Gilles JP.; Megherbi S.; Martincic E.; Mathias H. & Crozat P. (2006) Two- and three-dimensional microcoil fabrication process for three-axis magnetic sensors on flexible substrates. Sensors and Actuators A: Physical, Vol. 132 No. 1, (2006), pp. 2–7, ISSN 0924-4247

Uyku / Horlama Rahatsızlıkları İçin Evde Kullanıma Yönelik Geliştirilen Sistemler

Haydar ANKIŞHAN

Başkent Üniversitesi - Ankara

1. Giriş

Sağlıklı ve/veya hasta kişilerin uyku fizyolojisindeki bozukluklarının teşhisi polisomnografi sistemleri (PSG) aracılığıyla uyku laboratuvarlarında yapılmaktadır. PSG' lerin vermiş oldukları algılama ve teşhis sonuçları literatürde altın standart olarak kabul edilir (Kelly vd., 2012). Narkolepsi, uykudaki davranış bozuklukları, uykuda periyodik bacak hareketleri, obstruktif uyku apnesi (OSA) vb. rahatsızlıklar yine polisomnograflar aracılığıyla teşhis ve takip edilmektedir. Öte yandan, PSG' lerin avantajlı sonuçları yanı sıra fiyatları, özellikleri itibariyle laboratuvar ortamında kullanılmaları ve hastaların uyku laboratuvarlarında minimum bir gece geçirmeleri zorunluluğu gibi dezavantajları göz önünde bulundurulduğunda evde kullanıma uygun aktigrafilerin yaygınlaşması kaçınılmaz olmaktadır.

Uyku ve horlama problemlerinin takibi, veri depolama işlemleri ve uzun dönem araştırmalar için uyku analiz ve apne cihazları son zamanlarda popülerliğini artırmaktadır (Collop vd. 2007, 2011). Literatür incelendiğinde evde kullanılmak üzere geliştirilen cihaz ve sistemler genel olarak OSA ve benzeri rahatsızlıkların teşhis ve takibini gerçekleştirmek amacıyla sunulmuş olsa da uyku ve uykusuzluk problemine sahip kişilerin de bunlardan yararlandığı görülmektedir. Her ne kadar Amerikan Uyku ve Tıbbı Akademisi (ASSM) ve Psikiyatrik Teşhis ve El Kitabı (PTEK)'nın uykusuzlukla ilgili tam olarak net ve objektif kriterler koymasa da yapılan incelemelerde ve makalelerde (Kelly vd. 2012) bilek aktigrafilerinin hem bu amaçlarla hem de farklı konularda kullanılmasının önüne engel olmamıştır. Sirkadyen ritim bozuklukları, ilgili etken potansiyelleri, uyku döngüleri ve uyku

evreleri gibi durumlar bu tip aktigrafiler tarafından ölçülebilmekte ve takipleri yapılabilmektedir (Littner vd. 2002).

Aktigrafiler geniş bir alanda kullanılmasına rağmen laboratuvar ortamında sınırlı hareket ve kabiliyetlerinden ötürü bu ortamlardaki geniş kliniksel uygulamalarda yaygınlaşamamışlardır. Öte yandan dış dünya için genişleyen kullanım alanlarına sahip olsalar da klinik ve laboratuvar ortamları aktigrafilerin yeteneklerini sınırlandırmaktadır (Kelly vd. 2012, Ancoli-Israel vd. 2003). Klinik ve laboratuvar koşulları kullanımlarını olumsuz yönde etkilese de aktigrafiler evde kullanım için, özellikle uyku ve horlama problemlerinin takibi ve analizi açısından önem arz etmektedir.

Uyku bilindiği üzere günden güne değişiklik gösteren dinamik yapılara sahiptir (Ko vd., 2015). Aktigrafiler uyku fizyolojisinin bu değişkenliğinden ötürü uzun dönem kayıt yapılması açısından vazgeçilmezliğini korumaktadır. Uzun dönem fizyolojik veri kayıtları ayrıca uyku değişkenliğindeki bazı içsel modellerin keşfedilmesi ve uykunun egzersiz, şekerleme, besin, alkol ve stres gibi çeşitli etkenlerle ilişkisel zamanlama açısından takip edilmesini kolaylaştırmaktadır. Uzun süreler kayıt kabiliyeti, PSG ve benzeri tipik yaklaşımlardan farklılıklar göstererek evde kullanıma uygun hale getirilmiş sistemler olarak diğer dezavantajlarının yanı sıra avantajlarıyla her geçen gün teknolojik pazar yönünden de etki alanını genişletmektedir.

Uyku teknolojilerini içinde barındıran sağlıklı yaşam pazarları uykuyu kendiliğinden izleyen veya kendi kendisini izleme imkanı sunan cihazlar ve yazılımlarla her geçen gün popülaritesini artırmaktadır. Bu pazarlardaki cihazlar özellikle uyku takibi ve izlenmesi, uyanıklık ve uykusuzluğun izlenmesi, kendinden güdümlü uyku değerlendirmesi, eğlence, sosyal bağlantılar, bilgi paylaşımı ve uyku eğitimi gibi başlıklar üzerine yoğunlaşmışlardır (Kelly vd. 2012, Stipping vd. 2015, Dittmar vd. 2004).

Bu çalışmada sağlıklı yaşam pazarından, doğrudan ve dolaylı olarak alınabilecek, pazar için ön çalışmaları yapılmış veya pazara sunulabilecek nitelikteki cihazların uyku değerlendirmesi için evde kullanıma uygun cihazlardan bahsedilmektedir. Uyku kalitesinin ölçülmesi, horlama rahatsızlıkları, uykusuzluk gibi rahatsızlıkların izlenmesine yönelik olarak literatürde yer almış aktigrafiler, mobil uygulamalar ve benzer nitelikteki sistemler bu çalışma kapsamında anlatılacaktır. Ayrıca çalışma kapsamında yalnızca teşhis ve algılamaya yönelik cihazlar (Collop vd. 2011) incelenmemiş olup aynı zamanda standart aktigrafi niteliğindeki cihazlarda (Wan de Water vd. 2011) incelenmiştir. Çalışma için PubMed ve ilgili sanal kütüphaneler ve Elektrik-Elektronik Mühendisleri Enstitüsü gibi bağlantılarda da aramalar yapılmıştır. Uyku ile alakalı olmayan çalışmalar elenmiş ve çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bunların yanı sıra 'MIT Technology Review', 'Gizmodo', 'Engadget', 'Forbes' ve benzeri tüketici teknolojilerine odaklanılarak, 'Apple App Store', 'Google Play', 'Windows Store' mağazaları da dâhil olmak üzere ilgili alanlar taranmıştır. Sağlıklı yaşam pazarında bulunan benzer nitelikteki cihaz, yazılım ve sistemler belirli başlıklar halinde anlatılmaya çalışılmıştır.

Çalışmanın ilerleyen bölümleri şu şekildedir: ikinci bölümde mobil cihazlar için geliştirilen sistem ve platformlar, üçüncü bölümde giyilebilir teknolojileri kullanan platformlar, dördüncü bölümde yatak temelli uyku monitörleri, beşinci bölümde beyin aktiviteleri ve otonomik sinyallerinin takibi amaçlı kullanılan monitörler, altıncı bölümde uyku izleme potansiyeline bağlı diğer sistem ve cihazlar, yedinci bölümde uykunun izlenmesi için dikkat edilmesi gereken hususlar, sekizinci bölüm ise varılan sonuçları anlatmaktadır.

2. Mobil Cihaz Platformları

Mobil cihaz platformlarında geliştirilen uygulamalar popülerliğini her geçen gün artırmaktadır. Bu uygulamalar her hangi harici algılayıcı ve/veya elektronik devre elemanı vb. gibi araçlara ihtiyaç duymazlar. Bu uygulamaların ortak özellikleri akıllı alarm, uyku izleme, uyku ve rüya günlüğü tutmak olarak sıralanabilir. Avantajları arasında kolay kullanım, kolay ulaşılabilirlik, esneklik, cihaz yetenekleri sıralanabilir. Dezavantajları ise ortam gürültüsü ve ışık kirliliğine bağlı olarak uyku bozukluğu analizlerinde hata oranlarının yüksek olmasıdır. Aşağıda var olan bazı uygulamalar anlatılmıştır.

2.1 SleepBot

Android ve IOS işletim sistemlerine sahip mobil uygulamalarda tercih edilen ve hala aktif olarak kullanılan bir uygulamadır (SleepBot 2017). Ulusal sağlık Enstitüsü 2011 'Go Viral to Improve Health' yarışmasının birinciliğini kazanan uygulamanın özellikleri arasında; uykuda hareketi ölçmek, uykuda konuşma ve horlama gibi sesleri kaydetmek, yatmadan önce mobil cihazları 'sessiz ve/veya uçak moduna al' gibi sıralanabilir. Entegre edilmiş uyku grafikleri bulunmaktadır, ayrıca uyku düzenini takip eder ve uyku borcu gibi bir takım parametreleri hesaplar, kullanıcıya bildirir.

2.2 Sleep cycle alarm clock/Uyku Döngüsü Alarm Saati

Android ve IOS işletim sistemleri için tasarlanmış uygulama kullanıcıların uykularını izlemede ve takip etmelerinde yardımcı olmaktadır (Sleep Cycle 2017). Uyku esnasında ilgili vücut yüzeyine yerleştirildiğinde mobil cihazın ivme ölçerini kullanır uyku ve uyanıklık parametrelerini kayıt eder. Akıllı alarm özelliği sayesinde kullanıcılarına daha hoş bir uyanma deneyimi yaşatır.

2.3 Sleep as Android/ Android için Uyku

2013 yılında TIME dergisi tarafından en iyi 50 Android uygulama arasında seçilmiş örnek bir uygulamadır (Sleep as Android 2017). Uyku başlangıcını kolaylaştırmak için doğa sesleri, ivme ölçer aracılığıyla uyku döngüsü izleme, horlama algılama ve anti-horlama, sabahları yanlışlıkla uykuya dalmaktan alı koyma, uyku süresi, uyku borcu, ve hafif, derin uykuyu gösterir. Uyku grafikleri ve raporlama başlıca özellikleri arasındadır.

2.4 Entrain

Jet lag'a bağlı ışık ayarlaması yapan Android ve IOS işletim sistemlerinde kullanılan bir uygulamadır (Entrain 2017). Kullanıcı tarihi yaklaşan bir yolculuk için saat dilimi değişikliğini, varış saatini ve varış tarihini belirtir. Uygulama, kullanıcının sirkadyen ritmini önleyici olarak değiştirmek için zamanlanmış ışığın (yoğunluk dâhil) kişiselleştirilmiş bir ön test çizelgesini oluşturur.

2.5 Go! to Sleep

Cleveland Klinik Uyku Bozuklukları Merkezi tarafından geliştirilen bu uygulamadır (Go! To Sleep 2017), uyku puanı oluşturmak için bir yaşam tarzı ve uyku alışkanlığı anketi oluşturur ve zamanla bir puanı oluşturmaya çalışır. Ayrıca, kişinin skorunu iyileştirmek için günlük uyku önerileri de sunar.

2.6 Uyandır / WakeMate

Toplam uyku zamanı, uyku gecikmesi, uyanma sayısı ve harekete dayalı 'uyku kalitesi' skoru gibi temel uyku ölçümlerini raporlayan IOS, Android ve Windows işletim sistemlerinde çalışan uygulama destekli bir bileklik aygıtıdır (WakeMate 2017). Bahsedilen uygulamalarda olduğu gibi akıllı alarm, uyku süreleri gösterimi gibi özellikleri vardır. Standart bir aktigrafi kadar doğruluk oranına ulaşıldığı ve bu doğruluk oranının %95-98 arasında olduğu söylenmektedir. Fakat herhangi bir bilimsel çalışmada bu doğruluk oranları ispatlanmamıştır.

2.7 Uyku Takipçisi / Snore Tracker

Toplam uyku süresini, horlama şiddeti gibi bir parametre indeksini, apne-hipopne indeksi (AHI)'ni hesaplayan bir cihazdır. Bileğe takılır, üzerinde vücut hareketleri, horlama sesi, nefes alışverişi, nabız ve SPO2 verilerini, sıcaklığı ölçen algılayıcılar vardır. Uzun süreler kayıt yapabilme ve daha sonra bu kayıtları ister kablolu ister kablosuz olarak gönderebilme özelliğine sahiptir. Kayıt esnasında Bluetooth modül üzerinden gerçek zamanlı olarak da verileri gönderebilme ve görselleştirme yeteneklerinden bazılarıdır. Doğrulama çalışmaları yapılan bilimsel çalışmalarda görülebilmektedir (Ankışhan 2017). Fakat hala devam eden çalışmaları mevcuttur.

3. Giyilebilir Platformlar

Giyilebilir cihazlar, vücuda doğrudan yerleştirilen bir ek veya algılayıcı içerirler. Farklı modellerinde giysilere yapıştırılma veya giysilerin içlerine gömülen modelleri de mevcuttur. Genel olarak kişilerin vücut hareketlerini, nabız, SPO2, sıcaklık, ses ve benzeri fizyolojik verilerini takip eden giyilebilir nitelikteki sistemler olarak literatürde tanınırlar.

3.1 FitBit

Bilek üzerine, giysilere veya bir cebe konularak, tutturularak taşınabilen küçük bir cihazdır (FitBit 2017). Saat ve pedometre olarak kullanılmasının yanı sıra, ivmeölçer sayesinde vücut hareketlerini takip eder, kablosuz biyometrik algılayıcılarla uyku takibi yapılabilir. Hareket analizi, uyku ve uyanıklık, toplam uyku süresi, uyku gecikmesi ve uyku süresi varsayımında hareket bölümlerine dayalı bir "uyaran indeks" gibi standart uyku ile ilgili metrikler hesap eder. Öte yandan Fitbit'in uyku-uyanma ölçümlerinin PSG'ye göre veya standart aktitraflara göre izleme doğruluğuna bağlı olarak yayınlanmış bir bilimsel çalışması mevcut değildir.

3.2 Yukarı / Up (Jawbone)

Bilezik niteliğinde küçük bir aygıt olup IOS işletim sistemine sahip mobil cihazlarla iletişime geçebilmektedir. Pedometre olarak kullanılmasının yanı sıra 'Derin' ve ' Hafif' uyku arasında bir farklılık olduğunu bildirir. Cihazın geçerliliğini PSG veya standart aktigrafilerle kıyaslayan bilimsel çalışması bulunmamaktadır.

3.3 Şık saatler

Android, IOS ve Windows işletim sistemlerinde çalışan bir dizi aygıtı kapsamaktadır. Vücut hareketleri takibi, kalp atış hızının görselleştirilmesi, uykuyu izleme yetenekleri arasındadır. Öte yandan kısa pil ömrü göz önüne alındığında uyku izleme takibinin zor olduğu anlaşılmaktadır. Bunun için Microsoft Band uyku izleme yazılımı Windows uygulamaları için önerilmektedir. IOS ve Android işletim sistemleri için ise iPhone ve Android giyilebilir saatleri alternatif olarak sunulmaktadır.

3.4 Temel Tepe / Basis peak

Önerilen smart saat sayesinde kişiler kalp atış hızı, ter, cilt sıcaklığı ve ivmeölçer sayesinde 'hafif', 'derin' uyku ve 'hızlı Göz Hareketleri (REM)' hakkında bilgi sahibi olabilmektedirler (Basis Peak 2017). Basis Peak bunların yanı sıra cihaz doğrulaması için PSG ile kıyaslanmış sonuçlarını kendi internet sitesinde paylaşmıştır.

3.5 Mimo Bebek İzleyici / Mimo Baby Monitor

Bir ivmeölçer ve sıcaklık algılayıcı sayesinde 0-12 yaş aralığındaki çocuklarda vücut hareketlerini ve konumu izlemek için geliştirilmiş gövde tipi bir cihazdır (Mimo 2017). Bluetooth veri gönderme protokolleri sayesinde verileri bulut tabanlı bir merkeze gönderebilmektedir.

3.6 Uyku Çobanı Uyku Şapkası / Sleep Shepherd Sleep Hat

Bone şeklinde başa takılan sistem, uyku ve uyanıklığın izlenmesinde kullanılır (Sleep Shepherd 2017). Uyku başlangıcını kolaylaştırmak için, başa giyilerek kullanılan bir cihazdır.

3.7 Şaka / Lark

Kol saati niteliğinde bir izleme monitörüdür. Aktigrafik ölçümleri, toplam uyku süresini, uyku gecikmesi ve harekete duyarlı 'Uyku kalite indeksi' ni hesaplar. Elde edilen sonuçların yüksekliğinden bahsedilse de her hangi bir PSG sistemiyle kıyaslamış bilimsel çalışması bulunmamaktadır. IOS ve Android işletim sistemi tabanlı mobil cihazlarda kullanılmaktadır.

3.8 Uyku Takipçisi / SleepTracker

SleepTracker aktigrafi temelli, hareketi, uyku ve uyanıklık durumunu izleyen, akıllı alarm ve titreşim özelliği olan bir kol saatidir (SleepTracker 2017). Saatte sesli alarm ve titreşim alarmı seçenekleri bulunur. Uyku uyanıklık göstergelerinin yanı sıra yayınlanmış bir bilimsel çalışması bulunmamasına rağmen ticari internet sitesinde 18 yetişkin üzerinde PSG ile eşzamanlı gerçekleştirilmiş kayıtları ve ilgili sonuçları bulunmaktadır.

4. Yatak temelli uyku monitörleri

4.1 Hava Yastığı / Air Cushion

Yatağın üzerine yerleştirilecek şekilde tasarlanmış, hava ile doldurulmuş bir yastıktır (Watanabe 2004). Basınca duyarlı pedi sayesinde, kalp atış hızı, solunum hızı, horlama ve vücut hareketlerini kaydeder. Sağlıklı 8 üniversite öğrencisi üzerinde PSG ile eşzamanlı yapılan kayıtlarda NREM için %82.6, REM için %38.3, uyanıklık için %70.5 benzerlikler elde edilmiştir.

4.2 Erken Hisseden Yatak / EarlySense Mattress

Sistem yatağın altına yerleştirilen piezo elektrik algılayıcılardan oluşur. Solunum bilgilerini, kalp atış hızını, horlamayı, öksürüğü ve vücut hareketlerini takip eder. 40 çocuğun ve 16 yetişkinin bulunduğu bir çalışmayı kendi internet sitelerinden yayınlamışladır. PSG ile kıyaslanan sonuçlarında uykuda %84 oranında benzerlik tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada uyku ve uyanıklığın büyük oranda birbirinden ayrıldığı gözlenmiştir. Uyanıklıkta %68 duyarlılık, %80 özgüllük elde edilmiştir.

4.3 Emfit Yatak Algılayıcı / Emfit Bed Sensor

Yatak temelli geliştirilen sistem solunum hızı, nabız verileri, vücut hareketi gibi verileri izler ve kayıt eder. Bunun için yatağın altındaki köpük şiltelerin altına folyo elektrotlar yerleştirerek kullanılmaktadır (Migliorini vd. 2010, Kortelainen 2010). Bu sistem için 17 sağlıklı kişinin verilerinin PSG skorlamasına uyumlu hale getirilmesi için makine öğrenme algoritması kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlarda %71 oranında PSG ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (Mendez vd. 2010). Başka folyo elektrotlarla gerçekleştirilen çalışmada ise %76 PSG'ye uyumlu sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir (Migliorini vd. 2010).

4.4 Ev Sağlık İstasyonu / Home health station

Evde kullanım için geliştirilen Home Health Station kan basıncı, vücut sıcaklığı, solunum hızı ve diğer bazı aktiviteler gibi parametreleri izleyen ve bunları raporlayan bir sistemden oluşmaktadır (Tuomisto vd. 2006). Sistem hareket verilerine bağlı olarak uykuda kalp atış hızı, solunum hızı ve harcanan zamanı ölçer, Biomatt izleme sistemleri tarafından tasarlanmış statik yüke duyarlı bir yatak içermektedir. Yapılan çalışmalarda yatak yüküne bağlı duyarlılığın doğruluğunun %86-98 aralığında olduğu gösterilmiştir (Tuomisto vd. 2006). Bu çalışmaya ek olarak, diğer bir çalışmada uyku apnesinin de hesap edildiği ve apneli hastalarda doğruluk oranının %43'lerde olduğu bildirilmiştir (Salmi vd. 1986).

4.5 Uyku Arkadaşı / SleepMinder

Vücut hareketlerinin izlenmesi için 5.8 GHz'Lik radyo frekansı kullanan bir monitorizasyon sistemidir (De Chazal vd. 2011). Farklı klinik sonuçları değerlendirilmiş 153 hastanın, R1 ve REM olarak sınıflandırılan verilerindeki doğruluk oranı PSG'ye yakın olarak elde edildiği söylenmektedir. Fakat sistem kaynaklı kayıt edilen verilerin %20'lik bir hata oranının olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir.

4.6 Çarşaf Algılayıcı / Linen Sensor

Yastık kılıfına gömülü elektrotlardan ve buna bağlı aparatlardan oluşan yatak tabanlı bir sistemdir (Devot vd. 2007). Çeşitli klinik deneylerde NREM ve REM olarak uyku verilerini sınıflayabilmiş ve PSG'ye yakın sonuçlar elde edildiğini yapılan çalışmalarda göstermiştir.

5. Beyin aktivitesi ve otonomik sinyallere bağlı uyku monitörleri

5.1 Zeo

Bu cihaz Elektroensefalografi (EEG), Elektromiyografi (EMG) ve Elektrookülografi (EOG) sinyallerini kayıt edebilen alına takılan kafa bandı şeklindeki bir sistemden oluşur (Shambroom vd. 2012). Tasarlanan kafa bandı kablosuz olarak mobil cihazlara ve alarm çalar bir saat benzeri sisteme veri gönderebilir yapıdadır. En büyük avantajlarından birisi göreceli olarak rahat bir uyku izleme karakterizasyonuna sahip olmasıdır. Ayrıca 30 sn'lik aralıklarla NREM, REM ve uyanıklık durumlarını sınıflayabilme özelliğine sahiptir. Geçerliliğiyle ilgili olarak yapılan bilimsel çalışmalarda (Shambroom vd. 2012) detaylarına ulaşılabilir.

5.2 iBrain

Tek bir EEG probuyla kayıt yapan bir başlıktan oluşmaktadır (Low vd. 2008). Zebra ispinoz kuşlarının uyku düzeyleri bu cihazla takip edilmiş olup yapılan skorlama sonucunda %84'lük bir doğrulama elde edilmiştir. Bunların yanı sıra ticari internet sitesinde insanlar üzerinden yapılan çalışmalar verilmektedir. Diğer bir özelliği ise uzun dönem kayıtlar için çoklu gece kaydı yapılmasına imkan tanımasıdır.

5.3 Heally Kayıt Sistemi / Heally recording system

Heally bir gömlek gibi giyilebilir yapıda olup, EEG, EOG ve EMG elektrotları için bağlantı noktaları bulundurmaktadır (Karlen vd. 2009). 6 sağlıklı insanı barındıran video, EEG, EMG, EOG sinyallerinin kombinasyonlarını içeren bir skorlama gerçekleştirilmiştir. Bilek aktigrafilerine benzer nitelikte, gömlekle gerçekleştirilen kayıtlarda toplam uyku sürelerinin yanı sıra uyanış sayısı ve benzer bazı değerler de hesaplanmaktadır. Uyku skorlamalarında %80'e yakın bir doğruluğun elde edildiği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir.

5.4 M1 (SleepImage)

Bu cihaz küçük bir işleme ünitesinden ve yapışkan pedler yoluyla göğüslere tutturulan tel elektrodlardan oluşur (Thomas vd. 2005). Vücuttan alınan EKG, aktigrafi ve vücut pozisyon sinyalleri daha sonra kullanılmak üzere depolanır. Elde edilen sinyaller SleepImage internet sitesi üzerinden analiz edilmeye imkan tanır. Kararlı ve kararsız olarak REM ve NREM uyku düzeylerinin birbirinden ayırabilen bir algoritma yapısına sahip olmakla birlikte, metrik kardiyopulmoner bağlantıya alternatif olarak N1,N2,N3 standart sınıflandırmaları için beyin, göz ve kas aktiviteleri sinyallerini kullanır. Obstruktif uyku apnesi (OSA) ve fenotipleri arasında bir takım ayrımları gerçekleştirebilir (Thomas vd. 2007).

M1 iki atılabilir düğmeli pil üzerinden 5-7 gece boyunca kayıt yapabilme imkanına sahiptir. Ham EKG verileri lokal olarak saklanabilir, veya analiz esnasında devre dışı edilebilir. Uyku ve kalp sağlığı çalışmalarında veri tabanı analizi, inme, hipertansiyon gibi önemli faktörlerin üzerinden çalışmalar yapılmasına alt yapı olarak uyumludur (Thomas vd. 2009, Thomas vd. 2010, Yang vd. 2011).

6. Uyku izleme potansiyeline sahip diğer cihazlar

6.1 Hayat Yatağı / LifeBed

Klinik ortam ve laboratuvarlarda hastanın kalp atış hızı ve solunumunun takibinin yapılması amacıyla tasarlanmıştır. Hasta yataktan kalktığında ilgili birimlere haber verir.

6.2 Saatçi / Clocky

Hastanın sabah uyanması için tasarlanmış kauçuk tekerlere sahip bir alarm saatidir (Nanda Home 2017). Kişi saati alarm erteleme düğmesine bastığında saat kauçuk tekerleri sayesinde bulunduğu yerden rasgele konum değiştirerek yataktan kalkmasını sağlar.

6.3 Sağlık Yeleği / HealthVest (SmartLife tech)

Gömlek içerisine elektrotlar yerleştirilmiş bir giysiyi andıran tasarıma sahiptir. Solunum hızı, kalp atış hızı ve vücut pozisyon bilgilerini ölçerek izleyebilir.

6.4 emWave

İyi bir uyku başlangıcı için tasarlanmış, biyolojik geri bildirim sağlayan bir cihazdır (HeartMarth 2017). Kişilerin nabızlarını kulak veya başparmak probları aracılığıyla ölçer ve kişilere stres durumlarıyla ilgili geri bildirim sağlar. Stres azaltmaya yarayan desenli solunum tekniğiyle kullanıcıyı yönlendirir.

6.5 Resmed S+

Akıllı alarm sistemine sahip olan cihazın boyutları yaklaşık olarak bir gazlı içecek ebatlarındadır (Resmed 2017). Işık, sıcaklık ve gürültü ölçme algılayıcıları vardır. Mobil cihaz uygulaması sayesinde solunumu takip eder, 'derin', 'hafif' ve 'REM' uyku bilgilerini verebilir. Uyku skorlaması yapar ve kullanıcıya tavsiyelerde bulunur. Bilgisayarlarla oluşturulan doğa sesleri, uykudan önce kullanıcının rahatlamasını sağlar.

6.6 Hayat Tişörtü / LifeShirt (Vivometrics)

EKG, vücut hareketi, cilt sıcaklığı, solunum ve vücut pozisyon bilgilerini algılayıcı donanıma sahip olup giyilebilir gömlek benzeri bir yapıya sahiptir (Wilhelm vd. 2003). Oksimetre, kan basıncı ve diğer fizyolojik verilerin elde edilmesi için isteğe bağlı portları bünyesinde barındırır. Kablosuz iletim yoluyla uzaktan izleme ve analiz edilme imkânı sunar.

6.7 Sihirli Yelek / Magic Vest (Foundation Don Gnocchi)

Yelek şeklinde tasarlanmış giyilebilir sistem, EKG elektrotlarıyla birleştirilmiştir. EKG sinyal takibi ve standart EKG cihazlarının yapabildiği işlevleri yerine getirebilmektedir (Di Rienzo vd. 2005). Çıkarılabilir yelek üzerindeki verici ebatları ise bir mobil telefon büyüklüğündedir.

6.8 Radyo Frekans Görüntüleyici / Radio Frequency Monitor

Uyku durumları ve ilgili uyku parametrelerinin izlenmesi amacıyla geliştirilen yatağın altına yerleştirilmiş bir anten sayesinde verileri kablosuz olarak aktarabilen, kalp atış hızı, solunum verileri, vücut pozisyonu gibi bilgileri işleyen bir sistemdir (Li vd. 2006). Parmak problarından alınan EKG cihazları tarafından hesap edilen nabız atış hızıyla kıyaslanan ölçme doğruluğu %80'ler civarındadır.

6.9 Uyku Hapı ile Hisset/ Sense with Sleep Pill

Avuç içi büyüklüğünde beyaz bir topu andıran cihaz, ortam gürültüsü, ışık, sıcaklık ve nemi ölçmek için tasarlanmıştır (Hello 2017). Hava partiküllü bir sensor aracılığıyla yatak odasının alerjen seviyesini ölçer, yatıştırıcı sesleri ve ışıklı özelliğiyle uykuya dalış için bir rahatlama sağlar. Kullanıcıların yastığına bağlanır, uyku döngülerini izler ve akıllı alarm sistemine sahiptir.

6.10 Withings Aura

Uyku başlangıcı ve uykuyu kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiş bir cihazdır (Withings 2017). Uykuyu izleyebilir, akıllı alarm sistemi sayesinde kişinin uyku kalitesini artırmayı amaçlar. Yatağın başlığında, sıcaklık, ışık ve sesi izler, yatmadan önce dar spektrumlu kırmızı ışık, uyanmadan önce dar spektrumlu mavi ışık yayınlar ve böylece kişilerin melatonin üretimine katkıda bulunur.

6.11 Uyku Başlığı / SleepHead

Web ve bilgisayar tabanlı bir yazılımdan oluşur (SleepHead 2017). Philips respironics, Resmed S9, S10 ve serileri gibi sürekli pozitif hava basınçlı (CBAP) cihazların verilerinin bilgisayarlarda görselleştirilmesine yardımcı olan bir yazılımdır. SleepMapper (SleepMapper 2017) ve MyAir (myAir 2017) ise örnek verilebilecek diğer benzer nitelikteki sistemlerdir. İlgili cihazlar tarafından çevrimiçi erişilebilme yetenekleri de vardır.

6.12 Giyilebilir Kol Bandı / SenseWear ArmBand

Isı, sıcaklık, pozisyon bilgisi ve galvanik deri direnci gibi verilerin alınması için donatılmış algılayıcılar yardımıyla tasarlanmış bir cihazdır. Uyanıklık, uyku başlangıcı, uyku süresi gibi bilinmeyenleri belirlemek için nabız atış hızı, vücut ısısı ve diğer kaydedilmiş fizyolojik verileri kullanır. PSG ile eşzamanlı yapılan kayıtlarda %85.3 oranında doğruluk elde edildiğini internet siteleri üzerinden bildirmektedirler.

6.13 Şık Tişört / SmartShirt (Sensatex)

SmartShirt kalp atış hızı, vücut ısısı ve hareketlerini gerçek zamanlı ölçmek ve iletmek için tasarlanmış pamuklu bir tişörttür.

6.14 Tişört Görüntüleyici / Shirt Monitor

Kalp ve akciğer fizyolojisini ölçmek için bir gömlek şeklinde tasarlanmış bir sistemdir. İçerisinde gömülü eletrotlar bulunur. Cihazın ilerletilmiş bir versiyonunda vücut pozisyonu, sıcaklığı yanı sıra hayati bulguları izlemek için kablosuz olarak tasarlanmış elektrotları vardır. Ayrıca gömlek makinede yıkanabilir şekilde tasarlanmıştır.

6.15 V-Patch ve Aingeal

Intelesens firması tarafından geliştirilen giyilebilir, yaşamsal faaliyetleri takip eden bir sistemden oluşur. V-Patch 7 güne kadar 3 derivasyonlu EKG verilerini kaydedebilir. Aingeal ise kalp atış hızı, solunum ve aktigrafi bilgilerini 48 saate kadar kaydedebilme yeteneğine sahiptir.

6.16 Zengin / Wealthy

Gömlek şeklinde tasarlanmış bu sistem, vücut ısısı, kalp atış hızı, solunum bilgileri ve hareket bilgileri gibi fizyolojik verileri kayıt edebilmektedir. Üzerinde solunumu

belirlemek için pnomoni, konum ve hareket için piezo algılayıcılar, pozisyon için ise ivmeölçer bulundurur. Verileri kablosuz olarak Bluetooth yoluyla gönderir.

6.17 Bilek Takipci / WristCare

Bileğe takılan bir cihazdır. Bilek üzerinden hareket, deri sıcaklığı, deri iletkenliği yanı sıra hastanede bulunan bir hastanın 4 günlük verilerini saklama ve izleme imkânı sunar. Yaşlılar ve kronik hastalar için bir alarm cihazı niteliğinde tasarlanmıştır. 28 yetişkin üzerinde yapılan deneylerde PSG verilerine kıyasla uyku süresini 59 dakika daha fazla hesaplamıştır (Lötjönen vd. 2003)

6.18 Zio

14 güne kadar kalp sinyallerini izlemek için tasarlanmış 2 elektrodu göğüs üzerine takılan bir cihazdır. Üzerindeki elektrotlar tek kullanımlık olarak üretilmiştir. Kalp şikâyetleri olan hastalarda klinik kullanım için geliştirilmiştir. Uzmanlara kalp aritmileri hakkında bilgi verir.

6.19 Tanita Uyku Tarayıcı / Tanita sleep scan

Yatağın altına yerleştirilmiş, solunum fonksiyonlarını, kalp atış hızını ve vücut hareketlerini takip eden bir sistemdir (Tanita 2017).

7. Uyku İzleme İçin Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar

Giyilebilir monitörler ve pasif olarak vücut dışında yerleştirilen algılayıcılar, çeşitli fizyolojik sinyalleri kaydetmek ve izlemek için tasarlanmış yeni nesil teknikleri kullanan cihazlardır (Dittmar vd. 2004, Pacelli vd. 2006, Mazzoldi vd. 2002). Bu çalışmalardaki asıl amaç tıbbi ve sağlık uygulamaları için uyku kalitesinin ve uyku düzeninin ölçülmesini içerir. Yapılan çalışmalarda, uygun doğrulama kriterlerinin, araştırma ve geliştirme imkânlarının ve evde hasta izleme faydalarının uyku laboratuvarlarına oranla daha yüksek olması beklenmelidir. Öte yandan evde kullanıma sunulan cihazlarda onaylama maliyetlerinin yüksek ve doğruluk-kıyaslama işlemlerinin zor olduğu bilinmektedir. Fakat onaylama faaliyetleri zaman isteyen süreçlerdir, evde uyku monitörlerinin uzun sürelerde onaylama işlemleri gerçekleşir. Geliştirilen cihazların doğruluğu PSG'lerle kıyaslanır ve PSG verileriyle uyumlu kabul edilen altın standartlarda olması beklenir. Öte yandan literatür incelendiğinde, bu durum bütün cihazlar ve sistemler için geçerli olmayabilir. Bu amaçla literatürdeki bahsedilen cihaz, yazılım ve sistemler her yönüyle tartışılmalıdır.

7. 1 Uyku izleme için dikkat edilmesi gereken donanım hususları

Uyku izleme cihazları için kritik olan bazı önemli hususlar vardır. Bunlardan ikisi konfor ve cihaz maliyeti olarak bilinir. Maliyet açısından bu tür cihazlar veya sistemler değerlendirildiğinde ön maliyetler, ayrıca kullanıldıkça devam eden maliyetler, tek kullanımlık parçalar, yazılım, web sitesi erişimi esas alınmaktadır. Cilde temas eden parçaların konfor ve maliyeti etkileyeceği olacağı düşünüldüğünden bu parçaların

ilgili yüzeye teması ve kalitesi önem arz etmektedir. Burada kıyaslama yapılırken kafa bandı, kol bandı, gömlek tasarımında olan cihazların kalitesi ve konforu dikkate alınmalıdır. Ayrıca kullanım esnasında cihazın düşebileceği, herhangi bir yere çarpabileceği, bunların sonucunda zarar görebileceği diğer önemli hususlardandır. Ayrıca hastaların uzun dönem izlenmesi bu nitelikteki cihazlar için diğer bir önemli konudur. Bunların başında pil ömrü, pil şarj edilebiliyorsa şarj etme yöntemi, kayıt edilme esnasındaki veri örnekleme frekansı, özellikle uzun vadeli ve tekrarlanan izleme süreçlerinde bu cihazların tüketici kabulü için büyük rol oynamaktadır. Bir diğeri ise kayıt edebildiği fizyolojik parametrelerdir. İlgili parametreler için kullanılan algılayıcı kalitesi ve veri güvenilirliği PSG ile kıyaslanma esnasında ciddi avantajlar sağlayacaktır.

7. 2 Uyku izleme için dikkat edilmesi gereken yazılım hususları

Uyku izleme amacıyla geliştirilen sistemlerdeki yazılımlarda dikkat edilmesi gerekli en önemli hususların başında kullanım kolaylığı gelmektedir. Verilere erişmek kullanıcının bu nitelikteki bir cihazı tercih etmesini zorlaştırabilir. Bazı sistemlerde veriler yalnızca raporlama amacıyla görüntülenebilir, depolama amacıyla kullanılmaz. Veri depolama bazı durumlarda avantajlara dönüşse de yer kaygısından ötürü uzun dönemlerde olumsuz kullanıcı yorumlarına neden olabilir. Gerçek zamanlı veri izleme ve raporlama işlemleri kullanıcılar açısından daha cazip sonuçlar doğurabilir. Fizyolojik ham verilerin çevrim dışı olarak analizi için saklanması ve algoritmalar aracılığıyla iyileştirilmesi belirli avantajlara sahip olmasına rağmen, yine bahsedildiği üzere depolama ve sistemin yavaş çalışmasına neden olabilmektedir. Tek bir algoritma üzerinden ham verilerin iyileştirmesinin zor olacağı gibi çok çeşitli uyku sorunları göz önüne alındığında bir yöntemle doğru sonuçlara ulaşılamayacağı aşikârdır. Dolayısıyla uzun dönem kayıtlarda, doğru yöntemlerle hastayı izleyebilmek için verilerin saklanması avantaj ve dezavantajlara sahip olsa da objektif analizler için birden fazla algoritmayla çalışmak daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

7. 3 Uyku izleme için uzun dönem kayıtların önemi

Uyku hastalarındaki uzun dönem kayıtlar iki önemli başlık altında; laboratuvar polisomnogramı ve evde aktigrafilerle kayıt olarak açıklanabilir. PSG kayıtlarının incelenmesi ve analiz edilmesi her ne kadar genel çerçevede elde edilen sonuçları altın standart olarak kabul edilse de uzun dönem kayıtlarda belirli dezavantajları vardır. Doğal olmayan bir ortamda hastalar uykularını uyumaya çalışırlar ve tek gecelik uyku sonucunda raporlama ve sonuçlar elde edilir. Bilindiği üzere gündelik hayatımızda uykuyu etkileyen birçok parametre vardır, iş yoğunluğu, olumsuz koşullar, psikolojik durumlar, almış olduğumuz alkol, sigara vb. nitelikteki gıdalar uykuyu birkaç günlüğüne de olsa etkileyebilmektedir. Evde kullanılan uyku monitörleri kişiyi uzun dönem günlerce takip etme imkânı sunar. Böyle durumlarda ideal olarak subjektif günlük raporlarla kişiyi ve uzmanı bilgilendirebilir. Şüphe oluşturabilecek raporlar daha nesnel olarak değerlendirilebilir. Böylece anlık değişimlerden etkilenme yerine uzun solukta kritik olan durumlar ortaya çıkabilmektedir. Uyku kişiden kişiye günlerce, haftalarca, aylarca, farklı salınımlar ve

değişiklikler gösterebilmektedir (Kelly vd. 2012). Çoklu zaman ölçümleri sayesinde bu değişkenlik bir anlamda manipüle edilmiş olacaktır. Bu değişkenlikler kafein, alkol, ilaçlar, stres ve egzersiz gibi dış etkenlerle değişebileceği gibi uzun dönemde etki dışı kalabilecektir. Kişinin gündelik yaşamıyla ve almış olduğu bu dış etkenlerle uyku arasındaki korelasyon uzun dönem kayıtlar sayesinde belirlenebilmektedir. Bu bağlamda problem ve rahatsızlık tespit edildiğinde uykuyu optimize etmek için kişiselleştirilmiş davranış modifikasyonları uzmanlar tarafından hastalara önerilebilir. Ev monitörleri ise ilgili hastaları uzun dönem takip edebilmek ilgili rahatsızlığı ortaya çıkarmak için kullanılabileceği gibi, tedavi sonrası süreçler içinde takip amaçlı kullanıma imkân sunacaktır.

7. 4 Cihaz doğrulaması

Bir evde kullanıma sunulacak cihazın veya sistemin doğrulaması ancak doğruluğu kabul görmüş diğer cihaz ve sistemlerle kıyaslamayı gerektirir. Doğrulama süreçlerinin en somut ve gerçekçi bir şekilde yapılabilmesi için uzman ve yetkin olan teknisyenlerin kullanılan cihazı eşzamanlı doğruluğu altın standart olarak kabul edilen bir cihazla veri kaydı yapması, akabinde elde edilen veriler sonucunda uyku evre skorlaması ve ilgili rapor sonuçlarına bakılmalıdır. Evde kullanıma sunulacak bir sistem veya cihaz için en garantili doğrulama yaklaşımı PSG ile eşzamanlı alınan kayıtların kıyaslanması olacaktır. Muhtemel farklılıklar ise güvenilirliği azaltacak olmasına rağmen, elde edilecek sonuçlar %85 ve üzeri ise cihazın doğrulaması ve güvenirliliği kabul edilebilir nitelikte sayılacaktır.

Amerikan uyku tıbbı derneği (ASSM) cihazların doğrulaması için 30 sn' lik bir zaman aralığında birden fazla aşamadan oluşan özellikleri içeren bir puanlama ölçütünü esas alır (Silber vd. 2007). Böylece bir cihaz ASSM'nin öngördüğü ölçütlerden daha kısa ve daha uzun zaman aralığı kullanırsa doğrulama sonuçları da doğal olarak farklı olacaktır. Örneğin daha kısa alınan zaman aralıklarında uyku yapısındaki bazı nüanslar yakalanabilir, öte yandan daha uzun zaman aralıklarında farklı uyku fizyolojisi sonuçları elde edilebilir.

Uyku izleme sonuçlarına bağlı olarak doğruluk kriterleri cihazdan cihaza ve kullanılan zaman aralığına bağlı olarak farklılıklar gösterebileceği gibi en doğru yaklaşım bunu altın bir standarda oturtmaktır. Uyku tıbbında bu testlerin altın bir standarda oturtulması için elde edilen sonuçların duyarlılık (Sensitivity) ve özgüllük (Specificity) değerlerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğü birleştiren, ancak test edilen sağlıklı bireylere karşı gerçek hastalık sayısına bağlı olan bir terimdir. Test edilen tüm kişilere bölünen gerçek pozitif ve gerçek negatiflerin toplamını belirtir. Örneğin cihaz tarafından uyku olarak sınıflandırılan bir bölge cihazın duyarlılığı olarak belirlenirken, gerçekte uyku olmasına rağmen uyanıklık olarak belirlenen bu kısımlar cihazın özgüllüğünü belirler. Kayıt zamanı uyku ve uyanıklık arasında eşit olarak bölünmüşse doğruluk yorumlanabilir, çünkü eşit bölünmüş zaman, beklenen gerçek pozitif ve gerçek negatif sayısındaki yaygın etkiyi engelleyecektir. Bununla birlikte, duyarlılık ve özgüllük değerleri farklı ise, yani birbirine benzemez ise doğruluk ölçümünün cihaz tarafından domine edileceği görülebilir. Bu durum şu şekilde gerçek değerlere benzetilebilir; eğer

denekler hesaplanan sonuçlarda uyku döneminin (yataktaki zamanın) %95'inden fazla uyuyorsa cihaz yüksek doğruluğu elde edebilir.

7. 5 Normal uyku

Kişiden kişiye kısmi olarak değişmekle birlikte bir kişinin günlük ihtiyaç duyduğu uyku süresi ortalama 8 saat kadardır. Normatif uyku süreleri büyük veri setiyle tanımlanmakta olup, çoğunlukla bu çalışmalarda uyku-uyanıklık evrelerinde geçirilen sürelerin yüzdesine odaklanılmıştır. Oysa bu durumda zengin uyku fizyolojisinin değişkenlik gösteren birçok detayı gözden kaçırılmış olacaktır. Örneğin uyku apnesinin birçok kişide REM uykusunu engellediği veya kestiği bilinmektedir. Bu sonuçlar her ne kadar klinik bulgulara dayanmasa da REM uykusunda geçirilen gece zamanının yüzdesi şiddetli uyku apnesi olanlarla hiç uyku apnesi olmayanlara karşı ciddi bir değişiklik olmadığı klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Bunların yanı sıra REM uykusunda geçirilen sürenin geçiş analizi adı verilen yöntemlerle ölçüldüğünde REM uykusunun bölündüğü gözlenmektedir (Bianchi vd. 2010, Norman vd. 2006). Kendimizi tazelemek ve gündelik hayatımızda optimal performans sağlamak için uykunun belirli yönlerinin diğerlerinden önemli veya değil olduğu fikrini sağlamlatırmak gerekebilir veya tam tersi de olabilir. Örneğin REM ve NREM uykusu arasındaki 90 dk'lık değişkenlik geceden geceye değişmektedir. Bu yüzden çoklu gece kayıtlarında elde edilen değerlerin ortalama sonuçlarını değerlendirmek daha uygun sonuçlar verecektir. REM uykusunda geçen süre hastalık durumuna, ilaçlara veya alkol alımına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Uyku için kullanılan birçok ilaçta REM ve yavaş dalga uykusu (slow wave sleep)'nun baskılandığı yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Uykuda bireysel değişkenliğin en çarpıcı örneği uyku apnesi semptomlarıdır.

8. Sonuç

Tüketiciler tarafından ihtiyaçlar dâhilinde her geçen gün artan sayıları ve belirli kişiler tarafından takip edilme durumu göz önüne alındığında uyku izleme cihaz ve sistemlerinin önümüzdeki yıllarda da önemini artıracağı öngörülmektedir. Yukarıda da bahsedildiği üzere evde hasta takibi, uyku izleme, belirli vücut fizyolojik parametrelerinin izlenmesi, uyandırma ve daha kaliteli uyku düzeni oluşturma ve tedavi sonrası uyku takibi amaçlı bu cihaz ve sistemler geliştirilmişlerdir. Yatak üzerinde ve/veya altında kullanılabilen, vücuda giyilebilir nitelikte olanlar; gömlek, tişört, kol saati, kafa bandı, göbek bandı vb. kullanılma tasarım şekline sahip yukarıda da bahsedilmeyen daha bazı sistem ve cihazlarda mevcuttur. Öte yandan ASSM ve ilgili uyku tıbbı dernekleri tarafından kıstas alınan polisomnogram sonuçlarıyla kıyaslamalar yapılması cihazların veya sistemlerin doğrulaması için önem arz etmektedir. Literatür incelendiğinde çoğu sistem ve cihazların doğrulama çalışmalarının veya sonuçlarının olmadığı görülmektedir. Dolayısıyla bu cihazlara olan tıbbi güvenin de bir anlamda geri plana düştüğü gözlenmektedir. Öte yandan nicelik olarak artan ve kendi içerisinde bir pazar oluşturan, teknolojilerle birlikte yeni algılayıcılar yardımıyla büyüyen bir ticari alan olmasının yanı sıra nitelik olarak da özelliklerinin arttığı yapılan incelemelerde gözlenmektedir.

Tüketici elektroniği açısından bakıldığında bu geliştirilen sistem ve cihazların uyku üzerindeki etkisi olumlu ya da olumsuz nitelikte sonuçlar verip vermediğini gösterecek herhangi bir çalışma an itibariyle mevcut değildir. Şüphesiz ki uyku durumlarının gerek iyileştirilmesinde gerekse farkında olmadan bozulmasında bir takım etkilerde bulunulacağı kesindir. Çünkü sistem veya cihazlar bilinçsiz olarak gürültüye, aşırı ışığa ve/veya akıllı alarm özelliğinden kaynaklı olarak istenmeyen uyku değişimlerine yol açabilirler. Bu gibi durumlar her zaman göz önünde bulundurulmadığı gibi, ASSM ve ilgili kuruluşlar tarafından onaylı ve/veya bilimsel olarak çalışma eksikliği bulunan çok az cihaz ve sistem bulunmaktadır (Bauer vd. 2012). Küçük bir miktar üretici (Shambroom vd. 2012, Basis Peak 2017) ilgili kuruluşlardan onay alma peşindedirler. Öte yandan uyku problemlerinin takibini kolaylaştırmak ve rahatsızlığın derinine inmek açısından önem arz ettikleri şüphesiz avantajlarından bazılarıdır. Çünkü uyku laboratuvarlarındaki bir gecelik uyku öncesi hastanın vücut parametrelerini etkileyen durumların olduğu bilinmekte, yatak değişikliği ve farklı bir ortamda uyuma psikolojisi bile çoğu insanı rahatsız edebilmektedir.

Gelişen teknolojilerle birlikte bu sistemlerin dezavantajları olduğu gibi avantajları da mevcuttur. Bu yazılım, donanım ve sistemler kişilere kullanım süreçlerinde uyku programları, uyku hijyeni ve diğer yaşam tarzı seçimlerinde belirli tavsiyelerde bile bulunabilmektedir. Doğru ve beklenilen kriterler çerçevesinde kullanıldığında ise kullanım avantajlarının olacağı düşünülmektedir. Uyku izleme sistemlerinin çeşitliliği, kullanılan algoritmaların yönlendirmesi sonucunda doğrulama çalışmalarıyla birleştirildiğinde gelecek için ihtiyaç oluşturdukları öngörülmektedir.

9. Kaynaklar

Ankışhan H.; Aydın H. (2017). A New Wristwatch Based Medical Device for Sleep Research/Studies: Patient Arm Monitor, International Advanced Researches & Engineering Congress-2017

Ancoli-Israel S. ; Cole R. ; Alessi C. ; Chambers M. ; Moorcroft W. & Pollak C.P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms, Sleep. May 1; 26(3):342-92

Basis Peak [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 December 14]. Available from: http://www.mybasis.com/

Bauer J.S. ; Consolvo S. ; Greenstein B. ; et al. (2012). ShutEye: Encouraging awareness of healthy sleep recommendations with a mobile, peripheral display. Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems, pp. 1401–10

Bianchi M.T. ; Cash S.S. ; Mietus J. & Peng C.K. ; Thomas R. (2010). Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics, PLoS One. Jun 28; 5(6):e11356

Collop N.A. ; Anderson W.M. ; Boehlecke B. ; Claman D. ; Goldberg R. ; Gottlieb D.J. ; Hudgel D. ; Sateia M. & Schwab R. (2007). Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J. Clin. Sleep Med. Dec 15; 3(7):737-47

Collop N.A. ; Tracy S.L. ; Kapur V. ; Mehra R. ; Kuhlmann D. ; Fleishman S.A. & Ojile J.M. (2011). Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation, J. Clin. Sleep Med. Oct 15; 7(5):531-48

De Chazal P.; Fox N.; O'Hare E.; Heneghan C.; Zaffaroni A.; Boyle P.; Smith S.; O'Connell C.& McNicholas W.T (2011). Sleep/wake measurement using a non-contact biomotion sensor, J Sleep Res. 2011 Jun; 20(2):356-66

Devot S.; Bianchi A.M.; Naujokat E.; Mendez M.O.; Braurs A. & Cerutti S. (2007). Sleep monitoring through a textile recording system, IEEE Eng Med Biol Soc. 2007; 2007():2560-3Dittmar A. ; Axisa F. ; Delhomme G. ; Gehin C. (2004). New concepts and technologies in home care and ambulatory monitoring, Stud Health Technol Inform. 108():9-35

Di Rienzo M.; Rizzo F.; Parati G.; Brambilla G.; Ferratini M. & Castiglioni P. (2005). MagIC System: a New Textile-Based Wearable Device for Biological Signal Monitoring. Applicability in Daily Life and Clinical Setting, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.7():7167-9

Dittmar A. ; Axisa F. ; Delhomme G. & Gehin C. (2004). New concepts and technologies in home care and ambulatory monitoring, Stud Health Technol Inform, 108():9-35

Entrain.org: Reducing Jetlag through Mobile Tracking [Internet] Updated 2017 [cited 2017 December 14]. Available from: http://entrain.math.lsa.umich.edu/

Fitbit [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 December 14]. Available from: http://www.fitbit.com/

Jessica M. K. ; Robert E. S. ; & Matt T. B. (2012). Recent developments in Home Sleep-Monitoring Devices, ISRN Neurology. 2012; 2012: 768794

Go! to Sleep App [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 December 14]. Available from: http://my.clevelandclinic.org/mobile-apps/go-to-sleep-app/

HeartMath [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from: http://heartmathstore.com/

Hello: Meet Sense [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from: https://hello.is/

Karlen W.; Mattiussi C. & Floreano D. (2009). Sleep and Wake Classification With ECG and Respiratory Effort Signals, IEEE Trans Biomed Circuits Syst. 2009 Apr; 3(2):71-8

Ko P.R. ; Kientz J.A. ; Choe E.K. ; Kay M. ; Landis C.A. & Watson N.F. (2015). Consumer sleep technologies: a review of the landscape. J Clin Sleep Med, 11(12):1455–1461

Kortelainen J.M.; Mendez M.O.; Bianchi A.M.; Matteucci M. & Cerutti S. (2010). Sleep staging based on signals acquired through bed sensor, IEEE Trans Inf Technol Biomed. 2010 May; 14(3):776-85

Littner M. ; Kushida C.A. ; Anderson W.M. ; Bailey D. ; Berry R.B. ; Davila D.G. ; Hirshkowitz M. ; Kapen S. ; Kramer M. ; Loube D. ; Wise M. & Johnson S.F. (2003). Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms, Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep. May 1; 26(3):337-41

Li C.; Lin J.; Xiao Y. (2006). Robust overnight monitoring of human vital signs by a non-contact respiration and heartbeat detector, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006; 1():2235-8

Low P.S.; Shank S.S.; Sejnowski T.J. & Margoliash D. (2008). Mammalian-like features of sleep structure in zebra finches, Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 1; 105(26):9081-6

Lötjönen J.; Korhonen I.; Hirvonen K.; Eskelinen S.; Myllymäki M. & Partinen M. (2003). Automatic sleep-wake and nap analysis with a new wrist worn online activity monitoring device vivago WristCare, Sleep. 2003 Feb 1; 26(1):86-90

Mazzoldi A, De Rossi D, Lorussi F, Scilingo EP, Paradiso R.(2002). Smart textiles for wearable motion capture systems, Autex Research Journal, 2(4):199–203

Mendez M.O.; Migliorini M.; Kortelainen J.M.; Nistico D.; Arce-Santana E.; Cerutti S. & Bianchi A.M. (2010). Evaluation of the sleep quality based on bed sensor signals: Time-variant analysis, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010; 2010():3994-7

Migliorini M.; Bianchi A.M.; Nisticò D. & Kortelainen J. (2010). Automatic sleep staging based on ballistocardiographic signals recorded through bed sensors, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010; 2010():3273-6

Mimo [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 December 15]. Available from: http://mimobaby.com/

Nanda Home [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from: http://nandahome.com/

Norman R.G.; Scott M.A.; Ayappa I.; Walsleben J.A. & Rapoport D.M.(2006). Sleep continuity measured by survival curve analysis, Sleep. Dec; 29(12):1625-31

Pacelli M. ; Caldani L. ; Paradiso R. (2006). Textile piezoresistive sensors for biomechanical variables monitoring, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 1():5358-61

Patel S. ; Ruoff L. ; Ahmed T. ; et al. Validation - Basic Science Advanced Sleep Analysis. Basis [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from:http://www.mybasis.com/sleep-validation

Resmed [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Mar 15]. Available from: https://sleep.mysplus.com/

Salmi T.; Leinonen L. (1986). Automatic analysis of sleep records with static charge sensitive bed, Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1986 Jul; 64(1):84-7

Salmi T. ; Partinen M. ; Hyyppä M. ; Kronholm E. (1986). Automatic analysis of static charge sensitive bed (SCSB) recordings in the evaluation of sleep-related apneas, Acta Neurol Scand. 1986 Nov; 74(5):360-4

Shambroom J.R.; Fábregas S.E. & Johnstone J. (2012). Validation of an automated wireless system to monitor sleep in healthy adults, J Sleep Res. 2012 Apr; 21(2):221-30

Silber M.H. ; Ancoli-Israel S. ; Bonnet M.H. ; Chokroverty S. ; Grigg-Damberger M.M. ; Hirshkowitz M. ; Kapen S. ; Keenan S.A. ; Kryger M.H. ; Penzel T. ; Pressman M.R. & Iber C. (2007). The visual scoring of sleep in adults, J Clin Sleep Med. Mar 15; 3(2):121-31

Stippig A. ; Hübers U. ; Emerich M. (2015).Apps in sleep medicine. Sleep Breath. Mar; 19(1):411-7

SleepMapper [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from: http://www.sleepmapper.com/

SleepBot [Internet] 2017. [cited 2017 December 14]. Available from: http://mysleepbot.com/

Sleep Shepherd [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 December 15]. Available from : http://www. sleephat com /

Sleep Cycle alarm clock [Internet] 2017. [cited 2017 December 14]. Available from: http://sleepcycle.com/

SleepyHead OpenSource CPAP Review Software [Internet] Updated 2014 July 10 [cited 2017 Dec 15]. Available from:http://sleepfiles.com/SH/

SleepMapper [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from: http://www.sleepmapper.com/

Tanita Sleep Scan [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from:http://www.japantrendshop.com/tanita-sleep-scan-sl501-p-854.html.

Thomas R.J. ; Mietus J.E. ; Peng C.K. ; Gilmartin G. ; Daly R.W. ; Goldberger A.L. & Gottlieb D.J. (2007). Differentiating obstructive from central and complex sleep apnea using an automated electrocardiogram-based method, Sleep. Dec; 30(12):1756-69

Thomas R.J.; Weiss M.D.; Mietus J.E.; Peng C.K.; Goldberger A.L. & Gottlieb D.J. (2009). Prevalent hypertension and stroke in the Sleep Heart Health Study: association with an ECG-derived spectrographic marker of cardiopulmonary coupling, Sleep. 2009 Jul; 32(7):897-904

Thomas R.J.; Mietus J.E.; Peng C.K.; Goldberger A.L.; Crofford L.J. & Chervin R.D. (2010). Impaired sleep quality in fibromyalgia: Detection and quantification with ECG-based cardiopulmonary coupling spectrograms, Sleep Med. 2010 May; 11(5):497-8

Tuomisto M.T.; Terho T.; Korhonen I.; Lappalainen R.; Tuomisto T.; Laippala P. & Turjanmaa V. (2006). Diurnal and weekly rhythms of health-related variables in home recordings for two months, Physiol Behav. Apr 15; 87(4):650-8

Van de Water A.T. ; Holmes A. ; Hurley D.A. (2011). Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography--a systematic review, Mar; 20(1 Pt 2):183-200

WakeMate [Internet] 2017. (cited 2017 December 14]. Available from http://quantifiedself.com/guide/tools/38/Wakemate

Watanabe T.; Watanabe K. (2004). Noncontact method for sleep stage estimation, IEEE Trans Biomed Eng. Oct; 51(10):1735-48

Withings Aura [Internet] Publication date unavailable [cited 2017 Dec 15]. Available from: http://www.withings.com/us/withings-aura.html.

Wilhelm F.H. ; Roth W.T. & Sackner M.A. ; (2003). The lifeShirt. An advanced system for ambulatory measurement of respiratory and cardiac function, Oct; 27(5):671-91

Yang A.C.; Yang C.H.; Hong C.J.; Tsai S.J.; Kuo C.H.; Peng C.K.; Mietus J.E.; Goldberger A.L. & Thomas R.J. (2011). Sleep state instabilities in major depressive disorder: Detection and quantification with electrocardiogram-based cardiopulmonary coupling analysis, Psychophysiology. 2011 Feb; 48(2):285-91

4

Clark'tan Günümüze Biyosensörler

Mehmet MUTLU[1], Gözde KABAY[2], Gizem KALELİ CAN[2], Hatice Ferda ÖZGÜZAR[2], Pelin KÖMÜRCÜ[3], Buşra ÖZLÜ[2], Gökhan ŞAHİN[2], Enes ÇELİK[2], Merve DEMİR[2], Pınar FİLİZKIRAN[2], Ahmet Ersin MEYDAN[1], Selahattin KAHRİMAN[1]

[1] Plazma Destekli Biyomedikal Araştırmalar Grubu (pabmed), Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

[2] Plazma Destekli Biyomedikal Araştırmalar Grubu (pabmed), Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

[3] Plazma Destekli Biyomedikal Araştırmalar Grubu (pabmed), Mikro/Nano Teknoloji Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Ankara

1. Giriş

Leland C. Clark'ın geçen yüzyılın son yarısının başlarında (1956) geliştirdiği oksijen elektrodunu kullanarak kandaki glikoz seviyesini glikoz oksidaz enzimi yardımı ile tespit etmesinin (1962) ardından, sensör teknolojisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Son yirmi yılda, genelde kimyasal sensör teknolojisinin, özelde de biyolojik tanıma ajanı destekli sensör- "biyosensör" teknolojisinin eriştiği seviye üst düzeydedir. Biyomedikal, endüstriyel, çevresel ve askeri alanlarda, hızlı ve güvenilir bir ölçüm yöntemine olan gereksinimin ivmelendirdiği araştırmalar, problemlere çözüm getirici sensörlerin gelişmesini sağlamıştır. Bu başarıdaki en büyük unsurlardan biri, gelişen biyoteknolojik yaklaşımlar ile hazırlanabilen ve hedef analiti en yüksek seçicilikle ayırt edip tanıyabilen ve bu analitle etkileşime giren biyomoleküllerin tasarlanmasının ve üretiminin olanaklı hale gelmesidir. Benzer

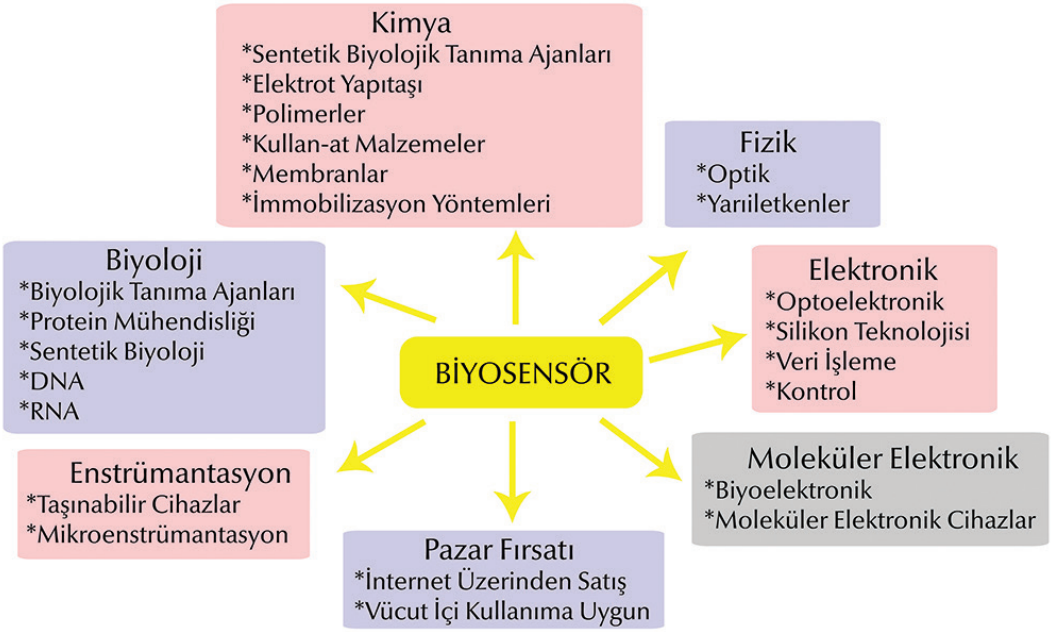
şekilde, biyolojik tanıma ajanlarının uygun taşıyıcılar üzerine aktivitasyonlarını/fonksiyonlarını yitirmeden bağlanabilmesinin sağlanması ve mikro/nano fabrikasyon yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde seri üretime geçilmesi biyosensörleri başarılı kılan en önemli etmenler arasındadır.

Bir biyosensör, biyolojik tanıma ajanı ve çevirici olmak üzere iki temel unsurdan oluşmaktadır. Biyosensörü diğer tüm sensörlerden ayıran en özgün özelliği; hedef analiti biyolojik olarak tanıma ayrıcalığı sağlayan bölümüdür. Enzim-substrat, antikor-antijen, DNA-DNA ve aptamer-hedef analit etkileşimleri, biyosensörler açısından en tanınan tepkimeler olup, biyosensör tasarımında öncü rol oynamaktadır. Çeviriciler temel olarak; elektrokimyasal, optik, termal ve fiziksel olarak sınıflandırılmaktadır.

Bu kitap bölümü; okuyucuya, biyosensörlerin tarihi ve temel çalışma prensipleri, biyolojik tanıma ajanı-hedef analit etkileşimi ve bu etkileşimin yarattığı değişimler, değişimlerin algılanması, bir sinyale dönüştürülmesi ve bir biyosensörün performansını etkileyen değişkenlerle ilgili bilgileri aktarmak üzere hazırlanmıştır. Bir biyosensörün tasarımı ve hazırlanması aşamalarında, biyolojiden kimyaya, fizikten moleküler genetiğe, elektrik-elektronik mühendisliğinden kimya mühendisliğine kadar disiplinlerarası büyük bir iş birliğine ihtiyaç duyulmaktadır. Biyomedikal mühendisliği alanında eğitim gören ve görecek olan tüm adayların, biyosensörler hakkında fikir sahibi olmaları, gelecek dönemlere katkıda bulunmaları ve mesleklerinden keyif almaları hedeflenmiştir.

2. Biyosensörlerin Tarihsel Gelişimi

Sensör kelimesi Latince kökenli olup, "sentire" yani "bir şeyi tanımlamak, tespit etmek" anlamına gelmektedir (Ali vd., 2017). Günümüzde geliştirilen sensörlerin büyük bir kısmı, duyu organlarımıza benzer şekilde faaliyet göstermekte olup, uyarıların algılanması ve uygun sinyallere dönüştürülmesi ilkesiyle çalışmaktadır. Bu duruma örnek olarak, parmağınıza batan iğnenin, parmaktaki sinirler yardımıyla algılanarak beyinde işlenmesi verilebilir. Biyosensörler; hedef analitin, biyoreseptörler yardımıyla algılanarak, bir çevirici aracılığı ile sinyale dönüştürülmesini ve bu sinyallerin işlenerek bir çıktı olarak alınmasını sağlayan analitik cihazlar olarak tanımlanmaktadır (Shruthi vd., 2014). Uygulama alanında ilk biyosensör olan şeker ölçüm cihazının piyasaya sürülmesinden bu yana; biyosensör teknolojisinin hızla geliştiği, disiplinlerarası çalışmanın yaygınlaştığı hem akademik hem de ticari alanda pek çok yeni araştırma ve istihdam alanı sağladığı görülmüştür. Başarılı bir biyosensör geliştirebilmek için, disiplinlerarası iş birliğinin gerekliliği aşağıdaki diyagramda açıkça vurgulanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Başarılı bir biyosensör geliştirmenin yolu: Disiplinlerarası işbirliği

Biyosensör teknolojisi için önem arz eden ilk çalışma Nelson ve Griffin tarafından 1916 yılında protein immobilizasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma aktif kömür üzerine invertaz enziminin adsorpsiyonu ve bu işlemin sakkaroz hidrolizini kontrollü olarak katalizleyebilmesi amacıyla yapılmıştır (Chang, 1977). Daha sonra Leland Clark Jr., biyosensörün temeli olarak nitelendirilen ve "Clark elektrodu" olarak adlandırılan oksijen elektrodu hakkında 1956 yılında bir makale yayınlamıştır. Clark, 1962 yılında New York Academy of Sciences Sempozyumu sırasında ilk defa biyosensör tanımlamasını yaparak; kandaki oksijen konsantrasyonunun ölçümünü hedefleyen, glikoz oksidaz içeren amperometrik enzim elektrodunu bilim dünyasına tanıtmıştır (Clark, 1956; Clark & Lyons, 1962)1207-1219 (1985. Sonrasında ilk potansiyometrik enzim elektrodu Guilbault ve Montalvo tarafından 1969 yılında, üzerine üreaz immobilize edilmiş amonyum geçirgen likit membran elektrodu tasarlanarak yapılmıştır. 1972 yılı ile başlayan süreçte ilk biyosensör ticari olarak üretilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Fakat ilk başarılı biyosensör (glikoz biyosensörü) ve hemen sonrasında ilk immunosensör (platin tel üzerine ovalbumin) 1975 yılında ticari olarak piyasaya sürülmüştür. Tarih 1974 yılını gösterdiğinde biyosensörler için ilk termal çevirici kullanımı gerçekleştirilmiş ve bu gelişmeyi takiben 1975 yılında pO2/pCO2 ölçümü için optik biyosensör kavramı kullanılmaya başlanmıştır (Minaei vd., 2015)Nanoteknolojinin ilerlemesiyle beraber son yıllarda nano-biyosensörler geliştirilmeye başlanmış ve ileri teknolojiye sahip yüksek performanslı biyosensörler akademik çalışmalarda yerini almıştır. Tablo 1' de biyosensör teknolojisinin tarihçesi verilmektedir.

Tablo 1. Biyosensör Tarihine Genel Bakış (Minaei vd., 2015)

Tarih	Biyosensör alanındaki gelişmeler
1916	Enzim/protein immobilizasyonunun ilk defa raporlanması (Nelson & Griffin, 1916)
1922	İlk cam pH elektrodu (Hughes, 1922)
1956	Clark tarafından oksijen elektrodunun bulunması (Clark, 1956)
1962	İlk biyosensör tanımı ve glikoz tayini için kullanılan ilk amperometrik enzim elektrodunun tanıtımı (Clark & Lyons, 1962)
1969	İlk potansiyometrik enzim elektrodu (Guilbault & Montalvo, 1969)
1970	İyon Seçici Alan Etkili Transistörlerin (ISFET) bulunması (Bergveld, 1970)
1972	İlk ticari biyosensörün üretilmesi (Turner, 2015)
1974	Termal bir çeviricinin ilk defa biyosensör yapısında kullanılabileceğinin gösterilmesi (Mosbach & Danielsson, 1974)
1975	İlk mikrop tabanlı immünosensör (platin tel üzerinde ovalbumin) ve pO_2/pCO_2 optik biyosensörlerinin icadı (Lübbers & Opitz, 1975)
1976	İlk yapay pankreas
1980	Kan gazı ölçümleri için yapılan ilk fiber optik pH sensörü (Sandhya vd., 2005)
1982	Glikoz tayini için yapılan ilk fiber optik tabanlı biyosensör (Shichiri vd., 1982)
1983	İlk yüzey plazmon rezonans (SPR, Surface Plasmon Resonance) biyosensörü (Liedberg vd., 1983)
1984	İlk mediyatör kullanan amperometrik biyosensör (Cass vd., 1984)
1987	MediSense ExacTech kan glikozu biyosensörünün piyasaya sürülmesi (Turner vd., 1987)
1990	Pharmacia BIACore SPR-tabanlı biyosensör sisteminin piyasaya sürülmesi (Sandhya vd., 2005)
1992	i-STAT'ın elde taşınır kan analiz cihazının piyasaya sürülmesi
1996	Glucocard'ın piyasaya sürülmesi (Henry, 1998) ve Abbott'un MediSense'i 867 milyon $'a satın alması (Sandhya vd., 2005)
1998	LifeScan FastTake kan glikozu biyosensörünün piyasaya sunulması (Henry, 1998)
1999	Nano yapıların biyosensör teknolojisinde kullanılmaya başlanması

Tablo 1. Biyosensör Tarihine Genel Bakış Devam

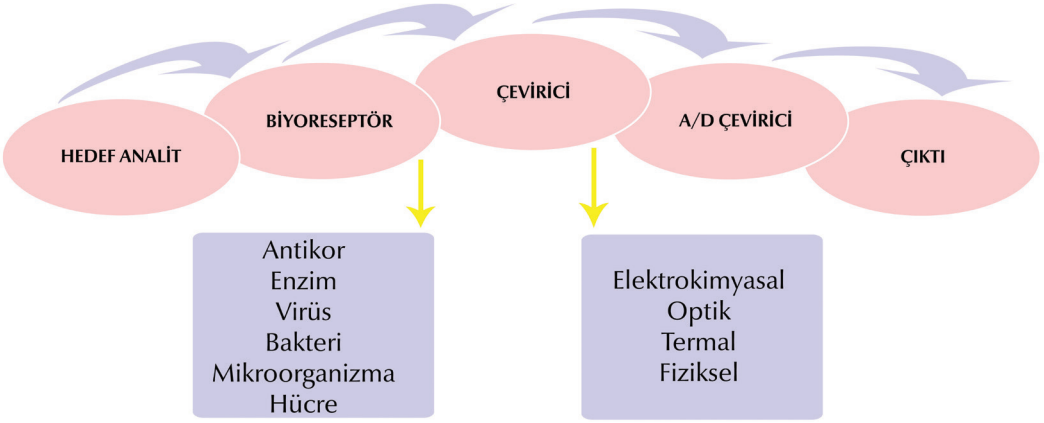
Tarih	Biyosensör alanındaki gelişmeler
2001	LifeScan'in Inverness Medical'ın glikoz test şirketini 1,3 milyar $'a satın alması
2002	Elektrokaplama yöntemiyle kaplanan boyanın biyosensör immobilizasyon yüzeyi olarak kullanılması (Kurzawa vd., 2002)
2003	Enzimatik glikoz/O_2 yakıt pilinin yaşayan bir bitki içine yerleştirilmesi (Mano vd., 2003)
2007	Yerleştirildiğinde beş gün boyunca kullanılabilen glikoz biyosensörü (Weinstein vd., 2007)

Biyosensör tasarımı yaparken göz önünde bulundurulması gereken karakteristik özellikler aşağıda verilmektedir (Ali vd., 2017; Bhalla vd., 2016):

- ✓ Hedef analite özgünlük
- ✓ Çevresel koşullarda kararlılığını koruma (sıcaklık, basınç, pH, vb.)
- ✓ Tekrarlanabilirlik ve tutarlılık
- ✓ Yüksek performans ve hassasiyet
- ✓ Hızlı yanıt süresi
- ✓ Biyo-uyumluluk
- ✓ Kullanımı basit ve taşınabilir (tercihen)
- ✓ Endüstriyel üretimi kolay ve düşük maliyetli
- ✓ Tek kullanımlık (tercihen)

2.1.Biyosensörlere Genel Bakış

Biyosensörler, hedef analitin tanıyıcı yüzeye immobilize edilen biyolojik ajanla etkileşimlerini kullanarak oluşan etkinin elektriksel sinyale dönüşmesini sağlayan ve genel olarak dört kısımdan oluşan cihazlardır (Şekil 2). İlk aşamada "biyoreseptör" adı verilen ve hedef analit ile yüksek seçicilik göstererek etkileşen biyolojik ajanlar (enzim, nükleik asit, antikor, doku vb.) yardımıyla sinyal oluşmaktadır. Bu sinyal, sıcaklık, ışıma, pH ve/veya kütle değişimi gibi şekillerde ortaya çıkabilmektedir. İkinci aşamada bu sinyaller "çevirici/dönüştürücü" adı verilen kısma aktarılmaktadır. Çeviriciler; termal, optik, elektrokimyasal ve/veya fiziksel tabanlı olabilmektedir. Çevirici ile dönüştürülen sinyalin çıktı olarak alınabilmesi için, elektronik kısma aktarılması gerekmektedir. Tüm bu basamaklardan sonra işlenen sinyal bilgisayarda görüntülenebilecek ve depolanabilecek veri ya da grafiklere dönüştürülmektedir.



Şekil. 2. Biyosensörün temel bileşenleri

Günümüzde sıklıkla kullanılan biyosensörlere örnek olarak; kan şekeri (glikoz seviyesi) ölçüm cihazları ve gebelik testleri verilebilir. Kromatografik immunolojik test yöntemini temel alan gebelik testleri yumurtanın döllenmesinden sonraki 6-12 gün aralığında vücutta artış gösteren insan koryonik gonadotropin (human chorionic gonadotropin, hCG) hormonunun tespitine yöneliktir. Gebelik testleri, membran üzerine önceden emdirilmiş ve kurutulmuş renk eşleniği (kolloidal altın parçacığı ile kaplanmış anti-beta hCG) ile membran üzerinde şerit halinde emdirilmiş antikordan (anti-alfa hCG) oluşmaktadır. İdrar örneğinin şerit üzerine konulmasıyla, hormon içerikli örnek membran üzerinden antikora doğru akmaktadır. İlk çizgi, konulan örneğin uygun hacimde olup olmadığını ve membran üzerinde gereken örnek akışın sağlanıp sağlanmadığını kontrol etmek üzere tasarlanmıştır. İkinci çizgi ise normal değerin üzerinde bulunan hormon derişiminin antikor ile etkileşimi sonucunda belirmektedir (Gnoth & Johnson, 2014). Gebelik testinin yanı sıra biyosensörler; gıda endüstrisindeki bakterilerin ve mantar patojenlerinin, tarım ve çevre alanındaki ağır metallerin, toprağın verimliliğini etkileyen böcek zehirlerinin tespitinde ve mikrobiyal testlerde kullanılmaktadır (Mutlu, 2016).

3. Biyolojik Tanıyıcı Ajan ve Hedef Analit Etkileşimi

3.1. Biyoreseptörler

Biyosensörlerde moleküler algılama (biyoreseptör), biyosensörü sensörden ayıran başlıca özellik olmasının yanı sıra biyoalgılamanın da temelini oluşturmaktadır. Bu biyoreseptörler sayesinde, yüksek hassasiyete sahip hedef analite özgü biyosensörlerin tasarımı gerçekleştirilebilmektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi biyosensörlerin sınıflandırılması biyoreseptöre, çevirici tipine ve hedef analite göre yapılabilmektedir. Biyoreseptör çeşidine göre sınıflandırma; enzim, antikor, mikrobiyal ve gen tabanlı (DNA ve aptamer) biyosensörler olarak belirlenmiştir.

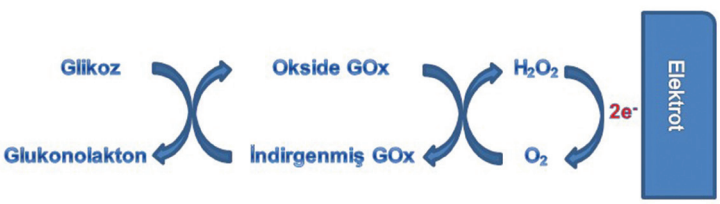
3.1.1. Enzim Tabanlı Biyosensörler (Enzim elektrod)

Enzimler, biyosensörler içerisindeki en eski (amperometrik enzim elektrot-Clark ve Lyons'ın glikoz sensörü) dolayısıyla üstünde en çok çalışılan biyoreseptör çeşididir. Bu biyoreseptör çeşidinin 1962'den günümüze kadar çalışılması, enzim tabanlı biyosensörlerde önemli bilgi birikiminin oluşmasını ve bunu takiben uygulamalardaki çeşitliliğin artmasını sağlamıştır.

Enzimlerin substratlarını tanıma özellikleri, bu biyokatalizörleri analitik cihaz üretiminde sıklıkla tercih edilir hale getirmiştir (Leca-Bouvier & Blum, 2010)Bu özelliğin analitik cihazlardan biyosensörlere uyarlanması, enzimin tanıyıcı yüzey olarak kullanılması ile gerçekleştirilmiş ve böylelikle biyosensörlerde "enzim tabanlı biyosensör" alt grubu oluşturulmuştur. Bu biyosensörlerin çalışma prensibi; enzimin örnekteki hedef analiti kilit-anahtar kuramı ile tanıyarak katalizlemesi ve bu reaksiyon sonucu ortaya çıkan değişimlerin (giren ve/veya ürün moleküllerinin derişimlerindeki değişim, proton, elektron, ışık ve/veya ısı) algılanması üzerine kurulmuştur. Bu kurgu diğer tekniklere kıyasla daha düşük derişimlerdeki hedef analit miktarının belirlenmesini sağlamaktadır.

Enzimin katalizleme özelliğinin yanında, enzim tabanlı biyosensörün performansını etkileyen faktörler; enzim aktivitesi, immobilize enzimin oryantasyonu, sıcaklık, pH, kompetitif ve kompetitif olmayan inhibitör varlığıdır (Poghossian & Schöning, 2008).

Enzim tabanlı biyosensör araştırmalarında, glikoz oksidaz ve yaban turpu kökenli peroksidaz enzimlerinin sıklıkla tercih edildiği görülmüştür. Glikoz oksidaz ile tasarlanmış enzim tabanlı bir biyosensörde gerçekleşen reaksiyon incelendiğinde (Şekil 3) glikoz oksidaz enzimi, çözünmüş oksijen varlığında glikozu katalizleyerek glukonolakton ve hidrojen peroksite dönüştürmektedir. Oluşan hidrojen peroksit, elektroaktif bir madde olduğundan dolayı, uygun bir gerilim altında, yükseltgenerek, yani oksijene parçalanarak elektron açığa çıkarmaktadır. Açığa çıkan elektron, elektrot tarafından algılanarak glikoz miktarı elektrokimyasal olarak ölçülmektedir. Bu ölçümün temel mekanizması "4.1.1. Elektrokimyasal Çeviriciler" başlığı ile verilen bölümde detaylı olarak anlatılmıştır.



Şekil 3. Glikoz biyosensörüne ait tepkime mekanizması

3.1.2. Antikor Tabanlı Biyosensörler (İmmünosensör)

Antikor tabanlı biyosensörler ilk defa 1950'de çalışılmış ve bu gelişme immünolojik tanı sistemlerinin önünü açmıştır (Dugas vd., 2010) Daha sonra, antikor-antijen etkileşimine dayanan birçok çalışma yapılarak klinik tanı için yeni ölçüm araçları geliştirilmiştir. Antikor iki ağır zincir (heavy chain, H) ve iki hafif zincirden (light chain, L) oluşan "Y" şeklinde bir immünoglobulindir. Her zincirin sabit ve değişken bölümleri bulunmaktadır. Değişken bölümler antikorun sadece antijenine özgü olmasını, dolayısıyla antijen-antikor etkileşimine dayanan, biyosensörlerin yüksek seçicilik ve özgünlük göstermesini sağlayan bölümdür (Conroy vd., 2009).

Günümüzde, immünosensördeki antikor-antijen etkileşiminden sonra oluşan değişimin algılanması, optik, elektrokimyasal ve kütle değişimi olarak ölçülebilmektedir. Her ne kadar antijen-antikor etkileşimi hassas biyosensör tasarlanmasına olanak sağlasa da kullanılan çevirici tipi de hassasiyeti doğrudan etkilemektedir. Örneğin, radyoimmünolojik test ile birleştirilmiş immünosensörler radyoaktif ajanların kısa yarılanma ömrüne sahip olmalarından dolayı düşük hassasiyete sahiptir. Optik immünosensörlere kıyasla elektrokimyasal immünosensörler daha hızlı, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli biyosensörlerdir.

3.1.3. Gen Tabanlı Biyosensörler (Genosensör)

Gen tabanlı biyosensörler, nükleik asit sekanslarının biyoreseptör olarak kullanıldığı biyosensör çeşididir. Bu biyosensörlerde tanıma mekanizması, tek bir deoksiribonükleik asit (ssDNA) veya ribonükleik asit (ssRNA) sarmalının hedef analit (hedef ssDNA veya ssRNA) ile hibridizasyonu temeline dayanmaktadır. DNA'da sadece adeninin timini (A:T) ve sitozinin guanini (S:G) tamamlaması, ssDNA ile modifiye edilmiş çeviricinin (DNA probu) sadece hedef ssDNA ya özgü olmasını, dolayısıyla biyosensörün özgünlüğünü sağlamaktadır. DNA probları, etiketli (radyoaktif veya radyoaktif olmayan) veya etiketsiz olarak tasarlanabilmektedir. Modifiye edilen DNA problarının hedef analit ile hibridizasyonu sonucunda, etiketlenen molekülün karakterine bağlı olarak ölçülebilir bir sinyal açığa çıkmakta ve hedef analitin ölçümü sağlanmaktadır (Bottomley vd., 1994). Radyoaktif moleküller, hassas olmaları sebebiyle etiketleme aşamasında sıklıkla tercih edilmektedir. Fakat kısa yarılanma ömrü, yüksek fiyatı ve saklama koşullarının zorluğu gibi nedenler bu moleküllerin kullanımında dezavantaj oluşturmaktadır. Radyoaktif olmayan etiketler (enzimatik veya lüminesans etiketler), radyoaktif etiketlere kıyasla düşük hassasiyete sahiptir. Bahsi geçen dezavantajların ortadan kaldırılması amacı ile, son yıllarda etiketsiz genosensörlerin geliştirilmesi üzerine çeşitli çalışmalar yürütülmekte ve başarılı sonuçlar alınmaktadır (Karamollaoğlu vd., 2009; Tokonami vd., 2008)

3.1.4. Hücre Tabanlı Biyosensörler

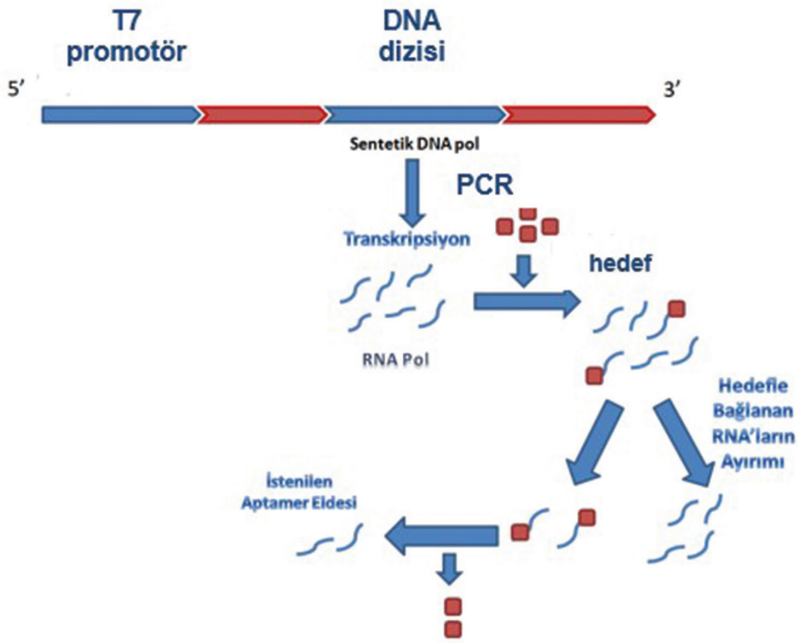
Canlı hücrelerin biyolojik tanıma ajanı olarak kullanıldığı sensörler, hücre tabanlı biyosensörler olarak adlandırılmakta ve biyomedikal uygulamalarından çevre uygulamalarına kadar birçok alanda kullanılmaktadır (Banerjee & Bhunia, 2010; M.

Veiseh vd., 2007). Bu biyosensör çeşidinde canlı hücre, tüm hücre/mikroorganizma ya da hücrede bulunan belirli bileşenler (protein) vasıtası ile hedef analit etkileşimi gerçekleşmektedir (Acha vd., 2010) Hücre tabanlı biyosensörler yapısal özgünlüğü ile tanınmasına rağmen, kullanımlarını kısıtlayan dezavantajlara sahiptir. Bunlardan ilki, hücrenin canlılığını koruyarak algılama yeteneğini sürdürmesini sağlamaktır. Bu amaçla çevirici yüzeyin biyouyumluluğu, sterilizasyonu ve hücrenin ömrü gibi parametrelerin kontrol edilerek uygun koşulların sağlanması gerekmektedir. Diğer dezavantaj ise sağlam (intakt) hücrenin birden fazla reseptöre sahip olmasından dolayı seçiciliğinin azalmasıdır (Belkin vd., 2009). Bu dezavantajların yanı sıra, birçok araştırmacı enzim tabanlı biyosensörler yerine hücre tabanlı biyosensörleri tercih etmektedir. Çünkü canlı hücreler enzimlere kıyasla, pH ve/veya sıcaklık değerlerinin dar aralıkta değişimlerine tolerans gösterebilmektedir. Canlı hücrelerin ömürlerinin uzun olması ve bu hücrelerin, hücre kültürü yardımıyla büyük ölçeklerde, saflaştırma işlemi olmaksızın üretilebilmesi maliyeti düşürmektedir (Struss vd., 2010).

3.1.5. Biyomimetik Sensörler

Son yıllarda biyoteknoloji ve sistem biyolojisi alanında yaşanan gelişmeler, doğadan esinlenen yapıların sentetik olarak üretilmesine olanak sağlamıştır. Bu sayede biyolojik tanıma ajanı olarak sentetik, diğer bir değişle biyomimetik moleküllerin üretimi olası hale gelmiştir. Aptamerler bu sınıfta değerlendirilerek biyosensörde biyolojik tanıma ajanı amaçlı kullanılmaya başlanmış ve aptasensör adını almıştır. Aptamerler SELEX (Systematic Evoluation of Ligands by Exponential Enrichment) denilen in vitro seçim yöntemi ile oligonükleotid kütüphanelerinden izole edilen nükleik asit yapılardır. Bu yapılar, RNA, ssDNA, modifiye ssDNA ya da modifiye RNA şeklinde olabilmektedir (Ellington & Szostak, 1990; Tuerk & Gold, 1990)lambda(m. Bu DNA/RNA ligantlarının hedeflerini birincil olarak diziyi değil şekli temel alarak tanıdığı düşünülmektedir. Aptamerler hedef moleküllere yüksek ilgi ve özgünlük ile bağlanabilme özelliğine sahip olmaları nedeni ile kantitatif ve kalitatif ölçümler için uygundur (Luzi vd., 2003). SELEX yöntemi ile sentetik olarak elde edilmeye başlandığından beri aptamerlerin kullanım alanları genişlemiştir. Aptamerlerin in vitro seçim şeması Şekil 4'te gösterilmiştir.

Aptamerlerin hedef analitleri arasında küçük moleküller, proteinler ya da hücreler yer almaktadır. RNA'nın SELEX yöntemi ile işlenmesi sonucunda oluşan nükleik asitlerin yarattığı yüksek bağlanma ilgileri, basit sentezlenebilmeleri, kolay saklanabilmeleri ve geniş uygulama alanları nedeniyle aptamerler yeni sınıf moleküller olarak ortaya çıkmaktadır.



Şekil 4. RNA aptamerinin in vitro seçimi (SELEX) şeması

4. Hedef Analit- Biyolojik Tanıma Ajanı Arasındaki Etkileşimlerin Algılanması ve Sinyale Dönüştürülmesi

Biyosensörlerde kullanılan çeviriciler, hedef analit ve biyolojik tanıma ajanı etkileşimine bağlı olarak seçilmekte ve temel olarak; elektrokimyasal, optik, termal ve fiziksel çeviriciler olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2).

Biyoalgılama materyali ve çevirici araçları arasındaki ara birimler cinsinden biyosensörler, doğrudan (katmansız) ve dolaylı (etiketli) olarak iki grupta incelenmektedir. Katmansız biyosensörlerde, ortamda oluşan fiziksel ve kimyasal sinyaller doğrudan analitin varlığını ve miktarını tayin edilebilmektedir. Günümüzde katmansız biyosensörlerde yaygın olarak; elektrokimyasal, optik ve piezoelektrik çeviriciler kullanılmaktadır. Dolaylı ölçüm yapan biyosensörlerde ise; sistemdeki kimyasal reaksiyonlar etiketler aracılığıyla tespit edilmektedir. Optik, alan etkili transistor (FET, field-effect transistor), piezoelektrik, kalorimetrik ve manyetik çeviriciler bu kapsamda kullanılmaktadır (Li, 2006).

Tablo 2. Biyosensörlerin çevirici türlerine göre sınıflandırılması (Li, 2006)

Elektrokimyasal Çeviriciler	Optik Çeviriciler	Termal Çeviriciler	Fiziksel Çeviriciler
Amperometrik	Interferometrik	Isı iletim	Kuvars Kristal Mikrobalans (QCM)
Voltametrik	Elipsometrik	İzoperibol kalorimetri	Yüzey Akustik Dalga (SAW)
Potansiyometrik	Spektroskopik	İzotermal kalorimetri	Manyetik
İmpedimetrik/ Kapasitans / İletkenlik	Yüzey Plazmon Rezonans (SPR)		Yük Ölçümsel
ISFET/MOSFET			Viskometrik

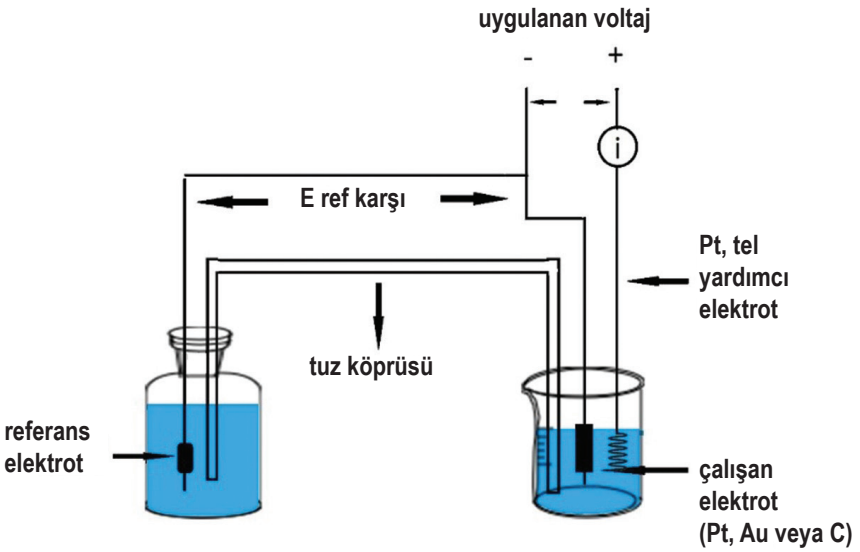
4.1. Çevirici Türüne Göre Biyosensörler

4.1.1. Elektrokimyasal Çeviriciler

Bilimsel alanda ilk defa önerilen ve başarılı bir şekilde üretimi gerçekleştirilen biyosensörler elektrokimyasal çevirici tabanlı biyosensörlerdir (Clark & Lyons, 1962; Wang, 2008).

Bu tür çeviricilerin diğer biyosensör türleri arasında öne çıkmasının sebepleri:

- ✓ Yüksek hassasiyet
- ✓ Kolay uygulanabilme
- ✓ Modern mikro üretim/minyatürleştirme teknolojilerine uyumluluk
- ✓ Düşük güç tüketimi
- ✓ Düşük maliyet olarak sıralanabilmektedir.



Şekil 5. Elektrokimyasal ölçüm hücresinin gösterimi

Kimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşan veya tükenen iyon ve/veya elektronlar, çözeltinin elektriksel özelliklerinin değişimine neden olmaktadır. Elektrokimyasal biyosensörlerde, analit ortamındaki parçacıkların yarattığı kimyasal potansiyel değişimi, referans elektrotla karşılaştırılarak ölçülmektedir. Elektrokimyasal çeviriciler, hedef analit-tanıyıcı biyolojik ajan arası etkileşimin türüne göre temel olarak: voltametrik, amperometrik ve potansiyometrik çeviriciler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çeviriciler genellikle immünolojik tanı sistemleri ve immünosensörler ile birlikte kullanılmaktadır. (Huang vd., 2009).

Elektrokimyasal çeviriciler en sık voltametrik biyosensörlerin üretiminde kullanılmaktadır. Voltametride, akım ve voltaj aynı anda ölçülmektedir. Bu sistemlerin en büyük avantajı, düşük gürültü oluşumu sonucunda ulaşılabilen yüksek performanstır. Bu yöntem sayesinde, çoklu bileşenlere ait farklı pikler tek bir deneysel eğride gözlemlenebilmektedir. Aşağıdaki şekilde tipik bir elektrokimyasal hücre ve ölçüm sistemi şematik olarak gösterilmektedir. Sistemde bir mikro çalışma elektrodu (working electrode), bir referans elektrot (reference) ve bir yardımcı (counter) elektrot bulunmaktadır. Akım, çalışma ve yardımcı elektrotlar arasında akar; çalışma ve referans elektrotlar arasındaki voltaj ise kaydedilmektedir. Doğrusal (linear) veya döngüsel (cyclic) voltametrik yöntemlerle çalışılarak her durum için farklı akım ve gerilim değerleri gözlemlenmektedir (Şekil 5) (Bard vd., 1980; Turner vd., 1987).

Günümüzde, *birbirine geçmeli dizi* (BGD) mikroelektrotlar elektrokimyasal, immünolojik tanı sistemlerinde alternatif çevirici olarak öne çıkmaktadır. Genel olarak, basit bir BGD tasarımında "parmaklar" adı verilen birbirine geçmeli mikroelektrot iletken çifti mevcuttur. BGD, voltametrik bir deneyde algılama

elektrodu olarak kullanıldığında, bu birbirine geçmeli elektrotlar genellikle farklı potansiyellere maruz bırakılarak "indirgeme" tepkimelerine sebep olmakta ve elektroaktif türlerin tespitini sağlamaktadır. İndirgeme döngüsünün en büyük avantajlarından biri Faraday akım ilkesi doğrultusunda sinyal ve gürültü oranının yükseltilmesine olanak sağlamasıdır. Bu durum biyosensör sisteminin ölçüm hassasiyetinin geliştirilmesine ve saptama sınırının (limit of dedection, LOD) azaltılmasına olanak sağlamaktadır. Bu özellikler, analitik kimya ve biyosensör sistemlerinde BGD elektrotlarının, elektrokimyasal tanı sistemlerinde kullanımının yolunu açmaktadır (Touhami, 2014).

Biyolojik bir ortamda elektriksel aktif bileşenlerin etkileşimi sonucunda, yükseltgeme-indirgeme tepkimesi oluyor ise; bu biyosensörler amperometrik biyosensörler olarak adlandırılmaktadır. Amperometrik çevirici tabanlı sistemlerde, elektrokimyasal hücrelere sabit bir potansiyel uygulanmakta ve ortamda oluşan akım ölçülmektedir. Ölçülen akımın büyüklüğü, elektriksel aktif bileşenlerin derişimine ve bu bileşenlerin üretim/tüketim hızına bağlıdır. Redoks tepkimesi sonucunda oluşan akım Cottrell denklemi (1) ile hesaplanmaktadır (Cottrell, 1903).

$$i = nFAC_0\sqrt{\frac{D}{\pi t}} \qquad (1)$$

Denklemde:

İ: sistemde okunan akım *(Amp)*

n: transfer edilen elektron sayısı

A: elektrot alanı *(cm^2)*

C: analit derişimi *($mol.mL^{-1}$)*

t: potansiyel uygulama süresi *(s)*

D: difüzyon katsayısı *($cm^2.s^{-1}$)*

F: Faraday sabiti 96.485,3 *($C.mol^{-1}$)*

Amperometrik çevirici kullanılan sistemlerde, yükseltgeme veya indirgeme potansiyeli uygulanan elektrot yüzeyinde elektroaktif analit tarafından akım üretilmektedir. Üretilen akımın büyüklüğü biyolojik tanıyıcı ajan ile tepkimeye giren hedef analit derişimi ile orantılıdır (Çökeliler & Mutlu, 2002). Clark oksijen elektrotları, amperometrik biyosensörlerin en basit formunu temsil etmektedir. Ölçüm metodu, platin (Pt) çalışma elektroduna karşı referans gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) içeren elektroda potansiyel uygulanarak, indirgenme tepkimesi sonucunda açığa çıkan elektronların yarattığı akım değerlerinin belirlenmesine dayanmaktadır.

Kanda glikoz seviyesini belirlemek için; glikoz oksidaz (GOx) enzimi kullanılarak geliştirilen biyosensörler, amperometrik biyosensörlere örnek olarak verilebilir. Bu biyosensörün çalışma mekanizmasında, GOx, glikozun glukonik aside dönüşümünü katalizlemektedir (2). Glikoz oksidaz enziminin substratla tepkimeye girebilmesi, FAD (filavin adenin dinükleotid) koenzim varlığında gerçekleşmektedir. FAD, elektron alıcısı olarak davranarak glikozun yükseltgenmesini sağlamaktadır. Ardından moleküler oksijeni indirgeyerek hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüşmekte (3) ve kendisi de okside haline geri dönmektedir (4). Oluşan H_2O_2, sabit gerilim altında (+ 650 mV) yükseltgenerek açığa çıkan elektron anodik akım olarak sistemden ölçülmektedir. Bu anodik akım kullanılarak sistemdeki glikoz derişimi hesaplanmaktadır.

$$\beta\text{-D-Glikoz} + GOx(FAD) \rightarrow \beta\text{-D-Glikonolakton} + GOx(FADH_2) \quad (2)$$

$$GOx(FADH_2) + O_2 \rightarrow GOx(FAD) + H_2O_2 \quad (3)$$

$$H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H^+ + 2e^- \quad (4)$$

Potansiyometrik biyosensörler, iyon seçici elektrot (ISE, ion-selective electrode), iyon seçici alan etkili transistör (ISFET, ion-sensitive field-effect transistor) veya ışık adresli potansiyometrik (LAPS, light adressable potentiometric sensors) tabanlı çeviriciler kullanarak analitik bilgi sağlayan sistemlerdir. Bu biyosensörlerde tanıyıcı biyolojik ajan ile analit etkileşimi sonucu oluşan elektriksel potansiyel değişimi gözlemlenmektedir. Potansiyometrik sensörler, değişken potansiyel üreten indikatör elektrodu ve genellikle Ag/AgCl tabanlı yarı hücre potansiyeli sağlayan referans elektrottan oluşmaktadır. Bu iki elektrot arasında oluşan potansiyel fark veya elektrokinetik kuvvet, yüksek empedanslı voltametri ile ölçülmektedir. Çalışma elektrodu ise, yarı geçirgen iyon-iletken membrandan oluşmaktadır. Örneğin; glikoz oksidaz pH elektrot yüzeyine immobilize edildiğinde, glikoz, çalışma ortamında pH üzerinde minimal etki gösterirken, enzimatik formdaki glukonalakton asitlenmeye sebep olmaktadır. Biyolojik tanıma ajanı dış yüzeye immobilize edilebileceği gibi membran içerisine hapsedilmesi de mümkündür. Geçmiş çalışmalarda, pH cam elektrot fizikokimyasal çevirici olarak kullanılmıştır (O'Hare, 2014). Günümüzde ise ağırlıklı olarak, yarı iletken tabanlı fizikokimyasal çeviriciler yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyometrik aygıtlar için en düşük saptama limitine (10^{-8} ile 10^{-11} M) genellikle iyon seçici elektrotlar (ISE) kullanıldığında ulaşılmaktadır. Ölçüm sırasında sistemde oluşan voltaj değişimi, Nerst denklemi (5) kullanılarak derişimin logaritması cinsinden hesaplanmaktadır. (Perumal & Hashim, 2014).

$$E = E_0 + \left[\frac{RT}{\eta F}\right] \ln\alpha \quad (5)$$

E: ölçülen gerilim, (V)

E_0: standart gerilim, (V)

R: gaz sabiti, 1,987 (cal mol^{-1} K^{-1})

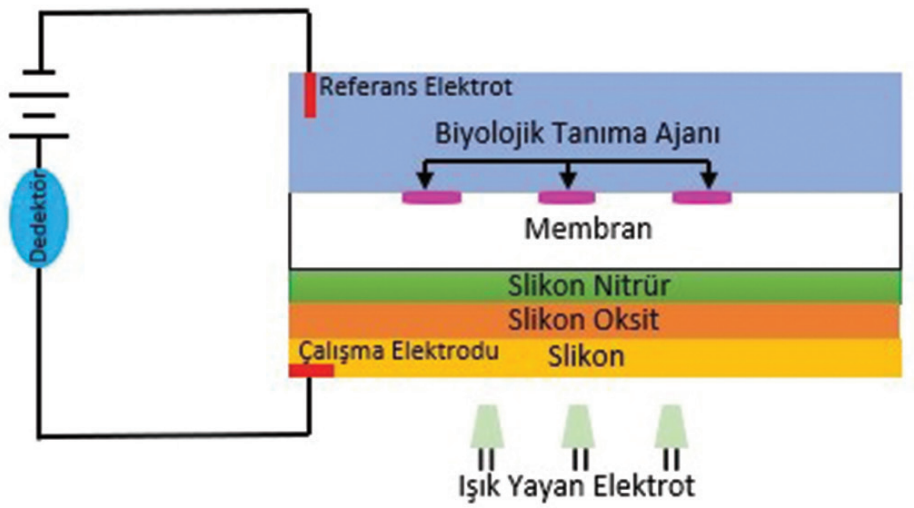
T: sıcaklık, (K)

F: Faraday sabiti 96.485,3 (C mol^{-1})

η: elektrot transfer sayısı

α: göreceli kimyasal aktivite (Li 2006).

ISFET tabanlı potansiyometrik biyosensörlerin çalışma prensibi, çözeltideki yüzey iyonların oluşturduğu potansiyel farkının ölçümüne dayanmaktadır (Pohanka & Skládal, 2008; Zhang vd., 2011). Bu potansiyel fark, elektron akışının silikon yarı iletkenin bir ucundan diğer ucuna yönlendirilmesini sağlamaktadır. ISFET içerisindeki transistör kapılı membranların yüzeyleri, pH ölçümünü sağlamak amacı ile silisyum nitrit (Si_3N_4), alüminyum oksit (Al_2O_3), zirkonyum oksit (ZrO_2) ve talyum oksit (Ta_2O_5) vb. bileşenler kullanılarak hazırlanmaktadır. LAPS tabanlı sistemlerde ise, ışık-yayan diyot (LED: light emitting diode) ile aktive edilen yarı iletkenler kullanılmaktadır (Şekil 6). Bu sensörler genellikle silikon oksit, silikon nitrit ve indiyum oksit ile kaplanan n-tip silikondan üretilmektedir. Benzer şekilde, polipirol kaplı *perde baskılı elektrot* yüzey içeren enzim-bağlı immünokompleks tanı düzenekleri potansiyometrik sistemlere örnek olarak verilebilir (Purvis vd., 2003)



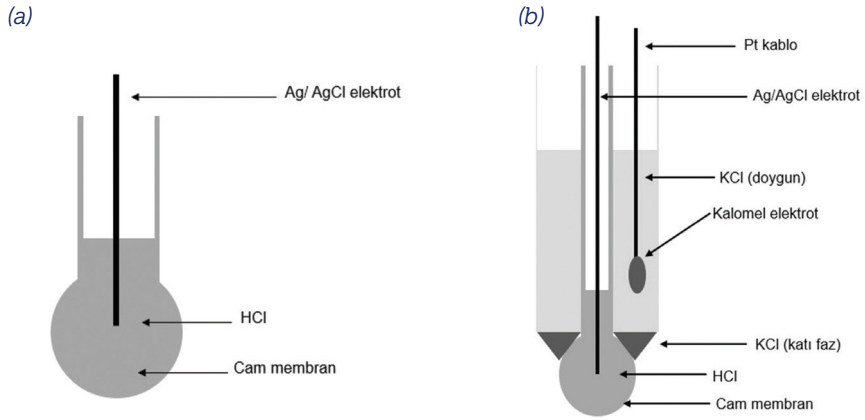
Şekil 6. Işık adresli potansiyometrik biyosensörün şematik gösterimi (Touhami, 2014).

Potansiyometri, yukarıda da belirtildiği gibi, elektrot ya da membran potansiyelinin, analit derişimi veya termodinamik aktivite bağlantılı olarak ölçüldüğü elektroanalitik bir tekniktir. Potansiyometrik aygıtlar aşağıda belirtilen karakteristik özelliklere sahiptir;

- ✓ Sistem dengededir; akım oluşmaz ve analit tüketilmez.
- ✓ Ölçüm düzeneği oldukça basittir, ihtiyaç duyulan tek şey yüksek empedanslı voltmetre ile referans elektrottur.
- ✓ İyon seçici membran ya da metal oksit kaplama seçiciliği sağlayan bileşenlerdir.

Cam ve pH elektrot düzenekleri, potansiyometrik sistemler için verilebilecek temel

örneklerdir. Cam bir elektrot (Şekil 7.a), uygun bir referans elektrot kullanılması durumunda pH ölçümü için kullanılabilir. Kalomel elektrot (cıva klorür) bu amaçla en sık kullanılan referans elektrottur. Bu iki elektrot çözelti içerisine daldırıldıktan sonra aralarında oluşan voltaj farkı çözeltinin pH değerini hesaplamak için kullanılmaktadır. Günümüzde bu iki elektrot, tek bir elektrot oluşturmak amacı ile bir araya getirilerek *birleşik pH elektrodu* olarak kullanılmaktadır (Şekil 7.b).



Şekil 7. Cam elektrot düzeneği (a) ve birleşik pH elektrot (b).

Nötr pH değerinde (pH=7), birleşik pH elektrodu voltaj üretmemekte, hedef çözeltinin pH değerinin 1 birim değişmesi durumunda ise, voltaj 59 mV düşmekte veya yükselmektedir. Bu durum, geniş bir doğrusal aralık sağlamasına karşın, ölçümün yapıldığı çevreden kaynaklanan elektromanyetik gürültü ise ölçüm sisteminin hassasiyetin azalmasına sebep olmaktadır.

Elektrokimyasal sensörler arasında bulunan iletkenlik, kapasitans ve impedans biyosensörleri elektriksel alan uygulanan çözeltilerde oluşan değişimleri ölçmektedir. Bu değişiklikler, çözeltinin ve/veya aracı maddenin genel elektriksel iletkenliği ya da impedimetrik reaksiyon sonucu oluşan kapasite değişimi olabilmektedir. Örneğin, biyokimyasal reaksiyon sırasında iyonlar veya elektronlar üretildiğinde, çözeltinin iletkenliği veya direnci değişmektedir. İletkenlik ölçümü için alternatif akım (AC) elektroda uygulanmakta ve ardından çözeltideki iyonik kompozisyon ohmmetre ile ölçülerek sıvının iletkenliği hesaplanmaktadır. Son yıllarda immünosensör ve nükleik asit hibridizasyonlarının ölçümünde iletkenlik tabanlı dönüştürücüler kullanılmasına rağmen, bu yöntem diğer yöntemlere kıyasla düşük hassasiyet göstermektedir. (Zhang vd., 2011).

Elektrokimyasal biyosensörler üzerine yapılan son araştırmalar, elektrot tasarımının ve performansının geliştirilmesi üzerine odaklanmıştır. Bu kapsamda, cihazları boyutsal olarak küçültme, etkin elektron transferi sağlama, nanomalzemelerle sinyali güçlendirme ve immobilizasyon yöntemleriyle tanıyıcı biyolojik ajanı yüzeye daha iyi bağlama gibi performans arttırma yolları araştırılmaktadır.

4.1.2. Optik Çeviriciler

Optik çeviriciler, biyolojik ve kimyasal analitleri algılama teknikleri arasında yer alan en eski ve en güvenilir tekniklerden biridir. Yüksek hassasiyet, küçük boyut, etkin maliyet gibi özelliklerinden dolayı diğer geleneksel analiz yöntemlerine alternatif olarak gösterilmektedir. Bu nedenle söz konusu ölçümün özellikle gıda, güvenlik, yaşam bilimleri, çevre analizi ve medikal alanlardaki kullanımına dair yapılan çalışmalarda belirgin bir artış gözlenmektedir (Ali vd., 2017).

Optik biyosensörler; ışık kaynağı, ışık demeti oluşturmak ve yönlendirmek için gerekli optik bileşenler, dönüştürülmüş algılama malzemesi (yüzey fonksiyonelleştirilmiş kristaller) ve ışık dedektöründen oluşmaktadır. Optik biyosensörler ile doğrudan veya dolaylı olarak iki farklı şekilde ölçüm yapılabilmektedir. Doğrudan ölçümde, analit, dalga kılavuzunun optik özelliklerinden doğrudan etkilenirken, dolaylı ölçümde ise yüzeye tutunma, ışıma, fosforesans, polarizasyon, rotasyon veya harmonik üretim temelli doğrusal olmayan optik olgulardan faydalanılmaktadır (Li, 2006). İlk optik kimyasal sensör, absorbsiyon spekturumundaki değişiklikleri ölçme temeline dayalı olup, CO_2 ve O_2 derişimlerinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir (Homola vd., 1999).

Spektroskopik yöntemlerde ise emilim, yansıtma veya ışınım özellikli ışık yayan boyalar, floroforlar veya florokromlar kullanılmaktadır. Örneğin; ışığın emilim özelliğinin kullanıldığı biyosensörlerde, Beer-Lambert Yasası (6) ile derişim hesaplanmaktadır (Swinehart, 1962).

$$A = -log\frac{I}{I_0} = \epsilon\, C\, l \qquad (6)$$

I = geçen ışığın yoğunluğu (lum)

I_o = gelen ışığın yoğunluğu (lum)

ϵ = molar absorbsiyon katsayısı (L.mol^{-1}.cm^{-1})

C = analit derişimi (mol.L^{-1})

l = ışığın aldığı yol (cm)

Optik biyosensörler, optik özellikleri tanımlanmış yüzeylere bağlanan biyolojik tanıma ajanlarının, hedef analit ile etkileşimi sonrasında ortamda gerçekleşen optik değişimleri algılama prensibine dayalı olarak tasarlanmaktadır. Dalga kılavuzları, istenilen optik özelliklere sahip malzemelerden yapılabilmekte ve biyolojik tanıma ajanlarının immobilizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Sensör tasarımı, görünür, mor ötesi, kızıl ötesi ve yakın kızıl ötesi dalga boylarındaki ışık kaynakları ve dedektörlerin tipine bağlı olarak gerçekleştirilmektedir.

SPR sistemleri, optik ve plazmon rezonansı olarak bilinen iki fiziksel ilkenin birlikte kullanımı ile ortaya çıkan ve gerçek zamanlı biyomolekül etkileşimini gösteren analiz

sistemi olarak tanımlanmaktadır. Bu etkileşimin temelinde, ortam özelliklerinden doğrudan etkilenen yüzey plazmon dalgaları kullanılmaktadır. Hedef analit ile sensör yüzeyindeki biyolojik tanıyıcı ajanın etkileşimi sırasında, sensör arayüzeyindeki değişim ortamın kırılma indeksinde bir değişikliğe sebep olmaktadır. Bir metal içinde iletim elektronu bulutunun topluca uyarılmasına plazma salınımları, plazma salınımının kuantumuna da plazmon denir. Plazmonun uygun frekansta bir optik dalga tarafından uyarılması, rezonans frekansında enerjinin absorblanmasına ve plazmonun yayılımında değişiklik meydana gelmesine sebep olmakta ardından bu değişim spektrofotometre kullanılarak ölçülmektedir. SPR sensörlerinde kullanılan en yaygın algılama yaklaşımları, rezonansa yakın optik dalganın yoğunluğunun ve SPR' nin açısal ve dalga boyunu içeren optik dalganın momentumunun ölçülmesidir (Homola vd., 1999).

1982 yılında Nylander ve Liedberg, SPR'ı gaz algılayıcı ve biyosensör olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapmışlardır. SPR tabanlı tanı sistemleri; fizik, kimya ve biyoloji alanlarında çalışanların ilgisini çekmiş ve bu şekilde bu sistemlerin kullanım alanları yaygınlaşma eğilimi göstermiştir. SPR tabanlı biyosensör teknolojisi, biyomoleküler etkileşimin herhangi bir işaretleyiciye gerek olmadan gerçek zamanlı biçimde izlenmesine olanak sağladığı için biyoalgılama alanında lider teknoloji haline dönüşmüştür (Homola vd., 1999; Turhan vd., 2012, 2013).

4.1.3. Termal (Kalorimetrik) Çeviriciler

Kalorimetrik çeviriciler, biyolojik tanıyıcı yüzey ile birleştirilen termometre, termopil veya termistör gibi fiziksel çeviricilerden oluşmakta ve biyokimyasal tepkimelerde oluşan ısı değişimlerini ölçme prensibi ile çalışmaktadır. Analitik çözelti kalorimetrisinde enstrümanlar; ısı iletimi, izoperibol kalorimetre ve izotermal kalorimetre şeklinde sınıflandırılmaktadır (Newman vd., 1997). Sistemin biyokimyasal tepkimeler sonucunda verdiği cevap, ürünlerdeki molar entalpi değişimine, termokimyasal katsayıya ve sistemde oluşan sıcaklık değişimine bağlıdır.

Katalitik doğasından dolayı, enzimatik tepkimelerin molar entalpisi diğer tepkimelere kıyasla daha yüksektir. Bu nedenle termistör çeviriciler, kalorimetrik tabanlı biyosensörler kapsamında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yüksek hassasiyetleri ve küçültülmüş boyutları tercih edilmelerinin diğer sebepleri arasında sayılabilir.

4.1.4. Fiziksel Çeviriciler

Fiziksel çeviriciler kapsamında, piezoelektrik (PZT) özellik gösteren malzemeler yaygın olarak kullanılmaktadır. Mekanik ve elektriksel değişimleri yüksek hassasiyetle algılayan PZT tabanlı çeviriciler arasında ticari olarak bulunabilen kuvars kristal yapısında malzemeler öne çıkmaktadır. Bu çeviriciler, yüksek hassasiyet göstermeleri, çok yönlü uygulamaya olanak sağlamaları, düşük maliyetleri ve etiketsiz olmaları gibi özelliklerinden dolayı analitik kimya uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Piezoelektrik çeviricilerin biyosensör alanında kullanımına yönelik yapılan araştırmalar, bu sistemlerin biyokimyasal reaksiyonları doğrudan, düşük

maliyetli olarak tespit edilebildiğini göstermektedir. Kuvars kristal mikrobalans (QCM, Quartz Crystal Microbalance), kuvars ayar çatalı (QTF, Quartz Tuning Fork) ve yüzey akustik dalga (SAW, Surface Acoustic Wave) cihazı PZT çeviricilere örnek olarak verilebilir (Akdoğan vd., 2006; Mutlu vd., 2008; Karamollaoğlu vd., 2009; Saraf vd., 2010; Ali vd., 2017)

Biyolojik ortamda dielektrik kristal yüzeyine etki eden basınç, kristal örgüsünün deforme olmasına neden olmaktadır. Bu deformasyon piezoelektrik çevirici yardımıyla farklı formlardaki dalgalara dönüştürülür. QCM' de frekans kayması (Δf) ve kütle değişimi Δm arasındaki ilişki Sauerbrey denklemi (7) ile hesaplanır (Sauerbrey, 1959). Denklemde f_0 temel rezonans frekansını, A kristal yüzeyinin alanını, ρ kuvars yoğunluğunu, μ ise kesme katsayını göstermektedir.

$$\Delta f = -\frac{2 f_0^2}{A\sqrt{\mu\rho}} \Delta m \qquad (7)$$

Denklemde:

$\Delta \mathbf{f}$: frekans kayması *(Hz)*

f_0: temel rezonans frekansı *(Hz)*

$\Delta \mathbf{m}$: kütle değişimi *(g)*

A: kristal yüzeyinin alanı *(cm^2)*

ρ: kuvars yoğunluğu *(2,648 g/cm^3)*

μ: kesme katsayısı *(2,947x1011 $g/cm.s^2$)*

SAW sensörlerinde ise, akustik dalga destek malzeme yüzeyi boyunca artmaktadır. Bu sistemler, kütle hassasiyeti çalışma frekansıyla doğrudan bağlantılı olduğundan, QCM' e kıyasla daha yüksek hassasiyet sağlamaktadır.

Piezoelektrik biyosensörler, tespit limitleri ve kullan-at özelliği açısından bazı dezavantajlara sahiptir. Sensör performansı, çevirici yüzeyinin modifikasyonuyla üretilen tanıyıcı tabaka ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle elektrotun yüzeyine yapılacak modifikasyonlar özellikle PZT tabanlı dönüştürücülerde kalite faktörünü doğrudan etkileyerek, alınacak sinyalin kalitesini ve sistemin performansını belirlemektedir. Bu nedenle geçtiğimiz yıllarda nano boyutlu yüzey modifikasyonları PZT çalışmalarında hız kazanmıştır (Hao vd., 2011; Kabay vd., 2017) Kütle hassas biyosensörler, DNA sensörlerinden immünosensörlere kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. Örneğin geçmiş çalışmamızda, genetik olarak modifiye edilmiş organizmaların (GMOs) taranması amacıyla CaMV 35S promoter sekansının (P35S) hibridizasyonunun saptanması için QCM tabanlı kütle hassas DNA biyosensörü geliştirilmiştir. Bahsi geçen biyosensörün en düşük ölçüm limiti 0.25 ng/μL olarak rapor edilmiştir (Karamollaoğlu vd., 2009). Bir başka çalışmada,

Bacillus anthracis (B. Anthracis) tespiti amacıyla QCM tabanlı bir immünosensör geliştirilmiş ve sinyal amplifikasyonu altın nanoparçacıkla arttırılmıştır. Sonuçlar, DNA probu ile işlevselleştirilmiş QCM biyosensörünün, B. anthracis'in hedef DNA fragmentini spesifik olarak tanıdığını ve tespit limitinin (LOD) 3.5×10^2 CFU/ml olarak ölçüldüğünü göstermektedir (Hao vd., 2011). İmmünosensör çalışmalarına örnek olarak gubumuzda,biyolojik sıvılar (kan, serum) ve gıda (şarap, peynir, balık vb.) içerisindeki toksin histamin düzeyini tespit etmek için plazma modifiye QCM sensörü geliştirilmiş, etilendiamin kullanılarak gerçekleştirilen plazma polimerizasyonunun modifiye edilmeyen immünosensörlere göre ölçüm hassasiyetinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Mutlu vd., 2008).

Manyetik biyosensörler, mikroakışkan kanallarda bulunan manyetik özellikli mikro ve nano parçacıkların manyetik direnç etkisi kullanılarak hassas şekilde tespit edilmesini sağlayan sistemlerdir. Mikroakışkan kanallar ile boyutları küçültülmüş biyosensörler, hassasiyet ve taşınabilirlik açısından gelecek vaat etmektedir (Megens & Prins, 2005).

5. Biyosensörlerde Performans Parametreleri

Biyosensörlerin tasarımında temel performans kriterleri: hassasiyet, seçicilik, tekrarlanabilirlik, hız ve maliyettir.

5.1. Kalibrasyon Karakteristikleri: Hassasiyet, Çalışma Aralığı, Doğrusal Derişim Aralığı ve Ölçüm Sınırı

Sensör kalibrasyonu, biyosensörün farklı konsantrasyonlarda hedef analit içeren standart bir çözelti ile etkileştirilmesi sonucu gerçekleştirilmektedir. Analit konsantrasyonuna karşı sensör yanıtı grafik haline getirilerek kalibrasyon eğrisi elde edilmektedir. Kalibrasyon eğrisinin doğrusal kısmının eğimi hassasiyeti vermektedir. Hassasiyet, birim analit derişimindeki değişime karşı elde edilen cevabın büyüklüğü cinsinden ifade edilmektedir.

Farklı biyoalgılama materyalleri ve çevirici cihazlara bağlı olarak bir biyosensörün hassaslığını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Kabay vd., 2017; Rodoplu vd., 2013)

Ölçüm sınırı, biyosensörün kalitesini gösteren diğer önemli faktördür. Alt ölçüm sınırı, analitlerin, örneklerin ve biyosensörün yapısına bağlı olarak farklı şekillerde belirlenebilir. Bunlardan bir tanesi, en düşük ölçülebilir sinyal seviyesini temel almaktır. Tespit limiti ayrıca tanımlanmış sinyal/gürültü oranını baz alarak belirlenmektedir. Tespit limitinde gürültü de değerlendirildiğinden hassasiyet ile karıştırılmamalıdır. Biyosensöre ait doğrusal derişim aralığı, alt ve üst ölçüm seviyelerinin doğrusallığa sahip bölümü olarak tanımlanmaktadır (Thévenot vd., 1999).

5.2. Seçicilik ve Güvenilirlik

Seçicilik, bir biyosensörün performansının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli faktördür. Seçicilik, farklı maddelerin bulunduğu bir örnekte hedef analiti tayin edebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Biyosensörün seçiciliğini ölçmek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerden biri biyolojik tanıma ajanı ile etkileşen ve etkileşmeyen benzer analitlerin tepkime ortamına eklenerek biyosensörün verdiği yanıtın izlenmesine dayanmaktadır. Etkileşen her bir madde için aynı şartlar altında kalibrasyon eğrisi çizilir ve hedef analite ait kalibrasyon eğrisiyle karşılaştırılır. Seçicilik, tepkime ortamında sadece hedef analit olduğunda alınan çıkış sinyalinin, ortamda hedef analite ek olarak farklı bir madde bulunduğunda alınan çıkış sinyaline oranı olarak ifade edilmektedir.

Biyosensörün güvenilirliği, seçiciliğine ve tekrarlanabilirliğine bağlı olup, olası etkileşen maddelerin varlığı gibi gerçek işlem şartları altında belirlenmelidir. Bir biyosensörün güvenilir olması için sistemde yer alan benzer etkileşen maddeler varlığında dahi kendi hedef analitine özgü yanıtı vermesi gerekmektedir.

5.3. Cevap Süresi

Biyosensörlerde aranan temel özelliklerden birisi de cevap süresinin kısa olmasıdır. Sensörün ölçüm ortamı ile etkileştiği andan itibaren cevabın yatışkın durum değerinin yüzde doksanına kadar ulaşması için geçen süre "cevap süresi" olarak tanımlanmaktadır. Cevap süresi analitin ortamdaki difüzyonuna, analit-biyolojik tanıma ajanı etkileşim kinetiğine, oluşan ürünlerin çeviriciye ulaşma süresine, diğer bir deyişle yapı içerisindeki difüzyonuna, çevirici yüzeyindeki etkileşim kinetiğine ve diğer ortam şartlarına bağlıdır. Biyolojik tanıma ajanının aktivitesi arttıkça cevap süresi kısalmaktadır. Genellikle tek kullanımlık (kullan-at) tipi biyosensörlerin seri üretimine geçilmesi sayesinde biyosensörlerin tekrar kullanımına ihtiyaç duyulmamaktadır (Thévenot vd., 1999).

5.4. Tekrarlanabilirlik, Kararlılık ve Kullanım Ömrü

Tekrar edilebilirlik aynı koşullar kullanılarak hazırlanan biyosensörler kullanılarak yapılan ölçümlerde elde edilen sonuçların bağıl standart sapma cinsinden ifade edilmesidir. Biyosensörün tekrarlanabilir olması için kabul edilebilir bağıl standart sapma değer aralığı %$\pm$1 ile %$\pm$10 arasındadır.

Biyosensörün kararlılığı, sistem geometrisi, hazırlama metodu, biyoreseptör ve çevirici türüne göre değişkenlik göstermektedir. Kararlılık, analitin difüzyonu veya biyoreseptör ile hedef analit reaksiyonu gibi yanıtı kısıtlayan faktörlerden etkilenmektedir. Ayrıca, analit derişimi, biyosensörün analitle sürekli veya ardışık teması, sıcaklık, pH, tampon yapısı ve organik çözücülerin varlığı gibi ortam özellikleri de hesaba katılmalıdır.

Biyoalgılama materyalleri, organik yapıda olduklarından ısı, nem, pH ve diğer çevresel faktörlerden etkilenmelerinden dolayı kullanım ömürleri kısıtlanmaktadır.

Bir biyosensör için üç tip kullanım ömrü belirlenmiştir. Bunlar kullanımdaki bir biyosensörün ömrü, depodaki bir biyosensörün ömrü ve ayrı şekilde depolanan biyoalgılama materyallerinin ömrü olarak sıralanmaktadır (Deshpande, 2012).

6. Kaynaklar

Acha, V.; Andrews, T.; Huang, Q.; Sardar, D. K. & Hornsby, P. J. (2010). Tissue-based biosensors. Recognition Receptors in Biosensors (pp. 365-381). Springer, New York, NY.

Akdoğan, E.; Çökeliler, D.; Marcinauskas, L.; Valatkevicius, P.; Valincius, V. & Mutlu, M. (2006). A new method for immunosensor preparation: Atmospheric plasma torch. Surface and Coatings Technology, 201(6), 2540-2546.

Ali, J.; Najeeb, J.; Ali, M. A.; Aslam, M. F. & Raza, A. (2017). Biosensors: Their Fundamentals, Designs, Types and Most Recent Impactful Applications: A Review. J Biosens Bioelectron, 8(235), 2.

Banerjee, P. & Bhunia, A. K. (2010). Cell-based biosensor for rapid screening of pathogens and toxins. Biosensors and Bioelectronics, 26(1), 99-106.

Bard, A. J.; Faulkner, L. R.; Leddy, J. & Zoski, C. G. (1980). Electrochemical methods: fundamentals and applications (Vol. 2). New York: Wiley.

Bergveld, P. (1970). Development of an Ion-Sensitive Solid-State Device for Neurophysiological Measurements. IEEE Transactions on Biomedical Engineering BME-17 (1): 70–71.

Bhalla, N.; Jolly, P.; Formisano, N. & Estrela, P. (2016). Introduction to biosensors. Essays in biochemistry, 60(1), 1-8.

Bottomley, P.S.; Angle J.S.; Weaver R.W.; Ogram A.V. & Bezdicek D.F. (1994). "Nucleic Acid Probes" in: Book: Methods of Soil Analysis, DOI: 10.2136/sssabookser5.4.c32

Cass, A. E.; Davis, G.; Francis, G. D.; Hill, H. A. O.; Aston, W. J.; Higgins, I. J. & Turner, A. P. (1984). Ferrocene-mediated enzyme electrode for amperometric determination of glucose. Analytical chemistry, 56(4), 667-671.

Chang, T. M. S. (2013). Biomedical applications of immobilized enzymes and proteins (Vol. 1). Springer Science & Business Media.

Clark Jr, L. C. (1956). Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. ASAIO Journal, 2(1), 41-48.

Clark, L. C. & Lyons, C. (1962). Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. Annals of the New York Academy of sciences, 102(1), 29-45.

Conroy, P. J.; Hearty, S.; Leonard, P. & O'Kennedy, R. J. (2009). Antibody production, design and use for biosensor-based applications. In Seminars in cell & developmental biology., Vol. 20, No. 1, pp. 10-26. Academic Press.

Cottrell, F. G. (1903). Der Reststrom bei galvanischer Polarisation, betrachtet als ein Diffusions problem. Zeitschrift für Physikalische Chemie, 42(1), 385-431.

Cullen, D. C.; Karube, I.; Lowe, C. R. & Weetall, H. H. (2007). Handbook of biosensors and biochips (Vol. 1500, No. 1). R. S. Marks (Ed.). Chichester, UK. John Wiley & Sons.

Çökeliler, D. & Mutlu, M. (2002). Performance of amperometric alcohol electrodes prepared by plasma polymerization technique. Analytica Chimica Acta, 469(2), 217-223.

Deshpande, S. S. (2012). Enzyme immunoassays: from concept to product development. Springer Science & Business Media.

Dugas, V.; Elaissari, A. & Chevalier, Y. (2010). Surface sensitization techniques and recognition receptors immobilization on biosensors and microarrays. In Recognition Receptors in Biosensors (pp. 47-134). Springer, New York, NY.

Ellington, A. D. & Szostak, J. W. (1990). In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. nature, 346(6287), 818.

Gnoth, C. & Johnson, S. (2014). Strips of hope: accuracy of home pregnancy tests and new developments. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 74(07), 661-669.

Guilbault, G. G. & Montalvo Jr, J. G. (1969). Urea-specific enzyme electrode. Journal of the American Chemical Society, 91(8), 2164-2165.

Hao, R. Z., Song, H. B., Zuo, G. M., Yang, R. F., Wei, H. P., Wang, D. B. & Zhang, X. E. (2011). DNA probe functionalized QCM biosensor based on gold nanoparticle amplification for Bacillus anthracis detection. Biosensors and Bioelectronics, 26(8), 3398-3404.

Henry, C. (1998). Getting under the skin: implantable glucose sensors. Analytical chemistry, 70(17), 594A-598A.

Homola, J.; Yee, S. S. & Gauglitz, G. (1999). Surface plasmon resonance sensors. Sensors and Actuators B: Chemical, 54(1-2), 3-15.

Huang, S.; Yang, H.; Lakshmanan, R. S.; Johnson, M. L.; Wan, J.; Petrenko V.A.; Barbaree J.M. & Chin, B. A. (2009). Sequential detection of Salmonella typhimurium and Bacillus anthracis spores using magnetoelastic biosensors. Biosensors and Bioelectronics, 24(6), 1730-1736.

Hughes, W. S. (1922). The potential difference between glass and electrolytes in contact with the glass. Journal of the American Chemical Society, 44(12), 2860-2867.

Kabay, G.; Can-Kaleli, G. & Mutlu, M. (2017). Amyloid-like protein nanofibrous membranes as a sensing layer infrastructure for the design of mass-sensitive biosensors. Biosensors and Bioelectronics, 97, 285-291.

Karamollaoğlu, İ.; Öktem, H. A. & Mutlu, M. (2009). QCM-based DNA biosensor for detection of genetically modified organisms (GMOs). Biochemical Engineering Journal, 44(2-3), 142-150.

Kress-Rogers, E. (1996). Handbook of biosensors and electronic noses: medicine, food, and the environment. CRC Press.

Kurzawa, C.; Hengstenberg, A. & Schuhmann, W. (2002). Immobilization method for the preparation of biosensors based on pH shift-induced deposition of biomolecule-containing polymer films. Analytical Chemistry, 74(2), 355-361.

Leca-Bouvier, B. D. & Blum, L. J. (2010). Enzyme for biosensing applications. In Recognition receptors in biosensors (pp. 177-220). Springer, New York, NY.

Li, Y. (2006). Section 2.3 Biosensors, of Chapter 2 Hardware, in CIGR Handbook of Agricultural Engineering Volume VI Information Technology. Edited by CIGR--The International Commission of Agricultural Engineering; Volume Editor, Axel Munack. St. Joseph, Michigan, , pp. 52-93, USA: ASABE.

Liedberg, B.; Nylander, C. & Lunström, I. (1983). Surface plasmon resonance for gas detection and biosensing. Sensors and actuators, 4, 299-304.

Luzi, E.; Minunni, M.; Tombelli, S. & Mascini, M. (2003). New trends in affinity sensing: aptamers for ligand binding. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 22(11), 810-818.

Lübbers, D. W. & Opitz, N. (1975). Die pCO2-/pO2-Optode: Eine neue p CO2-bzw. pO2-Meßsonde zur Messung des pCO2 oder pO2 von Gasen und Flüssigkeiten/The pCO2-/pO2-Optode: A New Probe for Measurement of pCO2 or pO2 in Fluids and Gases. Zeitschrift Für Naturforschung C, 30(7-8), 532-533.

Mano, N.; Mao, F. & Heller, A. (2003). Characteristics of a miniature compartment-less glucose–O2 biofuel cell and its operation in a living plant. Journal of the American Chemical Society, 125(21), 6588-6594.

Megens, M. & Prins, M. (2005). Magnetic biochips: a new option for sensitive diagnostics. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 293(1), 702-708.

Minaei, M. E.; Saadati, M.; Najafi, M. & Honari, H. (2015). DNA Electrochemical Nanobiosensors for the Detection of Biological Agents. Journal of Applied Biotechnology Reports, 2(1), 175-185.

Mosbach, K. & Danielsson, B. (1974). An enzyme thermistor. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology, 364(1), 140-145.

Mutlu, M. (Ed.). (2016). Biosensors in food processing, safety, and quality control, Boca Raton, CRC Press.

Mutlu S, Çökeliler D, Shard A, Göktaş A, Ozansoy B, Mutlu M, (2008). Preparation and Characterisation of ethylenediamine and cysteamine plasma polymerized films on piezoelectric quartz crystal Surfaces for a biosensor, Thin Solid Films 516, 1279-1255.

Nelson, J. M. & Griffin, E. G. (1916). Adsorption Of Invertase. Journal of the American Chemical Society, 38(5), 1109-1115.

Newman, D.J, Olabiran Y. & Price C.P. (1997). Handbook of Biosensors and Electronic Noses: Medicine, Food, and the Environment. Handbook of Biosensors and Biosensor Kinetics.

O'Hare, D. (2014). Biosensors and sensor systems. In Body Sensor Networks (pp. 55-115). Springer, London.

Perumal, V. & Hashim, U. (2014). Advances in biosensors: Principle, architecture and applications. Journal of Applied Biomedicine, 12(1), 1-15.

Poghossian, A. & Schöning, M.J. (2008). Handbook of Biosensors and Biochips. Editör Marks R.S.; Cullen C.C.; Karube I.; Lowe C.R. & Weetall H.H. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Pohanka, M. & Skládal, P. (2008). Electrochemical biosensors--principles and applications. Journal of Applied Biomedicine (De Gruyter Open), 6(2).

Purvis, D.; Leonardova, O.; Farmakovsky, D. & Cherkasov, V. (2003). An ultrasensitive and stable potentiometric immunosensor. Biosensors and Bioelectronics, 18(11), 1385-1390.

Rodoplu, D.; Sen, Y. & Mutlu, M. (2013). Modification of quartz crystal microbalance surfaces via electrospun nanofibers intended for biosensor applications. Nanoscience and Nanotechnology Letters, 5(4), 444-451.

Sandhya, C.; Nampoothiri, K. M. & Pandey, A. (2005). Microbial proteases. Microbial enzymes and biotransformations, (pp. 165-179). Humana Press.

Saraf, A.; Baggett, L. S.; Raphael, R. M.; Kasper, F. K. & Mikos, A. G. (2010). Regulated non-viral gene delivery from coaxial electrospun fiber mesh scaffolds. Journal of Controlled Release, 143(1), 95-103.

Sas, L.; Madianos, L. & Tsoukalas, D. (2016). Label-free DNA biosensor based on resistance change of platinum nanoparticles assemblies. Biosensors and Bioelectronics, 81, 388-394.

Sauerbrey, G. (1959). Verwendung von Schwingquarzen zur Wägung dünner Schichten und zur Mikrowägung. Zeitschrift für physik, 155(2), 206-222.

Shichiri, M.; Yamasaki, Y.; Kawamori, R.; Hakui, N. & Abe, H. (1982). Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor. The Lancet, 320(8308), 1129-1131.

Shruthi, G. S.; Amitha, C. V. & Mathew, B. B. (2014). Biosensors: a modern day achievement. J Instrument Technol, 2, 26-39.

Skotadis, E.; Voutyras K.; Chatzipetrou M.; Tsekenis G.; Patsiouras L.; Madianos L.; Chatzandroulis S.; Zergioti I. & Tsoukalas, D. (2016). "Label-free DNA biosensor based on resistance change of platinum nanoparticles assemblies". Biosensors and Bioelectronics 81.

Struss, A. K.; Pasini, P. & Daunert, S. (2010). Biosensing systems based on genetically engineered whole cells. Recognition Receptors in Biosensors (pp. 565-598). Springer, New York, NY.

Swinehart, D. F. (1962). The beer-lambert law. Journal of chemical education, 39(7), 333.

Thevenot, D. R.; Toth, K.; Durst, R. A. & Wilson, G. S. (1999). Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. Pure and applied chemistry, 71(12), 2333-2348.

Tokonami, S.; Shiigi, H. & Nagaoka, T. (2008). Open bridge-structured gold nanoparticle array for label-free DNA detection. Analytical chemistry, 80(21), 8071-8075.

Touhami, A. (2014). Biosensors and nanobiosensors: design and applications. Nanomedicine, 374-400.

Tuerk, C. & Gold, L. (1990). Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. Science, 249(4968), 505-510.

Turhan, A. B.; Ataman, D.; Cakmakyapan, S.; Mutlu, M. & Ozbay, E. (2013). Developing a Transducer Based on Localized Surface Plasmon Resonance (LSPR) of Gold Nanostructures for Nanobiosensor Applications. In Key Engineering Materials Trans Tech Publications., 543, 393-401.

Turhan, A. B.; Özbay, E.; Ataman, D.; Sen, Y. & Mutlu, M. (2012). Nanofabrication and plasma polymerization assisted surface modification of a transducer based on localized surface plasmon resonance of gold nanostructure arrays for biosensor applications. Journal of Nanophotonics, 6(1), 061602.

Turner, A. F. P.; Karube, I. & Wilson, G. S. (1987). Biosensors: fundamentals and applications. Oxford university press.

Turner, A. F. P. (2015). Biosensors: Fundamentals and applications–Historic book now open access. Biosensors and Bioelectronics, (65), A1.

Veiseh, M.; Veiseh, O.; Martin, M. C.; Bertozzi, C. & Zhang, M. (2007). Single-cell-based sensors and synchrotron FTIR spectroscopy: A hybrid system towards bacterial detection. Biosensors and Bioelectronics, 23(2), 253-260.

Wang, J. (2008). Electrochemical glucose biosensors. Chemical reviews, 108(2), 814-825.

Weinstein, R. L.; Schwartz, S. L.; Brazg, R. L.; Bugler, J. R.; Peyser, T. A. & McGarraugh, G. V. (2007). Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. Diabetes Care, 30(5), 1125-1130.

Zhang, X.; Ju, H. & Wang, J. (Eds.). (2011). Electrochemical sensors, biosensors and their biomedical applications. Academic Press.

TIBBİ GÖRÜNTÜLEME SİSTEMLERİ

5

İşlevsel Yakın Kızılaltı Spektroskopisi: Temel ve Teknik Bilgiler

Aykut EKEN

Düzce Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği

Düzce

1. Giriş

İnsan beyninin dış uyaranlara karşı veya dinlenim durumunda gösterdiği işlevleri bilim insanlarının yıllardır üzerinde çalıştıkları bir konudur. Araştırmacılar, bu işlevleri gözlemlemek için "Nörogörüntüleme" denilen bilim alanın bir alt kolu olan "İşlevsel Nörogörüntüleme" tekniklerine başvururlar. Bununla birlikte beyin işlevlerindeki düzensizliğin vücudumuzdaki birçok hastalığı doğrudan ya da dolaylı olarak tetiklemesi ve teknolojik gelişmelerin yeni işlevsel nörogörüntüleme tekniklerinin ortaya çıkmasından dolayı beyin işlevleri ile alakalı yapılan araştırmalar son 25 yıldır hiç olmadığı kadar popüler bir hale getirmiştir. İşlevsel nörogörüntüleme teknikleri arasında İşlevsel Yakın Kızılaltı Spektroskopisi (iYKAS - Functional Near Infrared Spectroscopy – fNIRS) nörobilim alanına 1990'lı yıllarda giren ve son dönemde gittikçe popülerlik kazanan girişimsel olmayan bir optik görüntüleme sistemidir. Diğer nörogörüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında düşük maliyetli oluşu, uzun süre kullanılabilmesi, oksihemoglobin (ΔHbO_2) ve deoksihemoglobin konsantrasyon değişimlerinini (ΔHb) ölçmesi sebebiyle işlevsel manyetik rezonans görüntüleme tekniğinden elde edilen BOLD (Kan- Oksijen – Seviyesi Bağımlı; Blood – Oxygen – Level Dependent) sinyalinden daha detaylı bilgi vermesi ve taşınabilir olmasından dolayı deney ortamının haricinde de kullanılabilmesi (örn : spor aktiviteleri, sosyal deneyler) sebebiyle nörogörüntüleme çalışmalarında sıklıkla tercih edilir (Quaresima & Ferrari, 2016). Yakın kızılaltı ışığın uygulanma şekline göre çeşitli sistem çeşitleri olmakla birlikte her sistemin kendine özgü avantaj ve dezavantajları

bulunmaktadır. Bu bölümde, iYKAS sisteminin ölçüm yönteminden, matematiksel arka planından, sinyal karakteristiğinden, prob yerleştirme tekniklerinden, veri analiz tekniklerinden ve örnek bir uygulamasından bahsedilecektir.

2. Tarihçe

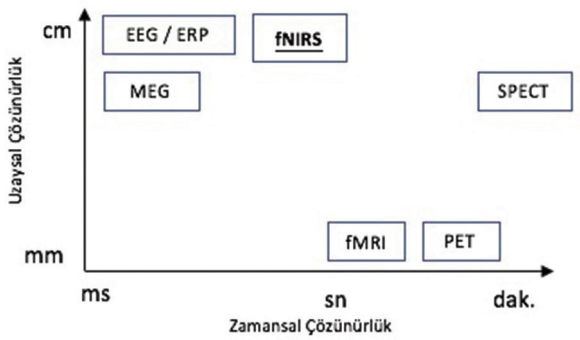
Optik görüntüleme yöntemleri, 1940'lı yıllarda Glenn Millikan tarafından kaslardaki oksijenlenmenin gözlemlenmesi amacı ile geliştirilmiştir ve bu amaçla geliştirilen oksimetre, tıp ve fizyolojide kullanılan bilinen ilk oksimetredir (Zijlstra vd., 2000). Ancak, ilk defa 1977 yılında Frans Jöbsis, Science dergisinde yayınlanan çalışmasında, bir kedinin beynindeki hemoglobin konstrasyonunu gerçek zamanlı ve girişimsel olmayan bir şekilde transillüminasyon spektroskopisi ile görüntülemeyi başarmıştır ve biyolojik dokuların yakın kızıl altı (Near Infrared – NIR) dalga boyundaki ışığa (650-1300 nm) geçirgen olduğunu bulmasıyla bu tekniğin insan beyninde de uygulanabileceğini göstermiştir (Jobsis, 1977). 1984 yılında University College London'dan (UCL) Dr. David Delpy tarafından yeni bir iYKAS sistemi geliştirilmiş ve ilk defa 1987'de yeni doğan bebeklerde beyin oksijenlenmesindeki değişimi gözlemlemek için kullanılmaya başlanmıştır (Delpy vd., 1987). Bugün, sürekli dalga (Continuous Wave – CW) yakın kızıl altı spektroskopisinin temelini oluşturan Uyarlanmış Beer-Lambert Yasası, Dr. Mark Cope ve Dr. David Delpy tarafından ilk defa bu olaydan sonra geliştirilmiştir (Delpy vd., 1988). 1993 yılında, birçok araştırma grubu, iYKAS ile girişimsel olmayan bir şekilde beyin aktivitesini gözlemlemeyi başarmıştır (Chance vd., 1993; Hoshi & Tamura, 1993; Kato vd., 1993; Villringer vd., 1993). Bu ilk ölçümler tek veya çok az kanallı sistemler tarafından gerçekleştirilmiş ve günümüzde neredeyse tüm kafa yüzeyini kapsayan çok kanallı sistemler geliştirilerek aynı anda birçok kortikal bölgede ölçüm yapılmaya başlanmıştır.

3. iYKAS'ın Temelleri

iYKAS, 600-1000 nm yakın kızıl altı spektral aralıkta insan beynindeki doku hemodinamiklerinin ve oksidatif metabolizmanın ölçülmesinde kullanılan bir sistemdir. Bu yakın kızılaltı spektral aralıkta, beyin dokusunda bulunan bir çok bileşen (örn : su, yağ ve hemoglobin) çok düşük düzeyde ışığı emdiklerinden genellikle, kafatası yüzeyinin 3-4 cm altında bulunan kortikal yapılarda hemodinamik cevap gözlemlenir. Bunun yanı sıra, bu spektranın içinde hemodinamik aktivitenin oluşması, HbO_2 ve Hb'nin uygulanan yakın kızılaltı ışığa karşı davranışı ile doğrudan ilişkilidir.

Bununla birlikte, zamansal çözünürlüğü (temporal resolution) iMRG ile karşılaştırıldığı zaman daha yüksek, elektroensefalografi (EEG) ve magnetoensefalografi (MEG) gibi milisaniye (ms) seviyelerinde nöronal aktiviteyi direkt ölçen sistemlerle karşılaştırıldığı zaman düşüktür. Uzaysal çözünürlüğü (spatial resolution), milimetre (mm) seviyelerinde görüntüleme yapan iMRG'ye nazaran santimetre (cm) cinsinden olduğu için daha düşüktür. Şekil 1.'de iYKAS'ın diğer nörogörüntüleme sistemleriyle uzaysal ve zamansal çözünürlük açısından karşılaştırılmasını görebiliriz. Ayrıca iYKAS sistemlerinin en büyük avantajlarından biri de taşınabilir ve ucuz olmasıdır.

Özellikle, spor ve sosyal nörobilim çalışmaları gibi bazen bir deney ortamının dışında bile kullanılabilmesi açısından tercih edilen bir sistemdir.



Şekil 1. Nörogörüntüleme tekniklerinin uzaysal ve zamansal çözünürlük açısından grafiksel karşılaştırılması

iYKAS, diğer nörogörüntüleme modaliteleri ile karşılaştırıldığında değişik avantajlara sahiptir. Bunların en önemlisi taşınabilir bir kortikal hemodinamik tepki ölçen sistem olmasıdır. Biliyoruz ki kortikal hemodinamik tepki ve serebral kan akışı İMRG ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanarak elde edebileceğimiz ölçümlerdir. Ancak bu iki sistemdeki deneysel ortamdan kaynaklanan kısıtlamalar sebebiyle (örn : kafa ve vücut hareketi, kapalı bir ortamda olmaktan kaynaklanan stresin yaratacağı yanlış pozitif aktivasyon, MR cihazından gelen gürültü) iYKAS birçok kortikal aktivasyon gözlemleme amaçlı çalışmalarda tercih edilmektedir.

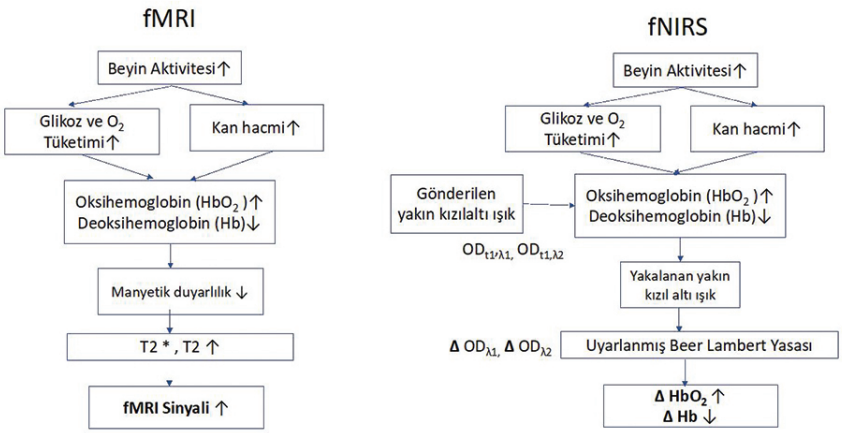
3.1. Fizyolojik Arka Planı

iYKAS sinyalinin elde edinimi, HbO_2 ve Hb konsantrasyon değişimine bağlı olduğundan, temelde bu iki molekülün konsantrasyonunun nasıl değiştiğini incelememiz gerekmektedir. Dış ortamdan veya dinlenim durumundan (resting-state) kaynaklanan nöron uyarımı nöronların oksijenli solunum yapmasına sebep olur. Oksijenli solunumun girdileri ve çıktıları aşağıdaki gibidir.

$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \Rightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O + 30\ ATP$$

Bu denklemde görüldüğü üzere oksijenli solunumda oksijen ve glikoz tüketimi artmaktadır. Burada önemli olan parametre, oksijen konsantrasyonunun artışıdır. Oksijen, kanda bulunan hemoglobindeki "Hem" proteinine bağlanarak damar yolu ile dokulara taşınır. Dolayısıyla aktif olan nöronların enerji ihtiyacı ile paralel olarak oksijen ihtiyacı da artacaktır. Bu sebepten yakınlarında bulunan damarlarda kan hacmi artarken buna paralel olarak ilgili bölgede yüksek oranda O_2 bulunur. Bu da HbO_2 konsantrasyonunun arttığını gösterir. Ancak, HbO_2'in artması tek başına yeterli olmamaktadır. HbO_2'in, aktif olan nöron bölgesindeki artışı, Hb'in de azalışına sebep olmaktadır. Hb'in azalışı, iMRG sinyalinin oluşması için yeterli bir şart iken, iYKAS da HbO_2'in artışı ve Hb'in azalışı ilgili nöron bölgesinde aktivasyon olduğunu gösteren esas koşuldur. Şekil 2'de bu durumun oluşumu esnasında olan

olayların akışı gösterilmektedir.



Şekil 2. iYKAS ve iMRG sinyal oluşum mekanizmaları

iYKAS'ın temel prensibi olan gönderilen ve yakalanan yakın kızılaltı ışık hem HbO_2 hem de Hb için ayrı ayrı dalga boylarındadır. Bunun en temel sebebi yakın kızılaltı spektrada her iki bileşenin emiliminin farklı değerlerde olmasıdır. Örneğin; 680-800 nm arasında bir dalga boyunda Hb, HbO_2'den daha fazla emilirken 800–900 nm arasında tam tersi bir durum gözlemlenmektedir. Dolayısı ile bu bileşenlerin emilimi her iki dalga boyunda da farklı değerlerde olduğundan iki dalga boyunda ışık gönderilerek yakalanan yakın kızılaltı ışık analiz edilir.

3.2. Fiziksel ve Matematiksel Arka Planı

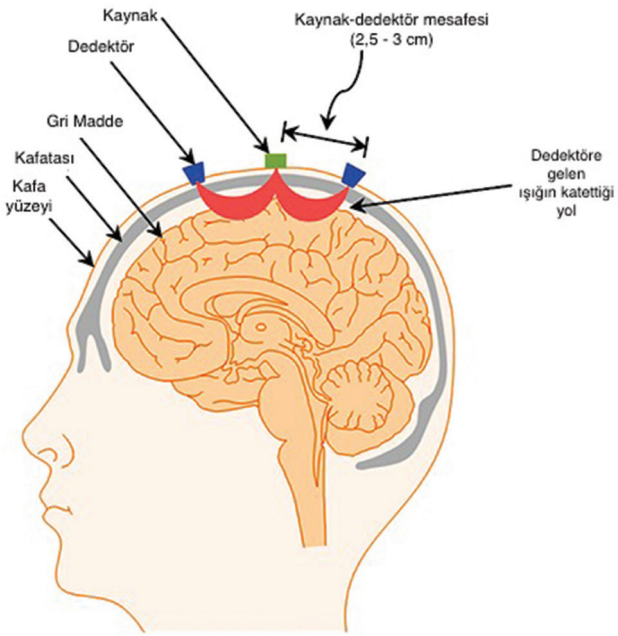
iYKAS sinyalinin oluşumu temelde üç ana duruma dayanır.

- İnsan dokuları görece olarak yakın kızılaltı dalga boyundaki (600-1000 nm) ışığa geçirgendir.
- Yakın kızılaltı ışık dokulara nüfuz ettikten sonra ya kromoforlar tarafından emilir ya da dokular tarafından saçılıma uğrar. Bu iki durumdan saçılımın, ışığın emilimine nazaran 100 kat daha fazla olması ihtimaldir (Delpy & Cope, 1997)
- Yakın kızılaltı ışığın dokulardaki yüksek derecede sönümlenmesi, dokulardaki oksijen taşınımını gerçekleştiren ana kromofor hemoglobinden kaynaklanmaktadır.

Yakın kızılaltı ışık kafa yüzeyinden bir ışık kaynağı aracılığı ile gönderildikten sonra, dokudaki madde konsantrasyonlarına bağlı olarak saçılıma ya da emilime uğrayarak yakınındaki dedektöre ulaşır. Bu ışık çok derin beyin yapılarına ulaşamaz. Kafatası yüzeyinin yaklaşık 2-3 cm altındaki bir kortikal yapıdan aktivasyon bilgisi elde edilmesine yardımcı olur. Temelde yakın kızılaltı dalga boyunda bir kaynaktan

gönderilen ışığın bir dedektör aracılığı ile yakalanması sonucunda elde edilen ışık yoğunluğunun Uyarlanmış Beer- Lambert Yasası (Modified Beer-Lambert Law) aracılığı ile bir lineer denklem çözümü sonucu Oksihemoglobin (HbO_2) ve Deoksihemoglobin (Hb) konsantrasyon değişimi (ΔHbO_2, ΔHb) elde edilir (Delpy & Cope, 1997).

Şekil 3.'de yakın kızılaltı ışığın kaynak ve dedektörler arasındaki hareketi gözlemlenmektedir.



Şekil 3. iYKAS sistemlerinde kaynak ve dedektör arasındaki ışığın hareketi (Naseer & Hong, 2015)

Beer – Lambert Yasası bir maddeye giren ve çıkan ışığın arasındaki yoğunluğun oranı (T), logaritmasına bağlıdır. Denklem 1. de, bu oranı kromofor konsantrasyonu (*c*), maddeye giren ışık ile çıkan ışık arasındaki mesafe olan (*d*) ve emilim katsayısı (ε) ye bağlıdır.

$$T = \frac{I_1}{I_0} = e^{-\varepsilon.c.d} \qquad (1)$$

Optik yoğunluğu (Optical Density- OD), bulmak için T nin negatif logaritmasını alırız.

$$OD = -\log(T) \qquad (2)$$

Maddeye giren ve çıkan ışık yoğunluğu oranını T'nin yerine yazarsak, optik yoğunluk ;

$$OD = -\log\left(\frac{I_1}{I_0}\right) = -\log\left(e^{-\epsilon.c.d}\right) = \varepsilon.c.d \qquad (3)$$

olarak bulunur. Bu denklemde I_1 maddeden çıkan ışık yoğunluğu;I_0 maddeye giren ışık yoğunluğudur. Bir ışık kaynağından kafa yüzeyine gönderilen yakın kızılaltı ışık, bir dedektör tarafından emilmiş ve saçılmış bir ışık olarak yakalanır. Farklı dalga boyları için optik yoğunluğu analiz ederken, λ yakın kızılaltı ışığın farklı dalga boyları kullanılır.

$$OD(\lambda) = \epsilon_\lambda . c . d = \log\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{1\lambda}}\right) \quad (4)$$

Işığın toplam optik yoğunluğu, farklı dalga boylarının toplamı olarak bulunur.

$$OD_{toplam}(\lambda) = \sum_{i=1}^{n} OD_n(\lambda) = \sum_{i=1}^{n} \varepsilon_{n,\lambda} . c_n . d \quad (5)$$

Denklem 5'de, n kromofor sayısını göstermektedir. iYKAS için iki kromofor göz önüne alınır. Bunlar, HbO_2 ve Hb dir. Bir dalga boyu için toplam optik yoğunluğunu ($OD_{toplam}(\lambda)$)ise bu kromoforların optik yoğunluklarını iki dalga boyu için toplayarak buluruz.

Uyarlanmış Beer-Lambert yasasında, farksal yol faktörü (DPF – Differential Path Factor) ve dalgaboyu λ için sabit saçılım kayıp faktörü (Constant attenuation factor - S_λ) gibi deneysel sonuçlar sonucu elde edilen ek parametreler eklenmiştir ve denklem 6 ortaya çıkmıştır.

$$OD_\lambda = \log\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{1\lambda}}\right) = \varepsilon_\lambda . \Delta c . d . DPF + S_\lambda \quad (6)$$

Deneylerden önce dalgaboyu λ olan normalize edilmiş optik yoğunluğu ($OD_{\lambda,norm}$) elde etmek için, bir dinlenim periyodu uygulanır. Bu işlem referans yakın kızılaltı ışık yoğunluğunu ölçmek için gerçekleştirilir. Daha sonra, deney esnasındaki λ dalga boyu için elde edilen optik yoğunluktan ($OD_{\lambda,test}$) bu referans optik yoğunluk çıkarılarak, λ dalga boyu için optik yoğunluk değişimi (ΔOD_λ) bulunur.

$$\Delta OD_\lambda = OD_{\lambda,test} - OD_{\lambda,norm} \quad (7)$$

Bu farkı denklem 6 daki gibi yeniden yazarsak ;

$$\Delta OD_\lambda = \log\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{test\lambda}}\right) - \log\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{norm\lambda}}\right) \quad (8)$$

Denklem 8'de, $I_{test\lambda}$ deney esnasındaki ve $I_{norm\lambda}$ deneyden önce dinlenim periyodu esnasında elde edilen ışığın yoğunluğunu gösterilmektedir. Logaritmadaki bölüm işlemi $\log(I_{0\lambda})$'den kurtulmak için eğer fark işlemine çevirilirse denklem 9 elde edilir.

$$\Delta OD_\lambda = \log(I_{0\lambda}) - \log(I_{test\lambda}) - \log(I_{0\lambda}) + \log(I_{norm\lambda}) \quad (9)$$

Deney esnasındaki optik yoğunluk ile dinlenim esnasındaki optik yoğunluk arasındaki fark denklem 10 da gösterilmektedir.

$$\Delta OD_{\lambda} = OD_{\lambda,test} - OD_{\lambda,rest} = \log\left(\frac{I_{norm\lambda}}{I_{test\lambda}}\right) \quad (10)$$

Eğer optik yoğunluk farkını, biden fazla kromofor (HbO_2, Hb) için yazarsak aşağıdaki gibi bir denklem elde ederiz.

$$\Delta OD_{\lambda} = \log\left(\frac{I_{norm\lambda}}{I_{test\lambda}}\right) = \sum_{i=1}^{n} \varepsilon_{i,\lambda} \,.\, \Delta c_i .\, d .\, DPF \quad (11)$$

Denklem 11 de, DPF, kaynak ve dedektör arasındaki mesafenin ölçeklendirilmesinde kullanılan farksal yol faktörü parametresini göstermektedir (Strangman, Franceschini ve Boas, 2003). Hem HbO_2 hem de Hb için optik yoğunluk farkı aşağıdaki şekilde gösterilir.

$$\Delta OD_{\lambda} = \varepsilon_{HbO_{2,\lambda}} .\, \Delta HbO_2 .\, d .\, DPF + \varepsilon_{Hb,\lambda} .\, \Delta Hb .\, d .\, DPF \quad (12)$$

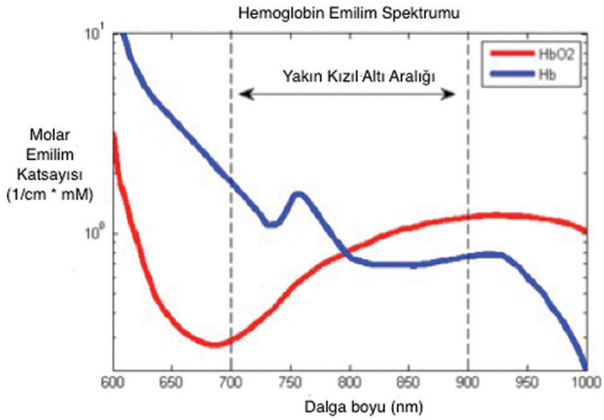
İki farklı dalgaboyu (λ_1 ve λ_2) için ise optik yoğunluk değişimleri şu şekilde oluşur.

$$\begin{cases} \Delta OD_{\lambda_1} = \varepsilon_{HbO_{2,\lambda_1}} .\, \Delta HbO_2 .\, d .\, DPF + \varepsilon_{Hb,\lambda_1} .\, \Delta Hb .\, d .\, DPF \\ \Delta OD_{\lambda_2} = \varepsilon_{HbO_2,\lambda_2} \Delta HbO_2 .\, d .\, DPF + \varepsilon_{Hb,\lambda_2} .\, \Delta Hb .\, d .\, DPF \end{cases} \quad (13)$$

Bu denklemleri doğrusal bir denklem şeklinde yazarsak,

$$\begin{pmatrix} \Delta OD_{\lambda_1} \\ \Delta OD_{\lambda_2} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{HbO_2,\lambda_1} d .\, DPF & \varepsilon_{Hb,\lambda_1} d .\, DPF \\ \varepsilon_{HbO_2,\lambda_2} d .\, DPF & \varepsilon_{Hb,\lambda_2} d .\, DPF \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \Delta HbO_2 \\ \Delta Hb \end{pmatrix} \quad (14)$$

Bu sistemi hem her iki dalga boyu için çözdüğümüzde, ΔHb ve ΔHbO_2 'yi elde ederiz. Elde ettiğimiz ΔHbO_2 ve ΔHb verilerinin toplamından toplam hemoglobin konsantrasyonu değişimini (ΔtHb) elde ederiz ($\Delta tHb = \Delta HbO_2 + \Delta Hb$). iYKAS sistemlerinde, iki tip dalga boyunda ışık kullanılır. Düşük dalgaboyunda yakın kızılaltı ışık genellikle 680-730 nm arasındadır. Yüksek dalgaboyunda ise 830- 900 nm arasındadır. Bu ayırım her dalga boyunda bir kromoforun diğerinden daha fazla emilmesini ve dolayısı ile de ölçülmesini sağlamak gereklidir. Şekil 4'de Hb kromoforunun emilimi 680 – 730 nm civarında HbO_2 den daha yüksek iken 830-900 nm seviyelerinde tam tersi bir durum söz konusudur.

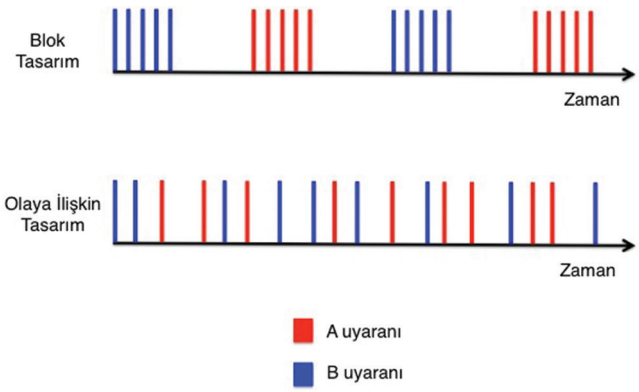


Şekil 4. Dalga boyu ile HbO_2 ve Hb emilimi arasındaki ilişki (Abtahi vd., 2017).

3.3. Sinyal Karakteristiği

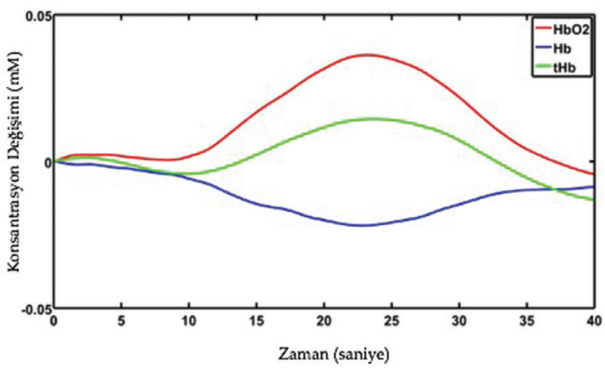
Hemodinamik tepki, iYKAS sistemlerinde ΔHbO_2 de artış ve ΔHb de azalış olarak görülür. Bununla birlikte toplam hemoglobin (ΔtHb) miktarında da artış olarak gözlemlenir. Uyaran uygulandıktan yaklaşık 8-12 sn sonra hemodinamik tepki ulaşabileceği en yüksek noktaya ulaşır. Uygulanan deneysel tasarıma göre bu durum değişmekle birlikte bu üç durumun gözlemlenmesi ilgili kanalda uygulanan uyarana karşı bir hemodinamik cevap olarak değerlendirilir. Deneysel dizayn Şekil 5'de görüldüğü üzere iki farklı şekilde gerçekleştirilir;

- Olaya ilişkin tasarım (event-related design): Uyarı tek bir kez ve kısa süreli uygulanır. Uyarılar arasındaki süre (Interstimulus interval – ITI) sinyalin yükseldikten sonra tekrar taban çizgisine dönmesi için en az 10-12 sn olmalıdır.
- Blok tasarım (Block design): Deneysel araştırma sorusuna göre uyarı yaklaşık 16-40 saniye boyunca ard arda uygulanır ve en az 20 sn kadar bir dinlenim süresi içermelidir.



Şekil 5. Deneysel tasarım çeşitleri (Schmucker-von Koch, 2013)

Genel olarak bir uyaran sonucu elde edilen aktivasyon örüntüsü Şekil 6'da görülmektedir. Bu örüntüye göre ΔHbO_2'de bir yükselme beklenirken, buna paralel olarak ΔHb'de bir düşüş ve ΔtHb'de bir yükselme beklenmektedir. iMRG ile karşılaştırdığımız zaman ΔHb'de oluşabilecek bir düşüş hemodinamik tepki oluşumu olarak kabul edilirken iYKAS sistemlerinde ΔHbO_2'deki artış ve ΔHb'deki azalış aktivasyon oluşması hakkında bize daha kesin bilgi vermektedir. Deneysel olarak, olaya ilişkin (event-related design) ve blok tasarım (block-design) şeklinde gerçekleştirilen çalışmaların elde edilen iYKAS sinyallerine değişik etkileri bulunur. Blok tasarım şeklinde gerçekleşen deneysel çalışmalarda, iYKAS sinyallerin sinyal gürültü oranı (Signal to Noise Ratio - SNR) yüksek olurken, olaya ilişkin tasarım çalışmalarında daha düşük olması beklenir. Blok tasarım deneylerinde sinyal daha yüksek gürültü barındırırken, olaya ilişkin tasarım deneylerinde elde edilen sinyaller daha az gürültü içerir. Bununla birlikte, blok tasarım çalışmalarında doğrusal eğilim (linear drift) gürültüsü oluşabilmektedir ki bu düşük frekanslı gürültünün nasıl yok edilebileceğinden veri analiz teknikleri kısmında bahsedilecektir.



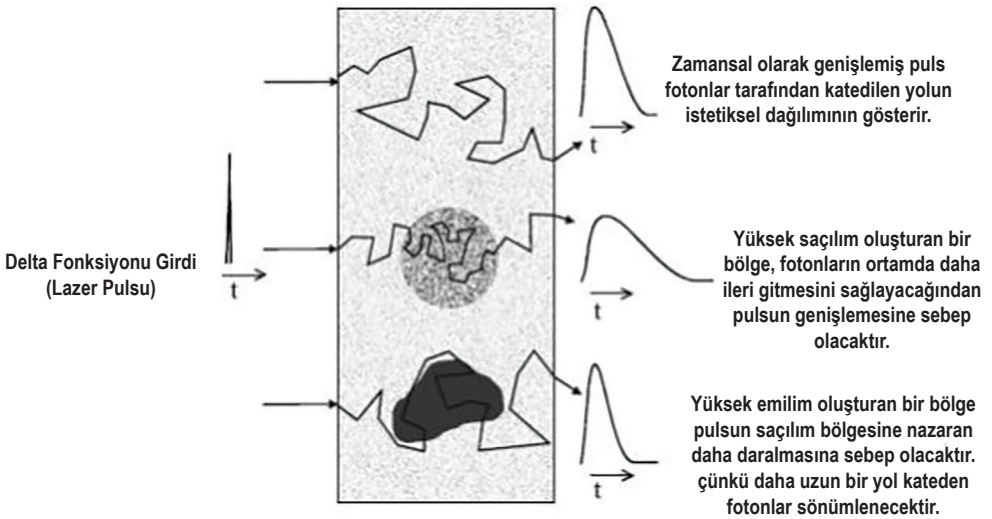
Şekil 6. Hemodinamik tepki esnasında ΔHbO_2, ΔHb ve ΔtHb'de görülen değişimler.

4. Sistem Tipleri

4.1. Zaman Bazlı (Time – Domain) iYKAS Sistemi

Zaman bazlı sistemlerde, beyin dokusuna piko saniye mertebelerinde çok kısa bir ışık darbesi gönderilir. Saçılma sonucu dedektör tarafından yakalanan ışık darbesinde genlik kaybı ve zamansal olarak bir dağılım şeklinde gözlenir. Şekil 7'.de ışığın bu davranışı gösterilmektedir. Bu beyin yüzeyinden saçılma sonucu elde edilen dağılıma zaman noktasal yayılım fonksiyonu (Temporal Point Spread Function) denir. Bu durum ışığın, deri, kafatası, beyin-omurilik sıvısı ve beyin dokusundan yansıması sebebiyle bu tarz bir bozunuma uğrar. Zaman bazlı sistemler, ışığın dokuyu terk ettikleri zamanki dağılımını gösterir ve bu dağılım ışığın doku içerisinde uğradığı emilim ve saçılım hakkında bilgi verir. Işık darbesi, uygulandığı ortama göre çeşitli davranışlar göstermektedir. Eğer, bulunduğu ortam çok yoğun saçılmaya sebep olursa ışık darbesinde zamansal genişleme gözlemlenir çünkü fotonlar ortamda olması gerekenden daha fazla bulunmuşlardır. Dolayısı ile bu da

zamansal bir genişlemeye sebep olmaktadır. Buna benzer bir şekilde eğer ortam ışıkta emilime sebep oluyorsa yine zamansal genişleme ile birlikte bu sefer ışığın genliğinde de azalma gözlenecektir.

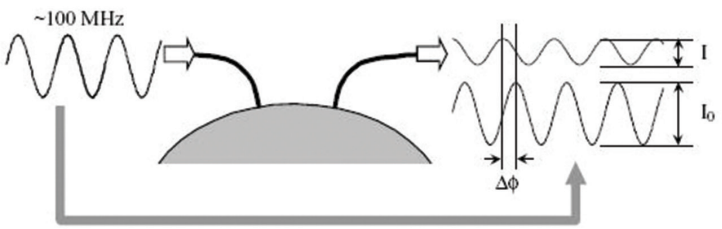


Şekil 7. Piko saniye mertebesinde ışığın değişik dokularda davranışı (Hillmann, 2002)

Bu sistemlerin avantajları, girişim derinliğinin yüksek olması, uzaysal çözünürlüğün yüksek olması ve ışığın davranışını en optimum düzeyde ayırt edebilmeleridir. Ancak bununla birlikte, örnekleme frekansları çok düşük olup sistemler büyük ve maliyetlidir.

4.2. Frekans Bazlı (Frequency – Domain) iYKAS Sistemi

Frekans bazlı iYKAS sistemleri, beyin dokusuna belirli bir frekansta ve genlikte gönderilen ışık sinyalinin, sönümlenmiş ve frekansta belirli bir faz açısında kaymaya uğramış bir ışığın elde edilmesi prensibi ile çalışan bir sistemdir. Şekil 8'.de frekans bazlı bir sistemin davranışı görülmektedir. Frekans bazlı sistemlerde, beyin yüzeyinden saçılma sonucu edilen sinyal zaman bazlı sistemlerde elde edilen zaman nokta yayılım fonksiyonu (Temporal point spread function – TPSF)'nun fourier dönüşümü ile elde edilir. Böylece, zaman bazlı sistemlerde elde edilen bilginin aynısı frekans bazlı sistemlerde elde edilir.



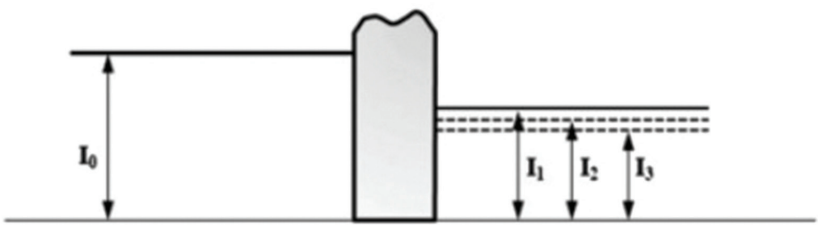
Şekil 8. 100 MHz lik bir yakın kızılaltı ışığın dokudan çıktıktan sonraki genlik kaybı ve faz değişimi (Hillmann, 2002)

Işığın emilimi ve saçılımının çıkış sinyalinin fazı ve genliği üzerindeki etkileri birbirlerinden farklı olduğu için frekans bazlı sistemler ışığın emilim ve saçılımını en iyi derecede ayırt eden sistemlerdir. Bu da elde edilen sinyalin geldiği bölgedeki doku ya da molekül konsantrasyonu hakkında araştırmacılara bir fikir verebilmektedir. Bu sistemlerin en temel avantajları, örnekleme frekansı ve ışığın emilim ve saçılım etkilerini yüksek doğrulukta ayırt edebilmesidir. Dezavantajı ise, girişim derinliğinin çok düşük olmasıdır.

4.3. Sürekli Dalga (Continous- Wave) iYKAS Sistemi

Sürekli Dalga sistemleri günümüzde en yoğunlukla kullanılan iYKAS sistemleri olup, diğer sistemlere nazaran daha hafif, küçük boyutlu ve daha az maliyetli olmasından dolayı, bugün taşınabilir iYKAS sistemlerinde öncelikle tercih edilen bir sistem tipidir. Bu yöntem ışık kaynağından yakın kızılaltı dalga boyunda gönderilen sabit genlikte bir ışığın bir ortama girdiği zaman ışığın çıkış genliğinde emilimden kaynaklanan bir genlik düşmesi gözlemlenir. Bu etki Şekil 9'da görülmektedir.

Bu sistemlerin en temel avantajları, örnekleme frekansının yüksekliği, sistemin boyutlarının küçük olması, ağırlığı ve sistemin ucuz olmasıdır. Bununla birlikte, bazı hastalıklarda ölçülmesi hayati olan beyin dokularındaki oksijenlenmenin gözlemlenmesi için sürekli dalga sistemleri idealdir. Ayrıca, girişim derinliği ve emilim ile saçılım etkilerini ayırt etmekte zorlanması bu sistemlerin en büyük dezavantajıdır. Sürekli dalga sistemler, ilk geliştirildiği zamanlarda oksijenlenmenin gözlemlenmesi amacı ile kullanılırken son yıllarda HbO2 ve Hb'nin konsantrasyon değişimlerini de incelemek amaçlı kullanılmaya başlanmıştır.



Şekil 9. Sürekli zaman ışığın bir ortama girdiği zaman sönümlenmesi (Bakker vd. , 2012).

5. Prob Yerleştirme Teknikleri

iYKAS sisteminin zamansal çözünürlüğü iMRG'dan daha yüksek olmasına rağmen, uzaysal çözünürlüğü santimetre cinsinden olduğu için beyinde bir uyaran sonrası aktivasyonun oluştuğu bölgenin anatomik yerini kestirmek, araştırmacıların sıklıkla karşılaştığı bir problemdir. Bu problemin çözümü için genellikle iki yöntem önerilir. Bunlardan birisi ölçümü yapılan katılımcının yapısal manyetik rezonans (MR) görüntülerini elde ederek anatomik bir rehber olarak kullanmaktır. Bu durumun araştırmacıya katacağı en büyük avantaj birinci seviye bireysel analizde

katılımcının beyin aktivasyonun oluştuğu bölgeyi belirlerken hatayı minimum düzeye indirmek ve ikinci seviye grup analizlerinde katılımcılar arasında MR görüntüsü çakıştırarak (inter-subject registration) ilgili grup için analiz hatasını azaltmaktır. Ancak MR görüntüsü maliyetli ve elde edinimi zor olan bir veridir. Diğer yöntem ise EEG 10-20 sistemi tabanlı bir prob yerleştirme yöntemidir (Jasper, 1958). Genellikle iYKAS sistemlerinde kullanılan problar tüm kafa yüzeyini kaplayacak şekilde bir kep şeklinde tasarlanmıştır. Ancak bu durumun haricinde eğer özel bir bölgedeki (ROI- Region of Interest) aktivasyona odaklanılacaksa o bölgedeki prob pozisyonlarının belirlemekte genellikle EEG 10-20 (Okamoto vd., 2004) veya 10-10 sistemi (Koessler vd., 2009) kullanılmaktadır. Bu sistemi de kullanırken prob pozisyonları belirlenmesinde bir üç boyutlu sayısallaştırıcı (3D Digitizer) kullanılır. Prob yerleşimi için EEG 10-20 ya da 10-10 sistemini kullanırken şöyle bir yol haritası izlenir;

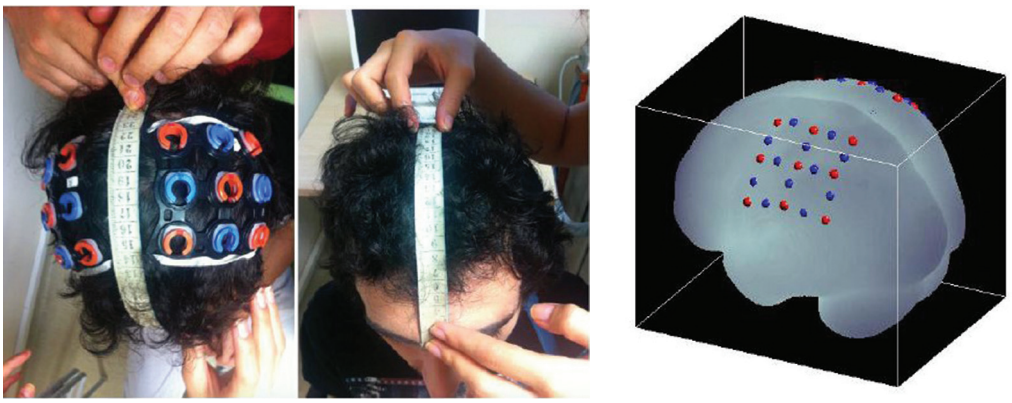
1. Nazyon (Nz) ve inyon (Iz) bölgesi belirlenip arasındaki mesafe bir mezura aracılığı ile ölçülür.

2. Sol kulaktaki tragus bölgesi ile sağ kulaktaki tragus bölgesi arasındaki mesafe ölçülür.

3. İlgili bölge hangi EEG kanal ya da kanallarına karşılık geldiği belirlenir.

4. Mesafenin karşılık geldiği bölgenin EEG 10-20 veya 10-10 sisteminde karşılık geldiği mesafenin mezura ile hesaplanır ve prob tutucu (veya kep) bu şekilde yerleştirilir.

Şekil 10.'da somatosensoriyel korteks bölgesinin aktivasyon örüntüsünün hedeflendiği bir prob tutucunun yerleştirilmesi görülmektedir. Burada önemli olan nokta, somatosensoriyel korteks'in karşılık geldiği EEG kanalını belirlemektir. Çalışmalar sol hemisferde C3 kanalının sağ hemisferde de C4 kanalının somatosensoriyel kortekse karşılık geldiğini göstermektedir (Koessler vd., 2009; Okamoto vd., 2004).



(a) (b)

Şekil 10. a) 10-20 sistemine göre prob tutucu yerleştirme için ölçümler b) Gerçek üç boyutlu kaynak, dedektör ve kanal koordinatların MNI şablonun üzerine yerleştirilmiş hali (Şablon üzerinde; kırmızı : kaynak ve dedektörler, mavi : kanallar) (Eken, 2016)

Bu noktalara prob tutucular yerleştirilip bu pozisyonların koordinatları üç boyutlu sayısallaştırıcı ile kaydedildikten sonra, bu koordinatlar MATLAB tabanlı yazılımlar aracılığı ile (NIRS-SPM (Near Infrared Spectroscopy- Statistical Parametric Mapping), NAP (NIRS Analysis Package)) MNI-152 (Montreal Neurological Institute-152) şablonuna oturtularak, bu şablonda karşılık geldikleri bölgelere göre her kanal pozisyonu bir bölgeye karşılık gelir.

6. Veri Analiz Yöntemleri

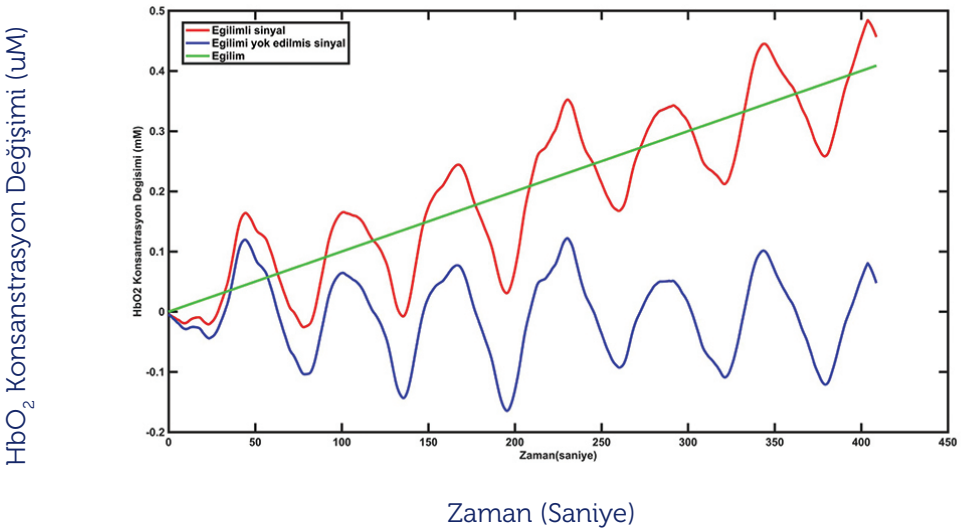
6.1. Gürültü Tipleri ve Filtrelenmesi

iYKAS çalışmalarında genellikle üç tip gürültü araştırmacıların karşısına çıkar. Bunlar;

- Deneysel gürültüler
- Fizyolojik gürültüler
- Hareket kaynaklı gürültüler

6.1.1. Deneysel Gürültüler

Deneysel gürültüler, deney tipinden kaynaklanan gürültülerdir. Örneğin, blok tasarım şeklinde bir deney uygulanması durumunda bir sinyalde artan bir eğilim (trend) gözlenebilir. Bu durum, blok tasarım olan deneylerde uyarıların bir blok içerisinde ard arda verilmesi durumundan kaynaklandığı için süperpozisyon prensibi gereği oluşan bir durumdur. Ancak bunun haricinde katılımcının hareket etmesi, kan basıncındaki ani değişimler veya sistemden kaynaklanan bir problemden de oluşabilir. Şekil 11'de bir iYKAS sinyalinde gözlemlenmiş olan doğrusal eğilim görülmektedir. Bu doğrusal eğilim, çok düşük frekanslı bir salınım olup en fazla dikkat etmemiz gereken gürültü tiplerinden birisidir. Çünkü, klasik yüksek geçiren filtre kullanıldığı zaman yok edilebilmesine rağmen aynı zamanda beyin aktivasyonu sonucu oluşan sinyallerde yok edilebilmektedir. Bununla birlikte bu eğilim yok edilmediği takdirde ilerideki adımlarda deneysel tasarım kullanılarak yapılan Genel Lineer Model (GLM) veya herhangi başka bir analiz yöntemi kullanıldığı zaman istatistiksel analizlerde yanlış pozitif (False Positive) sonuçlara sebep olabilir.



Şekil 11. Doğrusal eğilimin iYKAS sinyali üzerinde etkisi. Kırmızı : Doğrusal eğilimli iYKAS sinyali. Mavi : Eğilimi yok edilmiş sinyal. Yeşil : Doğrusal eğilim fonksiyonu

Bu eğilimi yok etmek için elimizdeki sinyali MATLAB ortamına aktardıktan sonra, detrend fonksiyonunu kullanabiliriz. Ancak bu her zaman problemimizin çözümü olmayabilir. Çünkü, bazı durumlarda bu eğilim doğrusal bir şekilde değil doğrusal olmayan bir şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumda, dalgacık tabanlı en küçük tanım uzunluğu doğrusal eğilim yok etme (Wavelet Based Minimum Description Length Detrending) yöntemi (Jang vd., 2009) iyi bir çözüm olarak tercih edilir.

6.1.2. Fizyolojik Gürültüler

Fizyolojik gürültüler genel olarak hemodinamik cevaptan bağımsız gürültüler olmakla birlikte 0.15-2.0 Hz arasında bir frekans bandında gözlemlenmektedirler (Fekete vd., 2011a). En temel fizyolojik gürültüler ;

- Solunum: Deney esnasında katılımcının nefes alıp vermesi sebebiyle oluşan gürültülerdir. Genellikle, elde edilen hemodinamik tepki sinyallerinin güç spektrumunda 0.15-0.4 Hz arasında gözlemlenir.
- Kalp atımı : Genellikle 0.6-2.0 Hz frekans bandında görülür.
- Mayer dalgaları : Mayer dalgaları düşük frekanslı kan basıncı dalgalarıdır. 0.05 – 0.2 Hz arasında görülen bir gürültü tipidir.

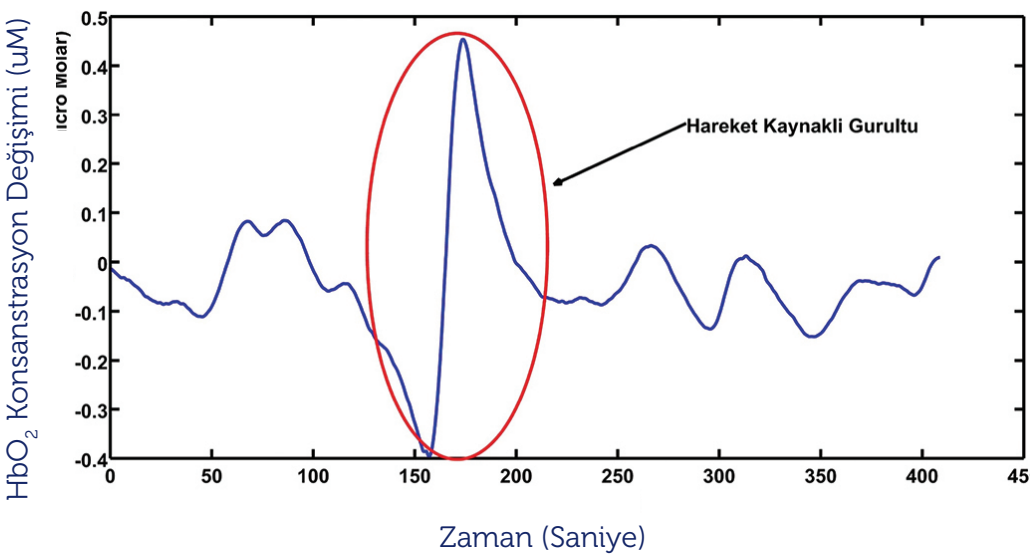
6.1.3. Hareket Kaynaklı Gürültüler

Hareket kaynaklı gürültüler sinyal üzerinde şekilsel, frekans genişliği ve ortaya çıkış zamanlaması olarak çok değişkenlik göstermektedir. Genellikle kafa hareketinden kaynaklanan bu gürültüler, kaş, çene ve vücut hareketlerinden de etkilenebilmektedir. Hareket kaynaklı bir gürültü örneği Şekil 12'de görülmektedir. Bu gürültüler bazı durumlarda yüksek genlikli, yüksek frekanslı olup hemodinamik cevaptan rahatlıkla

ayırt edilebilirken düşük frekanslı olanları ise hemodinamik cevaptan ayırt edilmesi zor gürültülerdir. Hareket kaynaklı gürültüler genellikle üç alt başlıkta toplanır (Brigadoi vd., 2014).

- Ani Gürültü (Spike)
- Taban çizgisi kaymaları (Baseline shifts)
- Düşük frekanslı değişimler

Çok karmaşık ve ani oluşabilen bir gürültü tipi olduğundan dolayı, eğer gürültüyü oluşturan matematiksel model bilinmiyor ise tamamen sinyal tabanlı gürültü yok etme filtreleri kullanılmaktadır. Bunlar genel olarak, Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis – PCA) (Zhang vd., 2005), Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis- ICA), Dalgacık Dönüşümü (Wavelet Transform) (Molavi & Dumont, 2012), Kalman filtresi (Izzetoglu vd., 2010), Wiener filtresi (Izzetoglu vd., 2005) ve Korelasyon tabanlı sinyal iyileştirme (Cui vd., 2010) ve eğri enterpolasyonu (spline interpolation) (Scholkmann vd., 2010) yöntemleridir.



Şekil 12. Hareket kaynaklı bir gürültünün iYKAS sinyali üzerinde gösterimi.

Gürültünün oluşabileceği durum değişken olduğundan dolayı sinyalin davranışı da farklı olacaktır. Dolayısıyla yukarıda bahsedilen bir yöntem bazı gürültüler için başarılı sonuç verebilirken bazıları için veremeyebilir. O yüzden hareket tabanlı gürültüler yok edilirken, genellikle farklı yöntemler bir arada kullanılır ve ideale en yakın sonuç değerlendirilir.

6.2. İstatistiksel Metodlar

Deneysel çalışmalar esnasında tek bir katılımcıdan elde edilen iYKAS sinyallerine elde edildikten sonra deneysel model tabanlı bir istatistiksel yöntem uygulanır. Denklem 15'de gösterilen Genel Doğrusal Model (General Linear Model – GLM) bunlardan en bilinenidir. Burada en önemli nokta, istatistiksel sonuçlarda herhangi

bir yanlış pozitif bir sonuç elde etmemek için iYKAS sinyallerinin çeşitli filtreler kullanılarak gürültüden arındırılması gerekmektedir.

$$Y = X\beta + \epsilon \tag{15}$$

Bu denklemde, *y* BOLD cevabı, X istatistiksel eğilimin yönünü belirleyen regresör, ise Gaussian bir davranış gösterdiği varsayılan gürültüdür ve bu denklemin çözümünden bilinmeyen β katsayıları elde edilmeye çalışılır. Bu yöntem de amaç verilen bir deneysel modele göre elde edilen sinyallerden modelin içindeki koşulların istatistiksel gücünü elde etmektir. İstatistiksel güç denklem 15'da β ile gösterilmektedir. Deneydeki koşul sayısına göre β değerlerini bulmak için en küçük kareler yöntemini kullanırız. Buna göre;

$$\beta = \left(X^T X\right)^{-1} X^T Y \tag{16}$$

denkleminden β katsayılarını elde ederiz. Elde edilen β katsayıları deneysel tasarıma göre çeşitli istatistiksel testlere (varyans analizi (ANOVA), t-test) tabi tutulur. Burada önemli olan nokta, tek bir kanal yerine çoklu kanaldan veri alındığı zaman uygulanacak istatistiksel yaklaşımdır. Çoklu kanallı durumlarda, ilgili bölge (Region of Interest – ROI) analizi veya bağımsız bileşen analizi (ICA) gerçekleştirebilir. Bununla birlikte eldeki veriye göre ileri istatistiksel yöntemler de kullanılabilir (Tak & Ye, 2014). GLM haricinde, birden fazla blok veya olaya-ilişkin sinyalin ortalaması alındıktan sonra sinyalin maksimum veya ortalama değeri de istatistiksel testler için kullanılabilir.

7. Bir iYKAS Uygulama Örneği : Fibromiyalji Hastalığında Ağrı Algısının ve Motor Fonksiyonlarının İncelenemesi

iYKAS yukarıda bahsettiğimiz üzere kullanım pratikliği ve ucuz olması sebebiyle özellikle nörolojik ve psikiyatrik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir sistemdir. Fibromiyalji (FM) de ağrılı ve psikiyatrik yansımaları olan bir sendrom olduğu için bu sendromun hemodinamik yansımalarını ağrılı uyaran ve bu ağrılı bloke etmekte kullanılan TENS (Transkütan Elektriksel Sinir Uyarımı- Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) yönteminin etkisinin gözlemlemeye çalıştık (Eken vd., 2018). Bununla birlikte Fibromiyalji hastalığında küçük motor kaybı ile TENS gibi ağrısız bir uyarana karşı verilen ağrı tepkisini (allodini) arasındaki ilişkiyi de inceledik (Eken vd., 2017). Bu çalışmada amacımız Fibromiyalji hastalığında TENS uygulamasının etkisinin ağrı uygulaması esnasında hemodinamik etkilerini gözlemlemek ve bu uygulamanın motor kaybı ile olan ilişkisini belirlemekti.

7.1 Katılımcıların Klinik ve Demografik Bilgileri

Çalışmadan önce katılımcılardan tüm katılımcılardan sağ ve sol el ağrı eşiği, Beck Depresyon Ölçeği (BDI) toplanmıştır. Buna ek olarak FM hastalarından, Fibromiyalji etki anketi (FIQ), hassas nokta sayısı (HN) ve hastalık süreleri toplanmıştır. Tablo 1.

de katılımcıların demografik bilgileri görülmektedir. Bu tabloda, †, §, ¶ sembolleri iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. († : $p<0.001$, §: $p<0.01$ ve ¶ $p<0.05$)

Hepsi sağ elini kullanan 19 FM hastası (17 kadın, 2 erkek; yaş: 37,7 ± 5,86, BDI skoru: 19,63 ± 10,05, FIQ: 61,31± 13,88, HN : 13,42 ± 2, Hastalık süresi: 4,32 ± 5,93 yıl) ve 17 sağlıklı katılımcı (15 kadın, 2 erkek ; yaş: 36,2 ± 9,01, BDI skoru: 9,17 ± 8,78) üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada ağrılı uyaran ve TENS deneyinde, öncelikle katılımcılardan EEG 10-20 sistemi aracılığı ile somatosensoriyel korkteks pozisyonu belirlenmeye çalışılmıştır. Bu nokta belirlenirken EEG 10-20 sisteminde somatosensoriyel korteksi de içeren sol post santral girus C3 kanalına ve sağ post santral girus ise C4 kanalı karşılık geldiği bilinmektedir (Koessler vd., 2009; Okamoto vd., 2004). Dolayısı ile bu bölgeyi prob yerleştirme teknikleri kısmında anlattığımız şekilde belirledikten sonra, NAP yazılımını kullanarak kanal koordinatlarını MNI şablonu üzerine oturttuk (Fekete vd., 2011a; Fekete vd., 2011b). Bu kanal numaraları ve karşılık gelen bölgeler Tablo 2'de, kanalların MNI şablonu üzerine oturtulmuş hali de Şekil 13'de gösterilmiştir.

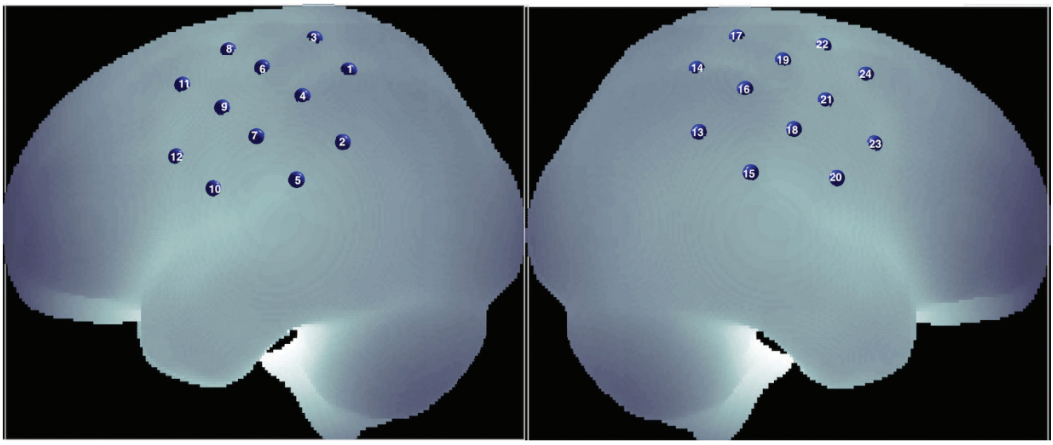
Tablo 1. Katılımcıların klinik ve demografik bilgileri

	Sağlıklı Kontroller (n = 17)	FM Hastaları (n = 19)
Cinsiyet, Erkek sayısı / Kadın sayısı	2/15	2/17
Yaş, yıl	36,2 ±9,01	37,7 ± 5,86
Eğitim Seviyesi	16,7 ± 7,85	11,21 ± 6,07 §
BDI skoru	9,17 ± 8,78	19,63 ± 10,05 †
Ağrı eşikleri (gf) Sol El Sağ El	242,53 ± 41,78 244,82 ± 46,84	183,32 ± 56,73 208,95 ± 54 §
FIQ skoru	-	61,31 ± 13,88
Hassas nokta sayısı	-	13,42 ± 2
Hastalık süresi (yıl)	-	4,32 ± 5,93

Katılımcıların ağrı eşikleri ölçülürken elektronik Von Frey filamentleri (Ugo Basile, Co) kullanılmış olup, her iki elin baş parmağına beşer kez uygulanıp katılımcı ağrı hissiyatını hissettiği anda çekilmiştir. iYKAS deneyi öncesinde her iki el için bütün ölçümlerin ortalaması alınarak ağrı eşiği belirlenmiştir. Çalışmamızı Ankara Üniversitesi Beyin Araştırma ve Uygulama Merkezindeki (AÜBAUM) Hitachi ETG-4000 sürekli dalga (Continous Wave-CW) iYKAS sistemi ile gerçekleştirdik. Bu sistemde 680-900 nm dalga boyu aralığında yakın kızılaltı ışık kullanılmıştır. Sistemin örnekleme frekansı 10 Hz olup, 10 kaynak ve 8 dedektörün oluşturduğu 24 kanaldan ölçüm yapılmıştır.

Tablo 2. Kanal koordinatlarının MNI şablonu üzerinde karşılık gelen kortikal yapıları. (R: Sağ, L : Sol, SPG : Süperiyor parietal girus, AG: Angular girus, SMG : Supramarjinal girus, PostCG : Post santral girus, PreCG : Pre santral girus, MFG : Orta frontal girus).

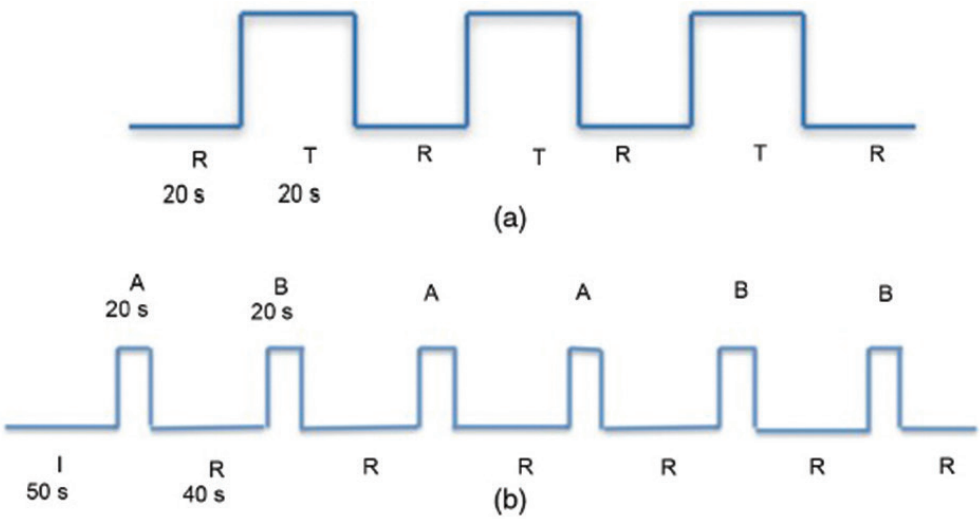
Kanal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Kortikal Yapı	L SPG	L AG	L SPG	L SMG	L SMG	L Post CG	L Post CG	L Pre CG	L Pre CG	L Post CG	L MFG	L Pre CG	R AG	R SPG	R SMG	R SMG	R SPG	R SMG	R Post CG	R Post CG	R Post CG	R Pre CG	R Pre CG	R MFG



Şekil 13. MNI şablonu üzerine oturtulmuş iYKAS kanal noktaları.

7.2 Deneysel Tasarım

Bu çalışmada üç ayrı deneysel çalışma her iki el için gerçekleştirilmiştir; Bu deneysel çalışmalar, Motor fonksiyon (MF), sadece TENS (TENS) ve ağrılı uyaran ile TENS (Pain+TENS - PT) deneyidir. Deneysel tasarım olarak üç deneyde de blok tasarım deneyler uygulanmıştır. MF ve TENS deneyinde deneysel tasarımlarımız birbiri ile tamamen aynıdır. Öncelikle 20 saniyelik bir dinlenme sürecinden (rest) sonra 20 saniyelik bir TENS uygulanması ve bu periyodun 3 kez tekrarı ile sadece TENS deneyimiz tamamlanmaktadır. MF deneyinde 20 saniyelik bir küçük motor fonksiyonu uygulaması gösteren parmak dokundurma görevi (finger tapping) gerçekleştirilmiştir. Ağrılı uyaran deneyinde öncelikle 50 saniyelik bir dinlenme periyodu (rest), daha sonra 20 saniye sadece ağrılı uyaran (A - Ağrı) ve 40 saniye dinlenme durumu daha sonra 20 saniye hem ağrılı uyaran hem de TENS birlikte (B – Ağrı + TENS) uygulayarak her iki tip uyaranı 3 er kez uyguladık. Deneylerde kullandığımız blok tasarım Şekil 14.'de detaylıca görülmektedir.

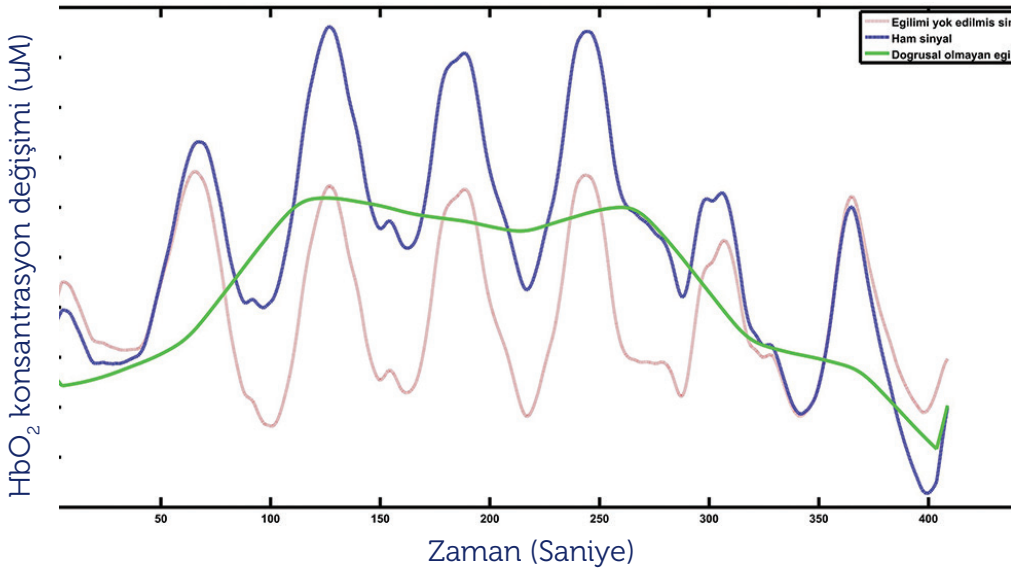


Şekil 14. Çalışmada kullanılan deneysel tasarım a) MF ve TENS deneyi b) PT deneyi

Burada önemli olan nokta ağrının ve TENS'in ne miktarda ve nasıl uygulandığıdır. Ağrı uyaranı her katılımcının her iki elinin başparmaklarına ağrı eşiği kadar ve doku bozunumunu engellemek için uygulandığı yere elektronik Von Frey filamentleri kullanılarak her ağrı uyaranı verildiğinde birer saniyelik aralıklarla 4 saniye boyunca 4 kez uygulanmıştır. TENS uygulamasındaki en önemli husus uygulanan elektriksel uyarımın parametreleridir. Konvansiyonel TENS uygulamalarında somatosensoriyel korteks'i uyarmak için yüksek frekanslı, düşük darbe genişliğinde ve düşük genlikli uyarılar verilir. Bu çalışmada katılımcıların her iki ön koluna Intelect TENS (Chattanoga Co.) cihazını kullanırken, 60 µs darbe genişliği, 115 Hz frekansında ve 30 mA akım uygulanmıştır.

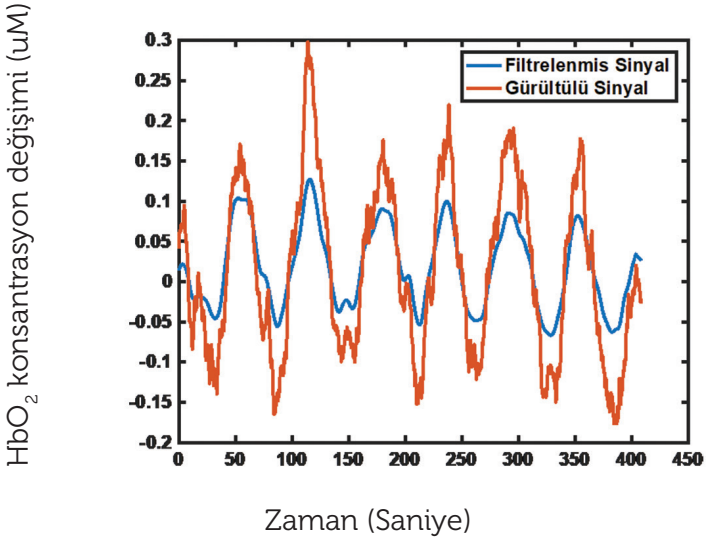
7.3 iYKAS Ön – İşlemleme

Elde ettiğimiz iYKAS sinyallerine öncelikle dalgacık tabanlı en küçük tanım uzunluğu doğrusal trendi yok edici filtre uyguladık (Jang ve arkadaşları, 2009). Bu uygulamayı gerçekleştirmemizdeki amaç, blok tasarımdan kaynaklanan doğrusal bir trend ile artan düşük frekanslı gürültüyü yok etmektir. Bu filtrenin sinyalden arındırdığı gürültü Şekil 15'de görülmektedir. Bu filtreyi uyguladıktan sonra taban izgisi düzeltmesi (Baseline Correction) uygulayarak sinyali normalleştirdik.



Şekil 15. Doğrusal trendi yok edici filtre uygulamadan önce (Mavi ile gösterimektedir) ve sonra (Kırmızı ile gösterilmektedir) ΔHbO_2 sinyalindeki değişim.

Elimizdeki IYKAS sinyallerini yüksek frekanslı Mayer dalgaları (0.05- 0.2 Hz), kalp atım gürültüsü (0.6-2.0 Hz) ve solunum gürültüsü (0.15-0.4 Hz) gibi fizyolojik gürültülerden arındırmak için 0.05 Hz kesim frekansında alçak geçiren bir filtre uyguladık. Kanallardaki aykırı değerleri (outlier) tespit etmek için genlik eşiklemesi yaparak (amplitude thresholding) aşırı yüksek genlikteki hemodinamik aktivite içeren kanalları hesaplamamızın dışında bıraktık. Şekil 16.'da 0.05 Hz kesim frekansı olan 4. derece bir Butterworth filtrenin ham bir sinyal üzerinde etkisi görülmektedir.



Şekil 16. Alçak geçiren filtre uygulandıktan sonra (Butterworth 4. Derece filtre kesim frekansı 0.05 Hz) ve gürültülü sinyalin karşılaştırılmış hali.

7.4 İstatistiksel Analiz

Elimizdeki iYKAS sinyallerini deneysel olarak ayrı ayrı değerlendirdik. PT deneyi için, her kanal için ayrı ayrı 2 x 2 (Grup (Hasta ve Kontrol) x Koşul (Ağrı ve Ağrı + TENS)) tekrarlayan ölçümlü varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirdik. Her bir blok (Ağrı ve Ağrı + TENS) için ayrı ayrı elde ettiğimiz blok ortalama ΔHbO_2 tepkisinin ortalamasını istatistiksel analiz için bağımsız değişken olarak kullandık. ΔHbO_2 almamızın temel sebebi, ΔHbO_2 artışının serebral kan hacmi ve serebral kan akışı ile pozitif yönlü bir ilişkisi olmasıdır (Ferrari & Quaresima, 2012).

MF ve TENS deneyinde ise her kanal için ayrı ayrı 2 x 2 (Grup (Hasta ve Kontrol) x El (Sağ ve Sol)) tekrarlayan ölçümlü varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirdik. İstatistiksel değişken olarak elimizdeki tek aktif blok olan uyaranın verildiği andaki blok ortalama Δ HbO2 tepkisinin ortalama değerini aldık. Burada da elimizdeki 24 kanal için ayrı ayrı istatistik gerçekleştirerek $p \leq 0.05$ kabul ettik. Buradan elde ettiğimiz istatistiksel sonuçlara Bonferroni düzeltmesi uyguladık.

7.5 Sonuçlar

TENS deneyi için grup analizi yaptığımızda, FM grubunda aktivasyon sağlıklı kontrollere nazaran sağ (kanal 17) ve sol süperiyor paryetal girus (kanal 3), sağ supramarjinal girus (kanal 16 ve 18), sağ post santral girus (kanal 21) ve sağ orta frontal girus (kanal 24) bölgelerinde daha yüksek bulunmuştur. El (sağ ve sol) ana etkisine bakıldığı zaman kanalların hiç birisinde fark bulunamamıştır. Grup ve El etkileşimi TENS deneyi için görülmemiştir. TENS uyaranının FM grubunda daha yüksek aktivasyon yaratması bu kişilerde ağrısız bir uyaranın ağrı etkisi yaratabileceğini göstermiştir.

MF deneyinde ise grup analizi sonuçlarında sağlıklı kontrol grubunda aktivasyon, bilateral süperiyor pariyetal girus (kanal 3 ve 17), sol supramarjinal girus (kanal 4) ve sağ post santral girusta (kanal 21) FM grubuna nazaran daha yüksek gözlemlenmiştir. El (sağ ve sol) ana etkisine bakıldığı zaman sağ elin (baskın el) uyarılması esnasında ortaya çıkan aktivasyon, sol süperiyor pariyetal girus (kanal 1 ve 3), sol post santral girus (kanal 6) ve sağ motor kortekste (kanal 22) sol elin uyarılması esnasında ortaya çıkan aktivasyondan daha yüksek çıkmıştır. Grup ve el arasında herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir. MF deneyinde sağlıklı kontrollerin, FM grubundan daha yüksek aktivasyon göstermesi FM grubunda küçük motor aktivasyon kaybı görülebileceğini göstermiştir.

PT deneyinde ise her iki elin uyarımı için ayrı ayrı yaptığımız analizde; sol elin uyarımında FM grubu, sağ supramarjinal girus (kanal 18) ve sol post santral girusta (kanal 6) sağlıklı kontrollere nazaran daha yüksek aktivasyon göstermiştir. Koşul (Ağrı ve Ağrı + TENS) ana etkisine baktığımız zaman "Ağrı" koşulu, sol supramarjinal girus (kanal 5), sol post santral girus (kanal 7) ve sağ pre santral girusta (kanal 23) "Ağrı + TENS" koşuluna nazaran daha yüksek aktivasyon göstermiştir. Grup ve koşul arasında herhangi bir etkileşim görülmememiştir.

Sağ elin uyarımında ise, FM grubu sağ supramarjinal girusta (kanal 16) sağlıklı kontrollere nazaran daha yüksek aktivasyon göstermiştir. Koşul ana etkisinde hiçbir kanalda fark görülmemiştir. Ancak, grup ve koşul etkileşiminde bilateral süperiyor pariyetal girus (kanal 1, 3, 14, 17), bilateral post santral girus (kanal 6, 7, 19, 20), bilateral pre santral girus, sağ angular girus (kanal 13) ve sol supramarjinal girus (kanal 4) anlamlı bir fark göstermiştir. Bu kanallarda yapılan post hoc analizinde ise "Ağrı + TENS" koşulu "Ağrı" koşuluna nazaran daha yüksek aktivasyon göstermiştir. Bu durumda sol elde ağrı etkisi azaldığı gözlemlenirken, sağ elde bu etki gözlemlenmemiştir. Bu durum TENS'in uygulandığı bölgenin ağrının azaltılmasında etkisi olduğunu göstermektedir. TENS, MF ve PT deneyinin sonuçları Tablo 3.'de gösterilmektedir.

Çalışmamızda klinik verilerle, blok ortalama ΔHbO_2 tepkisinin ortalama değerleri arasında korelasyon analizi de gerçekleştirdik. Sol el TENS uyarımında bilateral süperiyor pariyetal girus (kanal 3 ve 17) ile sol el ağrı eşiği arasında ayrı ayrı anlamlı negatif korelasyonlar gözlemlenmiştir. Bu durum beklediğimiz bir sonuç olup, ağrı eşiği arttıkça aktivasyonun düşmesi FM hastalığında TENS'in allodini oluştuğunu ve buna paralel olarak ağrı eşiğinin düştüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, sağ el TENS uyarımı ile sağ el MF uyarımı arasında da sol süperiyor pariyetal girus (kanal 3) de anlamlı bir negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Bu durum bize, süperiyor pariyetal girus'un motor kaybı ile TENS uyarımı sonucu oluşan allodini etkisinin ilişkisini belirlemekte önemini göstermiş olup bunun iYKAS ile gözlemlenebileceğini göstermiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular iYKAS sisteminin kliniklerde kullanılabileceğini ve bununla birlikte nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlıkların tedavilerinde kullanılan yöntemlerin etkinliklerinin de gözlemlenebileceğini göstermesi açısından önemli bir yaklaşımdır. Gelecekte çoklu yöntemli nörogörüntüleme (Multi – Modal Neuroimaging) teknikleri ile EEG gibi nöronal aktiviteyi ölçen sistemlerle birlikte hemodinamik aktivitenin ilişkilendirilmesi sonucu nörovasküler bağlaşım (Neurovascular Coupling) çalışmaları hastalıkların sebepleri ve sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığı zaman hangi beyin bölgesinde yansımaları olduğu hem nöronal hem hemodinamik bazda gösterilebilecektir. Bununla birlikte işlevsel bağlantısallık (Functional Connectivity) ve makine öğrenmesi (Machine Learning) gibi yöntemler ile birlikte gerek bilişsel aktivitelerin beyindeki karşılığı olan ağ yapıları gerek de bu ağ yapılarının oluşumuna sebep olan farkların anlaşılmasını sağlayacaktır.

Tablo 3. MF, TENS ve PT deney sonuçları. Bağımsızlık derecesi (degrees of freedom):(1,33) a.d : Anlamlı değil. p< 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

		TENS	MF		PT			
					Sol El Uyarımı		Sağ El Uyarımı	
Kanal Numarası	Bölge	Grup	Grup	El	Grup	Koşul	Grup	Koşul
1	Superior Parietal Girus	a.d	a.d	0.018	a.d	a.d	a.d.	0.019
2	Angular Girus	a.d	a.d		a.d	a.d	a.d.	a.d.
3	Superior Parietal Girus	0.031	0.033	0.006	a.d	a.d	a.d.	0.009
4	Supramarjinal Girus	a.d	0.049	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.016
5	Supramarjinal Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	0.004	a.d.	a.d.
6	Post Santral Girus	a.d	a.d	0.038	0.014	a.d	a.d	0.011
7	Post Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	0.006	a.d.	0.036
8	Pre Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.010
9	Pre Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.037
10	Pre Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	a.d.
11	Middle Frontal Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	a.d.
12	Pre Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	a.d.
13	Angular Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.023
14	Superior Parietal Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.005
15	Supramarjinal Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	a.d.
16	Supramarjinal Girus	0.021	a.d	a.d	a.d	a.d	0.044	a.d.
17	Superior Parietal Girus	0.010	0.038	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.003
18	Supramarginal Girus	0.012	a.d	a.d	0.041	a.d	a.d.	a.d.
19	Post Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.038
20	Post Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	0.048
21	Post Santral Girus	0.022	0.048	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.
22	Pre Santral Girus	a.d	a.d	0.021	a.d	a.d	a.d.	0.025
23	Pre Santral Girus	a.d	a.d	a.d	a.d	0.042	a.d.	0.037
24	Middle Frontal Girus	0.007	a.d	a.d	a.d	a.d	a.d.	a.d.

8. Teşekkür

Bu çalışmaların gerçekleştirilmesinde emeği geçen ODTÜ Enformatik Enstitüsü Sağlık Bilişimi Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Didem Gökçay'a, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Bora Baskak'a, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Murat Kara'ya, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı doktorlarından sayın Uzm. Dr. Ayşegül Baltacı'ya ve Bilkent Üniversitesi Sinirbilim Programı yüksek lisans öğrencisi Cemre Yılmaz'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

9. Kaynaklar

Abtahi, M., Amiri, A. M., Byrd, D., & Mankodiya, K. (2017). Hand Motion Detection in fNIRS Neuroimaging Data. Healthcare (Basel), 5(2). doi:10.3390/healthcare5020020

Bakker, A., Smith, B., Ainslie, P., & Smith, K. (2012). Near-Infrared Spectroscopy. In P. Ainslie (Ed.), Applied Aspects of Ultrasonography in Humans. InTech.

Brigadoi, S., Ceccherini, L., Cutini, S., Scarpa, F., Scatturin, P., Selb, J., . . . Cooper, R. J. (2014). Motion artifacts in functional near-infrared spectroscopy: a comparison of motion correction techniques applied to real cognitive data. Neuroimage, 85 Pt 1, 181-191. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.082

Chance, B., Zhuang, Z., UnAh, C., Alter, C., & Lipton, L. (1993). Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. Proc Natl Acad Sci U S A, 90(8), 3770-3774.

Cui, X., Bray, S., & Reiss, A. L. (2010). Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. Neuroimage, 49(4), 3039-3046. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.050

Delpy, D. T., & Cope, M. (1997). Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences, 352(1354), 649-659.

Delpy, D. T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., & Wyatt, J. (1988). Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. Phys Med Biol, 33(12), 1433-1442.

Delpy, D. T., Cope, M. C., Cady, E. B., Wyatt, J. S., Hamilton, P. A., Hope, P. L., . . . Reynolds, E. O. (1987). Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 188, 9-17.

Eken, A. (2016). Investigating Pain Perception in Somatosensory Cortex for Healthy and Fibromyalgia Patient Populations by Using fNIRS. (PhD), Middle East Technical University, Ankara, Turkey.

Eken, A., Gokcay, D., Yilmaz, C., Baskak, B., Baltaci, A., & Kara, M. (2017). Association of Fine Motor Loss and Allodynia in Fibromyalgia: An fNIRS Study. J Mot Behav, 1-13. doi:10.1080/00222895.2017.1400947

Eken, A., Kara, M., Baskak, B., Baltaci, A., & Gokcay, D. (2018). Differential efficiency of transcutaneous electrical nerve stimulation in dominant versus nondominant hands in fibromyalgia: placebo-controlled functional near-infrared spectroscopy study. Neurophotonics, 5(1), 011005. doi:10.1117/1.NPh.5.1.011005

Fekete, T., Rubin, D., Carlson, J. M., & Mujica-Parodi, L. R. (2011a). The NIRS Analysis Package: noise reduction and statistical inference. PLoS One, 6(9), e24322. doi:10.1371/journal.pone.0024322

Fekete, T., Rubin, D., Carlson, J. M., & Mujica-Parodi, L. R. (2011b). A stand-alone method for anatomical localization of NIRS measurements. Neuroimage, 56(4), 2080-2088. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.068

Ferrari, M., & Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. Neuroimage, 63(2), 921-935. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.049

Hillmann, E. M. C. (2002). Experimental and theoretical investigations of near infrared tomographic imaging methods and clinical applications. (Ph.D.), University College London.

Hoshi, Y., & Tamura, M. (1993). Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. Neurosci Lett, 150(1), 5-8.

Izzetoglu, M., Chitrapu, P., Bunce, S., & Onaral, B. (2010). Motion artifact cancellation in NIR spectroscopy using discrete Kalman filtering. Biomed Eng Online, 9, 16. doi:10.1186/1475-

925X-9-16

Izzetoglu, M., Devaraj, A., Bunce, S., & Onaral, B. (2005). Motion artifact cancellation in NIR spectroscopy using Wiener filtering. IEEE Trans Biomed Eng, 52(5), 934-938. doi:10.1109/TBME.2005.845243

Jang, K. E., Tak, S., Jung, J., Jang, J., Jeong, Y., & Ye, J. C. (2009). Wavelet minimum description length detrending for near-infrared spectroscopy. J Biomed Opt, 14(3), 034004. doi:10.1117/1.3127204

Jasper, H. H. (1958). The ten twenty electrode system of the international federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10, 371-375. doi:citeulike-article-id:9712821

Jobsis, F. F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science, 198(4323), 1264-1267.

Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., & Ozaki, T. (1993). Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab, 13(3), 516-520. doi:10.1038/jcbfm.1993.66

Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, J. P., Felblinger, J., Vespignani, H., & Braun, M. (2009). Automated cortical projection of EEG sensors: anatomical correlation via the international 10-10 system. Neuroimage, 46(1), 64-72. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.006

Molavi, B., & Dumont, G. A. (2012). Wavelet-based motion artifact removal for functional near-infrared spectroscopy. Physiol Meas, 33(2), 259-270. doi:10.1088/0967-3334/33/2/259

Naseer, N., & Hong, K. S. (2015). fNIRS-based brain-computer interfaces: a review. Front Hum Neurosci, 9, 3. doi:10.3389/fnhum.2015.00003

Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., . . . Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. Neuroimage, 21(1), 99-111.

Quaresima, V., & Ferrari, M. (2016). Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) for Assessing Cerebral Cortex Function During Human Behavior in Natural/Social Situations. Organizational Research Methods, 1094428116658959. doi:10.1177/1094428116658959

Schmucker-von Koch, J. (2013). Functional Magnetic Resonance Imaging Understanding the technique and addressing its ethical concerns with a future perspective http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/hi/ethics-guide-fmri_en.pdf.

Scholkmann, F., Spichtig, S., Muehlemann, T., & Wolf, M. (2010). How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation. Physiol Meas, 31(5), 649-662. doi:10.1088/0967-3334/31/5/004

Strangman, G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. Neuroimage, 18(4), 865-879.

Tak, S., & Ye, J. C. (2014). Statistical analysis of fNIRS data: a comprehensive review. Neuroimage, 85 Pt 1, 72-91. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.016

Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L., & Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. Neurosci Lett, 154(1-2), 101-104.

Zhang, Y., Brooks, D. H., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2005). Eigenvector-based spatial filtering for reduction of physiological interference in diffuse optical imaging. J Biomed Opt, 10(1), 11014. doi:10.1117/1.1852552

Zijlstra, W. G., Buursma, A., & van Assendelft, O. W. (2000). Visible and Near Infrared Absorption Spectra of Human and Animal Haemoglobin: Determination and Application: Taylor & Francis.



Difüz Optik Tomografi Sistemi

Murat CANPOLAT, Yiğit Ali ÜNCÜ

Akdeniz Üniversitesi,Tıp Fakültesi,Biyomedikal Optik Araştırma Ünitesi, Biyofizik Anabilim Dalı

Antalya

1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre meme kanserleri dünya üzerinde kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerindedir. Kadınlarda görülen meme kanserleri gün geçtikçe arttığından Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) özellikle meme kanserindeki artışa dikkat çekmiştir. IARC tarafından yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkelerinde kadınlar arasında görülen kanser sıralamasında meme kanseri birinci sırada bulunmaktadır. GLOBOCAN 2012 verilerine göre, kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiştir. Kanser istatistiklerine göre, meme kanseri görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olanlara göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olanlara göre daha düşüktür.

Meme kanserlerinin gün geçtikçe artması meme kanseriyle mücadelede erken teşhisi daha önemli hale getirmektedir. Bu kanserler erken teşhis edilmediklerinde vücuda yayılabilmekte (metastaz) ve hastanın yaşamını kaybetmesine neden olabilmektedir. Günümüzde meme kanserlerinin erken teşhisi için birçok görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ülkemizdeki hastanelerde ve KETEM (Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi)'lerde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi mamografidir. Mamografi sistemleri, kullanışlı ve ulaşılabilir olmasından dolayı en çok tercih edilen meme görüntüleme yöntemlerindendir. Ancak bu sisteminde bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlar, radyasyonun zararlı etkilerinin yanı sıra 40 yaşın altındaki kadınlarda memenin yoğun yapısı nedeniyle doğru sonuçlar vermemesidir (Heywang-Kobrunner vd., 2011; Salzmann vd., 1997). Mamografi

cihazı gibi iyonlaştırıcı radyasyon kullanarak meme görüntülemede kullanılan Tomosentez, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi görüntüleme sistemlerinin de hastaya verdiği zararlar bilinmektedir. Ayrıca Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sisteminin çalıştırılma maliyetinin yüksek olması ve her hastanede meme aparatının bulunmamasından dolayı bu sistemlere ulaşım güç olmaktadır. Ultrason görüntüleme sistemlerinde ise; meme tümörlerinin teşhisindeki düşük verimlilik ve duyarlılıkların diğer görüntüleme sistemlerine göre daha az olması gibi bazı dezavantajlar bulunmaktadır (Siva vd., 2015).

Günümüzde kullanılan meme görüntüleme sistemlerinin çeşitli dezavantajları olduğundan, meme tümörlerinin teşhisi için yeni yöntemler araştırılmaktadır. Işık kullanılarak memenin incelenmesi ilk defa Dr. M. Cutler tarafında yapılmıştır (Cutler, 1931). Bu çalışmada memenin üzerine ışık gönderilmiş ve memeden geçen ışık çıplak göz ile incelenerek memede tümör olup olmadığı araştırılmıştır. Daha sonra gelişen teknoloji ile memenin optik görüntüsünü oluşturabilmek için bilgisayarlı tomografi sistemleri geliştirilmiştir (Scholl vd., 2015) . Bu optik görüntüleme sistemlerinden biri olan Difüz Optik Tomografi (DOT) sisteminde de meme görüntüleme çalışmaları yapılmıştır (Jiang vd., 2002; Yodh & Chance, 1995; Z. Yuan, 2013; Z. Yuan vd., 2010). DOT sisteminde, dokuya 700-900 nm dalga boyu aralığında, tek veya birden fazla dalga boyunda ışık gönderilip difüzyona uğradıktan sonra aynı yüzeyden geri çıkan veya memeden geçip diğer taraftan çıkan ışık şiddetleri ölçülür. Ölçülen bu değerler memenin optik özelliklerini belirleyen parametrelere bağlıdır. Bu parametreler ışığın memede soğrulma ($\mu_a(\lambda)$) ve saçılma ($\mu_s(\lambda)$) katsayıları olup, λ ışığın dalga boyudur. Işığın memede saçılması memenin fiziksel yapısına bağlı olup, saçılma katsayısı $\mu_s(\lambda)$dalga boyunun artması ile azalır. Dokuda ışığı soğuran moleküllere kromofor denilir. Görünür (VIS) ve yakın kızıl ötesi (NIR) bölgelerinde soğurma yapan başlıca kromoforlar hemoglobin, melanin, su ve yağlardır. Işığın dokuda soğrulmasını dokunun biyokimyasal yapısı belirler. Kromofor yoğunluklarının değişmesi ile ışığın dokudaki soğrulması değişir.

Meme DOT sistemlerinde tomografik görüntünün oluşturulması genellikle meme dokusundaki soğrulma değişimi kullanılarak yapılır. Bunun nedeni de tümör olan bölgede yeni damarsal yapıların oluşması (anjiyogenesis) nedeniyle kanlanmanın ve dolayısı ile hemoglobin soğurmasının artmasıdır(Vaupel vd., 1991; Weidner vd., 1992). Meme dokusunun tomografik (3D) görüntüsünün oluşturulması için soğrulmaya bağlı olarak kromoforların uzaysal dağılımı belirlenmektedir. Meme dokusunda 700-900 nm dalga boyu aralığında soğurumu en yüksek olan kromofor hemoglobindir. Tümör olan bölgede anjiyogenesis nedeniyle kanlanma arttığı için tümörlü olmayan bölgelere göre bir kontrast oluşmaktadır. DOT sistemlerinde kan miktarındaki artmaya bağlı olarak görüntü oluşturulmakta ve tümörün konumu belirlenebilmektedir. Bu nedenle DOT ile oluşturulan 3D görüntü, meme dokusunda kanın uzaysal dağılımını verir. Bu sistemlerde tek veya birden fazla dalga boyunda ışık kullanılmaktadır. Birden fazla dalga boyunda ışığın kullanılmasıyla dalga boyu sayısı kadar kromoforun konsantrasyonu hesaplanabilir. DOT sistemlerinde kullanılan ışık kaynağı tipine göre de sınıflandırılmaktadır. Kullanılan ışık kaynağına göre DOT sistemleri zaman tabanlı TR (Time Resolved), frekans

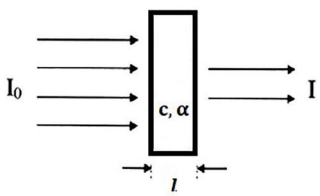
tabanlı FD (Frequency Domain) ve sürekli dalga CW (Continuous Wave) olarak üçe ayrılırlar.

Bu bölümde meme difüz optik tomografi sisteminin anlaşılması ve kullanılması hakkında fikir vermek için önce, Beer-Lambert kanunu, modifiye Beer-Lambert kanunu, türbid ortamda ışığın yayılımı, difüz optik görüntüleme sistemleri, ışığın dokuda yayılımını açıklayan radiatif enerji transfer denklemini ve bunun difüzyon yaklaşımını anlatılacaktır. Daha sonra geliştirmiş olduğumuz difüz optik tomografi sisteminin donanımı, kalibrasyonu, görüntü oluşturma algoritmaları, uygulanan görüntü işleme algoritmaları, meme fantomları ve hastalar üzerinde alınan ölçümlerin sonuçları anlatılacaktır. Pilot klinik çalışmada 10 hasta ve 13 lezyon üzerinde alınan ölçüm sonuçları mamografi ve ultrasonografi sonuçları ile karşılaştırılarak DOT sisteminin tümör ve kisti ayırt etmedeki etkinliği gösterilecektir.

2. Doku Optiği

2.1 Beer-Lambert Kanunu

Beer-Lambert kanunu saçılmanın olmadığı bir ortamda geçen ışık şiddetinin, ortam içinde aldığı optik yola, ortamda bulunan moleküllerin uyarılma katsayısı ve yoğunluğuna bağlı olduğunu ifade eder. Şekil 1'de I_0 şiddetindeki ışığın soğurucu bir ortamda geçişi şematik olarak gösterilmektedir. Birim mesafede soğrulan ışık şiddeti Eş. 1'de ifade edildiği gibidir.



Şekil 1. Beer-Lambert Kanunu

$$\partial \mathrm{I} = -\varepsilon(\lambda).\mathrm{c}.\mathrm{I}.\partial \mathrm{x} \tag{1}$$

Burada ε(l) ortamdaki moleküllerin molar soğurma katsayısını, c ise çözeltinin molar derişimini, l ışığın çözelti içinde kat ettiği yoludur. Şekil 1'deki ortamda saçılma olmadığı için ışığın ortamda aldığı optik yol, küvetin boyutu kadar olup l'dir. Eş. 1 in integrali alınınca Eş. 2 elde edilir.

$$\mathrm{I} = \mathrm{I}_0.\mathrm{e}^{-\varepsilon(\lambda).\mathrm{c.l}} \tag{2}$$

Burada I_0 gelen ışığın şiddetini, "I" ortamı terk eden ışık şiddetidir. Yukarıdaki ifade de molar soğurma katsayısı ve moleküler derişiminin çarpımı soğrulma katsayısı olarak ifade edilmektedir.

$$\mu_a(\lambda) = \varepsilon(\lambda).c \tag{3}$$

Soğrulma değeri bir ışığın bir ortamdan geçmeden önceki şiddetiyle geçtikten sonraki şiddetine oranın doğal logaritması olup A(λ) ile gösterilir.

$$I(\lambda) = I_0(\lambda).e^{-\mu_a(\lambda).l} \tag{4}$$

$$A(\lambda) = -\log\left(\frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)}\right) \tag{5}$$

$$A(\lambda) = \mu_a(\lambda).l = c.\varepsilon(\lambda).l \tag{6}$$

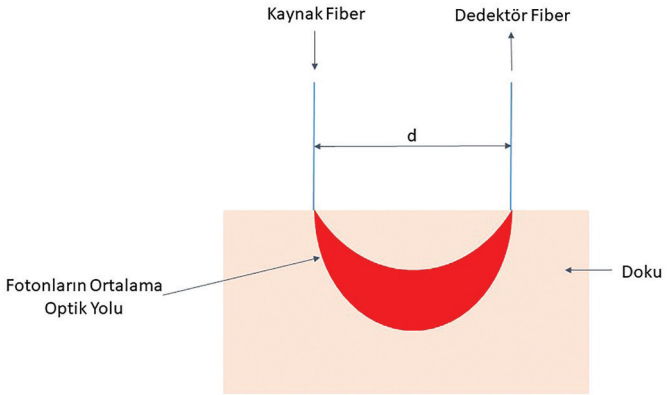
İfadesi elde edilir. Eş. 4'ün doğal logaritması (ln) değil 10 tabanına (log) göre logaritması alınmaktadır. Aradaki orantı farkı olan 2.303 katsayısı ise $\varepsilon(\lambda)=\varepsilon'(\lambda)/2.303$ şeklinde kullanılmakta olup molar uyarılma katsayısı yeniden tanımlanmaktadır.

2.2 Modifiye Beer-Lambert Kanunu

Türbid ortamda (saçılmanın olduğu ortam) Beer-Lambert kanunu geçerli değildir. Çünkü saçılmadan dolayı Şekil 1'de olduğu gibi ışığın optik yolu, ortamın geometrik mesafesi l değildir. Saçılmanın artması ile beraber optik yol uzar ve optik yol uzunluğunu bilemediğimiz için Beer-Lambert kanunu, soğrulma için veya ortamdaki moleküllerin yoğunluğunu hesaplamak için kullanılamaz. Soğrulmanın yanında saçılmanın da olduğu ortamlar için Beer-Lambert kanunu modifiye edilerek aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

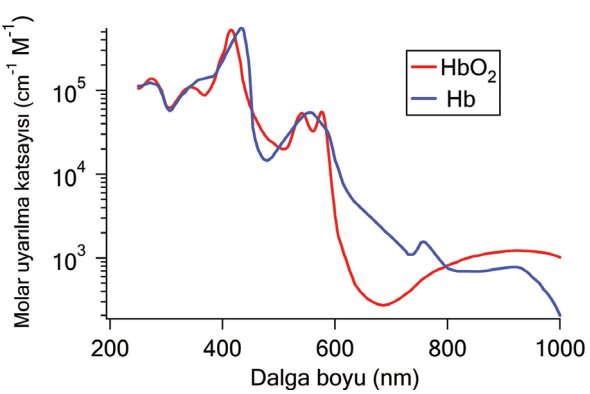
$$OD(\lambda) = -\log\left(\frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)}\right) = DPF(\lambda).\mu_a(\lambda).d + G(\lambda) \tag{7}$$

Burada optik yoğunluk (OD(λ)), DPF yol farkı faktörü (Differential Pathlength Factor) olup Şekil 2 de görüldüğü gibi ışığın muz şekline benzer (banana function) bir yol izlemesinden kaynaklanan bir parametre, G ışığın saçılmasından dolayı şiddetinin azalmasını içeren bir terim, d ise kaynak dedektör arasındaki mesafedir. Eş. 7'nin Eş. 6'dan farklı olarak ışığın soğrulması A değil de optik yoğunluk (OD) olarak adlandırılmasının nedeni, ışık şiddetindeki zayıflamanın sadece soğrulma değil aynı zamanda saçılmadan da kaynaklanıyor olmasıdır. Türbid ortamlarda ölçüm geri yansıma geometrisinde de alınmaktadır. Bunun en güzel örneği, dokudaki fizyolojik değişimleri ölçmek için yapılan çalışmalardır (Sircan-Kucuksayan vd., 2015).



Şekil 2. Bir kaynak fiberden dokuya gönderilen ışığın dedektör fiber tarafından toplanan kısmının doku içindeki ortalama yörüngesinin şematik gösterimi.

Modifiye Beer-Lambert kanunun genellikle derin dokunun topografik görüntüsünü oluşturmak için kullanılmaktadır. Şekil 2'de doku fizyolojisindeki değişimi belirlemek için ölçüm alınması şematik olarak gösterilmektedir. Burada görüldüğü gibi kaynaktan çıkan ve dedektör tarafından toplanan ışığın izlediği yörünge muz şeklindedir. Bu nedenle foton yörüngeleri "banana function" olarak adlandırılmaktadır. Kaynak-dedektör arasındaki d mesafesi arttıkça fotonların ulaştığı derinlik artar. Biyolojik dokularda ulaşılan en fazla derinlik 3 cm civarında olup, bunun için kaynak-dedektör mesafesi 4-6 cm olmaktadır (Canpolat, 2011) . Kaynak-dedektör mesafesinin artması ile beraber fotonların optik yolu uzadığı için soğrulmaları artmakta ve daha derine gidememektedirler. En yaygın kullanım alanı ise fonksiyonel yakın kızıl ötesi spektroskopidir (functional near infrared spectroscopy (fNIRS). fNIRS da genellikle 700-900 nm dalga boyu aralığında iki farklı dalga boyunda ışık dokuya gönderilmekte ve beyindeki aktivasyona bağlı olarak korteksin ilgili bölgesindeki oksihemoglobin ve deoksihemoglobim yoğunluk değişim görüntülenmektedir. Dalga boylarının seçimi ise oksihemoglobin (HbO_2) ve deoksihemoglobin (Hb) soğrulma spektrumlarındaki 800 nm izobestik noktasına göre yapılmaktadır. Şekil 3'te görüldüğü gibi 800 nm'nin altında Hb soğurması yüksek iken, altında HbO_2 soğurması daha yüksektir.



Şekil 3. Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin soğurma spektrumları.

Bundan dolayı doku HbO_2 ve Hb yoğunluklarına bağlı olarak ölçüm için seçilen dalga boylarından birisi 800 nm nin altında diğeri ise üzerinde olur. Dokuda 700-900 nm dalga boyu aralığında oksihemoglobin ve deoksihemoglobin soğrulması en fazladır. Bu nedenle Eş. 3'deki soğrulma değeri sadece HbO_2 ve Hb bileşenleri şeklinde aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\mu_a(\lambda) = \epsilon_{HbO_2}(\lambda)c_{HbO_2} + \epsilon_{Hb}(\lambda)c_{Hb} \quad (8)$$

Burada C_{HbO2} ve C_{Hb} oksihemoglobin ve deoksihemoglobin yoğunluklarıdır. Modifiye Beer-lambert kanunu ile doku kormoforlarının mutlak konsantrasyonları belirlenemez. Bunun yerine metabolik aktiviteye bağlı olarak doku kromofor konsantrasyonlarındaki değişim miktarı ölçülür. Bu ölçümlerde kullanılan yönteme fonksiyonel yakın kızıl ötesi spektroskopisi fNIRS (functional near infrared spectroscopy) denilir. fNIRS çalışmalarında en yaygın olarak kullanılan iki kromofor HbO_2 ve Hb dır. İki kromoforun konsantrasyonlarındaki değişimi belirlemek için CW fNIRS sistemlerinde iki dalga boyunda ışık kullanılır. fNIRS sistemlerinin en yaygın kullanıldığı alan kognitif aktivasyona bağlı olarak korteksteki lokal HbO_2 ve Hb konsantrasyonlarındaki değişimleri incelemektir.

2.3 Türbid Ortamda Işığın Yayılımı

Işığın saçılması, elektromanyetik dalganın kırılma indisi farklı olan iki ortamın ara yüzeyinde yön değiştirmesidir. Örneğin, hücreler arası ortamda ışığın kırılma indisi 1.32 iken hücre zarının (lipid) ışığı kırma indisi 1.44'tür. Bundan dolayı bir hücre ile karşılaşan foton saçılır. Benzer şekilde sitoplazmanın ışığı kırma indisi de 1.32 olup hücre içinde çekirdek veya bir organel ile karşılaşan fotonun yönü, organel zarı (lipid) ile karşılaştığında değişmektedir. Bu durumdan dolayı dokunun ışığı kırma indisi heterojendir. Işığın saçılması, ortamın ve parçacığın ışığı kırma indisleri oranlarına, parçacık büyüklük ve şekline ve ışığın dalga boyuna bağlıdır (Kam, 1983). Saçılma katsayısı, $\mu_s(\lambda)$ efektif kesit alanı ve parçacık hacim yoğunluğuna bağlı olarak aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\mu_s(\lambda) = \rho_s . \sigma_s(\lambda) \quad (9)$$

Burada, "ρ_s" ışığı saçan parçacıkların hacim yoğunluğu ve "$\sigma_s(\lambda)$" efektif kesit alanıdır. Efektif kesit alanı da saçılma verimliliğine ve saçılan parçacığın geometrik kesit alanına bağlıdır.

$$\sigma_s(\lambda) = Q_s(\lambda) . A_s \quad (10)$$

"$Q_s(\lambda)$" saçılma verimliliğini ve "A_s" geometrik kesit alanını ifade eder. Gelen ve saçılan fotonlar arasındaki açı, ışığın dokuda yayılımı açısında önemli bir parametredir. Bu fotonların doğrultuları arasındaki açının (θ) ortalama kosinüs değeri, anizotropi faktörü olarak adlandırılır.

$$g = \int_{4\pi} p(\theta)\cos(\theta)d\hat{s}' \quad (11)$$

Burada, "p(θ)" saçılım faz fonksiyonunu ifade eder. Saçılım faz fonksiyonu fotonun açıya bağlı olarak saçılma olasılığını verir. Saçılma her yöne eşit şekilde olduğu zaman, bu "random walk" karşılık gelir ve anizotropi faktörü sıfır olur. Parçacık boyutunun büyümesi ile saçılma ileri doğru olur ve anizotropi faktörü 1'e yaklaşır. Geriye doğru saçılmada da anizotropi faktörü negatif değer alır. Doku içinse anizotropi katsayısı 0.70 - 0.95 değerler arasında yer almakta olup biyolojik dokularda saçılma ileri yöndedir. Işığın dokuda yayılımını belirleyen parametrelerden bir tanesi de indirgenmiş saçılma katsayısıdır (μ'_s) (reduced scattering coefficient). İndirgenmiş saçılma katsayısı anizotropi faktörüne (g=<cosθ>) ve saçılma katsayısına (μ_s) bağlıdır. İndirgenmiş saçılma katsayısı, ışığın dokudaki difüzyonunu rastgele adımlar ile tanımlar. Adım uzunluğu, $1/\mu'_s$ olarak kabul edilir.

$$\mu'_s = (1-g)\mu_s \quad (12)$$

Dokuda iki saçılma arasındaki ortalama mesafe (mean free path) $1/\mu_s$ dir. Anizotropi faktörü g=0.9 olduğu durumda $\mu'_s = \mu_s(1-g) = 0.1\mu_s$ olur. Bu durumda indirgenmiş ortalama serbest yol (reduced mean free path) $1/\mu'_s = 10\mu_s$ olur. Bunun anlamı ışık dokuda 10 defa saçıldıktan sonra yönü rastgele olmakta ve bu 10 saçılmanın sonucu fotonun yer değiştirme vektörü indirgenmiş ortalama serbest yol ile tanımlamaktadır. İndirgenmiş sönümlenme katsayısı da (μ'_t), soğrulma katsayısı ile indirgenmiş saçılma katsayısına bağlı olup aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\mu'_t = \mu_a + \mu'_s \quad (13)$$

2.4 Difüz Optik Tomografi Sistemleri

DOT sistemleri kullandıkları ışık kaynağı türüne göre sınıflandırılır. Kullanılan ışık kaynağına göre DOT sistemleri zaman tabanlı (TR), frekans tabanlı (FD) ve sürekli dalga (CW) olarak üçe ayrılırlar. Zaman tabanlı sistemlerde dokuya femto saniye mertebelerinde bir lazer atımı gönderilmekte, dokudan ayrılan fotonların şiddeti zamana bağlı olarak ölçülmektedir (Benaron & Stevenson, 1993) . Frekans tabanlı sistemlerde salınım yapan sürekli bir ışık kaynağı kullanılır (Pogue & Patterson, 1994) . Gönderilen ışığa göre toplanan ışık şiddetindeki azalma ve faz kayması ile dokunun optik parametreleri belirlenir (Chance vd., 1998) . Sürekli dalga sistemlerinde sabit genlikte ışık yayan ışık kaynakları kullanılır. Toplanan ışığın genliğindeki azalmalar ölçülerek dokunun optik özellikleri hakkında bilgi edinilmektedir (Nioka vd., 1997; Siegel vd., 1999).

2.5 Radiatif Enerji Transferi Eşitliği ve Difüzyon Yaklaşımı

Biyolojik dokularda ışığın doku içindeki yayılımı Radiatif Enerji Transfer Denklemine (radiative transport equation) (RTE) uymaktadır. Dokuda ışığın yayılımı, soğrulma, emisyon ve saçılmaya bağlı olarak değişir. Fotonlar bir ortam içerisinden geçerken soğrulma ile enerji kaybeder, emisyon ile enerji kazanır, saçılmayla yeniden enerji dağılımı yaparlar. RTE denklemi, bu etkileşimlerle fotonların doku içerisindeki dağılımını belirler. Diğer bir deyişle RTE, fotonlar doku içerisinde ilerlerken enerji transferinin matematiksel olarak bir modellemesidir. Sadece elastik saçılmaların göz önünde bulundurulması ile RTE aşağıdaki şeklinde ifade edilir.

$$\frac{1}{c}\frac{\partial L(\vec{r},\hat{s},t)}{\partial t} = -\hat{s}.\nabla L(\vec{r},\hat{s},t) - \mu_t L(\vec{r},\hat{s},t) + \mu_s \int_{4\pi} L(\vec{r},\hat{s},t)P(\hat{s}'.\hat{s})d\Omega' + S(\vec{r},\hat{s},t) \quad (14)$$

Denklemde $(L(\vec{r},\hat{s},t)(\frac{W}{m^2 sr}))$, radyans olup t anında r noktasında s yönüne birim katı açı içinde birim yüzeydeki enerji akısı, S $(\vec{r},\hat{s},t)$ ise ışık kaynağı terimidir. Eşitlikte c ışığın dokudaki hızını, μ_t zayıflama katsayısını, P $(\hat{s}', \hat{s})$ faz fonksiyonunu ifade etmektedir. Faz fonksiyonu, dΩ katı açı içindeki $\hat{s}$ yönünde gelen ışığın $\hat{s}'$ yönünde yayılma olasılığını tanımlar. Zayıflama katsayısı da, μt = μa + μs şeklinde ifade edilmektedir (Farrell vd., 1992; Dorn, 1998).

RTE'nin analitik bir çözümü olmadığından yapılan üç yaklaşımla RTE difüzyon denklemine indirgenmektedir. Bu yaklaşımlar; 1) Işığın saçılma katsayısının soğrulma katsayısında büyük olması, $\mu_s(\lambda) >> \mu_a(\lambda,$ 2) Saçılmanın yaklaşık olarak izotropik olması, 3) kaynak-dedektör mesafesinin dokular için ortalama 3-4 mm den daha büyük olmasıdır. DOT için kullanılan dalga boyu aralığı olan 700-900 nm de ışığın saçılma katsayısı soğrulma katsayısından çok büyüktür, bundan dolayı RTE eşitliği difüzyon denklemine indirgene bilinir. CW DOT sistemi için difüzyon denklemini zamandan bağımsız bir şekilde aşağıdaki formunda yazılabilir.

$$D\nabla^2\Phi(r) - c\mu_a(r)\Phi(r) = -cS(r) \quad (15)$$

Denklemde Φ(r)(W/m2) r noktasındaki ışık akısı D difüzyon katsayısını ifade etmektedir. CW sistemi için (Φ(r)) ışık akısı dağılımının yarı-sonsuz uzayda çözümleri bulunmaktadır (Farrell vd., 1992; Kienle & Patterson, 1997) Difüzyon katsayısı aşağıdaki şeklinde ifade edilmektedir.

$$D = [3(\mu_a + \mu'_s)]^{-1} \quad (16)$$

Difüz optik tomografi sisteminde geri çatım algoritmaları ile homojen bir ortamdaki inklüzyonun tomografik görüntüsünü oluşturabilmek için Eş. 15'deki difüzyon denkleminin çözülmesi için Born veya Rytov yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlarda ışık akısı iki terim ile ifade edilmektedir. Birincisi homojen ortam için ışık akısı $\Phi_0(r)$, diğeri ise inklüzyon (ışığı saçan veya soğuran bir cisim) var

iken kaynaklanan ışık akısıdır (Φ_{sc}). (Durduran vd., 2010). Rytov yaklaşımı difüz ışık akısının üstel şekilde yazılacağını varsayar (Durduran vd., 2010; Arridge, 1999).

$$\Phi(r) = \Phi_0(r)\exp\left(\Phi_{sc}(r)\right), \qquad \Phi_0(r) \gg \Phi_{sc}(r) \tag{17}$$

$$\mu_a(r) = \mu_{a,0}(r) + \mu_{a,1}(r) \qquad \mu_{a,0}(r) \gg \mu_{a,1}(r) \tag{18}$$

Benzer şekilde $\mu_{a,0}$ homojen ortamın ışığı soğurma katsayısıdır, $\mu_{a,1}$ ise inklüzyon ile homojen ortam arasındaki soğrulma katsayısı farkıdır. Eş. 17'yi, Eş. 15'de kullanıp çözersek

$$\Phi_{sc} = \ln\left(\frac{\Phi}{\Phi_0}\right) \tag{19}$$

İfadesi elde edilir. Daha sonra difüzyon denkleminde için ışık akısı Rytov yaklaşımı ile birlikte yazıldığı zaman çözüm aşağıdaki şekilde olmaktadır (White, 2012).

$$\Phi_{sc}(r_d, r_s) = -\frac{1}{\Phi_0(r_d, r_s)}\int \frac{G(r - r_d)}{D} c\Delta\mu_a(r)\Phi_0(r, r_s)d^3r \tag{20}$$

Bu eşitlikte "G(r-r_d)" dedektör ile vokselin Green fonksiyonunu, "Φ_0 (r_d,r_s)" kaynaktan dedektöre giden ışık akısını, "Φ_0 (r,r_s)" kaynak ile voksel arasındaki ışık akısını ifade eder. r_s kaynağın, "r_d" ise dedektörün konumunu gösterir. Eş. 20'yi aşağıdaki gibi kesikli formda yazılabilir.

$$\phi_{scat}(r_{di}, r_{si}) = -\sum_{j=1}^{N} \frac{G(r_j - r_{di})}{D}\Phi_0(r_j, r_{si})c\Delta\mu_a(r)h^3/\Phi_0(r_{di}, r_{si}) \tag{21}$$

Burada r_{si} ve r_{di} i'ninci kaynak dedektör konumlarıdır. Eş. 21'i bütün kaynak ve dedektör eşleşmeleri üzerinde aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$\begin{bmatrix} \phi_{sc}(r_{s1}, r_{d1}) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \phi_{sc}(r_{sm}, r_{dm}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} W_{11} \ldots & W_{1n} \\ & \vdots \\ W_{m1} \ldots & W_{mn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta\mu_a(r_1) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \Delta\mu_a(r_n) \end{bmatrix} \tag{22}$$

$$W_{ij} = G(r_{di}, r_j)\phi_0(r_j, r_{si})ch^3/\phi_0(r_{di}, r_{si})D$$

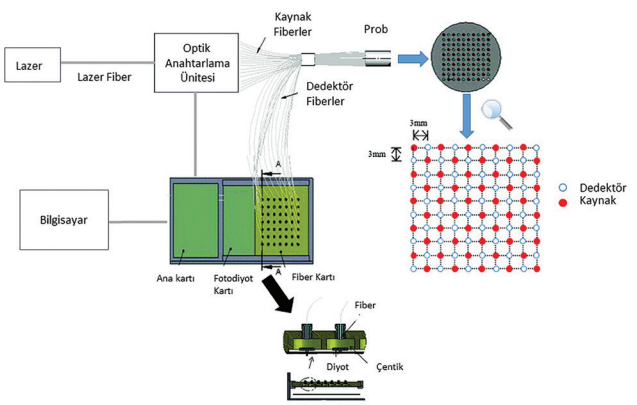
Burada, m tane kaynak ve m tane dedektör bulunmaktadır. Alınan toplam ölçüm sayısı mxm ve voksel sayısı n'dir. W_{ij} ağırlık fonksiyonu olup i'ninci kaynaktan çıkan r_j konumundaki vokselden geçen ve i'ninci dedektör tarafında toplanan foton akısının j'ninci vokseldeki değeridir. Ağırlık fonksiyonu her bir kaynak-dedektör ölçümü için bir vokselin önemini belirler. Ağırlık fonksiyonu 0<W<1 aralığında değer alır. Eğer belirli bir kaynak-dedektör çifti için yapılan ölçümde foton yörüngeleri bir vokselden geçiyorsa vokselin ağırlık fonksiyonu foton yörünge yoğunluğuna göre bir değer alır. Ancak bir vokselde hiç foton geçmiyorsa bu kaynak-dedektör ölçümü için bu vokselde W=0 olur. Eş. 22'de ölçümler sonucu hesaplanan pertürbasyon değerleri, Φ_{sc} kullanılarak her bir voksel için arka plana göre soğurma katsayısındaki fark olan $\Delta\mu_a$(r) değerleri hesaplanır. Burada $\Delta\mu_a$(r) r konumundaki bir voksel için tanımlanan ortalama değerdir Bu şekilde ilgilenilen hacim içinde soğurma katsayısındaki değişimin uzaysal dağılımı elde edilmiş olunur. Bunun renk koduna çevrilmesiyle de tomografik görüntü elde edilir. Bu eşitliği çözmek için ağırlık matrisi gerçek ortamın optik parametreleri olan μ_a ve μ_s değerleri kullanılarak yapılan Monte Carlo (MC) simülasyonunda elde edilmektedir. MC simülasyonları kullanılan prob üzerindeki kaynak-dedektör geometrisine uygun olarak yapılmaktadır. Eş. 22'yi lineer basit bir formda yazabilir (Durduran vd., 2010).

$$y = Wx \tag{23}$$

Bu eşitlikte "y" vektörü, ışık şiddetindeki pertürbasyon olup ölçüm sayısı kadar değere sahiptir. W matrisi ise ağırlık matrisi olup (mxm) x n boyutundadır. x vektörü ise voksellerin soğrulma değerlerini göstermekte olup n boyutundadır.

3. CW Difüz Optik Tomografi Sİstemi

Şekil 4'de şematik olarak gösterilen difüz optik tomografi (DOT) sistemi CW modunda geri yansıma geometrisinde çalışacak şekilde tasarlandı. Kullanılan lazerin dalga boyu 808 nm' dir. Sistem, bir adet optik anahtarlama ünitesi, bir adet optik prob, lazer, bilgisayar, foto diyotlarla bütünleşik olan bir ana karttan oluşmaktadır(Kazanci vd., 2015).



Şekil 4. Difüz optik tomografi sisteminin şematik gösterimi.

Optik anahtarlama ünitesi, lazer optik fiber çıkışına bağlıdır ve lazeri sırası ile 49 kaynak fibere belirlenen bir süre için yönlendirir. Optik probun yüzey alanı 28x28 mm2 olup, 1mm çapında 49 tane kaynak, 49 tane dedektör optik fiber bulunmaktadır. Ölçüm alınan ortamda geri yansıyan ışık 49 dedektör fiber tarafından toplanarak fotodiyotlara iletilmektedir. Daha sonra gelen ışığın şiddetine bağlı olarak foto diyotların ürettiği akımlar integral alıcı devrelere (DDC 232) iletilir. DDC 232 devresi gelen akımları farklı entegrasyon zamanı süresince gerilime çevirir. Yakın kaynak dedektör mesafeleri için kısa, uzak kaynak dedektör mesafeleri için uzun süreli entegrasyon zamanları kullanılır. Tasarlanan sistemde entegrasyon zamanları sırasıyla 2 - 10 - 50 – 150 – 400 – 800 ms'dir. DOT sisteminin parametreleri Tablo 1'de görülmektedir(Kazanci vd., 2015).

Tablo 1. DOT Sisteminin parametreleri

Ölçüm alma genişliği	1048575:1 (120 dB)
Optik anahtarda geçişler arası süre	16 ms
Dijital çözünürlük	20 bits
Kaynak sayısı	49
Ölçüm alma sıklığı	3.1 ks/s
Dedektör sayısı	49 pn-type Si OSD35-LRD
Lazer gücü	2 mW

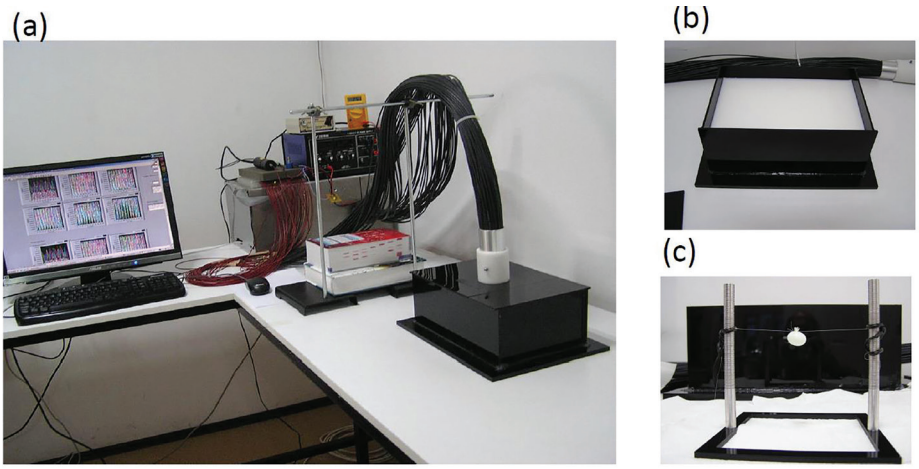
Sistem çalıştığında optik anahtar lazeri sırasıyla 49 kaynak fibere yönlendirir ve ortamdan geri yansıyan ışık aynı anda tüm dedektör fiberler ile geri toplanır. Optik anahtarın kaynak olarak kullanılan her bir optik fibere ışık göndereme süresi daha önceden tanımlanmış 6 entegrasyon süresinin toplamı kadardır. Farklı entegrasyon zamanlarının kullanılarak, hem yakın komşuluklarda toplanan ışığın fotodiyotları doyuma götürmemesi hem de uzak komşuluklarda yeterince ışığın toplanması sağlanmaktadır. Yakın komşuluklarda kısa entegrasyon zamanları uzak komşuluklarda da uzun entegrasyon zamanları verileri alınmaktadır. Böylelikle bir ölçümde her bir kaynak dedektör çifti için altı adet veri elde edilmektedir. Bu veriler içinde doyuma gitmemiş olan en yüksek ölçüm değeri seçilmektedir. Daha sonra alınan ölçümler kendi integrasyon sürelerine bölünerek birim zamandaki ışık şiddeti değerleri kullanılmaktadır. Bu işlemler tüm kaynak dedektör çifti için tekrarlanarak 49x49'luk veriler elde edilmektedir(Kazanci vd., 2015).

Optik probun, kaynak ve dedektör fiberlerinin dizilişleri Şekil4'te gösterildiği gibidir. Bu fiberler 10x10'luk bir matris oluşturulacak şekilde tasarlanıp, prob üzerine yerleştirildi. Prob, 22 farklı uzaklıklardaki kaynak dedektör çiftinden ve toplamda 49x49 (2401) eşleşmeye sahiptir. Aynı anda birden fazla komşuluğa sahip olmak ve her komşuluğunda fazla sayıda olması gerektiğinden, prob için en uygun tasarım Şekil 4'te gösterildiği gibi yapıldı. Prob üzerinde en yakın komşu kaynak-dedektör merkezden merkeze mesafesi 3 mm iken en uzak komşuluk mesafesi ise 36.12 mm'dir. Tasarımdan kaynaklı bu farklı komşuluk mesafeleriyle, yüzeye yakın olan lezyonların ve yüzeyden daha derinde olan lezyonların görüntülerini (verilerini

toplayabilme) elde edilebilmektedir(Kazanci vd., 2015).

3.1 Deney Düzeneği ve Kalibrasyon

DOT sisteminin limitlerini belirleyebilmek için önce in-vitro deneyler meme fantomları kullanılarak yapıldı. Meme fantomu olarak optik özellikleri meme-ye benzeyen 1% intralipid su karışımı kullanıldı ve soğrulma için Indocyanine Green (ICG) eklendi. Bu şekilde meme fantomu için intralipid çözeltisinin optik parametreleri μ'_s=10 cm^{-1}, μ_a=0.004 yapıldı. Ölçümler Şekil 5'te'görülen deney düzeneği ile alındı.



Şekil 5. (a) DOT sistemi ile in-vitro ölçümlerin alınması, (b) meme fantomu olarak kullanılan intralipid su karışımı, (c) İçinde Indocyanine Green bulunan saydam baloncuk (inklüzyon, meme tüme tümörünü temsil etmektedir) intralipid içine konularak ölçüm tekrarlandı.

Ölçüm sırasında DOT sisteminin optik probu intralipid yüzeyinden 1 mm derine konuldu. İlk ölçüm boş intralipid tankında homojen ortamda alındı, daha sonra çapı 10 mm, μ'_s=10 cm-1, μ_a=0.16 cm-1 olan inklüzyon yaklaşık 20 mm derine konularak tekrar ölçümler alındı.Bu aşamada DOT sistemiyle alınan ölçümler homojen ortamda alınan kalibrasyon verilerine bölündü(Kazanci vd., 2015).

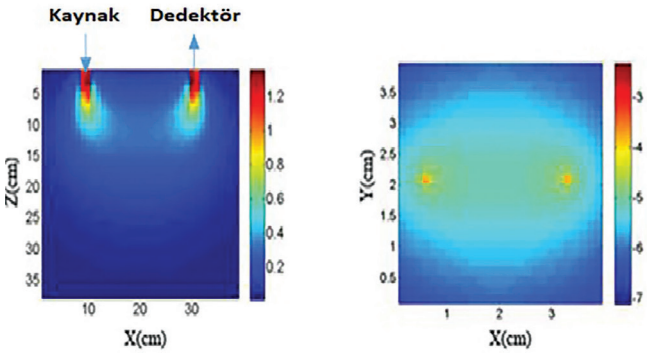
$$R = M_{ölçüm}/M_{kalibrasyon} \quad (24)$$

Bu sonuç difüzyon denkleminin çözümünde kullanılmaktadır. Burada $M_{ölçüm}$, içinde inklüzyon mevcutken alınan veriler, $M_{kalibrasyon}$, içinde inklüzyon olmadan sadece homojen karışımda alınan ölçümdür. Kalibre edilen veriler R, geri çatım algoritmalarında kullanılarak 3D görüntüler oluşturulacaktır.

3.2 Monte Carlo Simülasyonu

Ağırlık matrisin analitik olarak hesaplanabileceği gibi Monte Carlo (MC) simülasyonu ile de elde edilmektedir. Bunun için MC simülasyonunda istenilen optik özelliklere sahip ortam oluşturulup fotonların izlediği yol, derinlik, akı yoğunluğu

gibi parametreler konuma bağlı olarak kayıt edilmektedir (Wang vd., 1995; D. A. Boas vd., 2002).



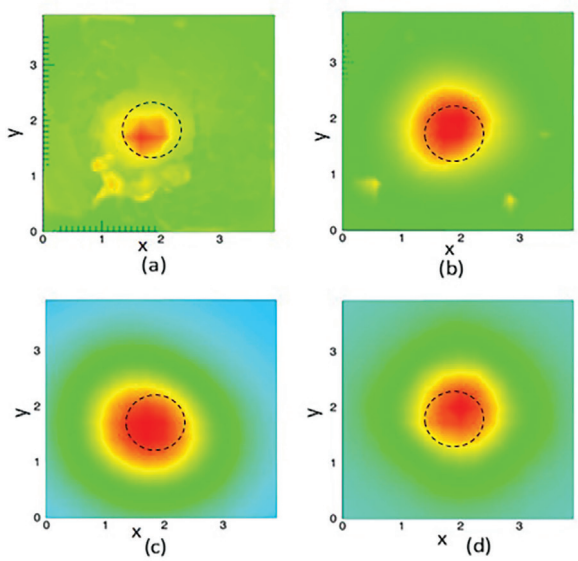
Şekil 6. Monte Carlo simülasyonu ile oluşturulan kaynak dedektör arsındaki foton yörüngelerinin dağılımı a) Bir kaynak-dedektör çifti için foton yörüngelerinin yandan görünümü, b) kaynak dedektör çifti için foton yörüngelerinin üsten görünümü.

Monte Carlo simülasyonu ile ağırlık matrisini oluşturma aşamasında, soğrulma ve saçılma katsayıları belli bir ortam modellenerek bu ortama sırası ile her kaynaktan belirli sayıda foton gönderilip geri dönen fotonlar dedektörlerden toplanır. MC simülasyonunda fotonların ortama girdikten sonraki yörüngeleri tamamen rastgele fakat ortama uygun hareket edecek şekilde kodlanmıştır. Ortama girdikten sonra dedektörlerin bulunmadığı konumdan çıkan veya ortamda tamamen sönümlenip çıkamayan fotonlar göz önünde bulundurulmaz ve ihmal edilirler. Bunların dışında kalan dedektörlerin bulunduğu konumlardan dışarı çıkan fotonların geçtiği konumların koordinatları kayıt edilerek yörüngeleri belirlenmektedir. DOT sistemi için MC simülasyonu sonucu elde edilen foton yörüngelerinin dağılım Şekil 6'da görülmektedir. Kaynaktan çıkan fotonlar ve belli bir mesafedeki dedektörden toplanan ışık, muz benzeri bir yörünge oluşturmaktadır (Canpolat, 2011) bu nedenle foton yörüngelerine "banana function" denilmektedir. Soğrulma katsayısı, saçılma katsayısı ve kaynak – dedektör mesafesi bu yörüngeleri değiştiren parametrelerdendir.

3.3 Geri Çatım Teknikleri

DOT sistemi ile alınan verilerin ile 3D görüntü oluşturmak için kullanılan geri çatım teknikleri "Cebirsel" ve "Alt Uzay" teknikleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Cebirsel geri çatım tekniklerinden bazıları, "Algebraic Reconstruction (ART)" ve "Simultaneous Iterative Reconstruction (SIRT)" teknikleridir (Trampert & Leveque, 1990). Alt uzay geri çatım tekniklerinden bazıları ise "Truncated Singular Value Decomposition (TSVD)", "Truncated Conjugate Gradient (TCG)" ve (Transpose Free Quasi Minimal Residual (TFQMR)" teknikleridir. Bu geri çatım teknikleri kullanılarak meme fantomu üzerinde alınan veriler kullanılarak tomografik görüntüler oluşturuldu. Oluşturulan görüntüler incelendiğinde oluşan artifaktlar, inklüzyonun konumu ve büyüklüğü gibi parametreler göz önünde bulundurulduğunda

sistem için en uygun geri çatım algoritmalarının alt uzay algoritmaları olduğuna görüldü(David A Boas vd., 2001; Y. Yuan, 2000).



Şekil 7. Meme fantomunda alınan ölçümler ile (a) ART, (b) SIRT, (c) TSVD, (d) TCG geri çatım teknikleri ile oluşturulan görüntüler

Şekil 7'de görüntülenen inklüzyonun (absorber) çapı yaklaşık 5mm olan silindirik bir şekilde, koordinatları ise x=20 mm, y=20mm ve z = 8mm 'dir. İncelenen geri çatım tekniklerinde görüldüğü gibi ART ve SIRT ile oluşturulan görüntülerde çok fazla artefakt bulunmakta, TSVD de ise inklüzyonun gerçek konumundan sapma görülmektedir. TCG ile oluşturulan görüntüde ise inklüzyon gerçek konumunda görülmektedir.

3.4 Görüntü İşleme

Görüntüleme sistemlerinde, geri çatım tekniklerinden sonra görüntüleri iyileştirme adına çeşitli görüntü işleme yöntemleri kullanılmaktadır. DOT sisteminde, kullanılan yöntemlerden ilki görüntü segmentasyon yöntemidir. Bu yöntem, görüntüyü oluşturan bölgeleri alt bölmelere ayıran bölme işlemidir. Görüntü segmentasyonu görüntü işlemedeki en önemli işlemlerden biridir. Bu yöntemdeki doğruluk, görüntü analizi için önemli bir adım olduğundan segmentasyon algoritması doğru bir şekilde tasarlanmalıdır. Genellikle görüntü segmentasyon işleminde standart bir işlem yoktur (de Albuquerque vd., 2004). Görüntülerdeki gürültü alanlardan dolayı segmentasyon problemine uygun bir yöntem tasarlanmalıdır. Bu algoritma kullanıcıdan bağımsız, her uygulama için aynı doğrulukta ve kısa sürede hesaplanabilir olmalıdır. Siyah beyaz görüntülere segmentasyon işlemleri günümüzde sık kullanılsa da renkli görüntülere de segmentasyon yöntemleri uygulanmaktadır (Kapur vd., 1985).

Segmentasyon sürecinde DOT sisteminde eşikleme yöntemi kullanılarak görün-

tü matrisindeki sadece pozitif değerler alınıp, görüntülerdeki gerçekçi olmayan bölgelerin oluşması engellendi. Böylelikle arka plan ile görüntülenmek istenen nesneleri ayırt edildi. Bu yöntem ile görüntülerdeki parlaklık eşiği otomatik olarak belirlenerek tüm uygulamalar için aynı doğrulukta ve kısa sürede uygulandı.

Eşikleme yönteminden sonrada filtreleme yöntemi, gürültüleri azaltmak ve daha işlenebilir hale getirmek amacıyla kullanılmaktadır. Uzaysal filtre işlemleri genel olarak Doğrusal ve Doğrusal olmayan olarak ikiye ayrılır. Filtreler genel olarak, bir çekirdek (kernel) matrisin tüm görüntü boyunca gezdirilip, her piksel için çarpımlarının toplamı olarak ifade edilir (Gonzalez & Woods, 2006). Böylelikle her piksel değeri için yeni bir değer hesaplanmaktadır. Filtreleme yöntemlerinde matrisin içeriği ve büyüklüğüne göre; görüntüyü yumuşatma, keskinleştirme, kenar tespiti gibi çeşitli işlemler yapılmaktadır. Genel olarak filtreler ön işleme (pre-processing) olarak ileriki çalışmalara zemin hazırlayıp görüntüleri daha işlenebilir hale getirilme işlemidir (Gonzalez & Woods, 2006).

Görüntülerdeki gürültüyü azaltma ve görüntüleri daha işlenebilir hale getirmek için üç boyutlu olarak tasarlanan Gaussian filtresinden yararlanıldı (Zhang vd., 2009). Bu filtre Eş. 25'de belirtildiği gibi G(x,y,z), x,y,z koordinatlarını, σ standart sapmayı ve 5x5x5 boyutunda pencere genişliğinde (windowing) üç boyutlu olarak tasarlandı. Görüntüler ve fonksiyonları Gauss çekirdeği kullanarak yumuşatılırken, yarı yükseklikteki tam genişlik (YYTG) değerine bağımlı standart sapma filtrenin standart sapmasına (sigma, σ) uyumludur. Böylelikle YYTG'ye bağlı standart sapma değeri ile uygun Gauss şekli elde edildi. Tasarlanan filtre ile her görüntü için aynı doğrulukta sonuç veren ve daha az gürültü içeren görüntüler edildi (Gonzalez & Woods, 2006).

$$G(x,y,z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma^3} \exp^{(-(\frac{x^2+y^2+z^2}{2\sigma^2}))} \quad (25)$$

DOT sisteminde geri çatım teknikleriyle elde edilen verilere eşikleme (thresholding) ve filtreleme yöntemleri uygulandıktan sonra görüntüdeki geçişleri daha yumuşak hale getirmek için interpolasyon yöntemi uygulandı. Uygulanan interpolasyon yöntemi, mevcut değerlerden yola çıkılarak görüntüdeki değerler arasında farklı bir yerde ve değeri bilinmeyen bir noktadaki olası değerler bulmak için kullanıldı (Han, 2013) . Kullanılan interpolasyon yöntemleri arasında; en yakın komşu interpolasyon, çift doğrusal interpolasyon, çift kübik interpolasyon ve kübik spline interpolasyon yöntemleri bulunmaktadır (Üncü vd., 2017) . Literatürde ve tıbbi uygulamalarda sık kullanılan yöntemlerden biri olan kübik spline interpolasyon yöntemi ile görüntüler daha net hale gelip, görüntüdeki ince detaylar daha iyi korundu. Yukarıda bahsedilen yöntemler kullanılarak elde edilen görüntüler, renkli görüntüleme yöntemiyle oluşturulup iki ve üç boyutlu olarak sonuçlar kısmında gösterildi. DOT sisteminde oluşturulan görüntülerin boyutları x, y ve z yönlerinden 3.9 x 3.9 x 2.4 cm^3, voksel sayısı 15x15x10, piksel boyutları ise 0.26 x 0.26 x 0.24 mm3'tür(Üncü vd., 2017).

4. Sonuçlar

Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra meme kitlesi şikayeti olan veya klinisyen tarafından kitle tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar mamografi, ultrasonugrafi (USG) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelendi. Daha sonra DOT cihazı ile kitleden ve karşı memenin simetrik bölgesinden ölçümler yapıldı. Çalışmaya 10 hasta üzerinde toplam 13 lezyon dahil edildi (Tablo 2.). Kitle boyutu yaklaşık 1 cm ve yüzeyden uzaklıkları 1-1.5 cm olan hastalar çalışmaya alındı. Ölçüm alınırken DOT probu kitle palpe edilen bölgeye, cilt üzerine Şekil 8'de görüldüğü gibi hafifçe yerleştirildi. Bu ölçüm yöntemiyle olası hasta hareketlerinden kaynaklı veri alma sürecine olan etkiler azaltıldı. Bu ölçümler yaklaşık 3-4 dakika boyunca supin pozisyonda hasta hareketsiz haldeyken tamamlandı. Ölçümler hem radyolojik olarak (US, MR ve mamografi) tanımlanan lezyonlar üzerinde hem de simetriği olan diğer meme üzerinden alındı. Normal meme üzerinde alınan ölçümler referans olarak kullanıldı. Bunun için normal meme üzerinde alınan ölçümlerde en yüksek pertürbasyon değeri referans olarak alındı. Aynı refarans değer, lezyon olan memeden alınan sonuçlara da uygulandı. Bunun sonucu olarak sağlam meme üzerinde alınan ölçümler homojen bir görüntü verirken lezyon olan memedeki lezyon görüntü artifaktları en aza indirilerek görüntülendi.



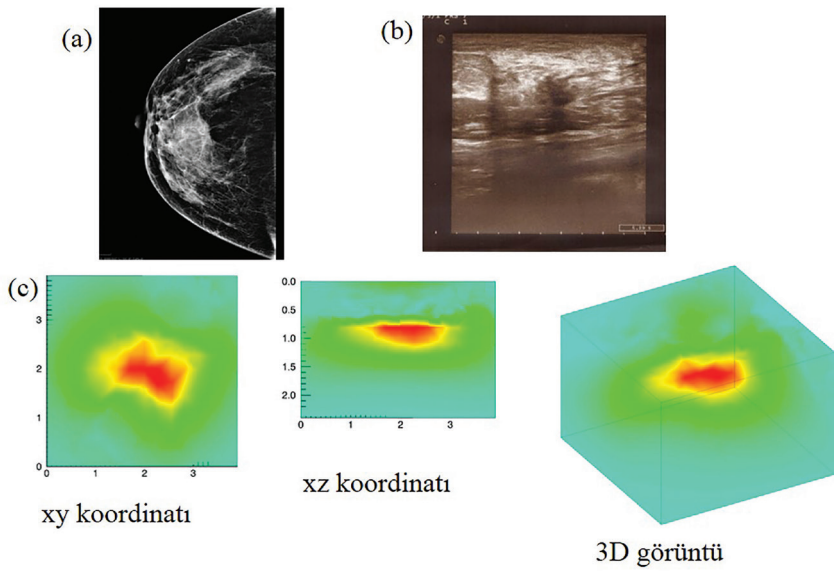
Şekil 8. DOT sistemi ile hasta üzerinde ölçüm alınması.

Oluşturulan görüntüler radyolojik bulgular ile karşılaştırıldı (Tablo 2.). Yedi lezyona malignite şüphesi nedeniyle ultrasonografi kılavuzluğunda kor biyopsi, bir lezyona hastanın isteğiyle cerrahi biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılmayan lezyonlarda tanı radyolojik olarak konuldu ve takip ile kesinleşti (Canpolat vd., 2015).

Tablo 2. Meme lezyonlarının radyoloji ve DOT bulguları

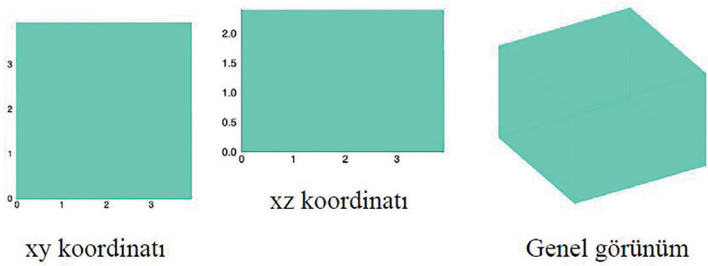
No	Yaş	Tanı	Mamografi	USG	MRG	MLT
1	14	Papillom	-	Solid kitle	-	Kitlede yüksek kontrast
2	50	İnvaziv duktalkarsinom	Kitle+ mikrokalsifikasyon	Solid kitle	-	Kitlede yüksek kontrast
3	45	Postoperatif skar	Distorsiyon	Distorsiyon	-	Kontrast yok
4	45	Kist	Bulgu izlenmiyor	Kist	-	Kontrast yok
5	45	Kist	Düzgün sınırlı dansite	Kist	-	Kontrast yok
6	45	Adenozis	Kenarları örtülü dansite	Solid kitle	-	Kitlede yüksek kontrast
7	51	Hamartom	Heterojen, yağ dansitesi İçeren kitle	Heterojen solid kitle	-	Kontrast yok
8	38	İnvaziv lobüler karsinom	Mikrokalsifikasyon+ asimetrik dansite	Spiküle solid kitle	Segmental kontrast enhansmanı	Kitlede yüksek kontrast
9	53	İnvaziv duktal karsinom	Mikrokalsifikasyon+ kitle	Düzensiz şekilli solid kitle	-	Kitlede yüksek kontrast
10	51	Mastit	Asimetrik dansite	Heterojenite,apse odakları	-	Kitlede yüksek kontrast
11	50	İnvaziv duktal karsinom	-	-	Bölgesel kontrast enhansmanı	Kitlede yüksek kontrast
12	46	İnvaziv duktal karsinom	Kitle ve distorsiyon	Solid kitle	-	Kitlede yüksek kontrast
13	46	İnvaziv duktal karsinom ve intraduktal karsinom	Kitle	Solid kitle	-	Kitlede yüksek kontrast

Biyopsi yapılan toplam 8 lezyondan 5'i invaziv duktal karsinom, biri invaziv lobular karsinom, biri papillom ve biri adenozis olarak sonuçlandı(Tablo 2.). Bu lezyonların hepsinde DOT ile sağlam memeden alınan ölçümlerle karşılaştırıldığında görüntülerde kırmızı ile kodlanan kısım yüksek kontrast alanı (kanlanmanın arttığı) olarak görüntülendi (Şekil 9).



Şekil 9. Yaşı 46 olan hastanın sol meme üst dış kadranda kitle ele gelmektedir. Mamografide kitle (a) ve USG'de (b) düzensiz şekilli ve düzensiz sınırlı malign kriterler taşıyan kitle saptandı. DOT'da (c) tümör alanı kırmızı olarak görünmektedir.

USG altında yapılan kor biyopsi sonucu lezyonun invaziv duktal karsinom olduğu görüldü (Canpolat vd., 2015). Mamografi ile hamartom tanısı alan kitlede, postoperatif skar dokusunda ve USG de görülen iki kistte ise DOT ile alınan ölçümlerde Şekil 10'da görüldüğü gibi kontrast görülmedi.



Şekil 10. Meme kist ve hamartoma üzerinde alınan ölçümler sonucu oluşturulan 3D görüntülerinde kontrast görülmedi.

Geliştirilen DOT sistemi ile yapılan pilot klinik çalışmada sistemin meme tümörlerini hamartoma ve kist gibi ele gelen meme kitlelerinden ayırt edebileceği gösterildi. Bu sistemde kullanılan 808 nm dalga boyundaki lazer hemoglobin tarafından soğrulduğu için kanlanan meme lezyonlarını görüntüledi. Bundan dolayı DOT sisteminin birinci basamak sağlık hizmetlerinde kullanılma ve tümör olmayan kitleleri belirme potansiyeli bulunmaktadır. Özellikle mamografik taramaya henüz başlanmamış hastalar ve yıllık mamografi taramasından önce (henüz gelmeden) kitle hissedilen hastalarda bu sistem kullanılabilir. Böylece hastalar mamografide gereksiz şekilde radyasyon almadıkları gibi üst basamağa sevk edilerek gereksiz

ekonomi ve zaman kaybına da uğramamış olacaklardır. Sistem meme dokusundaki kanlanmaya duyarlı olduğundan radyoterapi ve kemoterapi alan hastalardaki iyileşme süreci de DOT ile takip edilme potansiyeli mevcuttur. Ayrıca var olan radyolojik görüntüleme sistemleri ile beraber kullanıldığında tanısal doğruluğu arttırma potansiyeline sahiptir.

DOT sistemi ultrasonografi ile ilk basamak sağlık hizmetlerinde aynı amaca hizmet edebilir. Ultrasonografide görüntü oluşumu gri tonlarda elde edilen bir renk kodlaması ile gerçekleşmektedir. Farklı gri tonlarda oluşan görüntünün hangi anatomik yapılara ya da patolojiye karşılık geldiğini anlamak için özel bir eğitime ihtiyaç vardır. Aynı zamanda karmaşık özellikteki cihaz ayarlarına ve görüntü üzerindeki artefaktlara uygulayıcının hakim olması gerekmektedir. Oysa meme DOT cihazı birinci basamakta aile hekimi tarafından özel bir eğitim gerektirmeden basit bir şekilde kullanılabilir. Ekranda oluşan basit renk kodlaması aile hekiminin kolayca tanı koyması için yeterlidir. Yaptığımız pilot klinik çalışmada, meme DOT sistemi ile meme lezyonlarının lokalizasyonları 2D ve 3D olarak belirlenebilmektedir. Kanlanan bir tümörün kist ve hamartomadan ayırt edilebilmektedir. Ancak sistemin iyi ve kötü huylu meme tümörlerini ayırt etmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü henüz belirlenemedi. Bunun için çok merkezli klinik bir çalışmanın yapılması planlanmaktadır.

5. Kaynaklar

Arridge, S. R. (1999). Optical tomography in medical imaging. Inverse Problems, 15(2), R41-R93. doi: Doi 10.1088/0266-5611/15/2/022

Benaron, D. A., & Stevenson, D. K. (1993). Optical time-of-flight and absorbance imaging of biologic media. Science, 259(5100), 1463-1466.

Boas, D. A., Brooks, D. H., Miller, E. L., DiMarzio, C. A., Kilmer, M., Gaudette, R. J., & Zhang, Q. (2001). Imaging the body with diffuse optical tomography. Signal Processing Magazine, IEEE, 18(6), 57-75.

Boas, D. A., Culver, J. P., Stott, J. J., & Dunn, A. K. (2002). Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. Optics Express, 10(3), 159-170. doi: 10.1364/Oe.10.000159

Canpolat, M. (2011). Variation of photon density distribution with system component within Intralipid emulsion. Optik, 122(10), 887-890. doi: 10.1016/j.ijleo.2010.05.032

Canpolat, M., Kazanci H. Ö., Mercan T., Alimoğlu E. (2015). Meme Lazer Tomografi Sisteminin Tasarımı ve Pilot Klinik Çalışma Sonuçları. Akdeniz Üniversitesi Tıp Dergisi, 1, 58-63.

Chance, B., Cope, M., Gratton, E., Ramanujam, N., & Tromberg, B. (1998). Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue. Review of Scientific Instruments, 69(10), 3457-3481. doi: Doi 10.1063/1.1149123

Cutler, M. (1931). Transillumination of the Breast. Annals of Surgery, 93(1), 223-234.

de Albuquerque, M. P., Esquef, I. A., Mello, A. R. G., & de Albuquerque, M. P. (2004). Image thresholding using Tsallis entropy. Pattern Recognition Letters, 25(9), 1059-1065.

Dorn, O. (1998). A transport-backtransport method for optical tomography. Inverse Problems, 14(5), 1107-1130. doi: Doi 10.1088/0266-5611/14/5/003

Durduran, T., Choe, R., Baker, W. B., & Yodh, A. G. (2010). Diffuse optics for tissue monitoring and tomography. Reports on Progress in Physics, 73(7). doi: Artn 076701

10.1088/0034-4885/73/7/076701

Farrell, T. J., Patterson, M. S., & Wilson, B. (1992). A Diffusion-Theory Model of Spatially Resolved, Steady-State Diffuse Reflectance for the Noninvasive Determination of Tissue Optical-Properties Invivo. Medical Physics, 19(4), 879-888. doi: Doi 10.1118/1.596777

Gonzalez, R. C., & Woods, R. E. (2006). Digital Image Processing (3rd Edition): Prentice-Hall, Inc.

Han, D. (2013). Comparison of commonly used image interpolation methods. Paper presented at the Proceedings of the 2nd International Conference on Computer Science and Electronics Engineerings (ICCSEE).

Heywang-Kobrunner, S. H., Hacker, A., & Sedlacek, S. (2011). Advantages and Disadvantages of Mammography Screening. Breast Care, 6(3), 199-207. doi: 10.1159/000329005

Jiang, H. B., Iftimia, N. V., Xu, Y., Eggert, J. A., Fajardo, L. L., & Klove, K. L. (2002). Near-infrared optical imaging of the breast with model-based reconstruction. Academic Radiology, 9(2), 186-194. doi: Doi 10.1016/S1076-6332(03)80169-1

Kam, Z. (1983). Absorption and Scattering of Light by Small Particles - Bohren,C, Huffman,Dr. Nature, 306(5943), 625-625. doi: Doi 10.1038/306625a0

Kapur, J. N., Sahoo, P. K., & Wong, A. K. C. (1985). A New Method for Gray-Level Picture Thresholding Using the Entropy of the Histogram. Computer Vision Graphics and Image Processing, 29(3), 273-285. doi: Doi 10.1016/0734-189x(85)90125-2

Kazanci, H. Ö., Mercan, T., & Canpolat, M. (2015). Design and evaluation of a reflectance diffuse optical tomography system. Optical and Quantum Electronics, 47(2), 257-265.

Kienle, A., & Patterson, M. S. (1997). Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium. Journal of the Optical Society of America a-Optics Image Science and Vision, 14(1), 246-254. doi: Doi 10.1364/Josaa.14.000246

Nioka, S., Luo, Q., & Chance, B. (1997). Human brain functional imaging with reflectance CWS. Oxygen Transport to Tissue Xix, 428, 237-242.

Pogue, B. W., & Patterson, M. S. (1994). Frequency-Domain Optical-Absorption Spectroscopy of Finite Tissue Volumes Using Diffusion-Theory. Physics in medicine and biology, 39(7), 1157-1180. doi: Doi 10.1088/0031-9155/39/7/008

Salzmann, P., Kerlikowske, K., & Phillips, K. (1997). Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. Annals of Internal Medicine, 127(11), 955-965. doi: 10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00001

Scholl, M., Carter, S. F., Westman, E., Rodriguez-Vieitez, E., Almkvist, O., Thordardottir, S., . . . Nordberg, A. (2015). Early astrocytosis in autosomal dominant Alzheimer's disease measured in vivo by multi-tracer positron emission tomography. Scientific Reports, 5. doi: Artn 16404

10.1038/Srep16404

Siegel, A. M., Marota, J. J. A., & Boas, D. A. (1999). Design and evaluation of a continuous-wave diffuse optical tomography system. Optics Express, 4(8), 287-298. doi: Doi 10.1364/Oe.4.000287

Sircan-Kucuksayan, A., Uyuklu, M., & Canpolat, M. (2015). Diffuse reflectance spectroscopy for the measurement of tissue oxygen saturation. Physiological Measurement, 36(12), 2461-2469. doi: 10.1088/0967-3334/36/12/2461

Siva, S., Hardcastle, N., Kron, T., Bressel, M., Callahan, J., MacManus, M. P., . . . Hofman, M. S. (2015). Ventilation/Perfusion Positron Emission Tomography-Based Assessment of Radiation Injury to Lung. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 93(2), 408-417. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.005

Trampert, J., & Leveque, J. J. (1990). Simultaneous Iterative Reconstruction Technique - Physical Interpretation Based on the Generalized Least-Squares Solution. Journal of Geophysical Research-Solid Earth and Planets, 95(B8), 12553-12559. doi: Doi 10.1029/Jb095ib08p12553

Üncü, Y. A., Mercan, T., Canpolat, M., & Sevım, G. (2017). A new approach to image processing in diffuse optical tomography and 3-D image. Paper presented at the Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2017 25th.

Vaupel, P., Schlenger, K., Knoop, C., & Hockel, M. (1991). Oxygenation of Human Tumors - Evaluation of Tissue Oxygen Distribution in Breast Cancers by Computerized O2 Tension Measurements. Cancer Research, 51(12), 3316-3322.

Wang, L. H., Jacques, S. L., & Zheng, L. Q. (1995). Mcml - Monte-Carlo Modeling of Light Transport in Multilayered Tissues. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 47(2), 131-146. doi: Doi 10.1016/0169-2607(95)01640-F

Weidner, N., Folkman, J., Pozza, F., Bevilacqua, P., Allred, E. N., Moore, D. H., . . . Gasparini, G. (1992). Tumor Angiogenesis - a New Significant and Independent Prognostic Indicator in Early-Stage Breast-Carcinoma. Journal of the National Cancer Institute, 84(24), 1875-1887. doi: DOI 10.1093/jnci/84.24.1875

White, B. R. (2012). Developing high-density diffuse optical tomography for neuroimaging.

Yodh, A., & Chance, B. (1995). Spectroscopy and Imaging with Diffusing Light. Physics Today, 48(3), 34-40. doi: Doi 10.1063/1.881445

Yuan, Y. (2000). On the truncated conjugate gradient method. Mathematical Programming, 87(3), 561-573. doi: DOI 10.1007/s101070050012

Yuan, Z. (2013). Combining independent component analysis and Granger causality to investigate brain network dynamics with fNIRS measurements. Biomedical Optics Express, 4(11), 2629-2643. doi: 10.1364/Boe.4.002629

Yuan, Z., Zhang, Q. Z., Sobel, E. S., & Jiang, H. B. (2010). Image-guided optical spectroscopy in diagnosis of osteoarthritis: a clinical study. Biomedical Optics Express, 1(1), 74-86.

Zhang, X. H., Ning, R. L., & Yang, D. (2009). Cone Beam Breast CT noise reduction using 3D adaptive Gaussian filtering. Journal of X-Ray Science and Technology, 17(4), 319-333. doi: 10.3233/Xst-2009-0232



Elektrik Empedans Tomografi

Kurtuluş Erinç AKDOĞAN[1], Atila YILMAZ[2]

[1] Çankaya Üniversitesi Mekatronik Mühendisliği Bölümü

[2] Hacettepe Üniversitesi Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü

[1,2] Ankara

1. Giriş

Elektrik Empedans Tomografinin (EET) amacı, vücuttan alınan bir kesitteki dokular ve elektriksel özelliklerinin dağılımını görüntülemektir. Elektriksel özelliklerden kastedilen iletkenlik ve elektriksel geçirgenliktir (permittivity). İletkenlik, bir maddenin elektriği iletebilmesinin ölçüsü, elektriksel geçirgenlik ise bir maddenin içerisindeki yüklerin bir elektrik alanı uygulandığında ilgili madde içerisindeki dağılımının ölçüsüdür. EET, insan organlarını temsil eden bir görüntü oluşturmak için dokuların ve hücre yapılarının elektriksel özelliklerini kullanmaktadır. İnsan bedeninde bulunan geniş çeşitlilikteki dokuların arasında sahip oldukları direnç açısından 200:1 oranına varan farklılıklar bulunmaktadır (Geddes & Baker, 1967). Bununla birlikte normal ve patalojik dokular arasında genellikle önemli ölçüde farklılık bulunmaktadır (Haemmerich vd., 2009). Grant (1923), 1kHz'te beyin glial tümörünün, normal dokunun yarısı kadar dirence sahip olduğunu bulmuştur. EET'nin ilk uygulaması göğüs üzerine yerleştirilen elektrotlarla üretilmiş olan dokuların görüntüsüdür (Henderson & Webster 1978). Bu çalışmanın hemen ardından beyin tümörlerini görüntüleyebilmek için, içi tuzlu su ile dolu bir kabın kenarlarına koşut olarak dizilmiş elektrotlarla, elektrotların arasında kalan bölgede oluşturulan empedans değişimlerini algılayabilen bir prototip geliştirilmiştir (Benabid vd., 1978). EET'nin ilk defa klinik olarak uygulanmasını içeren sonuçlar 1984 yılında yayınlanmıştır (Barber & Brown, 1984). İlk EET cihazı olan Sheffield Mark 1, Brian Brown ve David Barber tarafından 1980'li yılların başında geliştirilmiştir (Chiumello, 2016). Sheffield sistemi saniyede 10 görüntü üretebilen, ucuz ve taşınabilir bir sistem olmasına karşın üretilen görüntülerin çözünürlüğünün düşük olmasından ötürü klinik uygulamalarda yaygın bir kabul görmemiştir (Holder, 1993). Yenidoğan beyninin görüntülenmesi için geliştirilen bir EET sisteminin empedans değişimlerine olan

hassasiyeti, karşılıklı olarak yerleştirilen elektrotlardan akım uygulanarak arttırılmıştır (Murphy vd. 1987). EET'nin en temel sorunlarından birisi bir yapının yüzeyinden ölçülen gerilim değerlerinden ilgili yapının iletkenlik dağılımının oluşturulmasını ifade eden geri problemin doğrusal olmamasıdır ve bu sorunu çözerek EET'nin doğruluğunu arttırabilmek için çeşitli yöntemler (Yorkey vd., 1987) geliştirilmiştir. İletkenlik dağılımının ayrılabilirliğinin arttırılması yoluyla EET'nin performansının iyileştirilmesi için uygulanan akımın görüntülenecek yapıdaki iletkenlik dağılımına (Gisser vd., 1992) ve yapının şekline (Köksal & Eyüboğlu, 1995) göre belirlenmesi gerektiği gösterilmiştir. İnsan bedenine ait bölümlerin kesitlerinin elips şekline yakın olması nedeniyle EET ile görüntülenecek insan bedenine ait yapıların şeklinin elips olarak modellenmesinin EET'nin başarımının arttığı gösterilmiştir (Saka & Yilmaz, 2004). Bir diğer çalışmada ise elips şeklindeki kesit temel alınarak, uygulanan akım sonucu yüzeyde oluşan gerilimin hesaplanması anlamına gelen ileri problemin analitik çözümü konformal dönüşüm kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Yılmaz vd., 2008). EET ile ilgili yapılan çalışmalar akciger hava giriş-çıkışı, kalp işlevi, mide boşaltımı, beyin işlevleri ve hastalıkları, meme kanserinin görüntülenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (U. S. The Food and Drug Administration (FDA)), EET'nin göğüs kanseri teşhisinde kullanılmasına 1999 yılında onay vermesiyle, ticari ürün olarak çeşitli EET cihazları üretilmiştir. Ancak EET'nin diğer alanlarda henüz klinik kullanımı yaygınlaşmamıştır. 1990'lı yılların ortalarında Sheffield Mark 1 sisteminden bir adım daha ileri olan GOE MF 2 isimli bir sayısal EET sistemi geliştirilmiştir (Wolf & Arnold, 2005). Akciğer işlevlerinin izlenebilmesi için özel olarak geliştirilen bu sistem, Gottingen EET grubu ve Drager isimli şirket tarafından yaklaşık on yıllık bir çalışmanın ardından 2011 yılında en başarılı ticari EET cihazlarından biri olan Pulmo Vista 500 (Drager 2018) isimli ürüne dönüştürülmüştür (Grimnes & Martinsen, 2015). Bu ürüne benzer şekilde akciğerin hava alışverişinin izlenmesi için tasarlanmış ve ticari ürün olarak hâlihazırda piyasada bulunan ürünler arasında Timpel Enlight (Timpel 2018), Swisstom BB2 (Swisstom, 2018) ve Salvia Elisa 800 VIT (Salvia, 2018) yer almaktadır. Bununla birlikte EET endüstriyel süreçlerin tomografi uygulamalarında (Industrial Tomography Systems, 2018) başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

EET, diğer görüntüleme teknikleri CT (Computed Tomography), MRI (Magnetic Resonance Imaging) ile karşılaştırıldığında en önemli getirisinin, bu yöntemlerin uygulamalarının yaklaşık binde birine denk düşen ucuz maliyeti ve yaklaşık yüzde biri kadar yer kaplamasıdır (Cheney vd., 1999). EET'nin uzun süre görüntüleme yapabilme özelliği de EET'yi farklı uygulamalarda cazip kılmaktadır. Bunun yanı sıra EET diğer görüntüleme tekniklerinin sağlayamadığı, dokuların elektriksel özellikleri hakkında bilgiyi bize verebilmektedir. Ancak EET'nin iletkenlik dağılımının hesaplanmasını ifade eden geri problem sorunludur. Bu durumda içeride gerçekleşecek büyük değişiklikler, ölçülecek değerlere küçük değişiklikler olarak yansıyacaktır. Kullanılan elektrot sayısının arttırılmasının bile bu sorunun çözülmesine yardımcı olmayacağı için, EET'nin düşük çözünürlüklü görüntüleri, CT ve MRI'nın yüksek çözünürlüklü görüntüleriyle karşılaştırılamaz (Cheney vd., 1999). EET'ye ek olarak vücudun dokularının empedans dağılımını görüntülemek için iki yeni yöntem daha geliştirilmeye devam edilmektedir. Manyetik indüksiyon

tomografi (MİT), EET yönteminden farklı olarak elektrot yerine bobin kullanarak görüntülenecek nesneye elektrik akım yerine manyetik alan vermekte ve yine bobin kullanarak EET'de ölçülen gerilim yerine nesnede oluşan manyetik alanı ölçmektedir (Eyüboglu vd., 2000). Bu yöntem sayesinde bobinlerin konumları kesin olarak bilinmekte ve EET'nin temel sorunlarından biri olan deri ve elektrot empedansı ortadan kalkarken EET'ye göre daha ağır ve hantal bir sistem oluşmuş olmaktadır (Holder, 2005). Henüz çözünürlük açısından EET'ye üstünlük sağlamamış olmasına rağmen manyetik alanın kafatasından geçebiliyor olması nedeniyle beyin rahatsızlıklarının görüntülenmesinde MİT'in başarımı EET'den daha iyi olabilir (Holder, 2005). Dokuların empedans dağılımını görüntülemek üzere kullanılan bir diğer yöntem ise manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile EET'nin bir arada kullanıldığı MR-EET yöntemidir (Eyüboglu, 2006). Görüntülenecek deneğe verilen akımın oluşturduğu manyetik alan MR görüntüleme sinyalini değiştirir. MR görüntülerindeki bu değişimden, özdirenç örüntüsü elde edilebilinmektedir (Holder, 2005). Doğruluğu yüksek bu örüntü, eşyönsüzlük (anisotropy) bilgisinin önemli olduğu beyin görüntülemede, geri problem çözümünde kullanılabilinmektedir. Ancak bu yöntem EET'nin başarımını arttırırken EET'nin taşınabilirlik özelliğini ortadan kaldırmaktadır.

Bu çalışmanın ilk bölümünde, dokuların EET ile görüntülenmesini sağlayan elektriksel özellikleri incelenmektedir. EET'nin hastalık teşhisinde kullanıldığı klinik uygulamalar ve tıp harici kullanıldığı alanlar anlatılmaktadır. Araştırma evresinde olan ve EET'nin kullanımı ile gelecekte başarımının artmasının beklendiği uygulamalara da değinilmiştir. EET'nin görüntüleme yapmak için kullandığı donanım ve izlediği yöntem geçmişten günümüze geliştirilmiş çeşitli EET cihazları temel alınarak açıklanmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde EET'nin dayandığı temel ilkeleri içeren matematiksel ilişkiler Maxwell denklemlerinden türetilerek özet biçiminde verilmiştir. İki farklı iletkenliğe sahip bir yapının iletkenliklerinin görüntülenebilmesi için gereken şartlar ayrılabilirlik tanımı ile anlatılmıştır. Son bölümde EET'nin, daire şeklindeki temsili bir kesit içinde, kesitinkinden farklı iletkenliğe sahip bir yapının bulunduğu varsayılarak, bu yapının çeşitli konum ve büyüklükleri için tasarlanmış durumlarda kesitin yüzeyinden ölçülen gerilimlerden, farklı iletkenliğe sahip yapının tespit edilmesi için gerçekleştirilen benzetimler anlatılmıştır.

2. Elektrik Empedans Tomografi

İnsan vücudu, farklı elektriksel özelliklere sahip, vücut içerisine dağılmış çeşitli dokulardan oluşan karmaşık bir iletken olarak düşünülebilir (Geddes & Baker, 1967). Metal iletkenlerden farklı olarak bu dokulardaki elektrik iletimi, elektrik yük taşıyıcıları yerine iyonların hareketiyle oluşur (Plonsey, 1969). Bir elektrik alanı bu biyolojik ortama uygulandığında, iyonların hareket etmesine ve bir iletim akımının oluşmasına yol açar ve böylece dokunun zamana göre değişen elektriksel tepkisi olan yer değişim akımları oluşur. Bir dokudan akım geçtiğinde ölçülen dokuya ait elektriksel özellikler biyoempedans olarak tanımlanmaktadır. Bu empedans doku türlerine ve frekansa göre değişir. Direnç ve kapasitans, biyoempedansın

iki temel özelliğidir.

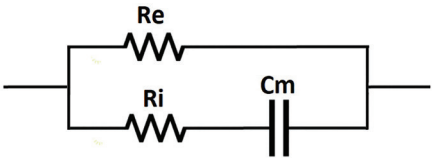
2.1 Canlı Dokunun Empedansı

Hücrelerin elektriksel özellikleri devre elemanları kullanılarak modellenebilir. Şekil 1'de basitleştirilmiş bir hücre elektrik modeli gösterilmektedir. Hücrenin dışı Re direnci, hücrenin içi ve hücre zarı, Ri direnci ve Cm kapasitörü ile modellenmiştir (Holder, 2005). Hücrenin içi ve dışı, sahip olduğu tuz iyonları nedeniyle oldukça iletkendir. Öte yandan yağdan oluşmuş hücre zarı yalıtkandır ve düşük frekanslı akımların hücre içine girmesine izin vermez. Dolayısıyla dokuya düşük frekanslı akım uygulanarak ölçülen doku empedansı hücre dışındaki ortamın direncine eşittir. Frekans arttırıldıkça, akımın hücre içine girebilmesiyle, hücre zarının kapasitansı ölçümlere denklem (1)'deki bağıntıya göre etki etmeye başlar. Denklem (1)'e göre frekans düşükken, reaktans değeri sonsuz, diğer bir deyişle kapasitans açık devre hale gelirken, frekans arttıkça reaktans azalarak kapasitör kısa devre olmaya başlamaktadır. Reaktans ve frekans arasındaki ilişkiyi temel alarak Şekil 1'de gösterilen basitleştirilmiş hücre elektrik modelinin frekansa göre empedansının değişimi Şekil 2a'da yer alan Colo-Cole çizimi (Holder, 2005) ile gösterilmektedir. Belirli bir aralıktaki çeşitli frekanslarda uygulanan akımlar sonucu oluşan empedans, karmaşık düzlemin x ekseninde direnç ve y ekseninde reaktans değerleri olan Colo-Cole çiziminde yarım çember olarak gösterilmektedir. Düşük frekanslarda hücre zarı açık devre kapasitans olarak davrandığından dolayı akım hücre içine giremediği için hücre empedansı hücre dışına ait olan Re direncine eşit olmakta ve Cole-Cole çiziminde x ekseninde bulunmaktadır. Frekans arttıkça, uygulanan akımın bir bölümünün hücre içinden, yani kapasitans Cm ve direnç Ri üzerinden geçmeye başlamasıyla ölçümler Şekil 2a'da gösterilen yarım çember boyunca değişmeye başlar. Yüksek frekanslarda reaktans değerinin sıfıra düşmesiyle, Re ile Ri dirençleri paralel hale gelir. Birbirine paralel iki dirence eşit olan hücre empedansı en az değerini alarak Cole-Cole çiziminde tekrar x ekseninde yerini alır. Empedans değerinin x ekseninde bulunduğu iki değer arasında, kapasitörden geçen en yüksek akım değerine ulaşılan frekans, merkez frekans olarak adlandırılmaktadır ve kullanışlı bir empedans özelliğidir. Basitleştirilmiş hücre elektrik modeline göre daha karmaşık olmasından dolayı, gerçek dokuya ait Cole-Cole çiziminde (Holder, 2005) ortaya çıkan yarı dairenin merkezi Şekil 2b'de gösterildiği gibi x eksenin altında yer almaktadır. Düşük ve yüksek frekansta Cole-Cole çizimi x ekseni kesmekte ve merkez frekansı, faz açısının en yüksek olduğu frekansta yer almaktadır. Şekil 2b'de gösterilen yarı dairenin merkezinin alçalış açısı dokuyu ayırt etmek için kullanılan bir başka özelliktir (Holder, 2005).

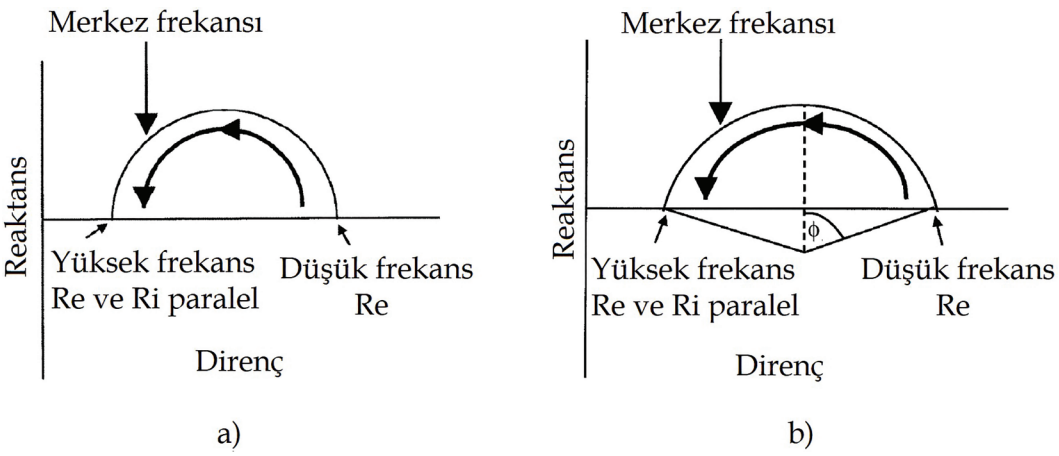
$$Reaktans\ (\Omega) = \frac{1}{2\pi f C} \qquad (1)$$

Bir dokunun empedansı direnç ve reaktans ile ifade edilebilirken, EET'de empedans ile ilişkili çeşitli başka ölçütler kullanılabilmektedir. En yaygın olarak kullanılanlardan bir tanesi iletkenliktir. İletkenlik, direncin tersine eşittir ve birimi, Siemens/metre

(S/m) ile ifade edilmektedir. Empedansın tersine eşit olan geçiri (admitans), bir dokudan akımın geçişinin eş evreli (in phase) ve evre dışı (out phase) kolaylığının ölçümüdür. Bir dokunun sığası (kapasitansı), dokunun yük depolayabilme kapasitesini göstermektedir ve birimi Farad (F) ile tanımlanmaktadır. Bir dokunun geçirgenliği, birim gerilim uygulandığında birim hacimde toplanan elektrostatik enerji miktarını gösteren bir yalıtkan malzeme özelliğidir ve birimi F/m olarak ifade edilmektedir. Dielektrik sabit, bir maddenin geçirgenliğinin uzayın geçirgenliğine oranı olarak ifade edilmektedir. Tablo 1'de farklı dokulara, farklı sıklıklara (frekans) sahip akımlar uygulandığında ölçülmüş olan iletkenlik ve elektriksel geçirgenlik değerleri görülebilir. Vücut dokularının direnci ve reaktansı ya da iletkenliği ve geçirgenliği farklı olmasından dolayı bu özellikler kullanılarak vücudun içi EET ile görüntülenebilmektedir. Ancak çoğu zaman görüntüleme için dokuların sadece iletkenlik ya da direnç özelliği incelenmektedir. Sheffield Mark 1 ve insan EET ölçümü yapmak için kullanılan birçok benzer sistem empedansın eş evreli direnç değerini kullanmaktadır (Holder, 2005). Bunun sebebi bağlantı kabloları ve elektronik sistemlerdeki istenmeyen kapasitansın ölçümlerde hataya yol açmasıdır.



Şekil 1. Dokuların basitleştirilmiş üç elemanlı elektrik devre modeli



Şekil 2. a) Basitleştirilmiş üç elemanlı elektrik devresi için Cole-Cole çizimi b) Bir doku için idealize edilmiş Cole-Cole çizimi

Tablo 1. Çeşitli frekanslarda biyolojik dokular için a) iletkenliğin (Sm-1) ve b) bağıl elektriksel geçirgenliğin vücut dışındaki ölçümleri. (B) ile gösterilen dokular büyükbaş hayvan (bovine) kaynaklı, (İ) ile gösterilenler insan kaynaklıdır (Malmivuo & Plonsey 1995).

a)		Frekans				
Doku	Tür	1kHz	10kHz	100kHz	1MHz	10MHz
Beyin (gri madde)	B	0.1	0.13	0.15	0.2	0.3
Karaciğer	B	0.04	0.05	0.09	0.2	0.3
Böbrek	B	0.12	0.15	0.2	0.3	0.5
Kas (enine)	B	0.3	0.35	0.4	0.5	0.6
Kas (boyuna)	B	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7
Akciğer (hava dolu)	B	0.05	0.06	0.08	0.10	0.20
Uterus	İ	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6
Deri	İ	7×10^{-4}	4×10^{-3}	6×10^{-2}	3×10^{-1}	4×10^{-1}
Adipoz dokusu	İ	0.022	0.023	0.023	0.24	0.25

b)		Frekans				
Doku	Tür	1kHz	10kHz	100kHz	1MHz	10MHz
Beyin (gri madde)	B	2×10^{5}	2×10^{4}	4×10^{3}	1×10^{3}	3×10^{2}
Karaciğer	B	9×10^{4}	3×10^{4}	1×10^{4}	2×10^{3}	2×10^{2}
Böbrek	B	2×10^{5}	4×10^{4}	1×10^{4}	2×10^{3}	4×10^{2}
Kas (enine)	B	6×10^{5}	3×10^{4}	1×10^{4}	2×10^{3}	1×10^{2}
Kas (boyuna)	B	1×10^{6}	3×10^{4}	2×10^{3}	4×10^{2}	2×10^{2}
Akciğer (hava dolu)	B	1×10^{5}	2×10^{4}	3×10^{3}	6×10^{2}	2×10^{2}
Uterus	İ	1×10^{6}	2×10^{4}	3×10^{3}	1×10^{3}	3×10^{2}
Deri	İ	4×10^{4}	3×10^{4}	2×10^{4}	2×10^{3}	2×10^{2}
Adipoz dokusu	İ	1×10^{4}	4×10^{2}	5×10^{1}	2×10^{1}	1×10^{1}

2.2 EET'nin Uygulamaları

Akciğerin işlevinin izlenebilmesi için X-ışını, CT ve MRI gibi gelişmiş ve yüksek çözünürlüklü görüntü üretebilen teknolojiler kullanılabilmektedir. Ancak bu cihazlar yüksek maliyetli olduğu gibi hastanın, bu cihaza götürülmesi gerekmekte ve hasta X-ışını ve CT'li yöntemde radyasyona maruz kalmaktadır. Bu götürülerin çözümü açısından EET uygun bir çözüm olarak ortaya çıkmaktadır. EET'nin tıp alanındaki uygulamalarından birisi, vücuttaki elektriksel özelliklerin bilinmesinin tedavide faydalı olabileceği, akciğer embolisi (pulmonary embolism) ya da akciğerlerde kan pıhtılaşması olarak adlandırılan hastalıktır (Holder, 2005). Akciğer embolisi,

genellikle ameliyat sonrası oluşan sık görülen ciddi bir oluşumdur. Emboli, bir damarın duvarından kopan kan pıhtısıdır. Bu pıhtı kanla beraber vücut içersindeki tüm organları dolaşır. Pulmonary emboli, bu pıhtının akciğerlere yerleşip, akciğerdeki damarlarda kan dolaşımını engellemesi ve böylece akciğerlere ve kalbe olan kan akışının azalmasıdır. Günümüzde akciğer embolisinin teşhis edilmesi için ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (Ventilation-perfusion scintigraphy (V/Q scan)) kullanılmaktadır (Mujoomdar vd., 2012). İki testten oluşan bu yöntemde, ilk testte akciğerin hava alan bölgesini tespit etmede kullanılan radyoaktif bir gazı hastanın ciğerlerine çekmesi gerekir. Bunu takiben ikinci testte, kan dolaşımını görüntülemek için damardan bir tür ışınıma duyarlı kimyasal (radio opaque dye) ya da çözünmüş bir radyoaktif madde enjekte edilir. Akciğerlerdeki kan dolaşımının görüntüsü, hava alan bölgenin görüntüsü ile karşılaştırılır. Hava alan fakat kan dolaşımının olmadığı bölgeler, embolinin olduğu yerleri gösterir. Akciğer embolisinin tespit edilebilmesi için kullanılabilecek bir diğer yöntem ise EET'dir. Hava, doku ve kanın elektriksel iletkenliğinin ve geçirgenliğinin farklı olmasından dolayı EET, akciğerdeki elektriksel özellikleri ve zamana göre nasıl değiştiklerini görüntüleyebilir ve hava alan fakat kan dolaşımının olmadığı akciğer bölgelerini gösterebilir. Bunun birlikte EET, yenidoğan prematüre bebeklerin akciğer işlevlerinin yatak başında izlenmesi için de kullanılabilir (Bayford & Tizzard, 2012). Prematüre bebeklerde akciğerlerinin tam gelişmemesi, uzun dönemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu nedenle prematüre bebeklerin akciğer gelişiminin izlenmesi önemlidir (Frerichs vd., 2002). EET, güvenli ve vücut içine girmemesinden (non-invasive) ötürü küçük yaştaki hastaların akciğer işlev testinin yapılabilmesini sağlamaktadır. İlerlemiş akciğer yaralanmalarında ortaya çıkan akciğerdeki basınç eksikliğini gidermek için kullanılan mekanik havalandırma aşırı şişirmeden ötürü akciğere zarar verebilmektedir. EET, mekanik havalandırma kullanılan hastaların çevrimiçi izlenerek akciğerlerinin korunmasında kullanılabilecek bir araçtır (Adler vd., 2012). Bakteri, virüs ya da mantar kaynaklı ya da ameliyat sonrası bir komplikasyon soncu oluşan akciğer iltihaplanması diğer adıyla zatürre (pnömoni) hastalığının görüntülenmesinde EET kullanılmaktadır (Mazzoni vd., 2017). Akciğer sönümü olarak bilinen pnömatoraks hastalığında, akciğer duvarı ince veya yırtılmış ise, duvar ve akciğer arasına hava sızabilir ve bir süre sonra burada biriken hava akciğerin çalışmasını durdurabilir. Bu hastalıkta da akciğerin hastalıklı bölgesi ile sağlıklı bölgesinin elektriksel özelliklerinin çok farklı olması nedeniyle EET, ilgili bölgeyi görüntülemek için elverişlidir (Costa vd., 2008) .

Meme kanserinin erken teşhisinde, EET'nin taşınabilir olma özelliğinden faydalanabilir. Meme tümörlerinin elektriksel özelliklerinin etrafındaki dokununkinden oldukça farklı olması, EET ile etkili görüntüleme yapılabilme olanağı vermektedir (Holder, 2005). Günümüzde meme kanserinin görüntülenmesinde X-ışını mamografi, ultrasonografi yöntemleri kullanılmaktadır (Raneta vd., 2012). Mamografi yöntemi uygulanırken tüm dokuyu görüntüleyebilmek ve en az miktarda radyasyon vermek için meme bastırılarak düzleştirilmektedir. Bu yöntem hastaya bazen acı verebilmekte ve bazı kanserli dokuları görüntüleyememektedir (Holder, 2005). Dartmouth, (Soni vd., 2004), ve Moskova'daki (Cherepenin vd., 2002) gruplar EET kullanarak ilk klinik görüntüleri toplamışlardır. EET, mamografi ve ultrasonografinin

yerine geçemeyecek olmasına rağmen, bu yöntemlerle beraber kullanılarak vücuttaki metabolik süreçler hakkında bilgi sağlayabilir (Raneta vd., 2012). Tüm potansiyelini ortaya çıkarabilmesi için EET'nin geliştirilmesi gerekmektedir.

Beyin anatomisinin görüntülenmesi için hali hazırda X-ışını CT, MRI ve fMRI gibi çok iyi yöntemler olmasına rağmen EET, düşük maliyeti ve taşınabilirliği sayesinde epilepsi ve inme gibi hızlı ve kolay uygulanabilir görüntüleme gerektiren durumlarda kullanılabilme potansiyeline sahiptir (Holder, 2005). Örneğin akut (çabuk ilerleyen) bir inme durumunda uygun ilaç inmenin başladığı üç saat içinde uygulanabilirse inme etkilerinin iyileştirilebildiği gözlenmiştir (Holder, 2005). Bu tedavide en önemli nokta, uygun ilacın hastaya verilebilmesi için inmenin sebebinin hızlı bir şekilde tespit edilebilmesidir. Örneğin kanama (haemorrhage) sebebiyle (inme vakalarının %15'i bu nedenle olmaktadır) inme geçiren bir hastaya, trombolitik (pıhtı eritici) bir ilaç verilirse, kanama artacaktır (Holder, 2005). Tavsiye edilen 30 dakikalık süre içinde görüntülemenin gerçekleştirilmesi CT ile olası değildir. EET ise inme sebebi olarak kanamayı, iskemikten ayırt edilebilmesini sağlayarak hızlı bir şekilde uygun ilaç tedavisinin uygulanmasını sağlayabilir. Öte yandan EET, beyindeki etkinlik sonucu iyon kanallarının açılmasıyla ilişkili ve diğer yöntemlerle elde edilemeyen küçük empedans değişimlerini görüntüleyebilir. Ancak EET'nin kafatasından akımın geçirilebilme zorluğunu aşması gerekmektedir. Akım vermek için geniş aralıklarla kafaya yerleştirilen elektrotlar kullanılarak kafatası üzerinden kabul edilebilir derecede iyi bir çözünürlükle görüntü edilebileceği gösterilmiştir (Bagshaw vd., 2003). Fiziksel olarak uyarılmış etkinlik (Tidswell vd., 2001) ve epilepsi (Fabrizi vd., 2006) sırasında empedans değişiklikleri kaydedilmiştir ancak görüntüler, gürültülüdür ve tutarlı değişimler ortaya çıkarmamıştır. EET'nin beyin görüntülemede başarımı arttırmak üzere araştırmalar (Tehrani vd., 2010) devam etmektedir.

Elektriksel direnç tomografisi (EDT), endüstriyel süreç uygulamaları için en yaygın çözümlerden birisidir (Dickin, 1996). Yeni yüksek hızlı tomografi yöntemi olarak EET, iki evreli akışların çevrimiçi görüntülemesi için geliştirilmiştir (Dickin, 1996; George, 2000). İki evreli sıvılar arasında iletkenlik farkının oluştuğu iki evreli akışlarda ikinci evrenin hız ve derişimlerinin haritalanmasında güçlü bir yöntem olduğu ispatlanmıştır (Wang, 2001). Örneğin EET, bir iki evreli akış alanında balocuk dağılımının görüntülenmesinde kullanılmıştır ve diğer var olan tekniklere göre daha basit ve ucuz bir çözüm sağlamıştır [Cho vd., 1999; ITS, 2017]. EET'nin kullanıldığı göreceli yeni bir alan basınç haritasının görüntülenmesidir (Knight vd., 1990). Sınırlarından sabitlenmiş bir kumaş parçasına basınç uygulandığında, şekli değişen bölgenin iletkenliği değişmekte ve bu değişim EET sisteminde akım ve gerilim verisinde değişime yol açmaktadır. Basınca duyarlı iletken kauçuk ve diğer birçok kumaş tabanlı malzemenin yıllar içinde geliştirilmesiyle EET tabanlı basınç haritalama hızlı bir şekilde gelişmiş ve gelecek vaat eden bir teknik haline gelmiştir. Bu yöntem uygulanarak, robotlar için yapay deri ara yüz geliştirme araştırmaları (Tawil vd., 2009; Alirezaei vd., 2009) yapılmaktadır.

2.3 EET'nin Çalışma İlkeleri

EET sistemleri genellikle bir bilgisayar ve elektronik teçhizatın bulunduğu bir kutudan oluşmaktadır. Bir insanın bedenin üzerine tutturulmuş EKG elektrotları, bir ya da iki metre uzunluğundaki eşeksenli kablolar aracılığı ile EET'ye bağlıdır. EKG elektrotları incelenecek beden bölümünün çevresine halka şeklinde belirli aralıklarla dizilerek yerleştirilir. Tüm EET donanımı, bir tekerlekli servis masası üzerine yerleştirilebildiğinden dolayı bir insandan, muayenehane ya da poliklinikte ölçüm alınabilir. Şekil 3'te ilk EET cihazlarından Sheffield Mark 1 EET sistemi gösterilmektedir. Günümüzde kullanımı yaygın olan ve en başarılı ticari EET cihazlarından biri olan Pulmo Vista 500 ise Şekil 4'te gösterilmektedir. Bu cihazın boyutu öncüllerine göre gelişen teknolojinin yardımıyla küçülmüştür. Buna ek olarak eski sistemlerde elektrotların yerleştirilmesi sırasında oluşan zaman kaybını azaltmak için elektrotlar bir kuşak üzerine yerleştirilmiştir.



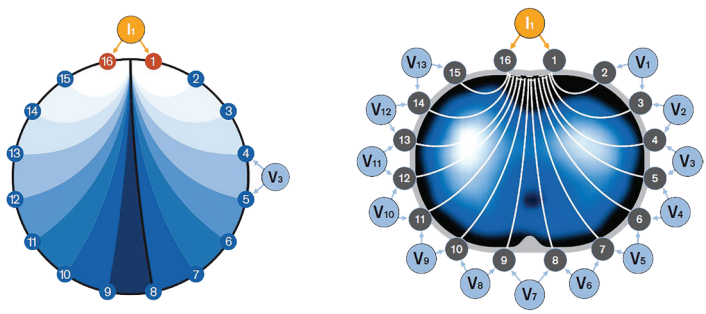
Şekil 3. Sheffield Mark 1 EET sistemi (Holder, 2005)

Bir görüntünün oluşturulabilmesi için veri setinin temelini tek bir empedans ölçümü oluşturmaktadır. Çoğu sistem, elektrot empedansından kaynaklanan hatayı en aza indirmek için Şekil 5a'da gösterildiği gibi iki elektrottan I_1 akımın uygulandığı ve başka iki elektrottan yüzeyde oluşan V_3 gerilimin ölçüldüğü dört elektrotlu yöntemi kullanmaktadır. Ölçülen gerilim ve uygulanan akım arasındaki ilişkiden Ohm kuralına göre empedans ölçümü yapılır. Uygulanan akım insanda algılamaya yol açacak akım büyüklüğünün yaklaşık onda birine eşit olduğundan hissedilmez ve bilinen bir yan etkisi yoktur. Çoğu tek frekanslı sistemler 50 kHz civarında bir akım uygular. Bu frekansta dokuların özelliği, doğru akım uygulandığında gösterdikleri özelliğe yakınken elektrot empedansının doğru akım uygulandığında ortaya çıkan empedansa göre çok daha düşük olması daha az hatalı ölçüm yapılmasını sağlar. 50 kHz'te yapılan tek bir ölçüm 1 ms'den daha az sürmektedir. EET sistemlerinde 8 ila 64 arası elektrot kullanılmaktadır. Sheffield Mark 1 sisteminde 16 elektrot kullanılmış ve halka şeklinde ilgili kesit üzerine yerleştirilmiştir. Pulmo Vista 500 sistemi de 16 elektrottan oluşan bir kuşağı göğüsün etrafına yerleştirerek görüntüleme yapmaktadır. Bu elektrotlara

ek olarak vücudun bir noktasına referans elektrot yerleştirilerek elektrot çiftleri ile yapılacak tüm ölçümlerin referans noktasının aynı olması sağlanmaktadır. Şekil 5b'de gösterildiği gibi I1'den bir değişken akım uygulanarak geriye kalan 13 elektrot çiftinden yüzeyde oluşan n=1,2..13, Vn gerilimleri ölçülmektedir. Bilinen akım değeri ve ölçülen gerilimlerden empedans ölçümü gerçekleştirildikten sonra bitişik elektrot çiftinden bir sonraki akım uygulaması gerçekleştirilir ve 13 gerilim ölçümü daha yapılır. Akım uygulanan ve ölçüm yapılan elektrot çiftleri tüm göğüs kafesi etrafında sırayla dönerek, her biri 13 gerilim ölçümü içeren 16 elektrot konumu ile bir dönüş tamamlanır. Elde edilen toplam 208 ölçümden bir EET kesit görüntüsü oluşturulur. Sheffield Mark 1 sisteminde 5mA'e kadar, 50 kHz'lik bir akımla 208 ölçüm, 80ms'de toplanarak saniyede 10 görüntü elde edilmiştir (Brown & Seagar 1987). Bu sistemde gerilimin sadece evre içi bileşeni kaydedildiğinden empedans yerine direnç ölçümü yapılmıştır.



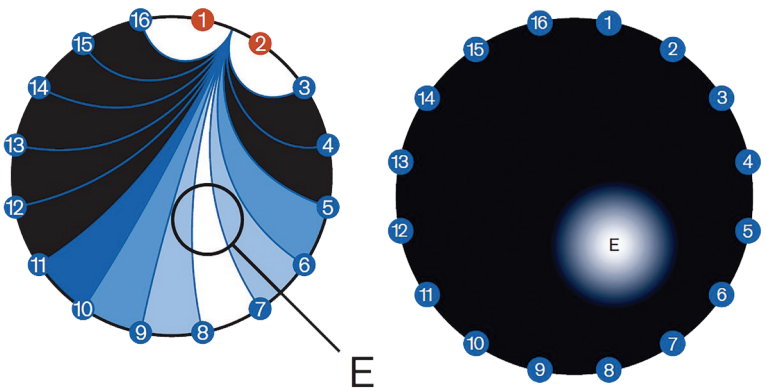
Şekil 4. Pulmo Vista 500 EET sistemi (Drager, 2018)



Şekil 5. a) Dört elektrotlu yöntem b) göğüs kafesinin çevresinden akım uygulanması ve gerilim ölçümü (Teschner vd., 2015).

Özdeş biyoelektrik özelliklere diğer bir deyişle tek bir direnç değerine sahip bir nesnenin yüzeyine akım uygulanması sonucu nesnenin içinde Şekil 5a'da eş gerilim doğruları ile gösterilen yeniden üretilebilir gerilim dağılımı oluşmaktadır. Uygulanan akım sonucu, göğüs kafesinin içinde aynı gerilim değerine sahip bölgelere eşgerilim doğruları denmektedir. Şekil 5a'da beyaz renk gerilimin yüksek, artan mavi ton ise gerilimin giderek düştüğü bölgeleri göstermektedir. Eşgerilim doğrularının dağılımı beden yüzeyinde tahmin edilebilir bir potansiyel profil oluşturur. Eğer

özdeş nesnenin içinde Şekil 6a'da E ile gösterilen özdeş olmayan bir bölge varsa, ilgili nesnenin yüzeyinden yapılan gerilim ölçümlerini arttırır. Özdeş olmayan daha yüksek empedansa sahip E bölgesi sonucu gerilimin değiştiği bölgeler Şekil 6a'da beyaz ve açık mavi ile gösterilmekte, gerilimde değişiklik olmayan bölgeler siyah renkle gösterilmektedir. Bu artış 16 farklı elektrot çiftinden uygulanan akım sonucu ölçülen 16 gerilim profilini benzer şekilde etkiler. Pulmo Vista 500 sisteminde bu profiller üst üste bindirilerek ve Sheffield Back-Projection gibi geri çatma algoritmaları kullanılarak ilgili nesnenin kesit görüntüleri oluşturulmaktadır (Teschner vd., 2015). Empedansı arttırılmış E bölgesinin görüntüsü Şekil 6b'de gösterilmektedir.



Şekil 6. a) E bölgesinde empedansın artmasıyla gerilim profilinin değişimi gösterilmektedir. Açık mavi ve beyaz renkler değişim gerçekleştiği, siyah renkli bölgeler ise değişimin gerçekleşmediği bölgeleri göstermektedir. b) EET ile farklı empedansa sahip E bölgesinin görüntüsünün oluşturulması (Teschner vd., 2015).

3. EET'nin Kuramsal Altyapısı

EET'de ileri problem ve geri problem olmak üzere iki tür problem tanımlanmaktadır. İleri problem, vücuttan alınmış bir kesitteki iletkenlik dağılım ve uygulanan akım bilgisi kullanılarak kesitteki gerilim dağılımının hesaplanmasıdır. Geri problem ise yapılan gerilim ölçümlerinden ve uygulanan akımdan yola çıkılarak iletkenlik dağılımının hesaplanmasıdır. EET'nin problemlerinin çözülebilmesi ve bu çözümler kullanılarak problemlerin benzetimlerinin yapılabilmesi için öncelikle, EET'nin matematiksel modelinin anlaşılması gerekmektedir. Matematiksel bir çözüm elde edebilmek için kullanılacak olan bu modelde gerilim, akım ve iletkenlik dağılımı arasındaki bağıntıyı gösteren denklemler türetilmelidir. Bu bölümde temel Maxwell denklemlerinden yola çıkılarak, EET'nin matematiksel modelinin denklemleri incelenecektir. Maxwell denklemlerinden türetilmiş olan denklemler, EET'nin farklı fiziksel modellerinde değişikliğe uğramadan kullanılmaktadır ancak bu denklemleri çözmek için gerekli olan sınır koşulları, kullanılan fiziksel modele göre değişmektedir. Fiziksel model, incelenen bir vücut kesitinin şeklinin modellenmesi, kesitin yüzeyine tutturulan elektrotlarla ve bu elektrotlardan uygulanan akım ve ölçülen gerilimin modellenmesiyle ilgilidir. Özdeş olmayan ortam (inhomogenious

medium) için Maxwell denklemleri, Denklem (2) ve Denklem (3)'te gösterilmektedir. $\vec{E}$ elektrik alanını, $\vec{H}$ manyetik alanı, $\vec{B}$ manyetik akı yoğunluğunu (magnetic flux density), $\vec{D}$ elektriksel yer değiştirme akımını (electric displacement current) ve $\vec{J}$ ise elektrik akım yoğunluğunu göstermektedir. Eğer uygulanan akımlar, *w* frekansının zaman harmonikleri ise, elektrik alanı, Denklem (4) ve manyetik alan Denklem (5)'te gösterildiği gibi tanımlanabilir. Doğrusal (linear) ve eşyönlü (isotropic) bir ortamda geçerli olan bağıntılar Denklemler (6), (7) ve (8)'dir. ε, ortamın elektriksel geçirgenliğini, μ, ortamın manyetik geçirgenliğini (permeability) ve σ ise ortamın iletkenliğini göstermektedir. EET'de dokular genellikle yaklaşık olarak isotropik kabul edilir ancak kas gibi dokular yüksek derecede eşyönlü olmayan ortamlardır (Malmivuo & Plonsey, 1995). Aşağıdaki eşitlikler türetilirken, ortamın eşyönlü olduğu varsayılmıştır. Denklemler (4-8) kullanılarak Denklem (2)'den, Denklem (9) ve Denklem (3)'ten, Denklem (10) elde edilmektedir. Biyoelektrikle ilgili herhangi bir durumda olduğu gibi, EET'de de J^S olarak gösterilen akım kaynakları vardır (Malmivuo & Plonsey, 1995). Bu yüzden akım yoğunluğu, Denklem (11)'de gösterildiği gibi J^S ve ohmik akım J^O'nun toplamına eşittir. Denklem (11), Denklem (10)'da yerine koyulduğunda Denklem (12) elde edilmektedir.

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \tag{2}$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \tag{3}$$

$$\vec{E} = Ee^{jwt} \tag{4}$$

$$\vec{B} = Be^{jwt} \tag{5}$$

$$\vec{D} = \varepsilon \vec{E} \tag{6}$$

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \tag{7}$$

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \tag{8}$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -jw\mu \vec{H} \tag{9}$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J} + jw\varepsilon \vec{E} \tag{10}$$

$$\vec{J} = \vec{J}^s + \vec{J}^o \tag{11}$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = (\sigma + jw\varepsilon)\vec{E} + \vec{J}^s \tag{12}$$

EET'de, Denklem (11)'de yer alan J^S bileşeni w frekansında genellikle sıfırdır (Holder, 2005). Bu durumda Denklem (12), Denklem (13)'te gösterilen halini alır. EET'de kullanılan yarı durağan (quasi-static) yaklaştırma, $w\mu H$ bileşenini ihmal edilebilir varsaydığından Denklem (9) sıfıra eşit olmaktadır. Bunun sonucu olarak basit bağlantılı bir bölgedeki elektrik alan E, ile sayısal potansiyel U arasındaki ilişki Denklem (14) ile ifade edilmektedir. Denklem (13)'ün, her iki tarafından ıraksaklık (divergence) alındığında ve Denklem (14), Denklem (13)'e yerleştirildiğinde elde

edilen Denklem (15), yüzeyi $\partial\Omega$ ve iletkenlik dağılımı σ olan bir Ω hacminin içindeki gerilim dağılımını gösterir. Bir Laplace deklemi olan Denklem (15)'in çözülebilmesi için sınır koşullarına ihtiyaç vardır. EET'de bu sınır koşullarını, ilgili ortamın yüzeyine tutturulan elektrotlardan uygulanan akım örüntüleri belirlemektedir. Yüzey normali n ile gösterilen $\partial\Omega$ yüzeyindeki akım yoğunluğu j, Denklem (16)'da gösterildiği gibi kesite elektrotlar aracılığı ile uygulanan akımının negatif normal bileşenidir ve Ω hacminin içindeki gerilim dağılımını U oluşturmaktadır. Denklem (15) incelendiğinde, EET'de ileri problem ve geri problem olmak üzere iki problem ortaya çıkmaktadır. İleri problem, vücuttan alınmış bir kesitteki iletkenlik dağılım ve uygulanan akım bilgisi kullanılarak kesitteki gerilim dağılımının U hesaplanmasıdır. Geri problem ise yapılan gerilim ölçümlerinden ve uygulanan akımdan yola çıkılarak iletkenlik dağılımının hesaplanmasıdır. İleri problem, analitik ve nümerik yöntemlerle çözülebilmektedir. Geri problemi çözmek için ise, yüzeyden birbirinden bağımsız birçok sayıda gerilim ölçümleri yapılmalı ve çeşitli yöntemler kullanılarak tüm ölçümlere uyan bir iletkenlik dağılımının σ tahmini yapılmalıdır (Holder, 2005).

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = (\sigma + jw\varepsilon)\vec{E} \quad (13)$$

$$\vec{E} = -\nabla U \quad (14)$$

$$\nabla.\sigma\nabla U = 0 \quad (15)$$

$$j = -J.n = \sigma\nabla U.n \quad (16)$$

3.2 EET'de Ayrılabilirlik

Bir kesitteki farklı iki iletkenliğinin EET ölçümleri ile birbirinden ayrılabilmesi, ayrılabilirlik ölçütü ile tanımlanmaktadır (Isaacson, 1986). EET'nin görüntüleme başarımı, EET'nin ölçüm hassasiyetine bağlı olarak belirlenen ayrılabilirlik ölçütüne göre EET'nin bir kestitte görüntüleyebileceği kesitten farklı iletkenliğe sahip en küçük doku büyüklüğü ile ölçülebilir. Isaacson (1986), özdeş iletkenliğe sahip daire şeklinde bir kesit ve içinde eşmerkezli daire şeklinde farklı iletkenliğe sahip bir bölge olan ikinci bir kesit olmak üzere iki farklı durum için, uygulanacak akıma bağlı olarak yüzeyde oluşacak gerilimleri analitik yöntemle türetmiştir. Bu iki durum için ölçülen gerilimlerin birbirinden farkı ölçüm aletinin sahip olduğu sonlu kesinlikten büyük ise kesit içindeki farklı iletkenliğe sahip yapı ayrılabilir (Isaacson, 1986) yani EET tarafından görüntülenebilir olarak tanımlanmaktadır. Tanımlanan bu ayrılabilirlik ölçütüne göre uygulanacak akım örüntüsünün türünün, daire şeklinde modellenen bir kesitteki ayrılabilecek en küçük farklı iletkenliğe sahip yapının büyüklüğünü etkilediği belirlenmiştir (Isaacson, 1986; Cheney & Isaacson, 1992). Ancak insan vücudundan alınan kesitlerin daireden daha çok elipse benzemesi nedeniyle, daire modelinin, algılanabilen en küçük yapı büyüklüğünde hatalara yol açtığı ve geri yapılandırma evresinde sorunlara yol açtığı bilinmektedir (Jain vd., 1997). Bu bölümde kesitin elips şeklinde olduğu kabul edilerek, kesitin içinde farklı iletkenliğe sahip bir yapının ayrılabilirliği üzerine Saka & Yılmaz'ın (2004) gerçekleştirdiği araştırma sonuçları özetlenmiştir.

EET'nin ileri problemi, Şekil 7a'daki yüzeyi S olan elips şeklindeki B vücut kesitinin bir doğrusal iletken olduğu varsayılarak çözülmektedir. İletkenliği σ_1 olan B kesitinin içinde, iletkenliği σ_2 olan ikinci bir elips ile kesit ile özdeş olmayan bir doku temsil edilmektedir. Eş odaklı olan elipslerin üzerindeki bir noktanın konumu, elips silindir koordinat sistemi kullanılarak noktanın bulunduğu elipsi gösteren ξ ve bu noktanın ilgili elips üzerindeki açısal konumunu gösteren υ ile ifade edilmektedir. ξ ve υ değerleri, Denklem (17)'de gösterildiği gibi seçilen noktanın $\pm c$ ile tanımlanan odaklara olan r_1 ve r_2 uzaklıklarından hesaplanmaktadır. B'ye S'den bir akım uygulandığında, B'nin herhangi bir noktasında oluşacak gerilim U, Denklem (15) ve Denklem (16)'yı sağlar. Elips geometrisinde ileri problemin analitik çözümü, Denklem (15)'in dairesel geometrideki çözümüne (Akdogan, 2004) benzer şekilde değişken ayırma yöntemi uygulanarak elde edilebilmektedir. İletkenliğin özdeş olduğu durumda, $\sigma_1=\sigma_2=1$, kesitin yüzeyinde oluşan gerilim V_1, Denklem (18) ile ifade edilmektedir. Bu eşitlikteki C_n ve S_n, yüzeyden uygulanacak herhangi bir akım örüntüsünün Fourier serisi katsayılarını göstermektedir. İletkenliğin özdeş olmadığı durumda, $\sigma_1=1$, $\sigma_2=\sigma$, ise kesitin yüzeyinde oluşacak olan gerilim V2, Denklem (19)'da gösterilmektedir. Yüzey gerilimlerinin türetilmesi ile ilgili ayrıntılar Akdogan'ın (2004) yüksek lisans tezinde bulunabilir. Özdeş ve özdeş olmayan iki durum için yüzeyde oluşan gerilimlerin birbirlerinden farkı, yüzey gerilim ölçümünün kesinliğinden , Denklem (20)'de olduğu gibi küçükse özdeş olmayan yapı EET tarafından algılanamaz. Ölçüm kesinliği olan bir EET cihazının algılayabileceği özdeş olmayan yapının iletkenliği ve büyüklüğü arasındaki ilişki Denklem (20) kullanılarak elde edilen Denklem (21)'de gösterilmektedir. Kesinlik değeri $\epsilon=0{,}075$ ve özdeş olmayan yapının çeşitli a_i/a_o ve b_i/b_o oranlarına bağlı olarak belirlenen büyüklüğü için ve Denklem (21)'e göre ayrılabilir olarak belirlenen ilgili yapının iletkenlik değerleri $\sigma_2=\sigma$, için yapılan ayrılabilirlik incelemesi sonucu elde edilen sonuç Şekil 7b'de gösterilmektedir. Beden kesitini temsil eden ξ_o elipsinin yarı asal eksenleri $a_o=1.01$ ve $b_o=1$ olarak belirlenmiştir. Beden kesitinin şeklinin daire ve elips olarak ayrı ayrı modellendiğinde oluşan ayrılabilirliği karşılaştırmak amacıyla, dairenin yarıçapı $r_o=1$ ve özdeş olmayan yapının yarıçapı ri olarak belirlenmiştir. Özdeş olmayan yapı aynı iletkenlik değerine sahipken elips ve daire olarak modellendiğinde belirlenen ilgili yapının ayrılabilir büyüklüğü Şekil 7b'deki sonuçlara göre farklıdır. Dairesel modellemedeki hatayı ifade eden bu fark geri problem çözümü sürecinde büyük önem taşımaktadır. Bunun birlikte eliptik koordinatlar, dairesel şekillerin de tanımlanabilmesini sağlamasından dolayı genelleştirilmiş bir inceleme aracı olarak göz önünde bulundurulabilir. Eliptik geometride ayrılabilirlik ile daha ayrıntılı inceleme Saka ve Yılmaz'ın (2004) çalışmasında bulunmaktadır.

$$\cosh \xi = \frac{r_1 + r_2}{2c} \qquad \cosh \upsilon = \frac{r_1 - r_2}{2c} \tag{17}$$

$$V_1 = -\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (C_n \cos n\nu + S_n \sin n\nu) \tag{18}$$

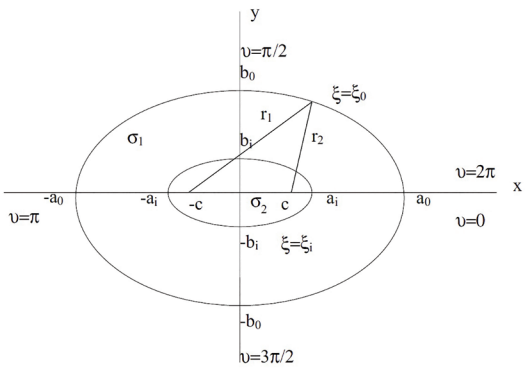
$$V_2 = -\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \frac{1 - \mu e^{-2n(\xi_o - \xi_i)}}{1 + \mu e^{-2n(\xi_o - \xi_i)}} \left(C_n \cos n\nu + S_n \sin n\nu\right), \ \mu = \frac{\sigma_2 - \sigma_1}{\sigma_2 + \sigma_1} \tag{19}$$

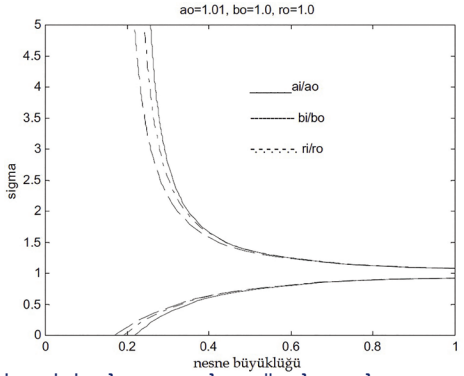
$$\|V_1 - V_2\| \leq 2|\mu| \frac{e^{-2(\xi_o - \xi_i)}}{\left(1 + \mu e^{-2(\xi_o - \xi_i)}\right)} \leq \epsilon \tag{20}$$

$$\xi_i = \begin{Bmatrix} \xi_o + \frac{1}{2} \ln\left(\frac{\epsilon}{2+\epsilon}\right) \frac{1}{|\mu|}, & \sigma < 1 \\ \xi_o + \frac{1}{2} \ln\left(\frac{\epsilon}{2-\epsilon}\right) \frac{1}{|\mu|}, & \sigma > 1 \end{Bmatrix} \tag{21}$$

4. EET'de İleri ve Geri Problem Çözümü

EET'nin ileri probleminde amaç uygulanan akım ve yapı içerisindeki iletkenlik dağılımı bilgileriyle, yapının yüzeyinde oluşan gerilim dağılımının hesaplanmasıdır. İleri problem, iletkenlik dağılımının görüntüsünü elde etmede, diğer bir deyişle geri problemin çözümünde önemli bir unsurdur. Geri problemin amacı ise uygulanan akım ve bağımsız gerilim ölçümleri bilgileriyle yapının iletkenlik dağılımının bulunmasıdır. Geri çatım probleminin çözülmesine, çeşitli öngörülerden ve gerilim ölçümlerinden faydalanarak yapının bilinmeyen iletkenlik dağılımının tahmin edilmesi ile başlanır. Bu noktada ileri problemin çözümü, iletkenlik dağılımı tahminlerinden ve akım bilgisinden yüzeyde oluşan gerilim dağılımının bulunmasında kullanılır. Hesaplanan gerilim dağılımı, ölçülen gerilim dağılımları ile karşılaştırılır. Aralarındaki fark hesaplanıp, bu farka göre tahmin edilmiş olan iletkenlik dağılımı değişikliğe uğrar. Hesaplanan değerler, ölçülen değerlere kabul edilebilir bir hatayla yaklaşana dek bu işlem tekrar edilir ve sonuçta iletkenlik dağılımı hesaplanmış olur. Bu bölümde ileri ve ters problem çözümünün benzetimleri, EET'nin bir göğüs kesitinin görüntülenmesi için uygulanacağı varsayılarak gerçekleştirilmektedir. Bu çözümlerin benzetiminde göğüs kesiti dairesel olarak modellenmiştir. Çözümlerin gerçekleştirileceği dairesel kesit Şekil 8a'da gösterilmektedir. Göğüs kesitinin yarıçapı R=1, iletkenliği σ_1=1, daire olarak modellenen ve göğüs dokusu ile özdeş olmayan bölgenin yarıçapı r, iletkenliği σ_2=σ olarak gösterilmektedir. Bu benzetimde EET, yüzeyde eşit aralıkla yerleştirilmiş 16 adet elektrottan birim büyüklükteki kosinüs desenli akımlar uygulayarak, yine aynı





elektrotlardan ölçtüğü gerilimlerle göğüsün içerisinde yer alan özdeş olmayan bölgenin iletkenliğini ve konumunu görüntülemek için kullanılacaktır.

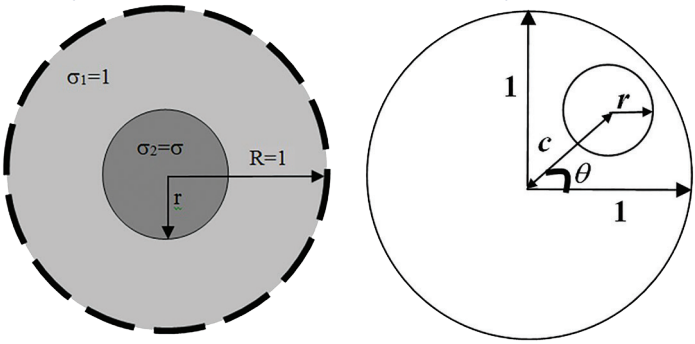
a) b)

Şekil 7. a) Kesit geometrisi. b) Elips ve daire olarak benzetlenen kesitler için ayrılabilirlik bölgeleri

4.1 İleri Problem Çözümü

EET'de ileri problemin çözümü için sınırlı eleman yöntemi (SEY: finite element method) kullanılmıştır. SEY incelenen geometriyi, sonlu sayıda noktaya bölerek ifade eder ve böylece analitik çözümde yapılanın aksine çözüm ilgili geometrideki tüm noktalar yerine, gerçek duruma yeterince yaklaşan sonlu sayıdaki nokta için elde edilir. İlgili geometrik şeklin parçalanmasına ve sonlu sayıda noktaya indirgenmesine odacık üretimi (mesh generation) denir. Üretilen odacıklar, üçgen veya dörtgen gibi basit geometrik şekillerdir. Bu basit şekillerin her birinin köşesi düğüm olarak adlandırılmaktadır ve ilgili problemin çözümü bu düğümlerde hesaplanmaktadır. Problemin tanımlanmasını sağlayan kısmi diferansiyel denklemi ve odacık üretimi, "K.u=F" olarak ifade edilen bir doğrusal sistem oluşturur. F, sınır koşullarını içeren matris, u herbir düğümdeki çözümü gösteren matristir. K ise her düğüm için, o düğümün ait olduğu odacıkla ilgili bilgilerin toplanmasını sağlar. SEY, EET problemine MATLAB Partial Differential Equation Toolbox (PDETOOL) (Matlab, 2018) yazılımı ile uygulanmıştır. Bu amaçla öncelikle, problemi tanımlayan kısmi diferansiyel denklemi ve denklemin uygulanacağı yapının geometrisi daire olarak belirlenmiştir. İkinci adımda ise EET'de çözülmesi gereken problemin bir Laplace denklemi olmasından ötürü incelenen yapının sınır koşulları belirlenmiştir. Bu amaçla seçilen tam elektrot modeline göre, yapının sınırına tutturulan belirli sayıdaki elektrot sınır koşullarını oluşturur. MATLAB PDETOOL grafik arabirimi ile uygulandığında, incelenen yapının sınır şeklinin karmaşıklığına göre sınırı parçalara ayırmaktadır. Otomatik olarak yapılan bu işlemden elde edilen parça sayısı EET'nin sınırında oluşan durumu tam modelleyememektedir. Gereken benzetimi gerçekleştirebilmek için, örneğin 16 elektrot kullanılan bir düzenekte, sınırın 32 parçaya ayrılması gerekmektedir. Bu parçaların 16 tanesi elektrotları, kalan 16 tanesi ise bu elektrotlar arasındaki boşlukları temsil eden daire eğrileridir.

Grafik arabirim kullanılarak bu benzetim elde edilemeyeceği için, sınırdaki her bir parçanın bir sütun olarak tutulduğu Ayrıştırılmış Geometri Matrisi (Decomposed Geometry Matrix) değişikliğe uğratılmalıdır (Akdoğan, 2004). Sınır Koşulları Matrisi (Boundary Condition Matrix) olarak adlandırılan bir diğer matris ise sınır koşullarını PDETOOL'a aktarmak için kullanılmaktadır. Sınır Koşulları Matrisi, Ayrıştırılmış Geometri Matrisi ile beraber çalışır ve sınırdaki her bir parçanın akım yoğunluğunu, farklı bir sütunda tutar. Bu yüzden Ayrıştırılmış Geometri Matrisi'nde yapılacak bir değişiklik, koşut olarak Sınır Koşulları Matrisi'nde de yapılmalıdır. Bu iki matris gerekli şekilde değiştirildikten ve kullanıcıya bağlı verileri hazırladıktan sonra odacık üretimi yapılmalıdır. PDETOOL, odacıkları ve sonucunda oluşan düğümleri "initmesh" fonksiyonu kullanarak üretir. "Initmesh" fonksiyonu, ayrıştırılmış geometri matrisini girdi olarak alır ve ilgili geometriyi farklı büyüklükteki odacıklara bölmek için delaunay üçgen algoritmasını kullanır. Üretilen üçgen odacıklar, ilgili geometrik şeklin yapısına göre farklı büyüklüklere sahip olabilir. Örneğin keskin kenarlarda hatayı asgari düzeye indirmek için odacıkların büyüklükleri azalırken sayıları



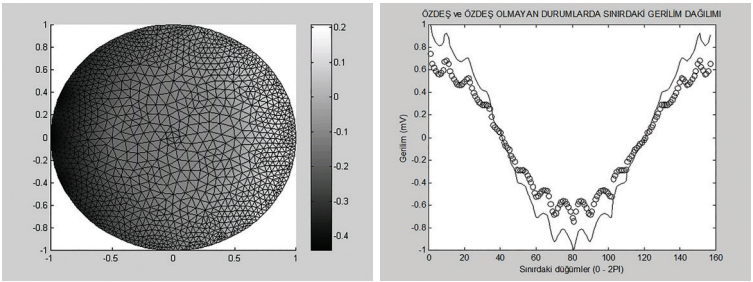
artar. Elde edilecek çözümdeki hata miktarını azaltmak için yapının tümündeki odacıkların sayısı arttırılabilir. Ancak bu artış beraberinde hesaplama yükünü de getirir.

a) b)

Şekil 8. Daire şeklinden modellenmiş göğüs kesiti ve içerisindeki özdeş olmayan bölge a) eş merkezli durum b) eş merkezli olmayan durum.

PDETOOL çözüme tek bir fonksiyon ,"assempde", kullanarak ulaşır. Assempde, diferansiyel denklem katsayılarını, Sınır Koşulları Matrisi'ne, Ayrıştırılmış geometri Matrisine ve odacık verilerine ihtiyaç duyar. Assempde, geometriyi Ayrıştırılmış Geometri Matrisi ile tanır, diferansiyel denklemi problemini toplamak için odacık verilerini ve çözüme ulaşmak için sınır koşullarını kullanır. PDETOOL kullanılarak, Şekil 8a'da gösterilen daire yapısı Şekil 9'de gösterilen 2328 odacığa ayrılmış ve bunun sonucu olarak 1261 düğüm oluşmuştur. SEY'de kullanılan "assempde" fonksiyonu yapının tamamındaki gerilim dağılımını hesaplar. Ancak gerçek durumda olduğu gibi, gerekli olan sınırdaki noktalarda oluşan gerilimdir. Bu yüzden SEY sonucu oluşan sınırdaki düğümler, tüm düğümleri kapsayan çözümden ayıklanır. Sınırdaki ayıklanmış düğümlerden elde edilen sonuçlar Şekil 9a'da gösterilmektedir. Düğümlerin konumları x ekseninde 0-2π aralığında gösterilmiştir, y ekseninde ise düğümlere karşılık gelen gerilim değerleri tutulmaktadır. Şekil 9b'de gösterilen

özdeş ve özdeş olmayan olmak üzere iki durum için hesaplanan yüzey gerilim değerleri gösterilmektedir. Özdeş durumda Şekil 8a'da gösterilen yapının tamamının iletkenliğinin $\sigma_1=\sigma_2=1\ \Omega cm^{-1}$ ve tüm dairenin yarıçapı birim uzunlukta olduğu kabul edilirken, özdeş olmayan durumda $\sigma_1=1\ \Omega cm^{-1}$, $\sigma_2=5\ \Omega cm^{-1}$, yarıçapı r=0.5 olan



içerdeki dairenin merkezinin büyük dairenin merkezi ile çakıştığı varsayılmıştır. Şekil 9'deki sonuçlar karşılaştırıldığında özdeş olmayan durumda iletkenliğin artmasıyla, beklenildiği gibi yüzeydeki gerilimin en çok ve en az değerleri düşmüştür.

a) b)

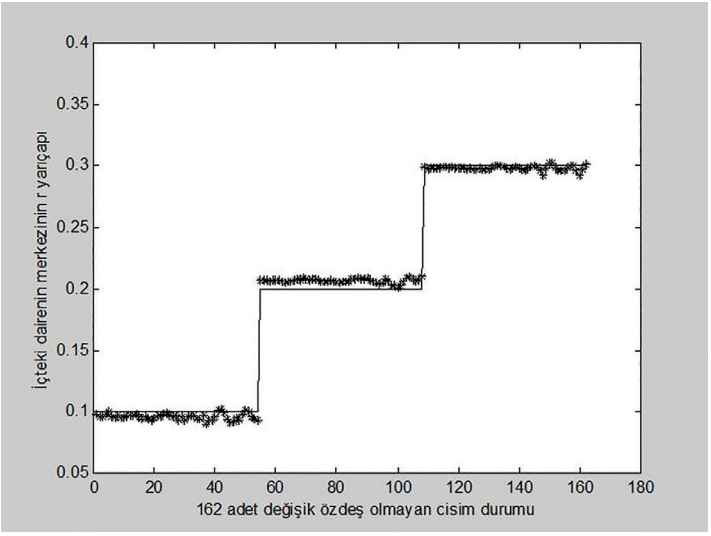
Şekil 9. a) Daire şeklindeki göğüs kesitinin SEY ile odacıklara ayrılması b) uygulanan akım sonucu yüzeyde oluşan gerilimler ('—': özdeş durum, 'o': özdeş olmayan durum)

4.2 Geri Problem Çözümü

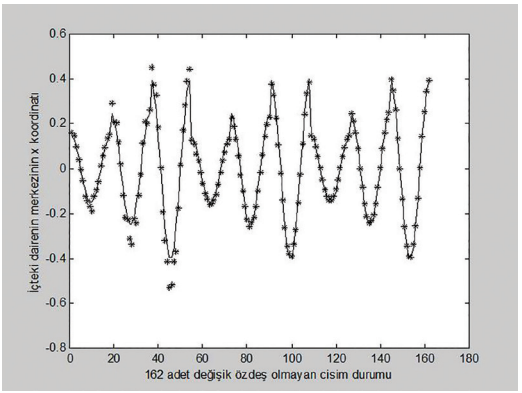
EET'nin geri problemi sınırdan yapılan ölçümleri ve uygulanan akımı kullanarak incelenen yapının iletkenlik dağılımının bulunmasıdır. Yüzeyden ölçülen gerilim ile uygulanan akım arasındaki bağlantı doğrusaldır. Ancak gerilim ile iletkenlik dağılımı arasındaki bağlantı doğrusal değildir. Bu nedenle geri problemin çözümü ileri problemin çözümüne göre daha karmaşık ve zordur. Bu bölümde, geri problem bir en iyileme problemi olarak kabul edilmiş ve sinir ağları ile incelenmiştir. Bu yöntemle, geri probleme parametrik bir yaklaşım ortaya konularak, basit ve etkili bir çözümün varlığı araştırılmaktadır. Görüntülemenin yapılacağı nesnenin şekli Şekil 8a ve Şekil 8b'de gösterildiği gibi daire ve içerisinde daire şeklinde farklı iletkenliğe sahip bir özdeş olmayan bölge olduğu varsayılmıştır. EET benzetimi için, ileri problemde olduğu gibi daire şeklindeki nesnenin çevresine eşit aralıklarla 16 tane elektrot yerleştirilmiştir. Bir kosinüs örüntülü akım bu 16 elektrottan uygulandığında yüzeyde oluşan gerilim dağılımı yine aynı elektrotlar kullanılarak ölçüldüğü varsayılarak 16 tane gerilim değeri hesaplanmaktadır. SEY ile elektrotların orta noktalarında oluşan gerilim değeri hesaplanmış ve bu değerler elektrotların ölçtüğü gerilim değeri olarak kabul edilmiştir.

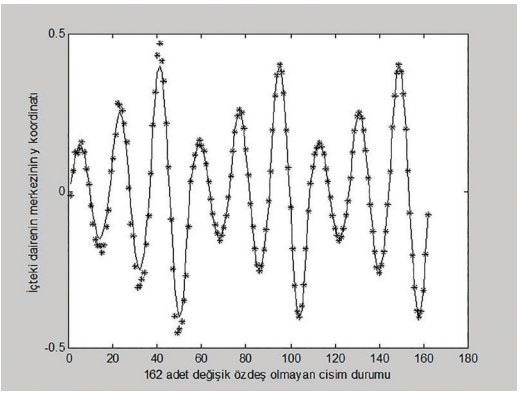
Özdeş olmayan yapı ve uygulanan akım sonucu yüzeyde oluşan gerilim dağılımı arasındaki ilişki, girişi 16 elektrottan ölçülen gerilim değerleri, çıkışı ise yapının içersindeki özdeş olmayan tek bir cismin büyüklüğü ve konumu olan bir fonksiyon olarak tanımlanabilir. Özdeş olmayan daire şeklindeki cismin büyüklüğü, dairenin yarıçapı r ile belirlenmektedir. Özdeş olmayan yapının konumu ise iki dairenin merkezi arasındaki uzaklığı ifade eden c ve içteki dairenin merkezinin büyük

dairenin merkezine göre açısal konumunu gösteren θ ile tanımlanmaktadır. Büyük dairenin merkezinin orijin olarak kabul edilmesi suretiyle, Şekil 8b'de gösterildiği gibi özdeş olmayan daire biçimindeki cismin konumu, merkezinin x=c.cosθ ve y=c. sinθ koordinatları ile belirlenmektedir. Uygun bir yapay sinir ağı (YSA) ve öğrenme algoritması ile yüzeydeki gerilim değerleri ve yapının iletkenliği arasındaki ilişki yaklaşık olarak modellenebilir. Bu çalışmada yukarıda tanımlanan fonksiyon, çok katmanlı ileri beslemeli sinir ağları (multilayer feedforward neural networks) ile modellenmektedir. İlgili sinir ağı yapısının oluşturulması ve belirlenen öğrenme algoritması ile eğitilmesi için MATLAB programının Neural Network Toolbox adlı yazılımı kullanılmıştır. MATLAB NNET programının "newff" komutu kullanılarak 16 adet girişe, 3 adet çıkışa sahip olan ve iki saklı katmana sahip olan çok katmanlı ileriye dönük sinir ağı yapısı oluşturulmuştur. Her bir saklı katman 5 adet nörondan oluşmaktadır. Oluşturulan sinir ağı, ölçüm örüntüleri ile eğitilirken Levenberg-Marquardt geri yayılım algoritması kullanılmıştır. Geri problem, 16 elektrottan ölçülen gerilim değerleri ile çözüleceğinden dolayı, YSA yapısının giriş katmanında 16 tane giriş tanımlanmıştır. Kurulan bu sinir ağı, elektrotların ölçtüğü gerilim değerlerinden birim daire yapısı içindeki tekbir özdeş olmayan cismin büyüklüğünü ve konumunu bulmayı amaçlamaktadır. Bu amaçla YSA'nın çıkışı özdeş olmayan cismin büyüklüğünü ifade eden yarıçap r ve bu yapının merkezini tanımlayan x ve y koordinatları olmak üzere üç adet çıkıştan oluşmaktadır. YSA'yı eğitmek için gereken veri, Şekil 8b'de gösterilen birim daire yapısı içindeki özdeş olmayan daire yapısının farklı büyüklük ve konum değerleri için, EET'nin ileri problemi bir önceki bölümde açıklanan SEY ile çözülerek üretilmiştir. Birim büyüklükte yarıçapa sahip dairenin iletkenliği σ_1=1 Ωcm^{-1} , r büyüklüğünde yarıçapa sahip ve özdeş olmayan dairesel yapının iletkenliği, σ_2=5 Ωcm^{-1} olarak belirlenmiştir ve bu iletkenlik değerleri tüm benzetimlerde sabit tutulmuştur. EET'nin ileri problemi r=[0.05 0.125 0.25 0.35 0.4 0.45] ve c=[0.1 0.25 0.3 0.375 0.45 0.5] değerlerinin her bir ikili permütasyonu için çözülmüştür. Seçilen her bir r ve c değeri için θ, 0-2π aralığında π/9 büyüklüğündeki adımlarla değiştirilmiştir. Sonuç olarak 6.6.18=648 adet farklı durum için ileri problem çözülerek YSA'yı eğitecek veri seti oluşturulmuştur. Oluşturan ve eğitilen sinir ağını, eğitim sırasında kullanılmayan yüzey gerilim ölçümleri ile sınamak amacıyla özdeş olmayan yapının farklı büyüklük ve konum değerleri için SEY ile ileri çözüm gerçekleştirerek yüzey gerilimlerinden oluşan sınama verileri üretilmiştir. EET'nin ileri problemi r=[0.1 0.2 0.3] ve c=[0.15 0.25 0.4] değerlerinin her bir ikili permütasyonu için çözülmüştür. Seçilen her bir r ve c değeri için θ, π/10 -2π aralığında π/9 büyüklüğündeki adımlarla değiştirilmiştir. Sonuç olarak toplam ölçüm sayısı 3.3.18=162 farklı durum için ileri problem çözülerek YSA'yı sınayacak veri seti oluşturulmuştur. Sınama sırasında yüzey gerilimleri YSA'nın giriş katmanına verilerek, YSA'nın daire içindeki özdeş olmayan yapının büyüklüğünü r ve konumunu x ve y kestirmesi beklenmektedir. YSA'nın hesapladığı değerler ile bilinen değerler karşılaştırılarak YSA'nın geri problemi çözmedeki başarımı incelenmiştir. 162 farklı durum için üretilen yüzey gerilim ölçümü sinir ağına girdi olarak girildiğinde, elde edilen çıkışlar r, x ve y ile bilinen hedef değerler bir arada Şekil 6.7, Şekil 6.8 ve Şekil 6.9'da gösterilmektedir. Şekillerdeki devamlı çizgi hedef değerleri, yıldızla işaretlenmiş sonuçlar ise sinir ağının çıkışını göstermektedir. Elde edilen şekiller, sinir ağının içerdeki özdeş olmayan dairenin



merkezinin koordinatlarını ve yarıçapını yaklaşık olarak bulabildiğini göstermektedir. Ancak bulunan sonuçlar belirli miktarda hataya sahiptir. Çıkış değeri r, x ve y için





hesaplanan ortalama hata kare (OHK) (mean square error) miktarları sırasıyla, $0.025.10^{-3}$, $0.8431.10^{-3}$ ve $0.5467.10^{-3}$ olarak hesaplanmıştır.

Şekil 10. Sinir ağının r çıkışının 162 adet gerilim ölçümü için hedef değerlerle karşılaştırılması. ('—':r'nin hedef değerleri, '': sinir ağının çıkışı)*

a) b)

Şekil 11. Sinir ağının, a) x koordinatı çıkışının, b) y koordinatı çıkışının, 162 adet gerilim ölçümü için hedef değerlerle karşılaştırılması. ('—': hedef değerleri, '': sinir ağının çıkışı)*

5. Sonuç

EET tekniğinde, beden dokularının birbirinden farklı iletkenliklere sahip olmasından dolayı beden dışından verilen akım sonucu yüzeyde oluşan gerilimden beden içindeki iletkenlik dağılımı hesaplanmaktadır. EET, düşük maliyetli, taşınabilir ve zararsız bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. MRI ve CT'ye göre çözünürlüğünün

düşük olması, EET'nin klinik olarak uygulamalarını kısıtlamasına rağmen yüzlerce araştırmacı EET üzerine araştırma yapmakta ve EET'yi geliştirerek gelecek vaat eden bu tekniği insanlığın hizmetine sunmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmada, EET'nin çalışma ilkesi, zaman içindeki gelişim süreci anlatılmış ve EET ile ilgili yıllardır yapılan araştırmalar özetlenmeye çalışılmıştır. Yakın gelecekte EET'nin en önemli uygulama alanlarından birisinin meme kanseri görüntülemesi olacağı tahmin edilmektedir. Bu uygulamaya yönelik ticari ürünlerin piyasa bulunmasına rağmen EET henüz meme kanseri teşhisinde genel olarak kabul görmüş ve güvenilir bir klinik uygulama değildir. Epilepsi ve akut inme gibi beyin rahatsızlıklarında EET'nin kullanımına yönelik araştırmalar devam etmektedir. EET'nin solunum cihazına bağlı hastalarda yapay solunumun denetlenmesinde kullanılmakla beraber bu işlev için iyileştirme çalışmaları yapılmaktadır. Yiyeceklerin mideden incebağırsağa geçişi anlamına gelen mide boşalmasını (gastric emptying) izlemek için EET yönteminden faydalanılmaktadır. Yapılacak geliştirimlerle, EET'nin gastroparezi gibi sindirim rahatsızlıklarının izlenmesinde kullanışlı bir yöntem olması beklenmektedir. Son yıllarda çeşitli potansiyel uygulamalarının olması beklenen EET tabanlı kumaş basınç haritalaması, EET araştırma konuları arasında ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu yöntem kullanılarak basınç ülserinin önlenmesine yönelik yatak ve oturma sistemlerinin geliştirilmektedir. Buna ek olarak dokunma duyarlılığı gerektiren robot için deri geliştiriminde de bu teknikten faydalanılmaktadır. Yukarıda bahsedilen alanlarda EET'nin geliştirilmesi için önemli yatırımlar yapılmakta ve bu araştırmaların sonucu EET'nin belli alanlarda çığır açan bir yöntem olarak kullanılması tahmin edilmektedir.

6. Kaynaklar

Adler, A.; Amato, M.B. ; Arnold, J.H.; Bayford, R.; Bodenstein, M.; Böhm, S.H.; Brown, B.H.; Frerichs, I.; Stenqvist, O. & Weiler, N. (2012). Whither Lung EIT: Where Are We, Where Do We Want To Go And What Do We Need To Get There?. Physiological Measurement, Cilt 33, No 5, (Nisan 2012), s. 679-694, ISSN 0967-3334

Akdogan, K. E. (2004). Elektrik Empedans Tomografide (EET) İleri Problemin Elips ve Daire Geometrileri İçin Analitik Yöntem ve Sonlu Eleman Yöntemi ile İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Alirezaei, H.; Nagakubo,A. & Kuniyoshi, Y. (2009). A Tactile Distribution Sensor Which Enables Stable Measurement Under High And Dynamic Stretch, in Proceedings of IEEE Symposium on 3D User Interfaces, s. 87-93, ISBN 978-1-4244-3965-2, Lafayette, Louisiana, ABD, Mart 14-15, 2009

Bagshaw, A. P.; Liston, A. D.; Bayford R. H.; Tizzard, A.; Gibson, A. P.; Tidswell, A. T.; Sparkes, M. K.; Dehghani, H., Binnie, C. D. & Holder, D. S. (2003). Electrical Impedance Tomography of Human Brain Function Using Reconstruction Algorithms Based On The Finite Element Method. Neuroimage, Cilt 20, No 2, (Ekim 2003), s. 752–764, ISSN 1053-8119

Barber, D.C. & Brown, B.H. (1984). Applied Potential Tomography. Journal of Physics E: Scientific Instruments, Cilt 17, No 9, (1984), s.723-733, ISSN: 0022-3735

Bayford, R. & Tizzard, A. (2012). Bioimpedance Imaging: An Overview of Potential Clinical Applications. Analyst, Cilt 137, No 20, (Ağustos 2012), s. 4635-4643, ISSN 0003-2654

Benabid, A. L.; Balme, L.; Persat, J. C.; Belleville, M.; Chirossel, J. P.; Buyle-Bodin, M.; de Rougemont, J. & Poupot, C. (1978). Electrical Impedance Brain Scanner: Principles and Preliminary Results Of Simulation. TIT Journal Of Life Sciences, Cilt 8, No 1-2, (1978), s. 59–68, ISSN 0039-8160

Brown, B. & Seagar, A. (1987). The Sheffield Data Collection System. Clinical Physics and Physiological Measurements, Cilt 8, No 4A, s. 91–97, ISSN 0143-0815

Cheney, M.; Isaacson, D. & Newell, J.C. (1999). Electrical Impedance Tomography. Society for Industrial and Applied Mathematics: SIAM Review, Cilt 41, No 1, (1999), s. 85-101, ISSN 0036-1445

Cheney, M. & Isaacson, D. (1992). Distinguishability In Impedance Imaging. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Cilt 39, No 8, (Ağustos 1992), s. 852-860, ISSN 0018-9294

Cherepenin, V. A.; Karpov, A. Y.; Korjenevsky, A. V.; Kornienko, V. N.; Kultiasov, Y. S.; Ochapkin, M.B.; Trochanova, O. V. & Meister, J. D. (2002). Three-Dimensional EIT Imaging of Breast Tissues: System Design And Clinical Testing. IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt 21, No 6, (Haziran 2002), s. 662–667, ISSN 0278-0062

Chiumello, D. (2016). Topical Issues in Anesthesia and Intensive Care, Springer International Publishing, ISBN 978-3-319 -31396-2, İsviçre

Cho, K.-H.; Kim, S. & Lee, Y.-J. (1999). A Fast EIT Image Reconstruction Method for The Two-Phase Flow Visualization. International Communications in Heat and Mass Transfer, Cilt 26, No 5, (Temmuz 1999), s. 637-646, ISSN 0735-1933

Costa, E. L. V.; Chaves, C. N.; Gomes, S.; Beraldo, M. A.; Volpe, M. S.; Tucci, M. R.; Schettino, I. A.; Bohm, S. H.; Carvalho, C. R.; Tanaka, H.; Lima, R. G. & Amato, M. B. (2008). Real-Time Detection of Pneumothorax Using Electrical Impedance Tomography. Critical Care Medicine, Cilt 36, No 4, (Nisan 2008), s. 1230-1238, ISSN 0090-3493

Dickin, F. & Wang, M. (1996). Electrical Resistance Tomography for Process Applications. Measurement Science and Technology, Cilt 7, No 3, (Mart 1996), s. 247-260, ISSN 0957-0233

Drager (Şubat 2018). PulmoVista-500, 17.02.2018, https://www.draeger.com/en_uk/ Hospital/Products/ Ventilation-and-Respiratory-Monitoring/ICU-Ventilation-and-Respiratory-Monitoring/ PulmoVista-500

Eyüboglu, B. M.; Köksal, A. & Demirbilek, M. (2000). Distinguishability Analysis of An Induced Current EIT System Using Discrete Coils. Physics in Medicine & Biology, Cilt 45, No 7, (Temmuz 2000), s. 1997-2009, ISSN 0031-9155

Eyüboglu, B. M. (2006). Magnetic Resonance—Electrical Impedance Tomography, Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, M. Akay, (Ed.), Wiley, http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9780471740360

Fabrizi, L.; Sparkes, M.; Horesh, L.; Perez-Juste Abascal, J. F.; McEwan, A.; Bayford, R. H.; Elwes, R.; Binnie, C. D. & Holder, D. S. (2006). Factors Limiting The Application Of Electrical Impedance Tomography For Identification of Regional Conductivity Changes Using Scalp Electrodes During Epileptic Seizures In Humans. Physiological Measurement, Cilt 27, No 5, (Nisan 2006), s. S163-S174, ISSN 0967-3334

Frerichs, I.; Hinz, J. ; Herrmann, P.; Weisser, G.; Hahn, G.; Dudykevych, T.; Quintel, M. & Hellige, G. (2002). Detection of Local Lung Air Content by Electrical Impedance Tomography Compared With Electron Beam CT. Journal of Applied Physiology, Cilt 93, No 2, (Ağustos 2002), s. 660-666, ISSN 87507587

Geddes, L. A. & Baker, L. E. (1967). The Specific Resistance of Biological Material—A Compendium Of Data For The Biomedical Engineer And Physiologist. Medical And Biological Engineering, Cilt 5, No 3, s. 271-293

George, D. ; Torczynski, J.; Shollenberger, K.; O'Hern, T. & Ceccio, S. (2000). Validation of Electrical-Impedance Tomography For Measurements of Material Distribution In Two-Phase Flows. International Journal of Multiphase Flow, 2000. Cilt 26, No 4, s. 549-581, ISSN 0301-9322

Gisser, D. G.; Isaacson, D. & Newell, J.C. (1992). Theory and Performance of an Adaptive Current Tomography System. Clinical Physics and Physiological Measurement, Cilt 9, Supplement A, (1992) s. 35-41, ISSN 0143-0815

Grant, F. C. (1923). Localization of Brain Tumors. The Journal of the American Medical Association (JAMA), Cilt 81, No 26, (Aralık 1923), s. 2169-2172, ISSN 0098-7484

Grimnes, S. & Martinsen, O. G. (2015). Bioimpedance and Bioelectricity Basics (Third Edition), Academic Press, ISBN 978-0-12-411470-8, Londra

Haemmerich, D., Schutt, D.J.; Wright, A.S.; Webster, J.G. & Mahvi, D.M. (2009). Electrical Conductivity Measurement of Excised Human Metastatic Liver Tumours Before and After Thermal Ablation. Physiological Measurement, Cilt 30, No 5, (Nisan 2009), s. 459-466, ISSN 0967-3334

Henderson, R. P. & Webster, J. G. (1978). An Impedance Camera For Spatially Specific Measurements of the Thorax. IEEE Transactions On Biomedical Engineering, Cilt BME-25, No 3, (Mayıs 1978), s. 250-254, ISSN: 0018-9294

Holder, D. (1993). Clinical and Physiological Applications of Electrical Impedance Tomography. UCL Press, ISBN 1857281640, London

Holder, D. (2005). Electrical Impedance Tomography Methods, History and Applications, Institute of Physics Publishing, ISBN 0 7503 0952 0, Bristol

Industrial Tomography Systems (ITS) (Şubat 2018). ITS, 17.02.2018, https://www.itoms.com/

Isaacson, D. (1986). Distinguishability of Conductivities by Electric Current Computed Tomography. IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt 5, No 2, (Haziran 1986), s. 91-95, ISSN 0278-0062

Jain, H.; Isaacson, D.; Edic, P.M. & Newell, J.C. (1997). Electrical Impedance Tomography Of Complex Conductivity Distributions With Noncircular Boundary. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Cilt 44, No 11, (Kasım 1997), s. 1051-1060, ISSN 0018-9294

Knight, R.A. & Lipczynski, R.T. (1990). The Use of EIT Techniques to Measure Interface Pressure, Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, s. 2307-2308, ISBN 0-87942-559-8, Philadelphia, Pennsylvania, ABD, Kasım 1-4, 1990

Köksal, A. & Eyüboğlu, B. M. (1995). Determination of Optimum Injected Current Patterns in Electrical Impedance Tomography. Physiological Measurement, Cilt 16, Supplement 3A, (1995), s. A99-A109, ISSN 0967-3334

Malmivuo, J. & Plonsey, R. (1995). Bioelectromagnetism. Oxford University Press, ISBN 0-19-505823-2, New York

Matlab (Mayıs 2018). Partial Differential Equation Toolbox, 04.05.2018, https://www.mathworks.com/products/pde.html

Mazzoni, M. B.; Perri, A.; Plebani, A. M.; Ferrari, S.; Amelio, G.; Rocchi, A.; Consonni, D.; Milani, G. P. & Fossali, E. F. (2017). Electrical Impedance Tomography In Children With Community Acquired Pneumonia: Preliminary Data. Respiratory Medicine, Cilt 130, (Temmuz 2017), s. 9-12, ISSN 0954-6111

Mujoomdar, M; Russell, E; Dionne, F; Moulton, K.; Murray, C.; McGill, S. & Lambe, K. (2012). Optimizing Health System Use of Medical Isotopes and Other Imaging Modalities, Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0063369/pdf/PubMedHealth_PMH0063369.pdf

Murphy, D.; Burton, P; Coombs, R.; Tarassenko, L. & Rolfe, P. (1987). Impedance Imaging In The Newborn. Clinical Physics and Physiological Measurement, Cilt 8, Supplement A, (1987), s. 131-140, ISSN: 0143-0815

Plonsey, R. (1969). Bioelectric Phenomena, McGraw Hill, New York

Raneta, O; Ondruš, D & Bella, V. (2012). Utilisation Of Electrical Impedance Tomography In Breast Cancer Diagnosis, Klinicka Onkologie, Cilt 25, No 1, s. 36-41, ISSN 0862-495X

Saka, B. & Yilmaz, A. (2004). Elliptic Cylinder Geometry for Distinguishability Analysis in Impedance Tomography. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Cilt 51, No 1, (Ocak 2004), s.

126-132, ISSN 0018-9294

Salvia (Şubat 2018). Salvia Elisa 800 VIT, 17.02.2018, http://salvia-medical.de/en/ventilation/ventilators/elisa/

Soni, N. K.; Hartov, A.; Kogel, C.; Poplack, S. P. & Paulsen, K. D. (2004). Multi-Frequency Electrical Impedance Tomography of The Breast: New Clinical Results. Physiological Measurement, Cilt 25, No 1, (Şubat 2004), s. 301–314, ISSN 0967-3334

Tehrani, J. N.; Anderson, C.; Jin, C.; Schaik, A.; Holder, D. & McEwan, A. (2010). Feasibility of Electrical Impedance Tomography In Haemorrhagic Stroke Treatment Using Adaptive Mesh. Journal of Physics: Conference Series, Cilt 224, No 1, s. 1-4, ISSN 1742-6588

Teschner, E.; Imhoff, M. & Leonhardt, S. (2015). Electrical Impedance Tomography: The Realisation of Regional Ventilation Monitoring, Drager Medical GmbH, https://www.draeger.com/Library/Content/rsp_eit_booklet_ 9066788_en_2.pdf

Tidswell, T.; Gibson, A.; Bayford, R. H. & Holder, D. S. (2001). Three-Dimensional Electrical Impedance Tomography of Human Brain Activity. NeuroImage, Cilt 13, No 2, (Şubat 2001), s. 283-294, ISSN 1053-8119

Swisstom (Şubat 2018). Swisstom BB2, 17.02.2018, http://www.swisstom.com/en/products/bb2

Tawil, D. S.; Rye, D. & Velonaki, M. (2009). Improved EIT Drive Patterns for A Robotics Sensitive Skin, Australasian Conference on Robotics and Automation (ACRA), ISBN 9781632660305, Sidney, Avustralya, Aralık 2-4, 2009

Timpel (Şubat 2018). Timpel Enlight, 17.02.2018, http://www.timpel.com.br/

Yılmaz, A.; Akdoğan, K. E. & Saka, B. (2008). Application of Conformal Transformation To Elliptic Geometry For Electric Impedance Tomography. Medical Engineering & Physics, Cilt 30, No 2, (Mart 2008), s. 144-153, ISSN 1350-4533

Wolf, G.K. & Arnold, J.H. (2005). Noninvasive Assessment Of Lung Volume: Respiratory Inductance Plethysmography And Electrical Impedance Tomography. Critical Care Medicine, Cilt 33, No 3, (Mart 2005), s. S163-S169, ISSN 0090-3493

Wang, M. (2001). Inverse Solutions For Electrical Impedance Tomography Based On Conjugate Gradients Methods. Measurement Science and Technology, Cilt 13, No 1, (Aralık 2001), s. 101-117, ISSN 0957-0233

Yorkey, T. J.; Webster, J. G. & Tompkins, W. J. (1987). Comparing Reconstruction Algorithms for Electrical Impedance Tomography. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Cilt BME-34, No 11, (Kasım 1987) s. 843-852, ISSN 0018-9294

BİYOMEDİKAL SİNYAL İŞLEME

8

Biyomedikal Sinyal İşleme ve Uygulamaları

Aydın AKAN, Özlem KARABİBER CURA

Izmir Katip Çelebi Üniversitesi

İzmir

1. Giriş

Sinyaller (işaretler) fiziksel bir sistemin veya olayın çıktısı olarak oluşurlar. Matematiksel olarak bir veya birden fazla değişkenin fonksiyonu olarak gösterilirler. Hemen hemen tüm mühendislik alanlarında çeşitli sinyallerin algılanması, analiz veya kontrol edilmesi, işlenmesi, gösterilmesi için sistemler geliştirilmektedir. Örneğin, biyolojik sinyallerin insan vücudundan algılanması, kuvvetlendirilmesi, gürültülerden arındırılması, gözlenebilecek veya iletilebilecek bir formata dönüştürülmesi Biyomedikal Mühendisliğinin çalışma alanına girmektedir. Diğer taraftan konuşma, müzik veya görüntü sinyallerinin algılanması, analog veya sayısal olarak işlenmesi, iletim kanalına uygun formata dönüştürülmesi, vericiden alıcıya gönderilerek kullanıcıya ulaştırılması ise Elektrik-Elektronik veya Haberleşme Mühendisliğinin çalışma konusudur. Bu bölümde sinyaller hakkında bazı temel kavramlar ve sinyallerin zaman bölgesinde gösterimleri ve basit operasyonları sunulmaktadır.

2. Sinyallerin Sınıflandırılması

2.1 Sinyallerin zaman değişkenine göre sınıflandırılması

Sinyaller zaman değişkenine göre iki temel gruba ayrılabilirler.

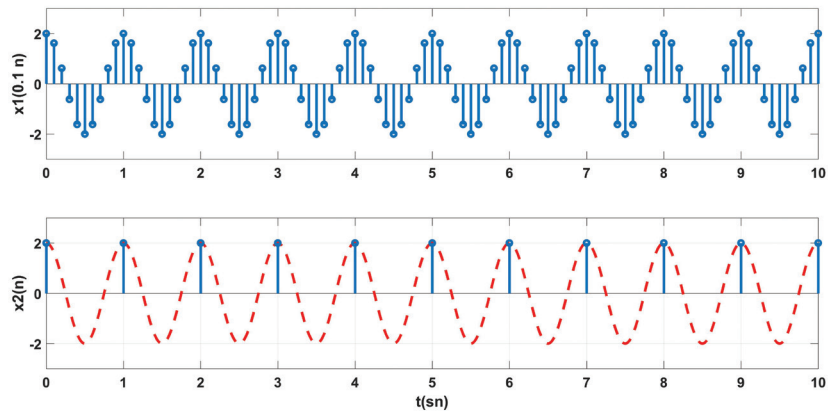
1. Sürekli zamanlı sinyaller; x(t)
2. Ayrık zamanlı sinyaller; x(n)

Sürekli zamanlı sinyallerde, bağımsız değişken süreklidir; sinyal bağımsız değişkenin sürekli bir fonksiyonu olarak tanımlıdır. Ayrık zamanlı sinyallerde ise, bağımsız değişken sadece belli değerler alabilir. Dolayısı ile ayrık zamanlı sinyaller zamanın sadece belli değerleri için tanımlıdırlar. Atmosfer basıncının yükseklik ile değişimi, elektrokardiyogram (EKG) veya herhangi bir biyolojik sinyal sürekli zamanlı sinyallere örnek olarak verilebilir. Aylara göre İstanbul'a düşen kilogram/ay cinsinden yağış miktarı veya bir çocuğun yıllara göre boyunun değişimi ayrık zamanlı sinyal örneği olarak verilebilir.

Bağımsız değişkenin zaman olması durumunda 't' sürekli zaman değişkenini ve x(t) sürekli zamanlı bir sinyali, 'n' ayrık zaman değişkenini ve x(n) de ayrık zamanlı bir sinyali göstermek için kullanılmaktadır. x(n), sadece n tamsayı değerlerinde tanımlıdır. Bazı ayrık zamanlı sinyallerin bağımsız değişkeni, sinyalin oluşma yapısı gereği ayrık değerler alır. Örneğin, aylık yağış miktarı veya boyun yıllara göre değişimi böyle sinyallerdir. Fakat bazı ayrık zamanlı sinyaller, sürekli zamanlı bir sinyalin belli anlardaki örnek değerlerinden oluşur. Örneğin sürekli zamanlı bir sesin bilgisayar ortamında işlenebilmesi için, bu sesin ayrık zaman noktalarındaki örnek değerleri kullanılır. Bu işleme "sürekli zamanlı bir sinyalin örneklenmesi" denir (Soliman, Srinath, 1998; Ziemer vd., 2009).

$$x(t) \rightarrow x(nT) = x(n) \qquad n=...-1,0,1...$$

Burada T örnekleme adımını veya örnekleme periyodunu göstermektedir. Sonuç olarak zaman ve genlik büyüklüklerinin değerlerine göre aşağıdaki sınıflandırma yapılabilir. (Oppenheim, Schafer, 2010)



Şekil 1. x(t) = 2 cos(2ϖt), 0 ≤ t ≤ 10, sürekli zamanlı sinyalinin Ts1 = 0,1 sn (üst panel) ve Ts2 = 1 sn (alt panel) ile x1(0:1n) = x1[n] ve x2(n) = x2[n] olacak şekilde örneklenmesi. Sürekli zamanlı sinyal kesik çizgi ile gösterilmiştir. Ts1 = 0,1 sn için ayrık zamanlı ve sürekli zamanlı sinyallerin birbirlerine benzediği ancak Ts2 = 1 sn için bilgi kaybından dolayı birbirlerinden farklı olduğu gözlenmektedir (Chaparro, 2015; Phillips vd., 2008).

2.2 Sinyallerin periyodikliğe göre sınıflandırılması

Sinyaller tekrarlı olmalarına göre sınıflandırıldıklarında, periyodik ve periyodik olamayan sinyaller olmak üzere ikiye ayrılırlar.

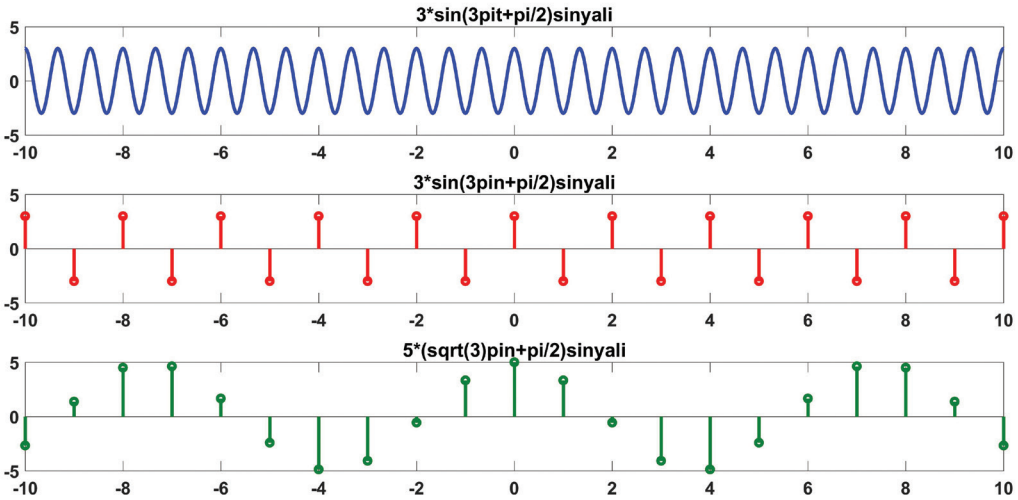
Bir sürekli zamanlı x(t) sinyali bütün t değerleri ve m tam sayı değerleri için denklem 1'deki koşulu sağlıyorsa periyodiktir.

$$x(t)=x(t+mT) \qquad (1)$$

Dolayısıyla bu koşulu sağlamayan sürekli zamanlı sinyallere aperiyodik (periyodik olmayan) sinyaller denilmektedir.

Sürekli zamanlı sinyallere benzer şekilde x[n] ayrık zamanlı sinyali bütün n değerleri ve herhangi bir m tam sayı değeri için denklem 2'deki eşitliği sağlıyorsa periyodiktir.

$$x[n]=x[n+mN] \quad m \text{ tam sayı olmak üzere} \qquad (2)$$

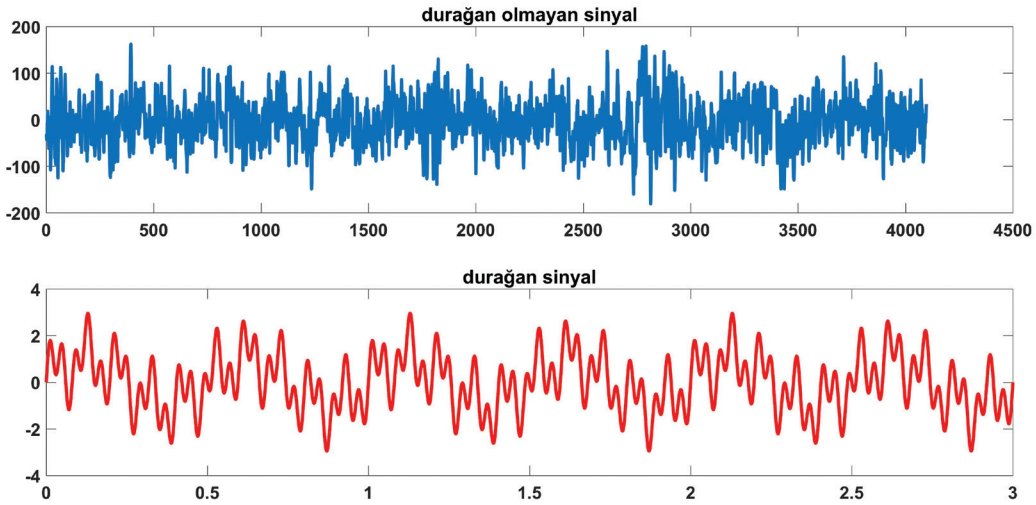


Şekil 2. Burada **(üst panel)** $T_0=2/3$ *ile periyodik sürekli zamanlı* $x(t) = 3\sin(3\pi t+ \pi/2)$ *sinyalini,* **(orta panel)** $N_0=2$ *ile periyodik ayrık zamanlı* $x[n]= 3\sin(3\pi n+\pi/2)$ *sinyalini,* **(alt panel)** *ise periyodik olmayan* $x[n]=(5\sin(\sqrt{3}\pi n+\pi/2))$ *sinyalini göstermektedir.*

2.3 Sinyallerin istatistiksel karakteristiklerine göre sınıflandırılması

Sinyaller istatistiksel özelliklerine göre deterministik (gerekirci) ve rasgele olmak üzere ikiye ayrılırlar. Deterministik sinyaller, değeri tüm t zamanları için matematiksel olarak ifade edilebilen sinyallerdir. Örneğin sinüsoidal bir sinyalin sadece belirli bir aralığı incelenerek genlik, faz, frekans bilgileri ile tüm zamanlar için davranışı belirlenebilmektedir.

Sinyallerin geçmiş değerlerinden faydalanılarak şimdiki ve gelecekteki değerleri hakkında bilgi elde edilemiyorsa, sinyal rasgele bir sürecin gözlemi olarak elde ediliyor ise bu sinyallere rasgele sinyaller denilmektedir. Rasgele sinyaller de durağan ve durağan olmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Eğer bir rasgele sinyalin ortalama değer, ortalama karesel değer gibi bütün istatistiksel momentleri zamanla değişmiyorsa bu tür sinyallere durağan sinyaller denilmektedir. Ancak istatistiksel özellikler zamanla değişiyorsa, bu tür sinyallere de durağan olmayan sinyaller denilmektedir. EKG, EEG, EMG gibi biyolojik sinyaller durağan olmayan sinyallere örnek olarak verilebilmektedir (Oppenheim vd., 1997; McClellan vd., 2003).



Şekil 3. Farklı zaman bölgesinde farklı istatistiksel özelliklere sahip durağan olmayan EEG sinyalini (üst panel) ve tüm zaman aralıklarında aynı istatistiksel özelliklere sahip sin(2π2t), sin(2π10t) ve sin(2π25t) sinyallerinin toplamı olan durağan sinüsoidali (alt panel) göstermektedir.

3. Sinyallerin Frekans Bölgesinde Analizi

Bütün sinyalleri sinüsoidal sinyallerin (değişik hızlarda salınan fonksiyonların) ağırlıklı toplamı şeklinde ifade edebilmek için Fourier analiz yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Sinyallerin hangi zaman noktasında hangi değeri aldığını ifade etmek ile hangi frekans değerinde hangi genlikte sinüsoidal içerdiğini ifade etmek eşdeğerdir. Bir sistemin değişik frekanslardaki salınımlara karşı nasıl davrandığı (yani transfer fonksiyonunu) önceden biliniyorsa bu sistemin verilen bir sinyale karşı nasıl tepki vereceği sinyalin Fourier dönüşümü alınarak ve bunu sistemin transfer fonksiyonuyla karşılaştırılarak/ eşleştirilerek (yani çarparak) hemen bulunabilir (Asyalı vd., 2014).

Tek bir periyodunda sınırlı enerjiye sahip sürekli zamanlı periyodik sinyalleri denklem 3'de gösterildiği şekilde karmaşık eksponansiyel taban fonksiyonlarının toplamı şeklinde ifade etmeye Fourier seri açılımı denilmektedir. Bu gösterim sürekli zamanlı periyodik sinyallerde spektral analiz için çok faydalı bir yöntemdir.

$$x(t) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} c_k e^{jk\omega_0 t} \qquad (3)$$

$$c_k = \frac{1}{T_0} \int_{T_0} x(t) e^{-jk\omega_0 t} dt \qquad (4)$$

Burada sinyalin Fourier spektrumunu vermektedir. Ayrıca x(t) sinyalinin Fourier seri açılımına sahip olabilmesi için "Drichlet Şartlarını" sağlaması gerekmektedir.

Fourier seri gösterimine benzer olarak periyodik olmayan sinyallerin frekans analizi için Fourier dönüşümü kullanılmaktadır.

$$x(t) = \frac{1}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty} X(\Omega)e^{j\Omega t}\, d\Omega \tag{5}$$

$$X(\Omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-j\Omega t}dt \tag{6}$$

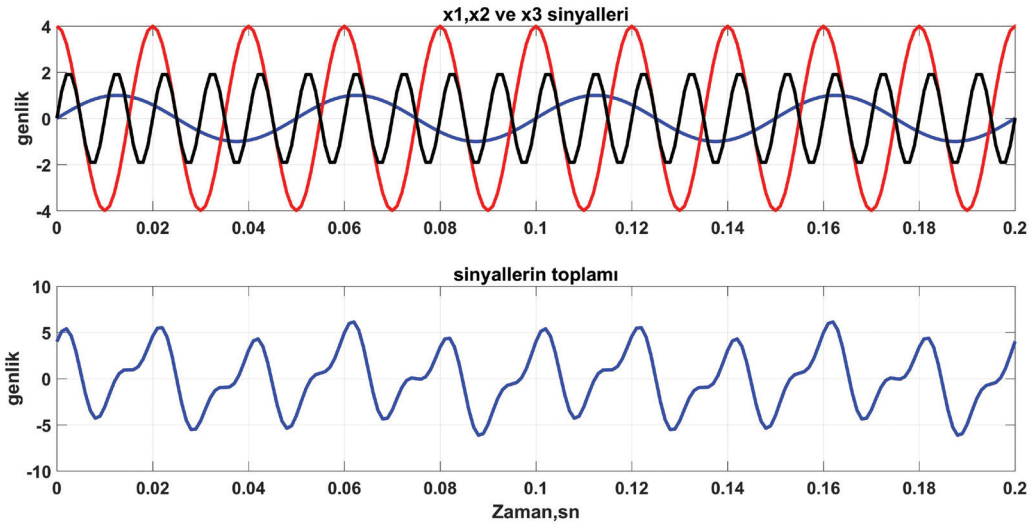
Burada Denklem 6 ile x(t) zaman bölgesi sinyali için X(Ω) frekans bölgesi gösterimi elde edilmektedir. Denklem 5'e sentez eşitliği veya ters Fourier dönüşümü, Denklem 6'ya ise analiz eşitliği yani Fourier dönüşümü denilmektedir (Hsu, 1995).

Sınırlı enerjiye sahip ayrık zamanlı sinyaller de denklem 7'de gösterildiği şekilde karmaşık üstel taban fonksiyonlarının toplamı şeklinde ifade edilebilmekte ve bu yönteme ayrık zamanlı Fourier dönüşümü (AZFD) denilmektedir. Sinyalin geri elde edilebilmesi için denklem 8 ile verilen ayrık zamanlı ters Fourier dönüşüm kullanılmaktadır (Oppenheim, 2010 ; Proakis, Manolakis, 2009).

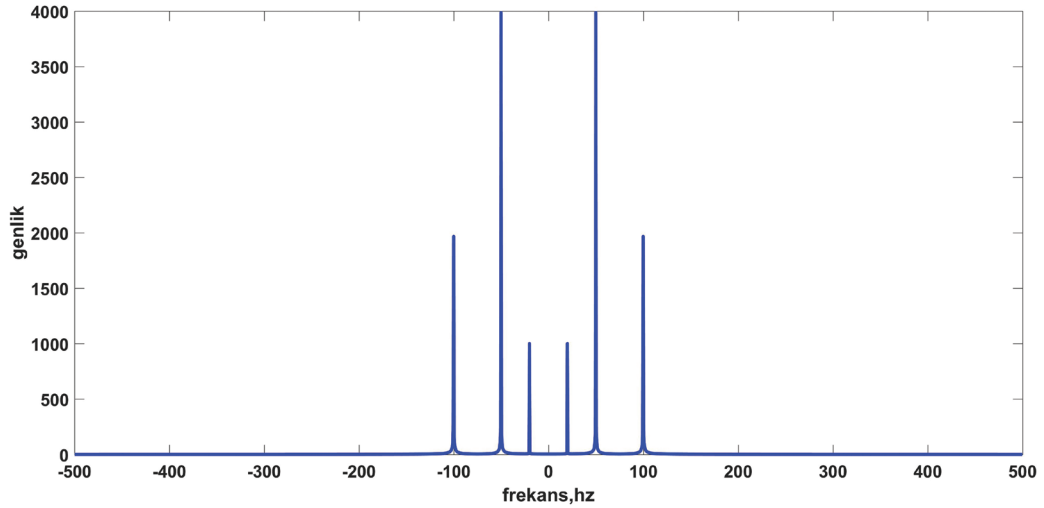
$$X\left(e^{j\omega}\right) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x(n)\, e^{-j\omega n} \tag{7}$$

$$x(n) = \frac{1}{2\pi}\int_{-\pi}^{\pi} X\left(e^{j\omega}\right)e^{j\omega n}d\omega \tag{8}$$

Vücudumuzda farklı biyosinyaller mevcuttur. Bir bölgeden sinyal kaydetmek istediğimizde farklı sinyalleri de az da olsa kaydetmiş olmaktayız. Fourier dönüşümü kullanılarak kaydettiğimiz sinyalin hangi frekans bileşenlerine sahip olduğu belirlenebilmektedir. Asıl kaydedilmek istenen sinyale ait bileşenler alınıp değerleri atılabilmektedir. Ters Fourier dönüşüm yöntemi ile de asıl elde edilmek istenen sinyal tekrar zaman bölgesinde elde edilmiş olmaktadır.



Şekil 4. Frekansları 20 Hz (mavi), 50 Hz (kırmızı) ve 100 Hz (siyah) olan üç sinüsoidal sinyal (üst panel), bu üç sinyalin toplamı olan sinüsoidal sinyal (alt panel).



Şekil 5. Sinyallerin toplamı olan sinüsoidal sinyalin ayrık zamanlı Fourier dönüşümü alınmış hali (0-2π arasında) (üst panel), bu Fourier dönüşümün −π ile π arasında normalize edilmiş hali (alt panel).

Tablo 1. Üç sinüsoidalin toplamı ile MATLAB'de gerçekleştirilen Fourier dönüşüm örneği

```
Fs=1000;                                          %örnekleme
frekansı=1000Hz
t=0:0.001:2;                                      %Saniye cinsinden
zaman ekseni
x1=sin(2*pi*20*t);                                %frekansı 20 Hz
olan sinüsoidal
x2=4*cos(2*pi*50*t);                              %frekansı 50 Hz
olan sinüsoidal
x3=2*sin(2*pi*100*t);                             %frekansı 100 Hz
olan sinüsoidal

x=x1+x2+x3;                                       %Üç
sinüsoidalin toplamı

X=abs(fft(x));          % ayrık zamanlı Fourier dönüşümü (DFT-FFT, 0-2pi
aralığında)
X2=fftshift(X);
f=-499.9:1000/2001:500;                           %frekans ekseni -500 500
aralığına çekildi

figure, plot(f,X2,'b'); grid;
xlabel('frekans, hz')
```

Fourier dönüşümünü daha iyi anlayabilmek için üç farklı frekansta sinüsoidal sinyal kullanılarak MATLAB'de gerçekleştirilen örnek çalışmanın sonuçları Şekil 4 ve Şekil 5'de gösterilmiştir. Bu örnek çalışmaya ait MATLAB kodu da Tablo 1'de verilmiştir. Öncelikle 20 Hz, 50 Hz ve 100Hz frekanslarına sahip Şekil 4'de üst panelde gözlenen 3 farklı sinyal toplanmış ve yine aynı şekilde alt paneldeki yeni bir sinüsoidal elde edilmiştir. Elde edilen bu sinüsoidale MATLAB'de bulunan fft komutu uygulanarak ayrık zamanlı hızlı Fourier dönüşümü elde edilmiştir. Bu işlem MATLAB ortamında 0 ile 2π arasında gerçekleştirildiği için fftshift komutu uygulanarak frekans ekseni elde edilmiştir (Şekil 5). Şekil 5'de elde edilen grafikten de anlaşılacağı gibi başlangıçta hangi frekans bilgilerine sahip olduğu bilenen üç farklı sinüsoidalin toplanması ile elde edilen yeni sinüsoidalin 3 farklı frekans bileşenine sahip olduğu tespit edilmiş oldu (McClellan, 1998).

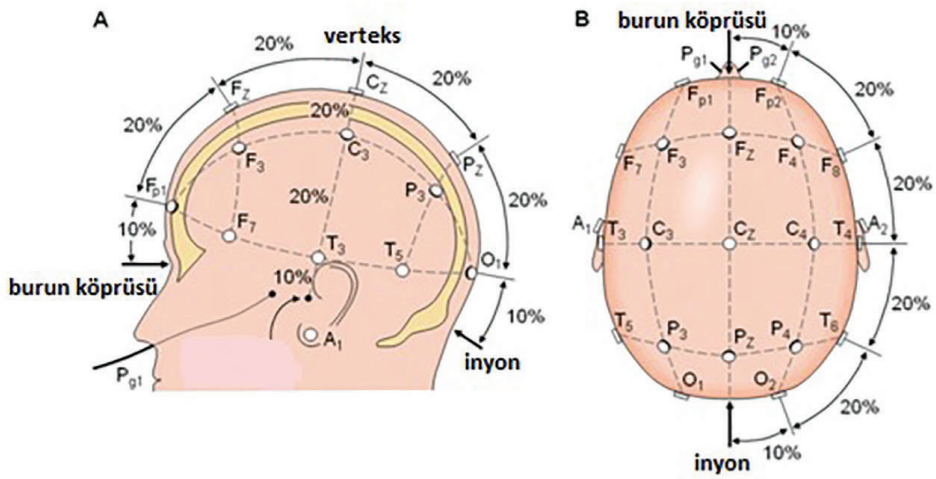
4. Temel Biyosinyaller

Canlılarda vücut fonksiyonlarının normal seyrettiği durumlarda birçok elektrofizyolojik sinyal kaydedilmektedir. Göz kaslarını ve hareketlerini takip etmek için kullanılan Elektrookülografi (EOG), vücudun elektriksel iletkenliğini ölçmek için kullanılan elektrodermal aktivite (EDA), kalp fonksiyonlarının takibi

için kullanılan Elektrokardiyografi (EKG), çizgili kas aktivitesini ölçmek için kullanılan Elektromiyografi (EMG) ve beyin aktivitesini ölçmek için kullanılan Elektroansefalografi (EEG) bunlara örnek olarak verilebilmektedir. Bu bölünde sinyal işleme çalışmalarında sık kullanılan EKG, EEG ve EMG sinyalleri anlatılacaktır.

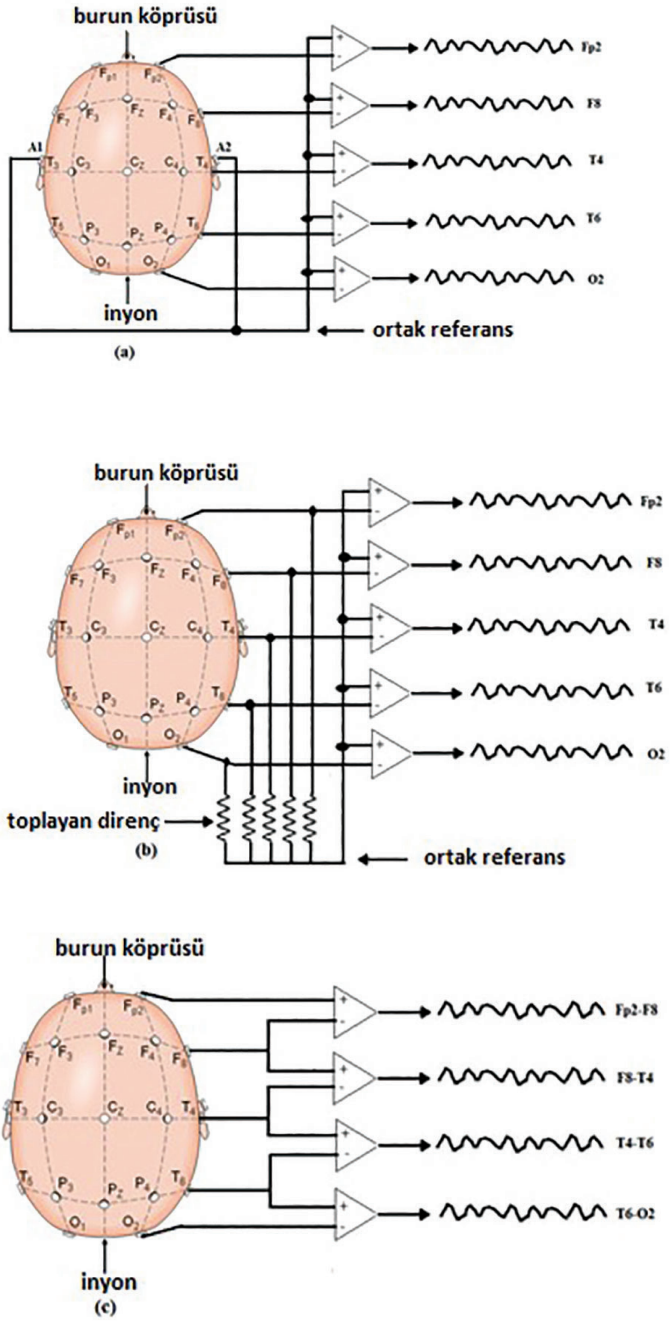
4.1 Elektroansefalografi (EEG)

Elektroansefalografi (EEG) beynin elektriksel aktivitesini incelemek amacıyla saçlı kafa yüzeyine yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile kaydedilen invazif olmayan elektrofizyolojik bir ölçüm yöntemidir. Beynin farklı bölgelerine yerleştirilen elektrotlar arasındaki potansiyel farkın incelenmesi prensibine dayanır. Uluslararası 10-20 elektrot yerleşim sistemi EEG ölçümlerinde en sık kullanılan elektrot yerleşim sistemidir (Şekil 6). Ayrıca bu ölçüm sitemi kullanılarak tek kutuplu, ortalama alan ve çift kutuplu ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Tek kutuplu ölçüm yönteminde her bir elektrotun potansiyeli nötr referans bir elektrot ile karşılaştırılmaktadır (Şekil 7-a). Ortalama yöntemde her bir elektrotun potansiyeli diğer elektrotların potansiyellerinin ortalaması ile karşılaştırılmaktadır (Şekil 7-b). Çift kutuplu ölçüm yönteminde ise iki elektrot arasındaki potansiyel farkın ölçülmesi prensibi kullanılmaktadır (Şekil 7-c).



Şekil 6. EEG 10-20 elektrot yerleşim sistemi (Asyalı vd., 2014).

Klinikte belirli bir süre kaydedilen EEG işaretlerinin frekans bileşenleri ve farklı bantlardaki salınımları beyin fonksiyonları ve nörolojik bozukluklar hakkında bilgi vermektedir. Uluslararası kabul gören standartlara göre EEG sinyalleri 1 ~ 100μV genlik ve 0.5 ~ 100 Hz frekans aralığına ve bu aralıkta farklı fonksiyonlara ait frekans bantlarına sahiptir.



Şekil 7. EEG ölçüm yöntemleri, (a) tek kutuplu ölçüm yöntemi, (b) ortalama alan ölçüm yöntemi, (c) çift kutuplu ölçüm yöntemi.

Tablo 2. EEG sinyalinin alt frekans bantları ve fonksiyonları

Bant	İşaret	Frekans aralığı	Fonksiyonu
Delta	(δ)	0.5~ 4 Hz	Derin uykunun faz3 ve faz4 NOREM periyodunda gözlenir.
Teta	(θ)	4 ~ 8 Hz	Genellikle çocuklarda ve yetişkinlerde gerginlik durumunda gözlenir.
Alfa	(α)	8 ~ 13 Hz	İnsanlar uyanık olduğunda ve gözlerin kapalı olduğu dinlenim durumunda gözlenir.
Beta	(β)	13 ~ 22 Hz	Sinir sisteminin aktif olduğu düşünme durumunda gözlenir.

4.2 Elektrokardiyografi (EKG)

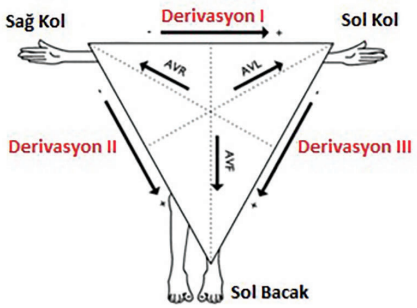
Kalbin elektriksel aktivitesinin vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlar arasındaki voltaj farklarının kaydedilmesi prensibine dayanan ölçüm sistemine Elektrokardiyografi (EKG) denilmektedir. Yerleştirilen elektrotlarla kalp kasının elektriksel aktivitesi incelenmiş olmaktadır. Bu nedenle klinikte sıklıkla kalp fonksiyonu hakkında birçok bilginin elde edilmesi için kullanılan basit ancak güvenilir bir kaynaktır. Standartlara göre EKG 1 ~ 10m V genlik ve 0.05 ~ 100 Hz frekans aralığına sahiptir.

4.2.1 EKG kayıt yöntemleri

EKG ölçümünde standart olarak kabul edilen kardiyak ekseni temel alan tek kutuplu ve çift kutuplu ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır.

Çift kutuplu ölçüm yönteminde iki aktif elektrot arasındaki potansiyel fark ölçülmektedir. Burada Derivasyon I'de sağ kola pozitif elektrot, sol kola negatif elektrot yerleştirilmekte, Derivasyon II'de pozitif elektrot sol bacağa, negatif elektrot sağ kola yerleştirilmekte, Derivasyon III'te pozitif elektrot sol bacağa, negatif elektrot sol kola yerleştirilmektedir. Üç yöntemde de toprak elektrotu sağ bacağa yerleştirilmektedir.

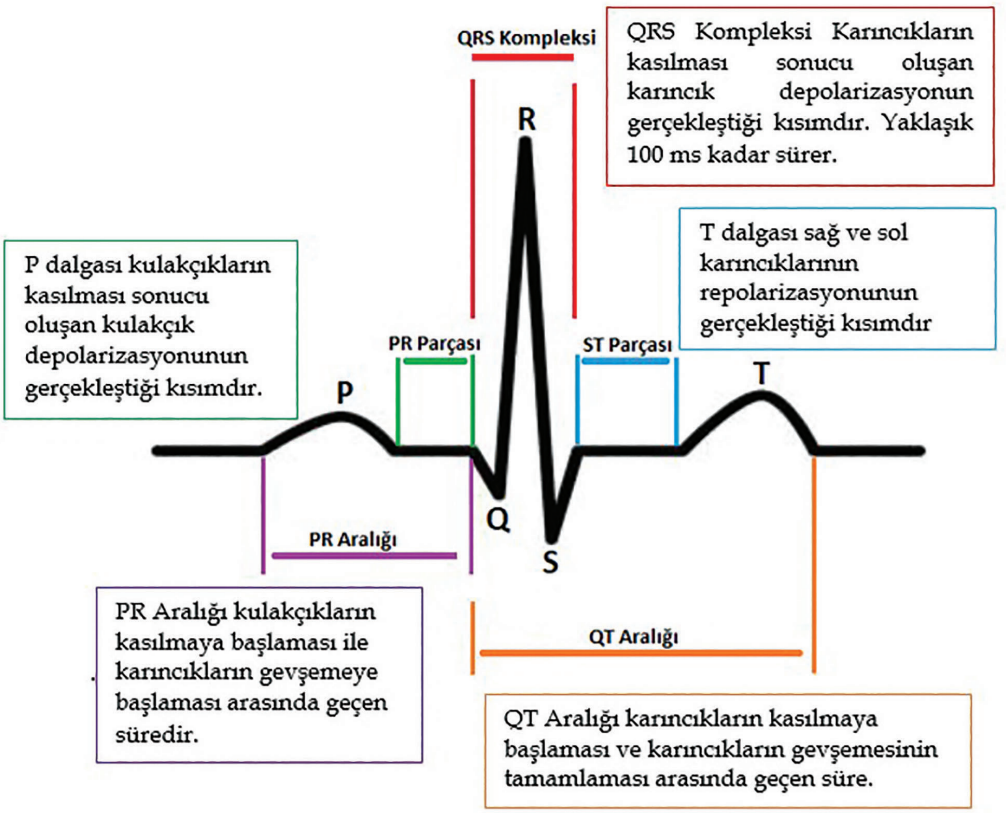
Şekil 8. Çift kutuplu EKG ölçüm yöntemi.



Tek kutuplu ölçüm yönteminde aVL'de (Augmented Vector of left arm) pozitif elektrot sol kola, referans elektrot sağ kolla sol bacağın toplamına yerleştirilmektedir. aVF'de (Augmented Vector of foot) pozitif elektrot sol bacakta, referans sol kolla sağ kolun toplamına, aVR'de (Augmented Vector of right arm) ise pozitif elektrot sağ kola, referans sol kolla sol bacağın toplamına yerleştirilmektedir. Yine tek kutuplu göğüs derivasyonunda ise V1, V2,V3, V4, V5, V6 derivasyonlarında pozitif elektrot göğsün farklı bölgelerine, referans elektrot ise sağ kol, sol kol ve sol bacağın toplamına yerleştirilmektedir.

4.2.2 EKG sinyalinin bileşenleri

12-kanallı EKG'yi yorumlama ve anormallikleri teşhis için kullanmak amacıyla, EKG normal özelliklerini bilmek ve EKG her parçasının üretiminde görev alan mekanizmaları anlamak önemlidir. Şekil 9 EKG çeşitli referans noktaları ve EKG için ölçülen çeşitli aralıkları göstermektedir (Asyalı vd., 2014).



Şekil 9. Normal bir EKG sinyalinin bileşenleri

4.3 Elektromiyografi (EMG)

Elektromiyografi (EMG) iskelet kaslarının elektriksel aktivitesini incelemek için kullanılan elektrofizyolojik bir ölçüm yöntemidir. Kas kasılması esnasında oluşan

biyoelektrik aktivite zamanın bir fonksiyonu olarak kaydedilir. EMG sinyalinin frekans ve genlik özellikleri incelenerek kasın fizyolojik aktivitesi ve fonksiyonu hakkında önemli bilgiler elde edilir. Tıbbi anomalilerin tespitinde, kas-sinir yolaklarının incelenmesinde ve memeli hareketinin biyomekaniğinin araştırılmasında sıkça başvurulan bir tekniktir. Standartlara göre EMG 50μV~ 5mV genlik ve 2 ~ 500 Hz frekans aralığına sahiptir (Asyalı vd., 2014).

5. Sinyal İşleme İçin Filtre Tasarımı

Doğrusal zamanla değişmeyen bir sistemin birim impuls fonksiyonu δ(n) girişine verdiği cevaba h(n) impuls cevabı denilmektedir. Öyle bir sistemin frekans cevabı $H(e^{j\omega})$, h(n)'nin ayrık zamanlı Fourier dönüşümü olarak tanımlanmaktadır. Frekans cevabını denklem 9 ile belirtildiği gibi reel kısım ve imajiner kısmın toplamı şeklinde yazılabilmektedir.

$$H\left(e^{j\omega}\right) = H_R\left(e^{j\omega}\right) + jH_I\left(e^{j\omega}\right) \tag{9}$$

$$\left|H\left(e^{j\omega}\right)\right| = \sqrt{H_R(e^{j\omega})^2 + H_I(e^{j\omega})^2} \tag{10}$$

$$\varphi\left(e^{j\omega}\right) = \tan^{-1}\left(\frac{H_I\left(e^{j\omega}\right)}{H_R(e^{j\omega})}\right) \tag{11}$$

Denklem 10 ve 11 kullanılarak sistemin sırasıyla genlik ve faz cevapları hesaplanmaktadır. Sinyallerin frekans içeriğini değiştirmek ve özellikle istenmeyen gürültüleri temizlemek için frekans seçici filtreler kullanılmaktadır. Bu filtrelerin tasarımında dikkate alınan 3 temel sınıflandırma mümkündür:

1. Genlik cevabını temel alan ayrık zamanlı filtre tasarımı; Alçak geçiren (LPF: Low Pass Filter), yüksek geçiren (HPF: High Pass Filter), bant geçiren (BSF: Band Pass Filter) ve bant durduran (BSF: Band Stopper Filter) filtrelerdir.

2. Impuls cevabının uzunluğunu temel alan ayrık zamanlı filtre tasarımı; sonsuz uzunluklu impuls cevabına sahip IIR (infinite impulse response) filtre ve sonlu uzunluklu impuls cevabına sahip FIR (finite impulse response) filtreler.

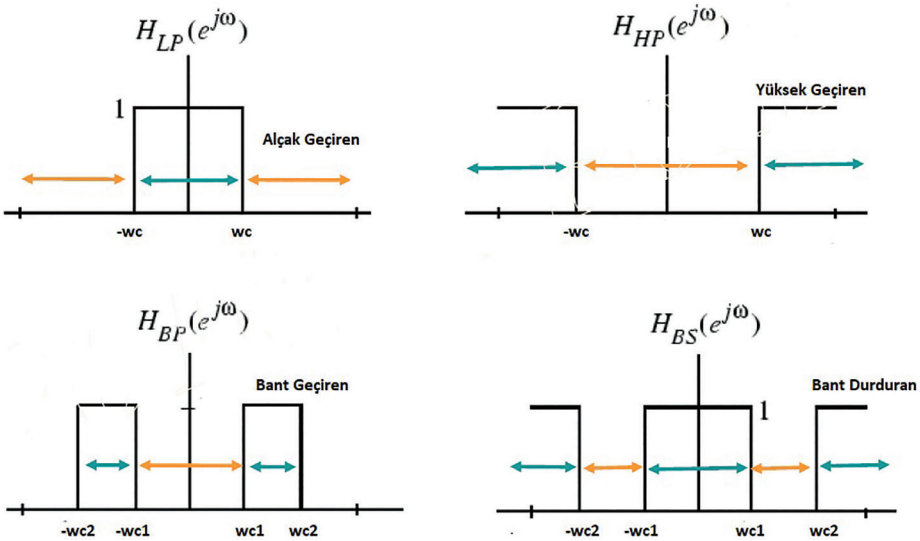
3. Faz cevabını temel alan ayrık zamanlı filtre tasarımı; Sıfır faz, Lineer faz, Genelleştirilmiş lineer faz ve Lineer olmayan faz filtrelerdir (Chaparro, 2015).

5.1 Genlik cevabını temel alan ayrık zamanlı filtre tasarımı

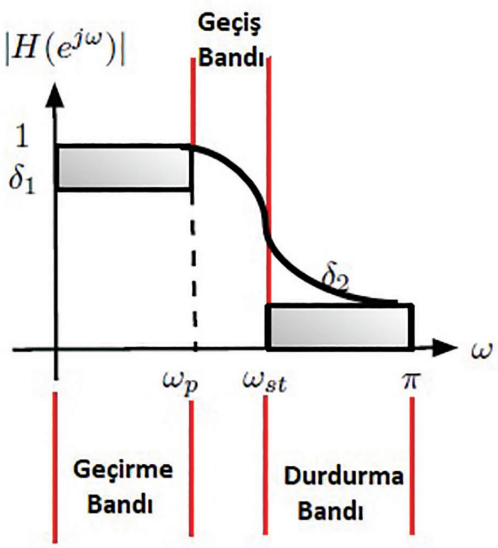
Genlik cevaplarına göre sınıflandırıldığında 4 farklı filtre türü bulunmaktadır. Belirli bir frekans değerinden küçük olan sinyalleri geçirip yüksek olanları bastırmak için kullanılan alçak geçiren filtre ve belirli bir frekans değerinden büyük olan sinyalleri geçirip küçük olanları bastırmak için kullanılan yüksek geçiren filtredir. Belirli iki frekans değeri arasındaki sinyali geçirip bu aralığın dışındakileri bastırmak için kullanılan bant geçiren filtre ve belirli iki frekans değeri arasındaki sinyali bastırıp bu aralığın dışındakileri geçirmek için kullanılan bant durduran filtredir. İdeal

filtrelerin geçirme bandında kazancın 1 olduğu, durdurma bandında ise 0 olduğu kabul edilmektedir. (Şekil 10).

Ancak böyle bir filtrenin pratikte gerçeklenebilmesi mümkün değildir. Şekil 11'de alçak geçiren filtrenin pratik tasarımı parametreleri gösterilmiştir. Sinyalin aralığında geçişine izin verilen bir geçirme bandı ve 0 ise geçişinin azaltıldığı durdurma bandının mevcut olduğu gözlenmektedir.



Şekil 10. İdeal filtre frekans cevapları



Şekil 11. Ayrık zamanlı sinyaller için alçak geçiren filtre tasarım parametreleri. Burada w_p geçirme bandı kenar frekansını w_s ise durdurma bandı kenar frekansını, δ_1 geçirme bandında zayıflatma miktarını, δ_2 ise durdurma bandında geçirme miktarını göstermektedir.

Filtreleme giriş sinyalinin frekans içeriğini değiştirerek çıkışta istenilen frekans içeriğine sahip sinyali elde etmek için kullanılmaktadır.

5.2 Impuls cevabının uzunluğunu temel alan ayrık zamanlı filtre tasarımı

Ayrık zamanlı sinyaller için, sonsuz impuls cevabına sahip (IIR) ve sonlu impuls cevabına sahip (FIR) olmak üzere iki tür filtre tasarlanmaktadır.

5.2.1 FIR filtre tasarımı

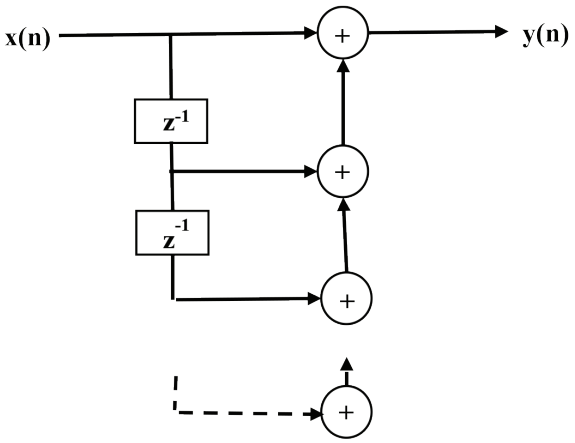
Sonlu uzunluklu impuls cevabına sahip FIR filtrelerin transfer fonksiyonu denklem 12'de verilmektedir.

$$H\left(e^{j\omega}\right) = \sum_{n=0}^{M-1} h(n)\, e^{-j\omega n} \tag{12}$$

Bu filtrenin impuls cevabı sınırlı uzunluğa sahiptir ve giriş-çıkış ilişkisi denklem 13'de verilmektedir.

$$y[n] = \sum_{m=0}^{M} h(n)x[n-m] \tag{13}$$

Çıkışın sadece girişlerin bir fonksiyonu olduğu bu tür filtreler geri beslemesiz filtrelerdir. Bu filtrenin blok diyagram gösterimi şekil 12'de gösterilmektedir.



Şekil 12. FIR filtre blok diyagramı

Farklı FIR filtre tasarımları bulunmaktadır. Bunlar 1. Derece yürüyen ortalama filtre ve yüksek dereceli filtrelerdir. Yüksek dereceli FIR filtre tasarımlarında farklı pencere tipleri ve büyüklükleri referans alınmaktadır. Bunlar;

1. Dikdörtgen

$$w(n) = \begin{cases} 1, & 0 \le n \le M \\ 0, & diğer \end{cases} \quad (14)$$

2. Bartlett

$$w(n) = 1 - \frac{2\left|n - \frac{M}{2}\right|}{M} \quad (15)$$

3. Blackman

$$w(n) = 0.42 - 0.5cos\frac{2\pi n}{M} + 0.08cos\frac{4\pi n}{M} \quad (16)$$

4. Hamming

$$w(n) = 0.54 - 0.46cos\frac{2\pi n}{M} \quad (17)$$

5. Hanning

$$w(n) = 0.5 - 05cos\frac{2\pi n}{M} \quad (18)$$

Tablo 3. İki farlı impuls cevabına sahip yürüyen ortalama FIR filtrenin MATLAB'de tasarımı ve Gürültülü EKG sinyalinin bu filtreler ile filtrelenmesi

```
b1=1/3*[1 1 1];
a1=1;
b2=1/9*[1 1 1 1 1 1 1 1 1];
a2=1;

[H1 w]=freqz(b1, 1, 1024);
[H2 w]=freqz(b2, 1, 1024);
[z1,p1,k1] = tf2zpk(b1,a1);
[z2,p2,k2] = tf2zpk(b2,a2);

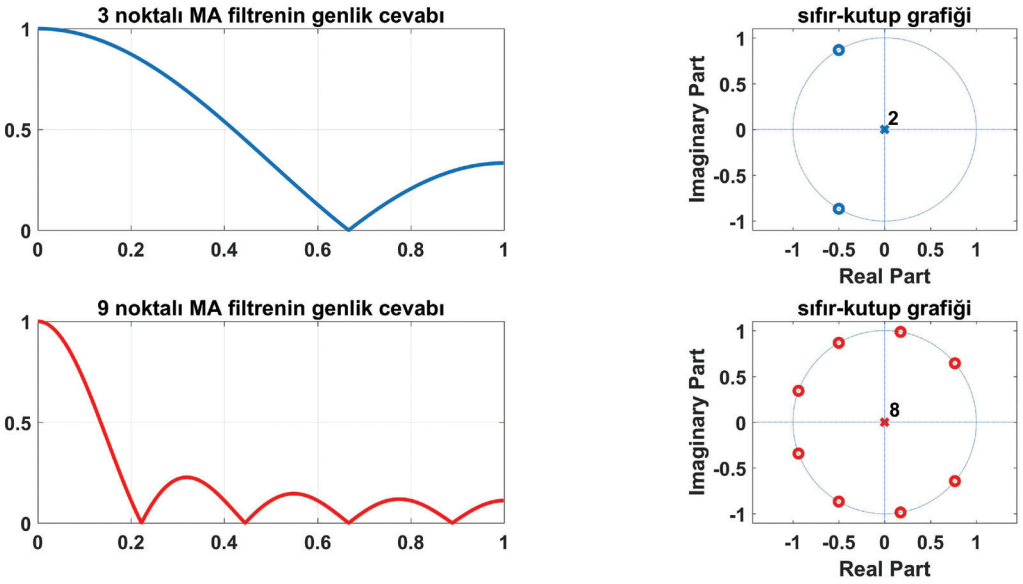
subplot(221);plot(w/pi, abs(H1));title(3 noktalı MA filtrenin genlik cevabı');
subplot(222);zplane(b1,a1);title('Sıfır-kutup grafiği');
subplot(223);plot(w/pi, abs(H2)); title(9 noktalı MA filtrenin genlik cevabı');
subplot(224);zplane(b2,a2);title('Sıfır-kutup grafiği');

%% Gürültülü bir EKG sinyalinin MA filtre ile filtrelenmesi
ecg=load('ecg_hfn.dat');
figure, plot(ecg); title('Gürültülü EKG sinyali');
xf1=filter(b1,a1,ecg);
xf2=filter(b2,a2,ecg);
figure, subplot(211);

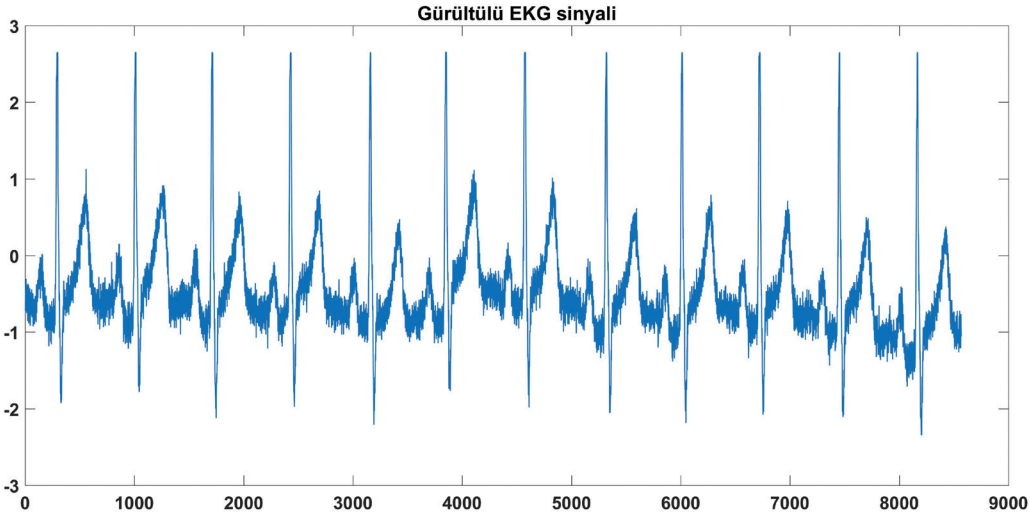
plot(xf1) ; title('MAF1 filtre ile filtrelenmiş EKG sinyali'),
subplot(212);plot(xf2) ;title('MAF2 filtre ile filtrelenmiş EKG sinyali');
```

$$H(e^{j\omega}) = \frac{1}{M}\sum_{n=0}^{M-1} e^{-j\omega n} = \frac{1 - e^{-j\omega M}}{M(1 - e^{-j\omega})} = \frac{e^{j\omega M} - 1}{M[e^{j\omega(M-1)}(e^{j\omega} - 1)]} \qquad (19)$$

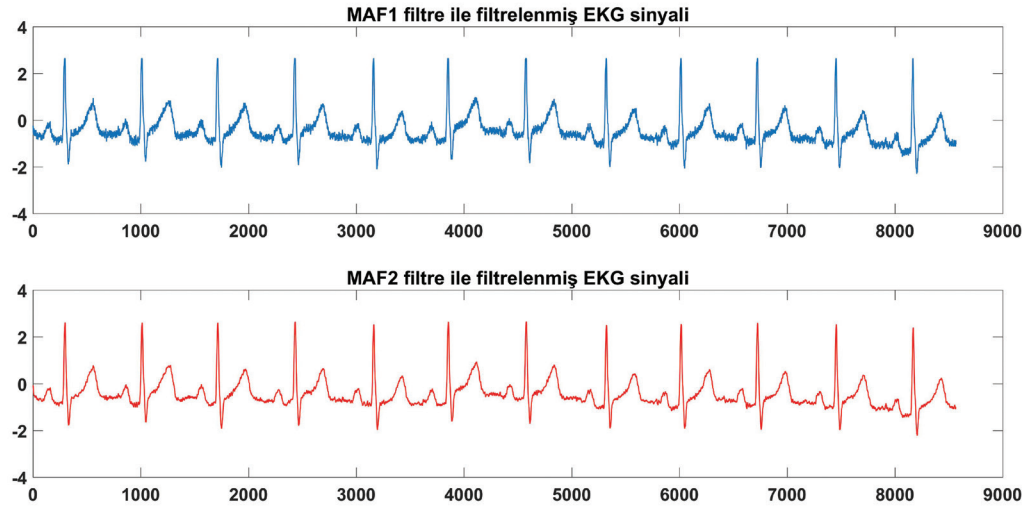
Denklem 19'da yürüyen ortalama filtrenin genel transfer fonksiyonu gösterilmektedir. Sistem 0 noktasında M-1 adet kutup noktasına, 1 noktasında ise 1 adet kutup noktasına, yine 1 noktasında ise M adet sıfır noktasına sahiptir. 1 noktasında hem sıfır hem de kutup noktasına sahip olduğu için bir adet sıfır ve kutup noktası silinmektedir (Chaparro, 2015).



Şekil 13. 3 noktalı ve 9 noktalı yürüyen ortalama filtrenin genlik cevabı ve kutup-sıfır grafiği



Şekil 14. Yüksek frekans gürültüye sahip EKG sinyali



Şekil 15. İki farklı yürüyen ortalama filtre (moving average filter) ile gürültülü EKG sinyalinin filtrelenmesi. Burada 1.satır 3 noktalı yürüyen ortalama filtre ile filtrelenmiş EKG sinyali, 2. satır 9 noktalı yürüyen ortalama filtre ile filtrelenmiş EKG sinyali.

Şekil 13'de elde ettiğimiz genlik ve kutup-sıfır grafiklerinde de 3 noktalı filtrenin 2 adet kutup ve 2 adet sıfır noktasına sahip olduğu, 9 noktalı filtrenin ise 8'er adet kutup ve sıfıra sahip olduğu görülmektedir. Yine filtreleme sonucunda elde ettiğimiz şekil 15'deki iki sonuç incelendiğinde 9 noktalı filtrenin 3 noktalı filtreden daha iyi bir sonuç vermiş olduğu görülmektedir (Ifeachor, Jervis, 2002).

Tablo 4. Farklı pencere tiplerine sahip FIR filtrelerin MATLAB de tasarımı

```
Clc
clear all
close all

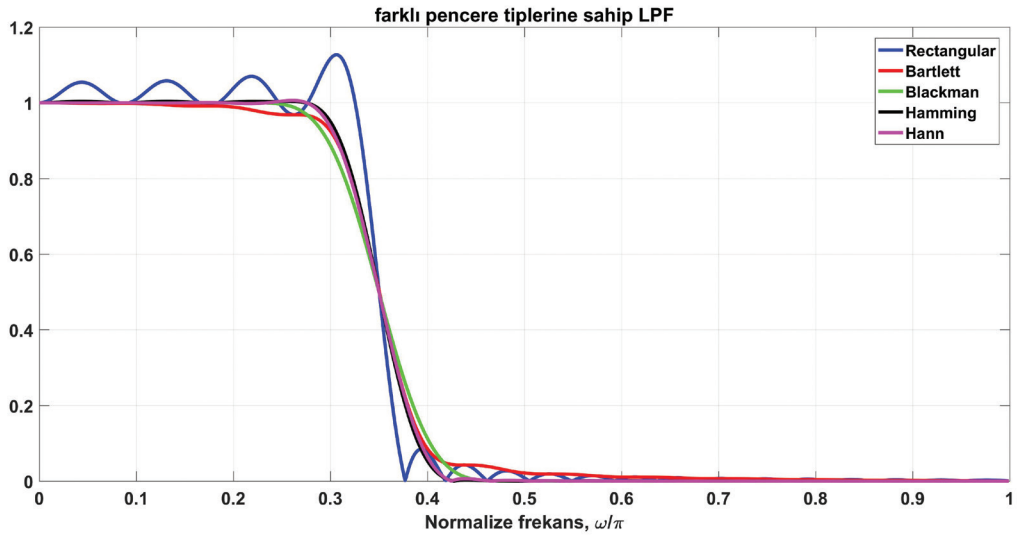
M=45;                                          % filtre derecesi
wc=0.35;                                       % filtre kesim frekansı

%% farklı pencere fonksiyonları kullanılarak tasarlanan filtreler
b1=fir1 (M, wc, rectwin(M+1));
b2=fir1 (M, wc, bartlett(M+1));
b3=fir1 (M, wc, blackman(M+1));
b4=fir1 (M, wc, hamming(M+1));
b5=fir1 (M, wc, hann(M+1));

[H1 w]=freqz(b1, 1, 1024);
[H2 w]=freqz(b2, 1, 1024);
[H3 w]=freqz(b3, 1, 1024);
[H4 w]=freqz(b4, 1, 1024);
[H5 w]=freqz(b5, 1, 1024);

Figure, plot(w/pi, abs(H1), 'b'); hold on
plot(w/pi, abs(H2), 'r');
plot(w/pi, abs(H3), 'g');
plot(w/pi, abs(H4), 'k');
plot(w/pi, abs(H5), 'm');
title('farklı pencere tiplerine sahip LPF');
xlabel('Normalize frekans, \omega/\pi');
```

Tablo 4'de beş farklı pencere türü ile yüksek dereceli FIR filtre tasarımının MATLAB'de gerçekleştirilmiş kodları gösterilmektedir. Burada M filtre derecesini göstermekte ve yapılan örnekte 45 olarak seçilmektedir. Yine wc filtrenin kesim frekansını göstermekte ve çalışmada 0.35 olarak seçilmektedir. MATLAB'de bulunan "fir1" komutu ile filtre derecesi, kesim frekansı ve pencere türü "rectwin, bartlett, blackman, Hamming, hann" bilgileri kullanılarak filtrenin payının polinom katsayıları "b1, b2, b3, b4, b5"elde edilmektedir. FIR filtre tasarımı gerçekleştirildiği için payda polinomu mevcut değildir bu yüzden katsayı olarak a=1 olarak alınmaktadır. Farklı pencere türlerine ait genlik cevapları Şekil 16'da gösterilmektedir. (McClellan vd., 1998).



Şekil 16. Farklı pencere türleri ile alçak geçiren FIR filtrelerin MATLAB'de tasarımı. Burada mavi Rectangular pencere türüne ait genlik cevabını, kırmızı Bartlett pencere türüne ait genlik cevabını, yeşil Blackman pencere türüne ait genlik cevabını, siyah Hamming pencere türüne ait genlik cevabını, pembe ise Hann pencere türüne ait genlik cevabını göstermektedir.

5.2.2 IIR Filtre tasarımı

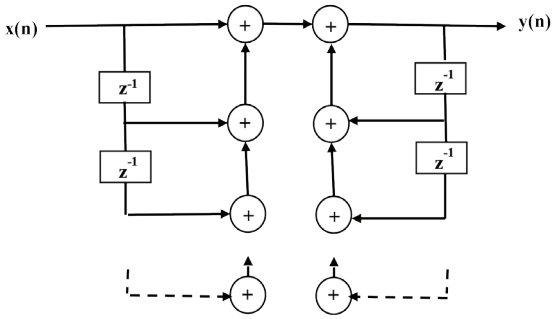
Sonsuz impuls cevabına sahip IIR filtrelerin transfer fonksiyonu denklem 20'de verilmektedir.

$$H(e^{j\omega}) = \frac{\sum_{m=0}^{M-1} b_m\, e^{-j\omega m}}{1 + \sum_{k=1}^{N-1} a_k\, e^{-j\omega k}} = \sum_{n=0}^{\infty} h[n]\, e^{-j\omega n} \qquad (20)$$

Bu filtrenin impuls cevabı sınırsız uzunluğa sahiptir ve giriş-çıkış ilişkisi denklem 21'de verilmektedir.

$$y[n] = -\sum_{k=1}^{N-1} a_k y[n-k] + \sum_{m=0}^{M-1} b_m x[n-m] \qquad (21)$$

Çıkışın hem girişlerin hem de çıkışın bir fonksiyonu olduğu bu tür filtreler geri beslemeli filtrelerdir. Bu filtrenin blok diyagramı şekil 17'de gösterilmektedir.



Şekil 17. IIR filtre blok diyagramı

Butterworth, Chebychev, Elliptic ve Bessel yaklaşımlarının kullanıldığı farklı analog IIR filtre tasarımları mevcuttur.

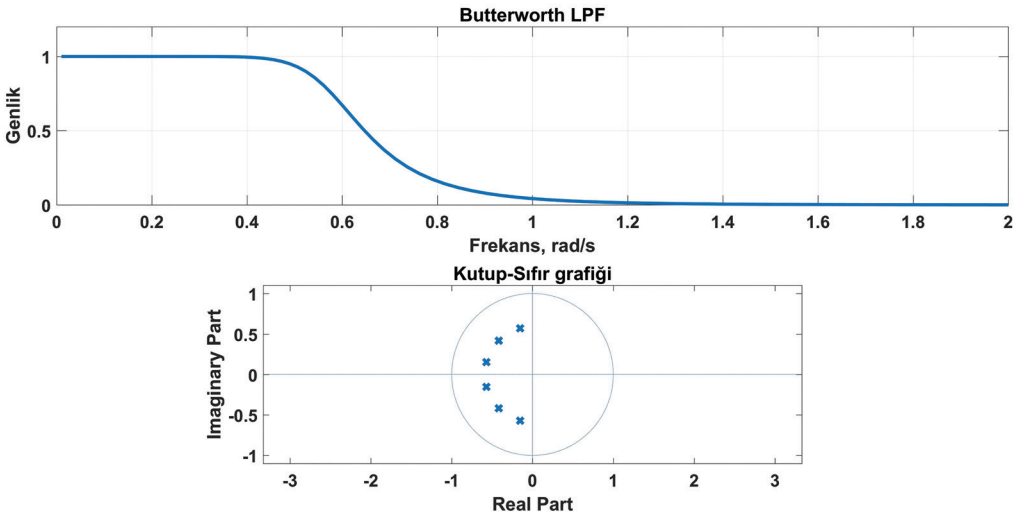
Tablo 5. Dijital ve Analog IIR filtrelerin MATLAB'de tasarlanması

```
Clc
clear all
close all
%% Analog IIR Filtre tasarımı
[N, Wn] = buttord(0.52, 1.40, 2, 45, 's')
[b a]=butter(N, Wn,'s');
[H W]=freqs(b,a);
figure, subplot(211);
plot(W, abs(H));
grid
axis([0 2 0 1.2])
xlabel('Frekans, rad/s')
ylabel('Genlik')
title('Butterworth LPF')
[z, p, k]=tf2zpk(b, a);
subplot(212); zplane(b, a); title('Kutup-Sıfır grafiği')

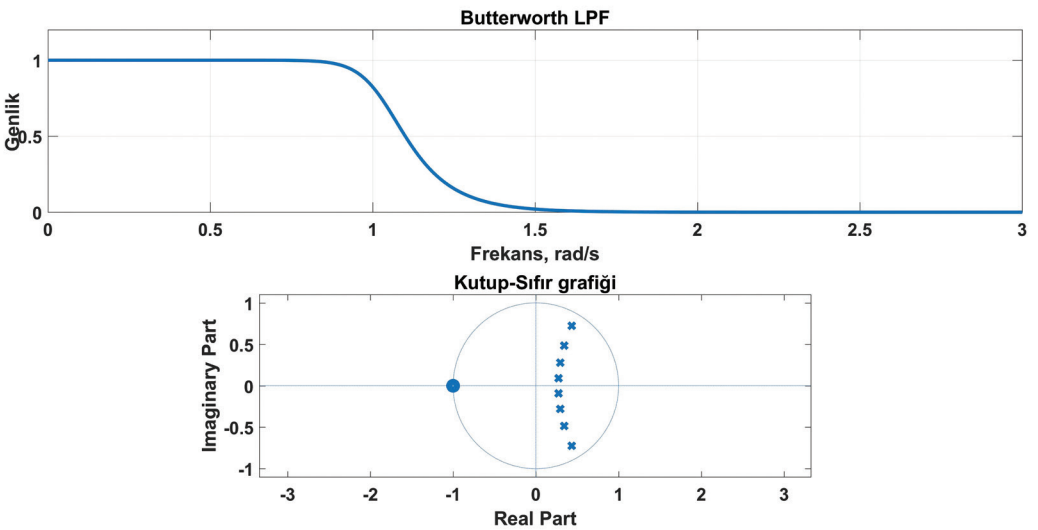
%% Dijital IIR Filtre tasarımı
[Nd, Wnd] = buttord(0.5, 0.75, 1, 35);
[bd ad]=butter(Nd, Wnd);
[Hd Wd]=freqz(bd, ad); %Note freqs() for analog
figure, subplot(211);
plot(Wd, abs(Hd));
grid
axis([0 3 0 1,2])
xlabel('Frekans, rad/s')
ylabel('Genlik')
title('Butterworth LPF')
[z, p, k]=tf2zpk(bd, ad);
subplot(212); zplane(bd, ad); title('Kutup-Sıfır grafiği')

%% Gürültülü bir EKG sinyalinin filtrelenmesi
ecg=load('ecg_hfn.dat');
figure, subplot(211);plot(ecg); title('Gürültülü EKG sinyali');
xf1=filter(bd,ad, ecg);
subplot(212);plot(xf1) ;title('Dijital IIR filtre ile filtrelenmiş EKG sinyali');
```

MATLAB'de bulunan "buttord" komutu kullanılarak geçirme bandı köşe frekansı wc, durdurma bandı köşe frekansı ws, geçirme bandında ne kadarlık sönüme izin verileceğini gösteren Rp ve durdurma bandında ne kadarlık geçişe izin verileceğini gösteren Rs değerleri belirlenerek filtrenin derecesi N ve kesim frekansı Wn belirlenmektedir. Tasarlanan analog ve dijital IIR filtrelerin genlik ve kutup-sıfır grafikleri şekil 18 ve şekil 19'da gösterilmektedir.

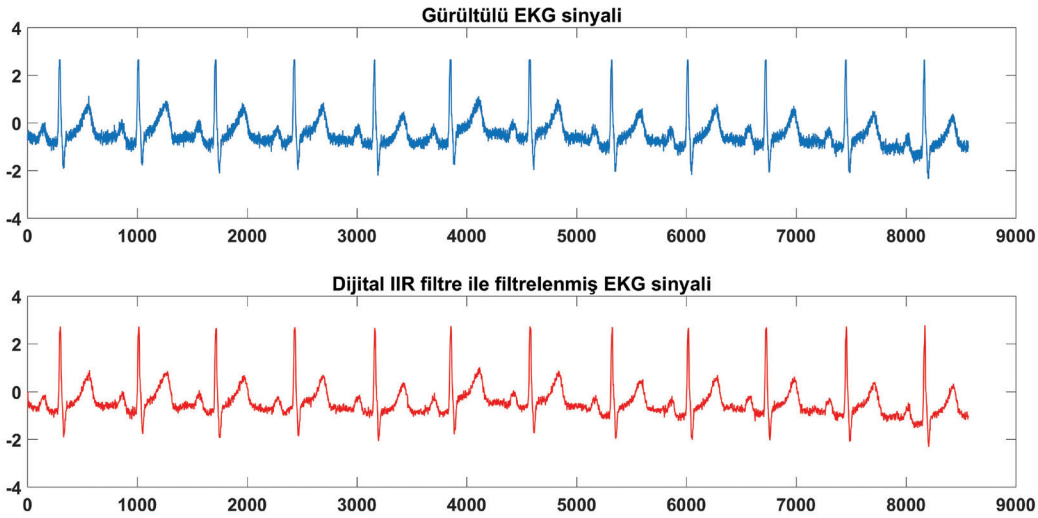


Şekil 18. Analog IIR filtre genlik cevabı ve kutup-sıfır grafiği



Şekil 19. Dijital IIR Butterworth filtre genlik cevabı ve kutup-sıfır grafiği

Yazılan MATLAB kodu çalıştırıldığında filtre kesim frekansı n=0.59 ve fitre derecesi N=6 olarak bulunmuştur. Bu filtre ile yüksek frekans gürültüye sahip EKG sinyali filtrelendiğinde şekil 20'deki sonuç elde edilmiştir. Filtrenin girişinde belirlenen wp, s, Rp ve Rs değerleri değiştirilerek kesim frekansı ve N değişebilmekte ve filtre sonucu iyileştirilebilmektedir.



Şekil 20. Tasarlanan IIR Butterworth filtre ile filtrelenen gürültülü EKG sinyali

Tablo 6. Dijital Chebyshev IIR filtrelerin MATLAB'de tasarlanması

```
clc
clear
close all

Rp=1;
Rs=80;
wp=0.15;
ws=0.65;

[N, Wp] = cheb1ord(wp, ws, Rp, Rs)                    % filtre derecesi ve kesim frekansı
[b,a] = cheby1(N,Rp,wp);                               % Chebyshev Tip I filtre

[H W]=freqz(b,a);
figure, subplot(211);
plot(W, abs(H));
grid
axis([0 3 0 1.2])
xlabel('Frekans, rad/s')
ylabel('Genlik')
title('chebyshev LPF')
[z, p, k]=tf2zpk(b, a);

subplot(212); zplane(b, a); title('Kutup-Sıfır grafiği');

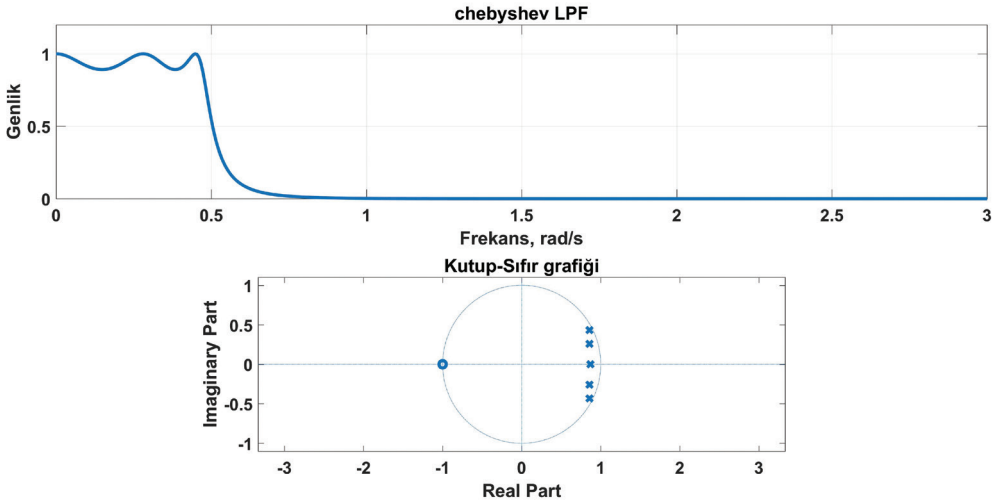
%% Gürültülü bir EKG sinyalinin filtrelenmesi

ecg=load('ecg_hfn.dat');
figure, subplot(211);plot(ecg); title('Gürültülü EKG sinyali');

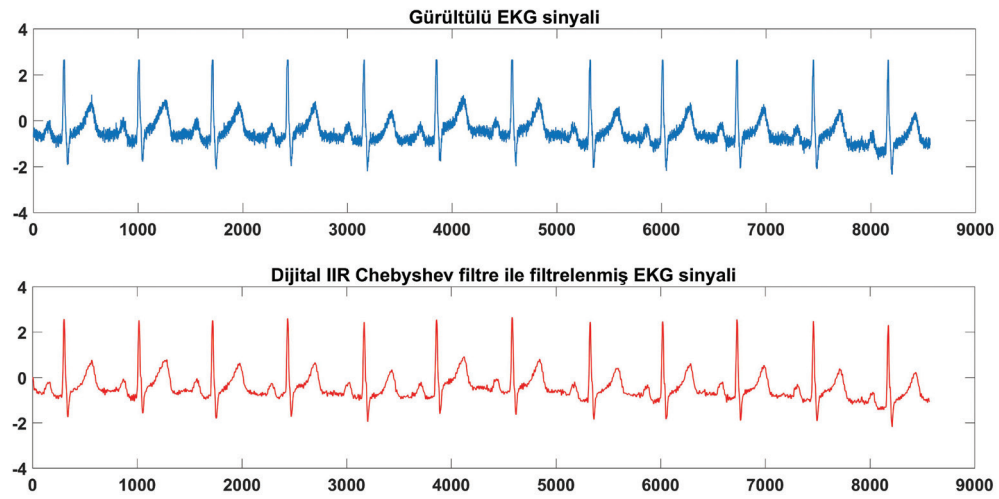
xf1=filter(b,a,ecg);
subplot(212);plot(xf1) ;title('Dijital IIR filtre ile filtrelenmiş EKG sinyali');
```

MATLAB'de bulunan "cheb1ord" komutu kullanılarak geçirme bandı köşe frekansı wc, durdurma bandı köşe frekansı ws, geçirme bandında ne kadarlık sönüme izin verileceğini gösteren Rp ve durdurma bandında ne kadarlık geçişe izin verileceğini gösteren Rs değerleri belirlenerek filtrenin derecesi N ve kesim frekansı Wn belirlenmektedir. Tasarlanan Chebyshev IIR filtrelerin genlik ve kutup-sıfır grafikleri şekil 21'de gösterilmektedir.

Yazılan MATLAB kodu çalıştırıldığında filtre kesim frekansı n=0.15 ve fitre derecesi N=5 olarak bulunmuştur. Bu filtre ile yüksek frekans gürültüye sahip EKG sinyali filtrelendiğinde şekil 22'deki sonuç elde edilmiştir. Filtrenin girişinde belirlenen p, ws, Rp ve Rs değerleri değiştirilerek kesim frekansı ve N değişebilmekte ve filtre sonucu iyileştirilebilmektedir (Kamen, Heck, 2006; Mitra, 2001).



Şekil 21. Dijital IIR Chebyshev filtre genlik cevabı ve kutup-sıfır grafiği



Şekil 22. Tasarlanan IIR Chebyshev filtre ile filtrelenen gürültülü EKG sinyali

5.3 Faz cevabını temel alan ayrık zamanlı filtre tasarımı

5.3.1 Sıfır fazlı filtre

Bu tip filtrelerin transfer fonksiyonu faz bileşeni içermez yani imajiner bileşeni yoktur, sadece reel bileşenden oluşmaktadır. Sıfır fazlı nedensel filtre tasarımı imkânsızdır.

5.3.2 Lineer fazlı filtre

Bu tip filtreler birim genlik cevabına ve lineer faz cevabına sahip filtrelerdir.

$$H\left(e^{j\omega}\right) = \sum_{n=0}^{M} h[n]e^{-j\omega n} = h[0] + h[1]e^{-j\omega} + \cdots + h[M]e^{-j\omega M} \qquad (22)$$

Lineer faz transfer fonksiyonuna sahip sistemlerin impuls cevabı simetrik veya anti-simetrik olabilir.

Tablo 7. Dört farlı impuls cevabına sahip lineer faz FIR filtrenin MATLAB'de tasarımı

```
clc
clear all
close all
%% Filtrelerin impuls cevapları
h1=[1 2 3 2 1];
h2=[1 2 3 3 2 1];
h3=[-1 -2 -3 0 3 2 1];
h4=[-1 -2 -3 3 2 1];
b=1;

%% Tüm filtrelerin impuls cevaplarının çizdirilmesi
figure,subplot(221);stem(h1,'black');title('h1');grid;
subplot(222);stem(h2,'b');title('h2');grid;
subplot(223);stem(h3,'r');title('h3');grid;
subplot(224);stem(h4,'m');title('h4');grid;

%% Filtrelerin genlik ve faz cevapları ve kutup-sıfırları
[H1,w]=freqz(h1,1,512);
[H2,w]=freqz(h2,1,512);
[H3,w]=freqz(h3,1,512);
[H4,w]=freqz(h4,1,512);

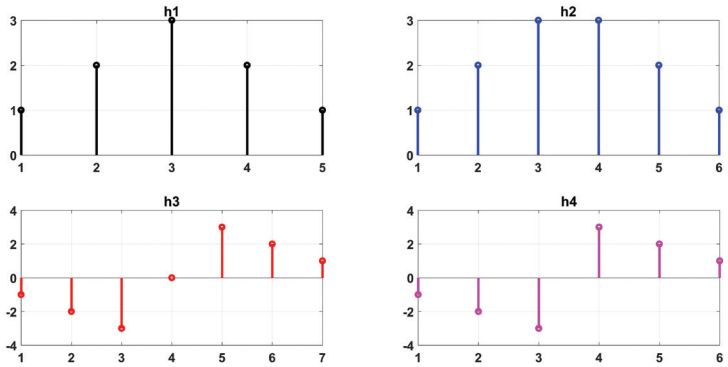
figure,subplot(421);plot(w/pi,abs(H1),'black');ylabel('FIR1');grid;
subplot(422);plot(w/pi,angle(H1),'black');grid;

subplot(423);plot(w/pi,abs(H2),'b');ylabel('FIR2');grid;
subplot(424);plot(w/pi,angle(H2),'b');grid;

subplot(425);plot(w/pi,abs(H3),'r');ylabel('FIR3');grid;
subplot(426);plot(w/pi,angle(H3),'r');grid;

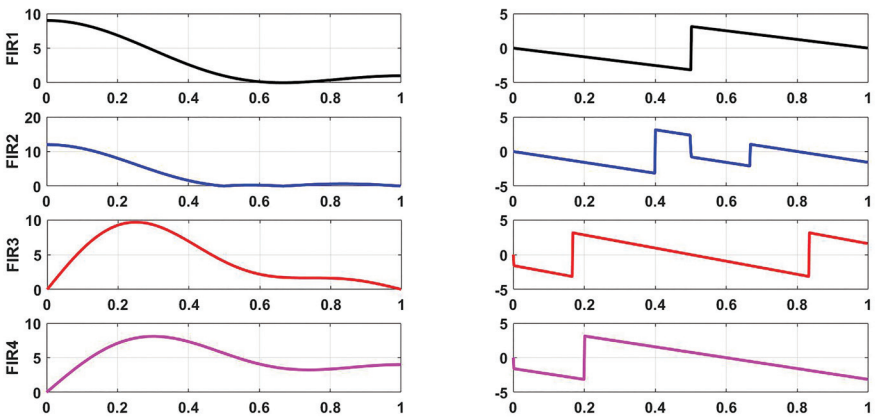
subplot(427);plot(w/pi,abs(H4),'m');ylabel('FIR4');grid;
subplot(428);plot(w/pi,angle(H4),'m');grid;
```

Şekil 23'de impuls cevapları görülen 4 farklı lineer faz FIR filtrenin genlik ve faz cevapları MATLAB "freqz" komutu kullanılarak elde edilmiş ve şekil 24'de gösterilmiştir.



Şekil 23. Tasarlanan lineer faz FIR filtre impuls cevapları.

Dört farklı lineer faz filtre mevcuttur. Bu filtrelerin impuls cevapları Şekil 23'de genlik ve faz cevapları ise Şekil 24'de gösterilmektedir. FIR I yapılı h1 filtresi tek sayıda impuls cevabı uzunluğuna sahiptir ve simetriktir. Her türlü filtrenin tasarımı bu yapı kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. FIR II yapılı h2 filtresi çift sayıda impuls uzunluğuna sahiptir ve simetriktir. Bu yapı ile z=-1 noktasında sıfırlara sahip olmasından dolayı yüksek geçiren filtre tasarımı yapılamamaktadır. FIR III yapılı h3 filtresi tek sayıda impuls uzunluğuna sahiptir ve anti-simetriktir. Bu yapı z=1 ve z=-1 noktalarında sıfırlara sahip olmasından dolayı alçak geçiren, yüksek geçiren ve bant geçiren filtre tasarımı gerçekleştirilememektedir. FIR IV yapılı h4 filtresi çift sayıda impuls uzunluğuna sahiptir ve anti-simetriktir. Bu yapı z=1 noktasında sıfırlara sahip olmasından dolayı alçak geçiren filtre tasarımı gerçekleştirilememektedir.



Şekil 24. Tasarlanan lineer faz FIR filtrelerin genlik ve faz cevapları. Burada birinci sütun genlik cevaplarını ikinci sütün ise faz cevaplarını göstermektedir.

6. Sinyal İşleme Alanında Yapılan Güncel Çalışmalar

6.1 EEG İşaretlerinin Görgül Kip Ayrışımı ve Ortak Bilgi İle Sınıflandırılması, Ahmet MERT, Aydın AKAN

Görgül Kip Ayrışımı (GKA) durağan olmayan sinyallerin analizi için önerilen sinyal uyarlamalı yeni bir yöntemdir. Sinyali kendini oluşturan içsel genlik modüleli (GM) ve frekans modüleli (FM) sıfır ortalamalı öz kip fonksiyonları (ÖKF) şeklinde açarak birden çok bileşen içeren sinyalin gereksinim duyulan bileşenini analiz etme imkânı sağlamaktadır. Bu açıdan, durağan olmayan normal ve epileptik EEG sinyallerinin ÖKF'lere açılması ile özelliklerinin kıyaslanması, kaynağı farklı nörolojik aktivitenin yol açtığı EEG sinyallerinin analizinde önemli başarı sağlayacağı düşüncesiyle; bu çalışmada normal ve epileptik EEG sinyalleri için ayırt edici özellik GKA ve ortak bilgi yöntemleri kullanılarak önerilmektedir.

$$x(n) = \sum_{i=1}^{N} \varphi_i(n) + r(n) \tag{23}$$

Burada, N elde edilen ÖKF sayısını ÖKF'lerine açılan sinyali ise atık sinyali göstermektedir. Bu çalışmada, ÖKF'ler ile sinyal arasındaki bilgi incelenecek ve sinyalin özellikleri irdelenecektir.

Ortak bilgi (OB), rastgele değişkenlerin olasılıksal bağımlılık için kuramsal bilgi ölçümünde kullanılmaktadır. OB, rastgele değişken, Y 'nin rastgele değişken X içindeki gerçekleşme oranını belirtmektedir. Bu çalışmada, elektroansefalogram (EEG) kayıtlarının analizi için görgül kip ayrışımı (GKA) ve ortak bilginin (OB) kullanıldığı metot önerilmiştir. Tek kanal normal ve epileptik EEG kayıtlarını içeren iki veri seti üzerine yapılan çalışmalarda normal ve epileptik kayıtlardan seçilen herhangi bir epok örnekleri OB hesabı için referans olarak kullanılmıştır. Referans sinyal ile EEG kayıtları için açılan öz kip fonksiyonlarının (ÖKF) arasında OB başarılı sonuç vermemiştir. ÖKF'lerin özilinti fonksiyonları (OKF) bulunarak dağılımın durağan olmama özelliği daha yüksek olan epileptik sinyal açısından daha belirgin olması sağlanmıştır. Böylece elde edilen OB değerleri epileptik ve normal EEG için ayırt edici özellik göstermiştir.

6.2 Epileptik EEG Verilerinin Grup Görgül Kip Ayrışımı (GGKA) Kullanılarak Sınıflandırılması, Özlem Karabiber Cura, Aydın Akan

Bu çalışmada, Grup Görgül Kip Ayrışımı (GGKA) yöntemi ve çeşitli sınıflandırıcılar kullanılarak Epileptik EEG sinyallerinde atak öncesi ve atak anı verilerinin birbirinden ayrılması amaçlanmıştır. Görgül Kip Ayrışımı (GKA) yönteminde sinyaller kendini oluşturan sıfır ortalamalı Öz Kip Fonksiyonlarına (ÖKF) ayrıştırılmaktadır. Ancak bu yöntemde elde edilen ÖKF'ler incelendiğinde;

- Birbirine benzer genlikteki salınımların farklı kiplerde gerçekleştiği ya da
- Aynı kipte farklı genliklerde salınımların olduğu gözlenmiştir.

Bu problemin üstesinden gelebilmek için Gurup Görgül Kip Ayrışımı (GGKA) yöntemi geliştirilmiştir. Bu gürültünün istatistiksel özellikleri nedeniyle sinyalin sürekliliği farklı frekans bölgelerinde elde edilmekte böylece kip karışımı problemi azaltılmış olmaktadır. Çalışmada öncelikle atak öncesi ve sonrası EEG verileri her bir kanal için ayrı ayrı GGKA yöntemi kullanılarak öz kip fonksiyonlarına ayrıştırılmış ve sinyali en iyi temsil eden öz kip fonksiyonu belirlenmeye çalışılmıştır. Her bir EEG verisi için elde edilen ÖKF'lerin enerji izgeleri hesaplanarak ÖKF'ler frekans bölgesinde incelenmiş ve 1.ÖKF'nin nöbet öncesi ve nöbet esnası veri grupları arasında farklılık gösterdiği tespit edilerek bu ÖKF'nin kullanılmasına karar verilmiştir. Her bir veri grubu için 1. ÖKF'lerin toplam gücü ve yüksek dereceli frekans momentleri $< \omega_k^i >, \quad i = 1,2,3$ Periyodogram yöntemi ile hesaplanarak öznitelik veri seti oluşturulmuştur. Naive Bayes Sınıflandırma Yöntemi, Doğrusal Diskriminant Analiz (LDA) Yöntemi, K-en yakın komşu algoritması (K-NN) kullanılarak elde edilen öznitelikler sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Elde edilen sınıflandırma sonuçları incelendiğinde, maksimum %100, minimum %77 doğruluk başarısı ile Naive Bayes sınıflandırıcının atak öncesi ve atak anı verileri ayırmada K-en yakın komşu ve Doğrusal Diskriminant Analiz sınıflandırma yöntemlerinden daha yüksek başarıya sahip olduğu görülmüştür (Karabiber Cura vd., 2018).

6.3 Obsesif Kompulsif Bozukluklarda EEG Senkronizasyon Değerlerinin Hesaplanması ve Destek Vektör Makinaları Yöntemi ile Sınıflandırılması, Mehmet Akif ÖZÇOBAN

Çalışmanın amacı Nöropsikiyatrik hastalıkların EEG senkronizasyonuna etkisinin hem Global Alan Senkronizasyonu (GAS) hem de Bölütler arası Faz Senkronizasyonu Yöntemi ile araştırılması ve bulunan sonuçlara göre yöntemler arasında kıyasta bulunulabilmesidir. GAS yönteminde öncelikle zaman düzlemindeki EEG datalarının, frekans bileşenleri elde edilir. Elde edilen çıktılarının reel ve imajiner kısımlarının katsayıları 2 boyutlu kartezyen sisteme yerleştirilmektedir. Bu sisteme sinüs-kosinüs diyagramı denilmektedir. Ardından temel bilgi analizi yöntemi ile iki özdeğer hesaplanmaktadır. Son olarak özdeğerler kullanılarak GAS değerleri hesaplanmaktadır. BAFK yönteminde öncelikle zaman düzlemindeki EEG dataları zamansal olarak daha kısa bölütlere parçalanmaktadır. Morlet Wavelet yöntemi ile zamansal bölütlerin frekans bileşenleri elde edilmektedir. Ardından her bir frekans noktası için bölütlerin faz açısal değerleri elde edilmektedir. Son olarak BAFK metodu ile formülize edilen denklem yardımıyla ortak fazlılık gücünün elde edilmektedir.

GAS ve BAFK (Bölütler arası Faz Senkronizasyonu) yöntemi ile Gerçekleştirilen analizler sonucunda, OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluklarda) hastalığının nöral senkronizasyonu bozucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmaları doğrular niteliktedir. EEG kaynak belirleme çalışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde, çalışmada elde edilen

sonuçlar, OKB'nin dikkat ve hafıza gibi birçok bilişsel fonksiyonda bozulmalara neden olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir (Özçoban vd., 2018).

6.4 Gürültü Destekli Çok Değişkenli Görgül Kip Ayrışımı (GD-ÇDGKA) Yöntemi Kullanarak EEG Sinyallerinden Duygu Durum Analizi, Pınar Özel, Aydın Akan

Çalışmada Çok Değişkenli Görgül Kip Ayrışımı (ÇDGKA) ve Gürültü Destekli Çok Değişkenli Görgül Kip Ayrışımı (GD-ÇDGKA) yöntemleri kullanılarak EEG sinyallerinden duygu durum analizi gerçekleştirilmiş ve başarımları karşılaştırılmıştır. Birden fazla kanaldan kaydedilmiş sinyaller için her bir kanalın ayrı ayrı Öz Kip Fonksiyonlarını bulmak yerine ÇDGKA yöntemi kullanılarak birden fazla kanal için ortak Öz Kip Fonksiyonları elde edilmektedir. GD-ÇDGKA yönteminde ise birbiriyle ilintisiz Gauss Beyaz gürültüler giriş sinyalinin her bir kanalına eklenmekte ve yine ÇDGKA yöntemi ile ÖKF'ler elde edilmektedir. Her iki yöntemle elde edilen öznitelikler Destek Vektör Makinaları yöntemi kullanılarak sınıflandırılmış ve GD-ÇDGKA yönteminin ÇDGKA yönteminden daha başarılı sonuçlar vermiş olduğu gözlenmiştir.

7. Kaynaklar

Asyalı, M-H. ; Kara, S. & Yılmaz, B. (2014). Biyomedikal mühendisliğinin temelleri.

Chaparro, L. F. (2015). Signals and Systems Using MATLAB, 2nd Ed., Academic Press.

Cohen, A-B.; Klang, E.; Kerpel, A.; Konen, E.; Amitai, M-M. & Greenspan, H. (2018). Fully convolutional network and sparsity-based dictionary learning for liver lesion detection in CT examinations, Neurocomputing 275 (2018) 1585–1594

Haralick, R-M. ; Shapiro, L-G. (1993). Computer and Robot vision, First edition.

Hsu, H. (1995). Schaum's Outline of Signals and Systems, Second Edition, McGraw-Hill.

Ifeachor, E-C. ; Jervis, B-W. (2002). Digital Signal Processing, 2nd Edition, Prentice Hall.

Kamen, E. ; Heck, B. (2006). Fundamentals of Signals and Systems Using the Web and MATLAB® 3rd Edition. Pearson Ed. ISBN : 0131687379.

Karabiber Cura, O.; Kocaaslan Atli, S.; Sadighzadeh, R.; Akan, A. (2018). Epileptik EEG Verilerinin Grup Görgül Kip Ayrışımı Kullanılarak Sınıflandırılması, SIU 2018.

Karagöz, İ. ; Eroğul, O. (1988). "Tıbbi Görüntüleme Sistemleri", Haberal Eğitim Vakfı, Ankara.

Keriakos, N-N.; Tadros, M-Y. (2017). DWIBS: Can it replace DCE-MRI in detection and characterization of suspicious breast lesions? The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.

McClellan, J-H. ; Shafer, R-W. & Yoder, M-A. (1998). DSP First. A Multimedia Approach. Prentice Hall, ISBN 0-13-794363-6.

McClellan, J-H. vd.. (1998). Computer-based exercises for signal processing using MATLAB 5, Prentice-Hall, ISBN 0-13-789009-5.

McClellan, J.; Schafer, R. ; & Yoder, M. (2003). Signal Processing First Pearson Ed., ISBN 0131202650.

Mert, A.; Akan, A. (2017). EEG İşaretlerinin Görgül Kip Ayrışımı ve Ortak Bilgi İle Analizi.

Mitra, S-K. (2001). Digital Signal Processing, 2nd Edition, Mc Graw Hill.

Oppenheim, A-V. ; Willsky, A-S. ; & Nawab H-S. (1997). Signals and Systems, 2nd Edition. Prentice Hall, ISBN 0-13- 814757-4.

Oppenheim, A-V. ; Schafer, R. (2010). Discrete Time Signal Processing, 3rd Edition by Prentice Hall.

Özçoban, M-A.; Tan, O.; Aydin, S.; Aydin Akan, A. (2018). Decreased global field synchronization of multichannel frontal EEG measurements in obsessive-compulsiv disorders, Med Biol Eng Comput (2018) 56:331–338, DOI 10.1007/s11517-017-1689-8.

Phillips, C. ; Parr, J. ; & Riskin, E. (2008). Signals, Systems, and Transforms 4th Edition. Pearson Ed. ISBN: 0132067420.

Proakis, J.; Manolakis, D. (2009). Digital Signal Processing, 4th Edition Pearson Ed, ISBN 0132287315.

Radwan, M-M.; Moghazi, K-M.; ElDeeb, N-M.; Ibrahim, M-E.; Sharaan, M-A.; Emara, D-M. (2017). MRI in cystic pancreatic lesions, is it of value? The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.

Soliman, S-S. ; Srinath, M-D. (1998). Continuous and Discrete Signals and Systems. Prentice Hall, ISBN 0-13-518473-8.

Sprawls, P. Physical Principles of Medical Imaging Online, http://www.sprawls.org/resources

Sprawls, P. The web-based edition of The Physical Principles of Medical Imaging, 2nd Ed, http://www.sprawls.org/ppmi2/

Thompson, J-D.; Wareing, A.; Szczepura, K-R.; Vinjamuri, S. & Hogg, P. (2017). A JAFROC study of nodule detection performance in CT images of a thorax acquired during PET/CT, Radiography 23 (2017) 191e196.

Yan, L.; He, G.; Zhou, X.; Zheng, Y.; Zhu, Y.; Yang, J.; Zhang, M. & Zhou, Y.(2017). Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of orbital space-occupying lesions, Clinical Radiology 72 (2017) 798.e1e798.e6

Young, C-J.; Zahid, A.; Choy, I.; Thompson, J-F. & Saw, R-P. (2017). Incidental detection of colorectal lesions by FDG PET/CT scans in melanoma patients, EJSO 43 (2017) 2163e2169.

Ziemer, R-E., Tranter, W-H. & Fannin, D-R. (2009). Signals and Systems : Continuous and Discrete 4th Edition. Pearson Ed, 2009, ISBN 013095408X.



UYKU ANALİZİ VE UYKU SİNYALLERİNİN İŞLENMESİ

Şule Berna AYAN, Hüseyin NASIFOĞLU, Galip ÖZDEMİR, Osman EROĞUL

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi,
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Ankara

1. Giriş

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Uyku bilimi, beyin aktivitesinin ortaya çıkarılması, aktiviteye bağlı işaretlerin tespiti ve kaydedilmesi ile bir disiplin haline gelmiştir. Normal uyku esnasında, beyin ve vücuttaki tüm fizyolojik sistemlerin, kafa, yüz ve tüm vücut bölgelerine konulan sensörler yardımıyla gece boyu izlenmesi ve kaydedilmesi polisomnografi (PSG) cihazı ile sağlanmaktadır. PSG ile fizyolojik sinyallerin toplanması, uyku bozukluklarının incelenmesi ve tanı konulması, uyku evrelerinin izlenmesi, uyku kalitesinin ölçülmesi, uyku sırasında oluşacak klinik durumların araştırılması, uyku ve uyanıklık arasındaki etkileşim gibi konularda çalışmalar yapılabilmektedir. PSG cihazı ile beynin elektriksel aktivitesinin incelenmesinde kullanılan elektroensefalografi (EEG) sinyalleri, vücudun farklı bölgelerinden kasların elektriksel aktivitesinin izlenebildiği elektromiyografi (EMG) sinyalleri, kalbin elektriksel aktivitesinin incelenmesine imkan tanıyan elektrokardiyografi (EKG) sinyalleri, gözün kasılması ve hareketlerini algılayabilmek için elektrookülogram (EOG) sinyalleri kaydedilmektedir. EOG sinyalleri hastanın REM (Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movements-REM)) safhasında olup olmadığını algılayabilmek amacıyla kaydedilmektedir. Bu sinyallerin yanında nabız (pulse) oksimetre ile kandaki oksijen doyum miktarı (SpO_2) kaydedilmekte ve kalp atım hızı tespiti yapılabilmektedir. Solunum sinyalleri uyku sırasında kaydedilen diğer bir parametredir. Uyku esnasında gırtlağa yerleştirilen dönüştürücüler yardımıyla da horlama sesleri kaydedilebilmektedir. Hastanın yataktaki yatış pozisyonunun izlenmesi için pozisyon

bilgisi de kaydedilebilmektedir. Ayrıca uyku süresince ses ve görüntü kaydı da yapılabilmektedir. Elde edilen bu sinyallerin analiz edilmesiyle kişinin uyku kalitesi ve varsa uyku bozuklukları hakkında fikir sahibi olmak mümkündür. Günümüzde, kişilerin yaşam kalitesinin azalmasına ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olan birçok uyku hastalığı olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar, solunum bozukluğu, sirkadyen ritim bozukluğu, fiziksel veya mental rahatsızlıklar, yaşam tarzı ve çevresel faktörler olmak üzere pek çok etkene bağlı olarak alt kategorilere ayrılabilmektedir. İleri sinyal işleme teknikleri, ölçme ve algılama sistemlerinde meydana gelen gelişmeler, uyku araştırmalarının gelişimini büyük ölçüde etkilemiştir. Mühendislik yaklaşımları sayesinde, günümüzde nicel gözlemlerle uyku bozukluklarının tespit edilmesi, sınıflandırılması ve tedavisindeki başarımının ölçülmesi sağlanabilmektedir. Bu bölümde, uykunun evreleri, kişilerde uyku kalitesi, uyku hastalıkları ve uyku esnasında kaydedilen işaretlerin işlenmesi esnasında kullanılan başlıca yöntemler hakkında bilgi verilmektedir.

2. Uyku

Uyku, organizmaların dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali ve tüm vücudu yaşama hazırlayan bir yenilenme dönemidir (Çavuşoğlu vd., 2007). Nörofizyolojik açıdan ise uyku, sinir sisteminin sirkadiyen ritimlere entegre olmuş aktif bir süreci olarak tanımlanabilmektedir. Kişilerin uyandıklarında kendilerini güne zihinsel ve bedensel açıdan hazır, zinde ve dinlenmiş hissetmesi "normal uyku" olarak değerlendirilmektedir. Kişilerin uyku süresi ve uyku kalitesini belirlemek amacıyla çeşitli analiz teknikleri ve mühendislik yaklaşımları gerekmektedir. Bu amaçla kaynaklarda uyku alanında birçok çalışmaya rastlamak mümkündür.

2.1 Uyku Çalışmaları Tarihçesi

Uyku biliminin bir disiplin olarak belirlenmesi, cihazların gelişimi ve beyin aktivitesinin ortaya çıkarılması ve kaydedilmesi ile olmuştur (Iber vd., 2007). İlk bilimsel yayın Robert MacNish tarafından "The Philosophy of Sleep" adıyla 1834'te yayınlanmıştır (Karadağ, 2008). Beynin elektriksel aktivitesinin kaydı ilk kez 1875'te Richard Caton tarafından hayvanlar üzerinde yapılmıştır (Iber vd., 2007). Hans Berger, 1930'larda uyku sırasında ilk elektroensefalografi (EEG) çalışmalarını gerçekleştirmiştir (Iber vd., 2007). Daha sonra uykuda EEG aktivitesi ile ilgili ilk tanımlamalar 1937 yılında Loomis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. İlerleyen yıllarda Kleitman ve Aserinsky 1953'te uykuda hızlı göz hareketlerinin (Rapid Eye Movements, REM) tespit edildiği uyku safhasını göstermişlerdir (Iber vd., 2007). 1957 yılında ise Dement ve Kleitman tarafından, uykudaki periyodik dönemler tanımlanmıştır (Karadağ, 2008). 1968'de Rechtschaffen ve Kales, uyku kayıtlarını skorlama sistemi geliştirmiştir (Karadağ, 2008). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) 2007 yılında uyku ve ilişkili olayların skorlanmasına dair yeni kurallar içeren bir kılavuz yayınlamıştır (Iber vd., 2007). AASM ilerleyen yıllarda dönemlik güncellemeler yapmış ve 2017 yılının Nisan ayında kılavuzun 2.4.0 numaralı son sürümünü yayınlamıştır (AASM, 2017). Günümüzde uyku laboratuvarlarında alınan gece kayıtları sayesinde kişinin uyku esnasında değişen fizyolojik sinyalleri takip

edilebilmekte ve uyku probleminin tanısına yönelik bilgilere ulaşılmaktadır.

2.2 Polisomnografi

İlk kez 1960'larda başlanan uyku kayıtlarına, solunum kayıtlarının da eklenmesiyle polisomnografiye (PSG) son şekli verilmiştir. 1974 yılında Jerome Holland; gece boyunca uykuda birçok fizyolojik sinyalin eş zamanlı kaydını ve analizini belirtmek amacıyla polisomnografi terimini kullanmıştır (Karadağ, 2008). PSG ile uyku esnasında kişiye ait birçok fizyolojik sinyal eş zamanlı olarak kaydedilebilmektedir (Şekil 1). Bunun yanında beden pozisyon bilgisi de uyku esnasında kaydedilebilmektedir. Bu sayede uyku sırasında dilin solunum yolunu kapatıp horlamaya neden olup olmadığı kontrol edilebilmekte; horlama var ise bunun seviyesi kişinin pozisyon bilgisi ile ilişkilendirilerek izlenebilmektedir.



Şekil 1. Örnek bir PSG ünitesi (Medical Expo, 2017)

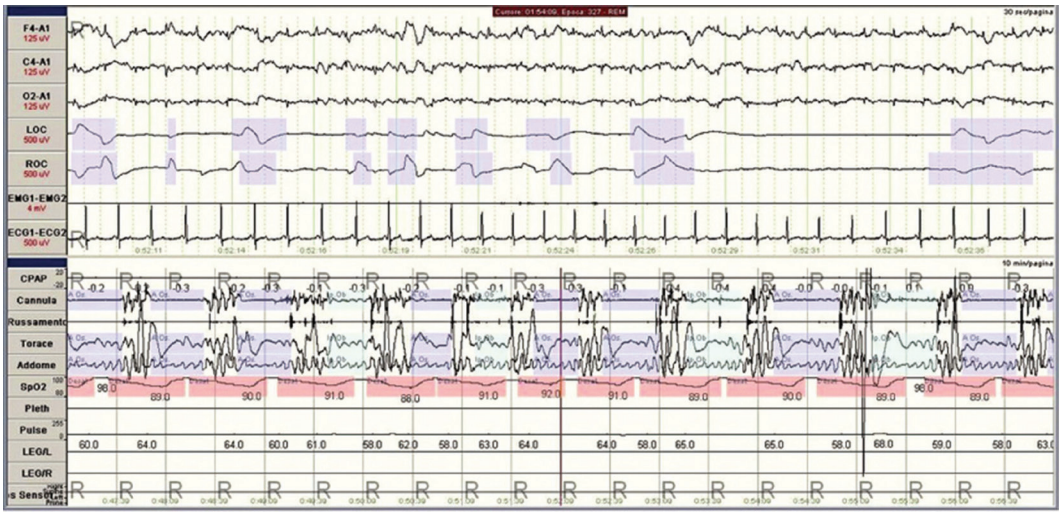
PSG cihazı ile;

- Fizyolojik sinyallerin toplanması,
- Uyku bozukluklarının incelenmesi ve tanı konulması,
- Uyku evrelerinin izlenmesi (Non-REM ve REM uykusu ayrımı),
- Uyku kalitesinin ölçülmesi,
- Uyku sırasında oluşacak klinik durumların araştırılması,
- Apne-Hipopne İndeksi (Apnea-Hipoapnea Index, AHI)
- Uyku ve uyanıklık arasındaki etkileşim gibi konularda bilgi sağlanmaktadır.

Ayrıca PSG cihazı ile aşağıdaki sinyaller de ölçülebilmektedir:

- EKG, EEG, EMG, EOG işaretleri
- Solunum sırasında hava akımı izleme
- Oksijen doyum oranı (satürasyonu)
- Beden pozisyonu izleme
- Ses ve görüntü kaydı
- Vücut sıcaklığı takibi

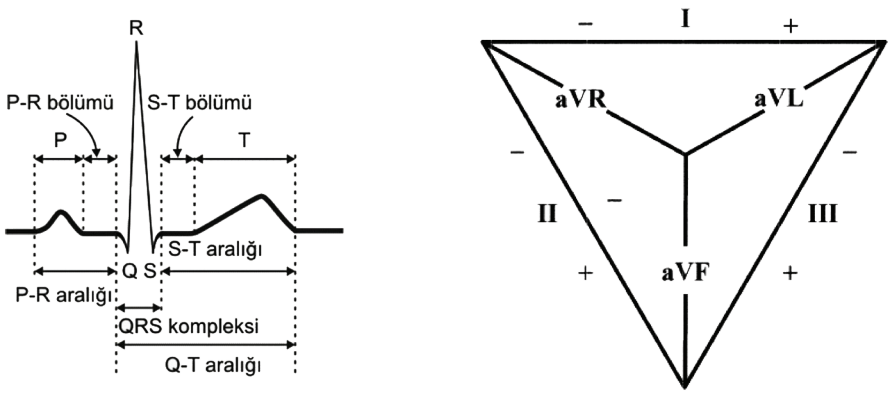
Eş zamanlı olarak farklı kanallara kaydedilen fizyolojik veriler için örnek bir polisomnografi kaydı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Örnek bir PSG kaydı (Falcone vd., 2013)

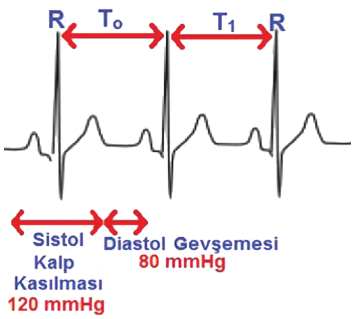
2.2.1 EKG ile kalbin elektriksel aktivitesinin çizdirilmesi

Kalbin elektriksel aktivitesini izleyebilmek için vücut yüzeyinden yapılan ölçümlere elektrokardiyografi denir. Kalp ile ilgili problemlerin ve kardiyovasküler rahatsızlıkların tespitinde sıkça kullanılan EKG, ucuz ve kullanımı kolay bir sistemdir. Kalp kasılması sonucunda üretilen biyopotansiyeller tarafından meydana getirilen dalga şekilleri ise elektrokardiyogram olarak adlandırılmaktadır. EKG problarının vücut yüzeyine bağlantısı (derivasyon) farklı şekillerde yapılabilmekte ve farklı dalga şekilleri elde edilebilmektedir. Her bir bağlantı bir diğerinde bulunmayan kendine özgü farklı bilgiler içermektedir. EKG cihazı, tüm derivasyonlar için hastanın sağ bacağını referans elektrot olarak alır. Çift kutuplu (Bipolar) bağlantılar I, II, III şeklinde adlandırılmakta ve bu bağlantı tipleri için problar Einthoven üçgeni adı verilen şekli oluşturacak şekilde vücut yüzeyine yerleştirilmektedir. Bu sayede, oluşan kardiyak vektörün konumuna bağlı olarak EKG dalga şeklinin karakteristiği belirlenmektedir. EKG dalga şekli üzerinde kalp ventriküllerinin kasılmasıyla oluşan QRS kompleksi ve Einthoven üçgeni Şekil 3'te gösterilmiştir. Şekil 3(b)'de gösterilen aVR sağ kol, aVL sol kol, aVF ise bacak potansiyellerini ifade etmektedir.



Şekil 3. (a) EKG sinyali, (b) Einthoven üçgeni (Sgarbossa vd., 2004)

EKG ölçümü için toplam 10 adet elektrot sağ kol, sol kol, sağ bacak, sol bacak ve göğse 6 adet olacak şekilde takılır. Şekil 4'te görüldüğü gibi EKG sinyalinin iki R tepe arası T0, T1 periyotları olarak adlandırılmaktadır. QRS kompleksinin olduğu nokta sistolik basıncı, T dalgasından bir sonraki P dalgasının başlangıcına kadar olan bölge ise diastol gevşemesi olarak adlandırılmaktadır. Sistolik basınç büyük tansiyonu (120 mmHg), diastolik basınç ise küçük tansiyonu (80mmHg) göstermektedir (Şekil 4). Uyku sinyallerinin analizi için sıkça tercih edilen EKG sinyalleri uykuya bağlı birçok hastalığın tespitinde analiz edilen sinyallerden biri olmakla birlikte, R-R dalgaları arası geçen sürenin tespit edilmesi ve kalp atım hızı değişkenliğinin (KAHD) belirlenmesi ile uyku sırasında oluşabilecek solunum rahatsızlıklarının tespitine yönelik birçok bilgiye ulaşılabilmektedir.

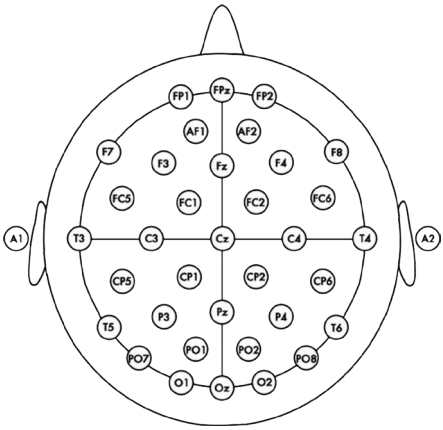


Şekil 4. Sistol-Diastol evreleri

2.2.2 EEG ile beynin elektriksel aktivitesinin çizdirilmesi

EEG sinyalleri, kafa üzerinde 1-100 µV (tepeden tepeye) arasında ve 0.5-100 Hz frekans bandına sahip beynin elektriksel aktivitesi hakkında bilgi veren sinyallerdir. 10-20 elektrot yerleşim sisteminin kullanıldığı bağlantı yönteminde kafa üzerine farklı konumlara yerleştirilen elektrotlar ile elektriksel aktivite kaydedilebilmektedir (Şekil 5). EKG sinyallerine kıyasla çok düşük genlikli sinyaller olduğundan EEG'de

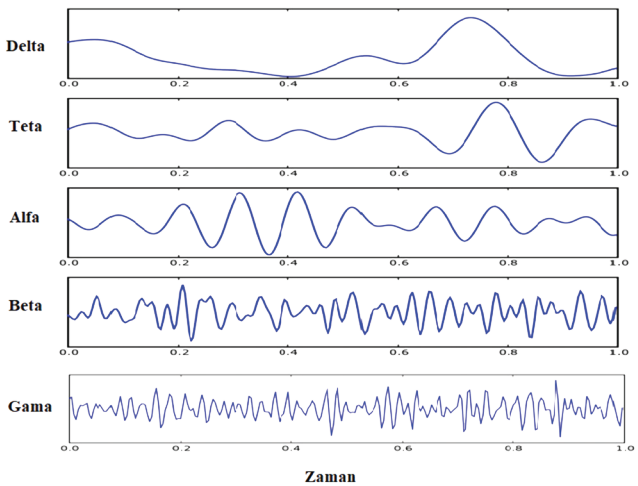
kullanılacak yükselteçler büyük önem kazanmaktadır. Ayrıca ölçüm yapılan odanın çok iyi bir Faraday kafesi ile elektromanyetik yalıtımının yapılmış olması gerekmektedir.



Şekil 5: 10-20 Elektrot sistemi (Cook vd., 2011)

EEG frekans bandı 5 kategoride incelenebilir (Şekil 6):

- 0.5-4 Hz arasında ve 100 µV'dan küçük genlikte "Delta dalgası" gözler kapalı durumda görülmektedir.
- 4-8 Hz arasında ve 100 µV'dan küçük "Teta dalgası" kişi uyku halindeyken görülmektedir.
- 8-13 Hz arasında ve 10 µV'dan küçük "Alfa dalgası" kişi uyanıklık halindedir, ancak gözler kapalı olduğu anlarda gözlenmektedir.
- 13-22 Hz arasında ve 20 µV'dan küçük "Beta dalgası" kişi uyanıklık halinde ve gözleri açıkken görülmektedir.
- 23-30 Hz arasında ve 2 µV'dan küçük "Gama dalgası" kişi dikkat veya uyarılma halindeyken gözlenmektedir.



Şekil 6: EEG dalgaları

Uyarılmış potansiyeller, EEG işaretlerinin incelenmesinde sıkça kullanılan yöntemlerdendir. Ölçülmek istenen olguya bağlı olarak farklı ölçümler yapılabilmektedir:

- Somatik Uyarılmış Potansiyeller (Somatosensory Evoked Potential, SEP): Kişiye farklı bölgelerden uygulanan sinirsel uyarımlardan elde edilen uyarılmış potansiyeller.
- Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (Brainstem Audio Evoked Potential, BAEP): Kişiye ses sinyalleri ile uygulanan uyarımlardan elde edilen uyarılmış potansiyeller.
- Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Visual Evoked Potential, VEP): Kişiye karanlık bir odada belirli aralıklarla gönderilen ışık uyarımlarıyla elde edilen uyarılmış potansiyeller.

2.2.3 EMG ile kasların elektriksel aktivitesinin çizdirilmesi

Kas sinir sisteminde gerçekleşen uyarım ve kasılmalara bağlı elektriksel aktiviteyi incelemek için kullanılan EMG, uyku işaretlerinin analizinde kullanılan sinyallerden biridir. Uyku esnasındaki kasılmalara bağlı olarak çeşitli hastalıkların tanısında kullanılan bu sinyaller vücuda bağlanan iğne veya yüzey tipi elektrotlar ile kaydedilebilmektedir. Motor ünite, isteğe bağlı olarak hareket ettirilebilen en küçük kas fiberleri ve sinir yapılarıdır. Bu bağlamda, iskelet kasları motor üniteler biçiminde yapılanmıştır. Tek motor ünite, diğer aktif veya aktif olmayan motor üniteler arasında bir birim biyoelektrik kaynaktır. Bir tek motor ünitenin aktif fiberlerinden kaynaklanan uyarılmış hücre dışı alan potansiyelinin süresi 3-15 ms, genliği 20-200 µV civarındadır. Deşarj frekansı ortalama olarak 6-30 boşalma/s'dir. Klasik yüzey elektrotları ile algılanan EMG sinyalleri yalnızca yüzey kaslarına ait bilgi vermektedir. Bu nedenle daha derindeki kas yapılarının aktivitesini incelemek için iğne tipi elektrotlar kullanılmaktadır. Farklı tipteki elektrotlar, derindeki kasların ve tek motor ünitelerinin (SMU) veya küçük bir bölgenin isteğe bağlı olarak kasılmasından kaynaklanan alan potansiyelinin kaydedilmesinde tercih edilmektedir.

2.2.4 EOG ile göz aktivitesinin incelenmesi

Elektrookulografi (EOG) fotoreseptörlerin dış kısımlarından kaynaklanan dinlenim potansiyellerini gözlemlemek için kullanılan bir sistemdir. İnsan gözünün ön ve arka kısmı arasında oluşan korneo-retinal dinlenme potansiyelinin ölçüldüğü EOG sinyalleri ile kişinin göz hareketleri gözlemlenebilmektedir. Özellikle uyku çalışmalarında kişinin göz aktivite sıklığını tespit etmek için kullanılan EOG verisi ile göz aktivitesine bağlı olarak kişinin içinde bulunduğu uyku evresi ve uyku sırasında yaşadığı rahatsızlığın nedenlerine ulaşmak mümkündür. Ölçüm, elektrot çiftinin gözün alt-üst veya sağ-sol kısımlarına yerleştirilmesiyle yapılmaktadır. Ölçüm esnasında göz eğer elektrotlardan birine yakınlaşmışsa o elektrot retinanın pozitif tarafını algılamakta ve diğer elektrot ise negatif tarafını algılamaktadır. İki kısım arasındaki potansiyel fark EOG sinyalini oluşturmaktadır. Gözün yer değişimi ile doğru orantılı olan EOG sinyallerinin genlikleri genellikle 0.05 mV ile 3.5 mV arasındadır.

2.2.5 Oksijen doyum oranı (SpO_2) ölçümü

Periferik kılcal damarlardaki oksijen doyum oranını ifade eden SpO_2, kandaki oksijen miktarını tahmin etmek için yapılan bir ölçümdür. Kandaki oksihemoglobin miktarının toplam hemoglobin miktarına oranı ile elde edilen oksijen yüzdesi, kişinin SpO_2 değerini vermektedir. Sağlıklı bireylerde bu yüzde genellikle %94-%100 arasında değişmektedir. Nabız oksimetre cihazı ile kolayca ölçülebilen doyum oranı miktarı için prob içerisinde çoğunlukla iki farklı ışık kaynağı kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi kırmızı (~650 nm dalgaboyu) ışık kaynağı, diğeri ise kızılötesi (~950 nm dalgaboyu) ışık kaynağıdır. Işık dedektörüne ulaşan farklı dalga boylarındaki ışık miktarı ile ne kadar ışının damar tarafından absorbe edildiği bilgisine ulaşılabilmekte ve bu sayede kandaki oksihemoglobin ile hemoglobin (oksihemoglobin ve deoksihemoglobin) miktarı birbirinden ayırt edilebilmektedir. Bu değerlerin birbirine oranı ile tespit edilen SpO_2 değeri, uyku hastalıklarının teşhisinde takip edilen kritik verilerden biri olmaktadır.

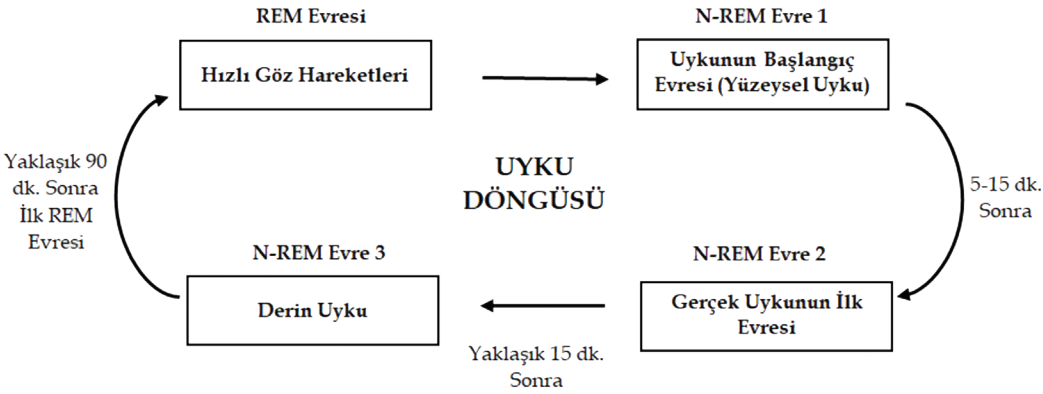
2.3 Uyku Evreleri

Uyku dönemi sınıflandırması, çeşitli uyku laboratuvarlarında PSG sinyallerinden elde edilen EOG ve EEG sinyali ile yapılmaktadır. Bu sinyaller genellikle hastanelerin göğüs hastalıkları, kulak-burun-boğaz veya psikiyatri kliniklerinde bulunan uyku laboratuvarlarında kaydedilmektedir.

Evreleme ve skorlama işlemleri için uykular, "epok" olarak adlandırılan 30 saniyelik bölümler (zaman pencereleri) halinde incelenmektedir. Her epok bir uyku evresi ile isimlendirilmektedir. İki evre aynı epokta yer alıyorsa, epoğun yarısından fazlası hangi evrede ise o evreye dahil edilmektedir.

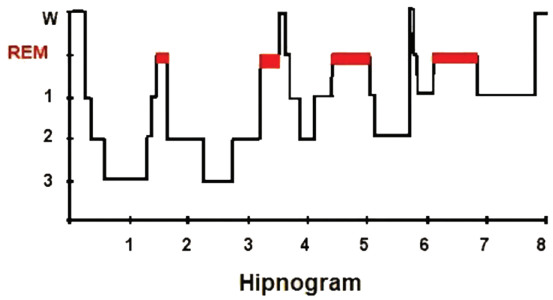
Uyku evreleme, uyku rahatsızlıklarının belirlenmesinde önemlidir. Bu dönemlerin sınırları, uyku çalışmalarıyla çizilebilmektedir. Bir uyku döngüsü hızlı göz hareketleri (Non-Rapid Eye Movements) görülmeyen "N-REM" ve arkasından gelen hızlı göz hareketleri (Rapid Eye Movements) içeren "REM"in oluşturduğu uyku dönemidir. Uyku düzeni denilen olay, REM dönemi ve N-REM döneminin belirli sürelerle birbirlerini takip etmesidir. EEG bulgularına göre uykunun N-REM dönemi kendi içinde 3 safhadan oluşmaktadır. Her safha kendine özgü bir yapılanma sergilemektedir.

Uyku hali başladığında N-REM uykusunun evrelerinden hızla geçilir ve uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra da ilk REM dönemi ortaya çıkmaktadır. Bu kalıp kendisini, her bir döngüdeki REM uykusunda daha fazla zaman harcanacak şekilde, gece boyunca 4 ya da 5 kez tekrar etmektedir. Şekil 7'de tam bir uyku döngüsü (siklusu) görülmektedir. Bir uyku döngüsü yaklaşık 2 saat sürmektedir.



Şekil 7: Tam bir uyku döngüsü

Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi, uyku yapısı olarak isimlendirilmektedir. Bu da uyku histogramı veya "hipnogram" olarak gösterilmektedir. Şekil 8 hipnogramı temsil etmektedir. Bu grafikte yatay eksen 30 saniyelik epokları, dikey eksen ise uyku evrelerini göstermektedir.



Şekil 8: Hipnogram grafiği

2.3.1 Uyanıklık evresi

Uyku merkezleri aktive olmadıklarında, mezansefalik ve üst pontil retiküler çekirdeklerin inhibisyondan kurtulması bu bölgenin anlık olarak aktif duruma geçmesine olanak sağlamaktadır. Bu durum hem serebral korteksin hem periferik sinir sisteminin uyarılmasına yol açar. Daha sonra bu iki sistem de retiküler çekirdekleri daha da aktifleştiren pozitif geribildirim sinyalleri gönderirler. Tüm bunların etkisiyle, uyanıklık bir kez oluştuğunda devam etme şeklinde doğal bir eğilim göstermektedir (Engin & Çalapoğlu, 2009).

Beyin saatler boyunca aktif durumda kaldığında, tahminen aktive edici sistem içindeki nöronlar da yorulmaktadır. Bunun sonucunda, mezensefalik retiküler çekirdeklerle korteks arasındaki pozitif geribildirim döngüsü zayıflayacak ve uyku merkezlerinin inhibitör etkileri baskın hale gelerek uyanıklık durumundan uyku durumuna hızlı bir geçişe yol açacaktır (Engin & Çalapoğlu, 2009).

2.3.2 N-REM evre 1

N-REM 1. Evre uykunun başlangıç evresidir. Yaklaşık 1-15 dakika sürmektedir. Toplam uykunun %4-5'ini oluşturmaktadır. Bu evrede Alfa dalgaları zayıflarken, daha düşük frekanslı Teta dalgaları baskın hale gelmektedir.

2.3.3 N-REM evre 2

Bu evre gerçek uykunun ilk evresini temsil eder ve uykunun yaklaşık %50'lik bölümünü kapsamaktadır. Bu evrede yavaş dalga aktivitesi hakimdir. Yüksek frekanslı kısa süreli "uyku iğcikleri" ve 0.5 sn süreli temel aktiviteden daha yüksek genliğe sahip yavaş dalga formları olan "K kompleksleri" gözlenmektedir.

Yapılan çalışmalar uyku iğciklerinin (sleep spindles) oluşumunu açıklayan iki varsayım üzerinde durmaktadır: Birinci varsayıma göre uyku iğcikleri, algı işaretlerinin korteks tabakalarına geçişini önleyerek uyku durumunun korunmasını sağlayan ve motor cevapları bastıran talamo-kortikal salınımlardır. Çünkü iğcik benzeri örüntüler; hayvan çalışmalarında, uyanıklık sırasında ve öğrenilmiş motor cevapların bastırıldığı anlarda EEG kayıtlarında gözlenmektedir. İkinci varsayıma göre ise iğcikler, önceki deneyimlerin pekiştirilmesi amacıyla korteks ile farklı beyin bölgeleri arasında oluşan işlevsel bağların kurulması sırasında oluşmaktadır (Scott, 2003; Siapas, 1998). Bu varsayımlara göre iğcikler, uykunun sürdürülmesi ya da işlevsel bağların kurulması sırasında, ya da her iki durumda ortaya çıkarlar (Eroğul vd.,1999).

2.3.4 N-REM evre 3

Uykunun en derin olduğu evredir ve bir uyku döngüsünün %20-25'ini oluşturmaktadır. N-REM 3. Evre "yavaş dalga" olarak adlandırılmaktadır. Bu evrede vücut ısısı ve kan basıncı düşmekte, enerji sarfiyatı minimuma inmektedir. N-REM Evre 1 safhasında Alfa-Delta arasında geçişler görülmektedir. N-REM Evre 2 safhasında K-kompleksleri ve uyku iğcikleri gözlemlenmektedir. N-REM Evre 3 bölgesinde ise iğcik ve K-kompleksleri görülmeyip, Delta dalgaları daha baskın hale gelmektedir.

2.3.5 REM evresi

Hızlı (ani) göz hareketlerinin meydana geldiği ve rüyaların görüldüğü evredir. Tüm uykunun %20-25'ini oluşturmaktadır. Karmaşık frekansta, düşük voltajlı beyin dalgaları görülmektedir. Bu evrede görülen hızlı göz hareketleri, 0.5 saniyelik defleksiyonla başlayan eşlenik, vurulu (düzensiz ve keskin pikli) hareketlerdir. Genellikle, REM göz hareketlerine santral bölgelerden alınan, maksimum 2-6 Hz dalgalı keskin uçlu, üçgenimsi, testere dişli dalgalar eşlik etmektedir. Bir epoğun REM evresi olarak skorlanabilmesi için aşağıdaki bulguların tamamının gözlenmesi gerekmektedir:

- Düşük genlikli, karışık frekanslı EEG sinyalleri
- Düşük çene EMG tonusu

- Hızlı göz hareketleri içeren EOG sinyalleri

Bu koşulların devamında, hızlı göz hareketlerinin yokluğunda, EEG'nin genliği düşük ve K kompleksi ya da uyku iğciği olmaksızın karışık frekanslı aktivite ile düşük EMG tonusu söz konusu ise bu epok REM evresi olarak skorlanmaya devam eder.

3. Uyku Hastalıkları

Uyku, insan ömrünün önemli bir kısmını kapsadığından ve uyku bozuklukları bireyin yaşam kalitesini düşürdüğünden, uyku ve uyku bozuklukları tıp disiplini içinde önemli bir yere sahiptir. Günümüzde, yaşam kalitesinin azalmasına ve kişilerin sağlığının bozulmasına neden olan birçok uyku hastalığı görülmektedir.

3.1 Uyurgezerlik

Uyurgezerlik, uyku sırasında ortaya çıkan anlamsız ve karmaşık fiziksel hareketlerdir. Uykunun derin uyku (Delta uykusu) aşamasında ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Genellikle belirtileri EEG sinyallerinde Evre 3 ve Evre 4 ile ilintili özniteliklerin baskın olduğu uykunun ilk 1/3'lük diliminde gözlemlenmektedir. Hasta ertesi sabah uyandığında gece olup bitenler hakkında tümüyle habersiz görünümdedir.

3.2 Uyku Terörü

Uyku terörü de uyurgezerlik gibi Delta uykusu evresinde ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Uyku terörü atağı genellikle bir çığlık ile başlar. Bu sırada kişi şaşkın ve korkulu bir duygu hali içindedir. Otonomik hiperaktivite belirtileri (taşikardi, terleme, göz bebeklerinde büyüme gibi) genellikle bu tabloya eşlik etmektedir. Çoğu hastada ataklar dakikalar içerisinde kendiliğinden yatışmaktadır. Hasta yatağına geri dönerek uykusuna devam eder. Kişinin ertesi sabah uyandığında atak sırasında olup bitenleri hatırlamadığı anlaşılmaktadır.

3.3 REM Uykusu Bozuklukları

REM uykusu davranış bozukluğunun temel belirtileri, uykunun REM döneminde normalde ortaya çıkması gereken tonus kaybının (atoni) gelişmemesine bağlı olarak meydana gelmektedir (Demir, 2002). Genellikle hastaların başvuru yakınmaları, uyku sırasında konuşma ve eşlik eden fiziksel davranışlardır. Rüya anlarının bildirildiği bu bölümler genellikle REM özelliklerinin daha hakim olduğu uykunun son 1/3'lük dilimi içerisinde ortaya çıkmaktadır. REM uykusu davranış bozukluğu genellikle 50 yaş üzerinde ve erkeklerde görülmektedir. Polisomnografik incelemede tipik bulgu, REM dönemleri sırasında normalde görülmesi gereken tonus kaybının (atoni) görülmemesidir (Demir, 2002).

3.4 Psikiyatrik Uyku Bozuklukları

Uykusuzluk yakınmaları sıklıkla diğer bir psikiyatrik rahatsızlığın belirtisi olarak klinisyenin karşısına çıkmaktadır. Depresyon gibi duygu bozuklukları hastalarında,

şizofreni ya da diğer psikotik durumlarda, anksiyete bozuklukları grubunda bulunan yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu hastalarında veya alkol ve madde bağımlılarında uykusuzluk yakınmaları sıklıkla klinik tablonun önemli bir bileşeni; bazen de hastayı doğrudan hekime getiren en önemli yakınmadır.

Psikofizyolojik insomnia, genellikle stresli bir yaşam olayının hemen ardından başlayan ve daha sonra giderek şiddetlenerek kişinin yaşamında merkezi bir önem kazanan uykusuzluk yakınmalarıdır. Psikofizyolojik insomniası olan hastalar genellikle uzun yıllardır devam eden uykusuzluk yakınmaları ile başvurmaktadırlar. Uykusuzluğa ilişkin kaygıları fazla, uyuyamadıkları zaman yaşadıkları sıkıntı da büyüktür. Hastalar, günlük yaşamlarındaki stresli durumları yatağa/uykuya taşıma eğilimindedir. Bunun yanında, yatak odası dışındaki ortamlarda çok uykulu olabilme; ancak yatağa girdikten sonra uykululuk hissinin yerini uyuyabilme endişesine bırakma eğilimindedirler. Uykusuzluklarının en önemli nedeni ise uykuya ilişkin performans anksiyeteleridir.

3.5 Primer İnsomnia

İnsomnia, hastanın yeterince uyumadığını ifade ettiği, sabah kendini yeni bir güne hazır hissetmediği, günlük yaşamın etkilendiği durumları kapsamaktadır. Bir aydan uzun süren tablolar "insomnia" olarak kabul edilirse, psikososyal streslerle ortaya çıkan ve daha kısa süren tablolara da "geçici insomnia" adı verilmektedir.

İnsomnia yakınması, çeşitli psikiyatrik (genel olarak %75 oranında), tıbbi ya da spesifik uyku bozukluklarıyla ilişkili olabileceğinden, bir semptom olarak ele alınıp nedeninin saptanması gerektiğine değinilmiştir (Aydın, 1998). Değerlendirmede hastaların gece uykuyla ilgili yaşantıları kadar günlük yaşamı geçiriş biçimlerinin ve sorun alanlarının da dikkate alınması gerekmektedir.

3.6 Primer Hipersomnia

Herhangi başka bir nedenle açıklanamayan en az bir ay süreyle giden aşırı uyku halidir. Uzun uyku yaşam boyu sürebilmekte, ailesel olabilmektedir. Tedavisinde sabah ya da akşam uyarıcılar kullanılmaktadır.

3.7 Narkolepsi

Gündüz aşırı uykulu olma ve en az üç ay süren REM uykusu anormallikleri ile tanımlanmaktadır. Gündüz, on beş dakikadan az, karşı konulamaz uyku atakları olmaktadır. Kişi gülme, öfke, heyecan, cinsel ilişki, korku, utanma ile tetiklenen kısa kas zayıflığı veya kas felci dönemleri geçirmektedir. Bu dönemlerin bir kısmında kişi uyanabilmekte fakat bilinç yerinde olduğu halde hareket edememektedir. Bu durum bir dakikadan kısa sürmektedir. Uykuya dalarken rüya benzeri varsanılar eklenebilmektedir.

Narkolepsi de periyodik bacak hareketleri ve uyku apnesi de görülebilmektedir. On beş yaştan önce başlamaktadır ve süreğen gidişlidir. Tedavisi düzenli yatış zamanı, gündüz şekerlemesi izni, ani uykuya karşı güvenlik önlemleri, gündüz için uyarıcılar, antidepresan kullanımı biçimindedir (Demir, 2002).

3.8 Sirkadyen Ritim Bozukluğu

İstenilen ve gerçekte uyunan uyku dönemleri arasındaki uyumsuzluğa neden olan durumları içermektedir.

3.8.1 "Jet-Lag" tipi

Doğu-batı yönündeki uçak yolculuğundan sonra 2-7 gün sürer ve düzelmekte; özgül tedavi gerektirmemektedir (Aydın, 1998). Öğün ve uyku zamanlarını değiştirerek önceden duruma hazırlıklı olunabilir.

3.8.2 Gecikmeli uyku evresi tipi

Alışıldık zamanda uykuya dalamama mevcuttur. Tedavide, uyku saati kademeli olarak daha fazla geciktirilerek istenilen başlama saatine ulaşılması önerilmektedir. Uykuyu öne alma başarısız olmaktadır. Gece ışık tedavisi uykuyu geciktirmekte, gündüz ışık tedavisi uykuyu öne almaktadır.

3.8.3 Değişen vardiya tipi

Tipi hızlı değişen çalışma düzeni olanlarda görülmektedir. Bedensel sorunlar, ülser gibi problemler eklenebilmektedir. Işık tedavisi yararlı olabilmektedir.

3.9 Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku bozuklukları birçok hastalığı kapsamasına rağmen, en sık rastlananı "Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluğu" dur. Sağlıklı kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler yaşanır ve bu değişikliklerden en fazla etkilenen sistem solunum sistemdir. Gündüz yaşam kalitesi değişmektedir. Başlıca uykuda solunum bozuklukları:

- Basit Horlama: Ağız ve burun arkasındaki hava yolunda daralma olması durumunda gürültü biçiminde seslerin ortaya çıkması durumudur.
- Üst Solunum Yolları Rezistansı Sendromu: Üst solunum yolları direnci büyük olduğu için rahat nefes alınamaması durumudur.
- Obezite Hipoventilasyon Sendromu: Uykuda solunum seviyesinin düşük olması demektir.
- Uyku Apnesi: Kişinin solunumunun 10 saniyeden daha uzun bir süre tamamen veya kısmen durması olarak tanımlanmaktadır.

3.9.1 Uyku apnesi

Uyku apnesi hastanın nefes alma çabasının olup olmadığına bağlı olarak farklı sınıflara ayrılabilmektedir.

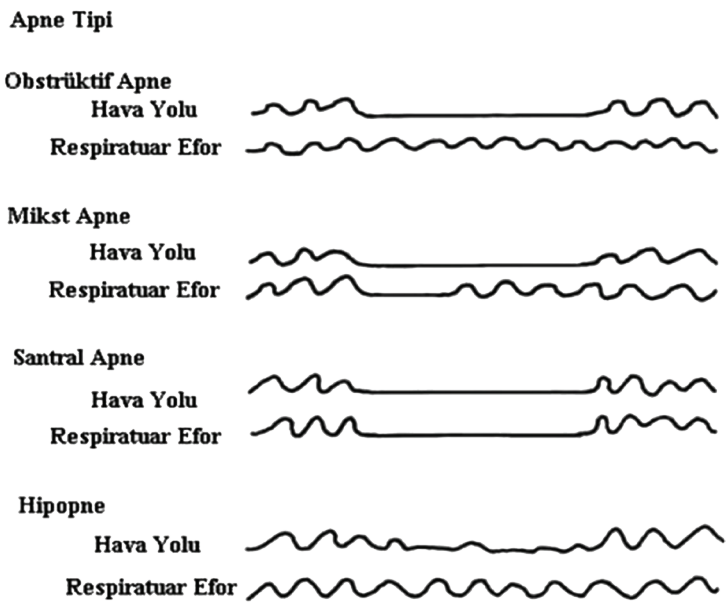
- Tıkayıcı (Obstrüktif) Uyku Apnesi (TUA): Bu apne tipi, hastanın burnuna takılan termistörler (ısı değişimlerini algılayan dönüştürücüler) ile algılanmaktadır. Vücut dışı sıcaklık 24°C iken vücut içerisi 37°C'dir. Eğer buruna ısıya duyarlı bir ısıölçer (thermocouple) yerleştirilirse kişinin solunumu sırasında oluşan ısı değişimleri algılanabilmekte ve salınım sinyali elde edilerek hastanın solunumu izlenebilmektedir. Tıkayıcı uyku apnesi uykuda solunum bozukluklarının başında gelen, diğer apne çeşitlerine göre %84 sıklıkla görülen apne türüdür.
- Nefes Alma Çabası (Respiratuar Efor): Tıkayıcı uyku apnesinde hasta nefes alamasa da nefes alıp verme çabasıdır. Bu harekete ait sinyaller karın bölgesi elektrotlarından alınmaktadır. Basınca duyarlı gerinim ölçer (Strain Gauge) ve Wheatstone köprüsü aracılığı ile ölçülmektedir.
- Tıkayıcı uyku apnesinde hasta nefes alamasa da nefes alma çabası mevcuttur. Vücut nefes almak için efor sarf etmektedir (Şekil 9). Tıkayıcı uyku apnesinin tedavisi vardır ve engellenebilmektedir. Hastanın küçük dili kesilerek veya damağa doğru dikilerek hava yolu açılabilir. Bunun dışında engellenmesi için Sürekli Pozitif Havayolu Basınç (CPAP)/ İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basınç (BPAP) cihazları kullanılmaktadır. Hastanın nefesi durduğunda, ihtiyaç halinde belirli bir süre sonra devreye girerek basınçlı hava ile nefesi duran hastanın hava yolu açılabilir. Bu cihazların kullanımı esnasında hastaya saf oksijen (O_2) yerine istenilen oranda O_2-hava karışımı verilmektedir. Çünkü saf oksijen bayılmaya ve akciğer problemlerine sebep olmaktadır.
- Merkezi (Santral) Apne: Bu apne türünde tıkayıcı uyku apnesinden farklı olarak nefes alma çabası gözlenmemektedir (Şekil 9). Hastanın ölmemesi tamamen şansa bağlıdır. Eğer beyinden vücuda karbondioksit (CO_2) miktarı fazla uyarısı gitmez ve kişi nefes alamazsa kişiler uykuda ölüm riskiyle karşılaşmaktadır.
- Karışık (Mikst) Apne: Merkezi apne ve tıkayıcı uyku apnesinin karışımıdır. Diğer apne türlerinde olduğu gibi solunum 10 saniyeden daha uzun bir süre durmakta ve nefes alma çabası kısmen gözlenmektedir (Şekil 9).

3.9.2 Apne/Hipopne indeksi

Uyku sırasında apne tanısında faydalanılan başlıca 3 parametre "Apne İndeksi, Hipopne İndeksi ve Apne-Hipopne indeksi"dir. Bir apne döngüsü, solunumun 10 saniyeden uzun bir müddet durmasıdır. Toplam uyku süresi boyunca hastanın kaç defa apne döngüsüne girdiğini gösteren değere "Apne İndeksi" denir. Hipopne ise, uykuda hava akımının 10 sn ve daha fazla süreyle en az %50 azalması ile birlikte oksijen doyum oranında %3'lük düşme görülmesidir (Şekil 9). Hipopnede daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler de görülebilmektedir. Apne indeksinden farklı olarak, hipopne indeksi hesaplanırken, apne sayısının yanında parmaktan ölçülen O_2 konsantrasyonu da ölçülmektedir. Örneğin kişi nefes almadıkça %95 olan SpO_2 seviyesi %80'lere düşer. Hipopne bu iki parametreyi birden kullanmaktadır. Hipopne olabilmesi için hem kişinin nefesi durmalıdır hem de SpO_2 seviyesi %3 veya %4 aşağıya düşmelidir.

Hastanın Apne-Hipopne İndeksi (AHİ) ne kadar yüksek ise kişinin uykusu o kadar çok bölünmekte ve ciddi uyku problemleri var demektir. Sağlık Bakanlığının Sağlık Uygulama Tebliğine (SUT) göre ancak AHİ değeri belli bir değerin üzerindeki kişilere CPAP/ BPAP cihazları takılabilmektedir. AHİ'nin hesaplanmasında Denklem (1) kullanılmaktadır.

$$\mathrm{AHI} = \frac{\text{Apne Sayısı} + \text{Hipopne Sayısı}}{\text{Toplam Uyku Süresi}} \tag{1}$$



Şekil 9: Apne tipine göre üst hava yolu ve göğüs solunum durumları

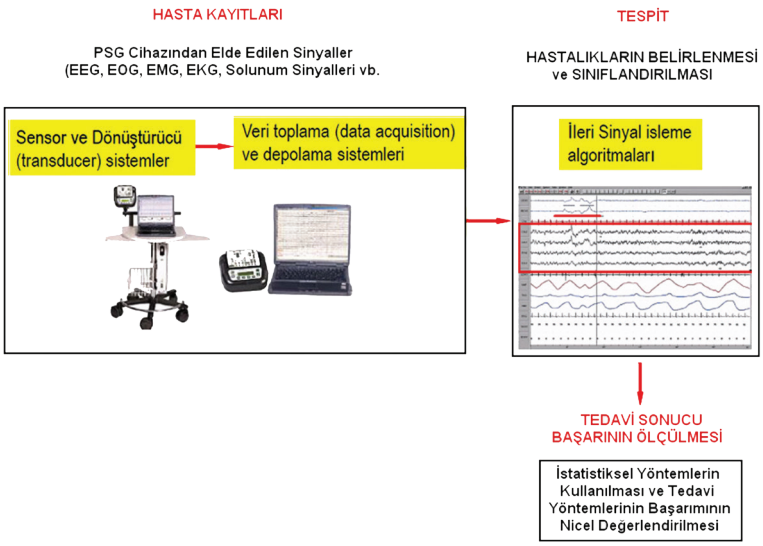
3.9.3 Apne tedavisi

Apne tedavisinde genel tavsiyelerin yanı sıra; hastanın indeks değerleri uygun ise CPAP/ BPAP cihazları verilmektedir. Bunun yanında titrasyon testi yapılarak hastanın solunumunun durması halinde verilmesi gereken hava basıncı belirlenmektedir. Ayrıca, ağız içi araçlar ile solunum sırasında ağzını kapatan ya da dişini sıkan hastaların nefes almaları sağlanmaktadır. Gerekli durumlarda cerrahi tedavi yöntemlerine de başvurulmaktadır.

4. Uyku Apnesinin Tanısında Mühendislik Çözümleri

Uyku apnesinin tespitinde birçok farklı mühendislik alanında çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. Sinyal işleme alanında; uyku safhasının kestirimi, uyku EEG'sinde görülen spesifik dalga şekillerinin otomatik tespiti, uykudaki solunum sinyaliyle EKG'nin faz ilişkileri, EEG, EMG, EKG ve solunum sinyalleri analizleri ile uyku apnesinin belirlenmesi veya öngörülmesi üzerine çalışmalar yürütülmektedir (Şekil 10). Uyku apnesi döngüsünde kalp atımı değişiminin spektral analizi, OSA

durumunda EKG sinyallerinden uyku sınıflandırılması, uyku safhalarıyla apne arasındaki ilişkinin araştırılması, horlama ve tıkayıcı uyku apnesi arasındaki ilişkilerin incelenmesi de uyku apnesinin tespitine destek veren çalışmalardır. K kompleksi ile uyku iğciklerinin karakteristik özellikleri belirli olduğundan, bunların tespit ve kestirim algoritmalarına oldukça sık rastlanmaktadır.



Şekil 10: Uyku apnesinin tanısında izlenen aşamalar

4.1 Apne Tespitinde EKG Sinyallerinin İşlenmesi

Uyku apnesinin tanısı için EKG sinyallerinin işlenmesinde kullanılan yöntem Kalp Atım Hızı Değişkenliği (KAHD) sinyalinin zaman ve frekans düzleminde incelenmesidir. Bu amaçla eşikleme yöntemi, Teager Enerji Operatörü veya Pan-Tompkins algoritması ile R dalga tespiti yapılmaktadır. Kalp atım noktaları arasındaki zaman farkının değişkenliği (R-R aralıkları arasındaki zaman değişimi) KAHD sinyalinin elde edilmesini sağlamaktadır. Zaman ekseninde tespit edilen KAHD sinyalinin yanında dalgacık dönüşümü, Fourier dönüşümü gibi yöntemlerle frekans bandı incelemesi de yapılmaktadır.

4.1.1 Eşikleme

KAHD belirlenirken EKG sinyali üzerinden R tepelerinin belirlenmesi gerekmektedir. R-R aralıklarına ulaşılmakta ve bu aralıkların zamana göre değişimi hesaplanabilmektedir. Bu şekilde KAHD sinyali elde edilmektedir. Dijital ortamda sinyal işlemek için sinyaller belirli bir örnekleme frekansı ile örneklenmektedir. Bu şekilde ayrık zamanlı sinyal üzerinden her türlü matematiksel işlem yapılabilmektedir.

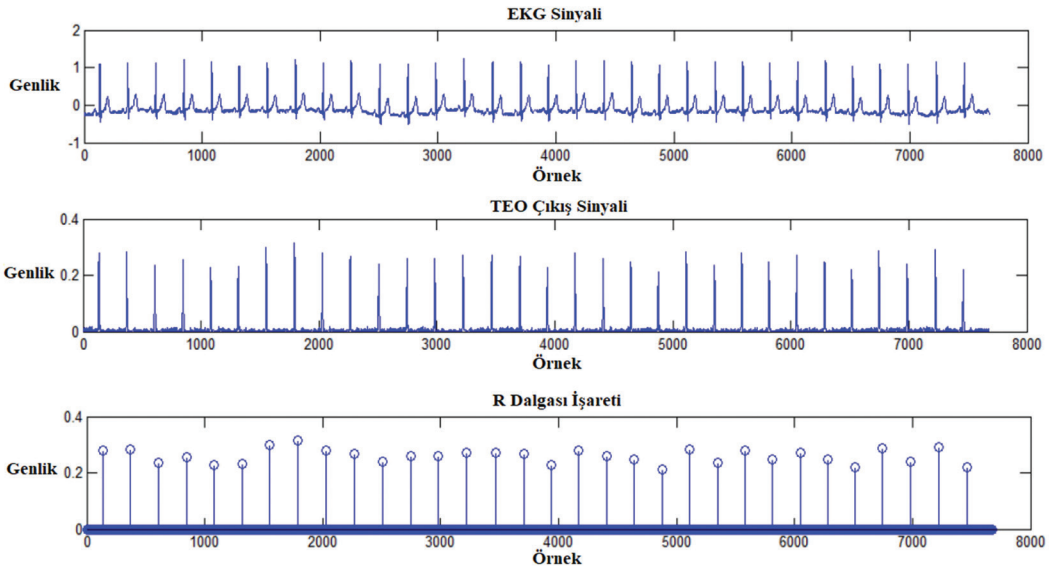
4.1.2 Teager enerji operatörü (TEO)

TEO hızlı değişimleri güçlendiren ve yavaş değişimleri bastıran, yani türev tabanlı bir algoritmadır. Sürekli zaman için genel formül Denklem (2)'de, ayrık zaman için

genel formül ise Denklem (3)'te verilmiştir. Algoritmanın uygulanmasının ardından seçilen bir eşik değere göre yüksek genlikli R tepeleri belirlenebilmektedir (Şekil 11).

$$\varphi[x(t)] \triangleq \left(\frac{dx(t)}{dt}\right)^2 - x(t)\frac{d^2x(t)}{dt^2} \quad \text{Sürekli zaman için genel formül} \quad (2)$$

$$\varphi[x(t)] \triangleq x^2[n] - x[n+1].x[n-1] \quad \text{Ayrık zaman için genel formül} \quad (3)$$



Şekil 11: Ham EKG sinyaline TEO uygulaması

KAHD sinyalindeki değişim kalbin aktivitesi ile birebir ilintilidir. Sinyaldeki alçak ve yüksek frekans bileşenlerinin ne oldukları bilinmektedir, ancak sadece EKG sinyaline bakılarak OSA hastası ile sağlıklı bir insan arasındaki fark bulunamamaktadır. Fakat KAHD sinyalinden bunu elde etmek mümkündür.

4.1.3 Pan-Tompkins algoritması ile QRS algılama

EKG işaretlerinde QRS bölgesi kalbin çalışması hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu nedenle QRS bölgesini algılayan gerçek zaman algoritması EKG işaretlerini işlemede önemli yer tutmaktadır. Pan-Tompkins algoritması QRS algılamada ve sıkıştırmada yaygın olarak kullanılmaktadır (Pan & Tompkins, 1985). Bu sıkıştırma algoritması filtreleme, fark alma (derivative), kare alma (square), ve hareketli ortalama (moving average) adımlarını kullanarak QRS kompleksini algılamaktadır.

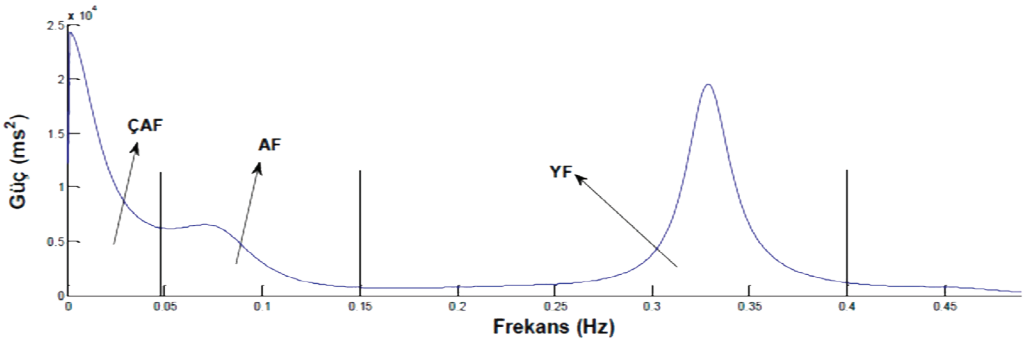
Filtreleme işlemiyle işaretin gürültüden arındırılması amaçlanmaktadır. Devamında, EKG işaretinin eğimi hakkında bilgi almak için örnekler arasındaki fark hesaplanır. Özellikle QRS bölgesinde eğim çok fazla değişeceğinden bu işlem QRS bölgesinin

algılanması için en önemli aşamadır. Fark alma işleminden sonra oluşan değerin karesi alınarak negatif değerlerin pozitif olması sağlanır. Hareketli ortalama alma işleminde ise amaç işaretin dalga şekli hakkında bilgi edinmektir. Farkın karesi alındıktan sonra bu karelerin belli bir pencerede toplamı hesaplanır. Özellikle QRS bölgesinde fark çok fazla olacağı için QRS bölgesinde hareketli ortalama değerleri pozitif ve yüksek olacaktır. Ayrık zaman için genel formül Denklem (4)'te verilmiştir.

$$y[n] = \frac{1}{8}(-x[n-2] - 2x[n-1] + 2x[n+1] + x[n+2]) \quad (4)$$

4.1.4 KAHD sinyali frekans analizi

KAHD değişikliği üzerindeki analizler zaman ve frekans bölgesindeki parametrelerin hesabından oluşmaktadır. Zaman düzlemi parametreleri uzun dönemli (24 saat), frekans düzlemi parametreleri ise kısa dönemli (5 dakika) çözümlemelerden oluşmaktadır. Şekil 12'de görüldüğü gibi KAHD sinyali, çok alçak frekans (ÇAF, 0.015 Hz-0.04 Hz), alçak frekans (AF, 0.04 Hz- 0.15 Hz) ve yüksek frekans (YF, 0.15 Hz-0.4 Hz) bileşenlerinden oluşmaktadır. Apne olan hastalarda KAHD'nin incelenmesi yönteminde özellikle frekans bazlı yöntem ile yapılan incelemeler kullanılmaktadır. Frekans bölgesi analizinde KAHD'nin güç spektral yoğunluğunun yüksek ve düşük frekans bölgelerinin (LF/HF) güçlerinin oranın analizi yapılmaktadır. Şekil 12'de KAHD sinyalinin güç spektral yoğunluğu için örnek bir görsel sunulmuştur.



Şekil 12: KAHD sinyali için güç spektral yoğunluğu grafiği (Bayrak, 2012)

Eş zamanlı (uniform) dağılımla örneklenmeyen bir KAHD sinyalinin frekans dönüşümü hatalı olacaktır. Bu sorunun tekrar örnekleme gerektirmeyen bir yöntem olan Lomb dönüşümü ile düzeltilmesi de düşünülebilir (Peker, 2018; Dündar vd, 2011).

4.2 Apne Tespitinde EEG Sinyallerinin İşlenmesi

Genellikle EEG sinyalinin spektral bileşenlerinin apne oluştuğu zamandaki değişimleri hesaplanarak uyku apnesinin varlığına yönelik sınıflandırma yapılmaktadır. EEG sinyali uyku esnasında ağırlıklı olarak Delta ve Teta aktivitesi göstermektedir (N-REM Evre 3). Uyku apnesi bulunan kişiler solunum güçlüğü sebebiyle uyanıp tekrar

uykuya dalmaktadırlar. Bu durum gece boyunca devam ettiği için hasta derin uykuya dalamamaktadır. Sonuçta bu durum EEG sinyalinin frekans spektrumundan kolaylıkla anlaşılmaktadır.

5. Sonuç

Bu bölümde uyku tanımı, uyku evreleri, uyku hastalıkları, bu hastalıkların tespit edilmesinde kullanılan polisomnografi kayıtları ve tanı koyma sürecinde kullanılan mühendislik yaklaşımları hakkında genel bilgiler verilmiştir. İleri görüntüleme sistemleri, ölçme ve algılama sistemlerinde meydana gelen gelişmeler, uyku araştırmalarının gelişimini de büyük ölçüde etkilemektedir. Mühendislik yaklaşımları sayesinde, nicel gözlemlerle uyku bozukluklarının tespit edilmesi, sınıflandırılması ve tedavisindeki başarımının ölçülmesi sağlanmaktadır. İlerleyen teknoloji ile bilgisayar destekli karar destek ve erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesi uykuda görülen hastalıkların tespit edilmesini kolaylaşmıştır. Bunun yanında uyku apnesi gibi hastalıklarda belirti veya kriz anı gelmeden önce kişinin uyarılması yönünde yapılan çalışmaların sayısının artması insan sağlığını olumlu yönde etkilemeye başlamıştır. Önümüzdeki yıllarda uykunun daha iyi anlaşılması ve uyku ile ilgili çalışmaların daha popüler bir hale gelmesi için doktorların ve mühendislerin ortaklaşa çok disiplinli çalışmalar yürütmeleri gerekmektedir.

6. Kaynaklar

AASM. (2017). 23.12.2017, Erişilebilir: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual>

Aydın, H. (1998). Uyku bozukluklarında İlaç Tedavisi, Türk Psikiyatri Dizini Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt No. 8, Sayı No. 3, s. (124-128)

Bayrak, T. (2012). Uyku Apnesi Parametrelerinin Cerrahi Tedavi Öncesi ve Sonrasında Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi

Çavuşoğlu, M.; Kamaşak, M.; Ertaş, N-Y., Eroğul, O.; Serinağaoğlu, Y. & Çiloğlu T. (2007). Horlama Seslerinin Uyku Safhalarına Göre Şiddet ve Sıklık Analizi, 12. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, Biyomut, İstanbul

Cook, I-A.; Warren, C.; Pajot, S-K.; Schairer, D. & Leuchter, A. (2011). Regional Brain Activation with Advertising Images, Journal of Neuroscience Psychology and Economics, Cilt No. 4, Sayı No. 3, s.(147-160)

Demir, B. (2002). Uyku Bozuklukları, İç Hastalıkları Dergisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Dündar, T.; Yılmaz, A. & Çağlar, Ö. (2011). Ön Tanı Amaçlı Üçüncü Düzey Holter Kayıt Cihazı İçin Uyku Apne Sezimi, IEEE 19. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı

Engin, A-O. & Çalapoğlu, M. (2009). İlköğretim Okulu Öğrencilerinde Uyku Bozuklukları Dağılımı (Kars İli Örneği), Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Cilt No. 2, Sayı No. 2, s.(29-48)

Eroğul, O.; Bahadırlar, Y.; Güler, E-Ç. & Aydın, H. (1999). Uyumlu Dalgacık Yöntemi Kullanılarak Uyku İğciklerinin Parametrik Çözümlemesi, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, Biyomut, Kayseri

*Falcone, V-A.; Damiani, M-F; Quaranta, V-N.; Capozzolo, A. & Resta, O. (2013). Polysomnography Chart View by Patients: A New Educational Strategy to Improve CPAP Adherence in Sleep Apnea Therapy, 5.12.2017, Erişilebilir: <https://www.researchgate.net/publication/255693415_Polysomnograph_Chart_View_by_Patients_A_New_Educational_Strategy_to_Improve_*

CPAP_Adherence_in_Sleep_Apnea_Therapy>

Iber, C.; Ancoli, I.; Chesson, A. & Quan, S-F. (2007). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illınois

Karadağ, M. (2008). Dünyada ve Türkiye'de Uyku Tıbbının Gelişimi, Uykuda Solunum Bozuklukları Ders Notları, Uludağ Üniversitesi, Erişilebilir: <http://uykubozuklugu.uludag.edu.tr/dersnot0001.htm>

Medical Expo. (2017). 28.12.2017, Erişilebilir: <http://www.medicalexpo.com/prod/ neurovirtual-sleepvirtual/product-69508-557417.html>

Pan, J. & Tompkins, W. (1985). A Real-Time QRS Detection Algorithm. IEEE Trans. On Biomedical Engineering, Cilt BME-32, No. 3, s.(230-236)

Peker, O. (2018). Zaman Gecikmeli Yapay Sinir Ağları Tabanlı Apne Tespiti ve Karşılaştırmalı Analizi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi

Scott, M-D. (2003). Dynamic Topography of Individual Sleep Spindles, Sleep Research Online, 28.12.2017, Erişilebilir: <http://www.sro.org/pdf/3445.pdf>

Seven, S. (2008). Çocuk Ruh Sağlığı. Pegem Akademi, Ankara

Sgarbossa, E-B.; Barold, S-S.; Pinski, S-L.; Wagner, G-S. & Pahlm, O. (2004). Twelve-Lead Electrocardiogram: The Advantages of an Orderly Frontal Lead Display Including Lead -aVR, Journal of Electrocardiology, Cilt No. 37, Sayı No. 3, s.(141-147)

Siapas, A-G. & Wilson, M-A. (1998). Coordinated Interaction between Hippocampal Ripples and Cortical Spindles During Slow-Wave Sleep, Neuron, Cilt No. 21, s.(1123-1128).

10

Biyomedikal Açıdan Beyinde Biyoelektriksel İşaretler

Murat ÖZGÖREN[1], Gonca İNAÇ, Adile ÖNİZ

[1] Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Lefkoşa

Dokuz Eylül Üniversitesi/Biyofizik Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi/Uyku ve Bilinç Durumları Teknolojisi Uygulama ve Araştırma Merkezi

İzmir

Giriş

Beyin dinamik işleyen bir sistemdir. Beyni anlamak, öncelikle, onun hem yapısal özelliklerini hem de bu yapının olası kıldığı fonksiyonel süreçleri anlamayı gerektirir. Beyin dinamiğinin ölçülmesi, birçok yöntem ile yapılabilmektedir ve bunlardan biyokimyasal ve elektrofizyolojik yöntemler başta gelmektedir.

Beyin araştırmalarında anatomik ve fonksiyonel beyin yapısının incelenmesinde bazı görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı Tomografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme, Fonksiyonel MRI, Magnetoensefalografi) kullanılmaktadır. Bütün yöntemler ile karşılaştırıldığında insanda girişimsel (invaziv) bir yöntem olmaması, maliyetinin düşüklüğü ve zamansal çözünürlüğünün iyi olması nedeniyle elektrofizyolojik ölçümler beynin fonksiyonları hakkında son derece önemli bilgiler sağlamaktadır.

Elektrofizyolojik yöntemlerde elektroensefalografi, uyarılma potansiyelleri (UP, EP-Evoked potentials), olay-ilişkili potansiyeller (OİP, ERP-Event related potentials), olay ilişkili osilasyonlar (OİO, ERO- Event related oscillations) sayılabilir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD'da beş duyu ve insan faktörü laboratuvarlarında elektrofizyolojik ve hemodinamik yöntemlerle beyin yanıtlılığı ölçülmektedir. Sağlıklı bireylerde bilişsel işlevler esnasında beynin nasıl işlediği ölçülürken aynı zamanda farklı bilinç durumlarında (uyanıklık, uyku, anestezi altında vb) ve hastalık süreçlerinde (şizofreni, parkinson, kallman sendromu, ADHD vb) uyaranlara beynin verdiği yanıtlar değerlendirilmektedir.

Bu bölümde beyin biyoelektriği temel bilgileri sunulacak ve konunun daha iyi irdelenebilmesi için laboratuvarlarımızda bu alanda yapılan öncü çalışmalara yer verilecektir.

1. Tarihsel Süreçte Beyin

Beyin, kafatasındaki duyum ve bilinç merkezlerinin bulunduğu organ olarak tanımlanmaktadır. Clauson'a göre bu kelime Eski Türkçede "bengi", Sevortyan'a göre ise meng kelimesinden türetilmiştir.

Aksaray Aşıklı Höyük'te yeni yapılan kazı çalışmalarında ilk beyin ameliyatlarından birine ait bilgilere ulaşılmıştır. Kazılar sırasında bulunan ve 11 bin yıl öncesine ait 20-25 yaşlarında bir kadına ait kafatasında obsidyen ve kemik parçalarıyla beyin ameliyatı yapıldığına dair bulgulara rastlanılmıştır (Özbaşaran & Duru, 2017). Ancak beyin hakkında günümüze ulaşan kayıtlı en eski bilgiler Eski Mısır dönemine dayanmaktadır. M.Ö. 2500 yılından kalma papirüslerinde beynin anatomisine ait ilk çizimlere ulaşılmıştır. Ancak Eski Mısırlılar kalbin hayatın temeli olduğunu, davranışların ve kişiliğin de beyin ile değil kalp ile ilgili olduğunu düşünmüşlerdir. Davranışların ve kişiliğin kaynağının beyin olduğu M.Ö. 450 yılında Alkmaeon tarafından gösterilmiştir. Alkmaeon, göz sinirlerini beynin içerisine kadar takip ederek, beyni göze bağlayan yolları göstermiştir. Alkmaeon ayrıca, duyu organlarını keşfetmiş ve beynin duyu merkezi olduğunu bildirmiştir. Beyin ile duyu organları arasında bir bağ olduğunu ve bu bağda herhangi bir kesinti olması durumunda iletişimin kesileceğini bildirmiştir. Hipokrat'ın öne sürdüğü beyin hipotezine göre insanın duygu ve davranışlarının temelinin beyin olduğu ileri sürülmüştür.

Galen, beynin dört farklı sıvıyı salgılayan bir organ olduğunu ve bütün vücut işlemlerinin bu salgılar arasındaki dengeye bağlı olduğunu belirtmiştir (ventrikül hipotezi). Galen'den sonra halefleri bu karıncıklara hücre adını vermişlerdir. Bu karıncıkların her birinin sağduyu, mantık, bellek gibi farklı işlevlerin merkezi olduğunu kabul etmişlerdir. Descartes 17.yy'da beynin çalışma prensibini hidrolik bir motora benzetmiştir. Beynin anatomisi ile ilgili ilk kitap 1664 yılında anatomist Thomas Willis tarafından yazılmıştır. Galvani, 18.yy'da insan hareketlerinin elektrik akımı ile olduğunu göstermiştir. Anton Leewenhoek ilk mikroskobu yaparak beyin korteksini inceleyip, beyin korteksinin küreciklerden meydana geldiğini belirtmiştir.

18. yüzyılın sonlarına doğru kişilerin kafatası şekillerinin, kişilik ve ruhsal durumlarına dair bilgi verdiğine inanılmıştır. Alman Franz Joseph Gall tarafından geliştirilen kafatası bilimi olarak da bilinen frenolojide kişilerin kafatasındaki girinti ve çıkıntılar ölçülerek, beynin nasıl çalıştığına dair bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Gall, kafatasındaki girinti-çıkıntıları incelemiş ve örneğin müzisyene kabiliyetini veren özelliklerin kafatasındaki çıkıntılarla ilgili olduğunu, kişilerin suça yatkınlığının kafatası şekline bağlı olduğunu öne sürmüştür. Frenoloji ortaya çıkışından 50 yıl sonra gözden düşmüş ve yalancı bilim (pseudoscience) olarak nitelendirilmiştir.

Zamanla beyin ve sinir hücrelerinin yapısı daha iyi anlaşılmış ve 1800'lü yıllarda beyinden çıkan sinirlerin omuriliğe oradan da organlara gittiği gösterilmiştir.

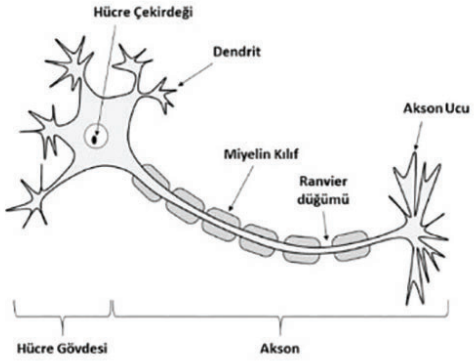
1848 yılında demiryolu işçisi Phineas Gage'nin kafasının ön tarafına saplanan demir çubuk, beynin işlevlerinin anlaşılmasına büyük katkı sağlamış ve beyin cerrahisinde önemli bir yer almıştır. California Üniversitesi'nden John Darrell Van

Horn ve arkadaşları Warren Anatomi Müzesi'nde bulunan Gage'nin kafatasının üç boyutlu modelini oluşturup, kazada parçalanan kemikler, demir çubuğun çapı ve Gage'in kazadan sonra konuştuğuna dair bilgileri değerlendirmiştir. Sol yanaktan giren ve kafatasının üst tarafından çıkan demir çubuğun, sanıldığı gibi beynin sadece sol yarısını etkilemediği görülmüştür. Beynin çıkarılan haritası, sol hemisferde bulunan beyaz dokudan çok fazla kaybedilmesinin, bu dokuların bağlantılı olduğu sağ kısmı da etkilediğini göstermiştir. Bunama ile bağlantılı olan ön loblardaki beyaz doku kaybının, Gage'in yaşadıklarıyla da uyuştuğu sonucuna varmışlardır (John vd., 2012).

Yirminci yüzyılda beyin ve sinir hücrelerinin yapısı ile ilgili önemli gelişmeler meydana gelmiştir. Richard Caton'ın tavşan ve maymunlarda yaptığı deneyler ile beyindeki elektriksel akımların varlığı ilk kez gösterilmiştir (Caton, 1875). Caton, deney hayvanları ile yaptığı araştırmalarda hayvanların gözüne ışık uyaranı uygulayarak, beyin elektriksel sinyallerinde negatif yönde sapma oluştuğunu göstermiş, böylece uyarılma potansiyeli ile ilgili ilk bilgilerin temelini atmıştır. Adolf Beck, tavşan ve köpekler ile yaptığı araştırmalarda görsel ve işitsel uyaranlara karşı beyindeki ritmik dalgalanmaların kaybolduğunu bulmuş ve alfa ritminin blokajını ilk kez göstermiş ancak tanımlamamıştır. Pravdich-Neminsky, köpeklerde beyin yüzeyine yerleştirdiği elektrotlar ile beynin elektriksel aktivitesini ilk kez fotoğrafik yöntemle kayıt etmiştir. Pravdich-Neminsky ayrıca asfiksi durumunda beynin ritminin yavaşladığını da göstermiştir.

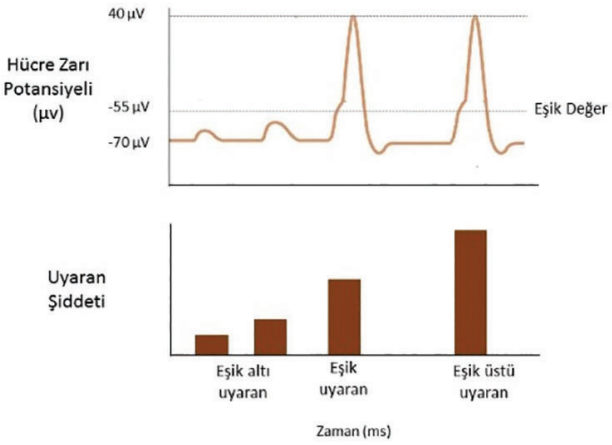
Hans Berger tarafından 1929 yılında ilk kez insanlarda kafatası yüzeyinden elektriksel aktivite kayıt edilmiştir. Bu aktiviteler eski zamanlarda beynin gürültüsü olarak düşünülürken, Berger galvanometre kullanarak yaptığı ölçümlerde alfa ve beta dalgalarının varlığının yanı sıra epilepside beyin dalgalarında farklılıklar olduğunu da göstermiştir (Berger, 1929). Günümüzde bu aktivitelerin ölçümü yani elektroensefalogram (EEG), klinikte tanı yöntemi olarak kullanıldığı gibi beyin araştırmalarında da önemli bir yer tutmaktadır.

Nöronlar, soma, dendrit ve aksondan oluşmaktadır. İki nöron arasındaki bağlantı noktasına sinaps adı verilmektedir. Dendritlerin yüzeylerinde, başka nöronlar ile yapılmış bağlantılardan gelen sinyaller sonucunda postsinaptik potansiyeller oluşmaktadır. Akson, akson tepesinden başlar ve somadan aldığı sinyalleri diğer nöronlara sinapslarla iletir. Dendritler genelde kısadır ve hücre gövdesinden çıkan dalları yüzey alanının arttırarak gelen sinyalin alınabilmesini sağlar. Aksonların bazıları, yalıtım işlevi gören miyelin kılıfları ile sarılıdır. Bu kılıflar Ranvier düğümü denilen aralıklara sahiptir. Aksonların uçları çok sayıda dallara ayrılır ve bu dalların ucunda terminal butonlar bulunmaktadır (Şekil 1). Sinapslar genellikle bu terminal butonlar ve postsinaptik dendritlerin arasındaki bölgededir.



Şekil 1. Nöronun yapısının şematik gösterimi

Elektriksel potansiyeller nöron membranında oluşur. Bu potansiyelin oluşmasında hücre içi ve dışında bulunan iyonlar rol almaktadır. Hücre içi ve dışı arasındaki potansiyel farkı sodyum (Na^+ iyonlarını hücre dışına pompalayan sodyum-potasyum (Na^+ - K^+) pompası ile sabit tutulmaktadır. Membrandaki postsinaptik potansiyeller, burada bulunan kanalların açılmasını sağlayarak Na^+ iyonlarını nöron içine girer. Aksiyon potansiyeli eşik değerine (-50, -60 mV) ulaşınca başlamaktadır. Eğer nöron eşik değere ulaşamazsa aksiyon potansiyeli oluşmaz, eşik değere ulaşırsa aksiyon potansiyeli durdurulamaz (ya hep ya hiç kuralı) (Şekil 2).



Şekil 2. Hücre zarında aksiyon potansiyeli oluşumunda geçerli olan "ya hep ya hiç" kuralının şematik gösterimi

Uyarılar sinapsta kimyasal nörotransmitter moleküllerin salınmasına sebep olmakta ve uyartılar presinaptik nörondan postsinaptik nörona diffüze olmaktadırlar. Uyarıcı (eksitatör) nörotranmitter moleküller postsinaptik nöronda bulunan iyon kanallarını açarak uyarıcı postsinaptik potansiyellerin oluşmasını sağlarken bazı nörotransmitter moleküller ise postsinaptik nöronda baskılama (inhibisyon) oluştururlar. Baskılayıcı etkiye sahip bu potansiyellere baskılayıcı (inhibitor) postsinaptik potansiyeller denilmektedir.

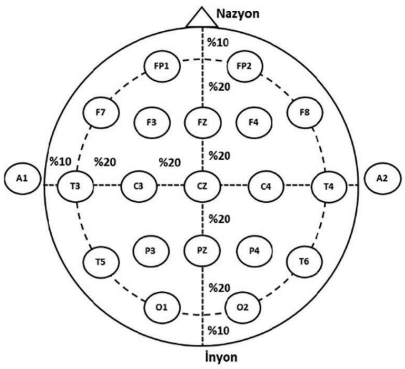
Kortikal hücrelerde potansiyel değişimleri dipolar özelliğe sahiptir. Pozitif iyonların hücre içine girişi ile uyarıcı postsinaptik potansiyeller başlar ve hücre dışı negatifleşir. Hücre içi akım somaya doğru olurken, ekstrasellüler volümetrik akım dendritlere doğru olmaktadır. Bu akımlar kısa süreli ve hızlıdır. Bu nedenle aksiyon potansiyeli kayıtları EEG ile yapılmaktadır (Hillyard & Kutas, 1983).

EEG aktivitesinin oluşmasında birçok hücrenin eş zamanlı deşarjı etkilidir. Kortikal aktivite, pyramidal nöronlar ve nöronların korteksin derin tabakaları ile yaptıkları bağlantılar ile oluşmaktadır. Ancak bu sistemler üzerinde talamus ve retiküler aktive edici sistemler de etkilidir.

EEG'de beyin sinyallerinin gerçek ve doğal frekansını, farklı frekans aralıklarındaki salınımlar oluşturmaktadır. Bunlar: 0,5-3,5 Hz frekans aralığında delta ritmi, 4-7 Hz frekans aralığında teta ritmi, 8-13 Hz frekans aralığında alfa ritmi, 15-30 Hz frekans aralığında beta ritmi ve 30-70 Hz aralığında gama ritmidir.

Genellikle derin uykuda gözlemlenen delta ve teta ritimleri yeni doğanlar hariç uyanıklıkta çok düşük seviyede gözlemlenirler. Sağlıklı bireylerde gözler kapalı dinlenme durumunda baskın olarak gözlemlenen alfa ritimleri pariyetal ve oksipital bölgede en belirgin olarak konumlanmışken, uyanıklıkta gözlemlenen ve Berger tarafından tanımlanan beta ritimleri beynin ön bölgelerinde belirgin olarak konumlanmaktadır.

EEG kaydında, küçük elektrotlar belirli bir yerleştirme kuralına göre EEG pastası ile saçlı deriye yerleştirilmekte veya bu elektrotların üzerinde bulunduğu özel boneler bireylerin kafalarına takılmaktadır. Bone kullanımında elektrotlar ile kafa derisi arasındaki boşluk iletkenliğin artması için EEG jeli ile doldurulmaktadır. Elektrot yerleştirmede uluslararası standart olan Jasper 10-20 sistemi kullanılmaktadır (Jasper, 1958) (Şekil 3). Gelişen teknolojiye bağlı olarak elektrot sayısının artması ile Jasper sisteminin farklı versiyonları (10-10, 5-10 sistemleri) oluşturulmuştur (Jurcak vd., 2007). Bu sistemde elektrotların lokasyonları harf ve rakamlar ile belirlenmektedir. Santral bölge için C, frontal bölge için F, oksipital bölge için O, pariyetal bölge için P, temporal bölge için T harfleri kullanılmaktadır. Tek rakamlar sol bölgede yer alan elektrotları, çift rakamlar ise sağ bölgede yer alan elektrotları temsil etmektedir.



Şekil 3. Jasper 10/20 sistemine göre elektrot yerleşimi

Herhangi bir uyarana karşı oluşan beyin yanıtını elde etmek için, sürekli EEG kaydının üzerine uyaranların uygulandığı zamanla eş zamanlı olarak işaret konulmalıdır. Bu işaretleri içine alan EEG kayıtlarına ait süpürümler (epoklar) oluşturulmaktadır. Süpürümleri etkileyen göz kırpma, kas hareketi gibi gürültüler gözle veya otomatik olarak ayıklanmakta (artifact rejection) ve kalan süpürümlerin ortalaması (averajlama) alınmaktadır. Böylece bireylerin uyarana karşı oluşan beyin yanıt bileşenleri incelenmektedir (Öniz, 2006).

Santral sinir sisteminde oluşan birçok elektriksel değişimi kapsayan uyarılma potansiyelleri (evoked potentials), beynin spontan aktivitesi sırasında dışarıdan verilen uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarıdır. Yapılan araştırmaya bağlı olarak işitsel, görsel, dokunsal, koku, tat gibi farklı uyaranlar kullanılmaktadır. Uyarılma potansiyeli hangi duyusal uyaran ile ilgili ise onun ismini almaktadır. Örneğin; görsel uyaranlar için görsel uyarılma potansiyeli (VEP, visual evoked potential), işitsel uyaranlar için işitsel uyarılma potansiyeli (auditory evoked potential) gibi isimlendirmeler kullanılmaktadır. Uygulanan uyaranlardan sonra meydana gelen beyin yanıtları genellikle 1000 milisaniye içinde oluşmaktadır. Uyarana karşı oluşan beyin yanıtları eksojen potansiyelleri içermektedir.

Uyaran sonrası beyinde oluşan yanıtlardan karar verme, bellek, algılama, planlama, öğrenme gibi bilişsel fonksiyonlar ile ilgili olanlarına olay ilişkili potansiyeller (OİP, event related potentials) denilmektedir ve alınan beyin tepkileri endojen potansiyelleri de içermektedir. OİP'ler ilk olarak Sutton ve arkadaşları tarafından kayıt edilmiştir (Sutton vd., 1965).

Olay ilişkili potansiyellerin elde edilmesinde farklı paradigmalar kullanılmaktadır. En sık kullanılan paradigmalar; seyrek uyaran (oddball) paradigması, atlanılan uyaran (omitted) paradigması, beklentisel negatif değişim paradigması ve uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity) paradigmasıdır.

Seyrek uyaran paradigmasında, hedef (target) ve hedef olmayan (standart, non-target) iki uyaran çeşidi vardır. Bu uyaranlar belli bir düzen içerisinde uygulanır ve hedef uyaranının verilme sırası değişmektedir. Katılımcılardan hedef uyarana dikkat etmesi ve bu hedef uyaranları saymaları veya uyaran geldiğinde ellerinde bulanan tuş pedindeki tuşa basmaları istenir. Örneğin; Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda bir işitsel seyrek uyaran paradigmasında, 2000 Hz, 70 dB, 500 ms süreli hedef uyaranlar ile 1500 Hz, 70 dB, 500 ms süreli hedef olmayan uyaranlar kullanılmaktadır. Hedef uyaranlar toplam uyaranların %20'sini, hedef olmayan uyaranlar ise %80'ini oluşturmaktadır.

Atlanılan uyaran paradigmasında, düzenli bir şekilde ardışık olarak verilen uyaranlardan sonra yeni uyaranın gelmesi beklenen anda herhangi bir uyaran verilmez.

Beklentisel negatif değişim paradigmasında, çoğunlukla modaliteleri aynı olan koşullandırıcı ve buyruksal iki uyaran çeşidi bulunmaktadır. Buyruksal uyaranlar ile eşlik eden şekilde bireyin bilişsel veya motor bir görevi yerine getirmesi

beklenmektedir.

Uyumsuzluk negativitesi (MMN) paradigmasında, seyrek uyaran paradigmasına benzer model kullanılır. Ancak bu paradigmada katılımcıların dikkati değiştirilmiş uyarandan başka bir tarafa yönlendirilir. Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda Näätänen ve arkadaşları tarafından geliştirilen optimum-1 MMN paradigmasının uyarlanmış şekli kullanılmaktadır (Näätänen vd., 2004). Bu işitsel paradigmada, her bir standart tondan sonra değiştirilmiş ton gelmektedir. Tonlarda, süre, şiddet, frekans ve yön olmak üzere farklı değişme tipleri ve her değişme tipinin üç farklı büyüklük derecesi bulunmaktadır. Oturum art arda uygulanan dört standart tonun ardından bir standart bir değiştirilmiş ton arka arkaya gelecek şekilde toplam 484 standart, 480 değiştirilmiş ton içermektedir. Bir standart tondan önceki ve sonraki iki tonun değişim tipleri birbirinden farklıdır.

Uygulanan uyarandan sonra ortaya çıkan ve olay ilişkili potansiyellerin seçici olarak filtrelenmesi ile elde edilen salınımlara olay ilişkili salınımlar (ERO, event related oscillations) denilmektedir. Olay ilişkili salınımlarda birden çok frekans bileşeni bulunmaktadır. Bu frekansların süper pozisyonu ile olay ilişkili potansiyeller oluşmaktadır (Başar, 1998).

Delta frekans bandı, frekansı 0.5-3.5 Hz aralığında, 500 ms zaman dilimi içinde ve genliği 20-200 µV olarak ölçülen ve beynin yüzeyinde yaygın olarak görülen salınımlardır. Uygulanan uyarandan sonra meydana gelen delta bandı yanıtları, olay ilişkili potansiyel paradigmalarında uyaranı ayırt etme görevinin yerine getirildiği durumlarda gözlenmektedir. Ayrıca P300 yanıt bileşeni ile de elde edilmektedirler.

İşitsel seyrek uyaran paradigmasının kullanıldığı araştırmalarda hedef uyarana karşı meydana gelen en büyük genlikli yanıtlar frontal ve santral bölgelerde gözlenirken, görsel seyrek uyaran paradigmasının kullanıldığı araştırmalarda ise hedef uyarana karşı meydana gelen en büyük genlikli yanıtlar pariyetal bölgede gözlenmiştir.

Teta frekans bandı, frekansı 4-7 Hz aralığında, 250-1000 ms zaman dilimi içinde ve genliği 5-100 µV olarak ölçülen salınımlardır. Uygulanan uyarandan sonra meydana gelen teta bandı yanıtları, seyrek uyaranlara ve atlanılan uyaranlara karşı oluşmaktadır. Erken tetalar, duyusal kayıttan kısa süreli bellekte bellek şablonuna uyan uyaranların seçilmesi ile ilişkili iken geç tetalar, karar vermenin güç olduğu, görevi yerine getirmek için fazla çaba harcandığı durumlarda ortaya çıkmaktadır.

Alfa frekans bandı, frekansı 8-13 Hz aralığında, genliği 2-10 µV olarak ölçülen salınımlardır. Uygulanan uyaran ile ilişkili duyusal alanlardan elde edilmektedir. Uyaranını fiziksel özelliğine bağlıdır.

Beta frekans bandı, frekansı 15-30 Hz'den aralığında, genliği 1-5 µV olarak ölçülen salınımlardır. Görsel dikkat, duyusal bellek, bilişsel işlevler ile bağlantılı bir salımdır.

Gamma frekans bandı, frekansı 30-70 Hz aralığında olan salınımlardır. Uyaran uygulandıktan 150 ms sonra görülen erken gamma ve 150-400 ms'de görülen

geç gamma salınımları mevcuttur.

Dış uyaranların beyinde işlenmesi sırasında birçok yanıt bileşeni gözlemlenmektedir. Farklı bilinç durumlarında dış uyaranlara karşı meydana gelen yanıt bileşenleri ve özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Beyin yanıt bileşenlerinin ortaya çıkma süreleri ve özellikleri

Yanıt Bileşeni	Ortaya Çıkma Süresi (ms)	Özelliği
P50	Uyarandan 50-120 ms sonra	Duyusal işlemleme ile ilişkili bir bileşendir
P200 (P2)	Uyarandan ortalama 200 ms sonra	Uygulanan uyaranın tanımlanması, karar verilmesi ve uygulanan farklı uyaranların sınıflandırılması ile ilişkili bir bileşendir. Bu bileşen ayrıca uyku sırasında kortikal uyarımı sağlayan bir bileşendir.
P300 (P3)	Uyarandan ortalama 200–800 ms sonra	Bilişsel süreçlerle en çok ilişkilendirilen OİP bileşenidir. Genelde dikkat tepkisine işaret eden, uyaran sınıflaması, beklenti ve gelen uyaranı farkına varma durumunda ortaya çıkan bir bilişsel bileşendir. Ayrıca hedef uyaranlara karşı bir ayırt etme tepkisi olarak ortaya çıkmaktadır.
P450	Uyarandan ortalama 400-550 ms sonra	Uyku sürecinde görülen bu bileşen uyaran özelliğine ve uyaranlar arasındaki süreyle ilişkilidir.
P900	Uyarandan ortalama 650-900 ms sonra	Uyku öncesi uyanıklık ve uyku sürecinde uygulanan uyaranlara karşı meydana gelen bu bileşen uykuyu başlatma ve sürdürme görev alan bir bileşendir.
N100 (N1)	Uyarandan 75-150 ms sonra	Uyanıklık sürecinde, dikkat öncesi otomatik tepki olarak tanımlanmakta ve önceki uyaran ile yeni gelen uyaran arasındaki farkı algılamak ile ilgilidir. Uyku sürecinde ise uykunun derinleşmesi ile uyarana ait kortikal girdilerin azalmasına bağlı olarak bu yanıt bileşeninin genliği azalmaktadır.
N200 (N2)	Uyarandan 200-250 ms sonra	Uygulanan uyaranlara dikkat edilmesine, art arda uygulanan uyaranlar arasındaki farka ve uygulanan uyaranların sıklığına duyarlı bir bileşendir. Uygulanan uyaranların değişmesi ve sınıflandırılması ile ilişkilidir.

Tablo 1. Beyin yanıt bileşenlerinin ortaya çıkma süreleri ve özellikleri Devam

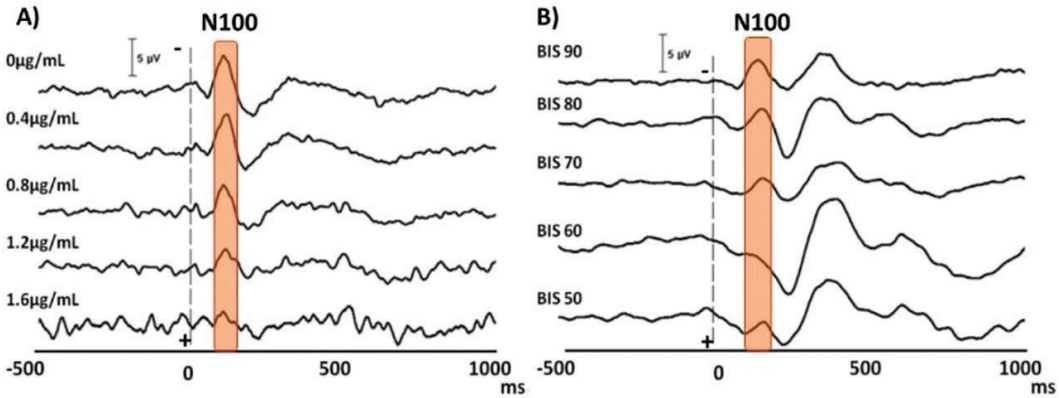
N300	Uyarandan ortalama 330-500 ms sonra	Uyku sürecinde, uygulanan uyaranın semantik içeriği ile ilişkili olmasının yanı sıra derin uyku ihtiyacı ile de ilişkili bir bileşendir.
N450 (LN)	Uyarandan ortalama 400 ms sonra	Geç negatif yanıt bileşeni olarak tanımlanan bir olay ilişkili potansiyel bileşenidir. Sıklıkla kelimelerin işlenmesi sırasında meydana gelmektedir.
N550	Uyarandan ortalama 500-650 ms sonra	Uyku sürecinde görülen bu bileşen, uygulanan uyaranın fiziksel özelliklerinden etkilenmektedir. Ayrıca, uykunun derinleşmesi için gerekli olan baskılayıcı süreçleri yansıttığı düşünülmektedir.
N_geç	Uyarandan ortalama 1000-1300 ms sonra	Uyku sürecinde çok geç ortaya çıkan bu bileşen P900 bileşeni ile benzer özelliklere sahiptir.

2. Farklı Bilinç Durumlarında Beyin Ölçümü: Biyofizik Örnekleri

İnsan beyni dünyadaki en karmaşık sistemlerden biridir ve en donanımlı bilgisayar sistemlerden çok daha güçlü bir sistemdir. Bu karmaşık organ aynı zamanda dinamik bir doğaya sahiptir ve bir bilinç durumundan diğerine geçerken neredeyse tamamen işlevsel özelliklerini değiştirmektedir. Uyanıklık, uyku ve anestezi böyle farklı bilinç durumlarına örnek verilebilecek üç süreçtir.

Beynin dinamik özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, dış uyaranlara karşı beyinde meydana gelen yanıt bileşenleri ile incelenebilinmektedir. Aşağıda beyin biyofiziği açısından farklı bilinç durumlarında beynin ölçülebilirliğine ait bazı örnekler sunulacaktır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada uyku ve anestezi altında katılımcılara işitsel uyaranlar uygulanmış ve uyaranlara karşı beyinde meydana gelen yanıt bileşenleri incelenmiştir. İki bilinç durumunda da EEG ve Bispektral İndeks sistemi (BİS) ile kayıt alınmıştır. Uyku ve anestezi altında işitsel uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarından N100 yanıt bileşeni incelendiğinde anestezi altında propofol dozu arttıkça, uyku sürecinde ise uyku derinleştikçe N100 yanıt bileşeninin genliğinin azaldığı görülmüştür (Özgören vd., 2010a) (Şekil 4).



Şekil 4. CZ elektrodunda işitsel uyaranlara karşı oluşan N100 yanıt bileşenleri. A) Anestezi altında (N=12) B) Uykuda (N=12) işitsel uyaranlara karşı oluşan N100 yanıt bileşenleri gösterilmektedir. Uyaranların uygulandığı an 0 noktasındaki kesikli çizgiler ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyaran uygulanmadan önceki 500 ms ve uyaran uygulandıktan sonraki 1000 ms olmak üzere zaman eksenidir. Düşey eksen genlik değerlerini göstermekte ve üst taraf negatif, alt taraf pozitif yönü temsil etmektedir (Özgören vd., 2010a'dan uyarlanmıştır).

BİS, anestezi derinliğinin monitorizasyonunda kullanılan EEG temelli bir sistemdir. BİS indeksi, güç güç spektrum analizi ve zaman-uzay analizi gibi ileri sinyal işleme teknikleri ile faz korelasyonunun bir ölçüsü olarak elde dilmekte ve 0 ile 100 arasında değişen değerlerdir. BİS indeksinin 100 olması tam uyanıklık durumunu, 0 olması ise beyin ölümünün gerçekleştiğini göstermektedir. BİS'in uyku sürecinde kullanılmasının temelinde uyku evrelerinin belirlenmesinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğinin gösterilmiş olmasıdır (Özgören vd., 2008).

Uyanıklık ve uyku sürecinde katılımcılara ağrısız dokunsal olay ilişkili potansiyel uyaranlarının uygulandığı bir çalışmada uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları incelenmiştir. Uyanıklık sürecinde dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarında, seyrek uyaranlara karşı oluşan P300 yanıt bileşeninin genliğinin sık uyaranlara karşı oluşan P300 yanıt bileşeninin genliğinden anlamlı büyük olduğu gözlenmiştir. Uyku sürecinde ise uyanıklıkta uyaranlara karşı oluşan P300 yanıt bileşeninin kaybolduğu ve uyanıklıkta görülmeyen P450, N550, P900 yanıt bileşenlerinin uykuda uygulanan uyaranlardan sonra görüldüğü bildirilmiştir. Sonuçlar, uyku-uyanıklık gibi iki farklı bilinç durumunda dış uyaranlara karşı beyinde meydana gelen yanıt paternlerinde değişiklikler olduğunu ve farklı bilişsel süreçlerde kaydedilen olay ilişkili potansiyeller incelendiğinde aynı tip basit uyaranların bile uyku sırasında beyinde değişik seviyelerde işlemlenmeye devam ettiğini göstermektedir (İnanç vd., 2015).

2.1 Uyanıklık Sürecinde Ölçüm

Görsel uyaranlara karşı beyin yanıtlarının incelendiği bir araştırmada katılımcılara uyaran olarak kendi büyükannelerinin ve tanımadıkları yaşlı bir kadının fotoğrafları gösterilmiştir. Kendi büyükannelerinin fotoğrafını gördüklerinde meydana gelen

olay ilişkili osilasyon yanıtları ile tanımadıkları yaşlı kadın fotoğrafını gördüklerinde meydana gelen olay ilişkili osilasyon yanıtları karşılaştırılmıştır. Tanımadıkları yüzde, büyükannelerinin yüzüne göre olay ilişkili osilasyon yanıtlarının arttığı gösterilmiştir (teta salınımı T_6'da % 46, gamma salınımı C_z'de % 22, C_3'te % 38, beta salınımı F_4'te % 46, C_z'de % 47 ve P_3'te % 105 büyük). Ayrıca kendi büyükannelerinin yüzlerini gördüklerinde hızlı teta salınımlarının F_4 elekrodunda % 20 arttığı bulunmuştur (Başar vd., 2007).

Dikotik dinleme testi; işitsel sistemde bulunan fonetik işlemlemenin asimetrisinin araştırılmasında kullanılmaktadır. Bu test, girişimsel olmayan, uygulaması kolay, düşük maliyetli ve nöropsikoloji alanında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

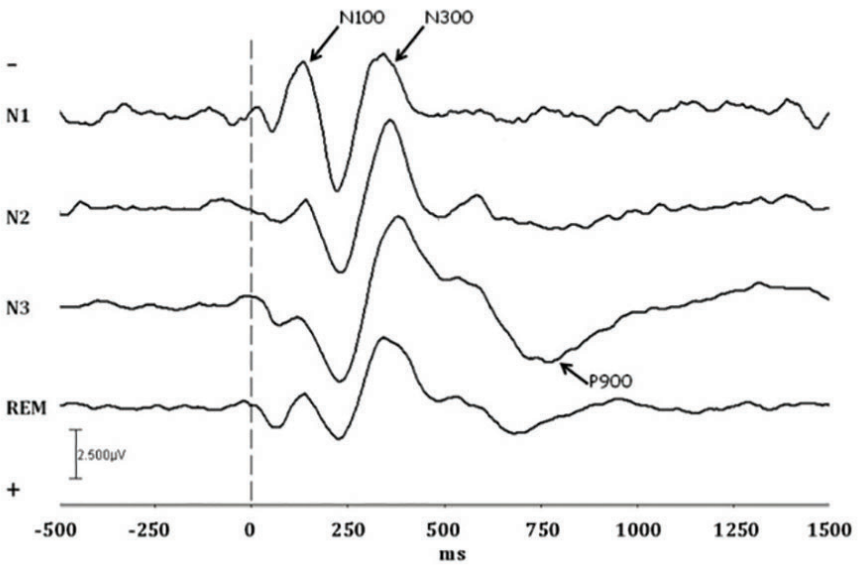
Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda kullanılan dikotik dinleme testinde, katılımcılara çok kısa, semantik olarak anlam ifade etmeyen, sessiz ve sesli harflerden oluşan heceler (/ba/, /da/, /ga/, /pa/, /ta/, /ka/) aynı anda iki farklı kulaktan dinletilmektedir. Katılımcılara heceler, farklı hece kombinasyonları (heteronim) ve aynı hece kombinasyonları (homonim) şeklinde dinletilmektedir. EEG kayıtları sırasında uygulanan dikotik test sonuçlarına göre, uyaranlardan sonra beyinde P1, N1, P2, N1P2 kompleksi, N2, P3 ve geç negatif (LN/N450) yanıt bileşenleri gözlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde erken dönem N1P2 yanıt bileşenleri beyinde daha çok santral bölgede aktifken, geç negatif yanıt bileşenlerin daha çok frontal bölgede aktif olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, N1P2 yanıt bileşenlerinin duyusal işlemlemede, LN yanıt bileşenlerinin ise çelişen uyaranların işlenmesinde rol aldıklarını göstermiştir (Bayazıt vd., 2009).

Uyanıklıkta ağrısız dokunsal olay ilişkili potansiyel uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının incelendiği araştırmada, uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları kortekste yaygın olarak görülmüştür. Hedef uyaranlara karşı oluşan delta salınımlarının genlikleri, hedef olmayan uyarana karşı oluşan yanıt genliklerinden büyük bulunurken, teta salınımlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Uyaranlara karşı oluşan yanıtların süreleri incelendiğinde hem delta hem teta salınımlarında anlamlı farklılıklar görülmüştür. Araştırmanın sonuçları delta ve teta salınımlarının, hedef ve hedef olmayan uyaranı ayırt edici görevi olduğunu göstermektedir (Öniz vd., 2008).

İşitme engelli, görme engelli ve sağlıklı kontrol grupları ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların karbondioksit (CO_2) ve fenil etil alkol (PEA) uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtları incelenmiştir. Gruplar arasında katılımcıların N2 yanıt genliğinde anlamlı farklılık görülmüştür. Sonuçlar, duyu yitimi olan bireylerin, sağlıklı bireylere göre diğer duyusal uyaranlara daha büyük uyarılma potansiyeli yanıtları verme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Özgören vd., 2012).

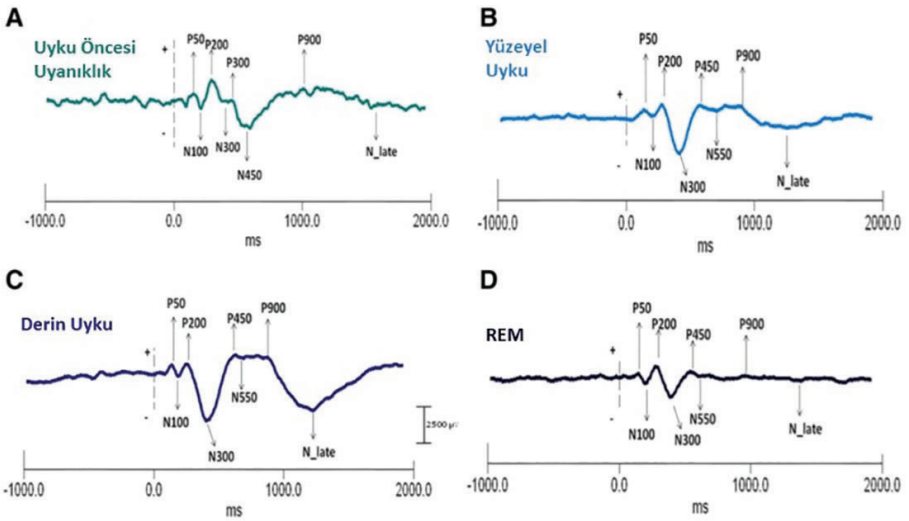
2.2 Uyku Sürecinde Ölçüm

Uykuda işitsel uyarılma potansiyeli uyaranlarına karşı beyin yanıtlarının incelendiği araştırmada, uykunun derinleşmesine bağlı olarak N100 yanıt bileşeninin genliğinin küçüldüğü ve N300 ile P900 yanıt bileşenlerinin genliklerinin büyüdüğü gösterilmiştir. Araştırmanın sonuçları, yanıt bileşenlerinde görülen bu değişimin uykunun farklı evrelerinde bilgi işlemleme sürecinin devam ettiğini göstermektedir (Kocaaslan vd., 2010) (Şekil 5).



Şekil 5. Uyku sürecinde CZ elektrodunda işitsel uyarılma potansiyeli uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtı bileşenleri (N=18). Uyaran anı "0" noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyaran öncesi 500 ms, uyaran sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Düşey eksen genlik (µV) değerlerini göstermek üzere üst taraf negatif, alt taraf pozitif yöndedir. Yukarıdan aşağıya doğru derinleşen NREM uyku evreleri ve en altta REM evre gösterilmektedir. N100, N300 ve P900 yanıt bileşnleri oklarla gösterilmektedir.

Uyku öncesi uyanıklık ve uykuda ağrısız dokunsal uyarılma potansiyeli uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtlarının incelendiği araştırmada, bazı yanıt bileşenleri (P50, N100, P200, N300, P900 ve N_geç) her iki süreçte de gözlenirken, bazı yanıt bileşenleri (P300 ve N450) sadece uyku öncesi uyanıklık sürecinde, bazı yanıt bileşenleri (P450 ve N550) ise sadece uyku sürecinde gözlenmiştir. Sonuçlara göre, duyusal işlemleme ile ilgili bileşenler uyku öncesi uyanıklık durumunda en büyük genliğe sahip iken uykunun devam ettirilmesi ile ilgili bileşenlerin uyku derinleştikçe genliklerinin arttığı görülmüştür (Öniz vd., 2016) (Şekil 6).



Şekil 6. CZ elektrodunda A) Uyku öncesi uyanıklık, B) Yüzeyel uyku, C) Derin uyku ve D) REM döneminde ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları gösterilmektedir (N=21). Uyaranın uygulandığı an kesikli çizgi ile belirtilmiş olan "0" noktasıdır. Uyaran öncesi 1000 ms uyaran sonrası 2000 ms'ye ait süreç gösterilmektedir. Dikey eksen µV cinsinden genlik değerini, yatay eksen ms cinsinden zaman eksenini göstermektedir. Üst taraf pozitif, alt taraf negative yönü temsil etmektedir.

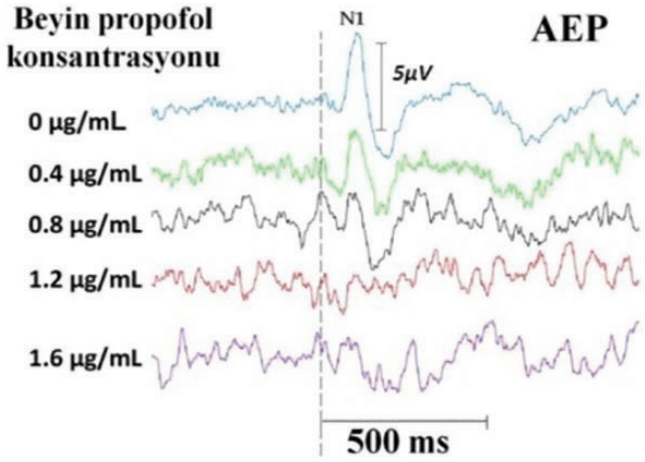
Uyku sürecinde ağrısız dokunsal olay ilişkili potansiyel uyaranlarına karşı beyinde oluşan yanıt bileşenlerinin incelendiği araştırmada, sabit basınçta ağrısız dokunsal uyaranlar, bireylerin baskın olarak kullandıkları (sağ) ellerinin işaret ve orta parmaklarına uygulanmıştır. Hem yüzeyel hem de derin uykuda, hedef ve hedef olmayan uyaranlara karşı oluşan yanıt bileşenlerin genlikleri birbirine benzer bulunmuştur. Araştırma sonuçlarına göre, uykuda beyin yanıtlılığının sürdüğü ancak baskın olarak kullanılan elde uyaranların ayırt edilemediği görülmüştür (İnanç vd., 2014a).

NREM uykunun ilk ve ikinci yarısında ağrısız dokunsal uyarılma potansiyeli uyaranlarına karşı beyinde meydana gelen yanıt bileşenlerinin karşılaştırıldığı araştırmada, NREM uykunun ilk yarısında meydana gelen P900 yanıt bileşeninin latansı, ikinci yarıya göre daha kısa bulunurken, N300 ve P900 yanıt bileşenlerinin genliklerinin uykunun ilk yarısında ikinci yarısından daha büyük olduğu görülmüştür. Araştırmanın sonuçları, uyku sürecinde ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının uyku evreleri dışında, uyku süresinden de etkilendiğini göstermiştir (İnanç vd., 2014b).

2.3 Anestezi Altında Ölçüm

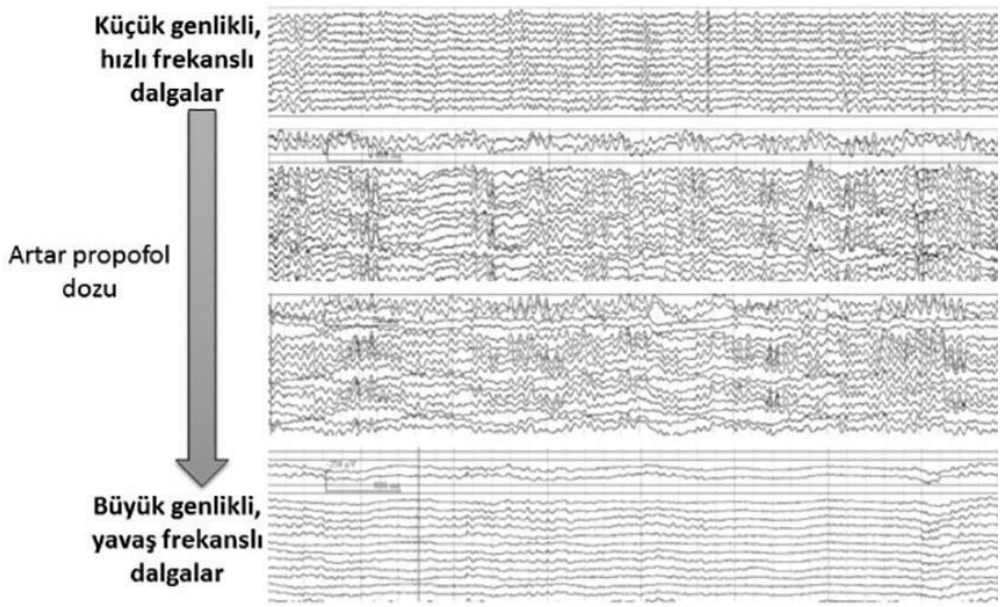
Anestezi altında işitsel uyarılma potansiyeli uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtlarının incelendiği araştırmada, propofol dozuna bağlı olarak N1P2 yanıt bileşenin genliğinde azalma olduğu görülmüştür. Sonuçlar, propofolün geç latanslı

işitsel uyarılma potansiyeli uyaranlarına karşı oluşan yanıtlar üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu göstermiştir (Gökmen vd., 2011) (Şekil 7).



Şekil 7. Farklı propofol konsantrasyonlarında işitsel uyarılma potansiyeli (AEP) uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtları gösterilmektedir (N=14). Düşey eksen genlik değerini (μV), yatay eksen zamansal değişimi (ms) göstermektedir. Üst taraf negatif alt taraf pozitif yönü temsil etmektedir.

Anestezi sırasında yapılan başka bir çalışmada propofol uygulanmadan önceki ve uygulanma sırasındaki beyin dalgaları incelendiğinde, propofol dozundaki artışa bağlı olarak EEG'de yavaş frekanslı yüksek genlikli dalgalar gözlenmiştir (Özgören vd., 2010b) (Şekil 8).



Şekil 8. Anestezi derinliğine göre EEG dalgalarında görülen değişiklikler

2.4 Patolojik Süreçlerde Ölçüm

Şizofreni hastalarında elektrofizyolojik değişiklikleri Heschl gyrusu (HG) hacminin yapısal değişiklikleriyle ilişkilerinin araştırıldığı araştırmada, şizofreni grubunda, bilateral HG hacimleri ve N1P2 bileşeninin küresel alan gücünün kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Karabay vd., 2015).

Kallman sendromlu çocuklar ile yapılan araştırmada, karbondioksit (CO_2) ve fenil etil alkol (PEA) uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtları incelenmiştir. Yapılan elektrofizyolojik analizlerden sonra kallman sendromlu çocukların trigeminal uyaranlara (CO_2) karşı beyinlerinde yanıtlar gözlenirken, olfaktör uyaranlara (PEA) karşı yanıt gözlenmemiştir. Araştırmanın sonucunda kallman sendromu olan çocukların anosmi belirtisi gösterdiği bulunmuştur (Anık vd., 2015).

3. Beyin Biyofiziğinde İleri Analizlerin Yeri

EEG kayıtlarında, gürültüye bağlı olarak uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının gözlenemediği durumlar mevcuttur. Böyle durumlar için sinyalin zaman-frekans dağılımını gösteren dalgacık dönüşümleri kullanılmakta ve beyin yanıtları gürültüden arındırılmaktadır. Dalgacık dönüşümünde bir ana dalgacık fonksiyonu kullanılmaktadır. Literatürde en sıkça kullanılan ana dalgacık fonksiyonu CMOR (complex morlet) dur (Huart vd., 2012). Seçilen temel dalgacık fonksiyonunun daraltılmış ve ötelenmiş versiyonları ile sinyalin korelasyonu alınarak dalgacık katsayıları elde edilmektedir. Bu katsayılar sayesinde farklı frekanslardaki salınımların güç dağılımlarının, iki boyutlu zaman-frekans uzayında gözlemlenmesi mümkün olmaktadır. Frekans analizi sayesinde, EEG sinyalinin frekans bileşenlerinin ana dalgacık fonksiyonu ile ne kadar benzerlik gösterdiği bulunmaktadır (Olcay, 2014).

Frekans analizi yönteminin kullandığı bir araştırmada, normosmik, hiposmik ve anosmik kişilerin koku uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtları incelenmiş ve beyin yanıtları ile frekans analizi grafikleri değerlendirilmiştir (Olcay, 2014).

EEG sinyallerinin zamana bağlı güç dağılımlarını kullanarak entropi değişimlerini değerlendirmek de mümkündür. Beyinde dış ve iç uyaranlara karşı oluşan durum değişikliklerinin saptanmasında entropi önemli bir yer tutmaktadır. Örneğin, Parkinson hastalarında koku uyaranlarına karşı beyin yanıtlarının incelendiği araştırmada, zamana bağlı Shannon entropilerinin hesaplanmasında zaman düzleminde kayan küçük dikdörtgen zaman pencerelerinde her bir frekansın bağıl enerjisi hesaplanmış ve entropi değerlendirmesi aşağıda yer alan formüle göre yapılmıştır (Olcay, 2014). Formülde WS, Shannon entropiyi temsil ederken, Pj ise t anında belirli bir frekans bandında bir bileşene sahip olma olasılığını temsil etmektedir.

$$WS(t) = \sum_j P_j(t) \ln(P_j(t)) \qquad \text{(Shannon \& Weaver 1949)} \qquad (1)$$

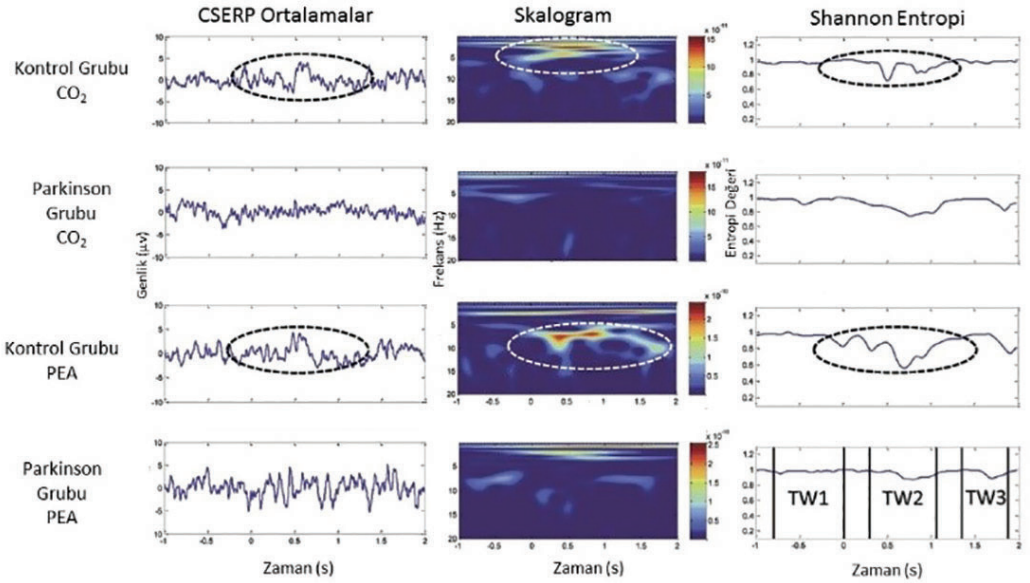
EEG kaydında meydana gelen gürültünün giderilmesi için gürültüden arındırma yöntemi grubumuz tarafından literature kazandırılmıştır. Bu yöntem, beyin yanıtlarında sinyal gürültü oranı (signal-to-noise ratio; SNR) iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Yöntemin geçerliliği, farklı SNR arttırma yöntemleri ile karşılaştırılarak gösterilmiştir (Olcay, 2014). Yöntem, Donoho tarafından ortaya atılmış olan "parçacık gürültü giderme (wavelet denoising)" işlemidir (Donoho, 1995). Bu işlemde, belirlenen herhangi bir eşik aracılığı ile uyaranla ilgili olmayan frekans bileşenleri devre dışı bırakılmakta ve eşik seviyelerini geçen frekans bileşenleri uyarana bağlı oluşan salınımlar olarak tanımlanmaktadır.

Olcay tarafından yapılan önceden bahsedilmiş araştırmada, koku uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtlarına "parçacık gürültü giderme (wavelet denoising)" yöntemi uygulanmış ve yanıt bileşenlerinin görünürlüğü arttırılmıştır. Aynı çalışmada EEG kayıtlarını objektif olarak bir ölçü birimine indirgemek amacıyla "iyileştirme faktörü (enhancement factor)" kavramı (EF) ortaya atılmıştır. EF ile davranışsal koku ölçümü test bataryasına ait toplam puanların korelasyonu incelenmiş ve aralarında pozitif yönde güçlü korelasyon bulunmuştur (Olcay, 2014).

Uyarılma potansiyeli ve olay ilişkili potansiyel uyaranlarına karşı beyinde oluşan yanıt bileşenlerinin beyinde kaynaklandıkları alanları bulabilmek için farklı kaynak analizi yöntemleri kullanılmaktadır. Sinyallerin uyaran öncesi bölgeleri gürültü olarak kabul edilerek, verilerin sinyal/gürültü oranları hesaplanmaktadır.

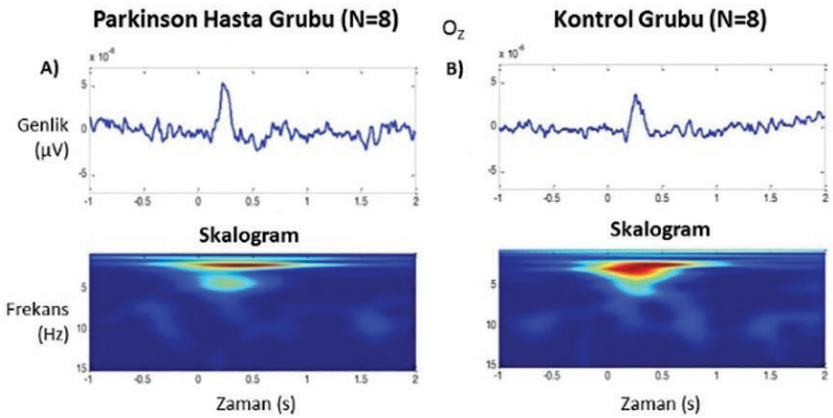
Kaynak analizlerinde hacim iletkenleri basit küresel modellerin yanı sıra Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) ortalama kafa MR görüntülerinden sonlu eleman yöntemi (FEM) ve sınır eleman yöntemi (BEM) ile elde edilmiş gerçekçi modellerden de hazırlanabilmektedir. Uyarılma potansiyeli ve olay ilişkili potansiyel uyaranlarına karşı beyinde oluşan yanıt bileşenlerinin beyindeki kaynaklarını bulmak için sabit dipoller, hareket eden dipoller, çoklu sinyal sınıflaması (multiple signal classification; MUSIC), minimum norm en küçük kareler (minimum norm least-squares; MNLS), düşük çözünürlüklü elektromanyetik tomografi (low resolution electromagnetic tomography; LORETA), standartlaştırılmış LORETA (sLORETA) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Aşağıda beyin biyofiziği açısından ileri analizlerlere bazı örnekler sunulmaktadır.

Parkinson hastalarında koku uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıtlarının incelendiği çalışmada, frekans ve entropi analizi yöntemleri kullanılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda, uyaran uygulandığı zaman beynin kaotik işleyişi düzenli bir yapıya dönüşüp uyaranın uyaranın gönderilmesi ile birlikte beynin kaotik işleyişi yerini düzenli bir yapıya bırakması ve uyarana karşı yanıtların bitiminden itibaren de yeniden kaotik duruma doğru yönelmesidir. Bu durumun Parkinson hasta grubunda görülmemesi; uyaran öncesi beyinde süregelen kaotik işleyişin uyaran gelmesi ile düzenli bir işleyişe geçmeden kaotik sürecin devam ettiği gözlenmiştir (Güdücü vd., 2015) (Şekil 9).



Şekil 9. Sağlıklı kontrol grubu ve Parkinson hasta grubuna ait birer katılımcının koku (PEA, CO2) uyaranlarına karşı vermis oldukları beyin yanıtları, frekans-zaman skalogramı ve entropi değerleri gösterilmektedir.

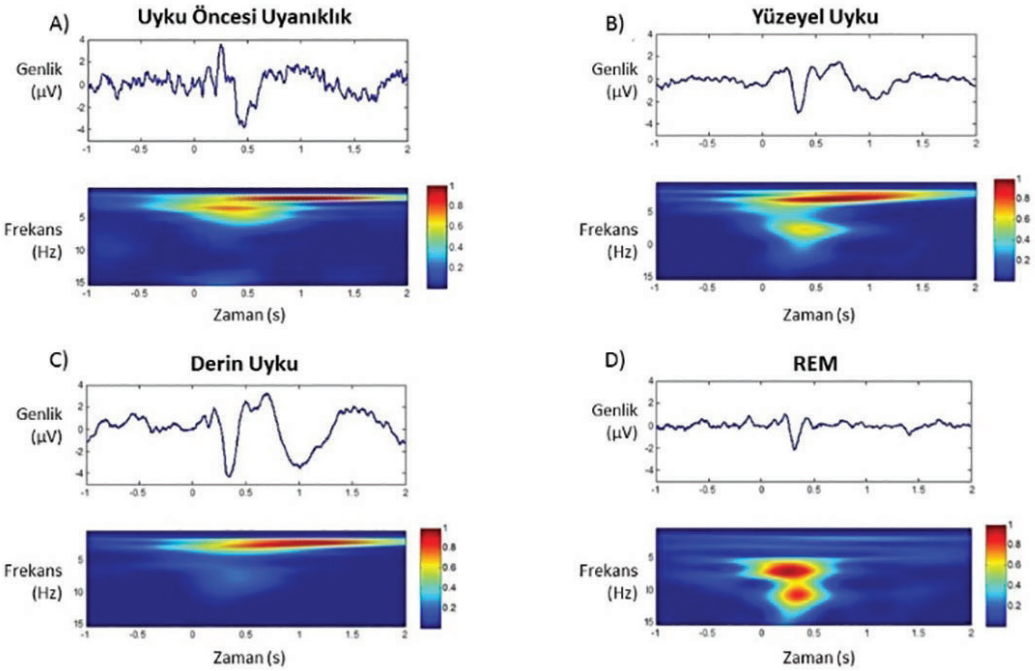
Parkinson hastalarında görsel uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının incelendiği başka bir araştırmada, frekans analizi yöntemi kullanılmış ve Parkinson Hastalarının görsel uyaranlara karşı oluşturdukları yanıtlar net olarak gözlemlenebilmiştir. Parkinson hasta grubunun 5 Hz dolaylarında gösterdikleri güçlü ikincil bir aktivasyon ve kontrol grubunda delta frekans bandı (0,5-3,5 Hz) bölgesinde gösterdiği aktivasyonun dikkat çektiği belirtilmiştir (Ergönül vd., 2017) (Şekil 10).



Şekil 10. Parkinson hasta grubuna ve kontrol grubuna ait frekans analizi. A) Parkinson hasta grubuna (8 kişi), B) Kontrol grubuna (8 kişi) ait frekans analizi. Üst taraf OZ elektrotundaki EEG sinyallerini, alt tarafta yer alan skalogram (frekans ölçeğinde) ise EEG kaydının frekans-zaman uzayındaki gösterimidir. Skalogramda yer alan mavi renk en az benzeşimi (aktivasyon), kırmızı renk ise en çok benzeşimi temsil etmektedir.

Beş tadın beyinde oluşturduğu yanıtların genlik-zaman ve frekans-zaman uzayında özelliklerinin incelendiği araştırmada, tatlara göre yanıt genliklerinin ve frekans bantlarındaki etkileşimlerin değişiklikler gösterdiği görülmüştür. Bu bağlamda, en büyük genliğin tuzlu tadında ölçüldüğü ve tuzluyu sırasıyla; umami, ekşi, acı ve tatlı uyaranlarına karşı oluşan genliklerin takip ettiği belirtilmiştir (Balcıoğlu vd., 2016).

Uyku öncesi uyanıklık ve uykuda ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan yanıtların incelendiği araştırmada, uyanıklık ve uyku evrelerinde farklı bir bilgi işlemleme sürecinin olduğu frekans–zaman analizi ile de gösterilmiştir. Araştırmada kullanılan yöntemin, uykuda uyaranların işlemlenmesinde nöral alt yapıların aydınlatılmasında ve uyku evrelerinin otomatik olarak belirlenmesinde kullanılabilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir (İnanç vd., 2016) (Şekil 11).



Şekil 11. Uyku öncesi uyanıklık ve uyku sürecinde sağ el işaret ve orta parmaklarına uygulanan ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarına ait elektrofizyolojik yanıtlar ve skalogramlar (N=6) A) Uyku öncesi uyanıklık, B) Yüzeyel uyku, C) Derin uyku, D) REM dönemlerine ait genlik-zaman ve frekans-zaman değişimine ait grafikler gösterilmektedir. Yatay eksenler uyaran öncesi 1 saniye, uyaran sonrası 2 saniye olmak üzere zaman eksenini göstermektedir. Uyaranın uygulandığı an "0" noktası ile gösterilmektedir. Düşey eksenler sırası ile genlik (µV) ve frekans (Hz) değerlerini göstermektedir.

Anestezi altında beyin yanıtlarının kaynağının araştırıldığı bir araştırmada, propofol uygulanmasına bağlı olarak 12-14 Hz'lik salınımların BA6, BA9, BA10, BA21, BA24 ve BA37 bölgelerinde lokalize olduğu bulunmuştur. İşitsel uyaranlar uygulandığında söz konusu salınımların faaliyetlerinin hafifçe başka yerlere kaydığı görülmüştür (Özgören vd., 2010b).

Kaynaklar

Anık, A.; Çatlı, G.; Abacı, A.; Güleryüz, H.; Güdücü, Ç.; Öniz, A.; Can, Ş.; Dündar, B. & Böber, E. (2015). Olfactory dysfunction in children with Kallmann syndrome: relation of smell tests with brain magnetic resonance imaging. Hormones, Vol. 14, No. 2, (April 2015), pp. 293-299

Balcıoğlu, E-Ş.; Güdücü, Ç.; Eskicioğlu, E.; Öniz, A. & Özgören, M. (2016). Tat uyaranlarına karşı beyinde oluşan yanıtların elektrofizyolojik olarak ve frekans analizi ile incelenmesi: ön bulgular, 20. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, İzmir, Kasım 2016

Başar E. (1998). Brain Function and Oscillations. I. Brain Oscillations: Principles and Approaches. Springer. 978-3-642-72194-6, BerlinBaşar, E.; Özgören, M.; Öniz, A., Schmiedt, C. & Başar Eroğlu, C. (2007). Brain oscillations differentiate the picture of one's own grandmother. International Journal of Psychophysiology, Vol. 64, No. 1, (April 2007), pp. 81-90, ISSN 0167-876

Bayazıt, O.; Öniz, A.; Hahn, C.; Güntürkün, O. & Özgören, M. (2009). Dichotic listening revisited: trial-by-trial ERP analyses reveal intra- and interhemispheric differences. Neuropsychologia, Vol. 47, No. 2, (Jan 2009), pp. 536-545, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.002

Berger H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv Fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Vol.87, No.1, (Dec 1929), pp 527–570, 0003-9373

Caton R. (1875). The electric currents of the brain. British Medical Journal, 2 (1875), 278

Donoho, D-L. (1995). De-noising by soft-thresholding. IEEE Transactions on Information Theory, Vol. 41, No. 3, pp. 613–627, doi:10.1109/18.382009

Ergönül, İ.; Çakmur, R.; Güdücü, Ç.; Öz, D.; Özgören, M. & Kurşun, B-B. (2016). De-novo parkinson'da görsel uyaranlar için yeni bir analiz yaklaşımı: ön bulgular. 20. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, İzmir, Kasım 2016

Gökmen, N.; Bayazıt, O.; Öniz, A. & Özgören, M. (2011). Target controlled propofol infusion linearly supresses auditory evoked potentials and bispectral index. 8th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, ABD, Haziran 2011

Güdücü, C.; Taşlıca, S.; Çakmur, R.; Özgören, M.; İkiz, A-Ö. & Öniz A. Assessing Olfactory Function in Parkinson's Disease via Entropy Analysis of Chemosensory Event Related Potentials. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, Vol. 237, No. 2, (September 2015), pp. 111-116, doi: 10.1620/tjem.237.111

Hillyard, S-A. & Kutas, M. (1983). Electrophysiology of Cognitive Processing. Annual Review of Psychology, Vol. 34, No. 1, pp. 33-61.

Huart, C.; Legrain, V.; Hummel, T.; Rombaux, P. & Mouraux, A. (2012). Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. PloS One, Vol. 7, No. 3, (March 2012), pp. e33221, doi:10.1371/journal.pone.0033221

İnanç, G., Özgören, M. & Öniz, A. (2014a). Ağrısız dokunsal uyaranlar ve uyku. Journal of Turkish Sleep Medicine, Vol. 1, No. 1, (Nisan 2014), pp. 9-15, ISSN 2148-1504

İnanç, G., Özgören, M. & Öniz, A. (2014b). Basit dokunsal uyarılma potansiyellerinin uykunun ilk ve ikinci yarısında değişimleri. Journal of Turkish Sleep Medicine, Vol. 1, No. 3, (Eylül 2014), pp. 77-81, ISSN 2148-1504

İnanç, G.; Özgören, M. & Öniz, A. (2015). Farklı Bilinç Durumlarında Ağrısız Dokunsal Olay İlişkili Potansiyeller. Journal of Turkish Sleep Medicine, Vol. 2, No. 1, (Aralık 2015), pp. 77-89, ISSN: 2148-1504

İnanç, G.; Taşlıca, S.; Balcıoğlu, E-Ş.; Karaağaç, F.; Özgören, M. & Öniz, A. (2016). Genlik ve frekans analizi ile uykuda ağrısız dokunsal uyaranların incelenmesi: ön bulgular, 20. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, İzmir, Kasım 2016

Jasper H-H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroenceph.

Clin. Neurophysiol, Vol. 10, pp 371-375

Jurcak V.; Tsuzuki D. & Dan I. (2007). 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. NeuroImage, Vol. 34, No. 4, (Feb 2007), pp. 1600-1611, ISSN 1053-8119

Karabay, N.; Öniz, A.; Taşlıca, S.; Alptekin, K.; Hugdahl, K. & Özgören, M. (2015). Brain morphometry and electrophysiological recordings in relation to illness duration in schizophrenia. Neuroscience Letters, Vol. 593, (April 2015), pp. 118-123, ISSN 0304-3940

Kocaaslan, S.; Öniz, A. & Özgören, M. (2010). Uykuda işitsel uyarılma potansiyelleri. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Vol. 11, No. 3, pp. 49-56, ISSN 2149-9063

Näätänen, R.; Pakarinen, S.; Rinne, T. & Takegata, R. (2004). The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. Clinical Neurophysiology, Vol. 115, No. 1, (January 2004), pp. 140-144, doi.org/10.1016/j.c

linph.2003.04.001

Olcay, B-O. (2014). Analysis of Olfactory Evoked Potentials. İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İzmir.

Öniz A. (2006). Beyinde delta, teta ve alfa osilasyon yanıtlarının ışığında öğrenme süreçleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İzmir

Öniz, A.; Güdücü, Ç.; Aydın, A. & Özgören, M. (2008). Dokunsal Uyaranlara Karşı Olay-İlişkili Delta ve Teta Yanıtları. Journal of Neurological Sciences (Turkish), Vol. 25, No. 2, pp. 117-127, ISSN 1302-1664

Öniz, A.; İnanç, G.; Güdücü, C. & Özgören, M. (2016). Brain responsiveness to non-painful tactile stimuli prior and during sleep. Sleep and Biological Rhythms, Vol. 14, No. 1, pp. 14-87, ISSN 1479-8425

Özbaşaran, M & Duru, G. (2017). Aşıklı höyük, In: Aktüel Arkeoloji, 22.12.2017, http://www.aktuelarkeoloji.com.tr/asikli-hoyuk

Özgören, M.; Kocaaslan, S. & Öniz, A. (2008). Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. Sleep and Biological Rhythms, Vol. 6, No. 4, (October 2008), pp. 249-255, doi: 10.1111/j.1479-8425.2008.00372.x

Özgören, M.; Bayazıt, O.; Kocaaslan, S.; Gökmen, N. & Öniz, A. (2010a). Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear Biomed Phys., Vol.4, (Suppl 1), http://doi.org/10.1186/1753-4631-4-S1-S6

Özgören, M.; Bayazıt, O.; Gökmen, N. & Öniz, A. (2010b). Spectral pattern analysis of propofol induced spindle oscillations in the presence of auditory stimulations. The Open Neuroimaging Journal, Vol. 4, (Sep 2010), pp. 121-129, ISSN 1874-4400/10

Özgören, M.; Güdücü, C.; Bezircioğlu, T.; İnanç, G. & Öniz, A. (2012). Multimodal sensory evoked potentials in blind, deaf and healthy individuals. International Journal of Psychophysiology, Vol. 85, No. 3, (Sep 2012), pp. 427, ISSN 0167-8760

Shannon, C-E. & Weaver, W. (1949). The mathematical theory of communication, University of Illinois Press, http://www.magmamater.cl/MatheComm.pdf

Sutton, S.; Braren, M.; Zubin, J. & John, E-R. (1965). Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. Science, Vol. 150, No. 3700, pp. 1187-1188

Van Horn, J-D. (2012). Mapping Connectivity Damage in the Case of Phineas Gage. Plos One, Vol.7, No.5, (May 2012), pp. e37454



Beyin-Bilgisayar Arayüzü

Temel KAYIKÇIOĞLU[1], Masoud MALEKI[2], Seniha KETENCİ[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi- [2]Gümüşhane Üniversitesi

[1]Trabzon-[2]Gümüşhane

1. Giriş

Felç, beyin hasarı ile ilgili bir sağlık sorunu olup beyini besleyen kan damarlarında akışın durmasıyla ortaya çıkar. Felç rahatsızlığında, alt beyin bölgesinde bulunan ve sinyallerin motor korteksten vücuda iletilmesinde işlev yapan omurilikte hasar meydana gelir. Bunun sonucunda, istemli kas hareketleri kaybolur. Ancak, üst beyin bölgesinde yer alan, EEG dalgalarının üretildiği kortekste beyin aktivitesi normal işleyişine ve kas aktivitesine ilişkin komutların üretilmesi devam eder. Sadece, üretilen bu komutlar hasar görmüş omurilik üzerinden vücudun ilgili kaslarına iletilemez. Özetle, felç durumunda, beyin el, bacak ve yüz kasları için komutlar üretmekte ancak bu komutlar oluşan hasar sebebiyle ilgili kaslara ulaşamamaktadır. Felç sonucu hastalarda kilitli-kalma (Locked-in) durumu ortaya çıkar. Bu rahatsızlıkta tüm istemli kaslar felce uğrarken bilişsel bilinç kapanmaz. Hasta çevresini duyabilir, dikey yönde göz hareketlerini ve kırpmayı gerçekleştirebilir. Bu tür hastaların rehabilitasyonunu sağlamak ve çevreyle etkileşimini arttırmak için insan- bilgisayar etkileşim teknolojileri ortaya çıkmıştır. Beyin-Bilgisayar Arayüz (BBA) sistemleri bu teknolojilerden biridir. Son yıllarda hızlı gelişme gösteren BBA sistemleri çevreleri ile normal yöntemlerle iletişim kuramayan hastalar için iletişime olanak sağlar.

BBA'lar, beyin sinyallerini kaydedip bunları kontrol ve iletişim komutlarına dönüştürebilen teknolojilerdir. Ayrıca, bunlar nöromusküler çıkış kanalları olan, vücudun normal motor yollarını atlayan yapay sistemlerdir (Wolpaw vd. , 2002). BBA'lar, periferik sinirler ve kaslar olmaksızın doğrudan kullanıcının iradesine bağlı beyin aktivitesini kontrol sinyallerine çevirirler. Bu çeviri, genellikle bir bilgisayar tarafından gerçekleştirilir (Graimann vd. , 2010). Diğer bir deyişle, bir BBA sistemi, beyinden doğrudan suni çıkış kanallarını kullanarak, her hangi bir kas aktivitesine bağlı kalmadan beyin ile çevre arasında bir iletişim sağlar. Çevre, bir elektronik cihaz

veya bir insan olabilir. Bu iletişimle ilgili ayrıntılar ilerideki bölümlerde verilecektir.

Beyin dalgalarıyla aygıtları kontrol etmek 60'lı yılların başında, insanlar için çok uzak ve olası olmayan bir durumdu. Bundan ötürü o yıllarda bu tür fantastik olayları kapsayan, bilim ve teknoloji unsurları bilim-kurgu filmlerinde yer almıştır. Star Trek dizisi o dönemki ünlü bilim-kurgu dizilerinden bir tanesidir. Bu dizide, geminin kaptanı Kaptan Pike'ın tüm vücudu radyasyon kazası sonucu felçli hale gelir. Kaptan Pike için beyin dalgaları ile kontrol edilebilen bir tekerlekli sandalye tasarlanır. Sandalyeye bir lamba konularak kaptan Pike'ın sorulan sorulara verdiği evet veya hayır cevapları anlaşılmaya çalışılır. Bir kere yanıp sönme "evet" ve iki kere yanıp sönme "hayır" anlamına gelmekteydi. Bu sandalyenin şeması, Şekil 1-a'da gösterilmektedir (Graimann vd. , 2010).

Dizide, kumandan Commodore Mendez, Pike'ın durumunu şu cümlelerle özetlemişti:

> *"Jim, hiç hareket edemiyor, tekerlekli sandalyesi beyin dalgalarına tepki gösterecek şekilde tasarlandı. Sandalyeyi döndürebilir, hafifçe öne ve geriye doğru hareket ettirebilir. Yanıp sönen bir ışıkla «evet» veya «hayır» diyebilir. Ama hepsi bu. Yapabilecekleri bu. Zihni, senin ve benim zihnim kadar aktif, fakat işe yaramayan vücudunda sıkışmış durumda."*

Yukarıdaki Star Trek dizisinde anlatıldığı gibi felçli bireylerde, aktif ve tam işlevli beyin vücutta sıkışarak çevre ile iletişim kuramaz. Birey suni solunum sistemine de bağlı kalabilir. Bu durumda, çevreyle iletişim kurmanın tek etkili yolu, beyin sinyallerini kaydeden ve onları kontrol ve iletişim komutlarına dönüştürebilen bir cihazdır. Bu da bir BBA sistemidir.

İnsan beyninden gelen sinyallerin kaydedilmesi, ilk olarak 1929'da Alman bilim adamı Hans Berger tarafından gerçekleştirilmiştir (Gloor,1969). Hans Berger çok basit bir galvanometre ile insan kafa derisinin üzerinden elektriksel beyin aktivitelerini kaydetmiştir. Çalıştığı laboratuvar ve kaydettiği ilk beyin sinyalleri, Şekil 1-b'de gösterilmektedir.

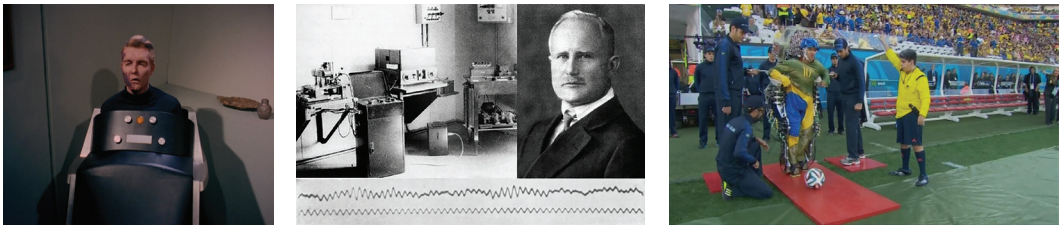
Berger, beyinin tüm loblarından sinyal kaydını ilk kez 1943 yılında yapmıştır. Bundan sonra, ilk BBA sistemi 1964 yılında, Star Trek serisinin yayınlanmasından kısa süre önce, Dr. William Gray Walter (Graimann, vd. , 2010) tarafından gerçekleştirildi. Dr. Walter, hastanın beyin motor bölgesine doğrudan elektrot bağlayarak hastadan önündeki slaytı değiştirmesi için bir düğmeye basmasını istemiştir. Dr. Walter beyin aktivitesinin hastanın butona basmaya niyetlendiğinde ortaya çıktığını, bu aktiviteden sonra gecikmeli olarak projektörün hareket ettiğini keşfetmiştir. Bu da beyinde kasları kontrol edecek niyet sinyalinin (komutun) kas hareketinden önce üretildiğini göstermiştir. Dr. Walter yaptığı çalışmayla farkında olmadan ilk BBA sistemini geliştirmiş ama çalışmalarını yayınlamamıştır. Yalnızca, Londra'daki Ostler derneği ile sözlü sunum şeklinde paylaşmıştır (Dennett, 1992). BBA sistemleri üzerine yapılan temel araştırmalar, Jacques J. Vidal'ın doğrudan beyin-bilgisayar iletişiminin ilk kavramını sunmasıyla 1973 yılında başlamıştır (Vidal, 1973).

Dr. Walter veya Jacques J. Vidal' ın BBA çalışmalarından sonra, bu alandaki araştırmalar belli bir süre duraksamıştır (Graimann, vd. , 2010). Son 30 yılda ise 100'den fazla BBA araştırma merkezinin aktif şekilde çalışması ile tekrar tırmanışa geçmiştir. Diğer taraftan, eskiden beyin sinyallerinin ölçmesi ve işlemesi ilkel yöntemlerle yapılıyorken günümüzde durum değişmiştir. Bu alana odaklanan profesyonel sinirbilimi araştırması yapan gruplar, beynin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Bunun yanında, sinyal işleme algoritmaları ve bilgi işleme yöntemlerinin gelişmesi, pahalı ya da hacimli ekipman gerektirmeden karmaşık beyin sinyallerinin gerçek zamanlı işlenmesine olanak sağlamıştır (Graimann, vd. , 2010).

Son yıllarda, BBA'ların hasta kişilerin yanı sıra sağlıklı kişileri için de geliştirilen farklı uygulamaları dikkat çekmeye başlamıştır. Eller serbest oyunlar (Hasan vd. , 2012), imleç kontrolü (Wilson, vd. , 2011), biyometri tabanlı tanıma (Palaniappan, 2008) vb. gibi uygulamalar bunlardan birkaçıdır.

BBA üzerine yapılan projelerden bir tanesi de 2014 yılında Brezilya da düzenlenen, dünya futbol kupasının milyarlarca TV izleyicisi tarafından izlenen açılış töreninde tanıtılmıştır. Projenin ismi "Walk Again" yani "tekrar yürümek"'tir. Kısaca, bu projede araştırmacılar, beyin dalgaları ile çalışan dış iskelet geliştirmişlerdir. Dünya kupasının sembolik başlangıcını trafik kazası sonrasında bacaklarını oynatamayan 29 yaşındaki engelli bir kişi yapmıştır. Fiziksel engelli Brezilyalı genç, bir yapay elbise robotu giyerek, adım atıp topu sahaya atarak oyunları başlatmıştır. O ana ait kareler Şekil 1-c'de verildiği gibidir. Engelli kişinin, girişine beyin sinyalleri uygulanan, çıkışından da komutlar üreten BBA sistemi ile dış iskeleti kontrol ederek hareket edebildiği görülmüştür. Bu büyük başarı, 25 ülkeden, 150 araştırmacının yenilikçi araştırmalarının sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Projenin yürütücüleri proje hakkında şu cümleleri kurmuştur:

> *"Walk Again projesi, beyni anlamamızda ve engelli hastaların sorunlarını aşma konusunda büyük bir adımdır. Ancak yapılacak çok şey var. Nörodejeneratif hastalıkların tedavilerinin hızlı bir şekilde bulunabilmesi için, dünyanın her yerinde, nörobilim araştırmacıları, hem özelin hem de kamunun desteğine güvenebilmelidir. "*



(a) (b) (c)

Şekil 1. (a) Kaptan Pike'ın tekerlekli sandalyesi, (b) Hans Berger'in çalıştığı laboratuvar ve kaydettiği ilk beyin sinyalleri, (c) Walk Again Projesi

BBA sistemleri, 1966'da yayınlanan bilimkurgu dizisindeki Kaptan Pike'ın sandalyesinden, 2014'deki gerçek Walk Again projesine kadar, çok uzun bir yol kat etmiştir. Ancak, Walk Again projesinin yürütücüsünün de söylediği gibi, bu konuda yapılacak pek çok şey vardır. Sağlıklı kişiler için bile uzman yardımı olmadan BBA'ların kullanımında hala birçok pratik zorluklar bulunmaktadır. Ayrıca, BBA'lar hala daha gerektiği kadar yaygınlaşamamışlardır. Bugün bile, ihtiyaçlı çoğu insan BBA'ların varlığından habersizdir.

BBA sistemlerinin temel kısımları aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Kısım 2'de beynin yapısı kısaca izah edilmiştir. BBA uygulamalarında kullanılabilecek sinyallerden kısım 3'de bahsedilmiştir. Kısım 4' de ise bir BBA sisteminin genel yapısı tüm bileşenleriyle birlikte verilmiştir. Kısım 5'te BBA uygulamaları ve kısım 6'da EEG tabanlı sistem yaklaşımları anlatılmıştır. Günümüzdeki ve gelecekteki BBA uygulamaları ise sırasıyla kısım 7 ve 8'de açıklanmıştır.

2. Beyin

2.1 Anatomi ve Fonksiyonu

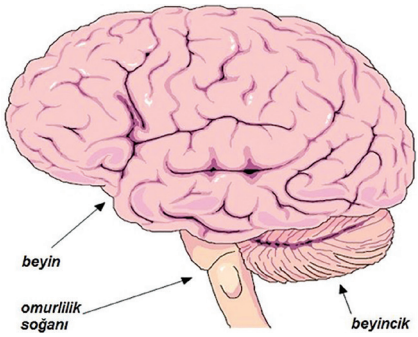
Beyin, sinir sisteminin komuta merkezidir. Duyu organlarından aldığı bilgileri işler, birleştirerek koordine eder ve üretmiş olduğu talimatları kaslara ve organlara gönderir. İnsan beyni kabaca iki sıkılmış yumruk büyüklüğündedir ve yaklaşık 1.5 kilogram ağırlığındadır. Şekil 2-a'dan görüleceği üzere üç ana bölümden oluşur. Bunlar, beyin (serebrum), beyinsapı ve beyinciktir (serebellum).

Serebrum insan beyninin en büyük kısmıdır ve simetriktir. Sol ve sağ yarım küreden oluşur. Serebral korteks serebrumun en dış tabakası olup kalınlığı 1.5-5.0 mm arasında değişmektedir. Bir insanda serebral korteks, yaklaşık olarak 15-33 milyar nöron içerir; bunların her biri birkaç bin nöronla sinaptik olarak bağlantılıdır.

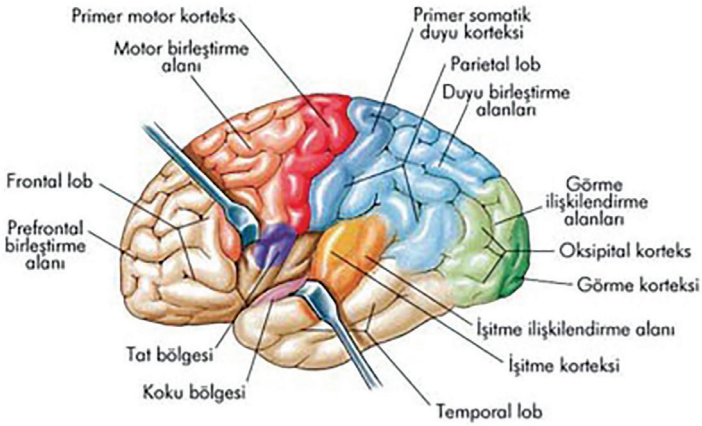
Beyin veya vücudun uzak bölümlerinde yer alan nöronlar birbirleriyle iletişimi aksiyon potansiyelleri ile kurarlar.

Serebral korteks bellek, dikkat, algılama, biliş, farkındalık, düşünme, dil ve bilinç konusunda önemli rol oynar.

Serebral korteks fonksiyonel olarak prefrontal korteks, motor korteks, somatosensory korteks, görsel korteks ve işitsel korteks gibi kısımlara ayrılmaktadır. Yapısal olarak da frontal lob, parietal lob, oksipital lob ve temporal lob olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Loblar ve sorumlu oldukları işlevleri Şekil 2-b gösterilmektedir. Frontal lob akıl yürütme, planlama, konuşma parçaları, hareket, duygular ve problem çözme ile, parietal lob hareket, yönelim, algılama, uyaranlar ile, oksipital lob görsel işleme ile, temporal lob işitsel uyaranlar, hafıza ve konuşmanın algılanışı ve tanınması ile ilgili işlevlerden sorumludur. Motor korteks bölgesi BBA için en çok kullanılan bölge olup motor hareketlerinin başlatılması ve yapılmasından sorumlu olan bölgedir (Saeid, 2008).



(a)



(b)

Şekil 2. (a) İnsan beyninin bölümleri, (b) Beynin farklı bölgeleri (Saeid, 2008).

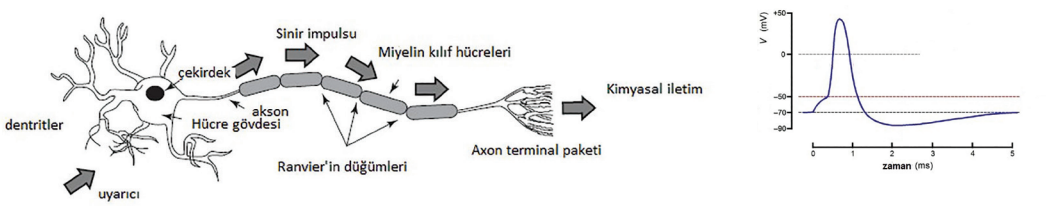
2.2. Nöron Aktivitesi

Merkezi sinir sistemindeki sinir hücreleri glia hücreleri olarak adlandırılır. Bunlar, beyni kaslara ve duyu organlarına bağlarlar. Bir nöron Şekil 3-a'da gösterildiği gibi akson, dendrit ve hücre gövdesinden (soma) oluşur. Diğer hücrelerin aksonları dentritlere elektrikten kimyaya, kimyadan da elektriğe dönüşümlerin olduğu sinaps olarak adlandırılan küçük boşluklar üzerinden bağlanırlar. Bir başka deyişle, aksonlar bilgi aktarımını iyonlar sayesinde elektrokimyasal olarak yaparlar. Sinir sistemindeki önemli iyonlar Na^+, K^+, Ca^+ ve Cl^-'dir. Hücrenin içinde ve dışında bu iyonlar mevcuttur.

Hücrelerin zarında bulunan protein molekülleri bir kapı görevi yapar ve sinir hücrelerinden bazı iyonların geçmesine izin verirken diğer iyonların geçişini bloke ederler. Böylece akson düğümündeki voltaj değeri belirli bir eşiğin üstüne çıktığında hücrenin somasında aksiyon potansiyeli üretilmiş olur. Bu sinyal genel olarak -85 ile 35 mV arasında ve frekansı 100Hz'den düşüktür. Elektrik akımı bu şekilde bir sinir hücresinden diğerine aktarılır (Saeid, 2008).

Nöronlar herhangi bir uyarım etkisinde olmadıkları zaman "dinlenme" modunda olurlar. Nöron dinlenme modunda, hücre içi dışına göre negatiftir. Dinlenme durumunda nöronun dışında sodyum iyonları ve içinde potasyum iyonu sayıca daha fazladır. Bir nöronun dinlenme potansiyeli yaklaşık -70 mV'dir. Diğer nöronlardan gelen dentritik uyarımlar o nöronun somasındaki gerilimi dinlenme potansiyelinin üstünde yaklaşık 15 mV eşik geriliminin aşmasına, bir başka deyişle -55 mV'un üstüne ulaşmasını sağlıyorsa somada bir aksiyon potansiyeli üretilmiş olur. Tüm nöronlar için, aksiyon potansiyelinin dalga biçimi aynıdır.

Aksiyon potansiyelinde, gelen uyarımla ilk olarak hücre dışında daha fazla bulunan sodyum iyonunun kanalları açılır ve sodyum iyonlarının hücre içine alımı gerçekleşir. Bu şekilde nöron daha pozitif hale gelir. Bu duruma depolarizasyon denilmektedir. Potasyum kanallarının açılması daha geç olur. Açıldıklarında ise potasyum iyonlarının hücre dışına atılmasını gerçekleştirerek depolarizasyon olayını tersine çevirirler. Ayrıca, tam bu arada sodyum kanalları kapanmaya başlar. Bu, aksiyon potansiyelinin dinlenme potansiyeline geri dönmesine neden olur (repolarizasyon). Potasyum kanallarının kapanması daha uzun zaman aldığından aksiyon potansiyeli dinlenme potansiyelinin yani -70 mV'un (hiperpolarizasyon) altına düşer. Belli bir zaman sonra da iyon konsantrasyonları sodyum-potasyum pompası mekanizmasıyla yine dinlenme seviyelerine geri döner. Sonuç olarak hücre potansiyeli tekrar -70 mV olur. Anlatılan bu olaylara ilişkin grafik Şekil 3-b'de görülmektedir.



(a) (b)

Şekil 3. (a) Nöronun yapısı (Saeid & Chambers, 2008), (b) Aksiyon potansiyeli

2.3. Beyindeki Elektrik ve Manyetik Alanlar

Sinaptik iletim sırasında nöronların dendritlerinde akan iyonik akımlar dış ortamda elektrik ve manyetik alan oluşturur. Aksiyon potansiyeli hücreler arası bir akıma neden olur ve bu akımın oluşturduğu elektrik alan elektroansefalografi (EEG) cihazı ile, manyetik alan ise manyetoensefalografi (MEG) cihazı ile ölçülür ve kaydedilir (Saeid, 2008). Elektriksel aktivite ölçümleri (özellikle elektroansefalografi kayıtları), kullanışlı ve ucuzken manyetik alan tabanlı ölçümler pahalı, hantaldır.

2.4. Beyin Ritimleri

Nöronlar, topluluklar halinde organize çalışırlar. Biyolojik nöral ağ olarak da adlandırılan bu organize yapı, kimyasal olarak bağlı veya fonksiyonel olarak ilişkili

nöron gruplarından oluşur. Tek bir nöron birçok başka nörona bağlanabilir. Bir ağdaki toplam nöron sayısı ve bağlantı sayısı geniş olabilir.

Beynimizde yer alan nöral sistemler üç katmandan oluşur: reseptörler, sinir ağı ve efektörler. Reseptörler, uyarımları içten veya dış dünyadan alırlar, daha sonra bilgiyi elektriksel dürtüler biçiminde sinir ağına iletirler. Sinir ağı girdileri işler ve elektriksel karar çıktısı oluşturur. Son olarak, efektörler sinir ağından gelen bu elektriksel çıktıları dış çevreye verilecek tepkilere çevirir.

Beyin salınımları veya beyin dalgaları, merkezi sinir sisteminde ritmik veya tekrarlayan sinirsel aktivitelerdir. Bir sinir dokusu, nöronların kendi iç mekanizmalarından ya da nöronlar arası etkileşimlerden kaynaklanan salınımlar üretebilir. Nöronlardan oluşan bir ağda, çok sayıda nöronun senkronize aktivitesi makroskopik düzeyde salınımlar oluşturur. Ayrıca belirli bölgedeki salınımlar beyinde kısa veya uzun mesafelerde senkron salınımlar oluşturabilmektedir.

Beyin zarındaki nöronlar her zaman etkinlerdir. Bu nedenle, EEG'deki değişiklikleri gözlemlemek her zaman mümkündür. Bu ritimler genellikle frekans içeriğine göre kategorize edilir. Bulunan ilk grup alfa bandı ve daha sonra beta, teta ve delta bantları olarak ortaya konulmuştur.

Şekil 4, düşük frekanslardan yüksek frekanslara doğru en çok kullanılan frekans bantlarını (beş tip beyin ritmini) göstermektedir. Beyin ritimleri aşağıda özetlenmiş ve ayrıca Tablo 1'de detaylı sunulmuştur.

Delta dalgaları: Frekansı 0.5 ila 4 Hz arasındadır. En yüksek genliğe sahip olan delta dalgaları (100 mikro-volt üzerinde) en yavaş dalgalardır. Bebeklerde bir yaşına kadar baskın banttır. Ayrıca derin uyku sırasında yetişkinlerde görülür (Hammond, 2006).

Teta dalgaları: 4 Hz ila 7 Hz frekans aralığındaki diğer bir yavaş dalgadır. Gözlerin kapanması, hafif uyku ve rahatlama ile ortaya çıkar. Dalgaların çoğu parietal ve temporal bölgede bulunabilir ve genlikleri genellikle 100 mikro-volt'tan azdır. Teta dalgaları uyanık veya uyku hali arasındaki ince çizgiyi temsil eder. Bu dalgalar duygusal stres, özellikle hayal kırıklığı ya ümitsizlik nedeniyle ortaya çıkar (Zhang vd., 2006). Aynı zamanda bilinçsiz materyal, yaratıcı ilham ve derin meditasyonla da ilişkilendirilmiştir. Yüksek teta oranı yetişkinlerde anormal olarak kabul edilir ve örneğin dikkat eksikliği veya hiperaktivite ile ilgilidir (Heinrich vd. , 2007).

Alfa dalgaları: Alfa dalgaları 7 Hz ila 12 Hz frekans aralığına sahiptir ve yetişkinlerde görülür. Bu aktivite başın her iki tarafında ritmik olarak gerçekleşir, ancak çoğunlukla baskın olmayan tarafta genlik biraz daha yüksektir. Alfa dalgaları oksipital ve frontal loblarda daha belirgindir. Alfa dalgaları rahatlama ve gözleri kapatma ile ilişkilidir. Gözler açıldığında veya stres pozisyonlarında kaybolmaya başlarlar. Gözler kapalı iken huzurlu bir şey düşünmek, alfa aktivitesini arttırır (Lukas, vd. , 1995).

Beta dalgaları: Beta dalgaları, küçük bir genliğe sahiptir ve 12 Hz'den 30 Hz'e kadar olan frekans aralığında yer alırlar. Beta dalga genliği 30 µV'den düşüktür. Uyanık, endişeli veya gözleri açık kişilerde bu dalgalar daha baskın hale gelirler. Matematik problemi çözerken, beta aktivitesinde bir artış görünür (Zhang, vd. , 2009). Beta dalgaları genelde kafanın her iki tarafında simetrik bir dağılım gösterir. Beynin frontal ve merkez kısmında daha çok belirgindir. Normal bir ritim olarak kabul edilir ve tüm yaş gruplarında gözlenir. Ayrıca, Rangaswamy vd. tarafından alkol bağımlısı 307 kişi üzerinden yapılan bir çalışmada (2009), kafa derisinden ölçülen sinyallerde, beta dalga gücünün daha belirgin olduğu görülmüştür.

Gama dalgaları: Frekansları 30 Hz'in üstü olan ve çok düşük genliğe sahip olan beynin en hızlı dalgalarıdır. Ayrıca hızlı beta dalgaları olarak da adlandırılır. Bu ritimler nörolojik hastalıkların bulunmasında önemli rol oynar. Bu dalgalar genellikle beynin ön orta bölümünde görülür. Beta ve gama dalgaları birlikte dikkat, algı ve tanıma ile ilişkilendirilmişlerdir (Rangaswamy vd. , 2009).

Tablo 1. EEG bantlarının özeti

Dalga ismi	Frekans aralığı (Hz)	Genlik aralığı (µV)
Delta (δ)	0.5 - 4	1 - 120
Teta (θ)	4 - 7	20 - 100
Alfa (α)	7 - 12	30 - 50
Beta (β)	12 - 30	5 - 30
Gamma (γ)	30 üstü	Değişiyor

3. Beyin-Bilgisayar Arayüz Kategorileri

Beyin-Bilgisayar Arayüz (BBA) sistemi engelli bir hastanın beyni ile harici cihaz (veya bir bilgisayar) arasında bir bağlantı kurar. Beyinden alınan sinyaller esaslı çalışan BBA'da araştırmacılar ilk olarak, her hangi bir kas kullanmadan harici cihazı kontrol edecek bir yol geliştirmeyi hedeflemişlerdir. Genel olarak, BBA sistemleri iki kategoriye ayrılır: invaziv olmayan ve invaziv olan.

3.1 İnvaziv Olmayan Kategori

İnvaziv-olmayan kategoride elektrotlar kafa derisi üzerine yerleştirilir. Bu kategorideki BBA yöntemleri düşük riskli ve ucuzdur. Ayrıca sinyallerin kaydı daha kolaydır. Elektroensefalografi (EEG), magnetoensefalografi (MEG), pozitron emisyon tomografi (PET), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve yakın kızılötesi (NIR) spektroskopi teknikleri invaziv olmayan BBA yöntemlerindendir

3.1.1 Elektroensefalografi (EEG)

İngiliz hekim Richard Caton, 1875 yılında kedi ve maymun beyin korteksleri üzerine yerleştirdiği elektrotlar ve galvanometre yardımıyla beynin elektrik potansiyelleri

ürettiğini keşfetmiştir(Caton, 1875). Ardından, Hans Berger adlı bir Alman psikiyatr, 1929'da elektroensefalografi (EEG) kavramını ortaya atmıştır (Gloor, 1969). Kafa derisi üzerinden beynin elektriksel potansiyellerini kaydetmiş ve bunları grafik olarak kâğıt üzerine yansıtmıştır. Bu ölçüm tekniği elektroensefalografi (EEG) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra Berger, EEG sinyallerinin zihinsel aktiviteye bağlı olarak değiştiğini gözlemlemiştir.

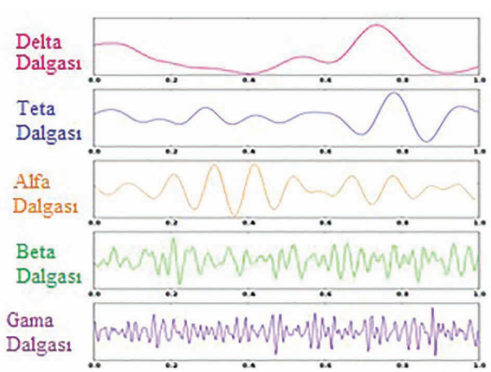
EEG sinyali, kaydedilen beyin sinyaline ait dalga şeklinin görsel olarak görüntülenmesine ve bilgisayar destekli sinyal işleme teknikleri ile karakterize edilmesine olanak sağlar (Lotte vd. , 2007)]. Ayrıca, birçok yeni araştırma, EEG tabanlı BBA'ların felçli bireylerle iletişim kurabileceğini ortaya koymuştur. Bu yaklaşım güvenli ve ucuz olmasına rağmen, iletişim hızı yavaştır. EEG tabanlı BBA sistemin ayrıntıları Kısım 4'de izah edilecektir.

3.1.2 Manyetoensefalografi

Manyetoensefalografi (MEG), merkezi sinir sistemindeki sinirsel aktivitelerin tespiti ve analizi için manyetik alan tabanlı temel bir ölçüm tekniği olarak tanımlanabilir. Farklı zihinsel aktiviteler sırasında santral sinir sistemi (SSS) nöronlarından akan sonsuz küçük elektrik akımlarının yarattığı çok küçük manyetik alanlar, MEG ile tespit edilebilmektedir.

MEG ölçüm sistemlerinde bir başlık kullanılır. BBA deneylerinde deneğin kafası bu başlığa yerleştirilir. Ölçüm sırasında başı sabitlemek için yastıklar kullanılır. Ayrıca MEG sinyallerine, dünyanın manyetik alanı gibi diğer manyetik sinyaller girişim yapabileceğinden bu ölçüm tekniği için, Şekil 5-a'de (Medgadget) gösterildiği gibi, kalkan ve özel ekipmanlarla yapılandırılmış bir laboratuvar gerekmektedir (Sosa vd. , 2011, He vd. , 2013).

Taşınabilirliği ve maliyet sorunlarına rağmen, MEG tabanlı sistemler, elektriksel alan tabanlı sistemlerle kıyaslandığında kafatası zayıflatmasından daha az etkilenir ve daha yüksek kalitede sinyal kaydı gerçekleştirilmesine olanak sağlar (He vd. , 2013). Yapılan çalışmalarda, MEG tekniğinin EEG'ye göre daha yüksek iletişim hızı sağladığı görülmüştür.



Şekil 4. Düşük frekanslardan yüksek frekanslara kadar beş tipik beyin ritmi.

3.1.3 Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI), invaziv-olmayan görüntüleme yöntemlerinden biridir ve beyin aktivitesiyle ilişkili beyin bölgelerinde kan akışı değişikliklerini tespit eden bir tekniktir. Örneğin, parmak hareketi yapılmak istendiğinde beyninde bu hareketten sorumlu nöronlar daha fazla oksijene ihtiyaç duyar. Vücut bu ihtiyacı karşılamak için bu hücrelere daha fazla kan pompalar. fMRI tarayıcısı, kan akışındaki bu değişiklikleri tespit eder ve bir görüntü üzerinde gösterir.

fMRI'da, Şekil 5-b'da gösterilen cihaz kullanılarak beynin sinirsel aktivitesiyle ilgili kan akışındaki değişiklikler tespit edilir (ZME Science). Dolayısıyla, bu teknik aynı zamanda kaynak lokalizasyon problemi olarak ta bilinen beyin faaliyetlerinin haritalanmasında yardımcı olur. fMRI tekniğinde, hemodinamik (kan dolaşımı) yanıta duyarlı olan Kan Oksijen Seviyesine Bağımlı (KOSB) kontrast kriteri kullanılır (Ayaz vd., 2011). KOSB kontrastının yoğunlukları, beyin dokusundaki deoksihemoglobin konsantrasyonundaki değişimleri yansıtmaktadır.

fMRI zamansal çözünürlüğü düşük olmasına rağmen, yüksek bir uzamsal çözünürlük sağlayabilmektedir. Ayrıca elektriksel ve manyetik ölçülerle beyinin derin kısımlardan toplanamayan bilgiyi alabilmektedir (He vd., 2013).

3.1.4 Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi

Fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi, sinirsel aktiviteyi saptamak için beyindeki kan dinamiğini ölçen, invaziv olmayan bir tekniktir. Kan akışını belirlemek için yakın kızılötesi aralığında bir ışık kullanır (George vd., 2010). Fonksiyonel yakın kızıl ötesi spektroskopi (fNIRS) sensörü, kişinin alnına ve ya doğrudan bir bilgisayara ya da taşınabilir bilgi işlem cihazına bağlanır. Veriler kaydedildikten sonra, görev öncesinde, esnasında ve sonrasında beyinde oksijen seviyelerindeki değişiklikler analiz edilir. Hipotezler, beyin faaliyetinin bazı görevlerden veya davranışlardan nasıl etkilendiğine ilişkin olarak daha sonra test edilebilir.

Bu teknik, yüksek uzamsal çözünürlüklü sinyaller sağlama avantajına sahiptir. Ancak zaman çözünürlük açısından fNIRS kaydı, elektromanyetik sinyallere göre daha düşüktür. fMRI ile karşılaştırıldığında, fNIRS Şekil 5-c'da (Biopac Systems, Inc) gösterildiği gibi taşınabilir ve daha ucuzdur (He vd., 2013).

fNIRS uzun yıllardır serebral hemodinamiği kayıt için kullanılmış olmasına rağmen, BBA uygulamalarında son birkaç yıldır kullanılmaya başlanmıştır. BBA uygulamalarında fNIRS'nin en yaygın kullanıldığı beyin alanları birincil motor korteks ve prefrontal kortekstir.

3.2 İnvaziv Kategori

İnvaziv kategoride, beynin hedeflenen bölgesi üzerindeki kafatası çıkartılır, algılayıcılar beynin açıkta kalan bölgesi üzerine direkt yerleştirilir.

Elektrokortikografi (ECoG) insanda (Langhenhove vd., 2008) ve maymunda (Borton vd., 2013) mükemmel performans gösteren bu kategoride bir BBA yöntemidir. Bu yöntemde mikroelektrot grubu içeren elektronik devre beyin içinde ilgili bölgeye yerleştirilerek beynin derin bölgeleriyle iletişim kurulabilmektedir. Her bir mikro elektrot, sinir hücresinde temas ettiği bölgedeki potansiyeli kayıt etmektedir.

3.2.1 Elektrokortikografi

Elektrokortikografi (ECoG), Şekil 5-d'den de görüleceği üzere korteks üzerinden iğne elektrotlar vasıtasıyla senkronize edilmiş postsinaptik potansiyellerin kaydına olanak sağlayan invaziv bir tekniktir.

4. EEG Tabanlı Beyin-Bilgisayar Arayüz Sistemi

Bir BBA sistemi kullanıcının niyetiyle ilişkili olan beyin faaliyetlerini kayıt ederek bunları BBA uygulamaları için kontrol sinyallerine çevirir. Bu çeviri, sinyal ön-işleme ve örüntü tanıma adımlarıyla gerçekleştirmektedir. Örüntü tanıma adımı, öznitelik çıkarma ve sınıflandırma işlemlerini içermektedir. Genel olarak BBA sistemi Şekil 6'de gösterildiği gibi bir akış şemasına sahiptir (Wolpaw vd., 2003, Mason vd., 2003, , Cincotti vd., 2006). Şemada yer alan her bir bileşenin detayları yaygın kullanımından dolayı EEG tabanlı BBA sistemleri için izah edilecektir.



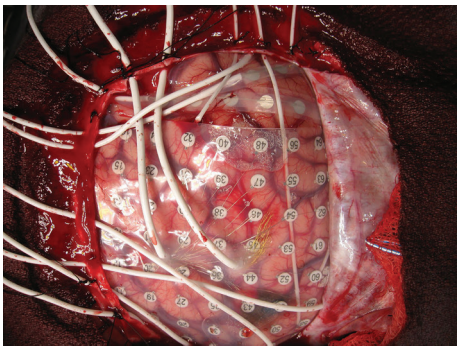
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 5. (a) MEG sinyal kaydı cihazı, (b) fMRI kaydı cihazı, (c) fNIR sinyal kaydı cihazı, (d) Elektrokortikografi

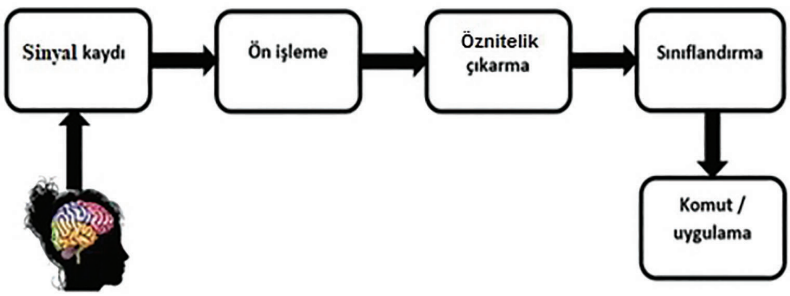
4.1. Elektrotlar

Bir elektrotun amacı, kayıt noktasındaki biyopotansiyeli elektrik akımına çevirmektir. Şekil 7-a'da gösterildiği gibi klinikte kullanılan elektrotlar küçük metal disklerden oluşan yüzey elektrotlarıdır. Bir yüzey elektrodunu oluşturan diskler genellikle altın veya gümüşten yapılır ve ince bir gümüş klorür katmanı ile kaplanır. Klips elektrotu kulak memelerinden gelen sinyalleri kaydetmek için özel bir yüzey elektrot şeklidir. İğne elektrotları ise cildin altına yerleştirilen bir başka elektrot türüdür.

EEG kaydında elektrotların cilde teması çok önemli bir konudur. Temas empedansının 10 kΩ'un altında olması istenir. Temiz elektrotlar ve temiz cilt (alkol kullanılarak), bu empedansın değerini düşürebilmektedir. Empedansı daha da azaltmak için, cilt ile elektrot arasında uygulanabilecek çeşitli temas jelleri ve macunlar geliştirilmiştir. Bunlar cildin iletkenliğini arttırır ve aynı zamanda elektrotun yerine tutulmasına yardımcı olur.

4.2 10-20 Sistemi

Araştırmacılar yapılan kayıtları karşılaştırmak ve daha önce yapılmış deneyleri tekrar edebilmek için, 1947'de EEG elektrotlarının yerleştirilmesi üzerine standart bir sistem önermişlerdir. Bu sistem "10-20 sistemi" olarak adlandırılmış ve Herbert Jasper tarafından Paris'teki bir konferansta sunulmuştur (Jasper, 1958). Bu sistem şu anda EEG elektrot yerleşimi için en yaygın kullanılan standarttır. Bu sistemde, elektrotların yerlerini belirleyebilmek için burnun alın ile birleştiği kısım olan nasion ve başın arkasındaki kafatasının küçük çıkıntısı olan inion noktaları kullanılır. İlk noktaya frontal kutup (Fp) denilir ve nasion-inion mesafesinin %10'unu geçtikten sonra yerleştirme noktaları tespit edilir. Bu şekilde noktalar, frontal (F), merkez (C), paryetal (P) ve oksipital (O) olarak adlandırılır ve birbirlerinden, uzaklığın %20'si olacak şekilde yerleştirilirler. O-noktası ile inion arasında %10'luk bir fark bırakılır. Bu sisteme dayalı elektrotların yerleşimi Şekil 7-b'de gösterilmektedir. Her hangi bir aktivasyon sırasında Fp2, F8, T3, T4, Pz ve O2 olmak üzere altı kanaldan eşzamanlı kaydedilen EEG sinyalleri ise, Şekil 7-c'de gösterilmektedir.



Şekil 6. BBA sisteminin temel tasarımı ve çalışması

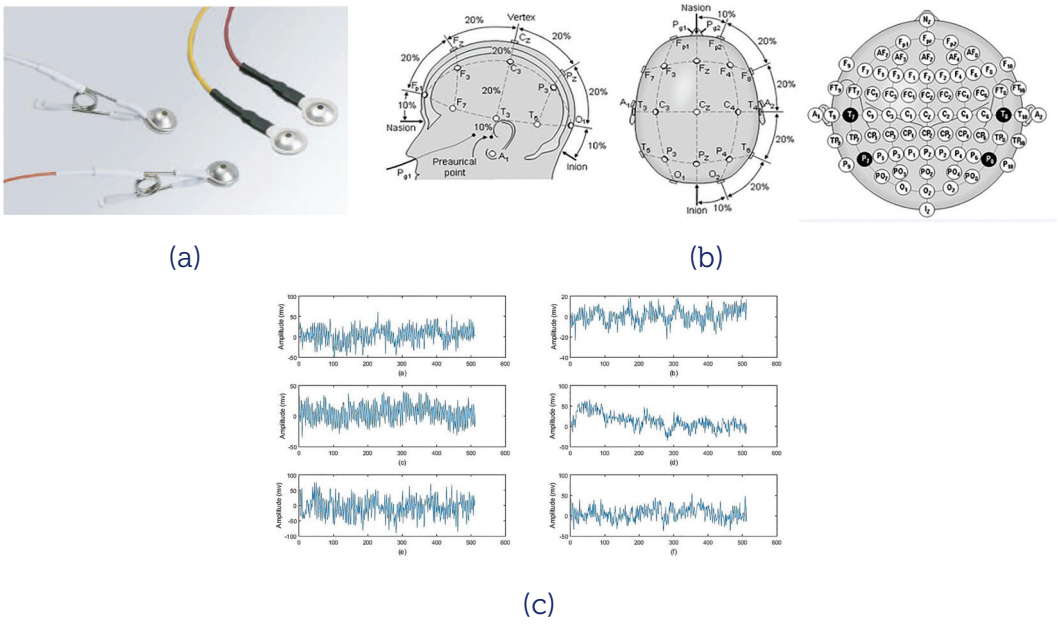
4.3. Sinyal Kaydı

BBA sistemlerinde, sinyal kaydı, niyet edilen bir aktivite sırasında beyinde oluşan nörofizyolojik durumunun kaydıdır. İlk EEG kaydı basit bir galvanometre kullanılarak yapılmıştır. Ancak günümüzdeki EEG kayıt sistemleri, çoklu elektrotlardan, sinyalleri güçlendirmek için her bir kanal için tekli yükselteçlerden ve ardından sistem gürültüsünü kaldırmak için filtrelerden oluşmaktadır (Saeid & Chambers, 2008 , Teplan, 2002). EEG çoğunlukla kafa derisi üzerinde elektrotlarla beraber kullanılan iletken bir jel veya macun ile kaydedilir. Elektrotların konumunu tanımlamak için ortak ve standart bir sistem kullanılmaktadır. Bu sistem uluslararası 10-20 sistemidir (Towle vd., 1993). Kafa derisinden alınan bu sinyaller mikro-volt mertebesindedir. Böyle zayıf bir sinyal için bir yükselteç kullanılır. Ardından sinyal, analog-dijital dönüştürücü (ADC) ile sayısal sinyale dönüştürülür. Devamında, bilgisayar veya herhangi bir cihaz ilgili sinyali belleğe kaydeder ve görüntüler. EEG sinyalinin bant genişliği 0.1-100 Hz olduğundan 200 Hz'lik örnekleme frekansı yeterli olmaktadır.

4.4. Yükselteç

EEG sinyallerinde maksimum genlik (saç derisinde) birkaç yüz mikro-volttur. Bu durumda yükseltecin kazancı 10.000 veya daha fazla olmalıdır. Diferansiyel yükselteç olarak da adlandırılan EEG yükseltecinde çıkış, aynı referansla ilişkili olan iki girdi arasındaki farkla üretilir. Bu özellik yükselteci gürültüye karşı daha az duyarlı yapar.

Gürültüyü gidermek için hemen hemen her EEG yükselteci, yükselteçlerle entegre edilmiş bir filtre setine sahiptir. DC bileşenlerini çıkarmak için bir yüksek geçiren filtre kullanılır. Kas hareketleri gibi yüksek frekanslı bozucu irtifakları bastırmak için alçak geçiren filtre kullanılır. Çentik filtre ise, şebekeden kaynaklanan (50 veya 60 Hz) şebekeden kaynaklanan elektriksel gürültüyü ortadan kaldırmak için kullanılır.



Şekil 7. (a)Klinikte EEG için yaygın olarak kullanılan elektrotlar, metal diskler şeklinde yüzey elektrotları (doğrudan kafatasına takılır) ve klipsler (kulak memelerinde kullanılır). (b) 10-20 elektrot sisteminin diyagramatik temsili, nasion ve inion arasındaki orta çizginin bölünmesi (üst sol ve sağ), elektrot konumlarını gösteren kafatasının üst görünümü (alt) (Saeid & Chambers, 2008), (c) Altı kanaldan eşzamanlı kaydedilen EEG sinyaller.

4.5. Ön-İşleme

Artifakt, EEG sinyallerine bulaşan genel olarak gürültü olarak da adlandırılan istenmeyen sinyallerdir. Bu sinyaller, EEG sinyallerinin nörolojik olgu şeklini etkileyebilmektedir. Artifaktlar, iki başlık altında toplanabilir: fizyolojik olan artifaktlar ve fizyolojik olmayan artifaktlar. Fizyolojik artifaktlar genellikle elektromiyografi (EMG), elektrokülografi (EOG) ve elektrokardiyografi (EKG) artifaktlar olarak bilinen, sırasıyla kas, oküler ve kalp aktivitesine bağlı ortaya çıkan ve EEG kaydında istenmeyen sinyallerdir (Fatourechi vd. , 2007). Aşağıda bu 3 artifakt kısaca açıklanmaktadır.

• EMG artifaktları, beyin sinyallerinde büyük bozukluklara neden olur. Adayın konuşma, çiğneme veya yutkunma durumunda ortaya çıkan kas kasılmalarının, elektriksel aktivitesiyle ilişkilidir.

• Göz kırpma ve göz hareketleri EOG artifaktları meydana getirir. Düşük frekanslı örüntüleri üreten göz hareketlerinin aksine kırpma hareketi EEG sinyallerinde genellikle yüksek genlikli örüntüler oluşturur. Bu elektriksel örüntüler, korneayla retina arasındaki potansiyel farkından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bu dipol hareket edince göz çevresinde elektrik alanı değişir. EOG artifaktları çoğunlukla frontal bölgede girişim yaparlar Croft & Barry, 2000).

• Kalp aktivitesini yansıtan EKG sinyalleri ise, beyin aktivitesine periyodik bir sinyal getirir (Fatourechi vd. , 2007).

Teknik artifaktlar ise hat paraziti, ekipman arızası veya zayıf elektrot temasından kaynaklanır. Uygun cihazların kurulması, ekipmanın titiz kontrolü ve tutarlı izlenmesi ile teknik artifaktlardan kurtulmak mümkündür.

Ayrıca, araştırmacılar, farklı yaklaşımlarla EEG sinyallerdeki artifaktların bastırılması ya da çıkarılması yerine, bu artifaktları kullanarak farklı sistemler geliştirmişlerdir. Literatürde EMG tabanlı insan-makine arayüzü (Gomez vd. , 2011), EMG tabanlı insan-robot arayüzü (Nan vd. , 2009), EMG tabanlı insan-bilgisayar arayüzü (Changmok vd. , 2009), insan-bilgisayar arabirimi (Nojd vd. , 2008), kas-bilgisayar arayüzü (Zhang vd. , 2009), insan-makine arayüzü (Rosa vd. , 2010) ve biyo-denetleyici arayüzü (Eckhouse & Maulucci, 1997) bu sistemlerden bazılarıdır. Bu sistemler çoğunlukla BBA sistemlerinden daha güvenilir olmalarına rağmen ağır felç durumundaki engelli insanlara uyarlanamamaktadırlar.

Ön işleme bölümünde giriş sinyali özellik çıkarmaya ve sınıflandırmaya uygun bir forma dönüştürülür. Bu dönüşüm, filtreleme, gürültü azaltma, normalleştirme, farklı giriş kanallarının kombinasyonu veya dijital sinyal işlemenin diğer formlarını içerebilmektedir. Gürültü azaltma tekniklerin esas hedefi, sinyal içeriğini bozmadan mümkün olduğunca gürültüyü azaltmaktır. Filtreler aracılığıyla istenilen frekansa ulaşılabilmekte ve böylece gürültü ve artifakların etkisi azaltılabilmektedir.

4.6. Öznitelik Çıkartımı

Kaydedilen orijinal EEG sinyallerinin boyutları çok büyüktür ve gereksiz bilgilere sahiptirler. Bu gereksiz bilgiler, tüm sinyal işleme adımlarında olayı daha da karmaşık hale getirmektedirler. Bu durumdan kaçınmak için orijinal EEG sinyali, boyutu azaltılmış öznitelik vektörüne dönüştürülür. EEG sinyallerinin bu dönüştürülmesine özellik çıkarımı ya öznitelik çıkartımı denilir. Çıkarılan öznitelikler orijinal sinyalle ilgili önemli bilgileri kaybetmeden etkin verileri taşımaktadır. BBA sistemlerinde çok yaygın olan kullanılan öznitellik çıkarma yöntemleri hızlı Fourier dönüşümü, dalgacık dönüşümü ve otoregresif model teknikleridir (Bashashati, 2007).

Bazen iki veya daha fazla seçili özellik birleştirilmeli veya kaldırılmalıdır. Bu işlem öznitelik seçimi olarak adlandırılır. Öznitelik seçimi, seçilen iki veya daha fazla özelliği birleştirerek veya kaldırarak yeni model hesaplama anlamına gelir. Öznitelik seçimi, öznitelik çıkarmanın bir biçimidir.

4.7. Sınıflandırma

BBA sistemindeki son adım ise sınıflandırmadır. Sınıflandırıcı örüntüleri tanımak üzere eğitilir. Ham EEG sinyallerinden matematiksel modellerle çıkartılan öznitellikler, sınıflandırıcıların girişine gönderilir. k-en yakın komşuluk (EYK), Doğrusal ayırtedici analiz(DAA), Destek vektör makinesi (DVM) ve gibi farklı makine öğrenme algoritmaları, BBA sistemlerinde sıkça kullanılan sınıflandırıcılardandır (Lotte F. vd. , 2007).

4.7.1 k-En Yakın Komşuluk Algoritması

k-en yakın komşuluk (k-EYK), öğrenme kümesi bulunduran kılavuzlu parametrik olmayan bir sınıflandırma yöntemidir (Altman, 1992). Basit ve etkinliği sebebiyle EEG tabanlı çalışmalarda genelde tercih edilen bir sınıflandırıcıdır.

Eğitim kümesinde, en yakın k adet komşusunun sınıfına bakılarak en yüksek doğruluğu veren k belirlenir. Test kümesinde ise bu k değeri kullanılarak sınıflandırma yapılır. Bu amaç için Minkowski, Manhattan, Öklid gibi çeşitli uzaklık fonksiyonları kullanılır.

N boyutlu öznitelik uzayında (x,y) koordinatları temsil etmek üzere, Minkowski uzaklık fonksiyonu,

$$d_p(x,y) = \left(\sum_{i=1}^{N} |x_i - y_i|^p\right)^{\frac{1}{p}} \quad (1)$$

Minkowski ölçütünün özel bir hali p=1 olması durumunda Manhattan uzaklık fonksiyonu ,

$$d_1(x,y) = \sum_{i=1}^{N} (|x_i - y_i|) \quad (2)$$

Minkowski ölçütünün özel bir hali p=2 için Öklid Uzaklık Fonksiyonu ,

$$d_2(x,y) = \sqrt{\sum_{i=1}^{N} (x_i - y_i)^2} \quad (3)$$

denklemlerde verildiği gibi hesaplanır. Bunlar arasından en çok tercih edileni Öklid uzaklık fonksiyonudur.

4.7.2 Doğrusal Ayırtedici Analiz

Doğrusal ayırtedici analiz (DAA), iki veya daha fazla sınıfın ayrıştırılması için eğitim verisinden ayırtaç fonksiyonlarının oluşturulduğu istatistiksel bir sınıflandırma yöntemidir (Fisher, 1936). Ayırtaç fonksiyonları eğitim verilerinden faydalanılarak sınıfların arasındaki sınırları belirlemeye sağlayan doğrusal fonksiyonlardır. Eğitimi hızlı ve uygulaması basittir olduğundan farklı BBA uygulamalarında genelde sınıflandırıcı olarak tercih edilirler.

İki sınıflı bir sınıflandırma probleminin ayırtaç fonksiyonu olan Denklemi (4) deki gibi ifade edilir.

$$y(\boldsymbol{x}) = \boldsymbol{w}^T \boldsymbol{x} + b \quad (4)$$

$$\boldsymbol{w} = \Sigma^{-1}(\boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2) \quad (5)$$

$$b = -\boldsymbol{w}^T\boldsymbol{\mu} \quad (6)$$

$$\boldsymbol{\mu} = \frac{1}{2}(\boldsymbol{\mu}_1 + \boldsymbol{\mu}_2) \quad (7)$$

Burada ve sınıfların ortalama değer vektörleridir. Giriş vektörü için 'in aldığı değer, (model parametereleri) ve b (sapma) ile tanımlanan ayırıcı hiperdüzleme olan uzaklığıdır. karar sınır çizgisini ifade eder. iken giriş vektörü birinci sınıfın etiketini alırken diğer durumlarda ise giriş vektörü ikinci sınıfa dahil edilir.

4.7.3 Destek Vektör Makineleri

Destek Vektör Makineleri (DVM), istatistiksel öğrenme tabanlı bir sınıflandırıcıdır. İki sınıflı doğrusal olan ve olmayan verileri birbirinden ayırabilen en uygun hiperdüzlemin tanımlanması ve karar fonksiyonunu tahmin edilmesi esasına göre çalışır (Vapnik, 2000). DVM, N boyutlu bir öznitelik uzayı için bu uzayı ikiye ayıran N-1 boyutlu bir hiper düzlem oluşturur.

M adet örnekten oluşan, N boyutlu eğitim verisi için, sınıf etiketleri {+1,-1} olarak tanımlanmış ve verisi ile gösterilmiştir.

$$\boldsymbol{w}^T\boldsymbol{x}_i + b \geq 1, y_i = +1,\ \boldsymbol{w}^T\boldsymbol{x}_i + b \leq 1, y_i = -1,\ i = 1, \ldots, M \quad (8)$$

İki sınıfı ayırabilecek optimum hiperdüzleme ait eşitsizlikler w ağırlık vektörü, b eğilim(bias) olmak üzere Denklem (8)'de verilmiştir. Denklem (9) ile ifade edilen optimum hiperdüzlem için öncelikli olarak, sınırları oluşturacak olan ve Denklem (10)'te ifade edilen iki hiper düzlemin belirlenmesi gerekir. Bunlar destek vektörler olarak adlandırılırlar.

$$\boldsymbol{w}^T\boldsymbol{x}_i + b = 0 \quad (9)$$

$$\boldsymbol{w}^T\boldsymbol{x}_i + b = \pm 1 \quad (10)$$

Optimum hiperdüzlem, Denklem (10)'deki ifadenin koşulu altında (11) ifadesinin minimum yapılmasıyla elde edilir.

$$min[\frac{1}{2}\|\boldsymbol{w}\|^2] \quad (11)$$

4.8. Komut Üretimi

Sinyalin özellikleri çıkarılıp ve sınıflandırdıktan sonra, komut üretme aşamasına geçilir. Bu şekilde sınıf sayısına göre, istenilen işlem çeşitli yöntemlerle yerine getirilir. Örnek, akıllı oda sisteminde, ışıkların yanma veya sönmesi, kaloriferin açık ve ya kapanması vs. gibi işlemler, mikro-kontrolörler ve elektronik devreler aracılığı ile komut gönderilerek yapılır.

Bilgi Aktarım Hızı (BAH), BBA sistemlerinin genel performansını değerlendirilmesinde en çok kullanılan metriklerden biridir (McFarland, 2012). BAH hesaplaması için farklı yöntemler vardır. En popüler yöntem 1998'de Wolpaw ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Shannon kanal teorisine dayanan bu yöntem basitleştirilmiş bir hesaplama modelidir (Wolpaw vd. , 1998, Wolpaw vd. , 2002). Bu

$$B = log_2 N + P\ log_2 P + (1 - P)\ log2[(1 - P)/(N - 1)] \quad (12)$$

formülü ile verilmektedir. Burada N olası seçme sayısıdır ve P arzu edilen seçim olasılığıdır. BAH'nin birimi sembol başına bit olarak tanımlanmıştır. Dakikada bit cinsinden belirtmek için aşağıdaki formül kullanılır.

$$Bt = B * (60/ KAA) \quad (13)$$

Burada KAA komut aktarma aralığıdır. Bu değer toplam deney zamanının toplam çıktı basamaklarına veya harf sayısına oranıdır. Bu durumda, KAA'nın değerleri her bir EEG epokunun pencere uzunluğuna tekabül eder.

5. Beyin-Bilgisayar Arayüz Uygulamaları

Beyin-bilgisayar arayüzleri, farklı araştırma alanlarına katkı sağlamaktalardır. Tıp, akıllı çevre kontrolü, reklam, eğitim, oyun ve eğlence, güvenlik ve kimlik doğrulama alanları bunlardan bazılarıdır. Sağlık alanında tespit etme, önleme, rehabilitasyon ve restorasyon gibi bir çok alanda beyin sinyallerinden yararlanabilecek çeşitli uygulamalar mevcuttur. Ayrıca, Domingo'nun (2012) belirttiği gibi, ilerleyen yıllarda nesnelerin interneti ve BBA teknolojileri arasındaki ortak işbirliği beklenmektedir. Pazarlama alanı da BBA araştırmaları için bir ilgi alanı olmuştur. Vecchiato vd (2009) yaptıkları çalışmada hem ticari hem de politik alanlarla ilgili TV reklamları için EEG değerlendirmesinin faydalarını ortaya koymuşlardır. Öte yandan, araştırmacılar, nöro-pazarlama alanında kullanıcının ilgisini çekecek TV reklamlarının tahmin edilmesi gibi bilişsel işlevin başka etkilerini de araştırmışlardır (Vecchiato vd. , 2011),(Yoshioka vd. , 2012).

Nörogeribildirim (neurofeedback) beyin performansını arttırmaya yönelik umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Nörogeribildirim eğitim sisteminde büyük bir yer kapsamaktadır. Çalışılmış bir bilginin netliğinin derecesini belirlemek için beynin elektriksel sinyalleri kullanılabilir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) tabanlı BBA teknolojisi kullanılarak nörogeribildirim yoluyla

özdenetim ve beceri öğrenme Birbaumer ve arkadaşları tarafından, ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Birbaumer vd. , 2013).

Eğlence ve oyun uygulamaları, medikal olmayan beyin-bilgisayar arayüzleri için pazar ortaya çıkarmıştır (Royer vd. , 2010). Mevcut oyun özellikleri beyin kontrol yetenekleri ile birleştirilmiştir (Bonnet vd. , 2013) . BBA vasıtasıyla oyuncular, iki işbirlikçi veya rekabetçi olarak oyuna katılabilmektelerdir. Ayrıca, nöroprostetik rehabilitasyon için BBA tabanlı bazı yeni oyunlar geliştirilmiştir. Tan ve Nijholt,(2010) stres düzeyini düşürmeyi amaçlayan beyinbol oyununu tasarlamıştır. Bu oyun, kullanıcılara eğlenirken aynı zamanda stresle başa çıkmayı da öğretmektedir.

Güvenlik sistemleri için geliştirilen BBA'lar; bilgi, nesne veya biyometri tabanlı kimlik doğrulama uygulamalarını içermektedir. Yapılan çalışmalarla bu sistemlerde, kimlik bilgilerinin kaynağı olarak kulanan zihinsel biyometri veya elektrofizyoloji yöntemler, yaygın şifreleme yöntemlerinin eksik noktalarına alternatif olarak önerilmiştir (Karthikeyan & Sabarigiri, 2011), (Svogor, Kisasondi, 2012), (Revett vd. , 2010). Tablo 2'de, BBA'nın kullanım alanlarının bir listesi verilmiştir.

Tablo 2. Engelli ve sağlıklı kişiler için BBA uygulamaları

Engelli kişiler	Sağlıklı kişiler
• Çevre kontrolü, tekerlekli sandalye, TV, elektrikli yatak, termostat gibi • Yapay uzuvları kontrol etmek, protez gibi • Rehabilitasyon cihaz kontrolü, ortez gibi.	• Esas olarak harici cihazların kontrolü, imleç kontrolü, düşünerek müzik aletlerini çalma • Sanal gerçeklik, bilgisayar oyunları (örn. Mind Pacman) • Uçuş ve uzay kontrolü (pilotlar, astronotlar) gibi • Biyometrik

6. EEG Tabanlı BBA Sistem Yaklaşımları

EEG tabanlı BBA sistemleri kontrol sinyalleri bakımından genellikle beş yaklaşıma ayrılır. Aşağıda bu beş yaklaşım açıklanmıştır. Ayrıca, bu beş sistem, bazı temel özellikleriyle birlikte Tablo 3'te listelenmiştir.

• Motor düşüncelerine ait potansiyeller

• Kararlı Durum Görsel Uyarılmış Potansiyel (KDGUP)

• Görsel uyarılmış potansiyel (P300)

• Zihinsel görevlere ait potansiyeller

• Yavaş Kortikal Potansiyel (SCP)

Tablo 3. Kontrol sinyallerinin özeti (Nicolas vd. , 2012)

Sinyal Tipi	Fizyolojik olaylar	Eğitim	BAH Bit/dak.
KDGUP	Görme beyin zarındaki beyin sinyali değişimi	Yok	60–100
YKP	Beyindeki sinyallerde yavaş voltaj kayması	Var	5–12
P300	Seyrek uyarıcı nedeniyle pozitif tepeler	Yok	20–25
Motor Düşünceleri	Motor aktivitelerine senkronize edilen sensorimotor ritimlerde değişimler	Var	3–35
Zihinsel Görevler	Zihinsel aktiviteye dayalı değişimler	Var	3–30

6.1. Motor Düşünceleri

Bir hareketi hayal etmek motor düşüncesi olarak adlandırılmaktadır. Motor düşünceleri sırasında, EEG sinyallerinde değişim gerçekleşir. Vücudun sol tarafında hayal edilen hareketler (örnek: sol elin hareket ettirme hayalı) sağ motor beyin zarında olayla ilişkili de-senkronizasyon (OİD) ve sol tarafta olayla ilişkili senkronizasyon (OİS) adlı değişikliklere neden olur. Bu OİD ve OİS'nin ayrımı, bir BBA tasarlamak için kullanılır. OİD ve OİS genellikle alfa (8-12 Hz) ve beta (13-20 Hz) frekans bantlarında görülür. Bazen 'de, OİD ve OİS oluştuğunda, gamma frekans bandı EEG enerjisinde bir artış olur.

6.2. Kararlı Durum Görsel Uyarılmış Potansiyel

Retinamız, 6 Hz'den daha yüksek bir frekansta yanıp sönen bir ışık ile uyarıldığında, beynimiz aynı frekansın katlarında harmonikler üretir. Uyaran, kararlı durum görme uyandırılmış potansiyelleri (KDGUP) olarak adlandırılan insan görsel sisteminde kararlı bir görsel uyarılmış potansiyel (GUP) üretir. Bu sistemlerde, bu tür potansiyelleri üretmek için, kullanıcı bir ekranda belirli frekansta yanıp sönen ışığa bakar (He, 2013). Belli bir zaman içerisinde, düşük (5-12 Hz), orta (12-25 Hz) ve yüksek (25-50 Hz) frekans bantlarındaki uyaranlar, EEG sinyallerinde genlik yükselmesine sebep olur. Bu şekilde KDGUP'ler ayrı ayrı fark edilebilmektedir (Zhenghua vd. , 2008, Zhu vd. , 2010). KDGUP'ler, görme beyin bölgesinde, özellikle oksipital bölgede maksimaldirler.

EEG frekansının saptanması, odaklanmış nesneyi algılamak için yeterlidir. Yeni bir çalışma, gözlerin kapalı olduğu andaki KDGUP'lerin kullanılmasına yönelmiştir (Lim vd. , 2013). BBA uygulamalarında KDGUP, farklı frekanslara sahip birkaç titreşen ışık kaynağının gösterimi ile kullanılır. Benzer şekilde, ses temelli yöntemler araştırılmaktadır, ancak sonuçlar henüz görsel tabanlı yöntemler kadar güvenilir olmamaktadır.

6.3. P300 Görsel Uyarılmış Potansiyel

Görsel uyarıdan 300-600 milisaniye (ms) sonra, P300 görsel uyarılmış potansiyel

(P300 GUP) adı verilen bir EEG sinyali oluşur. Bu dalga, bir görsel uyarı verildiğinde veya çeşitli karar verme görevleri tanımlandığında, voltajda pozitif sapmaya karşılık gelen bir dalga türüdür. Diğer bir deyişle, bir olaydan sonra, örneğin bir resim algılandığında, 300 ms sonra sinyalde sapma meydana gelmesidir. Ayrıca, adayın karar verme süreçlerinde, P300'un varlığı, büyüklüğü, topoğrafyası ve zamanı bilişsel işlev metrikleri olarak kullanılır. P300, Fz, Cz ve Pz gibi orta konumlarındaki kanallarda maksimumdur ve 8 Hz ile sınırlandırılmıştır. Bu nedenle, analiz öncesinde GUP'yi filtrelemek için, genel olarak bir alçak geçiren filtre kullanılır. P300 GUP'ı kullanan popüler yaklaşım, Donchin'in heceleyici matris yaklaşımıdır (Donchin vd. , 2000). Bu matris, karakterlerden oluşan bir görüntüye sahiptir ve satırlar ve sütunlar rastgele yanıp söner. Hedef (odaklanmış) karakteri içeren satır ve sütun, hedef içermeyen (odaklanmamış karakteri içeren) satır veya sütuna kıyasla daha yüksek bir P300 genliğine sahip olur. Donchin›in heceleyici matrisinin ekran görüntüsü Şekil 8'de gösterilmektedir. EEG sinyalinin gürültüsü yüksek olduğu için, P300 dalgası EEG sinyalinde tek bir denemede normal olarak saptanamaz. Bu nedenle, P300 dalgasının algılanması, bir kaç denemeden sonra ortalama almayı gerektirir. Bu yaklaşımın ilkesi "oddball"'a dayanmaktadır. Hedef uyarı frekansı, hedef dışı uyaranınkinden daha düşüktür.

6.4. Zihinsel Görevler

Bu yaklaşımda, adaylar farklı zihinsel görevleri gerçekleştirirler. Bu şekilde, beynin farklı alanları etkinleşir. Çok kanallı EEG kayıtları yapılarak görevlere ait farklı EEG örüntüleri elde edilmeye çalışılır. Zihinsel görevler hemisferiklerde farklılıklar sergiler ve bu nedenle EEG örüntüleri ayrıt edilebilmektedir (Keirn & Aunon, 1990). Örneğin, matematiksel bir problemi çözmek gibi hesaplama görevleri, sol hemisferde daha çok etkinliğe yol açarken, görselle ilgili görevler sağ hemisferde daha fazla aktivite yaratır. Bu aktivitelerin ayrıt edilebilmesi, sol ve sağ hemisferlerdeki EEG kanallarının güçleri karşılaştırılıp asimetri oranı kullanılarak yapılabilmektedir.

A	B	C	D	E	F
G	H	I	J	K	L
M	N	O	P	Q	R
S	T	U	V	W	X
Y	Z	1	2	3	4
5	6	7	8	9	_

Şekil 8. P300 yaklaşımı esaslı heceleyici matris (Donchin vd. , 2000).

6.5. Yavaş Kortikal Potansiyeller

Yavaş kortikal potansiyeller (YKP) , uyarımdan 0.5-10 saniye sonra ortaya çıkan EEG'deki düşük frekanslı potansiyel değişiklikleridir (yaklaşık 1-2 Hz). Farklı görevler pozitif veya negatif YKP'leri ortaya çıkarır. Örneğin, bilişsel görevler veya durgunluk ve rahat durumlar, pozitif YKP'leri oluşturur. Bir görev yapmaya hazır olma veya bir hareketi planlama negatif YKP'yi üretir. Böylece YKP, bir BBA sisteminde, ikili kontrol mekanizması olarak (açık veya kapalı) kullanılabilir. Bu yaklaşım, diğer BBA sistemlerinin yaklaşımları kadar popüler değildir. Ayrıca YKP sistemlerinde, iyi performans sağlamak için adayların uzun ve etkin eğitimi gerekmektedir.

7. Günümüzdeki EEG Tabanlı BBA Sistemleri

BBA'ların asıl amacı, bir çıktı olarak kullanıcıdan elde edilen elektrofizyolojik sinyali harici cihazları kontrol etmek için bir girişe dönüştürmektir (Jonathan vd. , 2000). Bu amaca ulaşmak için, çeşitli kontrol potansiyelleri kullanılmaktadır. Bu alanlardan birisi Olayla İlişkili Potansiyellere (OİP) dayanıyor. OİP dalgaların arasındaki en çok yaygın ve kullanılan dalga ise P300 dalgasıdır. İşitsel BBA›lara dayalı çalışmalar, çoğunlukla OİP›leri kullanmışlardır (Hill & Schölkopf 2012, Kanoh vd. , 2012). Bu BBA sistemlerinde OİP'leri üretmek için Oddball yaklaşımları sıklıkla kullanılmıştır. P300 dalgasına dayanan ilk BBA sistemi Farwell ve Donchin tarafından 1988'de önerildi. P300 Görsel Uyarılmış Potansiyelin (GUP) yeni bir yöntemle saptanması Hubert ve ark. tarafından sunulmuştur (Wolpaw vd. , 1998). Kararlı Durum Görsel Uyarılmış Potansiyel (KDGUP) olarak adlandırılan insan görsel sisteminde kararlı görsel uyarılmış potansiyeli, bir uyarımla üretilir. Bu BBA'lara (He, 2013, Zhenghua vd, 2008) dayanarak, kullanıcıya bir hedef tablo verilir. Kişi ekrandaki titreşimlere bakar ve belli frekanstaki ilgili potansiyeller üretilir. Bu durumdaki BBA'lara birçok komut verebilir.

BBA sistemleri içinde, sensorimotor ritimleri ile kontrol popüler bir yöntemdir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada Rifai ve ark. (Rifai vd. , 2014) tekerlekli bir sandalyeyi kontrol etmek için üç tür zihinsel görev tanımlamıştır. Bu üç zihinsel görev cümle kurmak, matematik işlemi yapmak ve rubik küpü çözmektir. Bu işlemler sıra ile sola, sağa ve ileri komutlarını tekerlekli sandalyeyle iletmiştir.

8. EEG ve BBA Tabanlı Araştırmalarımız

KTÜ Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünde EEG ve BBA alanında araştırmalar yürütülmektedir. TÜBİTAK ve KTÜ-BAP destekleriyle kablolu EEG kaydı yapan Brain Quick 32 (Micromed) , kablosuz EEG kaydına olanak sağlayan Brain vision Acthichamp (Brain Vision LLC) ve Emotiv Epoc (Emotiv) , ve kablosuz EMG kaydı yapan BTS FREEEMG 1000 (BTS Bioengineering) cihazlarına sahip bir laboratuvar mevcuttur. Bu cihazları kullanarak gönüllerden alınan ve hâlihazırda internet mevcut olan EEG ve BBA verileri ile pekçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazıları aşağıda açıklanmıştır.

Çalışmaların birinde, imleç hareketi hayali sırasında kaydedilen EEG verileri için hızlı ve doğru bir sınıflandırma yöntemi önerilmiştir(Kayikcioglu, vd., 2010). İki boyutlu bir özellik vektörü, sadece bir kanalın sinyallerine uygulanan ikinci dereceden polinom katsayılarından elde edilmiştir. Daha sonra, özellikler k-en yakın komşu (k-EYK) algoritması kullanılarak sınıflandırılmıştır. Yöntem BCI yarışması 2003 verilerinin tipik bir temsilcisi olan veri seti Ia'nın sınıflandırmasına uygulanmış, hızı ve doğruluğu açısından önemli bir iyileşme sağlanmıştır. Çoklu Katman Perceptron ve Destek Vektör Makinesi algoritmaları ile karşılaştırıldığında, k-EYK algoritması sadece daha iyi sınıflandırma doğruluğu sağlamakla kalmadı, aynı zamanda daha az eğitim ve test süresine ihtiyaç duymuştur.

Başka bir çalışmada ise, EEG tabanlı bir beyin-bilgisayar arayüz sistemi dönen yelkovanlara bakarak tasarlanmıştır (Maleki, vd., 2017). Bu sistem iki farklı frekans ve yönde dönen (toplam dört) yelkovanın aynı ekranda gösterimi ve tanımlanmasını öneriyor. Yazarlar bir diğer çalışmada bu sistemin tek EEG kanal kullanmasını önererek, sistemin hızını 110 bit/dakika ya ulaştırmışlar (Maleki, vd., 2018).

Yapılan doktora tezinde, aktif ve düşünsel parmak hareketleri sırasında kayıt edilen EEG sinyalleri makine öğrenme teknikleri ile sınıflandırılmıştır. Bilindiği gibi elin temel hareketleri tekli veya çoklu parmak hareketleriyle ortaya çıkar. Bu çalışmada, felç ve benzeri rahatsızlıklar geçiren kişilerin hayatlarını kolaylaştırma, rehabilitasyon ve iyileşmelerini hızlandırma amaçlı geliştirilen İBA'ların protez, ortez, rehabilitasyon robotu gibi harici cihaz kontrol edebilecek komutların üretilmesi uygulamalarında, parmak hareketlerinin aktif ve düşünsel hareket analizlerinin önemini ortaya koymakta ve bunu üzerine çalışılan bir konu haline getirmektedir. Yapılan çalışmayla aktif ve düşünsel parmak hareketlerinin ayrıştırılabileceği gösterilmiştir (Ketenci, 2018).

Devam etmekte olan bir araştırmada iki-boyutlu ve üç-boyutlu videoları kullanarak, yeni bir BBA fikri ortaya konulmuştur (Manshoori, vd., 2017). Bu çalışmada gönüllülere aynı videoyu iki-boyutlu ve üç-boyutlu modunda seyrettirilerek, EEG sinyalleri kaydedilip incelenmiştir.

9. BBA Sistemlerinin Geleceği

Farklı EEG tabanlı BBA sistemleri ve bu sistemlerin yaklaşımlarını karşılaştırmak istediğimizde, her yöntemin güçlü ve zayıf yanları görülmektedir. Güçlü ve zayıf yanların bazıları aşağıda verildiği gibidir.

• Motor düşünce sistemlerinde, kullanıcının eğitimine gerek duyulur. Ancak yanıt süresi düşüktür.

•Zihinsel işlemlerde, EEG tabanlı BBA'lar sıklıkla yeniden eğitime ihtiyaç duyar.

• KDGUP belirgin sinyallerdir. Ancak kullanıcıların kısa süreli (genellikle birkaç dakika) yanıp sönen tablolara bakmasını gerektirmektedir. Yanıp sönen ışıkların frekansı çok düşük olursa, epilepsi tetiklenebilir.

• P300 GUP, daha az olsa da, epilepsiyi tetikleme riskini bünyesinde barındırır.

•YKP yaklaşımını kullanan tüm EEG tabanlı BBA'larda iyi performans sağlanmaktadır. Ancak, adayların çok kapsamlı eğitimini gerekmektedir.

Şu anda, BBA araştırmalarında, BBA sistemlerinin tepki süresi ve kullanıcının konforu iki önemli zorluktur. Bu durumda, BBA araştırmacıların bu zorluklara karşı, pratik uygulamalar geliştirmeleri gerekmektedir. KDGUP BBA sistemleri, 100 bit/dakika ile tepki süresi nispeten iyi bir hıza ulaşmıştır (He, 2013). Ama diğer taraftan, uzun süre kullanımı söz konusu değildir. Kullanıcının rahatlığı ile ilgili olarak, jel, cilt ile elektrot arasındaki iletkenliği artırmak için birçok çalışmada sıkça kullanılmıştır. Bu sorunu çözmek için kuru kapasitif elektrotlar önerilmiştir, ancak bu elektrotlardaki EEG sinyallerinin kalitesi halen çok zayıftır. Tek bir kanal EEG sinyali kullanmak, kullanıcının rahatlatmasının bir başka yoludur. Bu alandaki diğer bir zorluk, incelemelerin çoğunun sağlıklı kişiler üzerinde yapılması, uygulamada engelli kişiler için gerekli adaptasyonun gerçekleştirilememesidir. Ayrıca birçok çalışma, gerçek gürültülü ortamlarda yapılmamıştır.

10. Tartışma

Felç durumunda, beyin motor aktiviteler için komutlar üretmekte ancak bu komutlar omurilikte oluşan hasar sebebiyle ilgili kaslara ulaşamamaktadır. Beyin-bilgisayar arayüzleri (BBA), beyinden dış ortama doğrudan bir arayüz oluşturduklarından etkileşim anlamında engelli bireyler için pek çok alternatif sunmaktadırlar. Her hangi bir kas ve uzuv kullanmadan, cihazları kontrol etmek ve etrafla iletişim sağlamak engelli kişiler için büyük bir adımdır. Bu sistemler şuanda bunu sağlayacak tek çözüm yolu gibi gözükmektedir (He, 2013, Kelly vd, 2005).

Belirtildiği gibi, son yıllarda, BBA'lerin odağı engelli kişilerden, biyometri, oyun, sanal gerçeklik ve müzik gibi diğer uygulama alanlarına kaymıştır. BBA sistemlerinde temassız elektrotlar gibi pek çok gelişme ortaya çıkmıştır. Bu gelişmeler, zihin kontrollü cihazların gelecek on yıl içinde kullanılmasına izin verecektir.

11. Teşekkür

Bu kısmın hazırlanması şüphesiz desteklerle mümkün olmuştur. Biyomedikal Mühendisliği ve Uygulamaları adlı kitapta Beyin-Bilgisayar Arayüzü başlıklı bu kısmın yer almasını imkan tanıyan EMO Ankara Şubesi Yönetim Kuruluna, kabul ve düzeltmeleri yapan Bilimsel Yayın Kurulu üyelerine, bu kısmın hazırlanmasında her zaman desteğine başvurduğumuz Düzenleme Kurulu Başkanı Prof. Dr. Osman EROĞUL hocamıza, destekleriyle bu alanda bir laboratuvar kurulmasına vesile olan Karadeniz Teknik Üniversitesi ve TÜBİTAK'a, ve değerli zamanlarından özveride bulunarak bizlere destek olan ailelerimize teşekkür ederiz.

12. Kaynaklar

Altman, N-S., An Introduction to Kernel and Nearest-Neighbor Nonparametric Regression, The American Statistician, 46, 3, 175–185, 1992

Ayaz, H.; Shewokis, P-A.; Bunce, S. & Onaral B., An optical brain computer interface for environmental control, Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE. IEEE; 6327–330, 2011

Bashashati, A.; Fatourechi, M.; Ward R-K. & Birch G-E. ,A survey of signal processing algorithms in brain–computer interfaces based on electrical brain signals, Journal of Neural Engineering, 4,2, R32–R57, 2007

Biopac Systems Inc, Available from http://www www.biopac.com

Borton, D-A.; Yin M.; Aceros J. & Nurmikko A., An implantable wireless neural interface for recording cortical circuit dynamics in moving primates, J Neural Eng 10, 2, 2013

Birbaumer, N.; Ruiz, S. & Sitaram R., Learned regulation of brain metabolism. Trends Cognitive Sci; 17,6,295–302. 2013

Bonnet, L.; Lotte F. & Le´cuyer A., Two brains one game: design and evaluation of a multi-user bci video game based on motor imagery, IEEE Transactions on Computational Intelligence and AI in games, IEEE Computational Intelligence Society, 5,2, 185-198., 2013

Brain Vision LLC, Available from https://brainvision.com/actichamp.html

BTS Bioengineering,Available from http://www.btsbioengineering.com/products/freeemg

Caton, R., Electrical currents of the brain, British Medical Journal. 2,765, 278, 1875

Cincotti, F.; Bianchi, L.; Birch, G.; Guger, C.; Mellinger, J.; Scherer, R.; Schmidt R-N.; Suarez O-Y. & Schalk G., BCI Meeting 2005 – Workshop on Technology: Hardware and Software, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 14, 2, 128-31, 2006

Croft, R.J. & Barry, R.J., Removal of ocular artifact from the EEG: A review, Neurophysiol, 30, 5–19, 2000

Changmok, C., Micera, S., Carpaneto, J. & Jung, K., Development and quantitative performance evaluation of a noninvasive EMG computer interface, IEEE Trans. Biomed. Eng., 56, 188–191, 2009

Dennett, D-C., Consciousness explained, Back Bay Books, Lippincott Williams & Wilkins, 1992

De la Rosa, R.; Alonso, A.; Carrera, A.; Durán, R. & Fernández, P., Man-machine interface system for neuromuscular training and evaluation based on EMG and MMG signals, Sensors , 10, 12, 11100–11125, 2010

Donchin, E.; Spencer K-M. & Wijesinghe R., The mental prosthesis: assessing the speed of a P300-based brain-computer interface, IEEE Trans Rehabil Eng, 8, 2, 174–179, 2000

Domingo, M-C., An overview of the internet of things for people with disabilities. J Netw Comput Appl, 35(2):584–96, 2012

Eckhouse, R-H. & Maulucci, R.A., A multimedia system for augmented sensory assessment and treatment of motor disabilities., Telemat. Inf, 14, 67–82, 1997

Emotiv, Available from https://www.emotiv.com/product/emotiv-epoc-14-channel-mobile-eeg/

Fatourechi, M.; Bashashati, A.; Ward, R-K. & Birch, G-E., EMG and EOG artifacts in brain computer interface systems: A survey, Clin. Neurophysiol, ,118, 480–494, 2007

Fisher, R-A., The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems, Annals of Eugenics, 7,2,179–188, 1936

Gloor, P.,Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, pp. 1–36, 1969

Graimann, B.; Allison B. & Pfurtscheller, G., Brain–Computer Interfaces: A Gentle Introduction, The Frontiers Collection, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010

Gomez-Gil, J.; San-Jose-Gonzalez, I.; Nicolas-Alonso, L-F. & Alonso-Garcia S., Steering a tractor by means of an EMG-based human-machine interface, Sensors 11, 7110–7126, 2011

George, L; Le´cuyer, A. & vd. An overview of research on'passive'brain- computer interfaces for implicit human-computer interaction. In: International Conference on Applied Bionics and Biomechanics ICABB 2010-Workshop W1'Brain-Computer Interfacing and Virtual Reality'; 2010

Hill, N-J. & Schölkopf B., An online brain–computer interface based on shifting attention to concurrent streams of auditory stimuli, J. Neural Eng., 9, 2012

Heinrich, H.; Gevensleven, H. & Strehl, U., Annotation: Neurofeedback – train your brain to train behaviour, Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48, 1, 3–16, 2007

Hammond, D. C., What is Neurofeedback? Journal of Neurotherapy, 10, 4, 11, 2006

Hasan, B. & Gan, J-Q., Hangman BCI: an unsupervised adaptive self-paced braincomputer interface for playing games, Comput Biol Med, 42, 5, 598–606, 2012

He, B., Neural Engineering. Springer. 2nd ed., 2013

He, B.; Gao, S.; Yuan, H. & Wolpaw J-R., Brain-computer interfaces. Neural Engineering. Springer; 2013

Jonathan, R-W.; Niels, B.; William, J-H., & vd. , Brain–Computer Interface Technology: A Review of the First International Meeting, IEEE transactions on rehabilitation engineering, 8, 2, 2000

Jasper, H., The ten-twenty electrode system of the international federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 20, 371-375, 1958

Kanoh, S.; Miyamoto, K. & Yoshinobu, T., A brain–computer interface (BCI) system based on auditory stream segregation, J. Biomech. Sci. Eng., 5, 32– 40, 2012.

Karthikeyan, D-T. & Sabarigiri, B., Enhancement of multi-modal biometric authentication based on iris and brain neuro image coding. Int J Biometrics Bioinform (IJBB), 5,5, 249–56, 2011

Kayikcioglu, T. & Aydemir, O., A polynomial fitting and k-NN based approach for improving classification of motor imagery BCI data, Pattern Recognition Letters, 31,11, 1207-1215, 2010

Kayikcioglu, T.; Maleki, M. & Eroğlu K., Fast and accurate PLS-based classification of EEG sleep using single channel data. Expert Systems with Applications, 42, 7825–7830, 2015

Kelly, S.P.; Lalor, E.C.; Finucane, C.; McDarby, G. & Reilly, R-B., Visual spatial attention control in an independent brain-computer interface, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 52, 9, 1588-1596, 2005

Keirn, Z-A & Aunon J-I; A new mode of communication between man and his surroundings, IEEE Trans Biomed Eng, 37, 12, 1209–1214, 1990

Ketenci, S., Aktif ve düşünsel parmak hareketlerine ilişkin EEG sinyallerinin sınıflandırılması. Doktora tezi, Danışman:Temel Kayikcioglu, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimler Enstitüsü, Trabzon, 2018

Lotte, F.; M Congedo, M.; Lecuyer, A.; Lamarche, F. & Arnaldi A., A review of classification algorithms for EEG based brain–computer interfaces, J. Neural Eng. 4, R1–R13,2007

Langhenhove, A-V.; Bekaert, M-H. & Guyen, N., Using a brain-computer interface for rehabilitation: a case study on a patient with implanted electrodes. 4th International Brain-Computer Interface Workshop and Training Course, Graz, Austria, 2008

Lukas, S-E.; Mendelson, J-H. & Benedikt, R., Electroencephalographic correlates of marihuana-induced euphoria, Drug and alcohol dependence, 37, 2, 131–40, 1995

Lim, J-H.; Hwang, H-J.; Han C-H.; Jung, K-Y. & Im C-H., Classification of binary intentions for individuals with impaired oculomotor function: 'eyes close' SSVEPbased brain-computer

interface (BCI), J Neural Eng, 10, 2, 2013

Mason, S-G. & Birch, G-E., A General Framework for Brain-Computer Interface Design, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 11, 1, 70-85, 2003.

Maleki, M.; Negin, M. & Kayikcioglu, T., A New Brain-Computer Interface System Based on Classification of the Gaze on Four Rotating Vanes, International Journal of Computer Science and Information Security (IJCSIS),15, 2, 437-443, 2017

Maleki, M. & Kayikcioglu, T., A new brain-computer interface system using the gaze on rotating vane, Biomedical Research, Biomedical Research, 27, 1, 2016

Maleki, M.; Manshouri, N. & Kayikcioglu, T., Fast and Accurate Classifier-Based Brain-Computer Interface System Using Single Channel EEG Data, 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2018

Manshouri, N.; Maleki, M. & Kayikcioglu, T., Classification of Human Vision Discrepancy during Watching 2D and 3D Movies Based on EEG Signals, International Journal of Computer Science and Information Security (IJCSIS),Vol. 15, No. 2, 430-436, 2017

McFarland, D. J. & Krusienski D. J. BCI signal processing: Feature Translation BCI Principles and Practice , Oxford University Press, Chapter 8, 2012

Medgadget, Available from https://www.medgadget.com/2005/10/ctf_meg_magneto.html

Micromed, Available from http://www.micromed.eu/en-us/products/ID/1/BRAIN-QUICK--EEG-Line

Nan, B.; Okamoto, M. & Tsuji, T., A hybrid motion classification approach for EMG-based human-robot interfaces using bayesian and neural networks, IEEE Trans. Robot, 25, 502–511, 2009

Nojd, N.; Hannula, M. & Hyttinen, J., Electrode Position Optimization for Facial EMG Measurements for Human-Computer Interface, 2nd International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare (PCTH 11), Dublin, 2008

Nicolas, Alonso L-F. & Gomez G-J., Brain computer interfaces, a review. Sensors, 12, 2, 1211–1279, 2012

Palaniappan, R., Two-stage biometric authentication method using thought activity brain waves. Int J Neural Syst, 18, 1, 59–66, 2008

Royer, A-S.; Doud, A-J.; Rose, M-L. & He, B., EEG control of a virtual helicopter in 3-dimensional space using intelligent control strategies. Neural Syst Rehabilitation Eng, IEEE Trans, 18, 6, 581–9, 2010

Revett, K.; Deravi, F. & Sirlantzis, K., Biosignals for user authentication- towards cognitive biometrics? In: Emerging Security Technologies (EST), International Conference on. IEE, 71–76, 2010

Rifai, C.; Ling S-H.; Hunter, P.; Tran, T. & Nguyen, H-T., Brain–Computer Interface Classifier for Wheelchair Commands Using Neural Network With Fuzzy Particle Swarm Optimization, IEEE Journal Of Biomedical And Health Informatıcs, 18, 5, 2014

Rangaswamy, M. &Porjesz, B., Chorlian, D. B., Wang, K., Jones, K. a. & Bauer, L. O., Beta power in the EEG of alcoholics, Biological psychiatry, 52, 8, 831–42, 2009

Saeid, S. & Chambers, J-A., EEG Signal Processing, John Wiley and Sons Ltd, England, 2008

Sosa, O-P.; Quijano,Y.; Doniz, M. & Chong-Quero J., BCI: A historical analysis and technology comparison. In: Health Care Exchanges (PAHCE), 2011 Pan American. IEEE;. 205–09, 2011

Svogor, I.; Kisasondi, T., Two factor authentication using eeg augmented passwords. In: Information Technology Interfaces (ITI), Proceedings of the ITI 2012, 34th International Conference on. IEEE, 373–78, 2012

Teplan, M., Fundamentals of EEG measurements, Measmt Sci Rev., 2, 2, 2002

Towle, L.; Vernon, B.J.; Suarez, D., Tan K. & Robert G., The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy, Electroencephalography and clinical

neurophysiology, 86, 1, 1- 6, 1993

Tan, D-S. & Nijholt, A., Brain-computer interfaces: applying our minds to human-computer interaction. Springer; 2010

Vapnik, V-N., The Nature of Statistical Learning Theory, Springer-Verlag, New York,2000.

Vecchiato, G.; Babiloni, F.; Astolfi, L.; Toppi, J.; Cherubino, P.; Dai, J.; Kong, W. & Wei D., Enhance of theta eeg spectral activity related to the memorization of commercial advertisings in chinese and italian subjects. In: Biomedical Engineering and Informatics (BMEI), 2011 4th International Conference on, vol. 3. IEEE; 1491–94, 2011

Vecchiato, G.; Astolfi, L.; De Vico, F-F. & vd. , The study of brain activity during the observation of commercial advertising by using high resolution EEG techniques. In: Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE. IEEE; p. 57–60, 2009

Vidal, J-J., Toward direct brain-computer communication. Annual Review of Biophysics and Bioengineering 2, 157–180, 1973

Wolpaw, J-R.; McFarland, D-J.; Vaughan, T-M. & Schalk, G., The Wadsworth Center Brain-Computer Interface (BCI) Research and Development Program, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 11, 2, 1-4, 2003

Wolpaw, J-R.; N. Birbaumer N.; McFarland, D-J.; Pfurtscheller, G. & Vaughan T-M., Braincomputer interfaces for communication and control. Clin Neurophysiol, 113, 767–791, 2002

Wolpaw, J. R.; Ramoser, H.; McFarland, D-J. & Pfurtscheller, G., EEG-Based communication: improved accuracy by response verification, IEEE Trans. Rehabil. Eng., 6, 326–33, 1998

Wolpaw, J. R.; Birbaumer, N.; McFarland, D. J.; Pfurtscheller G. & Vaughan T-M.; Brain–computer interfaces for communication and control, Clin. Neurophysiol, 113, 767–91, 2002

Wilson, J-J. & Palaniappan, R., Analogue mouse pointer control via an online steady state visual evoked potential (SSVEP) brain–computer interface, J Neural Eng, 8, 2, 2011

Yoshioka, M.; Inoue, T. & Ozawa, J. Brain signal pattern of engrossed subjects using near infrared spectroscopy (nirs) and its application to tv commercial evaluation. In: Neural Networks (IJCNN), The 2012 International Joint Conference on. IEEE, 1–6, 2012

Zhang, L.; He, W.; Miao, X. & Yang, J., Dynamic EEG Analysis via the Variability of Band Relative Intensity Ratio: A Time-Frequency Method, Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, New York City, New York, 2006

Zhang, X.; Chen, X.; Lantz, V.; Yang, J-H. & Wang, K.Q., Exploration on the Feasibility of Building Muscle-Computer Interfaces Using Neck and Shoulder Motions, Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'09), Minneapolis, 2009

Zhang, Y.; Chen, Y.; Bressler, S-L., & Ding, M., Response preparation and inhibition: The role of the cortical sensorimotor beta rhythm, Neuroscience, 156, 1, 238–246, 2009.

Zhenghua, W.; Yongxiu, L.; Yang, X.; Dan W. & Dezhong Y., Stimulator selection in SSVEP-based BCI, Medical Engineering and Physics, 30, 8, 1079-88, 2008

ZME Science, Available from https://www.zmescience.com/research/studies/vegetative-state-patients-communication-possible-fmri-eeg-042343/



Kalp Hızı Değişkenliği Analizi İle Paroksismal Atriyal Fibrilasyonun Oluşum Zamanı Kestirimi

Yalçın İŞLER[2,3], Ali NARİN[1], Mahmut ÖZER[1]

[1]Bülent Ecevit Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Zonguldak

[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Çiğli, İzmir

[3]İslerya Medikal ve Bilişim Teknolojileri, Ege Üniversitesi, Ebiltem Binası, Bornova, İzmir

1. Giriş

Örüntü, bir sinyal içindeki gizli kalan bilgi anlamına gelmektedir. Örüntü tanıma ise, sinyal içinde gizli kalan bu bilginin bulunup çıkarılması için algoritma tabanlı bazı yaklaşımların uygulanması işlemidir.

Sinyaller zamana bağlı olarak kayıt edilen zaman serileridir. Birçok sinyalin örüntüsünün tanımlanmasında ortalama, varyans, ortanca ve en yüksek değer gibi ölçümler kullanılarak özetlenebileceği gibi, sıklık (frekans veya zamanda kendini tekrarlama miktarı) bilgisine de bakılarak sinyal hakkında bilgi edinilebilir. Bu bilgiye örüntü tanıma literatüründe öznitelik denilmektedir. Öznitelikler zamana bağlı alınan sinyal kayıtlarından doğrudan hesaplanarak bulunuyorsa zaman alanı öznitelikleri, sıklık bilgisinden yola çıkılarak hesaplanıyorsa frekans alanı öznitelikleri, hem zaman hem de sıklık bilgisini birlikte içeren yöntemler kullanılarak hesaplanıyorsa zaman-frekans öznitelikleri ve doğrusal olmayan yöntemler kullanılarak çıkarılıyorsa doğrusal olmayan öznitelikler adını almaktadır.

Frekans alanı ölçümleri için Fourier Dönüşümü ve zaman-frekans ölçümleri için Kısa Süreli Fourier Dönüşümü literatürde sık kullanılan yöntemlerdir. Fourier

Dönüşümü'nün uygulanabilmesi için sinyalin periyodik (sabit periyot, genlik ve faza sahip) olması ve durağan (en azından zamanla ortalama ve varyans gibi istatistiksel özellikleri değişmeyen) olması gibi kısıtlamalar mevcuttur. Ayrıca bu yöntemin uygulanabilmesi için sinyalin zamanda sabit bir örnekleme frekansına sahip (sinyalden alınan örnekler arasında eşit zaman aralığı) olması gerekmektedir.

Yukarıda sayılan bu kısıtlamalar yer hareketleri sinyallerinin ve kalp hızı değişkenliği (KHD) gibi bazı biyomedikal sinyallerin analizinde engel teşkil etmektedir. Çünkü yer hareketleri sinyalleri, yer hareketinin oluştuğu zaman ve hareketin şiddeti çifti olarak kayıt edilmektedir. Benzer şekilde KHD sinyalleri de, kalp atımının gerçekleştiği zaman ve bir önceki kalp atımıyla arasında geçen süre çifti olarak kayıt edilmektedir[1].

KHD analizi son yıllarda üzerinde oldukça çok çalışılan bir konudur. KHD genel olarak kalbin vuruları arasındaki süreyi ele almaktadır. Değişen bu süre kardiyovasküler sistemdeki rahatsızlıkların ve kalp damar sağlığının önemli bir göstergesidir (Malik ve Camm 1995). KHD'nin genel bir standardının olması ve klinik geçerliliğini ortaya koymak için ESC/NASPE Task Force (1996) adlı matematik, mühendislik, fizyoloji ve klinik tıp alanlarında çalışan toplam 13 kişiyle, KHD ile ilgili çalışmalara belli bir standart getirilmiştir. Bu kitap bölümünde zaman alanında eşit aralıklarla örneklenmemiş (düzensiz örneklenmiş) sinyallere örnek olarak KHD analizi üzerinden Paroksismal Atriyal Fibrilasyon atağının başlangıç zamanının önceden kestirimi için, örnek Matlab kodları ile birlikte özellikle yazarlar tarafından yürütülen çalışmalar verilmiştir.

1.1 Kalp hızı değişkenliğinin fizyolojik anlamı

KHD'nin oluşmasından sorumlu olan SA düğüm ile uyartımlar başlar. SA düğümdeki hücreler kendiliğinden aksiyon potansiyeli oluşturur. Bunun sonucunda kalbin her tarafına bu uyartımlar iletilir. Dinlenim durumunda olan kas hücreleri gelen uyartımlara göre kasılır. Kanın doldurma ve boşaltma işlemini gerçekleştirir. Kalp atım hızının, düzenli bir şekilde sağlanması merkezi sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümleri tarafından kontrol edilir. KHD bu iki bölümün dolayısıyla otonom sinir sisteminin aslında bir göstergesidir. Parasempatik bölüm kalp atımını yavaşlatma yönünde etki yaparken, sempatik bölüm ise kalp atımını hızlandırma yönünde etki yapar (Chang vd. 2001). Bu şekilde, bu kontrol sistemi KHD'nin kaynağı ve belirleyicisi olarak kabul edilir (Cao 2004).

1.2 Kalp hızı değişkenliğinin klinik geçerliliği

İnsan kalbi vuruları arasındaki değişkenliğin klinik geçerliliği ilk olarak 1965 yılında anne karnındaki bebeğin (fetüsün) stres durumuna bağlı olarak kalp hızındaki değişmelerin fark edilmesiyle ortaya çıkmıştır (Hon ve Lee 1965). Daha sonra benzer şekilde Sayers (1973) ve diğer araştırmacılar (Hirsh ve Bishop 1981, Luczak

[1] Bazı çalışmalarda kalp atımının gerçekleştiği zaman bilgisinden yoksun olarak analiz yapıldığı görülmektedir. Fakat frekans alanı ölçümlerinin alınabilmesi için sinyalin zaman serisi fonksiyonu olması gereklidir. Bu nedenle, KHD analizi için önerilen standartlarda bu yaklaşım yer bulmamıştır.

ve Lauring 1973, Penaz vd. 1968) kalp hızı sinyali içinde fizyolojik sinyallerin varlığını tespit etmişler. Ewing ve arkadaşları 1970'li yıllarda diyabet hastalarında otonomik nöropati tespiti için kısa süreli kalp hızı değişimleri analizini kullanarak KHD'nin ne kadar etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Braune ve Geisenorfer 1995, Ewing vd. 1985).

Bununla birlikte kalp krizi geçiren hastaların KHD değeri düşük olmasından kaynaklanan ölüm oranın arttığı ortaya çıkarılmıştır (Wolf vd. 1978). Bu ortaya konduktan sonra kalp krizi geçiren hastaların ölüm oranlarının tespitinde KHD'nin klinik olarak önemi artmıştır (Bigger vd. 1992, Huikuri vd. 2003, Kleiger vd. 1987, Lombardi vd. 2001, Malik vd. 1989, Malik vd. 1989). Kardiyovasküler rahatsızlıklar ve buna bağlı diğer birçok rahatsızlığın tespitiyle ilgili çalışmalar artmıştır (İşler, Narin, Özer, 2015).

1.3 Paroksismal atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF) kalp rahatsızlıkları içerisinde özelliklede ileri yaşlarda en sık gözlenen aritmi türüdür. Amerika'da yılda 467.000 den fazla kişi AF rahatsızlığına yakalanmakta ve yaklaşık 99.000'den fazla kişide ölmektedir (January vd., 2014). Altı milyondan fazla Avrupalı bu rahatsızlıktan şikâyetçidir ve uzmanlarca gelecek 50 yılda bu sayının yaşa bağlı olarak en az iki katına çıkacağı öngörülmektedir (Camm vd., 2010). Ülkemizde de bu durum farklı değildir (Uyarel vd., 2008).

AF'un sonucunda ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranlarında artış ve kalp yetersizliği baş gösterir. Bu nedenle AF önemli bir sağlık problemidir. AF'un ilk evrelerinden olan paroksismal atrial fibrilasyon (PAF) atağı 2 - 7 gün arasında sürmektedir. PAF atağı esnasında hastanın konforunun düşmesi nedeniyle, ilaç kullanması gibi gerekli tedbirleri alabilmesi için atak oluşum zamanının önceden kestirimi önem taşımaktadır. Literatürde PAF atağının önceden kestirimi ile ilgili kullanılan yöntemler aşağıdaki gibi özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Elde Edilen FFT Frekans Alanı Ölçümleri

Çalışma	Kullanılan Yöntem
Zong, Mukkamala, Mark, 2001	Atriyal erken vuruların farklarının frekansları
Schrier, Kastner, Marko, 2001	60 saniyelik veri segmentlerinde P-dalga değişimleri
Langley vd. 2001	RR aralıklarından faydalanarak atrial ektopik ve ventriküler ektopik sayıları
Maier, Bauch, Dikkhaus, 2001	1dk, 5dk ve 30 dk veriler üzerinden, KHD kullanılarak zaman alanı (SDNN, pNN50, RMSSD) ve frekans alanı (Wavelet dönüşümü) ölçümleriyle atriyal ve ventriküler ektopik vuruların sayısı

Tablo 1. Elde Edilen FFT Frekans Alanı Ölçümleri Devam

Chazal ve Heneghan, 2001	RR aralığını kullanarak zaman alanı ölçümleri (1-6 korelasyon katsayıları, NN50, pNN50, RMSSD, SDSD), Frekans alanı ölçümleri (FFT), P-dalga şekli ile P-dalgasının güç spektral yoğunlukları
Lynn ve Chiang, 2001	İki katlı algoritma ile KHD ölçümleri
Krstacic vd., 2001	R-R aralıklarını kullanarak hızlı fourier dönüşümü (FFT) ve R-R aralığı dinamiklerinin hesaplanması
Yang ve Yin, 2001	Ayak izi analizleri
Mohebbi ve Ghassemian, 2012	Spektrum, Bispektrum ve Lineer olmayan ölçümler
Alcaraz, Arturo, Jose, 2015	P dalgasının spectral değişimleri
Park, Sangwook, Moongu, 2009	KHD Poincare çizimleri ve Wavelet dönüşümü tabanlı ölçümler

1.4 Veri uzunluğu seçimi

Yapılan çalışmaların, literatürde yapılmış diğer çalışmalarla karşılaştırılması oldukça önemlidir. KHD ölçümlerinin hesaplanması sırasında, veri uzunluğuna göre sonuçlar değişmektedir. Bu nedenle veri uzunluğunun belirlenmesi sonuçların güvenilirliği için çok önemlidir. Veri uzunluğu hastayı olumsuz duruma düşürmeyecek ve sıkıntı vermeyecek kadar kısa olmalıdır. Bununla birlikte kalpte gerçekleşen tüm fizyolojik ve patolojik değişimleri içerecek kadar uzun süreli olmalıdır. KHD yapı olarak durağan olmayan yapıdadır. Bu sebeple oldukça değişiklik göstermektedir. Onun için genellikle kısa süreli ölçümler tavsiye edilmektedir. Fakat kısa süreli ölçümlerde düşük frekanslı bileşenlerin olmaması bu ölçümlerin dezavantajıdır (Izard vd. 1991).

Literatürde, KHD'nin veri uzunluğuyla ilgili oldukça fazla çalışma vardır. Bunlar: 30 saniye (Izard vd. 1991), 1 dakika (Harper vd. 1976, Rosenstock vd. 1999, Schechtman vd. 1998), 2 dakika (Antila vd. 1990, Liao vd. 1996, Myers vd. 1986, Spicer and Lawrence 1987), 100 saniye (Stevens vd. 1988), 5 dakika (Berntson vd. 1997, Bigger vd. 1992, Edlinger vd. 1994, Kleiger vd. 1991, Rottman vd. 1990, Task Force 1996) ve 24 saatlik çalışmalardır (Leistner vd. 1980, Pikkujamsa vd. 1999). 1996 yılında Task Force adlı grup tarafından ortaya konan standartlara göre kısa süreli KHD ölçümleri için 5 dakikalık kayıt süresi ve uzun süreli KHD ölçümleri için ise 24 saatlik kayıt süresi tavsiye edilmektedir. Genel olarak, kısa süreli kayıtlar sempatik ve parasempatik bölgelerin değişimlerinin etkilerinde ve uzun süreli kayıtlar ise kişinin günlük eylemlerinin sinir sistemindeki değişimlerinin incelenmesinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan veri setindeki tüm KHD verileri 30 dakikalık kayıtlardır. Bu nedenle verileri 5 dakikalık parçalara bölerek her parça üzerinde KHD analizi zaman

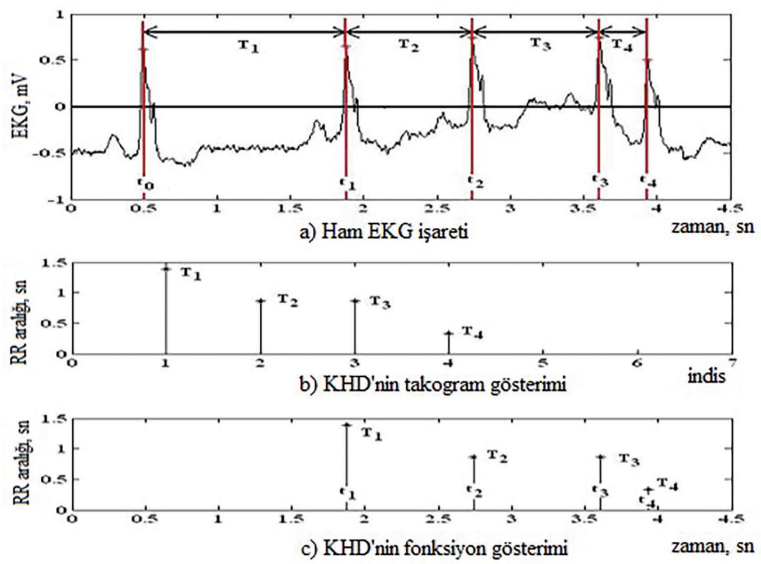
ve frekans öznitelikleri çıkarılarak çalışmalar yürütülmüştür. Böylece PAF atağından ne kadar süre önce atağın tespit edilebileceğinin bulunması hedeflenmiştir.

2. Örüntü Tanıma Adımları

Bir örüntü tanıma çalışması genel olarak altı adımdan oluşmaktadır: (1) Verilerin elde edilmesi, (2) Ön işlem uygulaması, (3) Öznitelik çıkarma, (4) Öznitelik seçimi, (5) Sınıflandırma, (6) Sınıflandırıcı başarımlarının belirlenmesi. Aşağıdaki alt başlıklar altında bu adımlar sırasıyla verilmektedir.

2.1 Kalp hızı verilerinin elde edilmesi

KHD verileri genel olarak daha öncede sözü edilen EKG sinyalindeki QRS dalga yapısının belirlenmesi sonucunda elde edilir (İşler 2009). Çünkü QRS dalga yapısı EKG sinyali içerisinde en belirgin genlik değerine sahip bileşendir. QRS tespit edildikten sonra peş peşe gelen RR zaman aralıkları arasındaki zaman farkı (yani,) olarak tanımlanır (Şekil 1(a)). Tüm veriler üzerinde bu işlem yapıldıktan sonra, veri çifti olarak takogram şeklinde gösterilebilirken (Şekil 1(b)) ya da veri çifti olarak fonksiyon şeklindede (Şekil 1(c)) gösterilebilir. Fakat literatürde genellikle fizyolojik açıdan daha anlamlı olduğu için fonksiyon şeklinde gösterimi tercih edilmektedir (Task Force 1996).



Şekil 1. EKG'den KHD sinyalinin elde edilişi (İşler 2009).

2.1.1 Verilerin elde edilmesi

İnternet üzerinden açık kaynak olarak sunulan veriler çalışmaya dahil edilmiştir (Ek 2). 50 adet herhangi bir kalp rahatsızlığına sahip olmayan normal veri (bu veriler: n01,n02,...,n50 ile ifade edilmektedir), 25 adet PAF hastası olup verinin 45 dakika öncesinde ve sonrasında PAF atağı geçirmeyen veriler (bu veriler p01, p03, ..., p49 ile ifade edilmektedir) ve 25 adet PAF hastası olup verinin hemen bitiminde PAF

atağı geçirecek veriler (bu veriler p02, p04, ..., p50 ile ifade edilmektedir) kolaylıkla veri tabanından elde edilebilir. Kontrol grubunda yer alan "n27" nolu veriden sağlıklı bir şekilde KHD verileri elde edilemediği için literatürdeki bazı çalışmalarda veri seti dışında tutulmuştur (Park, Sangwook, Moongu, 2009). Bu çalışmada zaten PAF hastası olduğu bilinen p01-p50 kayıtları üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. Böylece zaten PAF rahatsızlığı olduğu bilinen hastalardan PAF atağı geçirecek olanların erken tespiti bu çalışmanın hedefi olarak seçilmiştir.

2.2 Önişlem basamakları

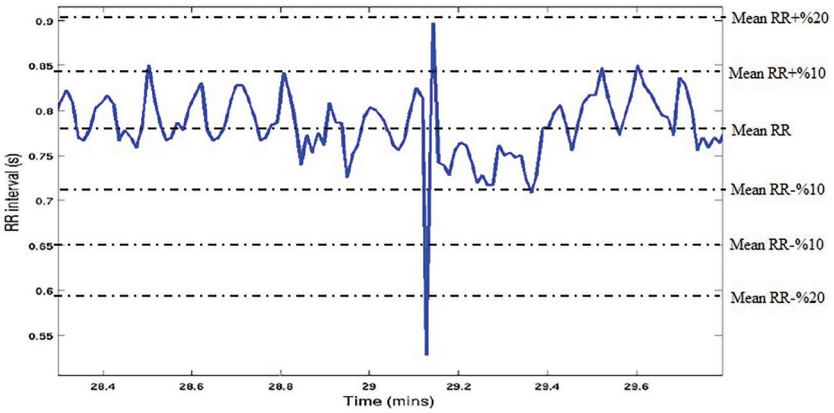
Önişlem basamaklarında, üzerinde çalışılan EKG sinyalinden KHD ölçümleri yapabilmek için EKG verisinin hatalı veya ektopik vuru içermemesi, durağan olması ve zamanda eşit aralıklarla örneklenmiş olması gerekmektedir. (Lynn and Chiang 2001). EKG verisinin yukarıdaki özellikleri sağlaması için takip eden konu başlıklarında yapılacak işlemlerin nasıl ve hangi yöntemlerle yapıldığı anlatılacaktır.

2.2.1 Ektopik vuruların yok edilmesi

KHD ölçümünün düzgün bir şekilde elde edilmesi için RR zaman aralıkları içindeki herhangi bir hatalı verinin olmaması gerekmektedir (Clifford vd. 2006). RR zaman aralıkları arasındaki hatalı verilerin kaynağı iki türlüdür. Bunlar, uygulanan teknik ve kişinin fizyolojik durumundan kaynaklıdır. QRS yapısının tespiti sırasında oluşan hatalı veriler teknik kaynaklıdır. Bu hatalı verilerin kaynağı kullanılan tespit algoritmasının ölçüm hatalarından veya hesaplamada yaptığı yanlışlıktan kaynaklanır. Diğer hatalı veri kaynağı olan fizyolojik hatalı veriler ise ektopik (olması gerekenden farklı kaynaktan oluşan) vurular ve aritmik (ritim bozukluğu olan) olayları içerir. Hatalı olan bu verilerden kurtulmak için verilerin EKG uzmanının yardımı gerekmektedir. Böylece en az hatalı veri içeren EKG verisi kullanılması önerilmektedir (Task Force 1996). Bu işlem yapıldığında, elde çok fazla veri kalmamışsa o zaman bu hatalı verilerin yerine uygun bir ara değerleme yöntemiyle (interpolasyon) değer üretilir ve hatalı verilerin sonucunda çıkacak olan olumsuzluklar ortadan kaldırılmış olur (Clifford and Tarassenko 2005, Lippman vd. 1993, 1994, Mateo and Laguna 2003).

Fizyolojik hatalı veriler için ilk olarak SA düğümden kaynaklanmayan QRS dalga yapısının tespit edilmesi çok önemlidir (Clifford vd. 2006). Daha sonra kulakçık ve karıncıkların erken kasılması (APC ve VPC) RR takogram gösteriminde kolayca tespit edilebilir. Yani, erken vuru oluşumunda takogram değerinde bir düşüş meydana gelir. Vurunun kulakçık erken vurusu mu (APC) yoksa karıncık erken vurusu mu (VPC) olduğunu anlamak için takip eden bir sonraki vuruya bakılır. Şekil 2'de görüldüğü gibi eğer vuru zamanı ortalama vuru süresi kadarsa APC, daha uzunsa VPC olarak adlandırılır.

Literatürdeki bir algoritmaya göre, ektopik vurular ortalama RR değerinin %20'den fazla aşağı düşen vuruları için tanımlanmaktadır (Langley vd. 2001). Bu çalışmaya göre ektopik vurulardan sonra gelen vuru ortalama RR süresinden $\pm$10% içinde oluşursa kulakçık kökenli APC vurusu ve $\pm$30%'dan daha uzun sürede oluşursa karıncık kökenli VPC vurusu olduğu sonucuna ulaşılır (Şekil 2).



Şekil 2. RR verileri içinden karıncık kökenli ektopik vurunun tespiti örneği.

KHD ölçümlerinde kulakçık tabanlı ve karıncık tabanlı erken vuruların ölçüm sonuçlarını etkilediği anlatılmıştır (Clifford and Tarassenko 2005). Bu nedenle, KHD ölçümlerinde ektopik vurulardan arındırılması gerekmektedir. Daha sonra ektopik verilerden arındırılmış verilerin yerine ara değerleme yöntemleri kullanılarak veri kaybı önlenmiş ve daha sağlıklı KHD ölçümleri elde edilebilmektedir. Bu çalışmada ektopik vuruların yok edilmesi yöntemi uygulanmamış olmasına rağmen benzer bir çalışmanın yürütülebileceği düşünülerek Matlab kodu verilmiştir (Program 1).

```
load n01m.mat

RR_orjinal=n01(:);

RR=RR_orjinal;
t=cumsum(RR); // biriktirmeli toplamın hesaplanması
t_yeni=t_eski;

meanRR=mean(RR);
ektopikler = (RR < (meanRR-(0.2* meanRR))) || (RR > (meanRR +(0.1* mean-
RR)));
RR(ektopikler) = []; // Ektopik vuruları silelim
t_yeni(ektropikler) = [];

// Yeniden örneklemeyle ektopik vuruları dolduralım
RR_ektopiksiz = csapi(t_yeni,RR,t); // kübik spline interpolasyon
```

Program 1. Verilerden ektopik vuruların yok edilmesi Matlab kodu.

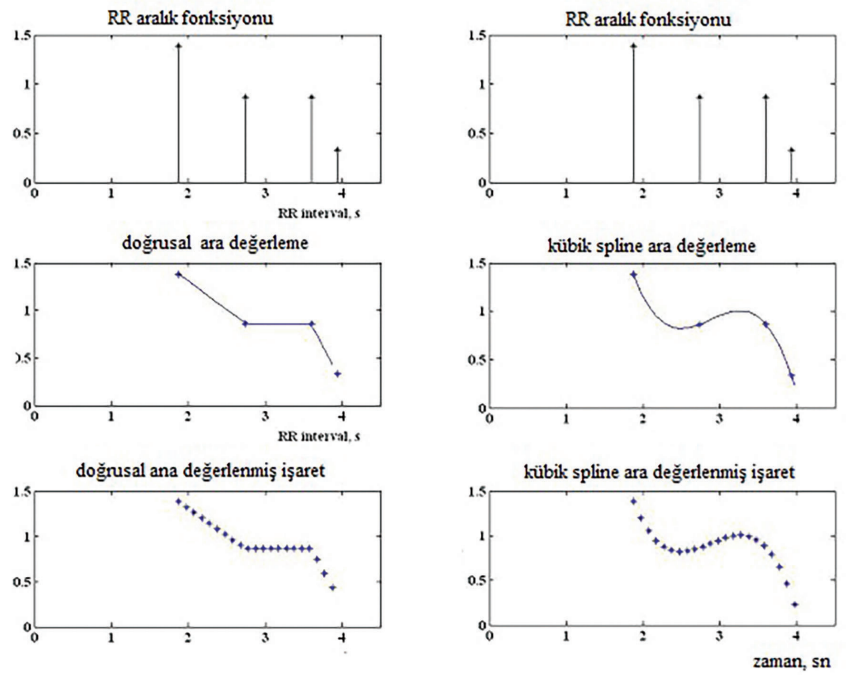
2.2.2 Ara değerleme (İnterpolasyon)

Fourier dönüşümü gibi bazı frekans alanı ölçümleri zamanda eşit aralıklarla örneklenmiş verilerde gerçekleştirilir. Oysaki KHD verileri zamanda eşit aralıklarla örneklenmiş veriler değildir. Bu nedenle bu verilerin ara değerleme (interpolasyon)

yöntemleri ile yeniden örneklenmesi gerekmektedir. Yeniden örnekleme yönteminde en önemli ölçüt örnekleme frekansının doğru seçilmesidir. Bu yüzden örnekleme frekansının girişime sebep olmaması için sinyalin frekansından en az iki kat daha büyük seçilmelidir. Üzerinde çalışılan KHD ölçümleri için en yüksek frekans bileşeni 0.5 Hz olarak belirtilmiştir. Fakat bazı fiziksel durumlardan sonra bu değer daha yüksek çıkabiliyor olmasından dolayı örnekleme frekansını 4 Hz olarak seçilmesi uygun görülmüştür (Berntson vd. 1997). Fakat diğer bazı çalışmalarda yüksek frekanslı bileşenlerin olumsuz olarak etkilenmemesi için örnekleme frekansının 7 Hz ve üzeri olarak ta tercih edilmektedir (Clifford and Tarassenko 2005). Yaptığımız bu çalışmada yeterli olmasından dolayı 4 Hz örnekleme frekansı tercih edilmiştir.

Ara değerleme yöntemleri arasında parçalar arası sürekliliğin ve doğrusal ara değerlendirmeye göre geçişlerinin keskin olmaması nedeniyle kübik spline yöntemi oldukça kullanışlıdır (Kreyzig 1993). Doğrusal ve kübik spline ara değerleme yöntemleri Şekil 3'de gösterilmiştir (İşler 2009).

Bu ara değerleme yönteminin Matlab kodları Program 2'de verilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği teşhisi gibi çalışmalarda, ektopik vurunun yok edildiği RR verileri üzerinden ara değerleme yapılması tavsiye edilirken, PAF atağının önceden kestirimi gibi ektopik vuruların varlığının önem taşıdığı çalışmalarda doğrudan orijinal RR verileri üzerinden ara değerleme yapılması gerekmektedir. Bu çalışmada, orijinal RR değerleri kullanılarak ara değerleme yapılması tercih edilmiştir.



Şekil 3. Ara değerleme yöntemleri: solda doğrusal ve sağda kübik spline. İlk satırda verinin gerçek değerleri, ikinci satırda değerlere uydurulan fonksiyonları ve son satırda 10 Hz örnekleme hızında alınmış yeni veriyi göstermektedir (İşler 2009).

```
// RR verisi ve t zaman bilgisi daha önce yüklenmişti
t_min = min(t);
t_max = max(t);
fs = 4; // Örnekleme frekansı (Hertz)
dt = 1/fs;
t_yeni = t_min:dt:t_max;

// Yeniden örneklenmiş RR verisinin hesaplanmasında ektopik verilerin yok edildiği
// veriler kullanılacaksa aşağıdaki RR_orjinal ifadesi yerine RR_ektopiksiz yazılması
// yeterlidir:
RR_orneklenmis = csapi(t,RR_orjinal,t_yeni);  // kübik spline interpolasyon
```

Program 2. Verilerin yeniden örneklenmesi için Matlab kodu.

2.2.3 Eğilim yok etme

KHD ölçümleri için eğilim yok etme çok önemlidir. Çünkü KHD verilerinin yapısı gereği durağan değildir (Berntson vd. 1997). Bu durum KHD analizini çok etkilemektedir. Bu etkilenmenin en aza indirgenmesi oldukça önemlidir. Bu sebeple analizden önce eğilimler yok edilmelidir. Bu tür durağan olmayan ve analizi kötü etkileyen veri parçalarının analize dâhil edilmemesi (Weber vd. 1992, Grossman 1992) veya eğilim yok etme yöntemlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Eğilimlerin yok edilmesiyle ilgili birçok yöntem vardır. Bunlardan bazıları, süzgeç kullanılması (Berntson vd. 1997), birinci dereceden model (Litvack vd. 1995, Mitov 1998) yüksek dereceden polinomsal model uydurulması (Mitov 1998) ve Smoothness Priors yöntemi (Tarvainen vd. 2002) olarak ifade edilebilir. Bunlara ek olarak durağan olmayan sinyallerde de ölçüm yapmayı sağlayan Dalgacık Analizi gibi yöntemler bulunmaktadır.

Smoothness Priors yöntemi en çok kullanılan eğilim yok etme yöntemlerinden biridir. Diğer eğilim yok etme yöntemleri verinin tamamına bakarak eğilimi tespit ederken, bu yöntem verinin zaman içindeki değişimine göre değişen bir eğilim belirlemektedir (Litvack vd. 1995) ve Matlab kodları da geliştiricisi tarafından sunulmuştur. Smoothness Priors yönteminde örnek olarak KHD verisinin kullanılması (Tarvainen vd. 2002) KHD alanında çalışanları bu yönteme yöneltmiştir. Yöntemin diğer kolaylıkları arasında frekans cevabı tek bir parametre (λ) ile değiştirilebilmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı çalışmada bu yöntem tercih edilmiştir. Düzenleme parametresi için 1000 değeri kullanılmış ve ikinci dereceden türev ifadeleri kullanılarak durağan veriler aşağıdaki formülle ifade edilmiştir:

$$RR_{duragan} = (I - (I + \lambda D_2^T D_2)^{-1})\mathrm{RR} \qquad (1)$$

Burada RR kalp hızı değişkenliği verisini, D2 en iyi kalp hızı değişkenliği verisi eğimini, λ düzenleme parametresini, Rduragan dalgalanması yok edilmiş sinyali ifade etmektedir. Detaylı bilgi için ilgili atıflara bakılabilir (Litvack vd. 1995, Tarvainen vd. 2002). Kalp hızı verilerinden eğilimin yok edilmesi ile ilgili Matlab kodunu

Program 3'de bulabiliriz.

```
N = length(RR_orneklenmis);
lambda = 1000;
I = speye(N); // NxN birim matris
D2 = spdiags(ones(N-2,1)*[1 -2 1],[0:2],N-2,N); // diyagonal matris halinde türev operatörü
RR_duragan = (I-inv(I+lambda^2*D2'*D2))*RR_orneklenmis;
```

Program 3. Verilerden eğilim yok edilmesi Matlab kodu.

2.3 Öznitelik çıkarma

Önişlem basamaklarında, üzerinde çalışılan EKG sinyalinden KHD ölçümleri yapabilmek için EKG verisinin hatalı vuru içermemesi, durağan olması ve zamanda eşit aralıklarla örneklenmiş olması gerekmektedir. (Lynn and Chiang 2001). EKG verisinin yukarıdaki özellikleri sağlaması için takip eden konu başlıklarında yapılacak işlemlerin nasıl ve hangi yöntemlerle yapıldığı anlatılacaktır.

2.3.1 Zaman alanı ölçümleri

Zaman alanı ölçümleri, standart KHD ölçümleri içerisinde yapılması en kolay ve pratik ölçümlerdir. AVNN: NN aralıklarının ortalama değeri, SDNN: NN aralıklarının standart sapması, SDSD: Peş peşe gelen NN aralıklarının arasındaki farkların standart sapması, RMSSD: Peş peşe gelen NN aralıklarının arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü, NN50: Peş peşe gelen NN aralıklarının arasındaki farkı 50 ms'den fazla olanların sayıları, NN20: Peş peşe gelen NN aralıklarının arasındaki farkı 20 ms fazla olanların sayıları, pNN50: Peş peşe gelen NN aralıklarının arasındaki farkı 50 ms'den fazla olanların oranları, pNN20: Peş peşe gelen NN aralıklarının arasındaki farkı 20 ms fazla olanların oranları olmak üzere 8 adet ölçüm elde edilmiştir [25].

2.3.2 Frekans alanı ölçümleri

KHD frekans alanı ölçümleri, Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik değişimlerinin izlenmesi için kullanılan önemli ölçümlerdir. Literatürde uzun süreli (24 saat) KHD analizi için 4 frekans bandı ve kısa süreli (5 dakika) KHD frekans alanı ölçümleri için 3 frekans bandı kullanılır. Bunlar Task Force adlı bir grubun 1996 yılında yayınladıkları çalışmada yer alan çok düşük frekans (VLF) (0-0.04 Hz), düşük frekans (LF) (0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekans (HF) (0.15-0.40 Hz) bantlarıdır (Task Force, 1996). KHD frekans alanı ölçümleri için Tablo 2'de verilen değerler hesaplanmıştır.

Tablo 2. Elde edilen FFT Frekans alanı ölçümleri

Frekans bandı	Açıklaması
VLF	VLF frekans bandı gücü
LF	LF frekans bandı gücü
HF	HF frekans bandı gücü
TOPLAM GÜÇ	Toplam güç (VLF+LF+HF)
LF/HF	LF/HF oranı

Bu ölçümleri hesaplayabilmek için, Fourier Dönüşümü veya Lomb Periyodogram yöntemleri kullanılabilir. N adet eşit zaman aralıklarıyla örneklenmiş ve zaman alanında ortalama ve varyans değeri zamanla değişmeyen x sinyalinin Ayrık Fourier Dönüşümü (AFD)

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} \left(x(n) e^{-j2\pi kn/N} \right) \tag{2}$$

formülüyle bulunabilir. Buradaki N değeri RR değeri sayısı iken

$$k = 0, \mp 1, \ldots, \mp (N-1) \tag{3}$$

olmaktadır. N değerinin yüksek seçilmesi AFD hesaplamasını yavaşlatmakta ve verimsiz hale getirmektedir. Bu soruna çözüm olarak, hesaplamayı daha hızlı bir şekilde yapan ve aynı sonucu veren Hızlı Fourier Dönüşümü (FFT) yöntemi kullanılmaktadır (Cooley ve Tukey, 1965). Güç spektral yoğunluğu ise

$$P_x = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} |X(k)|^2 \tag{4}$$

şeklinde bulunur. Bu yöntemin kullanılması için verilerin zamanda eşit aralıklarla örneklenmesi ve durağan olmayan KHD işretlerinin durağansızlıktan arındırılması gerekmektedir (Isler, Narin, Ozer, 2015). Daha sonra yukarıdaki frekans bantlarına karşılık gelen katsayılar için güç spektral yoğunlukları ayrı ayrı hesaplanır.

2.4 Öznitelik seçimi

İstatistiksel ölçümler için "IBM SPSS Statistic 22" paket programı kullanılmıştır. Burada, bağımsız örneklem t-testi kullanılarak p değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak ($p<0.05$) seçilmiştir. Bu değerden düşük p değerine sahip öznitelikler çalışmaya dahil edilmesi sağlanabilir. Bu çalışmada öznitelik seçimi uygulanmamış olup sadece bilgi amaçlı olarak istatistiksel anlamlılık testleri verilmiştir.

2.5 Sınıflandırma

2.5.1 Özniteliklerin normalize edilmesi

Elde edilen özniteliklerin farklı boyutlarda olması sınıflandırıcı başarımlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu problemi aşmak için verilerin aynı boyuta indirgenmesi önerilmektedir. Literatürde kullanılan farklı normalizasyon yöntemleri bulunmasına rağmen, en çok kullanılanı min-max normalizasyonudur (Duda, Hart, Stork 2001):

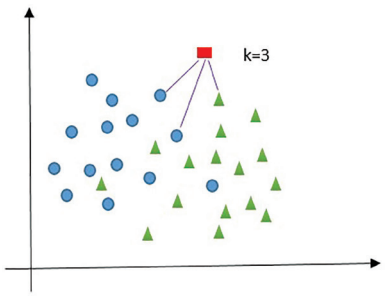
$$X_k^{normalize} = \frac{X_k - Min\{X_k\}}{Max\{X_k\} - Min\{X_k\}} \tag{5}$$

Burada, Xk k-inci özniteliğe ait veriler olmak üzere Min{Xk} ve Max{Xk} sırasıyla bu özniteliğe ait en küçük ve en büyük değerleri göstermektedir.

2.5.2 En yakın k komşu sınıflandırıcısı

En Yakın k Komşu (KNN) algoritması, test edilen örneğin veri kümesindeki diğer örnekler ile arasındaki uzaklığın hesaplandığı ve en yakın k adet örneğin ait olduğu sınıfların dikkate alınarak sorgulanan örneğin ait olduğu sınıfa karar verildiği bir sınıflandırma yöntemidir (Şekil 4) (Duda, Hart, Stork, 2001). Bu algoritma, basit bir yapıya sahip olması ve ayrıca bir öğrenme fazı gerektirmemesi nedeniyle literatürde makine öğrenme algoritmaları arasında oldukça popüler olarak kullanılmaktadır (Isler, Narin, Ozer, 2015; Narin, Isler, Ozer, 2014; Isler ve Kuntalp,2010; Isler ve Kuntalp, 2007).

Sınıflandırma algoritmaları içerisinde uygulanabilirliği açısından basit ama etkili bir sınıflandırıcıdır. KNN sınıflandırıcı algoritması ayrıca bir eğitim aşamasına ihtiyaç duymayan tembel algoritmalardandır. Yani, veri seti eğitim ve test diye ayrıldıktan sonra, eğitim için ayrılan veriler üzerinde ayrıca matematiksel bir model uygulamadan sadece eğitim veri setindeki öz niteliklere karşılık gelen sınıf bilgilerinin tutulmasından ibarettir. Tüm öznitelik vektörleri d boyutlu bir uzayda gösterilir. D boyutlu bu uzayda tüm örnekler bir noktaya karşı düşürülerek sınıflandırma işlemi gerçekleştirilir. Sınıf bilgisi bulunacak veri, d boyutlu uzayda k tane en yakın komşusuna bakılarak karar verilir (Şekil 4).



Şekil 4. KNN sınıflandırıcısının k=3 en yakın değeri için gösterimi

Şekil 4'de gösterilen test verisi olan kırmızı renkli dikdörtgen verinin en yakın komşunun bulunması için uzaklık ölçütleri kullanılır. Bunlar Öklid uzaklığı, Mahalanobis uzaklığı, Manhattan uzaklığı ve Minkowski uzaklık ölçütleridir. Bu uzaklık ölçütlerinin sırasıyla matematiksel ifadeleri şu şekildedir:

$$D_{öklid} = \sqrt{\sum_{k=1}^{n}(x_k - y_k)^2} \tag{6}$$

$$D_{mahalanobis} = \sqrt{(x-y)^T V^{-1}(x-y)} \tag{7}$$

$$D_{manhattan} = \sum_{k=1}^{n}|x_k - y_k| \tag{8}$$

$$D_{minkowski} = \left(\sum_{k=1}^{n}(x_k - y_k)^z\right)^{\frac{1}{z}} \tag{9}$$

Denklemlerde kullanılan D, uzaklığı, V, kovaryans matrisini, z, ölçekleme parametresini, n öznitelik sayısını, x ve y ise aralarında mesafe ölçülecek örnekleri göstermektedir. Bu çalışmada Öklid uzaklığı ölçüt olarak kullanılmıştır. Bu sınıflandırıcı algoritması, Matlab 2017a sürümü üzerinde knnclassify hazır komutu kullanılarak gerçeklenmiş olup k komşuluk değeri için 1, 3, 5, 7, 9, 11 ve 13 değerleri denenmiştir.

2.6 Sınıflandırıcı başarımlarının belirlenmesi

Birisi dışarıda çapraz doğrulama yönteminde, N adet örneğin bulunduğu veri setinde, örneklerden bir tanesi test işlemi için ayrılarak kalan N-1 adedi için sınıflandırıcı eğitimi yapılır. Tek kalan örnek bu eğitilen sınıflandırıcı ile test edilir. Bu şekilde tüm örnekler için aynı işlem ayrılarak, algoritma eğitimi ve test edilmesi aşamaları N defa tekrar edilmiş olur. Testler sonucunda elde edilen doğru veya yanlış sınıflandırma sonuçlarına göre sınıflandırıcı başarım ölçütleri hesaplanır (Narin, Isler, Ozer, 2014).

Sınıflandırıcıların başarımlarının belirlenmesinde kullanılan ölçütler şu şekilde verilmektedir (IslerKuntalp2010):

$$SEN = \frac{TP}{TP + FN} \tag{10}$$

$$SPE = \frac{TN}{TN + FP} \tag{11}$$

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + FN + FP + TN} \tag{12}$$

Burada gerçekten birinci grupta olup sınıflandırıcı tarafından doğru olarak bulunanların sayısını TP ve yanlışlıkla diğer grupta olarak bulunanların sayısını FN ile, gerçekten ikinci grupta olup sınıflandırıcı tarafından doğru olarak bulunanların sayısını TN ve yanlışlıkla ilk grupta olarak bulunanların sayısını FP vermektedir.

Bu çalışmada sınıflandırıcı başarımlarının belirlenmesi ve çapraz doğrulama yöntemi uygulanması için Matlab 2017a sürümü üzerinde kullanılan sınıflandırıcı algoritmalarının etrafına kod yazılmıştır (Program 4).

```
clc
clear all
close all

load('time_fft_paf_0_5.mat'); % 0-5dk

% N= örneklerin sayısı
% D= özniteliklerin sayısı
[N D] = size(x);

% MIN-MAX normalizasyonu [0 1]
for k=1:D
   x(:,k) = (x(:,k)-min(x(:,k))) / (max(x(:,k))-min(x(:,k)));
end

% Tek sayıdaki k değerleri kNN sınıflandırıcısı çalıştırılacak
KNN = 1:2:19;
NKNN = length(KNN);

KFOLD = 10; % 10 parçalı çapraz doğrulama yapılacak

TN = zeros(NKNN, 1); FN = TN; FP = TN; TP = TN;
SEN = zeros(NKNN, 1); SPE = SEN; ACC = SEN;

for yiK = 1:NKNN % Hedeflenen k değerleri için sınıflandırıcılar sırasıyla denenecek
   fprintf('Number of neighbors is %d, now.\n',KNN(yiK));

   indices = crossvalind('Kfold',d,KFOLD); % Çapraz doğrulama için veriseti 10 parçalı olsun
   cp = classperf(d,'Positive', 2, 'Negative', 1); % Pozitif ve Negatif etiketleri 2 ve 1
   for i = 1:KFOLD
      testInd = (indices == i); trainInd = ~testInd; % Test olmayan veri parçası eğitim için
kullanılacak
      % Öklid uzaklığı kullanılarak kNN sınıflandırma yapılacak ve performans ölçülecek
      class = knnclassify(x(testInd,:),x(trainInd,:),d(trainInd),KNN(yiK),'euclidean','nearest');
      classperf(cp,class,testInd); % Bu parçanın test sonuçları başarım ölçütlerine eklensin
   end
   fprintf(', and finished with the accuracy of %3.2f%%.\n',100*cp.CorrectRate);

   TN(yiK) = cp.CountingMatrix(1,1); % True Negatives
   FN(yiK) = cp.CountingMatrix(1,2); % False Negatives
   FP(yiK) = cp.CountingMatrix(2,1); % False Positives
   TP(yiK) = cp.CountingMatrix(2,2); % True Positives

   SEN(yiK) = 100*cp.Sensitivity; % Sensitivity
   SPE(yiK) = 100*cp.Specificity; % Specificity
   ACC(yiK) = 100*cp.CorrectRate; % Accuracy
end
```

Program 4. Öznitelikler kullanılarak min-max normalizasyonu sonrası 10 parçalı çapraz doğrulama ile sınıflandırma ve başarı ölçütlerinin hesaplanması için Matlab kodu.

3. Sonuçlar

Çalışmada PAF veri setindeki PAF rahatsızlığına sahip olan 50 hastadan PAF atağı geçirmesine 30 dakikadan az süre kalanlar ile 30 dakika içinde atak geçirmeyecek olanların birbirinden ayrılmasına çalışılmıştır. Böylece muhtemel bir PAF atağının kaç dakika önceden tespit edilebileceği araştırılmıştır. Çoğu KHD analizi tabanlı çalışma için ektopik vuruların yok edilmesi tavsiye edilirken (Lynn & Chiang 2001), bu çalışmada ektopik vurular yok edilmemiştir. Bununla birlikte özellikle frekans alanı ölçümleri elde edebilmek için yeniden örneklenmiş ve eğilimi yok edilmiş veriler üzerinden KHD zaman alanı öznitelikleri ve Fourier tabanlı frekans alanı ölçümleri elde edilmiştir.

Her bir veri %50 üst üste bindirilmiş olarak 5 dakikalık 10 parçaya ayrılmıştır (Seg#1: 0-5 dk, Seg#2: 2.5-7.5,..., Seg#10: 22.5-27.5 dk şeklindedir). Elde edilen her bir parça için ayrı ayrı KHD zaman ve frekans alanı ölçümleri elde edilmiştir. Elde edilen bu ölçümler kullanarak parçaların istatistiksel anlamlılık değerleri, bağımsız örneklem t-testi ile tespit edilmiş ve sunulmuştur (Tablo 3). Buna göre, sadece ilk üç veri parçasında sınıflar arası ayrımın en fazla olduğu zaman alanı ölçümleri; RMSSD, SDNN ve pNN50 olup frekans alanı ölçümleri ise LF ve TOPLAM GÜÇ'tür.

Tablo 3: Veri seti üzerinden her bir segment için istatistiksel anlamlılık değerleri.

	0-5	2,5-7,5	5-10	7,5-12,5	10-15	12,5-17,5	15-20	17,5-22,5	20-25	22,5-27,5
AVNN	,883	,869	,785	,817	,922	,941	,950	,835	,723	,630
SDNN	**,012**	**,008**	**,014**	,600	,376	,502	,777	,466	,888	,871
RMSSD	**,013**	**,005**	**,010**	,537	,349	,542	,742	,588	,982	,946
SDSD	,702	,620	,965	,860	,988	,988	,869	,777	,816	,691
NN50	,059	**,029**	,057	,380	,690	,769	,769	,956	,825	,998
NN20	,119	,103	,205	,769	,941	,863	,811	,995	,822	,968
pNN50	**,028**	**,018**	**,044**	,375	,513	,504	,581	,672	,696	,692
pNN20	,088	,090	,215	,855	,862	,683	,662	,744	,738	,664
VLF	,145	,091	,057	,711	,069	,713	,343	,516	,419	,586
LF	,030	,024	,132	,849	,336	,640	,691	,389	,676	,619
HF	**,005**	**,003**	**,011**	,327	,209	,408	,704	,411	,585	,705
LF/HF	,942	,480	,867	,168	,640	,935	,970	,742	,562	,525
T.GÜÇ	**,005**	**,003**	**,011**	,349	,210	,414	,699	,402	,640	,761

Tablodaki değerin ,05'den küçük olması o segmentteki ilgili özniteliğin istatistiksel anlamlı fark içerdiğini gösterir.

Sadece Tablo 3 ile (istatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olduğu için) seçilen öznitelikler kullanılarak yapılan sınıflandırma işlemi için yukarıdaki verilen Matlab programı kullanılmıştır. KNN sınıflandırıcısı başarımlarında her parça için elde edilen yüksek başarımlar ve bu başarımın elde edildiği k değerleri tablo halinde sunulmuştur (Tablo 4). Buna göre PAF atağına yaklaştıkça sınıflandırıcı başarımın genel olarak arttığı görülmektedir.

İlerleyen çalışmalarda doğrusal olmayan çalışmaların da dahil edilmesiyle daha yüksek başarımlar elde edilebilecektir. Diğer sınıflandırıcı türlerinin ve katlı yapıların kullanımı ve genetik algoritma gibi öznitelik seçimi yöntemlerinin kullanımı ile daha yüksek başarımların elde edilmesi beklenmektedir. Bu çalışmalar yazarlardan Ali Narin'in doktora tez çalışması kapsamında yürütülen çalışmalardan derlenmiştir.

Tablo 4: k-NN algoritma başarımları.

Veri parçaları	k	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)
0-5 dk	7	64	76	70
2.5-7.5 dk	5	56	84	70
5-10 dk	3	60	84	72
7.5-12.5 dk	7	72	52	62
10-15 dk	11	76	60	68
12.5-17.5 dk	11	56	68	62
15-20 dk	9	64	68	66
17.5-22.5 dk	13	64	56	60
20-25 dk	1	64	64	64
22.5-27.5 dk	19	76	36	56

4. Ekler

4.1. Matlab için WFDB Toolbox Kurulumu

https://physionet.org/physiotools/matlab/wfdb-app-matlab/ web sitesinde ayrıntılı açıklama bulunabilir. WFDB Toolbox güncelleme veya yeni kurulumu için aşağıdaki işlem basamakları sırasıyla uygulanır:

1- MATLAB veya Octave programınız açın.

2- Toolbox kurulumu için seçtiğiniz klasöre geçiş yapın.

```
cd directoryname
```

3- Daha sonra aşağıdaki kodu yazınız:

```
[old_path]=which('rdsamp');
if(~isempty(old_path)) rmpath(old_path(1:end-8)); end
wfdb_url='https://physionet.org/physiotools/matlab/wfdb-app-matlab/wfdb-app-toolbox-0-10-0.zip';
[filestr,status] = urlwrite(wfdb_url,'wfdb-app-toolbox-0-10-0.zip');
unzip('wfdb-app-toolbox-0-10-0.zip');
cd mcode
addpath(pwd)
savepath
```

4- Yükleme işleminin test edilmesi için aşağıdaki kodu yazınız, böylece Toolbox için önerilen ve tüm bileşenlerin çalışmasının gösterimini izleyebilirsiniz:

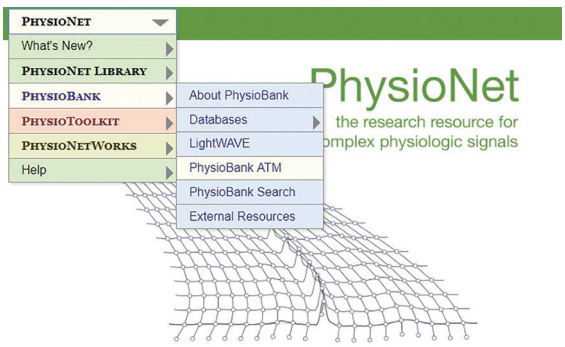
```
wfdbdemo
```

5- Toolbox kullanılarak p01 kaydına ait RR verilerinin alınması için:

```
[p01,t] = ann2rr('afpdb/p01','fqrs')
```

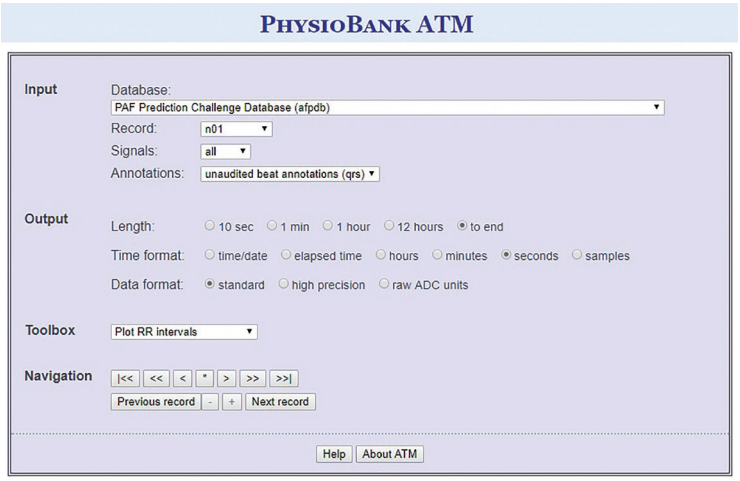
4.2. Açık erişim verilerin elde edilmesi

Physionet, web üzerinden ücretsiz açık erişimi olan ve farklı birçok fizyolojik sinyale ait kayıtların da yer aldığı bir veri tabanıdır. Literatürde en sık kullanılan açık erişim veri kümeleri www.physionet.org sitesinden indirilebilmektedir. Bu tarz açık açık erişime sahip verilerin kullanımı halinde, bilimsel yazındaki diğer çalışmalar ile daha nesnel bir karşılaştırma yapılabilmektedir. Bu sitede aynı zamanda açık kaynaklı yazılımlar da bulunmaktadır. PhysioNet, MIT'nin Hesaplamalı Fizyoloji Laboratuvarı üyeleri tarafından yönetilmektedir. Siteden verilere ulaşmak için bilgisayara WFDB yazılım paketini indirilmesi veya Physiobank ATM ara yüzünün kullanımı gereklidir. Şekil 5'de görüldüğü gibi "PHYSIONET" seçeneğinin altında yer alan "PHYSIOBANK" sekmesinin altındaki "PhysioBank ATM" seçeneğinden sitede yer alan tüm verilere bir web tarayıcı aracılığıyla ulaşılabilmektedir.

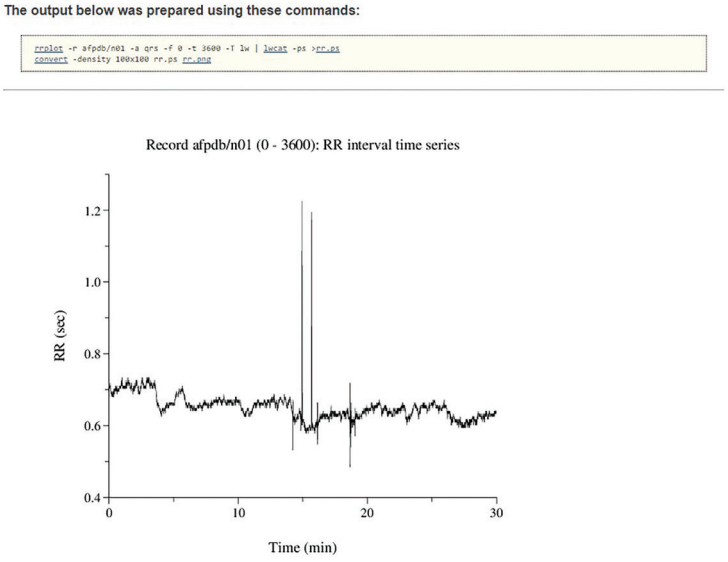


Şekil 5. Physionet.org sitesinden verilere ulaşım.

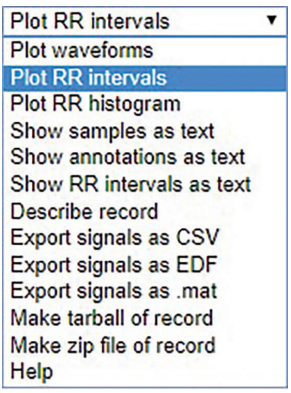
Örnek olarak Paroksismal Atrial Fibrilasyo (PAF) verisine ulaşılmak istenirse, Şekil 6'da görüldüğü gibi, öncelikle "Input" başlığı altındaki "Database" seçeneğinden üzerinde çalışılması istenen veri seti seçilir. "Record", "Signal" "Annotations" sekmelerinden ilgili veri seti içinden hangi kayda ait sinyallerin ve etiket dosyalarının indirilmesi istenirse o seçilir. "Output" başlığı altındaki "Length", "Time format" ve "Data format" seçeneklerinden ise siteden verilerin ne kadar sürelik bölümü ve bunun yanında tarih ve biçim özellikleri belirtilebilir. "Toolbox" başlığı altında ise görülmek istenen ya da indirilmek istenen verinin ekranda görüntülenmesi, EDF veya MAT dosyası olarak kayıt edilmesi gibi seçenekler sunulmaktadır. Şekil 6'daki örnekte görüldüğü gibi PAF verisetindeki n01 isimli kaydın tüm sinyallerine ait düzeltilmiş vuru verilerinin tümü saniye cinsinden zaman bilgisi ile birlikte Matlab veri dosyası olarak hazırlanmaktadır.



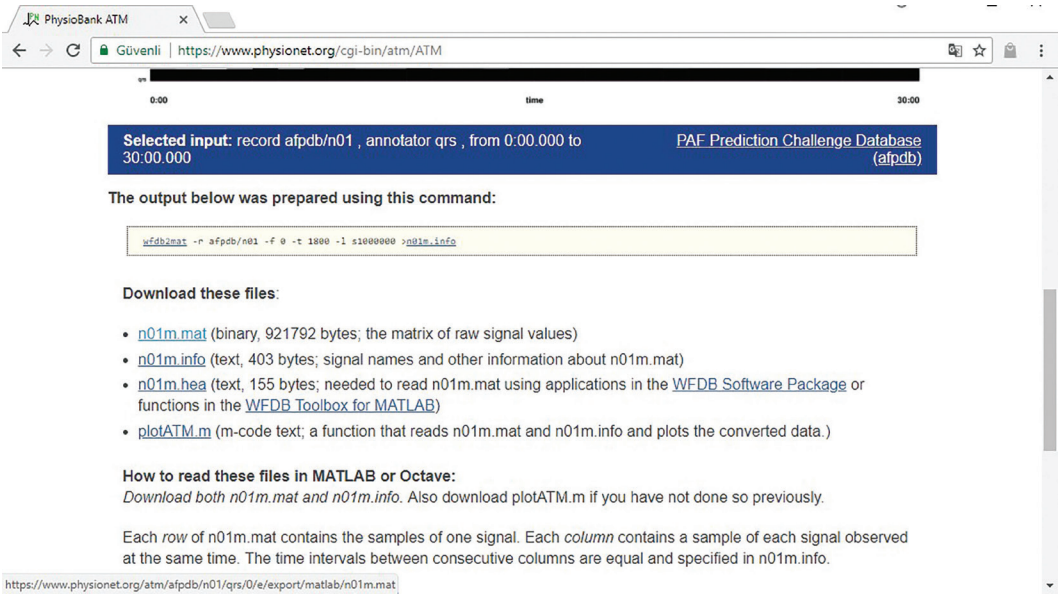
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 6. Physionet.org sitesinden (a) verilerin seçilmesi, (b) ekranda görüntülenmesi, (c) veri üzerinde yapılacak diğer işlemlerin listesi ve (d) oluşturulan Matlab dosyasının bilgisayara indirilmesine ait ekran görüntüleri. Verilerin seçilmesi ekranı aşağı doğru kaydırıldığında veriler görüntülenebildiği (b) ve indirilebildiği (d) alanlar görülmektedir.

5. Kaynaklar

Alcaraz, R., Arturo, M. ve José, J.R. (2015). Role of the P-wave high frequency energy and duration as noninvasive cardiovascular predictors of paroxysmal atrial fibrillation, Computer Methods and Programs in Biomedicine, cilt 119, no 2, s. (110-119).

Antila, K.J. vd. (1990). Heart rate variability in infants subsequently suffering sudden infant death syndrome (SIDS). Early Human Development, cilt 22, s. (57–72).

Berntson, G.G. vd. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. Psychophysiology, cilt 34, s (623–648).

Bigger, J.T. vd. (1992). Correlations among time and frequency domain measures of heart period

variability two weeks after acute myocardial infarction. American Journal of Cardiology, cilt 69, s. (891–898).

Braune, H.J. ve Geisenorfer, U. (1995). Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Research and Clinical Practice, cilt 29, s. (179–187).

Camm, A.J. vd. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation, European Heart Journal, cilt 31, s. (2369–2429).

Cao, H. (2004). Linear and nonlinear approaches to heart rate analysis near the time of birth. Ph.D. thesis, University of Virginia, Department of Biomedical Engineering, USA.

Chang, K.L. vd. (2001). Comparison and clinical application of frequency domain methods in analysis of neonatal heart rate time series. Annals of Biomedical Engineering, cilt 29, s. (764–774).

Chazal, P. ve Heneghan, C. (2001). Automated assessment of atrial fibrillation, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (117-120).

Clifford, G.D. ve Tarassenko, L. (2005). Quantifying errors in spectral estimates of HRV due to beat replacement and resampling, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, cilt 52, no 4, s. (630-638).

Clifford, G.D. vd. (2006). Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis. Artech House, Inc., Norwood, MA.

Cooley, J. W. ve Tukey, J. W., (1965). An algorithm for the machine computation of complex Fourier series, Mathematical Computations, cilt 19, s. (297–301).

Duda, R.O., Hart, P.E. ve Stork, D.G. (2001). Pattern Classification, New York: John Wiley and Sons, 2nd Edition.

Edlinger, G., Litscher, G. ve Pfurtscheller, G. (1994). Analysis of cardio-respiratory signals – methodology and applications in infants. Biomedizinische Technik, cilt 39, s. (274–278).

Ewing, D.J. vd. (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. Diabetes Care, cilt 8, s. (491–498).

Grossman, P. (1992). Breathing rhythms of the heart in a world of no steady state: a comment on weber, molenaar, and van der molen. Psychophysiology, cilt 29, s. (66–72).

Harper, R.M. vd. (1976). Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life. I: Heart rate and variability as a function of state. Pediatric Research, cilt 10, s. (945–951).

Hirsh, J.A. ve Bishop, B. (1981). Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. American Journal of Physiology, cilt 241, s (620–629).

Hon, E.H. ve Lee, S.T. (1965) Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. American Journal of Obstetrics and Gynecology, s. (814–826).

Huikuri, H.V. vd. (2003). Prediction of sudden sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. Circulation, cilt 108, no 1, s. (110–115).

Isler, Y., Narin, A. ve Ozer, M. (2015). Comparison of the effects of cross-validation methods on determining performances of classifiers used in diagnosing congestive heart failure, Measurement Science Review, cilt 15, no 4, s. (196-201).

Isler, Y. ve Kuntalp, M. (2007). Combining classical HRV indices with wavelet entropy measures improves to performance in diagnosing congestive heart failure, Computers in Biology and Medicine, cilt 37, no 10, s. (1502-1510).

Isler, Y. ve Kuntalp, M. (2010). Heart rate normalization in the analysis of heart rate variability in congestive heart failure. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 224(3):453-463.

Isler, Y. (2009). A Detailed Analysis of the Effects of Various Combinations of Heart Rate Variability

Indices in Congestive Heart Failure. Doktora tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, , İzmir.

Izard, C.E. vd. (1991). Infant cardiac activity: Developmental changes and relations with attachment. Developmental Psychology, cilt 27, no 3, s. (432–439).

January, C.T. vd. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American) Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, Journal of The American College of Cardiology, cilt 64, no 21, s. (1-76).

Krstacic, G. vd. (2001). Some important R-R interval based paroxysmal atrial fibrillation predictors, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (409–412).

Kleiger, R.E. vd. (1991). Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. American Journal of Cardiology, cilt 68, s. (626-630).

Kleiger, R.E. vd. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. American Journal of Cardiology, cilt 59, no 4, s. (256–262).

Kreyzig, E. (1993). Advanced Engineering Mathematics. Wiley, New York, 7th ed.

Luczak, H. ve Lauring, W.J. (1973). An analysis of heart rate variability. Ergonomics, cilt 16, s. (85–97).

Liao, D. Vd. (1996). A computer algorithm to impute interrupted heart rate data for the spectral analysis of heart rate variability–the ARIC study. Computers and Biomedical research, cilt 29, s. (140–151).

Langley, P. vd. (2001). Can paroxysmal atrial fibrillation be predicted?, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (121-124).

Leistner, H.L. vd. (1980). Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome. The Journal of Pediatrics, cilt 97, s. (51–55).

Litvack, D.A. vd. (1995). Time and frequency domain methods for heart rate variability analysis: a methodological comparison. Psychophysiology, cilt 32, s. (492–504).

Lippman, N., Stein, K. M. ve Lerman, B. B. (1993). Nonlinear predictive interpolation: a new method for the correction of ectopic beats for heart rate variability analysis. Journal of Electrocardiology, cilt 26, s. (14–19).

Lippman, N. vd. (1994). Comparison of methods for removal of ectopy in measurement of heart rate variability. American Journal of Physiology, cilt 267, s. (411–418).

Lombardi, F. vd. (2001). Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. Cardiovascular Research, cilt 50, s. (210–217).

Lynn, K.S. ve Chiang, H.D. (2001). A two-stage solution algorithm for paroxysmal atrial fibrillation prediction, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (405–407).

Maier, C., Bauch, M. ve Dickhaus, H. (2001). Screening and prediction of paroxysmal atrial fibrillation by analysis of heart rate variability parameters, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (129-132).

Malik, M. ve Camm, A.J. (1995). Heart Rate Variability. Futura Publishing Company.

Malik, M. vd. (1989). Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. a comparison of different data–processing methods. Medical ve Biological Engineering ve Computing, cilt 27, s. (603–611).

Malik, M. vd. (1989). Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. European Heart Journal, cilt 10, s. (1060–1074).

Mateo, J. ve Laguna, P. (2003). Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, cilt 50, no 3, s. (334–343).

Mitov, I.P. (1998). A method for assessment and processing of biomedical signals containing trend

and periodic components. Medical Engineering ve Physics, cilt 20, no 9, s. (660–668).

Mohebbi, M. and Ghassemian, H. (2012). Prediction of Paroxysmal atrial Fibrillation based on non-Linear analysis and spectrum and bispectrum features of the heart rate variability signal, Computer Methods and Programs in Biomedicine, cilt 105, s. (40-49).

Myers, G.A. vd. (1986). Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, cilt 33, no 12, s. (1149–1156).

Narin, A., Isler, Y. ve Ozer, M. (2014). Investigating the performance improvement of HRV Indices in CHF using feature selection methods based on backward elimination and statistical significance, Computers in Biology and Medicine, sayı 45, s. 72-79, 2014.

Penaz, J., Roukenz, J., Van der Waal, H.J. (1968). Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. In Leipzig, Germany: Biokybernetik, Karl Marx University, s. (233–241).

Park, J., Sangwook, L. ve Moongu, J. (2009). Atrial fibrillation detection by heart rate variability in Poincare plot, Biomedical Engineering Online, cilt 38, s. (1-12).

Pikkujamsa, S.M. vd. (1999) Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. Circulation, cilt 100, s. (393-399).

Rosenstock, E.G., Cassuto,Y. ve Zmora, E. (1999). Heart rate variability in the neonate and infant: Analytical methods, physiological and clinical observations. Acta Paediatrica, cilt 88, s. (477–482).

Rottman, J.N. vd. (1990). Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. American Journal of Cardiology, cilt 66 s. (1522–1523).

Schechtman, V.L., Henslee, J.A. ve Harper, R.M. (1998). Developmental patterns of heart rate variability in infants with persistent apnea of infancy. Early Human Development, cilt 50, s. (251–262).

Schrier, G., Kastner, P. ve Marko, W. (2001). An automatic ecg processing algorithm to identify patients prone to paroxismal atrial fibrillation, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (133–135).

Spicer, C.C. ve Lawrence, C.J. (1987). Statistical analysis of heart rates in subsequent victims of sudden infant death syndrome. Statistics in Medicine, cilt 6, s. (159–166).

Stevens, V.G. vd. (1988). Techniques for the analysis of long–term cardio-respiratory recordings from infants. Medical ve Biological Engineering ve Computing, cilt 26 s. (282–288).

Tarvainen, M.P., Ranta-aho, P.O., Karjalainen, P.A. (2002). An advanced detrending method with application to HRV analysis. IEEE Transactions on Biomedical Engineeering, cilt 49, no 2, s. (172–175).

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, European Heart Journal, cilt 17, s. (354–381).

Uyarel, H. vd. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults, Archives of Turkish Society of Cardiology, cilt 36, no 4, s. (214-222).

Weber, E.J.M. vd. (1992). A nonstationarity test for the spectral analysis of physiological time series with an application to respiratory sinus arrhythmia. Psychophysiology, cilt 29, s. (55–65).

Wolf, M.M. vd. (1978). Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Medical Journal of Australia, cilt 2, s. (52–53).

Yang, A.C.C. ve Yin, H.W. (2001). Prediction of paroxysmal atrial fibrillation by footprint analysis, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (401–404).

Zong, W., Mukkamala, R. ve Mark, R.G. (2001). A methodology for predicting paroxysmal atrial fibrillation based on ECG arrhythmia feature analysis, Computers in Cardiology, cilt 28, s. (125–128).

13

Biyomedikal Görüntü İşleme Ve Uygulamaları

Aydın AKAN[1], Özlem KARABİBER CURA[2]

[1,2]Izmir Katip Çelebi Üniversitesi

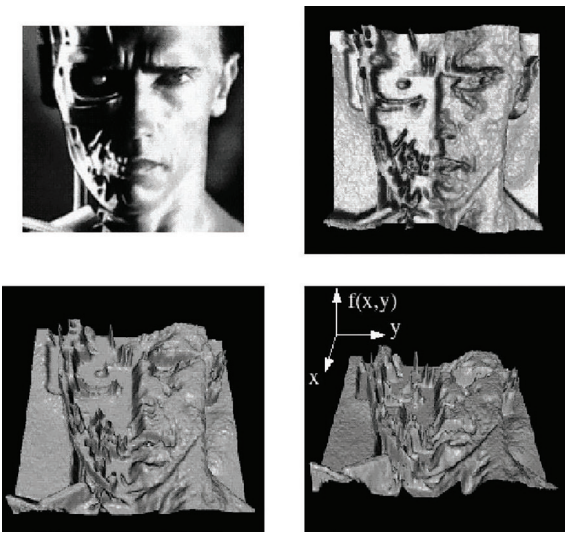
İzmir

1. Giriş

Analog görüntü sinyalleri iki boyutlu R2 uzayından gerçel sayılar uzayına bir dönüşüm olup, f(x,y) değeri (x,y) noktasının parlaklık (yeğinlik) değerini göstermektedir. Doğal olarak görüntülerin sonlu bir dikdörtgen bölge içinde tanımlı olması beklenir; yani f:[a,b]x[c,d] → R olarak düşünülebilir. Renkli görüntü sinyalleri ise üç ayrı rengin, yani r(x,y), kırmızı, g(x,y), yeşil ve b(x,y), mavi fonksiyonlarının bileşkesi olan vektörel bir fonksiyon ile ifade edilirler:

$$f(x,y) = \begin{bmatrix} r(x,y) \\ g(x,y) \\ b(x,y) \end{bmatrix} \quad (1)$$

Manyetik kaset kullanan bir video kamera veya film kullanan klasik fotoğraf makinası ile elde edilen görüntüler analog görüntü sinyallerine örnek olarak verilebilir. Diğer taraftan ayrık görüntü sinyalleri ise iki boyutlu uzayın dikdörtgen bir kafes şeklindeki örnekleri üzerinde tanımlanmaktadır. Analog görüntünün Δ adımlarla elde edilen bir kafes üzerindeki f(iΔ, jΔ) örneklerinin gerçel sayı olan parlaklık değerleri, kendilerine en yakın tamsayıya yuvarlanarak I(i, j) değerleri elde edilir. Dolayısı ile sayısal görüntü sinyalleri, tamsayı parlaklık değerlerinden oluşan iki boyutlu bir matris olarak ifade edilirler (Proakis, Manolakis, 2009).



Şekil 1. Bir görüntü sinyalinin parlaklık veya yükseklik olarak gösterilmesi (Proakis, Manolakis, 2009).

2. İki Boyutlu Ayrık Zamanlı Sinyaller ve Sistemler

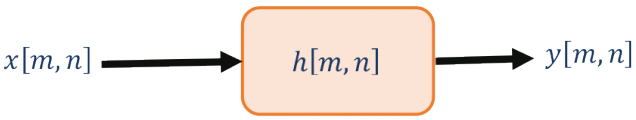
Görüntü sinyalleri olarak da bilinen iki boyutlu sinyaller ve sistemlerin teorisi tek boyutlu sinyaller ve sistemlerin teorisi ile büyük benzerlik gösterse de önemli farklılıklara sahiptir. Ayrık iki boyutlu bir sinyal x[m; n] gerçel sayılar içinde tanımlı [m; n] tam sayılarının bir eşlemesidir.

Herhangi bir iki boyutlu sinyali tanımlayabilmek için öncelikle denklem 2'de ifade edilmiş olan iki boyutlu birim dürtü fonksiyonuna ihtiyaç vardır.

$$\delta[m,n] = \begin{cases} 1, & [m,\ n] = [0,0] \\ 0, & [m,\ n] = [0,0] \end{cases} \tag{2}$$

$[M_1,N_1]\times[M_2,N_2]$ ($M_1<M_2$, $N_1<N_2$ olmak üzere) boyutlu herhangi bir iki boyutlu x[m, n] sinyali birim dürtü fonksiyonundan faydalanılarak denklem 3 ile gösterildiği gibi elde edilebilmektedir (Gonzalez, Wintz, 1987).

$$x[m,n] = \sum_{k=M_1}^{M_2} \sum_{l=N_1}^{N_2} x[k,l]\,\delta[m-k,n-l] \tag{3}$$



Şekil 2. İki boyutlu bir sistemin giriş-çıkış ilişkisi

x[m,n] giriş işareti ve dürtü cevabı olarak bilinen, sistemin *δ[m,n]* birim dürtü fonksiyonuna vermiş olduğu cevap h[m,n] kullanılarak sistem çıkışı denklem 4'de verilen iki boyutlu konvolüsyon toplamı ile elde edilebilmektedir.

$$y[m,n] = \sum_{k}^{K} \sum_{l}^{L} x[k,l]\, h[m-k, n-l] = (x * h)[m,n] \qquad (4)$$

3. İki Boyutlu Sinyallerin Frekans Bölgesinde Analizi

Tek boyutlu sinyallerde olduğu gibi iki boyutlu sinyalleri de sinüsoidal sinyallerin (değişik hızlarda salınan fonksiyonların) ağırlıklı toplamı şeklinde ifade edebilmek için Fourier analiz yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Eğer iki boyutlu bir giriş sinyalinin ve uygulandığı sistemin frekans cevabı biliniyorsa sistemin bu giriş sinyaline vereceği cevap kolaylıkla bulunabilmektedir.

2D görüntü parçası x[m,n], $m,n \in Z^2$ olmak üzere bu görüntü parçasının Fourier dönüşümü, denklem 4 ile hesaplanabilmektedir. Bu Fourier dönüşümü hem ω_x hem de ω_y yönlerinde 2π ile periyodiktir.

$$X\left(e^{j\omega_x} e^{j\omega_y}\right) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[m,n]\, e^{-j\omega_x m - j\omega_y n} \qquad \omega_x \omega_y \in R^2 \qquad (5)$$

Yine Fourier dönüşümü bilinen bir giriş işareti *x[m,n]* denklem 6 ile gösterilen ters Fourier dönüşümü kullanılarak tekrar elde edilebilmektedir (Proakis, Manolakis, 2009).

$$x[m,n] = \frac{1}{4\pi^2} \iint_{-\pi}^{\pi} X\left(e^{j\omega_x} e^{j\omega_y}\right) e^{j\omega_x m + j\omega_y n}\, d\omega_x d\omega_y \qquad (6)$$

$$\text{ÖRNEK:} \quad h[m,n] = \frac{1}{9}\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \qquad (7)$$

3x3 alçak geçiren bir filtrenin impulse cevabını göstermektedir. Bu filtrenin frekans cevabı 2D Fourier dönüşümü kullanılarak;

$$H\left(e^{j\omega_x} e^{j\omega_y}\right) = \frac{1}{9} \sum_{m=-1}^{1} \sum_{n=-1}^{1} h[m,n]\, e^{-j\omega_x m - j\omega_y n} = \frac{1}{9} \sum_{m=-1}^{1} e^{-j\omega_x m} \sum_{n=-1}^{1} e^{-j\omega_y n}$$

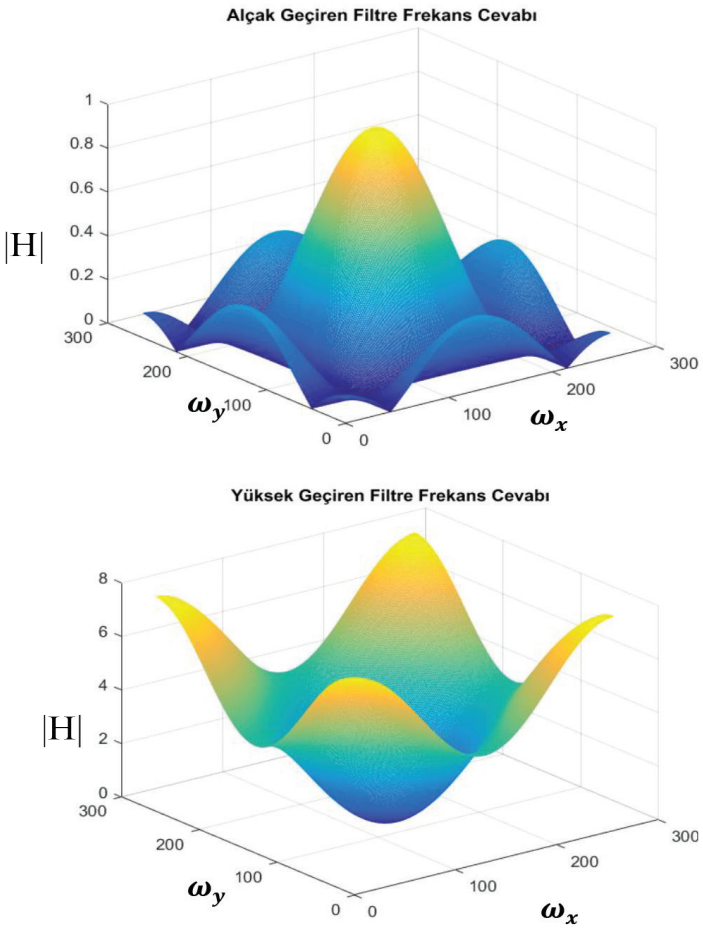
$$H\left(e^{j\omega_x} e^{j\omega_y}\right) = \frac{1}{9}\left(1 + 2\cos(\omega_x)\right)\left(1 + 2\cos\left(\omega_y\right)\right) \text{ olarak hesaplanmaktadır.}$$

Aynı filtrenin ve yüksek geçiren başka bir filtrenin frekans cevabı Tablo 1 ile gösterilen MATLAB kodu kullanılarak da kolaylıkla hesaplanabilmektedir.

Tablo 1. MATLAB'de gerçekleştirilen Alçak geçiren ve Yüksek geçiren filtreler için Fourier dönüşüm örneği

```
clear all
close all
clc

Low=1/9*[1 1 1;1 1 1;1 1 1];                    % 3x3 Alçak Geçiren Filtre
Lowfilt=fftshift(fft2(Low,256,256));
figure, mesh(abs(Lowfilt));title('Alçak Geçiren Filtre Frekans Cevabı');
High=[0 1 0;1 -4 1;0 1 0];                      % 3x3 Yüksek Geçiren Filtre
Highfilt=fftshift(fft2(High,256,256));
figure, mesh(abs(Highfilt));title('Yüksek Geçiren Filtre Frekans Cevabı');
```



Şekil 3. 2D Alçak geçiren (üstte) ve yüksek geçiren (altta) filtrelerin frekans cevabı

4. İki Boyutlu Biyomedikal Görüntü Sinyallerinin Elde Edildiği Modern Medikal Görüntüleme Sistemleri

İnsan vücudunda enerjinin geçişi, yansıması ve salınımı sonucu dokuların farklı özellikleri görüntülenebilmektedir. X-Işınının dokulardan geçişi (transmisyon) Bilgisayarlı Tomografi gibi X-ışınını kullanan görüntüleme tekniklerinde görüntülemenin temelini, ses dalgalarının yansıması (refleksiyon) Ultrasonografi de görüntülemenin temelini, radyo dalgalarının salınımı (emisyon) manyetik rezonans görüntülemenin temelini oluşturmaktadır.

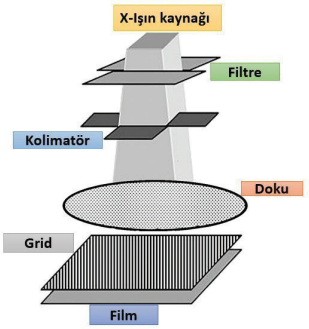
Tablo 2. Görüntüleme yöntemlerinin temel prensipleri

Yöntem	Kullanılan Enerji	Prensip	Görüntü şekli	Görüntü Alıcı
Röntgen	X-Işını	Transmisyon	İki boyutlu	Film, ekran
Bilgisayarlı Tomografi (BT)	X-Işını	Transmisyon	Kesitsel	Dedektör
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	Radyofrekans	Emisyon	Kesitsel	Anten
Ultrasonografi	Ultrases	Refleksiyon	Kesitsel	Transduser
Radyonüklid Görüntüleme	Gamma Işını	Emisyon	İki boyutlu	Kristal

4.1 X ışınlı görüntüleyiciler

X-ışını görüntüleme bir kaynaktan yayılan ışınların doku üzerinden geçerek tam karşıda yer alan bir film veya ekran üzerinden algılanması sonucu görüntü oluşumu prensibine dayanan görüntüleme tekniğidir. X ışını görüntülemenin temel prensibi şekil 4'de gösterilmektedir.

X ışınları yüksek vakumda havası boşaltılmış bir ucunda pozitif elektrot anot diğer ucunda negatif elektrot katot bulunan cam bir vakum tüpünde katottan çıkarak potansiyel farkı ile anoda hızlandırılan elektronların anodun targetine çarpması sonucu kinetik enerjilerinin dönüşümü ile oluşur (Asyalı vd., 2014).



Şekil 4. X-Işını görüntülemenin temel prensibi

X-ışınları dokuların veya organların yoğunlukları, fiziksel özellikleri, uygulanan X ışınının enerjisi ve doku içerisinde ilerleyeceği mesafe gibi değişkenlere bağlı olarak farklı miktarlarda soğurulup saçılmaya uğramaktadır. Bununla birlikte hastayı geçerek film veya ekran üzerine düzen X ışını miktarı da görüntülenen yüzeyin özelliğine göre değişmektedir. X ışınlarının bu özelliği radyolojik görüntülemenin temelini oluşturmaktadır.

X ışını kullanarak görüntüleme yapan sistemler, konvansiyonel röntgen cihazları, floroskopi cihazları, dijital röntgen cihazları, mamografi cihazları, bilgisayarlı tomografi cihazları, anjiyografi cihazları olarak özetlenebilmektedir.

Konvansiyonel röntgen cihazları ihtiyaca göre pozisyonlandırılabilen ve hasta yoğunluğunun yüksek olduğu kliniklerde tercih edilen X ışını görüntüleme cihazlarıdır (Karagöz, Eroğul, 1998).



(a) (b)

Şekil 5. (a) Yer statifli röntgen sistemi (b) tavan statifli röntgen sistemleri

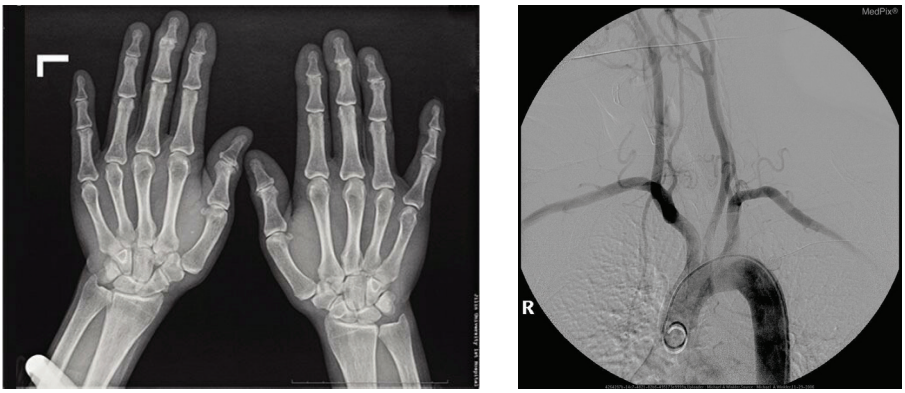


Şekil 6. C-kollu röntgen cihazı

Bu sistem içerisinde yer alan C-kollu röntgen cihazları (şekil 6) ortopedi cerrahisi, üroloji cerrahisinde ve acil durum çekimlerinde hareketli C-kolu ve farklı açılarda çekim özelliğinden dolayı çekim kolaylığı sağlamaktadır.

Yine bu sınıf içerisinde yer alan Anjiyografi cihazı daha çok kalp damar görüntülemesinde kullanılmaktadır. Damarların çok rahat görüntülenebilmesi için çözünürlüğü çok iyidir. Görüntüleme sırasında damarların net hale gelmesi için opak madde verilerek görüntüleme yapılmaktadır. Mamografi cihazı da yine X ışını görüntüleme prensibine dayanan meme dokusunun görüntülenmesi için geliştirilmiş sistemlerdir.

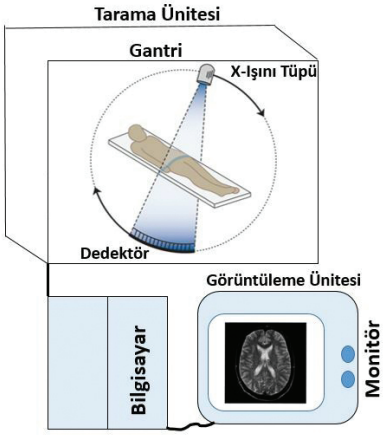
Genel olarak konvansiyonel röntgen cihazları yumuşak dokuları birbirinden ayırmada başarısız olmasına rağmen kemik-yumuşak doku ayrımında oldukça başarılıdırlar.



(a) (b)

Şekil 7. (a)Röntgen cihazında elde edilen görüntü, (b) Anjiyografi cihazından elde edilen görüntü

Bilgisayarlı tomografi X ışınları kullanılarak iki boyutlu kesitsel görüntü elde etmek için kullanılan cihazlardır.



Şekil 8. Bilgisayarlı tomografi temel bileşenleri

Geleneksel röntgen cihazlarının aksine farklı açılardan elde edilen görüntülerin birleştirilmesi prensibine dayandığı için dokular arasındaki ayırma yeteneği oldukça yüksektir.

Diğer X ışını görüntüleme cihazlarından farklı olarak X ışın tüpü ve dedektörler sabit değildir ve sürekli dönen bir gantri içerisinde yer almaktadır. Sürekli dönen bu X ışın tüpü ve tam karşısındaki dedektör sayesinde farklı açılardan organ taraması yapılabilmekte ve kesit görüntüsü elde edilebilmektedir.

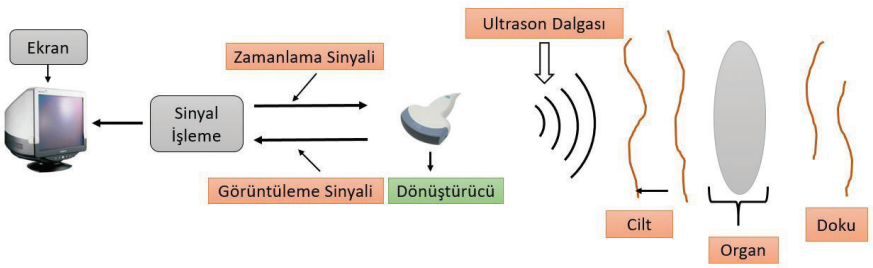
Tarama ünitesi Gantri ve hasta masası ünitelerinden oluşmaktadır. Gantri X ışın tüpü ve tam karşısında dedektörün bulunduğu kısımdır. Hasta masasına uzanan hasta gantrinin tam ortasında bulunan açıklıktan içeriye girmekte ve tüp ve dedektörler hastanın etrafında dönmektedir. Hastadan geçerek dedektör tarafından tutulan X ışını miktarı ölçülerek görüntü oluşmaktadır. Bilgisayar ünitesi detektörden gelen bilgilerin işlenerek dijital verilerin kesitsel görüntüyü oluşturacak verilere dönüştürüldüğü kısımdır. Görüntüleme bölümü ise görüntünün oluştuğu son kısımdır.

4.2 Ultrason görüntüleme

Ses dalgaları ortamların yoğunlukları ve fiziksel özellikleri gibi değişkenlere bağlı olarak farklı ortamlarda farklı hızlarda hareket etmektedir. Ultrason görüntüleme 1-10 MHz gibi yüksek frekanslarda ses dalgalarının vücuda gönderilerek farklı dokulardan farklı miktarda ses dalgalarının geri yansımalarının saptanması temeline dayanmaktadır.

$V=\lambda*f$ formülüne uygun olarak belirli bir ortamda ses hızı sabit olacağı için frekans arttıkça sesin dalga boyu kısalmaktadır. Dalga boyu kısaldıkça çözünürlük artmakta ancak derinlere ulaşabilme özelliği azalmaktadır. Dolayısıyla görüntülenecek doku veya organa göre uygun frekansta ses dalgaları seçilerek görüntüleme gerçekleştirilmektedir.

Ultrason cihazının temel parçalarından dönüştürücü probun içerisinde yer almaktadır. Bu kısım ses dalgalarını üretmek, dokulara göndermek ve dokulardan geri yansıyan ses dalgalarını toplamak için kullanılmaktadır. Ses dalgaları dönüştürücülerin içerisinde yer alan piezoelektrik kristallerin genişlemesi ve daralması ile oluşturulmaktadır. Sinyal işleme ünitesinde ise geri yansıyan ses dalgaları görüntü haline dönüştürülmekte ve ekranda gösterilmektedir.

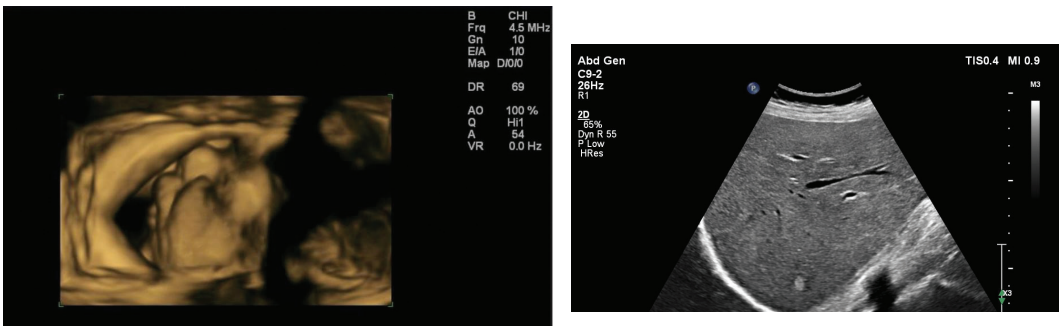


Şekil 9. Ultrason görüntüleme sisteminin temel blok diyagramı

Tablo 3. Ses dalgasının farklı dokularda ilerleme hızı

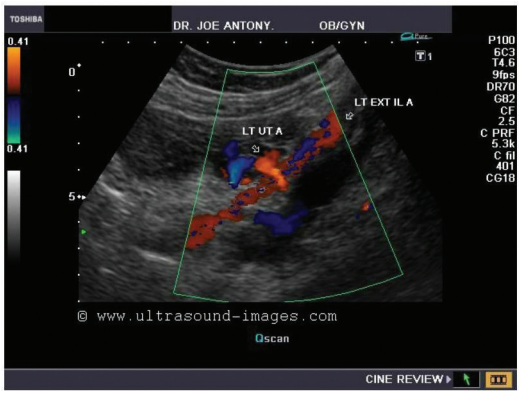
Doku-Madde	Hız (m/sn)
Hava	348
Su	1480
Yağ	1500
Yumuşak Doku	1540
Karaciğer	1550
Kan	1570
Kas	1580
Kemik	4080

Ultrason görüntülemenin bir diğer çeşidi olan Doppler Ultrason görüntüleme ses kaynağının frekansı sabit kalarak hareketine bağlı olarak algılanan frekansın artması veya azalması temeline dayanmaktadır. Dolayısıyla harekete bağlı olarak kaynaktan yansıyan sesin frekansı, dönüştürücüden gönderilen sesin frekansına eşit olmamaktadır. Damar görüntülemede gönderilen sesin frekansı akımın yönüne ve hızına bağlı olarak değişmekte ve gönderilen ve geri algılanan ses frekansı arasındaki fark hesaplanarak görüntüleme gerçekleştirilmektedir.



(a) (b)

Şekil 10. (a) B mod görüntüleme, (b) T mod görüntüleme ile elde edilmiş ultrason görüntüleri



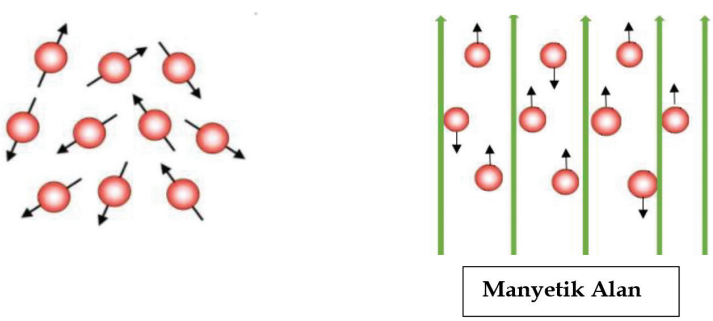
Şekil 11. Doppler görüntüleme ile elde edilen medikal görüntü

4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

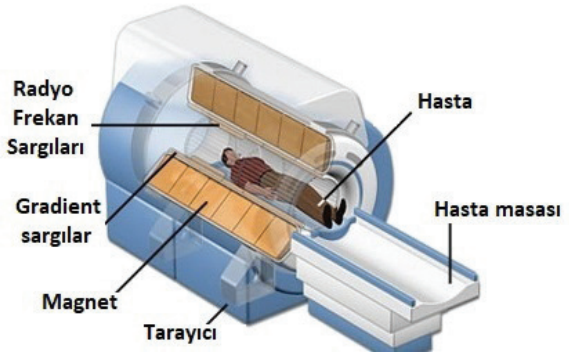
Vücudumuzun büyük bir kısmı su ve yağ moleküllerinden oluşmakta ve bu moleküllerini içerisinde yüksek oranda Hidrojen iyonu bulunmaktadır. Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) Hidrojen atomlarının güçlü bir manyetik alan içerisinde Radyofrekans (RF) dalgası ile uyarılarak dönüş pozisyonlarının bozulması ve eski pozisyonlarına dönerken ortaya çıkan enerjinin görüntüye dönüştürülmesi prensibine dayanmaktadır. Bu yöntem yumuşak dokuların görüntülenmesinde ve patolojik bölgelerin tespitinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha başarılıdır ve radyasyon içermediği için bilinen bir zararı bulunmayan görüntüleme yöntemidir.

Proton, nötron ve elektronlar dönü (spin) hareketi olarak bilinen bir özelliğe sahiptir ve kendi eksenleri etrafında rasgele olarak dönerler. Ancak Manyetik Rezonans Görüntülemede canlı manyetik alana maruz bırakıldığında bu protonlar manyetik alanın yönüne paralel veya anti paralel olarak dizilip dönüş hareketine devam ederler (Şekil 12). Dışarıdan gönderilen Radyofrekans ile protonlar uyarılarak manyetik alana paralel konumlarını bozarlar ve manyetik alan vektörü ile açı yaparak dönü hareketine devam etmektedirler. Radyofrekans dalgası kesildiğinde ise eski hallerine geri dönmekte ve bir enerji salınımı gerçekleştirmektedirler. İşte bu enerji manyetik rezonans görüntülemede kullanılan başlıca görüntü sinyalini oluşturmaktadır. Manyetik alana maruz bırakılan protonların bu manyetik alan vektörüne paralel ve antiparalel olma süreleri T2, Radyofrekans dalgası kesildikten sonra eski hallerine dönme süreleri T1 olarak isimlendirilmektedir.

Manyetik rezonans görüntülemede doku veya organların sahip olduğu proton miktarı ile T1 ve T2 süreleri farklılıklar göstermekte ve bu farklılıklar kullanılarak görüntüleme gerçekleştirilmektedir. Bu parametreler kullanılarak tek bir görüntü elde edilebileceği gibi her bir parametrenin ağırlıklı olarak kullanıldığı T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve proton ağırlıklı olarak bilinen 3 farklı görüntü de elde edilebilmektedir. T1 ağırlıklı görüntüleme ile anatomik yapı, T2 ve proton ağırlıklı görüntüleme ile ise patoloji iyi şekilde tespit edilebilmektedir.

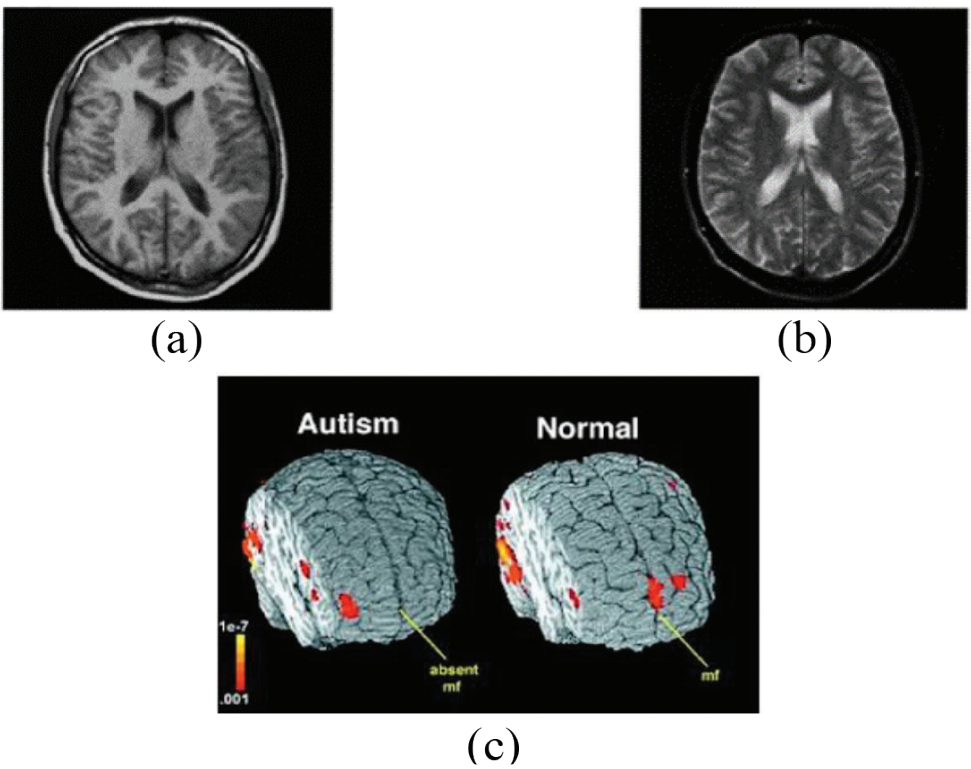


Şekil 12. Manyetik alan uygulanmayan ortamda (a) ve manyetik alan uygulanan alanda (b) Hidrojen iyonlarının dönüş yönü



Şekil 13. Manyetik rezonans görüntüleme cihazının temel kısımları

Şekil 13'da MRG cihazının temel parçaları gösterilmektedir. Burada mıknatıs görüntüleme için gerekli olan güçlü manyetik alanın sağlandığı kısımdır. Gradient sargılar manyetik alanın üç düzlemde de kontrollü şekilde uygulanmasını sağlayan sargılarken Radyofrekans sargılar ise protonları uyarmak için gerekli olan RF dalgalarının gönderildiği ve uyarının kesilmesi ile oluşan sinyallerin tekrar alındığı kısımdır. Daha sonra elde edilen tüm görüntü sinyalleri bilgisayar destekli ünite tarafından medikal görüntüye dönüştürülmektedir.

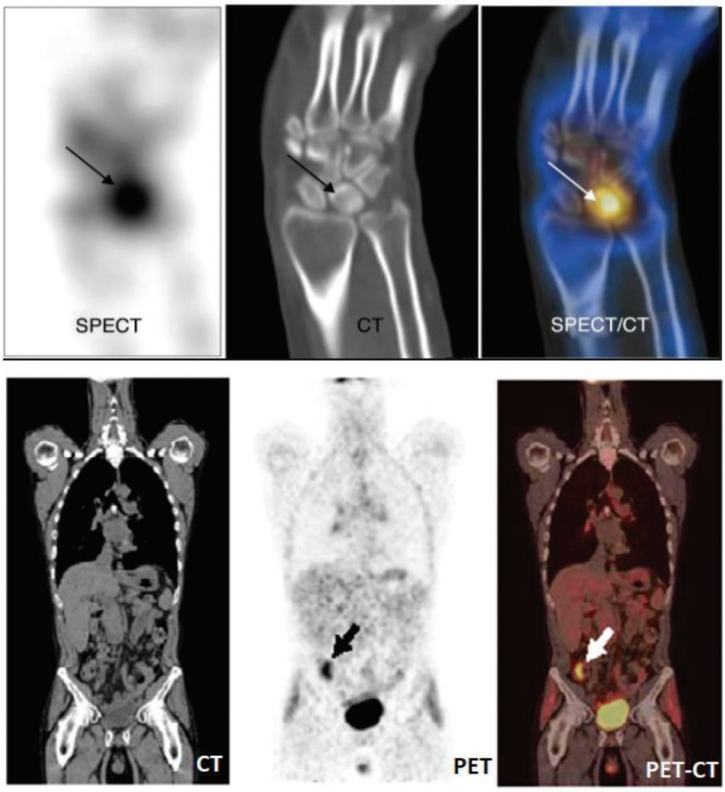


Şekil 14. (a) T1 ağırlıklı (b) T2 ağırlıklı MR görüntüsü, (c) ise normal ve otizmli hastaya ait fMRG görüntüsünü göstermektedir.

Manyetik rezonans görüntülemenin bir diğer çeşidi olan fonksiyonel MR görüntüleme fMRG mental aktiviteler sırasında beynin oksijen tüketimi ve kan akımını takip ederek çalışan beynin haritalanmasında kullanılan bir görüntüleme çeşididir ve MRG ve fMRG ile ilde edilmiş görüntü örnekleri şekil 14'de gösterilmektedir.

4.4 Radyonüklid görüntüleme

Hastaya verilen ve gama ışıması yapan radyonüklidin organizmadaki dağılımının tespit edildiği görüntüleme çeşidine Radyonüklid görüntüleme (sintigrafi) denilmektedir. İncelenecek canlı yapıdaki ışımalar detektörlerle takip edilmekte ve haritalandırılmaktadır. Bu görüntüleme yönteminde iki boyutlu görüntü elde edilebilmekte ancak derin bölgelerdeki patolojilerin farklı derinliklerden gelen ışımaların üst üste çakışması nedeniyle tespiti mümkün olmamaktadır. Bilgisayarlı tomografinin bu sistem ile birleştirilip Tek Fotonlu Bilgisayarlı Emisyon Tomografisi (SPECT) geliştirilmiş ve derin patolojilerin tespiti mümkün olmuştur. Radyonüklid olarak pozitron kaynağının kullanıldığı radyonüklid görüntüleme yöntemi ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'dir. Radyonüklid maddeye görüntülenecek doku için uygun bir madde bağlanarak o yapının ışımaları doğrudan tespit edilebilmekte ve metabolik bilgi elde edilebilmektedir. PET 'in fonksiyonel görüntüleme özelliği ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'nin anatomik görüntüleme başarısının birleştirildiği hibrid görüntüleme yöntemleri de bulunmaktadır.



Şekil 15. Farklı görüntüle teknikleri ile elde edilmiş medikal görüntüler

Tablo 4. Farklı görüntüleme tekniklerinin karşılaştırılması

Görüntülenecek Yapılar	Görüntüleme Yöntemleri
Kemikler	• Röntgen • Sintigrafi • BT/ MRG
Eklemler	• Röntgen • MRG • BT
Akciğerler	• Röntgen • BT • MRG/ US/ Sintigrafi
Meme	• Mamografi • US
Yumuşak Doku	• US • MRG
Kalp	• US • Sintigrafi • Anjiyografi • MRG
Damarlar	• Doppler US • Anjiyografi
Beyin/ Omurilik	• MRG • BT

5. İki Boyutlu Görüntü Sinyallerinde Histogram

Histogram, sayısal bir görüntü içerisinde her renk değerinden kaç adet olduğunun grafiksel gösterimidir. Bu grafiğe bakılarak resmin parlaklık durumu ya da tonları hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

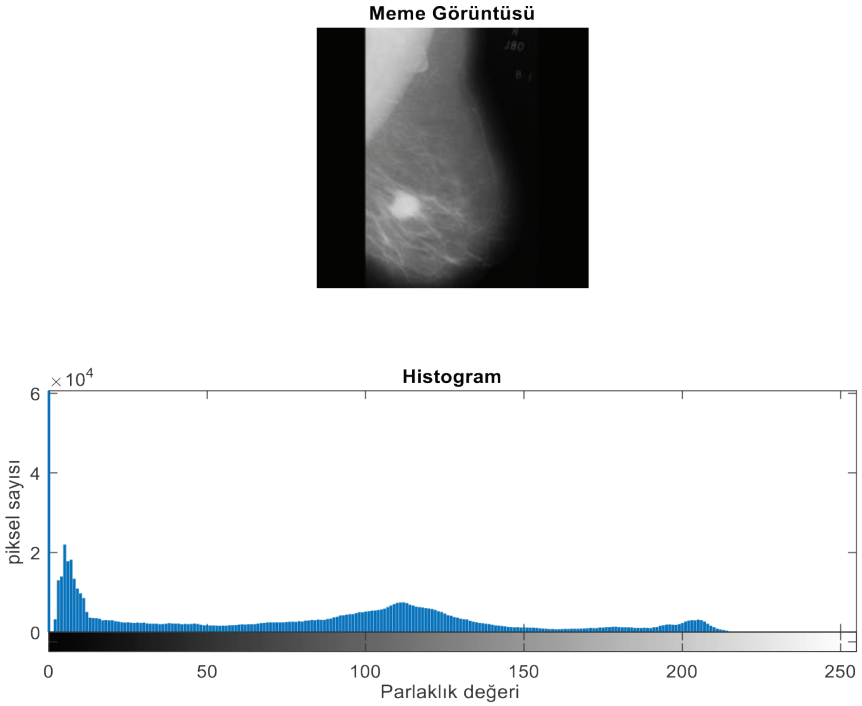
Bir görüntünün histogram fonksiyonu denklem 8'de gösterilmektedir.

$$H(p) = \frac{n}{PT} \tag{8}$$

Burada n, p parlaklık değerine sahip piksellerin sayısını, PT ise bölgedeki toplam piksel sayısını göstermektedir. 8 bitlik görüntü parçasında p değeri 0 ile 28 arasında değerler almaktadır.

Şekil 16'da bir Mamografi görüntüsüne ait histogram gösterilmektedir. Histogramda farklı parlaklık değerlerine karşılık olarak farklı tepe değerleri gözlenmektedir. Meme görüntüsü etrafındaki siyah bölge Histogramda 0 civarında oluşan ilk tepe değerine karşılık gelmektedir. Meme dokusunda gözlenen açık gri lezyon ise

Histogramda 200 civarlarında oluşmuş bölge ile temsil edilmektedir (Gonzalez vd, 2004; İşoğlu vd, 2014).



Şekil 16. Mamografi görüntüsü ve ona ait histogram

6. İki Boyutlu Görüntü Sinyallerinde Filtreleme

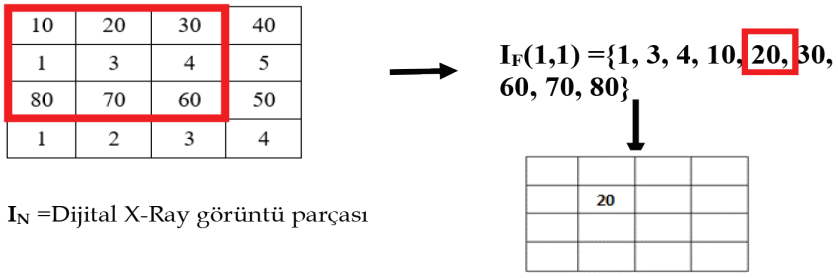
Alçak geçiren filtre, yüksek frekans bileşenlerini zayıflatıp alçak frekans bileşenlerini geçirdiği için ve bir görüntünün yüksek frekansı bileşenlerinin keskin ayrıntılar ve nesnenin kenar detayları ile ilişkili olmasından dolayı görüntünün bulanıklaşmasına neden olmaktadır. Bir görüntünün düşük frekans bileşenleri düz yüzeylerin yavaş yavaş değişen yoğunluklarına veya yavaş değişen kenarlara karşılık geldiğinden yüksek geçiren filtreleme düşük frekans bileşenlerini zayıflatarak detayları arttırmakta ve köşeleri belirginleştirmektedir. Bu iki filtrenin birleşimi kullanılarak belirli iki frekans arasındaki bileşenleri geçiren bant geçiren filtre ve durduran bant durduran filtre tasarlanabilmektedir.

6.1 İki boyutlu alçak geçiren filtreler

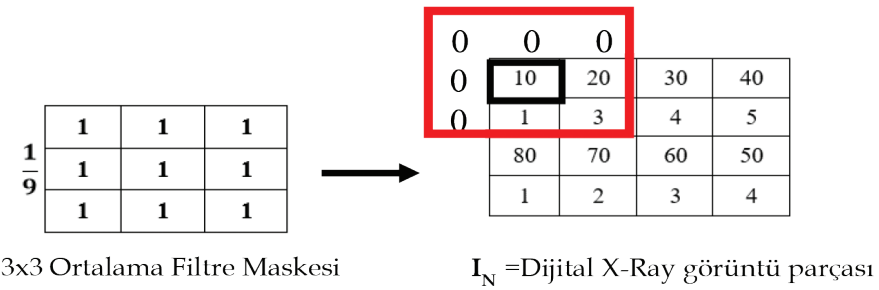
NxN boyutlu bir maske içerisinde yer alan resim piksel değerlerinin küçükten büyüğe sıralanarak ortanca (medyan) değerin maskenin merkezindeki piksele atandığı filtrelere ortanca filtre denilmektedir. Tuz-biber gürültüsünü yok etmek için çok uygun olan bir filtre çeşididir.

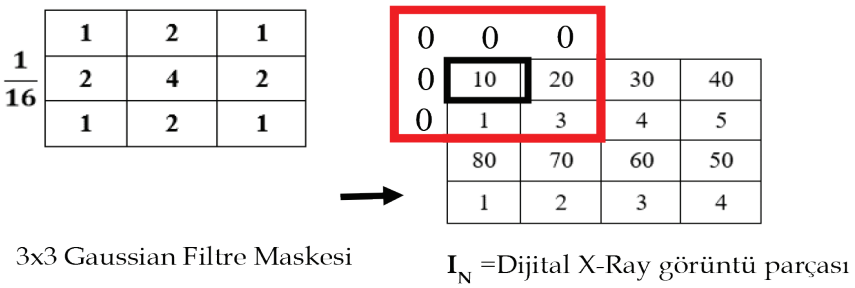
NXN boyutundaki maske görüntü üzerinde gezdirilerek maske içerisinde kalan görüntü piksellerinin aritmetik ortalamasını alan filtrelere ortalama alan filtre denilmektedir. Bu maske ile gürültü etkileri yok edilirken görüntü bulanıklaşmaktadır

ve maske boyutu arttıkça bulanıklık da artmaktadır. Ortalama alan filtrelerin impuls cevabı, yani maske değerlerinin 2D Gauss dağılımına benzer şekilde ağırlıklandırılmış haline Gauss filtre denilmektedir. Genel olarak alçak geçiren filtreler görüntüdeki bir piksel değeri ile komşu piksellerin ortalamasını alma prensibine dayanmaktadır ve bu filtrelerin uygulandığı görüntülerin histogram değerleri birbirlerine yakın çıkmaktadır. Ayrıca alçak geçiren filtrenin uygulanması görüntüyü bulanıklaştırmakta ve detayları zayıflatmaktadır. Alçak geçiren filtrelere bakacak olursak tüm filtre değerleri pozitiftir ve toplamları daima 1'e eşittir (Sprawls; Haralick, Shapiro, 1993).

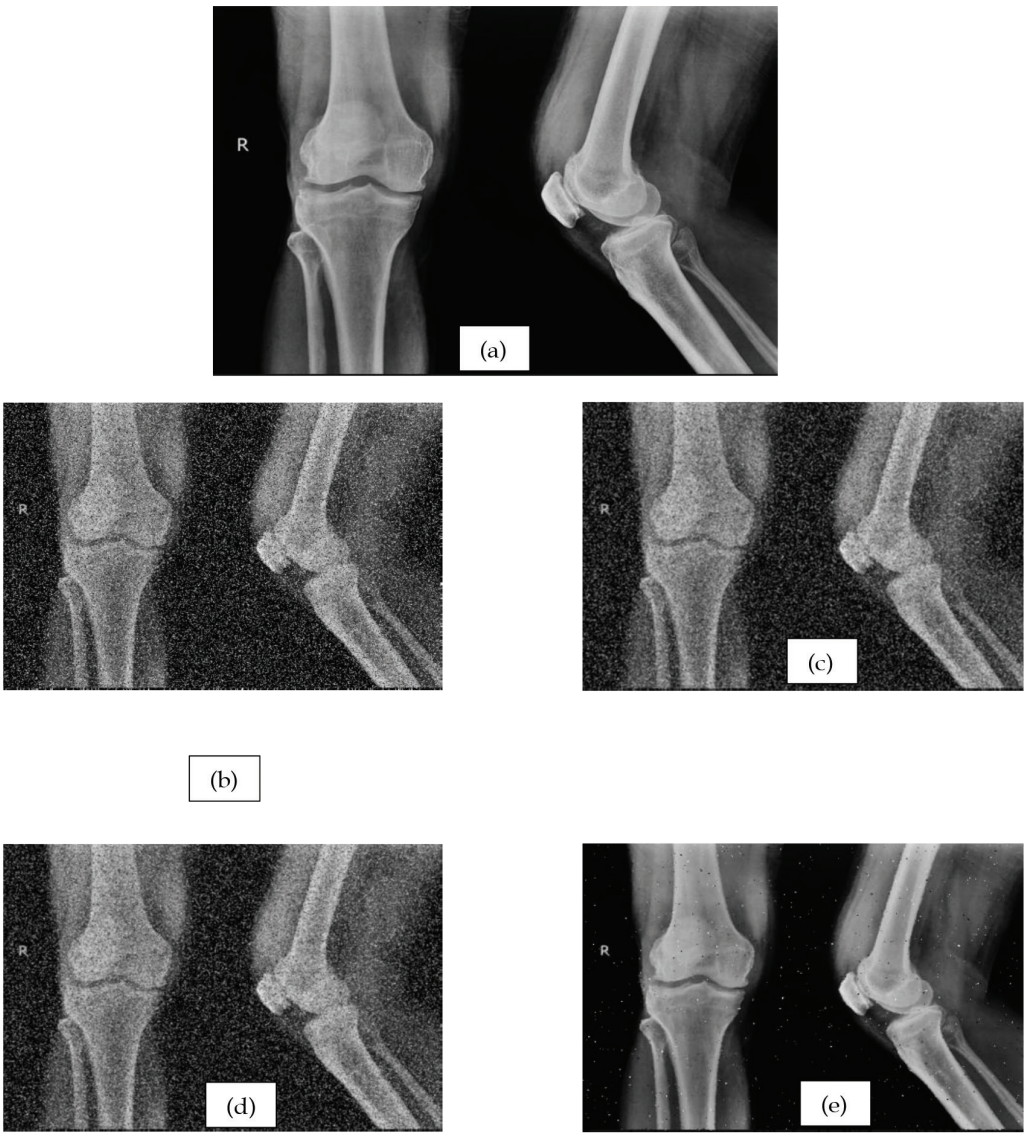


Şekil 17. Ortanca filtre çalışma prensibi. Burada IN dijital X-Ray görüntü parçasını, IF ise filtrelenmiş görüntüyü göstermektedir.





Şekil 18. 3x3 Ortalama alan filtre ve Gaussian filtrenin çalışma prensibi. Burada IN dijital X-Ray görüntü parçasını, IF ise filtrelenmiş görüntüyü göstermektedir.

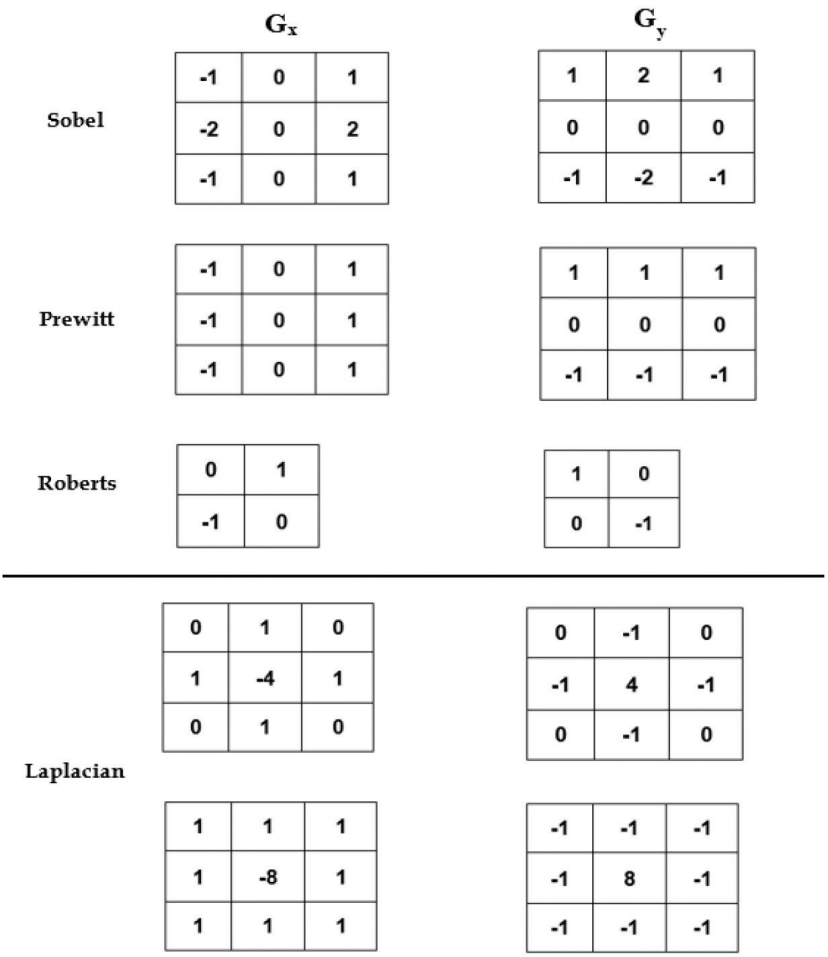


Şekil 19. Alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş X-Ray görüntüsü. Burada (a) Orijinal X-Ray görüntüsünü, (b) gürültü eklenen görüntüyü, (c) 3x3 ortalama filtre ile filtrelenmiş görüntüyü, (d) 3x3 Gaussian filtre ile filtrelenmiş görüntüyü, (e) 3x3 ortanca filtre ile filtrelenmiş görüntüyü göstermektedir.

6.2 İki boyutlu yüksek geçiren filtreler

Görüntüyü yüksek geçiren filtre uygulanması köşe detaylarını arttırmakta ve belirgin hale getirmektedir. Yüksek geçiren filtrelerin değerleri pozitif veya negatif olabilmektedir ancak tüm filtre değerleri toplamı daima 0'dır. Yüksek geçiren filtreler genel olarak x ve y yönünde ayrı ayrı türev alan aralarında 90 derecelik faz farkı olan iki maskeye sahiptirler. Maskeler görüntüye ayrı ayrı uygulanmakta, sonrasında elde edilen iki görüntü birleştirilerek tek bir filtrelenmiş görüntü elde edilmektedir. En yaygın bilinen bu filtreler Sobel, Prewitt, Roberts operatörleridir. Bu

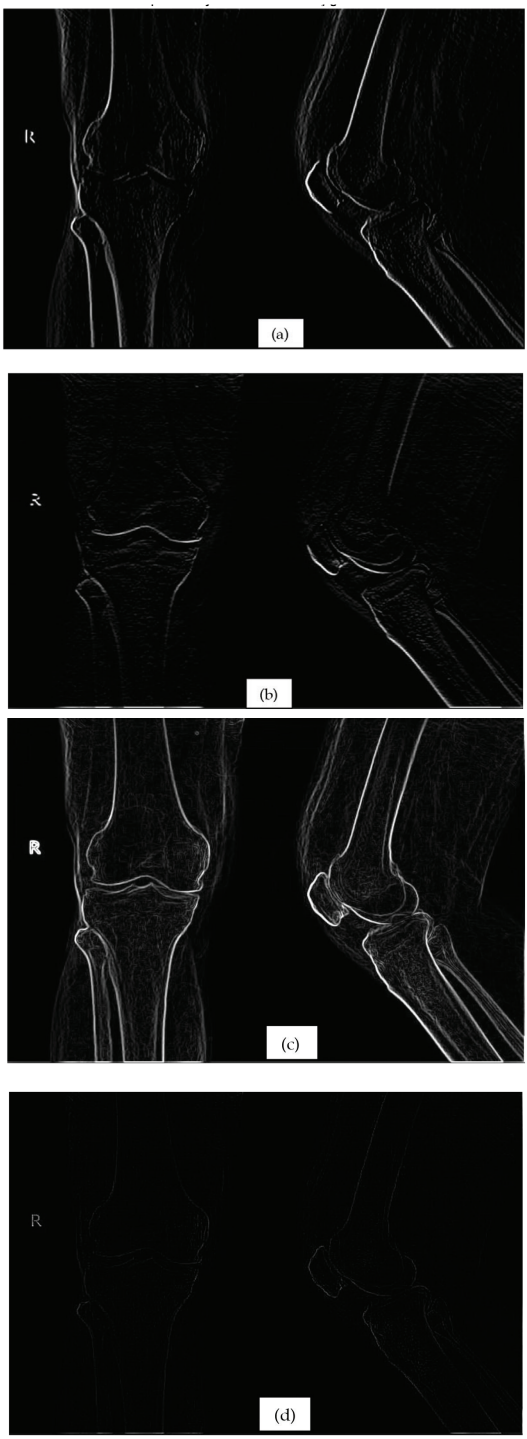
filtreler x ve y eksenlerinde ayrı ayrı türev alırken tek bir maske ile hem x hem de y eksenleri boyunca aynı anda türev alabilen filtreler de mevcuttur. Bunların en çok bilinenleri Laplacian ve Marr-Hildrett operatörleridir. Yüksek geçiren filtreler genel olarak köşe tespitinde de kullanılan türev operatörleridir (Haralick, Shapiro, 1993).



Şekil 20. Yüksek geçiren filtre operatörleri. Burada Sobel, Prewitt ve Roberts filtreleri x ve y yönlerinde türev alan farklı maskelere sahipken, Laplacian fitresi tek bir maske ile hem x hem de y yönünde türev almaktadır.

$$y[m,n] = \sqrt{y_x{}^2[m,n] + y_y{}^2[m,n]} \qquad (9)$$

Denklem 9'da gösterilen formülde y filtrelenmiş son görüntüyü (gradyan genliğini), yx x yönünde türev operatörü uygulandıktan sonra elde edilen görüntüyü, yy ise y yönünde türev operatörü uygulandıktan sonra elde edilen görüntüyü temsil etmektedir.



Şekil 21. Yüksek geçiren filtre operatörleri kullanılarak filtrelenmiş şekil 19 (a)'daki X-Ray görüntüsü. Burada (a) Prewitt filtre ile x yönünde filtrelenmiş görüntüyü, (b) Prewitt filtre ile y yönünde filtrelenmiş görüntüyü, (c) Prewitt filtre ile xy yönünde filtrelenmiş görüntüyü, (d) ise Laplacian filtre ile filtrelenmiş görüntüyü göstermektedir.

7. İki Boyutlu Görüntü Sinyallerinde Kenar Bulma

Görüntülerde bulunan nesnelerin tanımlanabilmesi ve birbirinden ayrılabilmesi için kenar bulma görüntü işleme aşamaları içerisindeki en önemli kısmı oluşturmaktadır. Görüntü içerisinde gri seviyelerin birbirinden belirgin derecede farklı olduğu iki bölge arasındaki sınır kenar olarak isimlendirilmektedir. Biyomedikal görüntülerde de incelenecek doku veya organ ile onu çevreleyen kısım arasında parlaklık farkının olması inceleme için kenar bulma yöntemlerine başvurmayı gerektirmektedir.

Prewitt, Sobel, Robert, Canny, Marr-Hilldreth, algoritmaları literatürdeki sıklıkla kullanılan temel kenar bulma algoritmaları olarak kabul edilmektedir. Bu kenar bulma algoritmaları Gradient (1.türeve dayalı) hesaplama prensibine göre çalışmaktadır. İki boyutlu bir f(x,y) fonksiyonu için Gradient genliği ve yönü denklem 9'da gösterildiği şekilde hesaplanmaktadır (Gonzalez vd, 2004; Prewitt, 1970; Sobel, 1970; Canny, 1986; Schlemmer vd, 2006).

$$Gradient\ \nabla f \equiv grad(f) = \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\nabla f}{\nabla x} \\ \frac{\nabla f}{\nabla y} \end{bmatrix}$$

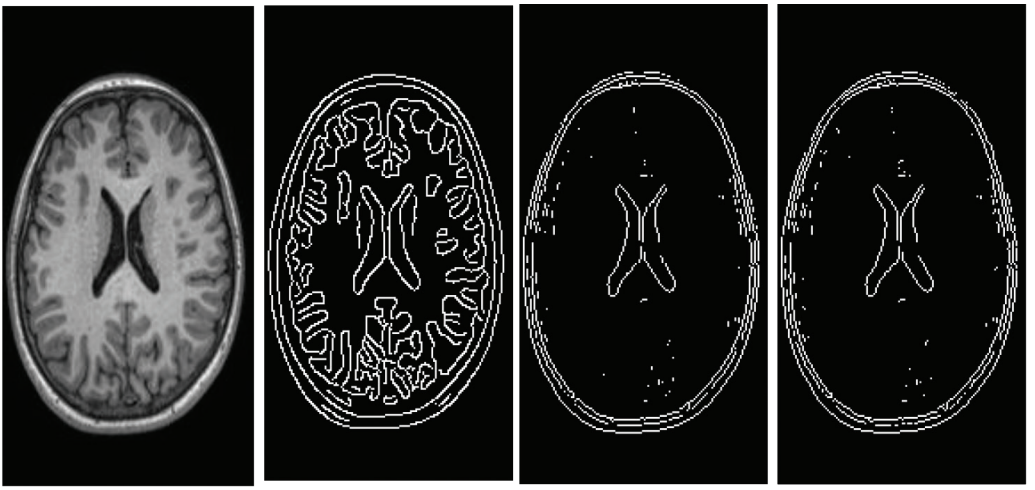
$$Gradient\ genliği\ M(x,y) = mag(\nabla f) = \sqrt{{g_x}^2 + {g_y}^2} \qquad (10)$$

$$Gradient\ yönü\ \alpha(x,y) = tan^{-1}\left[\frac{g_x}{g_y}\right] \qquad kenar\ yönü\ \varphi = \alpha - 90^o$$

Hesaplanan Gradient vektörü bu fonksiyondaki noktalar için artışın en büyük olduğu yönü göstermektedir. Bu vektör aynı zamanda kenarın büyüklüğünün ve yönünün kestiriminde de kullanılabilmektedir. Kenar belirleme algoritmalarında Gradient yöntemi kullanılırken ilk olarak görüntünün Gradientinin genliği hesaplanır ve hesaplanan bu genlik değeri önceden belirlenen eşik değer ile karşılaştırılır. Elde edilen genlik değerinde bu eşik değerden büyük tüm noktalar kenar olarak atanmaktadır.

Tablo 5. Matlab'de beyin görüntüsü kullanılarak farklı kenar belirleme algoritmaları ile kenar belirleme örneği

```
Image=imread('oM1.nii');                % Beyin görüntüsünün MATLAB'de okunması
cannyFiltresi=edge(Image,[],'canny');
prewittFiltresi=edge(Image,[],'prewitt');
sobelFiltresi=edge(Image,[],'sobel');
figure;
subplot(2,2,1);
imshow(Image,[]);
title('Resmin Orjinal Hali');
subplot(2,2,2);
imshow(cannyFiltresi);
title('Canny Filtresi');
subplot(2,2,3);
imshow(prewittFiltresi);
title('Prewitt Filtresi');
subplot(2,2,4);
imshow(sobelFiltresi);
title('Sobel Filtresi');
```



Şekil 22. Orjinal bir beyin MRI görüntüsüne sırası ile (b) Canny, (c) Prewitt ve (d) Sobel kenar belirleme operatörleri uygulandıktan sonra elde edilen görüntüler.

Tablo 5'de gösterilen MATLAB örneği ile Şekil 22-a'daki beyin görüntüsüne Canny, Prewitt ve Sobel kenar belirleme operatörleri MATLAB "edge" komutu kullanılarak uygulanmış ve elde edilen görüntüler şekil 21-b, Şekil 21-c ve şekil 21-d' gösterilmiştir.

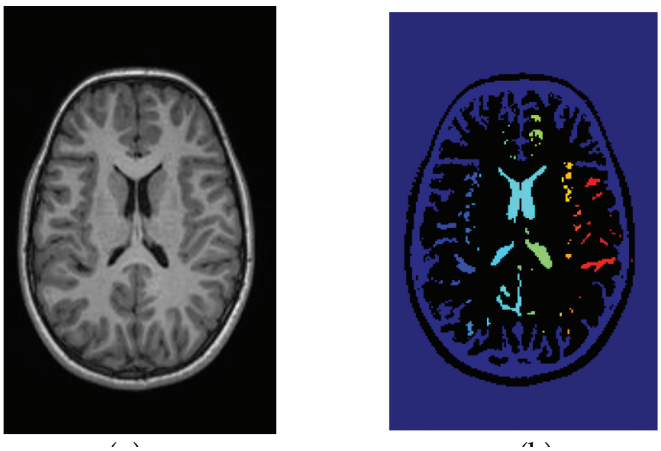
8. İki Boyutlu Görüntü Sinyallerinde Bölütleme

Görüntü bölütleme (segmentasyon) bir görüntü parçasında ilgili alan ve diğer kısımların birbirinden ayrılması işlemidir. Bu ayırma işlemi benzer parlaklık değerlerine sahip piksellerin gruplanması ile gerçekleştirilmektedir. Bölütleme işlemi gerçekleştirilirken;

- Eşikleme (thresholding),
- Kenar belirleme (edge detection),
- Alan belirleme (region detection)
- Bağlantıyı koruma (connectivity-preserving) adımları takip edilmektedir. (Schaefer vd, 2008).

Bölütleme Biyomedikal görüntü işlemenin de en önemli adımlarından bir tanesini oluşturmaktadır. Biyomedikal görüntülere bölütleme işlemi uygulanarak analiz edilecek organ veya doku parçası etraftaki benzer kısımlardan ayrılarak incelemenin kolaylaşması sağlanmaktadır (Gonzalez vd, 2004; İşoğlu vd, 2014). Bölütleme işlemleri incelendiğinde literatürde karşılaşılan en sık kullanılan 3 bölütleme türü aşağıda listelenmektedir.

- Piksel-tabanlı Bölütleme
- Kenar-tabanlı Bölütleme
- Bölge-tabanlı Bölütleme



Şekil 23. (a) Orjinal bir beyin MRI görüntüsü, (b) bu görüntünün bölütlenmiş hali

8.1. Piksel tabanlı bölütleme

Görüntünün histogramından faydalanılarak eşikleme işlemi ile gerçekleştirilen en temel bölütleme şeklidir. Görüntünün histogramından arka plan ve incelenecek obje belirgin şekilde ayrıştırılabiliyorsa "Global eşikleme" yöntemi kullanılabilmektedir. Bu yöntemde görüntü histogramı incelenerek nesne ve arka planı birbirinden ayıracak tek bir eşik değer belirlenmektedir. Sonrasında Denklem 11'de gösterildiği şekilde bu eşik değerden büyük olan piksel değerleri 1, küçük olanlar 0 olarak atanarak eşikleme işlemi tamamlanmaktadır.

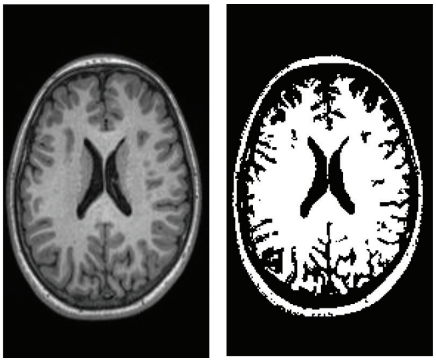
$$G_e(x,y) = \begin{cases} 1, & (x,y) > T \\ 0, & (x,y) < T \end{cases} \quad (11)$$

Burada belirli bir görüntüde değeri 1 olan piksel değerleri incelenecek nesneyi gösterirken değeri 0 olan piksel değerleri arka planı göstermektedir.

Eğer incelenecek kısım ve arka plan tek bir eşik değer kullanılarak birbirinden ayrılamıyorsa "Lokal eşikleme" yöntemi uygulanmaktadır. Bu eşikleme türünde görüntü daha küçük alt görüntülere ayrılarak her bir parça için ayrı bir eşik değer belirlenmektedir (Gonzalez vd, 2004; İşoğlu vd, 2014).

Tablo 6. Matlab'de beyin görüntüsü kullanılarak Global eşikleme örneği

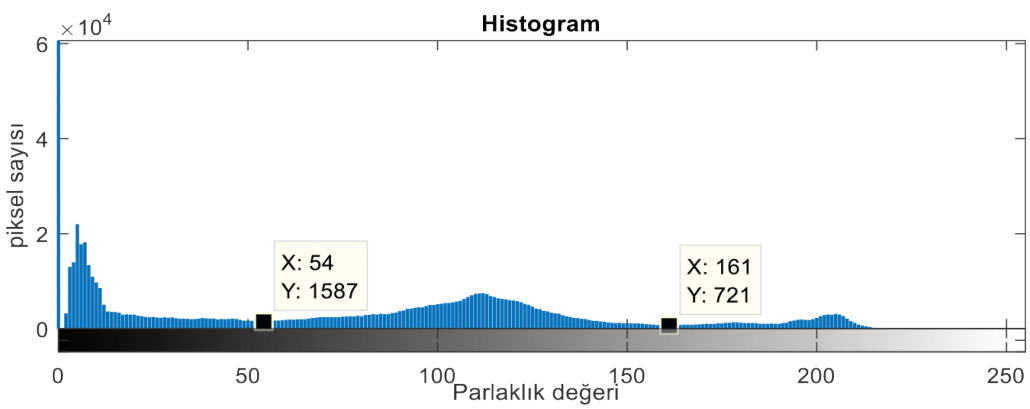
```
Clear all
Close all
clc
Img=imread('oM1.nii');
figure, imshow(Img,[]);title('Beyin MRI görüntüsü'); title('Resmin Orjinal Hali');
thres=graythresh(Img)
imbw=im2bw(Img,thres);
figure, imshow(imbw);title('Siyah-Beyaz bölütleme');
```



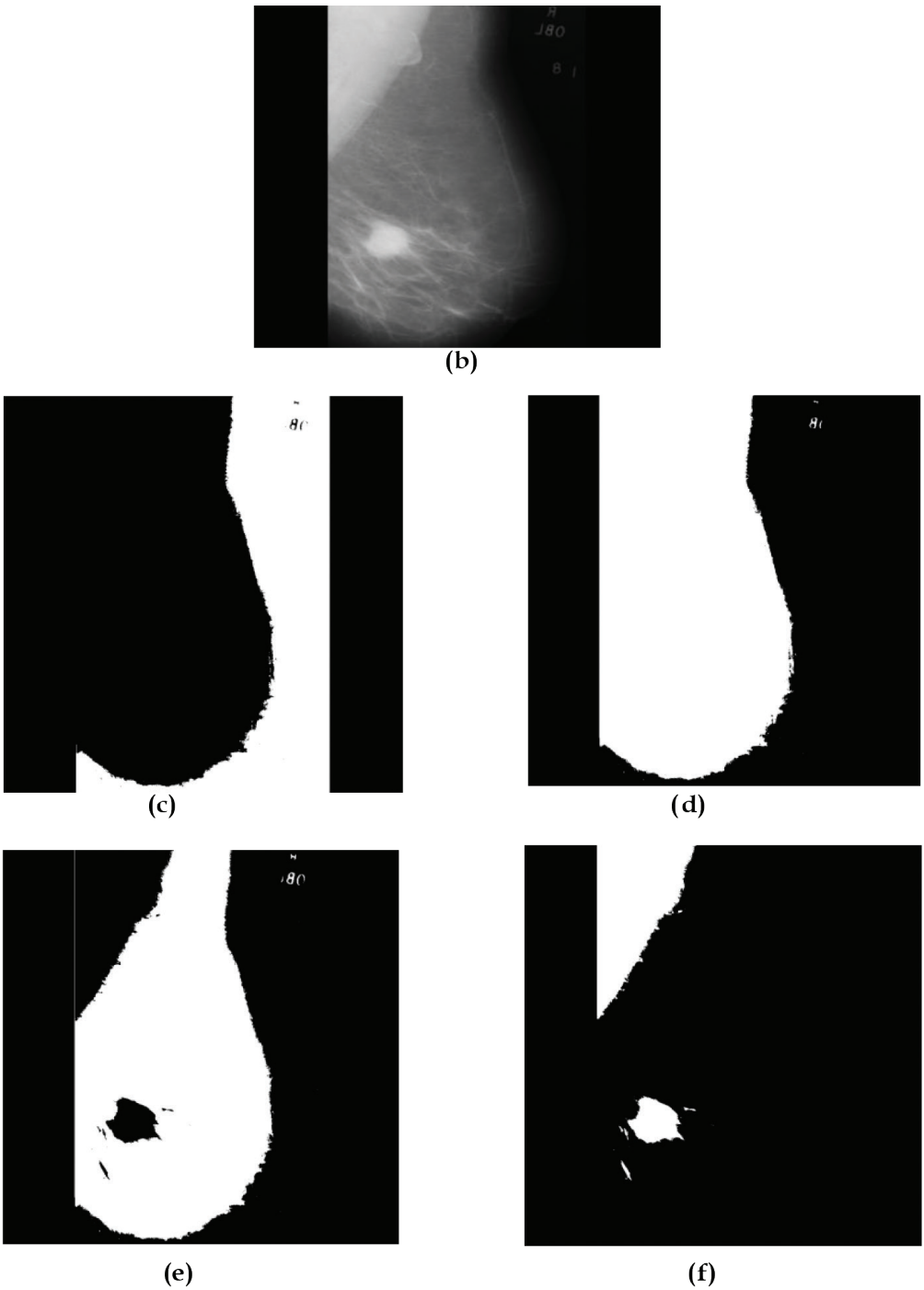
Şekil 24. Tablo 6'da verilen MATLAB örneğinin çıktısı. Burada (a) Orjinal bir beyin MRI görüntüsü, (b) bu görüntünün Global eşikleme ile bölütlenmiş hali

Tablo 7. Matlab'de beyin görüntüsü Çift eşikleme örneği

```
clear all
close all
clc
image=imread('mdb028.pgm');                          % Görüntü dosyasını okuma
figure,subplot(211);imshow(image);title('Meme Görüntüsü');  % Görüntüyü çizdirme
subplot(212),imhist(image,256);title('Histogram');   % Histogram bulma
xlabel('Parlaklık değeri');
ylabel('piksel sayısı');
figure, imshow(image>0& image<54);                   % 0<g(m,n)<50
figure, imshow(image>54);                            % g(m,n)>50
figure, imshow(image>54& image<161)                  % 50<g(m,n)<163
figure, imshow(image>161& image<255)                 % 163<g(m,n)<255
```



(a)

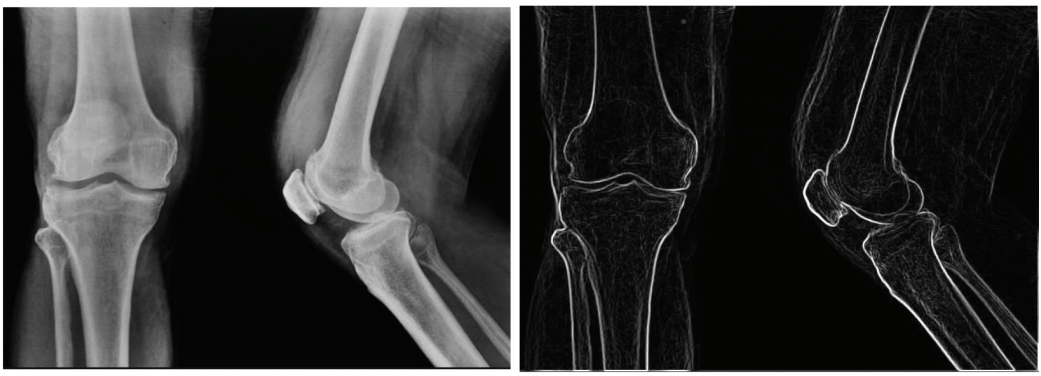


Şekil 25. Tablo 7'de verilen MATLAB örneğinin çıktısı. Burada (b) Orjinal mamografi görüntüsünü, (a) bu mamografi görüntüsünün histogramını, (c) bu görüntünün 0<g(m,n)<54 için, (d) g(m,n)>50 için, (e) 54<g(m,n)<161 için, (f) ise 161<g(m,n)<255 için bölütlenmiş halini göstermektedir.

Tablo 7'de gösterilen MATLAB örneği incelendiğinde tümörlü bir mamografi görüntüsünün bölütlenme işlemi görülmektedir. Burada öncelikle görüntünün histogramı elde edilmekte ve bu histogramdaki çukur bölgeler tespit edilerek eşikleme için iki farklı eşik değer belirlenmektedir. Sonrasında bu eşik değerlere uygun olarak yazılan kod ile şekil 25'te gösterilen (c) arka planın beyaz, tüm meme dokusunun siyah olarak elde edildiği, (d) tüm meme dokusunun beyaz, arka planın siyah olarak elde edildiği bölütlenmiş görüntü elde edilmektedir. Yine (e) meme dokusunun beyaz, tümörlü kısmın siyah olarak elde edildiği, (f) ise sadece tümör dokusunun beyaz olarak elde edildiği bölütlenmiş görüntü elde edilmektedir.

8.2. Kenar tabanlı bölütleme

Kenar tabanlı bölütleme yöntemi kenar olan ve olmayan piksellerin belirlenmesi ve kenar olan piksellerin çevrelediği bölgenin bir bölüt olarak belirlendiği bölütleme tekniğidir. Bu yöntemde önemli olan kenarların belirlenebilmesidir. Bu işlem için de literatürde sıklıkla kullanılan Sobel, Prewitt, Robert, Laplacian gibi kenar belirleme algoritmalarına başvurulmaktadır (Gonzalez vd, 2004; Hildreth, 1985; İşoğlu vd, 2014).



Şekil 26. (a) Örnek bir X-ray bacak görüntüsünü, (b) Bu görüntünün Prewitt kenar bulma algoritması uygulandıktan sonra kenarlarının belirginleştiği halini göstermektedir.

8.3. Bölge tabanlı bölütleme

Bölge tabanlı bölütleme yönteminde ise diğerlerinden farklı olarak bir piksel nesne olarak belirlenmekte ve bu piksele komşu pikseller kontrol edilerek benzer parlaklık değerlerine sahip piksel değerleri belirlenmekte ardından bu pikseller gruplarak diğer kısımlardan ayrılmaktadır. Böylece farklı bölgeler birbirinden ayrılmaktadır (Gonzalez vd, 2004; İşoğlu vd, 2014).

9. Kaynaklar

Asyalı, M-H. ; Kara, S. & Yılmaz, B. (2014). Biyomedikal mühendisliğinin temelleri, 1.Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık, 2014.

Bellaire, G. ; Talmi, K., Oezguer, E. ; Koschan, A. (1998). Object Recognition : Obtaining 2-D Reconstructions From Color Edges, IEEE SSIAI'98, Tuscon, USA, 1998.

Canny, J. (1986). A Computational Approach to Edge Detection, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 8, 679-700, 1986.

Gonzalez, R. ; Wintz P. (1987). Digital Image Processing, Addison –Wesley, (1987).

Gonzalez, R.; Woods, R-E.; Eddins, S-L. (2004). Digital Image Processing Using Matlab, Prentice Hall, 2004, USA.

Haralick, R-M. ; Shapiro, L-G. (1993). Computer and Robot vision, First edition.

Hildreth, E- C.. (1985). Edge Detection, A. I. Memo No. 858, Artificial Intelligence Laboratory, Massachusetts Institute of Tecnology, September, 1985.

İşoğlu, I-A.; İşoğlu, S-D.; Aydın Albayrak, A.; Memiş, B. & Mustafa Kocakulak, M. (2014). Biyomalzemeler, 1.Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık, 2014.

Karagöz, İ. ; Eroğul, O. (1988). Tıbbi Görüntüleme Sistemleri, Haberal Eğitim Vakfı, Ankara.

Prewitt, J. (1970). Object Enhancemet and Extraction, Picture Processing and Psychopictorics (B. Lipkin ve A. Rosenfeld, editör), NY, Academic Pres, 1970.

Proakis, J.; Manolakis, D. (2009). Digital Signal Processing, 4th Edition Pearson Ed, ISBN

0132287315.

Schaefer, G. ; Hassanien, A-E. ; Jiang, J. 2008. Comaputational Intelligence in Medical Imaging, Taylor and Francis Group CRC Press.

Schlemmer, M. ; Hagen, H. ; Hotz, I. ; Hamann, B. (2006). Clifford Pattern Matching for Color Image Edge Detection, GI- Edition Lecture Notes in Informatics, Vol. S-4, 2006.

Sobel, I. (1970). Camera Models and Perception, Ph.D. thesis, Stanford University, CA, 1970.

Sprawls, P. Physical Principles of Medical Imaging Online, http://www.sprawls.org/resources

Sprawls, P. The web-based edition of The Physical Principles of Medical Imaging, 2nd Ed, http://www.sprawls.org/ppmi2/



Ultrasonik Tıbbi Görüntülemenin Temelleri ve Görüntü Analizinde Yeni Yaklaşımlar

Mine CÜNEYİTOĞLU ÖZKUL, Ünal Erkan MUMCUOĞLU

Sağlık Bilişimi Anabilim Dalı, Enformatik Enstitüsü,
Orta Doğu Teknik Üniversitesi

Ankara

1. Giriş

Ultrason, çağdaş tıpta insan içi dokuların görüntülenmesinde kullanılan pek çok modalite arasında (röntgen BT, MR vb.) yumuşak doku kontrastının iyi olması, dokuya zarar vermeme özelliği ve taşınabilir oluşu sebebiyle günümüzde öne çıkan bir görüntüleme tekniğidir. Bu bölümde, görüntüleme yönteminin temel fiziginden başlanarak, son 50 yılda öne çıkmış olan temel ultrasonografik görüntüleme yaklaşımları açıklanacaktır. Bunlar arasında, B-mode görüntüleme, dinamik odaklama, tıbbi ultrasonografiye has alacalı-gürültü (speckle) oluşumu ve bunun görüntülemeye etkileri, çoklu-hüzme (multi-beam) ve 3B görüntüleme gibi teknikler yer alacaktır. Son yıllarda, hacimsel özelliklere daha iyi hakim olmak için, 2 boyutlu (2B) kesitlerin yanı sıra, 3 boyutlu (3B) görüntüleme de ön plana çıkmaktadır. Hacimsel veriler, tıbbi ultrasonografi için 2B dizi şeklinde tasarlanmış algılayıcılarla elde edilebilir ancak bu algılayıcıların maliyeti yüksektir. Daha düşük maliyetli ve hemen her radyoloji servisinde bulunan 2B ultrasonografi cihazının çıktılarının da kullanılabileceği diğer bir yaklaşım da, elle veya mekanik bir düzenekle alınan 2B görüntü dizilerinden, çakıştırma suretiyle, 3B hacimsel görüntü üretmektir. İlerleyen kısımlarda bu yöntemden de bahsedilecektir. Ultrason sisteminin gerçekçi çözünürlük modeli kullanılarak, görüntü onarma (restoration), ters-evrişim (deconvolution) ve çözünürlük-üstü (super-resolution) gibi yaklaşımlar ile daha yüksek kalitede görüntüler elde edilmesi konusunda en son gelişmeler anlatılacaktır. Son olarak, ultrason görüntülerinin akıllı analizi ve bilgisayar destekli tanı uygulamalarına değinilecektir.

2. Ultrason Fiziği ve Görüntü Oluşumu

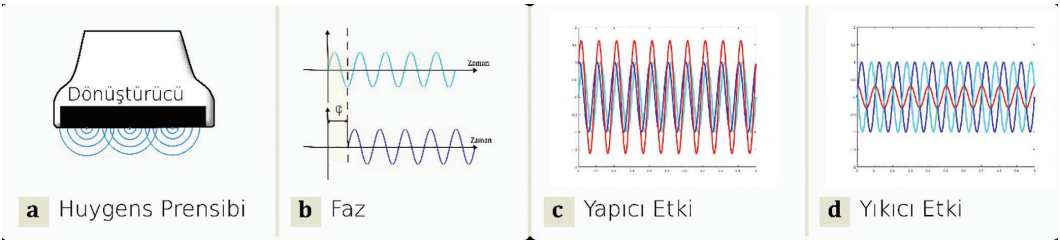
Tıbbi ultrason, yüksek frekanslı, doğrusal ses dalgalarının (plane waves) canlı dokusundaki davranışından istifade eden bir görüntüleme tekniğidir. Ses dalgaları, yumuşak dokuyu oluşturan yağ, kas gibi ortamlarda 1400-1600 m/s arasında değişen bir hıza sahiptir (Shung vd., 1992). Ses hızı (c), dalga boyu (λ) ve frekans (f) arası ilişkiyi ifade eden genel dalga denklemi aşağıdaki gibidir:

$$c = \lambda f \tag{1}$$

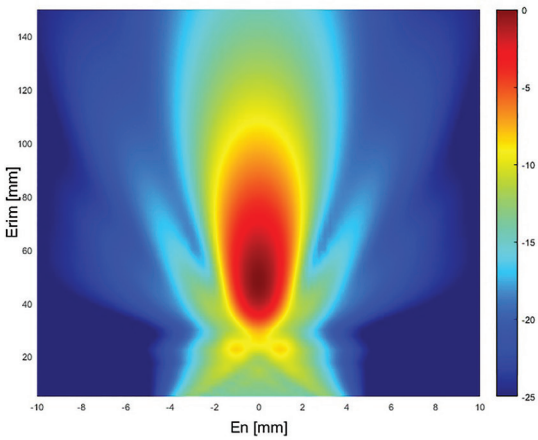
Bu denkleme göre, örneğin, ses hızının 1570 m/s olduğu karaciğer dokusunda (Shung vd., 1992), 1 Mhz frekansa sahip ses dalgası, 1570/1000000 = 1.57 mm dalga boyuna sahip olacaktır. Bu sonuç, kuramsal olarak, bu çözünürlükte görüntü oluşumunun mümkün olabileceğini gösterir.

2.1 Sesin Dokudaki Davranışı

Huygens Prensibi'ne göre, sonlu kabul edilen bir yüzeyin basıncı, her bir sonsuz küçük (infinitesimal) noktasında oluşan basıncın üst üste bindirilmesi ile ifade edilebilir (Şekil 1-a). Bu, dalgaların toplandığı girişimsel bir modeldir ve bu durumda, dalgaların frekansının yanı sıra fazı da devreye girer. Faz, aynı frekanstaki iki dalga biçminin farklı noktalardan başlaması olarak açıklanabilir (Şekil 1-b). Dalgalar, şekil-1c ve d'deki gibi üst üste bindirilince, fazlarına bağlı olarak bazen yapıcı, bazen de yıkıcı etki yaratır. Bu fenomene 'girişim' (interference) adı verilir. Yüzeyden yayılan 3 boyutlu küresel dalgalar, 'kırınım' (diffraction) yaparak birbiriyle etkileşir ve açıklık yayılım örüntüsü oluşturur, bu örüntü açıklık geometrisine özgüdür. Açıklık yayılım örüntüsüne (Şekil 2) ile gösterilen örnek Field II benzetimcisi ile oluşturulmuştur (Jensen and Svendsen, 1992; Jensen, 1996).



Şekil 1. Bir Yüzeyden Yayılan Dalgaların Davranışları (c ve d'de mavi ve lacivert dalgalarının toplanarak oluşturduğu dalga kırmızıyla gösterilmiştir)



Şekil 2. Akustik Yayılım Orüntüsü – Field II Benzetimcisi ile Oluşturulmuştur (Jensen and Svendsen, 1992; Jensen, 1996) (0.25 mm aralıklara bölünmüş -10 ile 10 mm en, 2.45 mm aralıklı 145 mm erim için)

Sonlu yüzey olarak kabul edilen ultrason açıklığından gönderilen ses demeti (beam) yansıyabilir (reflection), kırılabilir (refraction), soğurulabilir (absorption) ve saçılabilir (scattering) (Şekil 3). Tıbbi ultrasonda, bu durumların her birisini göz önünde bulundurulması önemlidir. Ultrason açıklığından gönderilen dalgaların fayda sağlar sinyallerini oluşturan kısmı, ses hızının değişim gösterdiği doku arayüzlerinden yansıyanlardır. Görüntülemede, mümkün olduğunca, yüzey normaline geliş ile aynı açıda olan 'aynasal yansıma'dan (specular reflection) faydalanılır. Ses demetinin kırılması ise, yansıma ile beraber, tıpkı optik prensiplerinde olduğu gibi, arasında yoğunluk farkı olan iki ortamın arayüzünde gerçekleşir (Shung vd., 1993).

Dokulardaki ortam yoğunluğu (rho) ile ses hızı arasında 'karakteristik empedans' (Z) olarak ifade edilen aşağıdaki ilişki bulunur:

$$Z = \rho c \tag{2}$$

Ses demeti bir arayüzden diğerine geçerken, yüzeylerin karakteristik empedans değerlerine göre yansıma ve kırılma açıları yaratır.

Dokunun kabaca belli arayüzlerden oluştuğu kabul edilse de, aslında dokuları oluşturan benzer özellikteki küçük parçalar karakteristik empedans açısından türdeş (homojen) değildir. Bu ses dalgalarının saçılımına yol açar (her yöne yayılan). Saçılım, sesin dalga boyundan küçük yansıtıcılara çarpması sonucunda oluşur ve doku içerisini görmemizi sağlar.

Ultrason görüntülerinde, çok sayıdaki küçük saçıcının yol açtığı yapıcı ve yıkıcı girişimlerin sonucunda oluşan rasgele farklı parıltılı nokta olarak beliren gürültü oluşur (Burckhardt, 1978). Buna 'alacalı gürültü' veya 'benek örüntüsü' (speckle) adı verilir. Ultrason görüntülerde gürültüye sebep olan en büyük etmen budur. Benek örüntüsü ilerleyen bölümlerde istatistiksel detayları ile birlikte ele alınacaktır.

Ses demetinin karşılaştığı bir diğer durum olan soğurulma, ses dalgasının etkileştiği doku moleküllerinin titreşmesi sonucunda ortaya çıkar. Dalgalar ortamda ilerledikçe, gönderilen ses enerjisinin önemli kısmı hareket enerjisine dönüşür ve zaman içerisinde bu da ısı enerjisine dönüşerek doku içerisine dağılır. Oluşan fazla ısının dokulara zarar vermemesi için uygulanacak enerji miktarının belirli bir alan için standartlarla belirlenmiş olan güç (Watt/cm2) değerlerini geçmemesi gerekir (Shung vd., 1992). Soğurulma sonucunda, görüntüleme yapılan dokunun derinliklerinden gelen sinyal seviyesi düşer ve görüntü karanlıklaşır.

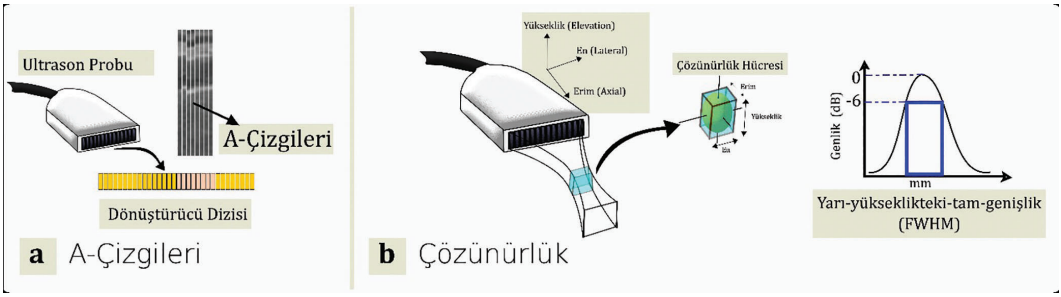


Şekil 3. Ses Demetinin Karşılaştığı Durumlar

Bir enerji türünü diğerine dönüştüren yapılara 'dönüştürücü' (transducer) adı verilir. Tıbbi ultrasonografide, görüntüleme yapılacak bölgeye ultrasonografi jeli uygulanır. Bunun sebebi, ses demetini oluşturan dönüştürücü ile doku arasında yüksek karakteristik empedans farkı oluşmaması içindir. Böylece empedansları uyumsuz olan sert dönüştürücü yüzey ile yumuşak doku yüzeyi arası istenmeyen yansımaların büyük ölçüde önüne geçilmiş olunur.

2.2 Ultrason Görüntü Modeli ve Çözünürlük

Tıbbi ultrasonda, görüntüleme yapılacak dokuya dönüştürücü aracılığıyla elektriksel sinyali mekanik titreşimlere çevirerek çok kısa süreli bir darbe gönderilir. Bu darbe dokunun derinliklerine ilerledikçe, akustik enerjinin bir kısmı saçılım yaratıcı yüzeylerinden yankı (echo) biçiminde geri döner. Bu yankılar, yine doku yüzeyindeki bir dönüştürücü aracılığıyla (genelde elektriksel sinyali mekanik titreşimlere çeviren aynı dönüştürücüyle) bu defa mekanik titreşimlerden elektriksel sinyale dönüştürülür. Elde edilen geri yansımış elektriksel sinyalin genliği (amplitude), dönüştürücü yüzeyindeki basınç salınımlarıyla doğrusal orantılıdır. 'Darbe-yankı' adı verilen bu yöntem ile oluşturulan, dokunun derinlemesine özelliklerini içeren ince demete A-çizgisi (Amplitude line) adı verilir (Şekil 4-a).

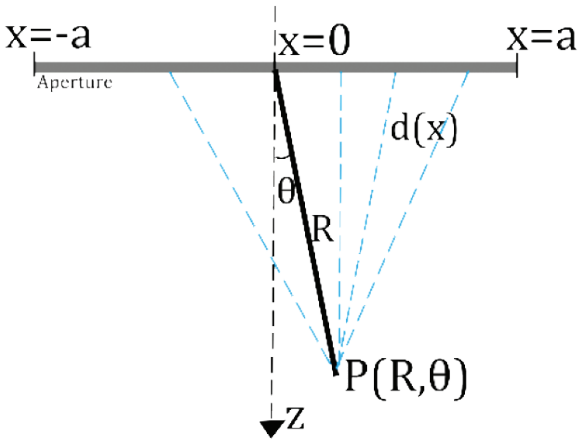


Şekil 4. Darbe-Yankı ile A-Çizgisi Oluşumu ve Dik Eksenlerde Çözünürlüğün Tanımı

Doku içindeki hedef yapıların yansıtıcı özelliğine 'ekojenite' (echogenicity) adı verilir. Yansımanın belli bir referans değerden yüksek olduğu bölgeler 'yüksek-yankılı' (hyperechoic), alçak olduğu bölgeler 'düşük-yankılı' (hypoechoic) ve hiç yansıma olmayan bölgeler 'yankısız' (anechoic) adını alır. Yüksek yankılı bölgeler daha parlak görünürken, düşük yankılı bölgeler daha karanlıktır.

Şekil 4-b'de görüldüğü gibi, görüntüye katkı veren üç boyut vardır. Bu boyutlara 'erim' (axial), 'en' (lateral) ve yükseklik (elevation) adı verilir. 'Görüntü bozulumu'nu (image degradation) ifade eden çözünürlük, her 3-boyut için farklı tanımlanabilir. Çözünürlük açısından görüntüleme sistemini tanımlamanın yollarından birisi, 'nokta yayılım fonksiyonu'dur (point spread function - PSF). Bu fonksiyon, noktasal hedeflerin ayırt edilebilme yeteneğini ölçer (Szabo, 2004). Yarı-yükseklikteki-tam-genişlik (full-width-half-maximum, FWHM), işaret yüksekliğinden 6 dB inildiğideki genişlik miktarı olarak tanımlanır. 3 Boyutta merkezden her yöne 6 dB uzaklık küresel bir hacme dönüşür ve 'çözünürlük hücresi' (resolution cell) adını alır.

2.2.1 Enine (Lateral) Çözünürlük



Şekil 5. Dikdörtgen açıklık ve denklemlerdeki simgelemin şekil ile gösterimi

Dönüştürücü yüzeyindeki her nokta, her yöne ses dalgaları yayan noktasal kaynak olarak düşünülebilir. Bu ses dalgasının sabit bir frekansta olduğu varsayılırsa, x=0 noktasındaki tek bir kaynağın P noktasında oluşturduğu basınç

$$p(R,\theta) = \frac{e^{ikR}}{R} cos\theta \qquad (3)$$

olarak ifade edilebilir. Burada, k=2ϖf0/c, c=ortamdaki ses yayılım hızı, f_0=dalga frekansıdır. Paydadaki R terimi mesafeyle azalan basıncı temsil eder. Paydaki terimin karmaşık sayı olarak ifade edilmesi daha sonraki formulasyonda kolaylık oluşturması içindir. Re{e^{ikR}}=cos(kR), yani bu terim tek bir frekansdaki dalganın açık yazılımından başka birşey değildir. (2) ifadesindeki cosθ terimi noktasal kaynağın (dalgaboyundan ne kadar küçük olsa da) önündeki alanda yarattığı basıncın normal yönden saptığı konumlardaki azalım faktörüdür. Sadece dönüştürücüye dik θ açıları düşünülerek, bu terim ihmal edilebilir.

Şekil 5'de gösterilen, -a'dan a'ya, 2a uzunlukta (D) dikdörtgen açıklık için, bir P noktasından dönüştürücünün yüzeyine olan mesafeler R, x ve θ cinsinden ifade edildiğinde ve R'nin D'ye oranı olan f sayısının (f#) iki ve daha büyük olması durumunda, belirli sadeleştirme işlemleri yapılabilir (O'Donnell, 1999) ve dönüştürücü üzerindeki her x noktasının P noktasına olan mesafesi için aşağıdaki yaklaşık ilişki elde edilir:

$$d(x) = R - x\,sin\theta + \frac{x^2 cos^2\theta}{2R} \qquad (4)$$

(3) numaralı denklemde R yerine d(x) ifadesi yerleştirilip [-a, a] aralığında bu ifadenin integrali alınarak tüm dönüştürücü yüzeyinin P noktasında oluşturduğu net basınç hesaplanabilir:

$$p(R,\theta) = \frac{e^{ikR}}{R} \int_{-a}^{a} e^{\frac{ikx^2}{2R}} e^{-ikx\,sin\theta} dx \qquad (5)$$

$k' = ksin\theta$ olarak tanımlarsak ve dikdörtgen açıklık fonksiyonuna mesafeye bağımlı faz terimini katarsak $e^{\frac{ikx^2}{2R}}$, (bu terime 'odaklama terimi' de denir ve B-mod görüntüleme bölümünde açıklanacağı gibi, dönüştürücüde kullanılanalım odaklamasayesinde etkisi ortadan kalkar), açıklık fonksiyonunu $A(x) = e^{\frac{ikx^2}{2R}} rect(\frac{x}{a})$ biçiminde ifade edilebilir. Bu durumda (5) denklemi aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$p(R,\theta) = \frac{e^{ikR}}{R} \int_{-\infty}^{\infty} A(x) e^{-ik'x} dx = \frac{e^{ikR}}{R} B_R(k') \qquad (6)$$

k' terimindeki sinθ küçük açılar için θ'ya eşit olduğundan, açısal etkiyi temsil eder. Bu

durumda, (6) denkleminde ifade edilen ve tüm açıklığın P noktasında oluşturduğu net basınç, A(x) açıklık fonksiyonunun açısal tayfı (Fourier Dönüşümü), $B_R(k')$, ile açıklığın merkezindeki noktasal kaynağın çarpımı şeklinde olarak elde edilmiş olur.

(6) denklemini ultrason dönüştürücü dizilimine R uzaklıktaki 'darbe-yankı' (pulse-echo) tepkimesi (S_R) hesabı için kolayca kullanabiliriz. 'Gönderme' (transmit) ve 'alıcı' (receive) açısal spectrumları, $B_R^t(k')$, $B_R^r(k')$ ve akustik hedefin saçılım dağılımlarını, $\eta_R(k')$, olarak tanımlarsak (O'Donnell, 1999), 'darbe-yankı' tepkimesi şu şekilde ifade edilebilir:

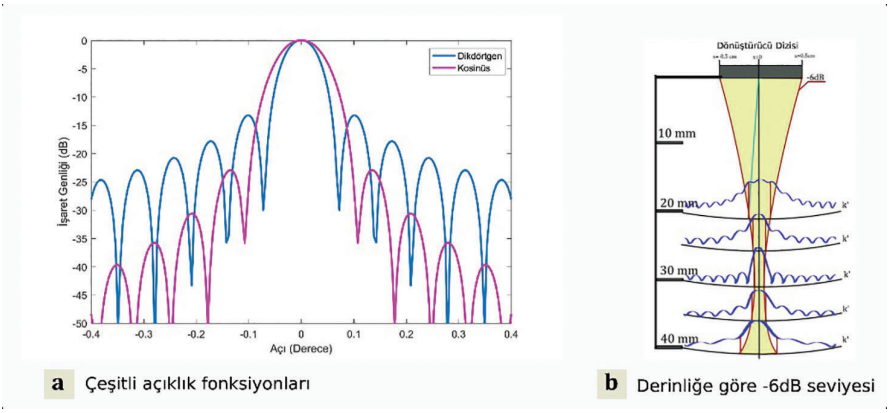
$$S_R = \frac{e^{2ikR}}{R^2}\left[B_R^t(k') * \eta_R(k')\right]B_R^r(k') \tag{7}$$

Burada "*" sembolü evrişim işlemini temsil eder. Evrişim işlemi ile ortama gönderilen ses dalgasının çok sayıda saçıcı ile etkileşimi ifade edilir. $B_r^t(k')$, $B_r^r(k')$ terimleriyle ifade edilen gönderme ve alıcı 'açısal tayfı' (angular spectrum) ise denklem (5) ve (6) ile elde edilen, ultrason dönüştürücü dizilimindeki 'açıklık fonksiyonları'nın (transmit and receive aperture functions) Fourier dönüşümüdür. Evrişim işleminin doğrusal olması nedeniyle, yukarıdaki ifade aşağıdaki gibi yazılabilir, (O'Donnell, 1999):

$$S_R = \frac{e^{2ikR}}{R^2}\left[B_R^t(k')B_R^r(k')\right] * \eta_R(k') \tag{8}$$

Yani, darbe-yankı tepkimesi gönderme ve alıcı açısal tayflarının çarpımından oluşur. Bu çarpım, gönderen ve alıcı açıklık fonksiyonlarının evrişiminin Fourier dönüşümüdür. Görüntülemede açıklık fonksiyonları, Brt(k'), Brr(k') 'birim itki fonksiyonu'na (impulse function) mümkün olduğunca yakın olacak biçimde ayarlanır. Bu şekilde, en iyi enine çözünürlük elde edilmeye çalışılır. Bu çözünürlük, 'detay çözünürlüğü' (detail resolution) olarak adlandırılır. Açıklık fonksiyonu ne kadar geniş ve dikdörtgene ne kadar yakın olursa 6 dB seviyesi o kadar daralır (Şekil 6-a). Ancak bu durumda 'yan loblar' (side lobes) artış gösterir. Yan lob seviyesinin yükselmesi ise 'kontrast çözünürlüğü'nü (contrast resolution) düşürür. Bu sebeple, en uygun açıklık fonksiyonu, detay ve kontrast çözünürlüğü arasındaki 'ödünleşim' (tradeoff) göz önünde bulundurularak seçilmelidir.

Şekil-6'da ultrason dönüştürücü dizilimine farklı uzaklıklardaki örnek bir tepkime (enine, açısal olarak) gösterilmiştir (30 mm'de tek akustik odak bulunması durumunda). Enine çözünürlük tepe değerin -6 dB azaldığı açı olarak belirlenir (sarı bölge). Görüldüğü gibi, enine çözünürlük odak derinliğinin ön ve arkasında azalır. Bu nedenle, farklı derinlik bölgelerini içeren birden fazla gönderim darbesi kullanılabilir (birim zamanda oluşan görüntü sayısı düşmek koşuluyla).



Şekil 6. Çeşitli açıklık fonksiyonları ve karşılık gelen açısal tayf, 1MHz'de, 128 elemanı 30 mm'ye odaklanmış bir A-çizgisinde enine tepkime sonucu

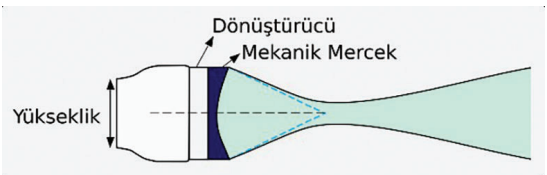
Yukarıda göründüğü gibi, enine (açısal) çözünürlüğün değişkeni olan k' terimi frekansa bağlıdır. Darbede kullanılan 'merkez frekans' (central frequency) arttıkça enine çözünürlüğük doğrusal olarak iyileşir. Ancak, ultrason dalgalarının dokunun derinliklerine ilerledikçe soğrulma miktarı frekansla doğru yönde orantılıdır. Düşük frekanslar yüksek frekanslara göre daha derine ulaşabilirler. Bu nedenle, sistem tasarımında, enine çözünürlük ve derini görüntüleyebilme yeteneği arasında yine ödünleşim bulunur.

2.2.2 Erim (Axial) Çözünürlüğü

Erim çözünürlüğü gönderilen darbenin 'uzamsal uzunluğu'na (spatial length) (τc) bağlıdır. Burada τ darbe süresi, c ise ortamdaki ses hızıdır. Darbenin uzunluğu aynı zamanda dalga boyu ve döngü (cycle) sayısının çarpımıyla da ifade edilebilir. Genel olarak, daha kısa süreli bir darbe erim çözünürlüğü daha yüksek bir görüntüleme imkanı sağlar. Bu da 'geniş-bantlı' (broadband) bir darbe tasarımı gerektirir.

2.2.3 Yükseklik (Elevation) Çözünürlüğü

Yükseklik yönününde odaklama ultrason dönüştürücü kalınlığına bağlıdır. Bir boyutlu (1B) dizilimlerde dönüştürücü önündeki yüzeyde sabit bir katman akustik mercek görevi görür. Bu sayede mekanik olarak sabit bir derinlikte mekanik odaklama gerçekleştirilir. Bu derinliğin önünde ve arkasında yükseklik yönünündeki bu çözünürlük gittikçe bozulur. Bu nedenle, değişik derinlik alanlarında çalışan değişik dönüştürücüler tasarlanır ve bu amaçla kullanılırlar.



Şekil 7. Yükseklik yönünde mekanik odaklama

2.3 B-Modu Görüntü Oluşumu

B-modu (Brightness Mode) görüntüleme, Şekil 4'de gösterilen A-çizgilerinin birleşiminden oluşur.

2.3.1 Odaklama

En yaygın görüntüleme yöntemi olan B-mod, yankının genliğini esas alır. Önceki kısımlarda da bahsedildiği üzere, çok sayıda A-çizgisi oluşturmak için bir dönüştürücü dizisi kullanılır. Bu dizi ile, yüksek frekanslı darbeler görüntülenecek ortama odaklama (focusing) prensibiyle gönderilir. Burada öncelikle dizi elemanlarının elektronik olarak kontrol edildiği hüzmeleme (beamforming) işlemi yapılır. Günümüz teknolojisi ile gerçek zamanlı B-mod görüntüleme yapmak mümkündür. Hedef dokunun bulunduğu derinliğin d, dokudaki ortalama ses hızının c olduğu varsayılırsa,

$$t = \frac{2d}{c} \tag{9}$$

dalganın gidiş ve dönüşü hesaba katılınca gereken sürenin formülü yukarıdaki ilişki ile basitçe ifade edilebilir.

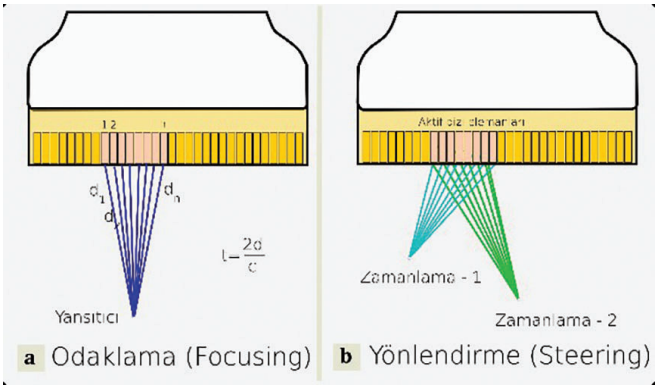
Bir dönüştürücü dizisinde ise geometriye bağlı olarak hedef dokuya uzaklık küçük miktarda farklılık gösterecektir (Şekil 8-a). Bu da aynı derinlikten gelen işaretin dizinin farklı bölgelerine farklı zamanlarda ulaşmasına neden olur. Odaklama ise bu dizi elemanları ile odak arasındaki mesafeleri hesap ederek gecikmeli (delay) uyarım yapılması ile sağlanır. Farklı gruplar halinde dizi elemanları uyarılarak istenen genişlikte aralık ve istenen şekilde açıklık fonksiyonu yaratılabilir (Şekil 6-a). Benzer şekilde, gecikme ile uyarım zamanları ayarlanarak dalgalar istenen herhangi bir yöne yönlendirilebilir (steering) (Şekil 8-b).

Modern ultrason sistemlerinde genellikle dalgaların gönderilme odağı sabit gecikmeler kullanılarak belirli bir derinlik seçilirken, dönüş odağı dinamik olarak taranır. Dinamik alım odaklama (dynamic reveive focusing) adı verilen bu yöntem ile, dönüştürücü sistemin her derinlikten gelen yankıya odaklanması sağlanır. Bu şekilde gönderim sırasındaki sabit odaklama derinliğinin önünde ve arkasında daha geniş bir erimsel alanda kabul edilebilir çözünürlük elde edilir.

2.3.2 İşaretlerin Görüntüye Dönüştürülmesi

B-mod görüntü oluşum aşamaları Şekil 9'da şema olarak verilmiştir. B-mod görüntü üzerindeki her bir A-çizgisini oluşturmak için, bir gönderim-alım işlemi gereklidir. (Farklı derinlik bölgelerini oluşturmak için birden fazla gönderim-alım da kullanılmaktadır - birim zamanda oluşan görüntü sayısı düşmek koşuluyla.) Belli bir açıklık fonksiyonuna göre her kanalda genliği ayarlanmış darbeler frekans kiplenir ve belirli bir derinliğe hüzmelenerek gönderildikten hemen sonra sistem alım moduna geçer. Ortamdan geri yansıyan işaretler, seviyelerinin yükseltilmesi

için, kuvvetlendirici (amplificator) devreye gönderilir. Yukarıda belirtildiği gibi, ses doku içerisinde soğurulur. Bunun telafisi için derinden gelen işaretlere daha yüksek kazanım uygulanır; bu işleme 'zaman kazanç kontrolü' (time-gain compensation) adı verilir. Alıcı hüzmeleme (dinamik alım odaklama), kip çözme, zarf sezimi (envelope detection) ve harmonik süzme basamaklarından sonra, yüksek dinamik erimli bir analitik işaret elde edilir. Bunu takip eden logaritmik sıkıştırma (log compression) işlemi dinamik erimi (dynamic range) daha makül düzeye düşürmek için gereklidir. İşarete son olarak tarama çevirimi (scan conversion) uygulanır. Bu adım, ölçülen değerleri istenen ekran koordinatlarında karşılık gelen piksellere haritalamak için aradeğer bulmayı (interpolation) içerir. B-mod ultrasonda gri görüntü seviyeleri ile doku yansıtıcılığı doğrudan ilişkilidir (logaritmik sıkışırmayı saymazsak).



Şekil 8. Odaklama ve Yönlendirme

2.3.3 B-modu Görüntüleme İçin Veri Modeli

Logaritmik sıkıştırmadan önceki (zarf sezimi basamağından sonra) gerçek yansıtıcı hedeflerin yarattığı sıkıştırılmamış orjinal işarete dersek, elektronik gürültünün ihmal edildiği durumda, oluşan B-modu görüntü aşağıdaki gibi modellenebilir (Wagner vd., 1983):

$$\vec{y} = (h * \vec{x})\vec{n}_m \tag{10}$$

Burada, kayıt edilmiş işareti, h system nokta yayılım fonksiyonunu, '* ' sembolü evrişim işlemini (convolution) ve son olarak çarpımsal şekilde işarete eklenen gürültü terimini ifade eder (Wagner vd., 1983). Ortamda çok sayıda yansıtıcı bulunması durumunda , Rayleigh dağılımıyla modellenir (Wagner vd., 1983). Logaritmik sıkıştırmadan sonra görüntü modeli aşağıdaki gibi yazılabilir (Jensen vd., 1993):

$$\log(\vec{y}) = \log(h * \vec{x}) + \log(\vec{n}_m) \tag{11}$$

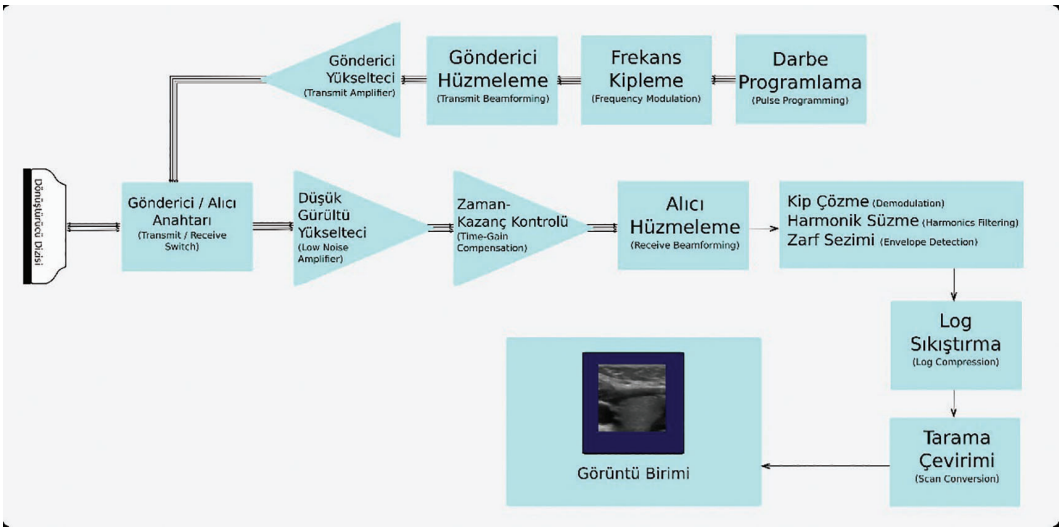
2.4 Dönüştürücü Özellikleri

Darbe-yankı veya diğer görüntüleme çeşitleri için hem alıcı, hem de verici özellik gösteren bir malzeme tercih sebebidir. Günümüz teknolojisinde buna en uygun piezoelektrik özellik gösteren malzemelerdir. Piezoelektrik etki, bir malzemenin elektrik alana maruz kalınca biçimini değiştirmesi veya üzerine uygulanan basınç sonucunda yaşadığı biçim değişikliği ile elektrik işareti üretmesidir. Seçilen malzemenin, gönderilen darbe frekansının yanı sıra geniş bir frekans bandını uyarabilmesi, yukarıda da belirtildiği üzere, erim çözünürlüğünün arttırılması açısından önemlidir; bu özelliğe sahip dönüştürücülere geniş-bantlı dönüştürücüler adı verilir (Szabo, 2004).

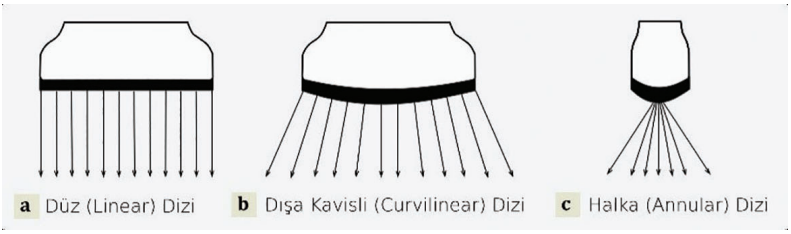
Görüntüleme yapılacak bölgeye göre dönüştürücü dizileri farklı geometrilerde oluşturulur. Yelpaze şeklinde dışa kavisli (curvilinear) dizilen dönüştürücülerin taradığı alan düz bir dizilime göre çok daha geniş olduğu için bunlar derin dokularda tercih edilirken, yüzeyel dokular için düz diziler kullanılır (Conkbayır, 2015) (Şekil 10-a ve Şekil 10-b). Ancak, geniş bir alana bakılırken enine çözünürlükten feda edilmiş olur. Halka (annular) dizilimde ise dönüştürücü elemanları iç içe halkalar şeklinde yer alır ve koni biçiminde bir görüntü oluşur (Şekil 10-c).

2.5 Diğer Ultrasonografi Modları

Yukarıda tanımlanan B-mod görüntülemede, ultrasonik uyarım sırasında, dokulardaki doğrusal olmayan etkiler nedeniyle harmonik işaretler oluşur. Zarf sezimi esnasında genellikle harmonik işaretler ayıklanır. Ancak, genliği genelde orta derinlikteki dokularda gürültü seviyesinden yüksek olan ikinci harmonikler de doku hakkında faydalı bilgi taşımaktadır (Szabo, 2004) ve bu işaretler birinci harmoniğe göre daha az ara çıktı ve 'bulanıklık' (blur) içerir (Taxt ve Jirik, 2004). Birinci ve ikinci harmonik görüntüleri üst üste bindirilerek veya ayrı ayrı kullanıcıya sunulabilir (Taxt ve Jirik, 2004).



Şekil 9. B-Mod görüntü oluşumu akış şeması



Şekil 10. Çeşitli B-Mod dönüştürücü dizilimleri

Doppler etkisi, frekans yayan bir kaynağın, kaynağı gözlemleyenin veya her ikisinin birden hareketli olması durumunda oluşan bir fiziksel fenomendir. Kaynağın ve gözlemcinin hızına bağlı olarak, ses hızı sabit kalmak üzere frekansta ve dalgaboyunda değişiklikler meydana gelir. Bunun sebebi, sesi yayan kaynağın hareketi ile birlikte dalgaların tepe noktalarının arasındaki mesafenin daralması veya genişlemesidir (Shung vd., 1992). Günümüzde kalp ve damarlar gibi, yoğun kan akışı olan bölgelerin görüntülenmesi, damar tıkanıklıklarının tespit edilmesi ve fetüs kalp atışı dinlemek için bu durumdan istifade edilir. Renkli doppler gibi uygulamalarda, hareketli yansıtıcıların ortalama hızı hesaplanıp, renk tonu biçiminde B-mod görüntü üzerine bindirilir. Böylece dokudan fonksiyonel ve anatomik görüntü üst üste gösterilebilir. Ayrıca, çeşitli klinik amaçlara yönelik; kontrast madde içeren aralıklı görüntüleme, tetiklemeli görüntüleme gibi ultrasonografi yöntemleri de mevcuttur (Conkbayır, 2015).

B-mod, Doppler ve harmonik görüntülemenin yanı sıra, girişimsel bir yöntem olan intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile bir kateterin ucuna yerleştirilmiş dönüştürücü ile damar duvarı ve arkasındaki dokular görüntülenebilir. Doğrusal yerine sıkıştırıcı (compressive) dalgalar ile dokuların titreştirilmesine dayalı elastografi yöntemi ile dokunun mekanik özellikleri daha detaylı ölçülüp basınç gerinimi (deformation) normalden yüksek kist, tümör benzeri yapılar ortaya çıkartılabilir. Ayrıca, 3B ve 4B ultrasonografi ile hacimsel veriler elde etmek mümkündür. Hacimsel görüntüleme teknikleri bir sonraki bölümde detaylı ele alınacaktır.

2.6 Hacimsel Ultrasonografi

Ultrason görüntülemede hacimsel veri iki şekilde elde edilebilir: Voksel verisi almak için özel olarak tasarlanmış 2B dizilimli dönüştürücüler kullanarak (Shekhar ve Zagrodsky, 2002), veya standart 1B dizilimli dönüştürücülere izleyici algılayıcı takarak (Ijaz vd., 2010). Çoğu 1B dizi, 128-512 kadar gerçek zamanlı gönderim ve alım kanalına sahiptir. 2B dizilimli sistemlerde 1B dizilime benzer enine çözünürlük elde etmek için çok daha fazla kanal gerekmektedir (idealde 1B kanal sayısının karesi kadar). Bu da yüksek maliyet sebebiyle mümkün olmadığından, 2B dizilimli sistemlerde çözünürlük düşüktür. 2B dizilimli dönüştürücüler genellikle jinekoloji, obstetrik ve kardiyolojide kullanılır (Conkbayır, 2015). 4B görüntülemede hacmin zaman içinde değişimi de değerlendirilir, monitörde gerçek zamanlı hareketli görüntü elde edilir.

1B algılayıcılar ile hacimsel veri elde etme işlemine ise mekanik veya serbest el tarama ile hacimsel görüntüleme adı verilir. Mekanik taramada prob bir mekanik düzeneğe sabitlenir ve probun tarama ekseninde hareketini bu düzenek otomatik olarak sağlar (Ijaz vd., 2010). Bu şekilde probun pozisyonunun son derece hassas ölçümü ve kontrolü mümkündür ancak bu tür bir taramanın kullanım kolaylığı serbest el ile yapılan taramaya göre daha azdır.

2.6.1 Serbest El (Freehand) Görüntüleme

Serbest-el ultrason görüntüleme kavramı, ya uygun bir pozisyon algılayıcı kullanarak, ya benek örüntüsünü takip ederek, yada her ikisini birlikte uygulayarak, ultrason dönüştürücüyü takip etme üzerine kuruludur (Gee vd., 2003). Bu şekilde hacimsel 3B görüntüyü oluşturmak, sonrasında daha iyi görselleştirme ve çözünürlük artışına imkan sağlar. Pozisyon algılamaya dayalı serbest el görüntülemede elektromanyetik izleyiciye dayalı (Gee vd., 2003), optik veya kızılötesi izleyiciye dayalı (Blackall vd., 2005) yaklaşımlar mevcuttur. Bu tip izleyici içeren yöntemlerde, izleyici yerleşimi ve kalibrasyon basamakları ilave kullanım zorluğu getirmekle beraber, kalibrasyon işlemi uygulanmasının ardından hareketin kestirimi için izleyici verileri doğrudan kullanılır, ek hesaplama yapmaya gerek kalmaz.

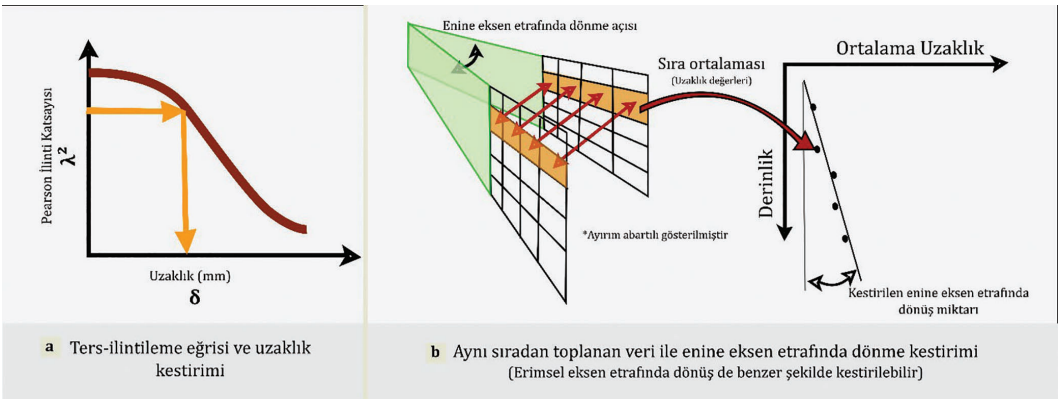
2.6.2 Benek Örüntüsü Takibi

Serbest-el görüntülemede, dönüştürücünün yükseklik yönünde takibinin benek örüntüsü 'ters-ilintileme' (decorrelation) yöntemi (Li, 1995) kullanarak yapılması artık kabul görmüş ve zaman zaman klinik uygulamalarda da kullanılmaya başlanmıştır (Rivaz vd., 2008). Bu aslında dönüştürücüyü kullanan elin tekdüze olmayan hareketi nedeniyle çok sayıda zorluk içeren bir problemdir. Bu yöntemin temeli, ardışık görüntülerdeki benek örüntüsü ilintisinin mesafeyle belli bir şekilde değişimine dayalıdır (Şekil 11-a). Bu ilintiyi ifade eden eğri, adım miktarı sabit ve belirli mekanik sistemler ile ölçülerek oluşturulur. Daha sonra bu eğri, serbest el ile yükseklik yönünde birbirine çok yakın ardışık B-modu görüntülerin arasındaki mesafeyi belirlemek için kullanılabilir (Chen vd., 1997). Her bir eksen etrafındaki dönme açısı görüntülerdeki sıra ve sütun ortalamaları üzerinde doğrusal eğri giydirme yöntemiyle kestirilebilir (Şekil 11-b).

3. Ultrason Görüntü Analizinde Öne Çıkan Yöntemler

Bu bölümde, B-mod ultrason için görüntü kalitesini arttırmada yaygın olarak kullanılan benek örüntüsü süzgeçleme, birleşik görüntüleme, bilgisayar destekli tanı gibi yöntemlerinin yanı sıra henüz klinik olarak yaygınlaşmamış onarma ve çözünürlük-üstü gibi yenilikçi yöntemlere de yer verilecektir. B-mod ultrason görüntülerinde pek çok elektronik sistemde bulunan rastgele beyaz gürültünün (white noise) yanı sıra, yukarıdaki bölümlerde bahsi sıklıkla geçen, görüntü kalitesini düşüren benek örüntüsü bulunur. Benek örüntüsü süzgeçlenmesi karmaşık bir süreçtir; örneğin yüksek frekanslar baskılanırsa, kenar keskinliğinde azalma oluşur. Ters-evrişim yöntemi ile kenar keskinliği arttırılabilir ancak bu benek örüntüsünün de keskinleşmesine yol açar. Bu sebeple literatürde genellkle ters-evrişim ve

benek örüntüsü süzgeçleme miktarı arasındaki ödünleşimin eniyilenmesine dayalı yöntemler kullanılır.



a Ters-ilintileme eğrisi ve uzaklık kestirimi

b Aynı sıradan toplanan veri ile enine eksen etrafında dönme kestirimi (Erimsel eksen etrafında dönüş de benzer şekilde kestirilebilir)

Şekil 11. Benek örüntüsü örneği üzerinde mekanik bir sistem yardımıyla ilgili görüntüleme sistemine özgü ters-ilintileme eğrisi ölçülebilir ve görüntünün farklı parçalarının uzaklıkları kullanılarak doğrusal bir analiz yardımıyla iki kesitin açısı kestirilebilir.

3.1 Gürültü Azaltma

Bu bölümde görüntüdeki gürültüyü bastıran ve görüntüyü 'yumuşatıcı' (smoothing) etki yapan yöntemlerden bahsedilecektir. Benek örüntüsü, karmaşık bir fiziksel süreç ile oluşan ilintili bir gürültü olduğu için, bu tip gürültünün süzgeçlenmesi için çok çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar 'benek örüntüsü azaltma' (speckle supression), istatistiklere dayalı süzgeçler ve 'birleşik görüntüleme' (compound imaging) olarak gruplanmıştır.

3.1.1 Benek Örünsütü Azaltma

Hiç süzgeçlenmemiş haldeki (ham) benek örüntüsü çok yoğun olduğu için, cihaz üreticileri kullanıcılara çoğunlukla benek örüntüsü azaltma seçeneği sunmaya çalışırlar. Örneğin GE Firmasının gerçek zamanlı benek örüntü süzgeci SRI (Speckle Reduction Imaging) ile granüler görüntünün azaltılması hedeflenir. Benek örüntüsünün bir kısmı B-mod görüntülemeden önceki aşamalarda süzgeçlense de, ilintili oluşumlar tamamen giderilemediği için B-mod görüntüde benek örüntüsü halen gözlemlenir. Çeşitli kesitlerde gözlemlenen benek örüntüsü ve istatistiği Şekil 12'de gösterilmiştir.

Çeşitli süzgeçleme yöntemleri (filtering algorithms) olarak 'ortanca süzgeçleme' (median filtering) (Loupas vd., 1989), 'dalgacık süzgeçleme' (wavelet filtering) (Achim vd. 2001; Pizurica vd., 2003), , 'En küçük ortalama kareler kestiricisi tabanlı süzgeçleme' (minimum mean-square error, MMSE), 'uyarlamalı süzgeçleme', (adaptive filtering) (Lee, 1980; Kuan, 1985), 'yönbağımlı akış' (anisotropik akış) süzgeçleme (Perona-Malik, 1990) sayılabilir.

Ortanca filtresi, seçilen belirli bir büyüklükteki pencere içerisindeki piksel/voksel değerlerini küçükten büyüğe sıralayıp, ortadaki pikselin/vokselin değerini bunların

ortancasına eşitleyerek (Loupas vd., 1989) uygulanır. Şekil 13-b'de pencere büyüklüğü [3x3] olarak seçilmiş ve görüldüğü üzere, biraz yumuşamış ve ani değişimlerden arınmış bir görüntüye ulaşılmıştır. Pencere [5x5] olduğunda ise (Şekil 13-c), görüntüdeki değişim daha belirgin olmaktadır. Gürültü iyice bastırılırken kenar keskinliğinden ödün verilmiştir. Bu görüntülerin elde edildiği tiroid bölgesi Şekil 14'de şematize edilmiştir.



Şekil 12. Gerçekçi doku fantomundan mekanik bir düzenek yardımıyla alınmış homojen ve sadece benek örüntüsü olan bir bölgeye ait kesitler ve histogramı

En küçük ortalama kareler kestiricisi tabanlı süzgeçleme (MMSE), işaret ve görüntü işlemede en temel gürültü bastırıcı yaklaşımlardan birisidir. Gürültünün n ile ifade edildiği durumda, gürültünün 'beklenen değer'ini (expected value), yani istatistiksel olarak ortalamasını en aza indirmek için aşağıdaki model kullanılır (Gonzalez ve Woods, 2001):

$$\vec{n}^2 = E[(\vec{y} - h * \vec{x})^2] \tag{12}$$

Gözlemlenen görüntü $\vec{y}$ olup, $\vec{x}$ bozunmamış (ideal) görüntü, $\vec{n}$ ise gürültüdür. Yukarıdaki bölümlerde de ele alındığı üzere, görüntüleme fiziğine bağlı bulanıklaşmayı nokta yayılım fonksiyonu (h) temsil eder. Burada tüm verilerin vektör formatına getirilmiş görüntü pikselleri olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ifade çeşitli matematiksel 'eniyileme' (optimization) yöntemleri ile mümkün olan en küçük değerine ulaştırılır.

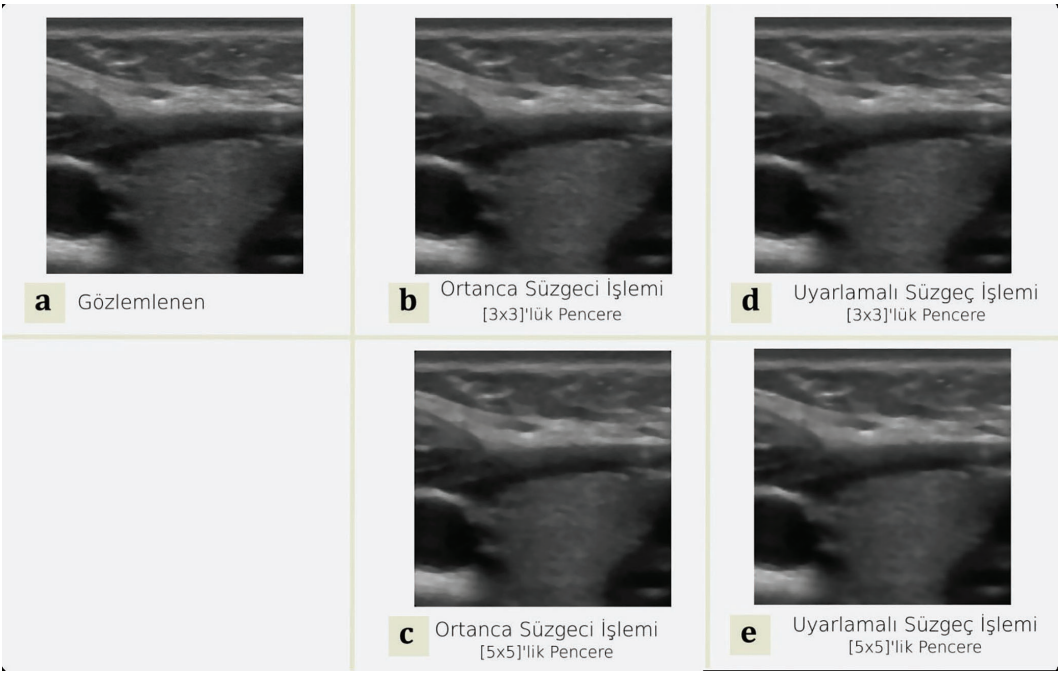
Lee'nin (1980) ortaya koyduğu, yaygın olarak kullanılan uyarlamalı süzgeçleme işleminde, gürültü ve işaretin bağımsız ve ilintisiz Gauss dağılımına sahip olduğu varsayıldığında, görüntünün her bir i,j pikseli için, etrafındaki [mxn] piksellik bir pencere için yerel ortalama (μ_l) ve yerel varyans (σ_l^2) hesaplanır. Piksel değeri $x^n_{ij,}$ gürültü varyansı σ_n^2 ve pikselin eski değeri $x_{ij,}$ kullanılarak aşağıdaki ifadeye

$$x^n_{i,j} = \mu_l + \frac{\sigma_n^2 + \sigma_l^2}{\sigma_n^2} x_{i,j} \tag{13}$$

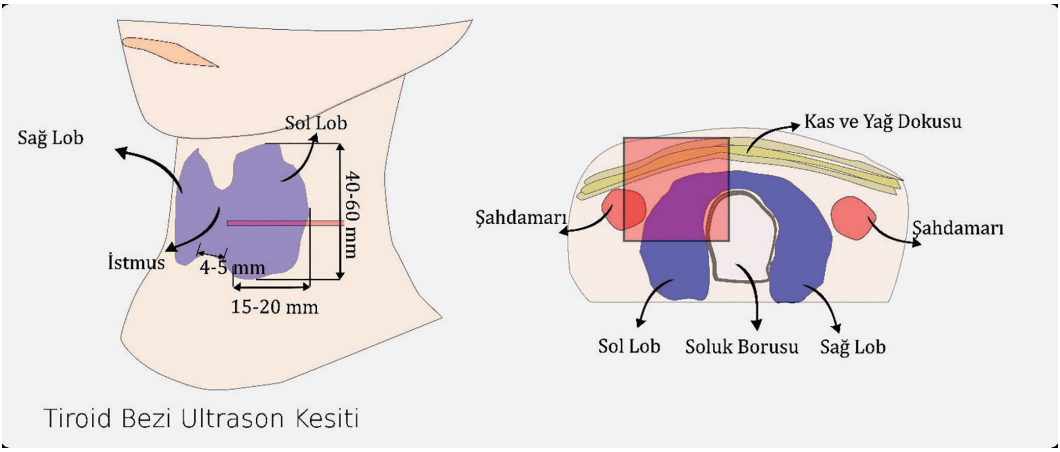
göre güncellenir. Şekil 13-d'de [3x3]'lük, Şekil 13-e'de [5x5]'lik pencere için Lee tipi uyarlamalı süzgecin çıktısına örnek sunulmuştur. Burada pencere boyutu büyüdükçe ortalama ve varyans tahmini daha anlamlı olmaktadır ancak yine pencere boyutu büyüdükçe keskinlikten verilen ödün miktarı artar.

3.1.2 Benek Örüntüsü İstatistiklerine Dayalı İşlemler

Belirli varsayımlar altında benek örüntüsünün Rayleigh dağılımı gösterdiği kabul edilse de (Burckhardt, 1978; Wagner vd., 1983), dokudaki yansıtıcıların farklılaşmasına bağlı olarak bazen bu istatistik değişim gösterebilmektedir. Farklı türde benek örüntüsü içeren bir işaretin genlik histogramını Rayleigh dağılımından daha iyi tanımlayabilen diğer dağılımlar ortaya atılmıştır. Bunlara örnek olarak Rician (Wagner vd., 1983), Nakagami (1960), Rician of Inverse Gaussian (Eltoft, 2005) verilebilir. Bu modeller çoğunlukla saçılımın yarattığı fiziksel mekanizmalardan yola çıkarak üretilmiştir ve bu modellerin parametrelerinin değişimleri benek örüntüsündeki faklılaşmaları etkin bir şekilde temsil edebilir. Bu tip modellerin doku karakterizayonunda başarılı olduğu görülmüştür (Alessandirini vd., 2011). Ayrıca, yükseklik yönünde ilinti modeli Rician of Inverse Gaussian dağılımına göre geliştirilen bir çalışmada (Afsham vd., 2014) benek örüntüsü takibinde yüksek başarı elde edilmiştir. Ancak bu dağılımların çoğu, Gauss dağılımına göre daha karmaşık matematiksel ifadelere sahip olduğu için parametre kestirimi, süzgeç tasarımı ve eniyileme süreçlerinde kullanımları zorluklar içerir.



Şekil 13. [3x3]'lük ve [5x5]'lik pencere için ortanca ve uyarlamalı süzgeç örnekleri



Şekil 14. Örnek işlemlerin yapıldığı tiroid kesiti (Kırmızı işaretli bölge)

3.1.3 Birleşik Görüntüleme

Benek örüntüsünü azaltmak için diğer bir yöntem ise 'birleşik görüntüleme'dir (compound imaging). Bu uzama veya frekansa bağlı olarak gerçekleşitirilebilir. Uzamsal birleşik görüntülemede birkaç farklı yönlendirme stratejisi (Burckhardt, 1978, Szabo 2004) veya probun hareket ettirilmesi (Yoshikawa, 2006) ile ilgili bölgeye farklı açılardan bakılarak bu görüntülerin ortalaması alınır. Farklı açılardan bakışla beraber benek örüntüsü arasındaki ilinti azalıp yok olacağı için kuramsal olarak N tane görüntü için sinyalin gürültüye oranı $\sqrt{N}$ kadar artış gösterir (Burckhardt, 1978; Szabo 2004). Bu işlemi Siemens (Acuson) firması 'uzamsal birleştirme' (spatial compounding), GE firması 'çapraz demet' (cross beam) teknolojisi olarak kullanıcılara sunmaktadır. Frekans birleştirmede ise, farklı merkez frekanslar kullanılarak aynı bölgenin görüntüleri elde edilir (Wu vd., 2014; Yoon vd. 2013). Farklı frekanslarda benek örüntüsü yine farklılık gösterir ve bunlar birleştirilince ilinti azalacağı için sinyal gürültü oranı artar. Uzamsal ve frekans birleşik görüntüleme bir arada da uygulanabilir (Tsakalakis, 2015).

3.2 Koordinat Dönüşümü ve Çakıştırma

Serbest-el tarama görüntülerinden 3B hacimsel görüntü oluşturmak için bu bölümde anlatılan yöntemler gereklidir.

Görüntü koordinat dönüşümü aşağıdaki bağıntı ile ifade edilir:

$$\vec{v}_t = T\vec{v}_s \tag{14}$$

Burada, dönüşüme uğramamış kaynak görüntü, hedeflenen görüntüyü, T dönüşüm matriksini temsil eder. Bu dönüşüm sadece koordinat eksenlerine göre kayma ve kesit içerisinde dönmeyi içeren 'katı dönüşüm' (rigid transform) olabileceği gibi, 'büyüme-küçülme' (scaling) ve 'kayma' (shear) da içeren 'afin dönüşüm' de olabilir. 2 boyutlu katı dönüşüm, aşağıdaki [3x3]'lük matris ile ifade edilebilir:

$$\begin{bmatrix} cos\theta & -sin\theta & t_x \\ sin\theta & cos\theta & t_y \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (15)$$

Bu matriks görüntünün her bir $[x,y,1]^T$ elemanı ile çarpılır ve dönüşmüş $[x',y']^T$ değerleri elde edilir.Ancak bu elde edilen sonuçların tam piksel merkezlerine denk gelmesi mümkün olmaz. Bu sebeple, dönüşmüş piksellere değer atama işlemi, dönüşmüş görüntüdeki her bir [x',y'] pikseli için, T^{-1} matriksi kullanılarak yapılan geri-dönüşüm sonucu reel sayı değeri alan [x,y]'ler ile yapılır. En yakın komşu yöntemi, ara-değerlemeye göre oldukça basittir; dönüşümün denk geldiği pikselin en yakın komuşusu bu pikselin değerini alır. Ara-değerleme ise doğrusal veya daha farklı stratejilerle uygulanabilir. Yaygın olarak kullanılan 'doğrusal ara-değerleme'de (linear interpolation), f parlaklık değerine sahip [x,y] değerinin en yakınındaki 4 komşusunun değeri kullanılarak

$$r_1 = f_1 + \frac{x-x_1}{x_2-x_1}(f_2 - f_1) \quad (16$$

$$r_2 = f_3 + \frac{x-x_1}{x_2-x_1}(f_4 - f_3) \quad (17)$$

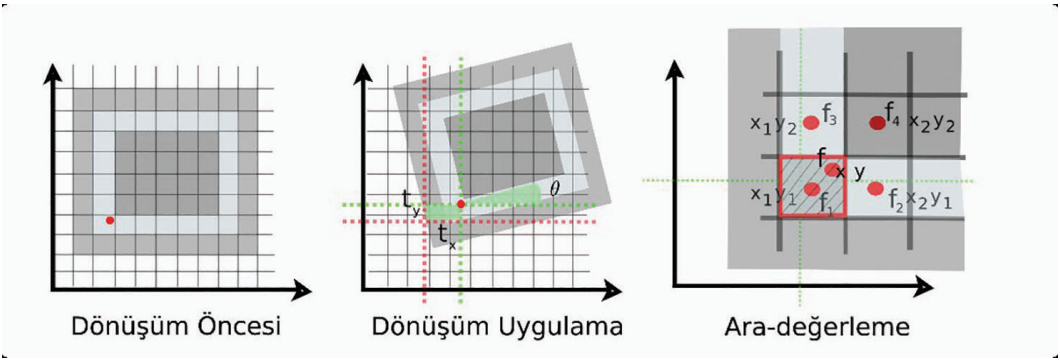
$$f = r_1 + \frac{y-y_1}{y_2-y_1} r_2 \quad (18)$$

formülü ile ağırlıklı ortalaması yansıtılır. Tüm bu süreç, Şekil 15'de ifade edilmiş, değeri hesaba katılan komşu piksellerin parlaklıkları f_1, f_2, f_3, f_4 ve koordinatları x_1, y_1, x_2, y_2 ile belirtilmiştir. İşlem sonucunda taralı bölge ile ifade edilen piksel f değerini alır. Aynı işlem 3 boyutta voksellere ve en yakın 8 komşunun ağırlıklı ortalamasına göre uygulanabilir. Daha yüksek dereceli ara-değerleme işlemlerinde ise daha fazla komşu piksek/voksel ağırlıklı ortalamaya katılır.

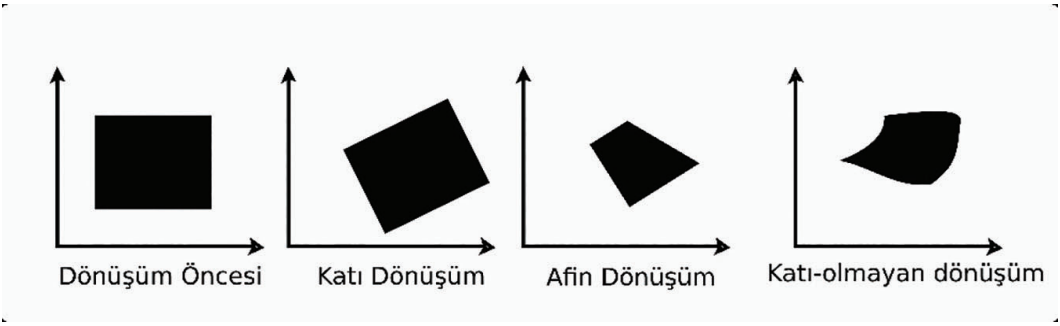
'Afin dönüşüm' ile ölçekleme (scaling) s_x, s_y ve kayma (shear) s_{hx}, s_{hy} parametreleri de aşağıdaki gibi eklenebilir.

$$\begin{bmatrix} s_x & s_{hx} & 0 \\ s_{hy} & s_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (19)$$

Bu durumda Şekil 16'daki gibi bir dönüşüm gerçekleşir.

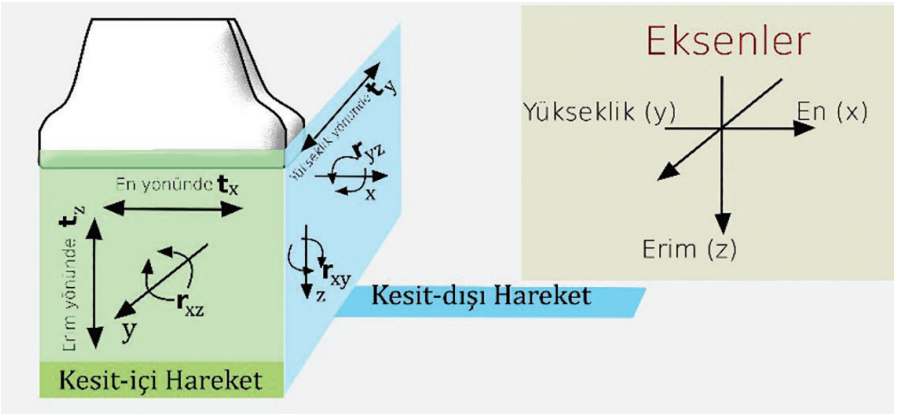


Şekil 15. Katı dönüşüm ve doğrusal ara-değerleme



Şekil 16. Katı, afin ve katı-olmayan dönüşüm

Ultrason hacim dönüşümünün iki ana bileşeni vardır (Gee vd., 2006): kesit-içerisine ve kesit-dışına hareket. Kesit-içersi hareket üç elemandan oluşur (Şekil 17): enine (lateral) ve erimsel (axial) kayma ve yükseklik (elevation) ekseninde dönme (roll). Bu kayma miktarı, çakıştırmada kullanılan çeşitli yöntemlerle saptanabilir, örneğin: 'Parlaklık' (intensity) veya 'nirengi' (landmark) tabanlı, 'katı' (rigid) veya 'katı-olmayan' (non-rigid) yaklaşımlar. Kesit-dışı hareket yükseklik yönünde kayma, enine ve erimsel eksenler etrafında dönme (tilt and yaw) olarak tanımlanır (Gee vd.,2006).



Şekil 17. Ultrason Probuna Göre 6 Eksende Hareketin Çakıştırması

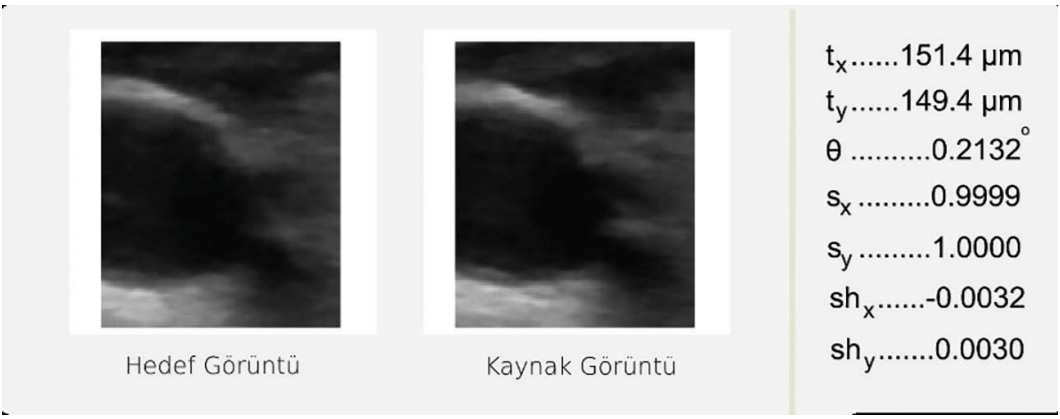
Ultrasonda kesit-içi hareketi hesaplamada, katı (Vandewalle, 2006) veya afin (Banerjee vd., 2015) yöntemlerin yanı sıra, katı olmayan çok sayıda dönüşüm modeli de sunulmuştur. Akışkan modeli içeren (Lu vd. 2010), ince-plaka eğrisi (thin plate spline) içeren (Fitzpatrick vd., 2008) farklı yaklaşımlar mevcuttur. Şekil 16'da bu tip bir dönüşüme uğrayan bir dikdörtgenin alabileceği şekil sunulmuştur.

Genellikle çakıştırmada dönüşüm parametrelerinin miktarının belirlenmesi için değişkenlerin sırayla tarandığı yinelemeli bir eniyileme tekniği uygulanır. Katı olmayan dönüşümlerin eniyilemesinde de bazen öncelikle yaklaşık katı dönüşüm parametrelerinin kestirilmesi, ardından daha hassas çakıştırma için katı-olmayan parameterelerin eniyilenmesi gibi yaklaşımlar izlenebilir (Fitzpatrick vd., 2008). Şekil 18'de örnek olarak yükseklik yönünde ardışık iki görüntünün birbiri ile parlaklık tabanlı olarak afin çakıştırılması gösterilmiştir. Burada, N piksele sahip iki görüntü için, en iyileme kriteri olarak parlaklık tabanlı 'parlaklık farkının kareleri toplamı' (sum of squares of intensity difference - SSD) ölçütü kullanılmıştır:

$$SSD = \frac{1}{N}\sum_i^N \|A_i - B_i'\|^2 \qquad (20)$$

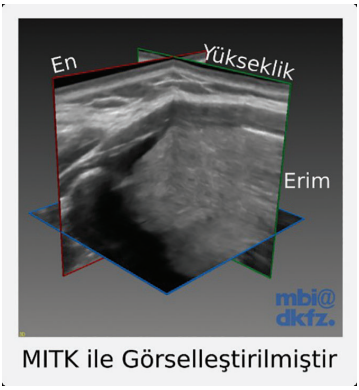
Burada A kaynak görüntü, B' ise dönüşümün ardından çakışmanın eniyileneceği hedef görüntüdür.

Hacimsel ultrasonografi başlığı altında da bahsedildiği gibi, tıbbi ultrasonografi görüntülerinde kesit-dışı hareket saptaması ya ek bir konum algılayı vasıtasıyla veya olmadan yapılabilir. Kesit-dışı hareketi kestirmede konum algılayıcı verisinin hassasiyetini artırmak için optik takip edici kullanılmıştır (Gee vd., 2006). Herhangi bir dış algılayıcı olmadan yapılacak çakıştırmalarda yukarıda açıklanmakta olan benek örüntüsünü ters-ilintilendirme yaklaşımı kullanılabilir. Bunların yanında, dış algılayıcı ve benek örüntüsü ilintisi yöntemlerini melez şekilde kullanan çalışmalar da vardır (Ijaz vd., 2010).



Şekil 18. Şah damarı bölgesinde ardışık iki kesit için afin dönüşüm ve parametreleri

Her kesitsel görüntü olması gereken konuma çakıştırıldıktan sonra, birörnek (uniform) grid üzerinde hacimsel bir görüntü uygun bir ara-değerleme yöntemi kullanarak oluşturulabilir (Solberg vd., 2011). Hacimsel görüntünün kesit-içinde katı dönüşüm, kesit-dışında benek örüntüsü takibi ile geri-çatılmış hali Şekil 19'da gösterilmiştir. Burada 3 boyutta dönüşen görüntülerin denk düşmediği alanlar doğrusal ara-değerleme stratejisi ile doldurulmuştur. Görselleştirme işlemi için 'Tıbbi Görüntüleme Etkileşim Aracı' (Medical Imaging Interaction Toolkit – MITK, Wolf vd., 2005) kullanılmıştır.



Şekil 19. MITK (Wolf vd., 2005) ile görselleştirilmiş geri çatılmış hacim

3.3 Ters Evrişim ve Onarma

Ters-evrişim görüntüleme sistemine bağlı bulanıklaşmanın geri alınması işlemidir. Onarma (restoration) ise genel olarak, sayısal örneklenmiş bir görüntünün uğradığı bozulma ve barındırdığı gürültüyü geri alma, içerdiği en yüksek uzamsal frekanslardaki bilginin biraz daha iyileştirilmesi, gürültünün azaltılması ve bozunmamış görüntüyü tahmin etmeye çalışma işlemine verilen addır (Gonzalez ve Woods, 2001). Örneğin, önceki bölümlerde açıklanan MMSE bir onarıcı süzgeçtir. Ultrason sistemi için ise, elde edilen ardışık pikseller belli bir çözünürlükte ve gürültü eklenmiş anatomik yapıyı temsil eder. Onarma başarısı ne kadar yüksek olursa o ölçüde en iyilenmiş, yani düşük oranda gürültüye sahip ve yüksek frekanslarda önemli bilgiler barındırması sebebiyle, aynı zamanda köşeleri daha belirgin, alttaki anatomiyi daha gerçeğe yakın ifade eden görüntüler elde edilir.

3.3.1 Ters Evrişim

Doğrusal görüntü denklemi, sistem bulanıklaşması $\vec{h}$, ideal görüntü $\vec{x}$, gözlemlenen görüntü $\vec{y}$ ve gürültü $\vec{n}$ için

$$\vec{y} = h * \vec{x} + \vec{n} \tag{21}$$

biçiminde yazılabilir (Gonzalez ve Woods, 2001). Bu denklem (11)'deki logaritmik sıkıştırma sonrası ifade ile son derece benzer özellik göstermektedir ve B-mod ultrason için bu model yaygın olarak kabul görmüştür (Jensen vd., 1993). Bu denklem Fourier dönüşümü ile aşağıdaki biçime getirilir,

$$Y(u,v) = H(u,v)\,X(u,v) + N(u,v) \tag{22}$$

ve ardından X(u,v) için bir kestirici olarak

$$\hat{X}(u,v) = \frac{Y(u,v)}{H(u,v)} \tag{23}$$

'tersine süzgeçleme' (inverse filtering) ifadesi elde edilir (Gonzalez ve Woods, 2001). Bulanıklaşma H(u,v) için gerçeğe yakın bir model yerleştirilerek X(u,v) kestirimi mümkündür. Ancak, bu şekilde gürültü hesaba katılmadığından ortaya başarılı sonuçlar çıkmaz (Gonzalez ve Woods, 2001). Bu duruma yol açmayı engellemek için denklem (12) ile ifade edilen MMSE gibi istatistiksel veya Bayesçi yaklaşımlara başvurulabilir, ek bir 'düzenleyici terim' (regularization term) veya 'kısıt' (constraint) tanımlanarak eniyileme süreci uygulanabilir (Gonzalez ve Woods, 2001; Campisi ve Egzarian, 2007). Bulanıklaşma fonksiyonu h eniyileme sürecine dahil edilerek 'kör ters-evrişim' (blind deconvolution) da uygulanabilir (Campisi ve Egzarian, 2007).

Gürültü ile işaretin birbirinden bağımsız olduğu varsayımı, denklem (12)'de ifade edilen en küçük ortalama kareler kestiricisi tabanlı süzgeç, Fourier dönüşümü kullanılarak Wiener filtresi

$$\hat{X}(u,v) = \frac{1}{H(u,v)} \frac{H(u,v)^2}{H(u,v)^2 + \frac{N(u,v)^2}{X(u,v)^2}} Y(u,v) \tag{24}$$

biçiminde elde edilebilir. Burada $X(u,v)^2$ orijinal görüntünün güç spektrumuna denk gelir ve bunun kestirimi Wiener süzgecinin zorluk oluşturan noktasıdır. Bu durumun çözümü için gürültü ve orijinal gürültü güç spektrumları için istatistiksel verilere dayalı sabit değerler seçmek gibi yaklaşımlar kullanılabilir (Gonzalez ve Woods, 2001).

3.3.2 Onarma

Denklem (21)'deki doğrusal modelin en önemli özelliği, gürültünün Gauss dağılımına sahip olması durumunda, Bayesçi (Bayesian) modele göre ters evrişim işleminin sade bir şekilde ifade edilebilmesidir. Bu yaklaşıma göre, görüntülerin her bir pikseli veya hacmin her bir vokseli bir rasgele değişken (random variable) olarak kabul edilir. Bu rasgele değişkenlerin belirli parametreler ile ifade edilen bir istatistiksel dağılımdan çekildiği varsayılır. Bayes kanununa göre:

$$P(\vec{x}|\vec{y}) = \frac{P(\vec{y}|\vec{x})P(\vec{x})}{P(\vec{y})} \tag{25}$$

Burada, $P(\vec{\chi})$ bozulmamış, $P(\vec{y})$ gözlemlenen görüntüye ait piksellerin istatistiksel

dağılımını ifade eder. ise gözleme dayalı verileri değerlendirip en iyi sonuca varan 'ardıl olasılık' (posterior) değeri ifade eder. 'En büyük olabilirlik kestiricisine' (maximum likelihood) , $P(\vec{y}, \vec{\chi})$ rakip olarak, bu en büyük olabilirliği ve öncül değerleri kapsayan kestiriciye 'en yüksek ardıl olasılık (maximum a-posteriori, MAP) kestiricisi' adı verilir. Bu ifade aşağıdaki gibi en-büyüklendiğinde,

$$\hat{x}_{MAP} = argmax_{\vec{x}} P(\vec{y}|\vec{x})P(\vec{x}) \tag{26}$$

her rasgele değişkenin ait olduğu varsayılan dağılıma göre en olası değerine ulaştığı varsayılır. Denklem (26)'daki kestiricide denklem (25)'deki $P(\vec{y})$'nin dahil edilmesine gerek yoktur, çünkü en-iyileme işlemi $\vec{\chi}$ 'e göre yapılmaktadır.

Öncül değerler dağılımı $g(\vec{\chi})$ için, 'Markov rasgele alanı' (Markov Random Field) varsayımı yapılabilir (Rue ve Held, 2005). Bu durumda, öncül değer olarak kullanılması uygun olan Gibbs dağılımı aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$P(\vec{x}) = \frac{1}{Z} e^{-\gamma g(\vec{x})} \tag{27}$$

Gürültünün Gauss dağılımına sahip olduğu ve öncül dağılımın Gibbs olduğu durumda, eniyilenecek ifade aşağıdakine dönüşür:

$$\hat{\vec{x}}_{MAP} = argmin_{\vec{x}} \left\{ \frac{1}{2\sigma_n^2} \|\vec{y} - h * \vec{x}\|_2^2 + \gamma g(\vec{x}) \right\} \tag{28}$$

Burada σ_n gürültünün standart sapması ve öncül katsayısıdır. Öncül katsayısının en uygun değeri, bir dizi eniyileme sonucu kıyaslanarak bulunur. $g(\vec{\chi})$ ifadesi ise 'klik potansiyellerinin' (clique potential) toplamı olarak adlandırılır ve piksel ve komşularının değerlerine göre farklı şekillerde hesaplanabilir. Bunlardan birisi,

$$g(\vec{x}) = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{8} \frac{|x_i - x_j|}{d_{i,j}} \tag{29}$$

şeklinde ifade edilen 1. normdur (Michailovich ve Adam, 2005; Michailovich ve Tannenbaum, 2007; Alessandrini, vd., 2010). Burada i indeksi tüm pıkselleri, j indeksi ise komşuluğundaki pikselleri tanımlayan indekstir. $d_{i,j}$ terimi ise iki piksel arası uzaklığı ifade eder.

Bir diğer klik potansiyeli 2. norm biçiminde yazılabilir (Michailovich ve Adam, 2005; Michailovich ve Tannenbaum, 2007):

$$g(\vec{x}) = \sum_{i=1}^{N} \sqrt{\sum_{j=1}^{8} \frac{(x_i - x_j)^2}{d_{i,j}}} \tag{30}$$

Denklem (28)'deki ifadenin eniyileme için 'gradyan inişi' (gradient descent) veya herhangi bir en-iyileme yöntemi kullanılabilir. Gradyan inişinde, $f(\vec{\chi})$ en-iyilenecek fonksiyon olarak tanımlandığında, her i. yinelemede

$$\vec{x}^{i+1} = \vec{x}^{i} - \alpha \nabla f(\vec{x}^{i}) \tag{31}$$

ifadenin türevi $\nabla f(\vec{\chi}^{i})$ yönünde ilerlenir (Campisi ve Egzarian, 2007). Türev analitik veya 'sayısal' (numeric) yöntemlerle alınabilir. Burada α 'adım büyüklüğü'dür (step size) ve çeşitli stratejiler ile ideal adım büyüklüğü belirlenebilir. Adım büyüklüğü yineleme başına belirlenen bir değerdir ve Denklem (28)'deki öncül katsayısı γ ile karıştırılmamalıdır; α bir en-iyileme işleminde sabit tutulur. Farklı bir en-iyileme işleminde ise farklı bir değere sabitlenir. Eniyileme için gradyan inişi yerine 'yinelemeli şartlı modlar' (iterated conditional modes – Besag, 1986) 'beklenti enyükseklemesi' (expectation maximization, Dempster vd., 1977) yöntemleri de kullanılabilir. Şekil 21'de öncül olmadan (enyüksek olabilirlik), 1. ve 2. norm öncülleri kullanılarak, gradyan inişi eniyilemesi ile onarma işlemi uygulanmıştır. Burada γ katsayısı, yapılan bir simulasyonda pek çok eniyileme sonucunda en düşük hatayı veren değer şeklinde seçilmiştir. En düşük hata ise, bilinen bir hedef görüntünün h ile bulanıklaştırılması ve üzerine gerçek benek örüntüsü eklenerek oluşturulan bir yapay görüntü üzerinden ölçülmüştür. Bilinen görüntü değeri ile onarma sonucu kestirilen görüntü değerlerinin farkının karesi hesaplanmıştır. 1. norm için α 0.018 ve 2. norm için 0.03 olarak bulunmuştur. Daha sonra bu değerler kullanırlarak gerçek ultrason görüntüleri onarılmıştır. Şekil 21'de bir sonraki bölümde anlatılan çözünürlü-üstü yöntem ile de kıyaslama yapılmıştır.

3.4 Çözünürlük-Üstü (Superresolution) Yöntemleri

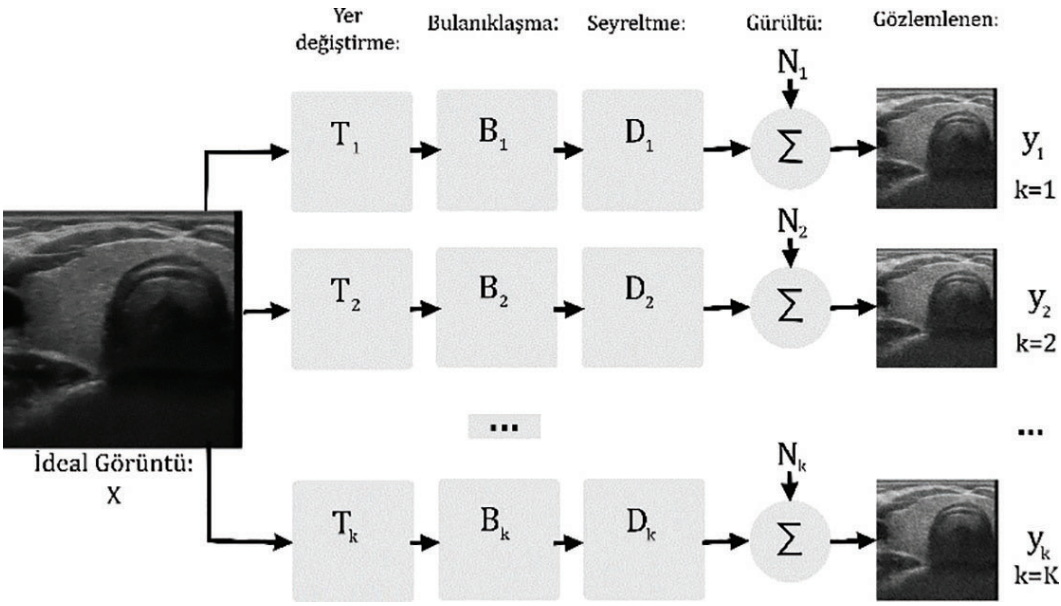
Çözünürlük-üstü yöntemler de bir tür onarma işlemidir ancak işlemin çıktısı girdi görüntüsüne göre daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Önceki bölümlerde de detaylı olarak anlatıldığı gibi, görüntünün kuramsal olarak ulaşabileceği en iyi çözünürlük görüntülemenin yapıldığı frekansa karşılık gelen dalga boyuna bağlıdır. Çözünürlük-üstü bir sonuç elde etmek ise birbirine göre hafif farklı kaymalarla elde edilmiş birden çok gürültülü ve düşük çözünürlükte görüntü kullanımıyla gerçekleştirilebilir (Elad and Feuer, 1997). Düşük çözünürlük ile yüksek çözünürlükteki veri arasındaki ilişki bir 'seyreltme' (decimation) matriksiyle tanımlanabilir.

Tüm bu yöntemler için, toplanan görüntü kümesinin modeli şu şekilde yazılabilir (Elad and Feuer, 1997):

$$\vec{y}_k = D_k B_k T_k \vec{X} + \vec{n}_k \quad 0 < k < K \tag{32}$$

Burada $\vec{y}_k$ gözlemlenmiş düşük çözünürlük görüntü vektörünü, Dk örnek seyreltme matrisini, Bk sistemin uzamsal olarak değişebilen nokta yayılım fonksiyonu nedeniyle oluşan bulanıklaşma matrisini, T_k farklı konumlarda alınmış görüntülerin katı veya

katı-olmayan uzamsal yer değiştirmeyi modelleyen matrisi, $\vec{n}_k$ k örneğindeki görüntü üzerine eklenmiş gürültüyü ve son olarak $\vec{X}$ de orjinal yüksek çözünürlük görüntüyü temsil eder. Çözünürlük-üstü işlem simgelemlerinde genellikle küçük harfler düşük çözünürlükteki, büyük harfler ise yüksek çözünütlükteki görüntüyü temsil eder. Bu işlemler şematik olarak Şekil-20'de ifade edilmiştir.



Şekil 20. Çözünürlük-üstü yaklaşımdaki veri modeli

Yüksek çözünürlükteki görüntüyü kestirmek için, k tane düşük-çözünürlük görüntüyü uygulanan en yüksek ardıl olasılık yaklaşımı kullanılabilir (Elad and Feuer, 1997). (32) numaralı denklemdeki matrisler şu şekilde birleştirildiğinde, $A_k = D_k B_k T_k$ için, k-tane denklem genellikle aşağıdaki gibi yazılır:

$$\begin{bmatrix}\vec{y}_1\\ \vec{y}_2\\ \dots\\ \vec{y}_K\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}D_1B_1T_1\\ D_2B_2T_2\\ \dots\\ D_KB_KT_K\end{bmatrix}\vec{X} + \begin{bmatrix}\vec{n}_1\\ \vec{n}_2\\ \dots\\ \vec{n}_K\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}A_1\\ A_2\\ \dots\\ A_K\end{bmatrix}\vec{X} + \begin{bmatrix}\vec{n}_1\\ \vec{n}_2\\ \dots\\ \vec{n}_K\end{bmatrix} \quad 0 < k < K \tag{33}$$

Bu matrisler bir araya toplanırsa, aşağıdaki ifade elde edilir:

$$\vec{y} = A\vec{X} + \vec{n} \tag{34}$$

P(y|x)'nin Gauss dağılımına sahip olduğunun varsayıldığı durumda aşağıdaki gibi yazılarak, bir önceki bölümde belirtilen gradyan inişi vb. yöntemlerle eniyilenebilir:

$$\hat{\vec{x}}_{MAP} = argmin_{\vec{x}}\left\{\frac{1}{2\sigma_n^2}\left\|\vec{y} - A\vec{X}\right\|_2^2 + \gamma g(\vec{x})\right\} \tag{35}$$

Gradyan inişi kullanılarak elde edilmiş olan Bayesçi çözünürlük-üstü onarma sonucu Şekil-21'de gösterilmektedir. Genellikle uygulanan yöntemin başarısı ele alınan probleme göre değişmektedir. Açıklanan Bayesçi yöntemin yanı sıra, ultrason görüntülerine 'dayanıklı çözünürlük-üstü' (robust superresolution) (Zomet vd., 2001), 'düzgelenmiş çözünürlük-üstü' (normalized superresolution) (Pham vd., 2006) gibi çeşitli yöntemler de uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Şekil-21'de elde edilen çözünürlük-üstü sonuç, probun kesit-içinde en yönünde yana kaydırılarak elde edilen 5 görüntüden oluşturulmuştur. Her görüntü için, ilk görüntüye göre T matrisi katı dönüşüm ile kestirilmiştir ve seyreltme faktörü olarak 2 alınmıştır. Diğer bir deyişle Şekil 21-e'deki görüntünün piksel büyüklüğü diğer görüntülerin yarısıdır. Şekilde görüldüğü üzere, çözünürlük-üstü yöntem ile ile köşeler keskinleşmektedir daha iyi çözünürlükte ve gürültünün de makul düzeyde olduğu bir sonuç elde edilmiştir.

3.5 Görüntülerin Akıllı Analizi ve Bilgi Çıkarımı

Diğer modalitelerde olduğu gibi, ultrason görüntüleri ile 'bilgisayar destekli tanı destek sistemleri' (Computer Aided Diagnosis) geliştirmek son yıllarda önem kazanan bir diğer araştırma alanıdır. Bilgisayar destekli tanı destek sistemlerinin tamamen otomatik olarak tanı koyma gibi bir hedefi olmasa da, bu sistemler gözden kaçabilecek özelliklere sahip yapıları ortaya çıkararak, hekime tanı koymada fayda sağlamaya yöneliktir. Matematiksel yöntemlerle, nesnel ve istatistiksel verilere dayalı çıktılar üretilir ve nihai değerlendirme için hekime sunulur. Bunun etkin biçimde başarılabilmesi için görüntülerin akıllı analizi ve bilgi çıkarımı yapılması gerekir. Bu amaçla, sinyal ve görüntü işleme, örüntü tanımlama alanlarında yaygın kullanılan 'makine öğrenmesi' (machine learning) yöntemleri veya yakın zamanda son derece yaygınlaşmaya başlayan 'derin öğrenme' (deep learning) yöntemleri kullanılmaktadır.

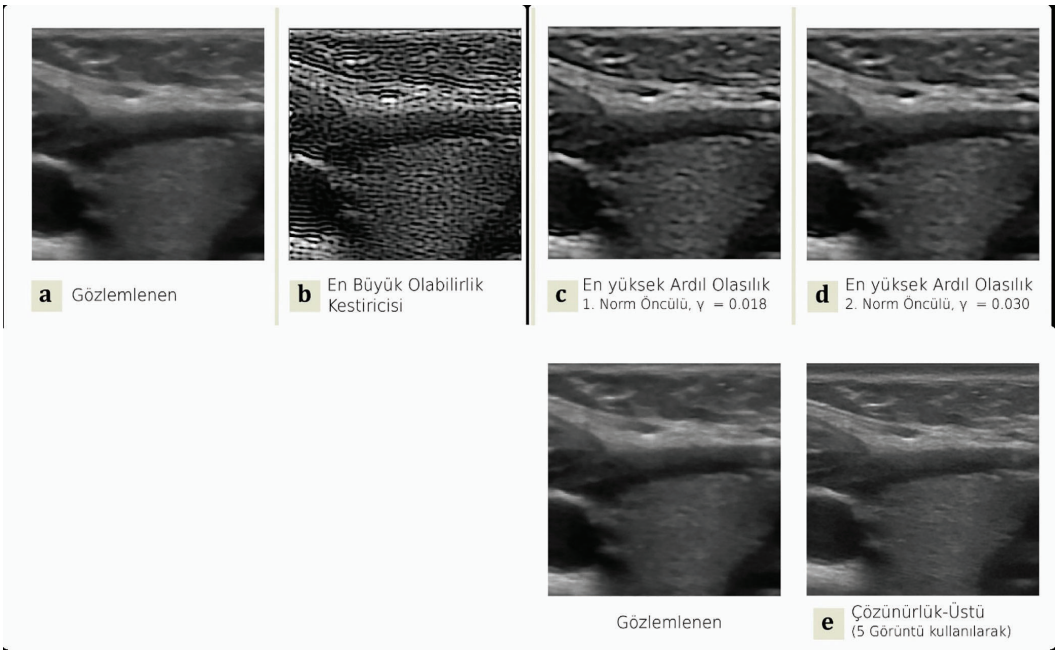
Makine öğrenmesine dayalı başlıca 'öznitelikler' (features); 'özyapı' (texture) tabanlı, 'gri seviye birliktelik matrisi' (gray level cooccurance matrix), 'yerel ikili örüntü' (local binary pattern), 'dalgacık öznitelikleri' (wavelet features); 'biçimbilim' (morphology) tabanlı, 'uzanım' (spiculation), 'derinlik-genişlik oranı' (depth-to-width ratio), 'eliptik-düzgelenmiş çevre' (elliptic-normalized circumference), 'eliptik-düzgelenmiş iskelet' (elliptic-normalized skeleton), 'uzun-kısa eksen oranı' (long axis-to-short axis ratio); 'gerisaçılım yankı-istatiktiği tabanlı' (statistical model of the backscattered echo); 'tanımlayıcı' (descriptor) tabanlı, biçim, 'kireç birikim' (calcification) durumu, 'yankı karakteristiği' (echo characteristics) olarak sıralanabilir (Huang vd., 2018). Tüm bu öznitelikler görüntünün piksel/voksel değerleri kullanılarak hesaplanır. Yaygın makine öğrenmesi yöntemlerinde, çıkarılan bu öznitelikler bir 'sınıflandırıcı' (classifier) yazılıma gönderilir. Başlıca sınıflandırıcı yöntemleri 'doğrusal' (linear), 'Bayesçi' (Bayesian), 'destek vektör makinesi' (support vector machine), 'karar ağacı' (decision tree), 'yapay sinir ağları' (artificial neural networks), 'uyarlamalı takviyeli sınıflandırma' (adaptive boosting) olarak sıralanabilir (Huang vd., 2018).

Yaygın makine öğrenmesi yöntemlerinin yanı sıra, daha yakın zamanda ortaya

atılmış (Hinton ve Salakhutdinov, 2006) öznitelik çıkarımının alan bağımsız ve otomatik olarak analiz yöntemi ile yapıldığı "derin öğrenme" yöntemleri de gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Derin öğrenmede çok katmanlı bir yapay sinir ağı sözkonusudur ve bu sinir ağındaki elemanların katsayıları, gradyan inişi ile probleme en uygun biçimde ayarlanabilir. Bu yöntem ile verinin 'boyutu indirgenebilir' (dimension reduction), 'anlamsal' (semantic) çıkarım yapılabilir. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme, ultrason görüntülerinde meme, karaciğer gibi bölgelerdeki lezyonların, tiroid nodüllerinin sınıflandırılmasında, fetüs görüntülemede standart düzlem seçiminde ve damarlardaki tıkanıklık oranının anlaşılmasında kullanılmaktadır (Huang vd., 2018). Ameliyat öncesi planlama veya lezyon, nodül sınıflandırma gibi amaçlarla hekimler yoğunluklukla görüntü ve hacim 'bölütleme' (segmentation) işlemine ihtiyaç duymaktadır. Bölütlenen yapılar, makine öğrenmesi ile sınıflandırmada çıkarılması gereken öznitelikler için hazır hale gelir. Bu bağlanmda, önceki bölümlerde bahsi geçen onarma yöntemleri sonucunda daha etkin bir bölütleme işlemi yapılması da mümkün hale gelebilmektedir (Zhao vd., 2016).

3. Teşekkür

Ultrason görüntülerinin ve gerçekçi doku fantomunun sağlanması konusunda TOBB-ETÜ Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim Tanzer Sancak'a teşekkürlerimizi sunarız. Ters-ilinti eğrisi oluşturmak için fantomu bir eksende hassas tarayan mekanik düzeneği sağladıkları için MODESİS Firması ve Onur Yarkınoğlu'na, ultrason probunu mekanik düzeneğe sabitleyici plastik parçanın 3 boyutlu yazıcıda üretiminde emeği geçen ODTÜ Makine Mühendisliği Araştırma Görevlisi Hüseyin Enes Salman'a teşekkür ederiz.



Şekil 21. Gözlemlenen görüntüler, onarma sonuçları, Bayesçi çözünürlük-üstü yöntemi sonuçları

4. Kaynaklar

Achim, A. Bezerianos, A. Tsakalides, P. (2001). Novel Bayesian Multiscale Method for Speckle Removal in Medical Ultrasound Images, IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt: 20, s. 772-783

Afsham, N. Najafi, M. Abolmaesumi, P. Rohling, R. (2014). A Generalized Correlation-Based Model for Out-of-Plane Motion Estimation in Freehand Ultrasound, IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt: 33, s. 186-99

Alessandrini, M., Maggio, S. Porée, J. De Marchi, L. Speciale, N. Franceschini, E. Bernard, O. Basset O. (2011). A Restoration Framework for Ultrasonic Tissue Characterization, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, Frequency Control, Cilt: 58-11, s. 2344-2360

Banerjee, J. Klink, C. Peters, E.D. Niessen, W.J. Moelker, A. Van Walsum, T. (2015). Fast and robust 3D ultrasound registration – Block and game theoretic matching, Medical Image Analysis, Cilt: 20, s. 173–183

Besag, J. (1986) On the statistical analysis of dirty pictures, Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), Cilt: 48, No: 3, s. 259-302

Blackall, J.M. Penney, G.P. King, A.P. Hawkes, D.J. (2005). Alignment of sparse freehand 3-d ultrasound with preoperative images of the liver using models of respiratory motion and deformation, IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt: 24, s. 1405-1416.

Burckhardt, C.B. (1978). Speckle in Ultrasound B-Mode Scans, IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics, Cilt: 25, s. 1-6.

Campisi, P. Egiazarian, K. (2007). Blind Image Deconvolution, Theory and Applications. CRC Press, 978-0-8493-7367-1, Florida

Chen, J.F. Fowlkes, J.B. Carson, P.L. Rubin, J.M. (1997). Determination of scan-plane motion using speckle decorrelation: theoretical considerations and initial test, International Journal of Imaging Systems Technology, Cilt: 8, s. 38-44.

Conkbayır, I. (2015) Ultrasonografi Fiziği, Temel Radyoloji, Editör: Sancak, İ.T., s. 61-86, Güneş Tıp Kitabevleri, 978-975-277-561-9, Ankara.

Dempster, A.P., Laird, N.M. and Rubin, D.B. (1977) Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm, Annals of Statistics, Cilt: 39, s. 1-38

Elad, M. Feuer, A. (1997). Restoration of a single superresolution image from several blurred, noisy, and undersampled measured images, IEEE Transactions on Image Processing, Cilt: 6, s. 1646-1658

Eltoft, T. (2005). The Rician inverse Gaussian distribution: a new model for non-Rayleigh signal amplitude statistics, IEEE Transactions on Image Processing, Cite: 14, s. 1722-1735

Fitzpatrick, J.M. Hill, D.L.G. Maurer Jr. C.R. (2008). Chapter: 8, Image Registration, Handbook of medical imaging, Editör: Fitzpatrick, J.M. Sonka, M. SPIE Press, 0819477605, Washington

Flax, S.W. O'Donnel, M. (1988). Phase-aberration correction using signals from point reflectors and diffuse scatterers: basic principles, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, Frequency Control, Cilt: 35-6, s. 758-767

Gee, A.H. Treece, G.M. Prager, R.W. Cash, C.J.C. Berman, L. (2003). Rapid registration for wide field of view freehand three-dimensional ultrasound, IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt: 22, s. 1344-1357

Gee, A.H. James Housden, R. Hassenpflug, P. Treece, G.M. Prager, R.W. (2006). Sensorless freehand 3D ultrasound in real tissue: speckle decorrelation without fully developed speckle, Medical Image Analysis, Cilt: 10, s. 137-149

Gonzalez, R.C. Woods, R.E. (2001). Digital Image Processing (2. Baskı). Prentice Hall, 013168728X, New JerseyG.

Hinton, E. Salakhutdinov, R. R. (2006). Reducing the dimensionality of data with neural networks, American Association for the Advancement of

Science: Science, Cilt: 313 - 5786, s. 504–507

Huang, Q. Zhang, F. Xuelong, Li. (2018). Machine Learning in Ultrasound Computer-Aided Diagnostic Systems: A Survey, Biomedical

Research International, Cilt: 2018, makale no: 5137904

Ijaz, U.Z. Prager, R.W. Gee, A.H. Treece, G.M. (2010). Optimization strategies for ultrasound volume registration, Measurement Scienece & Technology, Cilt: 21, s. 8

Kuan, D. Sawchuck, A. Strand, T. Chavel, P. (1985). Adaptive noise smoothing filter for images with signal-dependent noise, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. Cite: PAMI-7-2, s. 165-177

Jensen, J.A. Svendsen, N.B. (1992). Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, Frequency Control, 39, s. 262-267

Jensen, J.A. Mathorne, J. Gravesen, T. & Stage, B. (1993) Deconvolution of In-Vivo Ultrasound B-Mode Images, Ultrasonic Imaging, Cilt No: 15(2), s. 122-133

Jensen, J.A. (1996). Field: A Program for Simulating Ultrasound Systems, 10th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Imaging Published in Medical & Biological Engineering & Computing, Supplement 1, Part 1, 34, 351-353

Lee, J.S. (1980). Digital image enhancement and noise filtering by use of local statistics, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. Cilt:. PAMI-2, s. 165-168

Li, M. (1995). System and method for 3-D medical imaging using 2-D scan data, Siemens Medical Systems, US Patent: 5582173 A.

Loupas, T. Mcdicken, W. Allen, P. (1989). An adaptive weighted median filter for speckle suppression in medical ultrasound images, IEEE Transactions on Circuit Systems, Cilt: 36, s. 129-135

Lu, X. Zhang, S. Yang, W. Chen, Y. (2010). SIFT and shape information incorporated into fluid model for non-rigid registration of ultrasound images, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Cilt: 100, s. 123–131

MATLAB, (2014). MATLAB 2014a, The MathWorks Inc., Natick, MA.

Michailovich, O. Adam, D. (2005). A novel approach to the 2-d blind deconvolution problem in medical ultrasound, IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt: 24-1, s. 86–104

Michailovich, O. Tannenbaum, (2007). A. Blind deconvolution of medical ultrasound images: a parametric inverse filtering approach, IEEE Transactions on Image Processing, Cilt: 16-12, s. 3005–3019

Nakagami, N. (1960). The m-distribution, a general formula for intensity distribution of rapid fadings. Statistical Methods in Radio Wave Propagation. Editör: Hoffman, W.G. Pergamon, 1483154157, Oxford

O'Donnel, M. (1999). Ders Notları, University of Michigan.

Perona, P. Malik, J. (1990). Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Cilt: 12, s. 629–639

Pham, T.Q. Van Vliet, L.J. Schutte, K. (2006). Robust fusion of irregularly sampled data using adaptive normalized convolution, EURASIP Journal on Applied Signal Processing, s. 1-12.

Pižurica, A. Philips, W. Lemahieu, I. Achero, M. (2003). A Versatile Wavelet Domain Noise Filtration Technique for Medical Imaging, IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt: 22, s. 323-331

Rivaz, H. Boctor, E.M. Fichtinger, G. Hager, G. (2008). Robust and accurate freehand 3D ultrasound,

The Johns Hopkins University, US Patent: 8559685 B2.

Rue, H. Held, L. (2005) Gaussian Markov random fields: theory and applications. CRC Press, 9781584884323, Boca Raton

Shekhar, R. Zagrodsky, V. (2002). Mutual information-based rigid and nonrigid registration of ultrasound volumes, IEEE Transactions on Medical Imaging, Cilt: 21, s: 9-22

Shung, K. Smith, M.B. Tsui, B.M.W. 1992. Principles of Medical Imaging (1. Baskı), 0-12640970-6, Academic Press, San Diego, California

Solberg, O.V. Lindseth F. Bø, L.E. Muller, S. Bakeng, J.B. Tangen, G.A. Hernes, T.A. (2011). 3D ultrasound reconstruction algorithms from analog and digital data, Ultrasonics, Cilt: 51, s. 405-419

Szabo, T.L. 2004. Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out (1.Baskı), 0-12-680145-2 , Elsevier Academic Press, Londra.

Taxt, T. Jirik, R. (2004). Superresolution of ultrasound images using the first and second harmonic signal, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, Cilt: 51, s. 163 - 175

Vandewalle, P. Susstrunk, S. Vetterli, M. (2006). A frequency domain approach to registration of aliased images with application to super-resolution, Journal of Applied Signal Processing, Cilt: 2006, s. 1-14

Wagner, R.F. Stephen, W.S. Sandrik, J.M. Lopez, H. (1983). Statistics of Speckle in Ultrasound B-Scans, IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics, Cilt: 30, s. 156-163

Wolf, I. Vetter, M. Wegner, I. Bottger, T. Nolden, M. Schobinger, M. Hastenteufel, M. Kunert, T. Meinzer, H.P. (2005) The medical imaging interaction toolkit. Medical Image Analysis, Cilt: 9, s. 594-604

Yoshikawa, H. Azuma, T. Hayashi, T. (2006). Ultrasonic diagnostic apparatus, US Patent: 20090306505 A1

Zhao, N. Basarab, A. Kouamé, D. Tourneret, J-Y. (2016). Joint Segmentation and Deconvolution of Ultrasound Images Using a Hierarchical Bayesian Model based on Generalized Gaussian Priors, IEEE Transactions on Image Processing, Cilt: 25-8, s. 3736-3750

Zomet, A. Rav-Acha, A. Peleg, S. (2001). Robust super-resolution, International Confenrence on CVPR, 0-7695-1272-0, Kauai, 12-2001



Mamografi Görüntülerinde Görüntü İyileştirme Algoritmaları

Cansu AKBAY

Ankara Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Medikal Fizik Bölümü

Ankara

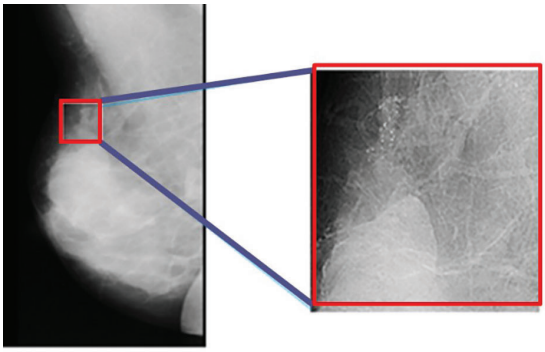
1. Giriş

Tıbbi görüntülerle kanser gibi ölümle sonuçlanma oranı yüksek hastalıkların erken teşhisi konulabilmektedir. Güvenlik kamerası görüntüleri, kriminal incelemelerde delillerin saptanması ve suçlunun bulunmasında başvurulanların başında gelir. Bir tekstil fabrikasında dokunan kumaşın dokusundaki hatalar görüntüler üzerinde otomatik bir şekilde tespit edilebilir. Sayısal görüntüler sayabileceğimiz daha birçok alanda karşımıza çıkmaktadır ve hayatımızın akışını önemli derecede etkilemektedir. Bu nedenle görüntünün kişi üzerinde oluşturduğu görsel algının iyi olması gerekir. Bu algı görüntünün elde edildiği anda oluşmayabilir. İstenilen nitelikte bir görüntü elde etmek için görüntüleme sistemlerinde ön işlem veya son işlem basamağı olarak karşımıza çıkan görüntü iyileştirme algoritmaları gürültüyü yok etmek, gri seviyeli görüntülerde güçlü kenarları ve detayları koruyarak zayıf kenarları belirginleştiren kontrast iyileşmeyi kapsar.

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en çok ölümle sonuçlanan kanser türüdür. Meme kanserinin erken teşhisinde en önemli mamografik bulgular arasında kalsifikasyonlar(kireçlenme) yer alır. Kalsifikasyonlar, yumuşak doku içerisinde, kalsiyum tuzlarından oluşan çökeltilerdir. Boyutlarına göre, makrokalsifikasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Mikrokalsifikasyonlar çok küçük(genellikle 0.05-1mm), düzensiz, şekil ve dağılımları bakımından değişiklik gösteren, elle hissedilemeyen, ancak görüntüleme teknikleriyle gözlenebilen kalsifikasyon türüdür. Şekil ve dağılımlarına göre meme kanserinin erken habercisi olabilirler (Marocco vd., 2010).

Kötü huylu doku ile normal doku arasında kontrast farkı mevcuttur, ancak insan görme algısının altındadır. Benzer durum mikrokalsifikasyonlarla diğer dokular arasında da görülebilir. Bu nedenle mikrokalsifikasyonların karakteristiğini belirlemek zordur. (Akbay vd. ,2014)

Bu bölümde meme kanserine ait en önemli mamografi bulgularından biri olan mikrokalsifikasyon kümelerinin görünürlüğünün arttırılmasına yönelik uygulanan görüntü iyileştirme algoritmalarından ve yapılan iyileştirmenin etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılan metriklerden bahsedilecektir.



Şekil 1. Mikrokalsifikasyon kümelerinin gösterimi

Kullanılan mamografi görüntüleri Mamografik Görüntü Analiz Derneğinin (MIAS: Mamographic Image Analysis Society) mini MIAS veri setine ait, mikrokalsifasyon kümeleri içeren görüntülerdir. Mini MIAS veri seti dijitalize edilmiş 322 MLO mamografi görüntüsünden oluşmaktadır ve görüntüler 8 bitlik, .pgm formatında olan görüntülerdir. Bu görüntüler içerisinde mikrokalsifikasyon içeren görüntüler seçildikten sonra ilgili bölgeler üzerinde işlem yapılmıştır. (PEIPA, 2012)

Bunun dışında Yıldırm Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Dr.Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi Mamografi bölümlerinden edinilen .dcm formatında 16 bitlik görüntüler kullanılmıştır.

2. Görüntü İyileştirme Yöntemleri

2.1 Histogram Modelleme

Belirli bir gri seviye aralığında (1 L-1) olan bir görüntünün histogramı her bir gri seviyedeki piksel sayısını gösterir. Bir görüntünün histogramına bakılarak kontrast ve içerdiği gürültü bilgisi sağlanabilir. Histogram modellemeye dayanan görüntü iyileştirme yöntemleri konumsal uzayda uygulanabilir. Bu nedenle frekans uzayında uygulanan yöntemlere göre hesaplama karmaşıklıkları azdır. Bu bölümde histogram modellemeye dayanan kontrast iyileştirme yöntemleri anlatılmıştır. Histogram modellleme yöntemleri büyük objelerle birlikte arka planlarına ait gri seviye yoğunluğunu da arttırdığından küçük detayların kaybolmasına neden olmaktadır. Bu nedenle çok küçük detayların görünürlüğünün arttırılması için yapılan kontrast iyileştirmesinde kullanılmaz.

2.1.1 Histogram Eşitleme

Histogram eşitleme tüm gri seviyelere ait piksel sayısının yaklaşık olarak eşit olması ve düzenli bir histogram dağılımı sağlayan, doğrusal olmayan bir işlemdir. Gri seviyelerdeki dinamik aralığın artmasını sağlar. Tüm görüntü üzerinde histogram eşitlemenin yanında bölgesel olarak yapılan histogram eşitleme daha etkilidir, ancak bölgesel histogram eşitlemenin dezavantajı öbekleme etkisi yaratmasıdır.

Piksel sıklığı bir gri seviyenin görüntü üzerinde kaç defa gözlemlendiğini belirtir ve 'olasılık yoğunluk fonksiyonu (pdf: probability density function) 'olarak tanımlanır. Olasılık yoğunluk fonksiyonu Denklem 1 ile hesaplanır. Bu eşitlikteki pk gri seviye k'in m derinliğindeki görüntü üzerinde kaç defa gözlendiğini gösterir. p değeri görüntüdeki toplam piksel sayısını ifade eder.

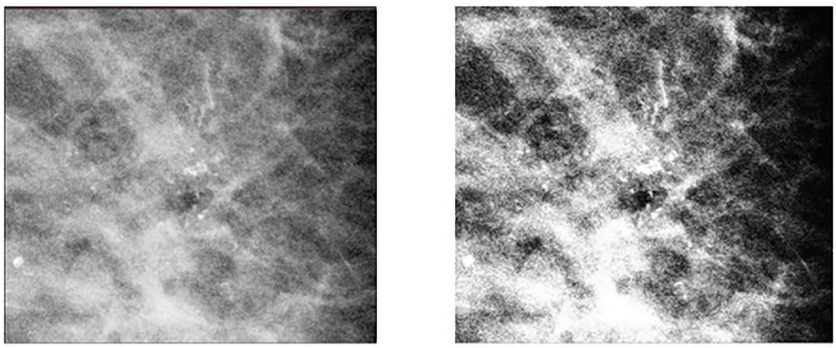
$$pdf(k) = \frac{p_k}{p}, 0 \leq k \leq 2^m - 1 \quad (1)$$

Histogram eşitleme her bir piksel değerinin olasılığının eşit olması için k' dönüştürme fonksiyonunu kullanır. Denklem 2'de ifade edilen cdf toplam yoğunluk fonksiyonudur (cumulative density function).

$$cdf(k) = \sum_{i=1}^{k} pdf(k) \quad (2)$$

$$k' = (2^n - 1)\, cdf(k) \quad (3)$$

Bazı histogram eşitleme işlemlerinde dinamik aralıktaki aşırı artış doğal olmayan görünüme ve görsel bozuklukların oluşmasına neden olur. (Arıcı vd., 2009)



Şekil 2. Histogram Eşitleme Kullanılarak Yapılan Kontrast HiIyileştirme: (a) DICOM Görüntüsünde seçilen ilgili bölge (b) Histaogram eşitleme sonucu elde edilen görüntü

2.1.2 Histogram Eşleme

Histogram eşleme, elde edilmek istenen görüntünün histogramını belirleyip, orjinal görüntünün histogramını belirlenen hale dönüştüren bir dönüşüm fonksiyonu (T) oluşturmaya dayanır. Orjinal görüntüdeki her bir gri seviye değeri k ile ifade edilir. Elde edilmek istenilen görüntüdeki her bir gri seviye değeri ise z ile ifade edilir. T dönüşüm fonksiyonunun oluşturulmasında orjinal görüntünün olasılık yoğunluk fonksiyonu (pdf) ve toplam yoğunluk fonksiyonu(cdf) hesaplanır:

$$pdf_{orjinal}(k) = \frac{p_k}{p}, \quad 0 \leq k \leq 2^m - 1 \tag{4}$$

$$cdf_{orjinal}(k) = \sum_{i=1}^{k} pdf(k), 0 \leq k \leq 2^m - 1 \tag{5}$$

$$T(k) = \left(2^{m-1} cdf_{orjinal}(k)\right) \tag{6}$$

Histogram eşleme ile görüntü iyileştirme algoritmasının devamında elde edilmek istenilen görüntünün histogramından, bu görüntüye ait pdf ve cdf değerleri elde edilir. Elde edilmek istenilen görüntünün cdf'i kullanılarak orjinal görüntüye uygulanacak G dönüşüm fonksiyonu hesaplanır:

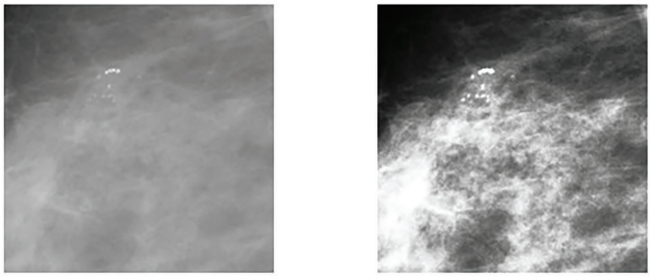
$$pdf_{çıkış}(z) = \frac{p_z}{p}, 0 \leq z \leq 2^{n-1} \tag{7}$$

$$cdf_{çıkış}(z) = \sum_{i=1}^{z} pdf(z), 0 \leq z \leq 2^{n-1} \tag{8}$$

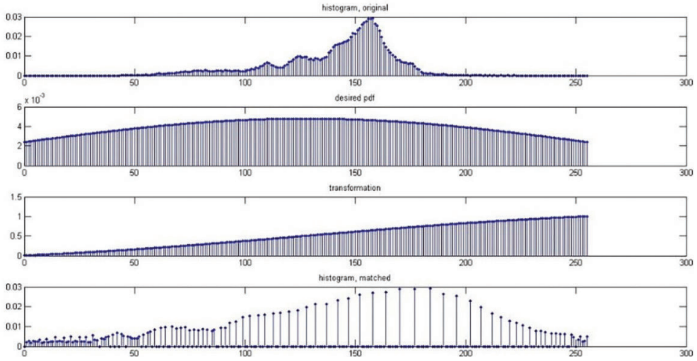
$$G(z) = \left(2^{n-1} cdf_{çıkış}(z)\right) \tag{9}$$

Denklem 9'da elde edilen G fonksiyonun tersi, orjinal görüntünün her bir gri seviye değerine dönüşüm fonksiyonu T uygulanmasıyla elde edilen değerlere uygulanmasıyla görüntünün iyileştirilen haline ait her bir gri seviye değeri z elde edilir (Turan, 2012).

$$z = G'(T(k)) \tag{10}$$



Şekil 3. Histogram Eşleme Kullanılarak Yapılan Kontrast Iyileştirme: (a) MIAS görüntüsü mdb 219 'dan seçilen bölge (b) Histogram eşleme kullanılark iyileştirilmiş hali



Şekil 4. Histogram Eşleme Kullanılarak Yapılan Kontrast İyileştirme: (a) MIAS görüntüsü mdb 219 'dan seçilen bölgenin histogramı (b) Beklenilen gri seviye dağılımı (c) Dönüşüm fonksiyonun gri seviye dağılımı (d) Histogram eşleme ile görüntünün iyileştirilmiş haline ait histogram

2.1.3 Adaptif Histogram Eşitleme (AHME: Adaptively Modified Histogram Equalization)

Adaptif histogram eşitleme tipik histogram eşitleme yönteminin yarattığı doğal olmayan görünüm ve tekdüze histogram dağılımdan kaynaklı görsel bozuklukları gidermek üzere genişletilmiş histogram eşitleme yöntemidir (Kim vd.,2006). Bu yöntem kontrastı iyileştirken parlaklığı orta düzeyde tutmaya dayanır. Histogram dağılımı eşitlemeden önce orjinal görüntüye ait pdf değiştirilir ancak şekli korunur. pdf'in en yüksek ve en düşük değerleri belirlenir ve bu iki değerin ortalaması olan orta seviye belirlenir. pdf bu orta seviyenin üzerine yükseltilir (Kim vd., 2006).

$$pdf_{AHME}(k) = \begin{cases} pdf_{ort} + \alpha \dfrac{(pdf(k) - pdf_{ort})^2}{pdf_{maks} - pdf_{ort}}, pdf(k) > pdf_{ort} \\ pdf_{ort} + \alpha \dfrac{(pdf_{ort} - pdf(k))^2}{pdf_{ort} - pdf_{min}}, pdf(k) \leq pdf_{ort} \end{cases} \quad (11)$$

Denklem 11 orjinal görüntünün pdf'indeki en yüksek değer (pdf_{maks}), en düşük değer (pdf_{min})ve bu ikisinin ortalaması olan pdf_{ort} değerleri kullanılarak iyileştirilen

görüntüye ait olasılık yoğunluk fonksiyonu pdf_{AHME}'in elde edilişi gösterilmektedir. pdf_{AHME} her zaman 0'dan büyük olmalıdır. Aksi takdirde değeri 0'a eşitlenir. Bu denklemde yer alan α ise kontrast iyileştirme oranıdır. α orijinal görüntünün pdf'e bağlı 2 alt görüntüye ayrılması ve bu alt görüntülerin parlaklıklarına bağlı hesaplanan bir değerdir . Alt görüntüler ortalama pdf değerinin üstünde kalan ve altında kalan değerlerden oluşan iki görüntüdür. Her bir görüntüye ait parlaklık değerleri $X_{üst}$ ve X_{alt} aşağıdaki denklemlerde verilmiştir. Denklemlerdeki X_m orijinal görüntünün ortalama parlaklık değeridir.

$$X_{alt} = \frac{\sum_{L=0}^{X_m} k.pdf(k)}{\sum_{X_m+1}^{L-1} pdf(k)} \tag{12}$$

$$X_{üst} = \frac{\sum_{X_m+1}^{L-1} k.pdf(k)}{\sum_{X_m+1}^{L-1} pdf(k)} \tag{13}$$

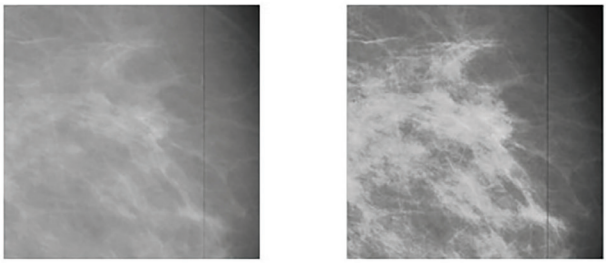
X_{alt} ve $X_{üst}$ değerleri kullanılarak değerinin hesaplanışı Denklem 14'de verilmiştir.

$$\alpha = \begin{cases} \dfrac{X_m - X_{alt}}{X_{üst} - X_{alt}}, & 0 \le k \le X_m \\ \dfrac{X_{üst} - X_m}{X_{üst} - X_{alt}}, & X_m \le k \le (2^m - 1) \end{cases} \tag{14}$$

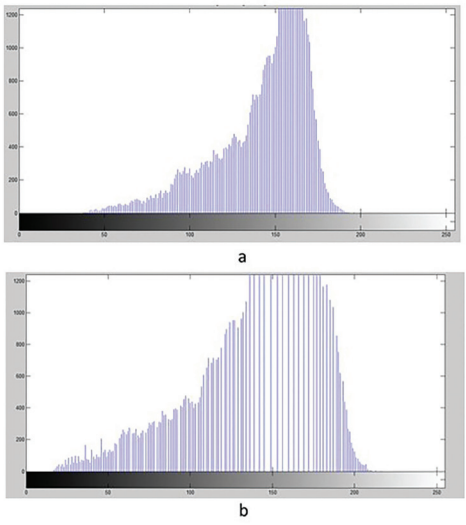
Orijinal görüntünün pdf'inde yapılan modifikasyon doğrultusunda yeni görüntüye ait toplam yoğunluk fonksiyonu hesaplanır (Denklem 15) ve bu fonksiyon kullanılarak ilgili piksel değerinin iyileştirilmiş görüntüdeki karşılığı olan yeni piksel değeri k' elde edilir (Denklem 16).

$$cdf_{AHME}(k) = \sum_{i=1}^{k} pdf_{AHME}(i)\,, 0 \le k \le 2^m - 1 \tag{15}$$

$$k' = \frac{cdf_{AHME(k)}}{cdf_{AHME(2^m-1)}}(2^n - 1), 0 \le k' \le 2^n - 1 \tag{16}$$



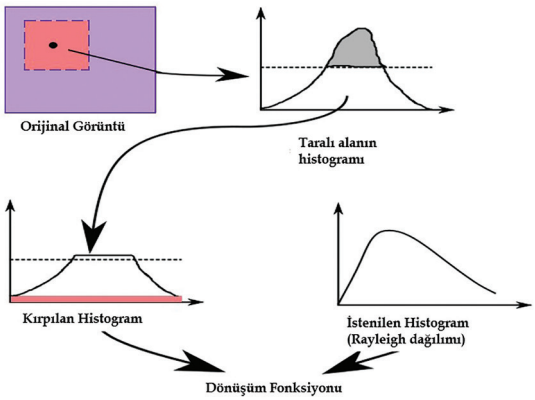
Şekil 5. AHME kullanırak yapılan Kontrast Iyileştirme: (a): MIAS görüntüsü mdb238'den seçilen bölge (b) AHME ile iyileştirilmiş hali



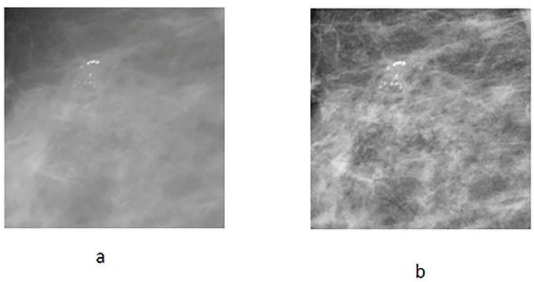
Şekil 6. AHME Kullanılarak Yapılan Kontrast İyileştirme : (a)mdb 238 görüntüsünden seçilen bölgenin histogramı (b) AHME ile iyileştirme sonucu elde edilen görüntünün histogramı

2.1.4 Kontrast Sınırlamalı Adaptif Histogram Eşitleme (CLAHE: Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization)

Şimdiye kadar bahsedilen kontrast iyileştirme yöntemleri orjinal görüntünün histogramını elde edilmesi beklenilen görüntünün histogramına dönüştürmek için gerekli olan gerekli eşleştirme fonksiyonunu bulmaya dayanmaktaydı. Kontrast iyileştirmek için görüntüde belirli bölgeler seçilerek bu bölgeler üzerinde iyileştirme olmadığından istenilenin üzerinde bir kontrast değişimi meydana gelmekte ve parlak ve daha karanlık bölgelerdeki detaylar kaybolabilmekteydi. Bu sorunun önüne geçebilmek için kontrast sınırlamalı adaptif histogram eşitleme (CLAHE) yöntemi tercih edilebilir. CLAHE yöntemi belirlenen eşik değerinin üstündeki gri seviye yoğunluklarını kırparak kontrasttaki yükselmeleri sınırlar. Şekil 7'de gösterildiği gibi orjinal görüntünün histogram dağılınındaki eşik değerini aşan gri seviye yoğunluk değerleri, histogramda yer alan diğer gri seviye yoğunluklarına eklenerek normal dağılıma sahip bir görüntü histogramı elde edilir (Pizer vd., 1987).



Şekil 7. CLAHE algoritması



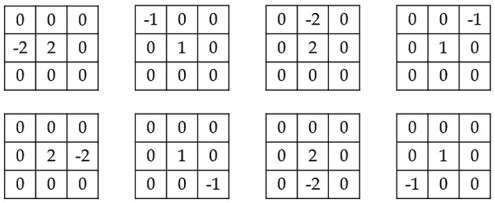
Şekil 8. CLAHE İle Kontrast İyileştirme: (a) mdb 219 'dan seçilen bölge (b) CLAHE kullanılarak iyileştirilmiş hali

2.2 Gradyan (Türeve Dayalı) İşlemler

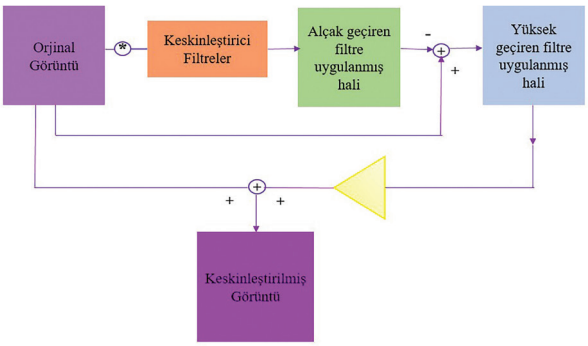
Gradyan (yöne bağlı türev) işlemleri kontrast iyileştirmede doğrudan etkili işlemler olmamakla birlikte diğer yöntemlerle birliklikte kulllanıldığında görüntü iyileştirmeye katkı sağlayan yöntemlerdir. Bu bölümde gradyan işlemlerden, ilerleyen kısımlarda bahsedilecek o olan görüntü iyileştirme yöntemlerinde karşımıza çıkacak olan keskinleştirici (unsharp) filtreleme ve prewitt kenar bulma işlemi anlatılacaktır.

2.2.1 Keskinleştirme (Unsharp) Filtreleme

Keskinleştirici filtreleme görüntüdeki kenar ve yüksek frekans birleşenlerini keşkinleştirerek görüntüde iyileşme sağlayan, konvolüsyona dayalı temel bir işlemdir. Bunu gerçekleştirirken orjinal görüntüden keskin olmayan halini veya yumuşatılmış halini çıkarır. Orjinal görüntünün yumuşatılmış halini elde etmek üzere Şekil 9'da gösterilen, 8 farklı yönsel maske ile konvolüsyonu alınır. Elde edilen görüntü orjinal görüntünün alçak frekans cevabını göstermektedir. Bu görüntünün orjinal görüntüden çıkarılmasıyla yüksek frekans bileşenlerinden oluşan görüntü elde edilir. Bu görüntü uygulayıcı tarafından seçilebilen ağırlık faktörü ile çarpılarak gri seviye değerleri yükseltilir. Son aşamada, yüksek frekans bileşenlerinden oluşan bu görüntü orjinal görüntüye eklenerek iyileştirme sağlanmış olur (Cruz, 2011).



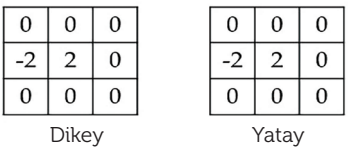
Şekil 9. Keskinleştirci Filtre Maskeleri



Şekil 10. Keskinleştirici Filtreleme Algoritması

2.2.2 Prewitt Kenar Bulma İşlemi

Prewitt işlemi hem yatay hem dikey kenarları tespit etmeye yarayan kenar bulma işlemlerinden biridir. Şekil 11'deki 2 maske ile orjinal görüntünün konvolüsyonuna dayanır. Bu işlem ile insan veya makine gözünden görüntü üzerindeki nesnelerin ve önemli detayların algılanabilirliğini arttırmak amaçlanmaktadır (Szeliski, 2010).



Şekil 11. Prewitt Kenar Bulma İşleminde kullanılan Maskeler

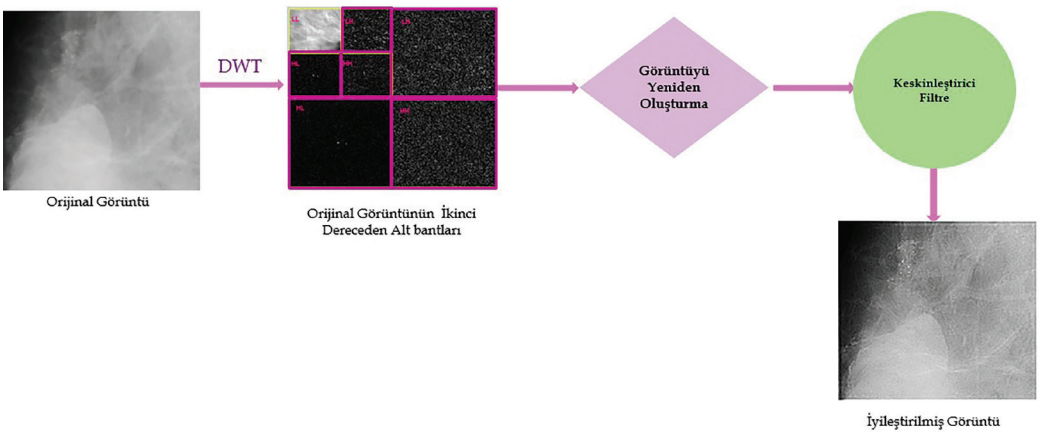
2.3 Çok Ölçekli Analiz

Birçok görüntü iyileştirme yöntemi görüntünü frekans bilgisini kullanarak gürültüyü zayıf ve güçlü kenar çizgilerini ayırmak amacıyla kullanılmaktadır. Zayıf kenar çizgilerinin taşıdığı frekans bilgisiyle gürültünün taşıdığı frekans bilgisi benzer özellik gösterdiğinden bunları birbirinden ayırt etmek güçtür. Gürültüyü zayıf kenarlardan ayırmak için kullanılabilecek en belirgin özelliği herhangi bir geometrik bilgi taşımamasıdır. Görüntünün arka planını temsil eden zayıf kenarlarla geometrik bilgi taşıyan aynı zamanda güçlü kenar çizgisi özelliği olan objelerin tanımlanmasında çok çözünürlü analiz yöntemleri uygulanmaktadır. 1980'lerde dalgacık (wavelet) dönüşümünün ortaya çıkmasıyla çok ölçekli analiz yöntemleri bir sinyal ve görüntünün frekans birleşenlerinin haritalanmasında kullanılmaya başlamıştır (Akbay,2015).

2.3.1 Ayrık Dalgacık Dönüşümü

Ayrık dalgacık dönüşümü görüntü detayları gösteren matematiksel bir mikroskop olarak düşünülebilir (Arikidis, 2006). Konvolüsyon ve alt örnekleme ile görüntüyü alçak ve yüksek frekans birleşenlerine ayırır. Bu işlemler yüksek geçiren filtreler (H0) ve alçak geçiren filtreler (H1) ile gerçekleşir. Alt örnekleme işlemiyle birlikte bu filtreler çeyrek ayna filtreleri olarak adlandırılırlar. Görüntüye alçak geçiren filtreler uygulanmasıyla elde edilen görüntü yaklaşım(AA) görüntüsüdür ve yüksek geçiren filter sonucunda elde edilen görüntüler detay birleşenlerini göstermektedir (AY, YA, YY). Frekans birleşenlerine ayırma işlemi detay birleşenleri tutularak yaklaşım görüntüsü üzerinden iteratif olarak devam etmektedir. Herbir iterasyondaki ayrışım işleminde yaklaşım görüntüsünün boyutunda küçülme meydana gelir. Bu orjinal görüntünün piksel sayısının çeyreği kadarının yaklaşım bandında tutulduğunu gösterir (Mustra vd., 2012).

Bir mamografi görüntüsünde mikrokalsifikasyonların yüksek frekans bileşenlerini oluşturduğu düşünülmektedir. Buna göre, parçacık analizi sonucu, alçak frekans bantlarını(AA) 0(sıfır) yaparak yeniden görüntü elde edildiğinde arka plana ait bilgiler bastırılmış olur (Wang vd., 1998). Sadece yüksek frekans bileşenlerinden oluşan yeni görüntüde mikrokalsifikasyonların görünürlüğü artacaktır (Kuş ve Karagöz, 2013). Oluşturulan görüntünün keskinliğini arttırmak için keşkinleştirci filtre uygulanır. Bu filtrenin uygulanmasının yarattığı olumsuzluk konvolüsyona dayalı bir filtre olmasından dolayı görüntünün kenar piksellerin beyaz olmasıdır.



Şekil 12. Ayrık Parçaçık Dönüşü Kullanılarak Yapılan Görüntü İyileştirme Algoritması

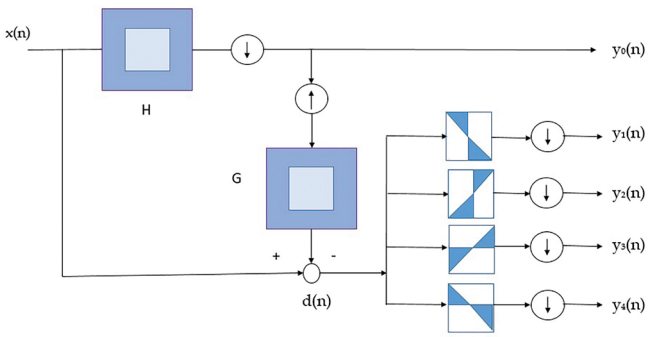
2.3.2 Çevritsel Dönüşüm

Çevritsel dönüşüm, çok ölçekli ve yönsel filtre kümelerini kullanarak görüntünün yöne bağlı frekans analizini sağlar (Do ve Vetterli, 2005). Tekrarlayan filre kümelerini kullanması yönünden ayrık dalgacık dönüşümüne benzemektedir ancak çok ölçeklilik için Laplace pramitlerini kullanır. Laplace pramitleri 3 temel iteratif aşamadan oluşur:

1. Alçak geçiren filreleme ve alt örnekleme ile görüntünün temel yaklaşım bileşeni elde edilmesi

2. Üst örnekleme ve yüksek geçiren filtre ile yaklaşım görüntüsünden orjinal görüntünün tahmini çıkarımı

3. Orjinal görüntü ile tahmini çıkarımla elde edilen görüntü arasındaki tahmin farkının hesaplanması ve bu işlemlerim temel bileşenlere kadar iterative olarak sürdürülmesi (Do ve Vetterli, 2003)



Şekil 13. 4 Yönsel Filtre Seti Kullanılarak Çevritsel Dönüşüm Analizi

Görüntünün yönsel ayrışımı ise ayrık dalgacık dönüşümünde olduğu gibi alt bantlara ayrılmasına dayanır. Her bir altbant her bir boyut boyunca yönsel ve enerji bilgisi verir. Laplace pramidleri ile eld eedilen her bir piramid seviyesinde Yönsel Filtre Setleri (YFS) uygulanmasıyla yönsel ayrışım gerçekleşir. Ayrık dalgacık dönüşümü ile yalnızca 3 yöne ait frekans bilgisi elde edilebiliyorken, çevritsel dönüşümünde bir çok yönde frekans bilgisi elde edilebilmektedir.

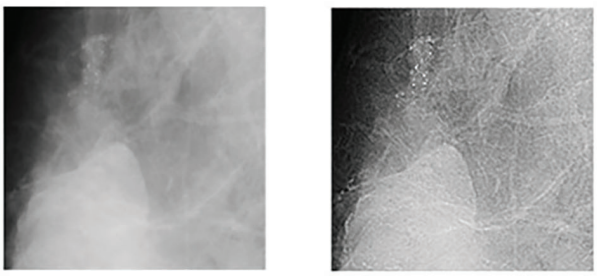
2.3.2.1 Alt Örnekleme Olmayan Çevritsel Dönüşüm

Görüntü işleme uygulamalarında, hareketten bağımsızlık önemli bir faktördür. Çevritsel Dönüşümündeki alt örnekleme ve üst örnekleme işlemlerinin olmadığı alt örnekleme olmayan çevritsel dönüşümde, alt örnekleme olmayan filtre kümelerinde örnek sayısının azaltılmaması veya arttırılmamasından dolayı hareketten bağımsızlığı sağlamaktadır (NSCT,2006). Böylece, dönüşüm sonunda elde edilen alt bantlara ait her bir pikselin koordinasyonu orijinal görüntüdekiyle aynıdır (Zhou vd., 2005).

Alt örnekleme olmayan çevritsel dönüşümün görüntü iyileştirme amacıyla kullanımındaki f fonksiyonun ait Denklem 17'de verilmiştir. Bu denklemde yer alan W_1 ve W_2 sırayla görünürlüğü arttırılmak istenilen objelerin çevrelerini ve kendilerine ait yönsel bantları yüksektmek için ağırlık faktörleridir. Ayrışım sonucu elde edilen her bir alt bant $y_{i,j}$ ile gösterilmektedir.$b_{i,j}$ altbantların kenar bilgisini içeren ikili görüntüdür. i ayrışım seviyesini j ise frekans bilgisini taşıdığı yönü ifade etmektedir. (n_1, n_2) piksellerin konumsal koordinatlarıdır.$b_{i,j}$ ikili görüntüleri kenar belirleme yöntemlerinin uygulanmasıyla elde edilir. Bu çalışmada Bölüm 2.2.1'de bahsedilen Prewitt kenar bulma operatörü tercih edilmiştir. $b_{i,j}$ yalnızca kenarları içerdiğinden ikili görüntüye ulaşmada her bir altband için bir eşik değeri $T_{i,j}$ kullanılır.

$T_{i,j}$ değerinin belirlenmesindeki kıstaslar görünürlü arttırılmak istenilen dışında kalan arka plana ait bileşenlerin ortalama değerinin üstünde olmasıdır. Genel olarak her bir bandın standart sapmasının 3 katı olarak belirlenir ve uygulamaya göre değişiklik gösterebilir. Ağırlık değerleri W_1 ve W_2 benzer şekilde her bir altbantın standart sapmasının katları olacak şekilde seçilebilir. W_1 değerinin W_2 değerinden yüksek olmamasına dikkat edilmelidir. Çünkü görünürlüğü arttırılmak istenilen nesnelerin kenarlarında daha fazla kazanç olması istenmektedir. Her bir alt bantın ilgili ağırlık faktörüyle çarpılmasını takipen bu altbantların birleşiminden iyileştirilmiş görüntü elde edilir.

$$f(y_{i,j}) = f(x) = \begin{cases} W_1 y_{i,j}(n_1, n_2), & b_{i,j}(n_1, n_2) = 0 \\ W_2 y_{i,j}(n_1, n_2), & b_{i,j}(n_1, n_2) = 1 \end{cases} \quad (17)$$



Şekil 14. Alt Örnekleme Olmayan Çevritsel Dönüşüm Kullanılarak Yapılan Görüntü İyileştirme: (a) mdb 241 görüntüsünden seçilen bölge (b) İyileştirilmiş hali

2.4 Morfolojik İşlemler

Morfolojik işlemler görüntü işleme uygulamalarında ön işlem olarak yer alırlar ve hedef belirginleştirme amacı taşırlar. En önemli uygulamalarından biri küçük objelerin görüntü üzerinde ayırt edilebilirliğini sağlamaktır. Kızılötesi görüntülerde gök cisimleri gibi sönük objelerin görünürlüğünün arttırılması için kulanılan en başarılı ve etkili yöntemlerden biri top-hat dönüşümüdür (Bai, 2010). Bu amaçla en yaygın kullanılan morfolojik işlem top hat dönüşümü görüntünün yapısal analizine dayanmaktadır ve genişleme ile aşındırma olmak üzere iki morfolojik işlemden oluşur. Genişleme işlemi görüntü üzerindeki parlak bölgeleri arttırırken karanlık bölgelerin azalmasını sağlamaktadır. Aşındırma işlemi benzer şekilde

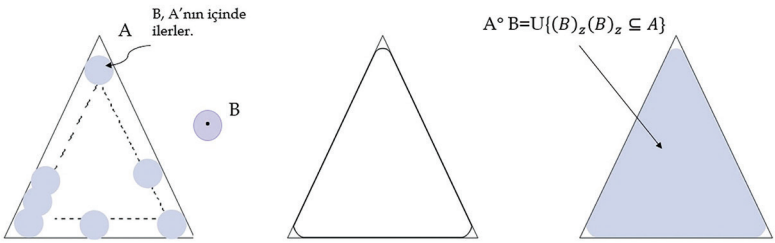
karanlık bölgelerin artmasını ve parlak bölgelerin azalmasını sağlamaktadır. Bu işlemler önceden tanımlanmış, görüntü boyutundan küçük yapısal bir elemanla (B) gerçekleştirilir. Morfolojik işlemlerden elde edilen sonuçlar yapısal elemanın boyutu ve şekline bağlı değişiklik gösterir.

Denklem 18 ve Denklem 19'da yer alan $f \oplus B$ genişletme işleminin ve $f \ominus B$ aşındırma işlemlerinin matematiksel ifadeleridir.

$$(f \oplus B)(x,y) = maks_{i,j}(f(x-i, y-j) + B(i,j) \quad (18)$$

$$(f \ominus B)(x,y) = min_{i,j}(f(x+i, y+j) - B(i,j) \quad (19)$$

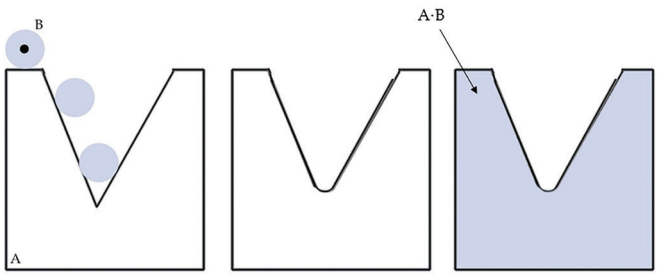
Şekil 15 'e bakıldığında A görüntü üzerindeki bir obje ve B yuvarlak bir yapısal elemandır. B, A objesinin içinde kenarlardan ilerler ve A objesi küçülür. Daha sonra B küçülen A objesinin dışında kenarlardan ilerleyerek genişlemesine sebep olur. Bu işlem top hot dönüşümünün açılma kısmını temsil eder ve Denklem 20 ile matematiksel olarak ifade edilir.



Şekil 15. Açılma İşlemi

$$(f \circ B)(x,y) = (f \ominus B) \oplus B \quad (20)$$

Top hat dönüşümünün diğer basamağı kapama işlemidir. Şekil 16'ya bakıldığında kapama işleminde A objesinin genişlemesi ile açıklıklar dolar. Genişleme sonrasında yuvarlak yapısal eleman B ile aşındırma sonucu nesneler yapılarını ve şekillerini korurlar ancak genişlemeyle dolan küçük boşluklar kaybolmaz. Kapama işleminin matematiksel gösterimi Denklem 21'deki gibidir.



Şekil 16: Kapama İşlemi

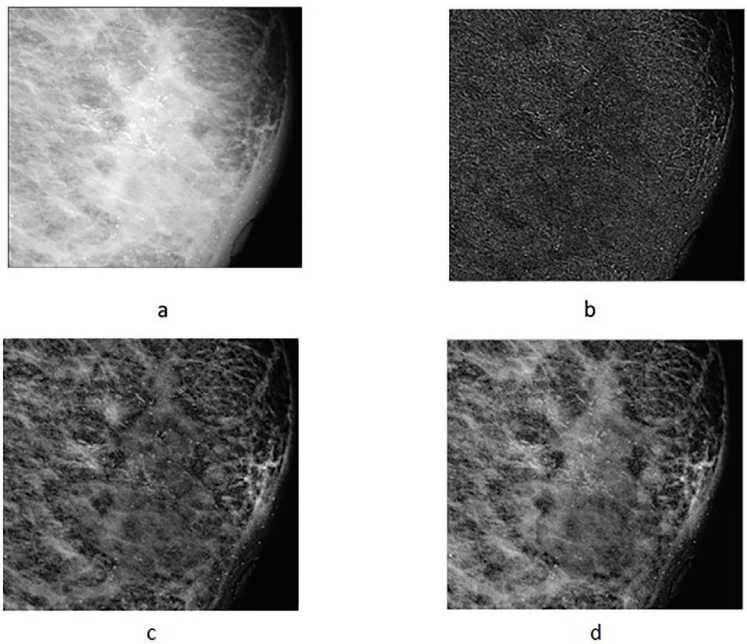
$$(f \cdot B)(x,y) = (f \oplus B) \ominus B \quad (21)$$

Açılma işlemi görüntüdeki parlak küçük bölgeleri yumuşatırken, kapama işlemi karanlık küçük bölgeleri yok eder.

Top Hat dönüşümü Beyaz Top Hat (WTH: White top hat) Dönüşümü ve Siyah Top Hat (BTH: Black Top Hat) dönüşümü olarak iki şekilde karşımıza çıkar. WTH dönüşümü orjinal görüntü ile yapısal eleman ile açılma işlemi uygulanmış halinin farkıdır. BTH ise orjinal görüntü ve yapısal eleman ile kapama işlemi uygulanmış hali arasındaki farktır. WTH dönüşümü görüntü üzerindeki parlak bölgeleri saptamaya yarar.

Mamografi görüntülerinde mikrokalsifikasyon kümeleri memedeki diğer dokulara göre daha parlaktırlar. Bunların saptanmasında WTH dönüşümünden yararlanılabilir. Şekil 17'de farklı boyutlardaki yapısal elemanlar kullanılarak mamografi görüntüsüne WTH dönüşümünün uygulanmasıyla elde edilen görüntüler verilmiştir. Bu görüntüde mikrokalfikasyon kümesi bir lezyon içindedir. Yapısal elemanın boyutu küçüldükçe mikrokalsikasyon kümelerinin görünürlüğü artmaktadır ancak lezyonun görünürlüğü kaybolmaktadır. Yapısal elemanın boyutundaki artışla orjinal görüntü ile dönüşüm sonucu elde edilen görüntü arasında hemen hemen hiç bir fark oluşmamaktadır. WHT dönüşümü görüntü üzerindeki sönük objelerin görünürlüğünü arttırsa da, diğer klinik bulgular kaybolmaktadır.

Top hat dönüşümü (THT) ile küçük objelerin görüntü üzerinde ayırt edilebilirliğinin sağlanmasında sinyal- gürültü oranının (SNR: signal to noise ratio) yüksek olması yapılan iyileşmenin daha etkili olmasını sağlar. Aksi takdirde sönük objelerin gürültüden ayırt edilmesi zorlaşır ve küçük ayrıntıların kaybolması söz konusudur (Bai, 2010).



Şekil 17. (a)DICOM görüntüsünden seçilen ilgili bölge (b) çapı 5 olan disk ile THT (c) çapı 50 olan disk ile THT (d) çapı 100 olan disk ile THT

2.5 Detay İyileştirme Yöntemleri

Detay iyileştirme görüntülenmek istenen hedef obje ile arkaplan arasındaki kontrast farkını arttırmaya dayanır. Hedef bölge ile arka planını tanımlamada frekans karakteristiklerine göre kümeleme işlemi uygulanır. Keskin kenarlara sahip nesnelerin etrafındaki diğer nesnelere ve arka plana göre farklı frekans özellikleri taşıdığı düşünülmektedir.

Detay iyileştirme algoritması MxN boyutta olan bir görüntünün B1xB2 boyutunda bloklara ayrılmasıyla başlar. Daha sonra frekans bilgisine ulaşmak için her bir blok görüntünün Ayrık Fourier Dönüşümü gerçekleştirilir. Ayrık Fourier Dönüşümünün yarattığı zaman kaybını azaltmak üzere her bir bloğun boyutu yarı boyuta indirgenir.

Ayrık Fourier Dönüşümü ile elde edilen Fi görüntüleri, her bir blok görüntüyü hedef ve arkaplan olarak etiketlemek üzere hiyerarşik kümeleme analizinde kullanılır. Kümeleme işleminin öncesinde iki boyutlu olan Fi verileri tek boyutlu Vi verisine dönüştürlür. Bu zig-zag tarama yöntemi ile sağlanır. Böylelikle 0 frekans bileşeni spektrumun merkezine ötelenmiş olur (Turan, 2012).

$$F_i(u,v) = \frac{1}{B_1 B_2} \sum_{x=0}^{B_1-1} \sum_{y=0}^{B_2-1} I_{\text{İ}}(x,y) e^{-2j\pi\left(\frac{ux}{B_1}\right)+\left(\frac{uy}{B_2}\right)} \quad (22)$$

Kümeleme işlemi her bir Vi bloğu arasındaki d mesafesinin ölçülmesiyle başlar. Denklem 23 'de verilen Va a bloğunu Vb ise b bloğunu gösterir. $d_{ab}2$ a bloğu ile b bloğu arasındaki Öklit uzaklığını gösterir. İki blok arasındaki d mesafesi ne kadar küçükse, bu iki blok aynı kümede gruplanır. Bir sonraki aşamada aynı kümeye ait her bir Vi bloğunun ortalaması alınarak kümenin merkez noktaları belirlenir. Her bir kümesini 'e normalize etmek için medyan filtre ve her bir kümenin enerjisi kullanılır. Medyan Filrenin boyutu uygulamaya göre kullanıcı tarafından belirlenir.

$$d_{ab}{}^2 = (V_a - V_b)(V_a - V_b)^T \quad (23)$$

$$TE_j = \sum_{n=1}^{B_1 B_2/2} \left[CC_j(n)\right]^2 \quad (24)$$

$$\overline{\left(CC_j(n)\right)} = \frac{\left[CC_j(n-1)\right]^2 + \left[CC_j(n)\right]^2 + \left[CC_j(n+1)\right]^2}{TE_j} \quad (25)$$

Bir sonraki aşamada her bir küme merkezinin ağırlık değerleri verilen denklem 26 .ile hesaplanır. Herbir kümeye ait ağırlık faktörü hedef ve arkaplan bölgelerini belirlemede kullanılır. Eğer küme yüksek küme merkez ağırlık değerine sahipse,

bu kümedeki tüm bloklar hedef bölge olarak nitelendirilir. Düşük küme ağırlık faktörüne sahip aynı küme içindeki bloklar ise arakaplana ait bölgeler olarak nitelendirilir.

$$w_j = \sum_{n=1}^{B_1 B_2/2} \overline{\left(CC_j(n)\right)}\ n \tag{26}$$

Detay iyileştirme yöntemine yönelik şu ana kadar anlatılan kısım görüntü üzerindeki hedef bölge ve arkaplanın işaretlenmesine yönelik yapılan işlemleri içermekteydi. Görüntüde hedef bölgelerin daha görünür hale gelebilmesi, yüksek ve orta frekans birleşenlerinin ilgili blokların ağırlık faktörleri kullanılarak hesaplanan kazanç değeriyle çarpılmasıyla sağlanabilmektedir. Bu kazanç değerlerinden oluşan matris kazanç matrisi olarak adlandırılır. Her bir kazanç değeri, Denklem 28'de verilen, her bir bloktaki her bir pikselin tüm blok merkezleriyle arasındaki mesafe hesaplanarak elde edilir. xcyc blok merkezlerinin merkez koordinatlarını temsil etmektedir. BWk ise k. bloğun ağırlık değeridir ve toplam blok sayısı b ile gösterilmektedir. ∈, 0 ile bölmeyi engellemek üzere verilen çok küçük bir değerdir.

$$BW(k) = w_{j,}k.blok \in j\ kümesi \tag{27}$$

$$D_k(x,y) = \frac{1}{\sqrt{(BW_k(x_c) - x)^2 + (BW_k(y_c) - y)^2} + \in} \tag{28}$$

$$G(x,y) = \sum_{k=1}^{b} \frac{D_k(x,y)}{\sum_{l=1}^{b} D_l(x,y)} \tag{29}$$

Orta frekans bilgisine sahip görüntüler için Gort ve yüksek frekans bilgisine sahip görüntüler için Gyük olmak üzere iki kazanç matrisi vardır ve bunların hesaplanması sırayla denklem 30 ve denklem 31'de verilmiştir. Bu denklemlerdeki Gmin ve Gmaks kazanç matrisinin en küçük ve en yüksek değerlerini göstermektedir. α_{ort}, $\alpha_{yük}$, β_{ort} ve $\beta_{yük}$ denklem sabitleridir ve β'lar iyileştirilen görüntünün piksel değerlerinin görüntü dinamik aralığının üstüne çıkmasını önlemeyi sağlar (Karali, 2010).

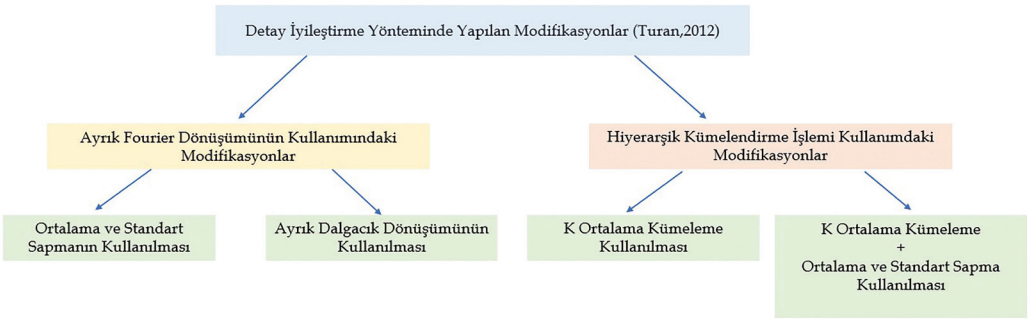
$$G_{ort}(x,y) = \frac{(G(x,y) - G_{min})\alpha_{ort}}{(G_{maks} - G_{min})} + \beta_{ort} \tag{30}$$

$$G_{yük}(x,y) = \frac{(G(x,y) - G_{min})\alpha_{yük}}{(G_{maks} - G_{min})} + \beta_{yük} \tag{31}$$

Kazanç matrisinin elde edilmesi takiben orjinal görüntüye ait alçak, orta ve yüksek frekans birleşenleri kullanılarak iyileştirilmiş görüntü oluşturulur. Alçak frekans görüntüsü Ialçak, orjinal görüntüye ortalama alan filtre uygulanarak elde edilir. Bu filtrenin boyutu 25×25 olabilir. Yüksek frekans bileşenlerini içeren görüntü Iyüksek ise orjinal görüntüye düşük frekans bileşenlerini içeren görüntüyü elde etmek için kullanılan filtrenin boyutundan daha küçük (örneğin 5×5) ortalama alan filtre uygulanmasıyla elde edilir. Orta frekans bileşenlerini içeren görüntü ise yüksek frekans bilgisini içeren görüntüden alçak frekans bilgisini içeren görüntünün orjinal görüntüden çıkarılmasıyla elde edilir.

$$I_{iyileştirilmiş}(x,y) = I_{alçak}(x,y) + G_{ort}(x,y)I_{ort}(x,y) + G_{yük}(x,y)I_{yüksek}(x,y) \qquad (32)$$

Özetle, frekans bilgisi ve kümeleme işlemi uygulanarak kontrastı iyileştirme ve arkaplan bölgelerini işaretlemeye yarar. Frekans bilgisini elde etmek için her bir görüntü bloğuna Ayrık fourier dönüşümü uygulanır. Kümelenme işlemi bu Fourier birleşenlerine uygulanır. Kümelenme işlemine dayanan ağırlık değeri kullanılarak iyileştirilmiş görüntü elde edilir. Bu işlemlerdeki karmaşıklıktan kurtulmak için bir takım modifikasyonlarla yeni yöntemler elde edilmiştir (Turan, 2012).



Şekil 18. Detay İyileştirme Yönteminde Yapılan Modifikasyonlar

2.5.1 Ayrık Fourier Dönüşümünün Kullanımındaki Modifikasyonlar

Detay iyileştirme yöntemi Ayrık Fourier Dönüşümü kullanılarak görüntünün frekans bileşenlerinin elde edilmesine ve bu bilgilerin hedef bölge ve arka plan bölgesi olarak belirlenmesine dayanmaktaydı. Ayrık Fourier Dönüşümünün görüntünün ayrıldığı her bir blok üzerine uygulanıyor olması oldukça zaman alan işlemlerdir. Bunun yerine her bloğun ortalaması ve standart sapması arasındaki mesafelere bakılarak kümelendirme işleminin gerçekleştirilmesi pratiklik sağlamaktadır. Bu mesafelerden oluşan uzaklık matrisinin boyutu yalnızca 2 parametre üzerinden hesaplanacağından azalacaktır ve ağırlık matrisinin hesaplanma şekli buna bağlı olarak değişecektir. Ağırlık matrisinin hesaplanması için kullanılan yeni denklemler aşağıda verilmiştir:

$$TE_j = \sum_{n=1}^{2} \left[CC_j(n)\right]^2 \tag{33}$$

$$\overline{\left(CC_j(n)\right)} = \frac{\left[CC_j(n)\right]^2}{TE_j} \tag{34}$$

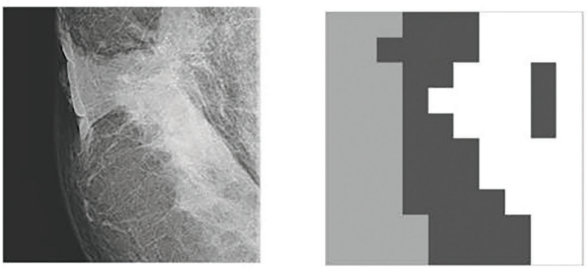
$$w_j = \sum_{n=1}^{2} \overline{\left(CC_j(n)\right)}\, n \tag{35}$$

Detay iyileştirme yöntemindeki bir diğer modifikasyon ise her bir görüntü bloğunun Ayrık Fourier dönüşümü yerine ayrık dalgacık bileşenlerinin kullanılmasıdır. Ayrık Dalgacık dönüşümü fouier dönüşümğüne işlemsel karmaşıklığa sahip olmasına rağmen yönsel frekans bilgisi sağlamaktadır. Yatay, dikey ve diagonal yönde frekans bilgisinin elde edilebiliyor olması kümelendirme işleminin performansını arttırmaktadır. Ayrık dalgacık dönüşümü 2.3.1'de anlatılmıştır.

2.5.2 Hiyerarşik Kümelendirme İşlemi Kullanımdaki Modifikasyonlar

Detay iyileştirme yöntemde hedef ve arka plan bölgelerinin işaretlenmesinde kullanılan hiyerarşik kümelendirme yöntemi yerine k ortalama kümeleme yöntemi kullanılabilir. K ortalama yöntemi, giriş veri noktalarını birbirlerine olan uzaklıklarına bakarak bir çok sınıfa ayıran gözetimsiz öğrenmedir. En yaygın kullanım alanlarından biri görüntü segmentasyonudur.

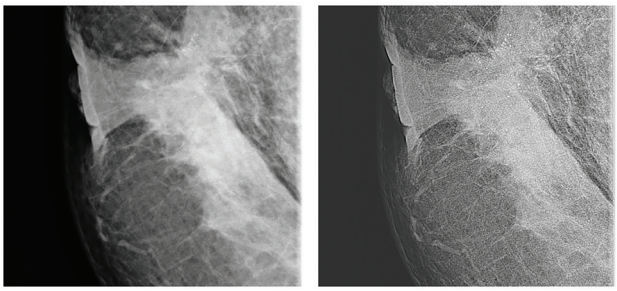
K ortalama kümelendirmenin kullanılmasıyla birlikte bu algoritma mikrokalsifikasyon kümelerinin görünürlüğünü arttırmak amacıyla mamografi görüntüleri üzerine uygulanmıştır. Meme dokusunun yumuşak doku, yağ dokusu ve mikrokalsifikasyonlardan oluşmasından dolayı 3 farklı kontrast bölgesi olduğu kabul edilerek c=3 olarak seçilmiştir.



Şekil 19. DICOM görüntüsünde mikrokalsifikasyon içeren ilgili bölge ve k ortalama ile dağılımı

Görüntü üzerinde meme dışında kalan siyah arka plan bu sınıflandırmaya dahil

edilmemiştir. Buna bağlı elde edilen dağılım Şekil 19'daki gibidir. Görüntü 16 blok görüntüye ayrılarak algoritma uygulanmıştır ve elde edilen sonuç Şekil 20'deki gibidir.



Şekil 20. K Ortalama Kümelendirme kullanılarak yapılan detay iyileştirme

3. Görüntü İyileştirme Algoritmalarının Performans Değerlendirmeleri

Görüntüye görüntü iyileştirme algoritmalarının uygulanmasıyla görüntü görsel değişime uğrar. Bu değişim insan gözüyle ayırt edilebilir, ancak ancak yapılan iyileşmenin yeterliliği subjektif bir değerlendirmeye tabii olduğundan tıbbi görüntüler gibi önemli görüntülerde yanlış veya eksik teşhise sebep olabilir. Bu nedenle sayısal bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Orjinal görüntünün histogramına bakılarak yapılan iyileşmeyle oluşan değişim gözlenebilir. Görüntülenmek istenilen nesneye ait gri seviyelerle arka plana ait gri seviyelerin değerleri bilinmediğinden histogram iyileştirme performasıyla ilgili anlamlı bir bilgi sağlamaz. Görsel algı dışında görüntü kalitesini belirlemede ortalama karesel hata (MSE: Mean Square Error), sinyal gürültü oranı (SNR: Signal To Noise Ratio), tepe sinyal gürültü oranı (PSNR: Peak Signal To Noise Ratio) gibi sayısal değerlerden yararlanılabilir (Again vd., 2011). Bu bölümde yapılan iyileşmenin performansını değerlendirmeye yönelik bazı kuantitatif metriklere yer verilmiştir.

3.1. Kontrast İyileştirme Algoritmaları için Kullanılan Metrikler

Görünürlüğü arttırılmak istenilen hedef nesne ve arkaplanı planı arasındaki kontrastın kalitesini değerlendirmek üzere geliştirlmiş, görüntüye ait her bir gri seviye dağılımındaki ortalama, standart sapma, entropi gibi istatistiksel verilere dayanan metriklerdir (Singh ve Bovis, 2005).

3.1.1. Dağılım Ayrırım Ölçütü (DSM: Distribution Seperation Measure)

Düşük kontrastlı görüntülerin histogram dağılımında görünürlüğü arttırılmak istenilen hedef nesneye ait gri seviye yoğunluğu ile etrafındaki nesnelere ve arka plana ait gri seviye yoğunlukları birbirleriyle çakışır. Kontrast iyileştirme metoduyla, bu çakışmanın azalması veya elimine edilmesi beklenir. DSM orjinal görüntü ile iyileştirilmiş haline ait gri seviye dağılımlarının ayrılmasını gösteren sayısal bir metriktir ve denklem 36 ile formülize edilir. μ_{hedef_son} ve μ_{hedef_ilk} sırayla iyileştirilmiş görüntüde ve orjinal görüntüde görünürlüğü arttırılmak istenilen hedef nesneye

ait gri seviyelerin ortalama değerleridir. ve ise iyileştirilmiş görüntüde ve orjinal görüntüde arkaplana ait gri seviyelerin ortalama değerleridir. DSM değerinin 0'dan büyük olması beklenir ve bu değer ne kadar yüksek olursa yapılan kontrast iyileştirme o kadar iyidir.

$$DSM = \left|\mu_{hedef\_son} - \mu_{arkaplan-son}\right| - \left|\mu_{hedef_{ilk}} - \mu_{arkaplan\_ilk}\right| \quad (36)$$

3.1.2. Hedef-Arkaplan Kontrast İyileştirme Ölçütü (TBC: Target to Background Contrast Enhancement Measure)

Kontrast iyileştirme ile hedef nesne ile arkaplanına ait gri seviyelerin ortalamaları arasındaki farkın maksimize edilmesi beklenir. Hedef nesnenin homojenitesi arttırkça sınırları ve konumu daha belirgin olacaktır. TBC hedef nesne ve arkaplanına ait gri sevilerin orjinal görüntü ve iyileştirilmiş görüntüdeki ortalama ve standart sapmasına dayanan bir metriktir. Standart sapma (σ) homojenliğin bir göstergesidir. TBC 'nin matematiksel ifadesi denklem 37'deki gibidir ve 0'dan büyük olması görüntüde iyileşmenin sağlandığının göstergesidir.

$$TBC = \frac{\frac{\mu_{hedef\_son}}{\mu_{arkaplan\_son}} - \frac{\mu_{hedef\_ilk}}{\mu_{arkaplan\_ilk}}}{\frac{\sigma_{hedef\_son}}{\sigma_{hedef\_ilk}}} \quad (37)$$

3.1.3. Entropiye Dayalı Hedef-Arkaplan Kontrast İyileştirme Ölçütü (TBCE: Target to Background Contrast Enhancement Measure Based on Entropy)

3.1.2'de bahsedilen homojenliğin bir diğer ölçütü de entropidir() TBCE metriğinde standart sapma yerine hedef nesneye ait orjinal görüntü ve iyileştirilmiş halindeki gri seviye değerlerinin entropisi kullanılır ve denklem 38 ile ifade edilir:

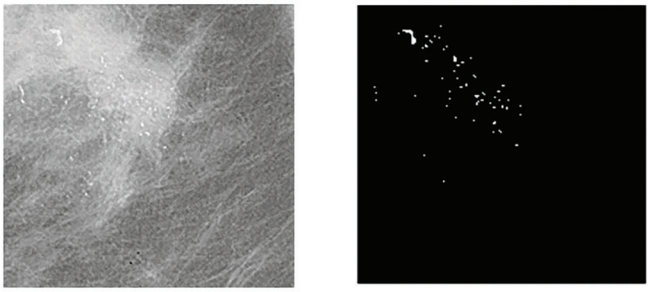
$$TBCE = \frac{\frac{\mu_{hedef\_son}}{\mu_{arkaplan\_son}} - \frac{\mu_{hedef\_ilk}}{\mu_{arkaplan\_ilk}}}{\frac{\varepsilon_{hedef\_son}}{\varepsilon_{hedef\_ilk}}} \quad (38)$$

Entropi Homojenliğin bir ölçütü olduğu gibi gri seviye yoğunluluğunun rastgeleliliğinin de bir ölçütüdür ve denklem 39 ile ifade edilir:

$$\varepsilon = -\sum_{i=1}^{K} pdf(i)\log_2(pdf(i)) \quad (39)$$

Bu denklemde yer alan K görüntüdeki en yüksek gri seviye değeridir. Her bir gri seviye değerine ait olasılık yoğunluk fonksiyonu birbirine eşit ise, düz bir histogram dağılımı vardır ve entropi değeri maksimumdur (Gonzalez ve Woods, 2006).

Bu metriklerin kullanılabilmesi için hedef nesneye ait piksellerin koordinatlarının bilinmesi gerekir. Bunun için görüntü eşikleme ile görüntünün ikili (binary) bölütlenmesi sağlanır. Şekil.21 MIAS görüntülerinden mdb209'dan seçilen ilgili bölgeye eşikleme uygulanmasıyla mikrokalsifikasyon kümelerinin bölütlenmesini göstermektedir. Bu görüntüdeki beyaz bölgeye ait piksellerin konumlarımdan ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanabilir.



Şekil 21. mdb 209 Görüntüsünden seçilen bölgenin ikili (binary) bölütlenmesi

3.2. Bağıl Entropi Analizi

Entropi başlı başına görüntü iyileştirme yönteminin performansıyla ilgili bilgi vermez. Yalnızca görüntünün gri seviye dağılımındaki değişimleri gösterir. Orjinal görüntü ile iyileştirilmiş görüntüye ait gri seviye dağılımları arasındaki farkı gözlemleyebilmek içik bağıl entropi kavramı ortaya çıkmıştır:

$$Bağıl\ Entropi = \sum_{i=1}^{K} pdf_{orjinal}\,(i) \log_2 \left(\frac{pdf_{orjinal}(i)}{pdf_{iyileştirilen}(i)} \right) \qquad (40)$$

Orijinal görüntü ile iyileştirilen görüntünün benzer gri seviye dağılımına sahip olması durumunda, bağıl entropi 0'a eşit olur (Ye vd., 2008).

3.3. Ortak Bilgi Analizi

Ortak bilgi analizi bağıl entropi analizine benzer olarak orjinal görüntü ile iyileştirilmiş hali arasındaki entropi bağlantısına dayanmaktadır. Farklı olarak orjinal görüntü ile iyileştirilmiş halinin ortak gri seviye dağılımlarının ortak olduğu olasılık yoğunluk fonksiyonunu (pdf_{xy}) kullanır. Görüntünün orjinal hali x ve iyileştrilmiş hali y olarak tanımlandığında ortak bilgi analizi denklem 40 ile ifade edilir.

$$I(x:y) = \sum_{x,y} pdf_x\,(x) \log_2 \left(\frac{pdf_{xy}(x,y)}{pdf_x pdf_y} \right) \tag{41}$$

3.4. Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi(GLCM) ile Hesaplanan Yoğunluk Kontrastı

Kontrast bir piksele ait gri seviye değeri ile bitişiğindeki pikselin gri seviye değeri arasındaki ilşkinin bir ölçütüdür. Yoğunluk kontrastı ise orjinal görüntü ile iyileştirilmiş halinin bölgesel kontrastındaki farklılıklardır (Chen ve Ramli ,2003). Kontrast denklem 42 ile ifade edilir.

$$Kontrast = \sum_{i=1}^{K} |i-j|^2\, p_{ij} \tag{42}$$

Bu denklemde K görüntüdeki en yüksek p_{ij} gri seviye değerini gösterirken gri seviye eş oluşum matrisini göstermektedir. Bu matris bitişiğindeki pisele ait gri seviye değeri ile bir piksele ait gri seviye değeri arasındaki konumsal ilşkiyi tanımlayan 0 ve 1 değerlerinden oluşan bir matristir. M ve N görüntünün yatay ve dikey boyutları olmak üzere p_{ij} denklem 43'deki gibidir:

$$p_{i,j} = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-1} \begin{cases} 1, & I(x,y) = i \; ve \; I(x+\Delta x, y+\Delta y) = j \\ 0, & Aksi\; halde \end{cases} \tag{43}$$

3.5. Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi(GLCM) ile Hesaplanan Ayrık Entropi

Bir diğer görüntü kalite metriği ayrık entropidir. Ayrık entropi, pdf yerine GLCM kullanılarak hesaplanan entropidir ve Denklem 44 ile ifade edilir (Chen ve Ramli, 2003).

$$\varepsilon_{ayrık} = -\sum_{i=1}^{K} p_{ij} \log_2 \left(p_{ij}\right), \quad 0 \le (j) \le K \tag{44}$$

3.6. Yapısal Benzerlik Görüntü Kalite Indeksi (SSIM: Structral Similarity Image Quality Index)

Yapısal benzerlik, iki görüntü arasındaki benzerliği bulmada kullanılan en gelişmiş yöntemlerden biridir (Wang vd., 2004). Orjinal görüntü(x) ile iyileştirilmiş hali (y) arasında birbirinden bağımsız 3 karşılaştırmaya dayanır: Parlaklık (l(x,y)), kontrast (c(x,y)), ve yapısallık (s(x,y)). Benzerlik ölçütü S bu 3 karşılaştırmadan elde edilen bir çıkarımdır:

$$S(x,y) = f(l(x,y), c(x,y), s(x,y)) \tag{45}$$

Denklem 44'te verilen S simetrik bir fonksiyondur (S (x, y) = S (y, x)). Değeri 1'e eşit veya 1'den küçüktür. 1'e eşit olduğu durumda orjinal görüntü ile iyileştirilmiş halinin aynı olduğu söylenir.

Parlaklık karşılaştırılması Denklem 45'te gösterilmiştir. Bu denklemdeki μ_x ve μ_y sırayla orjinal görüntü ve iyileştirilmiş halinin gri seviye değerlerinin ortalamalarıdır. C_1 0 ile bölünmeden kaçınmak için kullanılan sabit bir değerdir. Bu değerin belirlenmesinde Denklem 47'de verilen, maksimum gri seviye değerine (L) bağlı denklem kullanılır.

$$l(x,y) = \frac{2\mu_x\mu_y + C_1}{\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1} \tag{46}$$

$$C_1 = (K_1 L)^2, \qquad K_1 \leq 1 \tag{47}$$

Kontrast karşılaştırılması parlaklık karşılaştırmasına benzer şekilde formülize edilir ancak gri seviyelerin ortalama değerleri yerine standart sapmalarını kullanır:

$$c(x,y) = \frac{2\sigma_x\sigma_y + C_2}{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2} \tag{48}$$

Yapısal karşılaştırma ise denklem 49 'daki gibi ifade edilir:

$$s(x,y) = \frac{\sigma_{xy} + C_3}{\sigma_x\sigma_y + C_3} \tag{49}$$

Bu denklemdeki σ_{xy} , x - μ_x ve y - μ_y değerleri arasındaki kosinüs açısına bağlı korrelasyon katsayısıdır. C_3, C_1 ve C_2 gibi 0 ile bölünmeyi engellemek amacıyla kullanılan bir sabittir ve genellikle C_2 değerinin yarısı tercih edilir.

$$\sigma_{x,y} = \frac{1}{n-1}\sum_i\sum_j (I_x(i,j) - \mu_x)\big(I_y(i,j) - \mu_y\big) \tag{50}$$

Yukarıda verilen 3 karşılaştırma değerleri kullanılarak benzerlik ölçütü S aşağıdaki gibi hesaplanır. Bu denklemdeki , α, β ve γ pozitif değerli sabitlerdir .

$$S(x,y) = [l(x,y)]^{\alpha}[c(x,y)]^{\beta}[s(x,y)]^{\gamma} \quad (51)$$

S (x, y) görüntünün piksel boyutuna normalize edilir:

$$S(x,y) = \frac{1}{MN}\sum_{x=0}^{M}\sum_{y=0}^{N} S(x,y) \quad (52)$$

Parlıklık ve kontrast karşılaştırılmasında kullanılan C1 ve C2 değerleri 0 olduğunda ve α, β ve γ değerleri 1'e eşit olduğunda S (x, y) genel görüntü kalite indeksi (UIQI: universal image quality index) olarak tanımlanır ve denklem 53'deki gibi ifade edilir.

$$UIQI = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x\sigma_y}\frac{2\mu_x\mu_y}{\mu_x^2+\mu_y^2}\frac{2\sigma_x\sigma_y}{\sigma_x^2+\sigma_y^2} \quad (53)$$

S(x,y)nin hesaplanmasında kullanılan μ_x,μ_y, σ_x , σ_y ve σ_{xy} parametreleri bölgesel istatistiğe dayalı dğerlerdir. Önceden boyutu tanımlanan bir pencerenin görüntü üzerinde kaydırılmasıyla, görüntünün pencere içinde kalan kısmına ait bu parametreler hesaplanır. S (x, y)'nin son değerine ulaşmak için her bir local değerin toplamının oartalaması alınır. Görüntü kalitesini değerlendirmede kullanılacak olan son S (x, y) eşitliği denklem 54'te verilmiştir. Bu denklemdeki M pencerenin görüntü üzerinde kaç defa hareket ettiğini gösterir.

$$S(x,y) = \frac{1}{M}\sum_{j}^{M} S(x_j, y_j) \quad (54)$$

Bu kısımda anlatılan, görüntü iyileştirme yöntemlerinin etkiliğinin değerlendirilmesinde kullanılan metrikler mamografi görüntülerine üzerine frekans uzayında uygulanan Detay iyileştirme ve çok çözünürlüklü analiz yöntemlerinin sonuçları için kullanılmıştır.

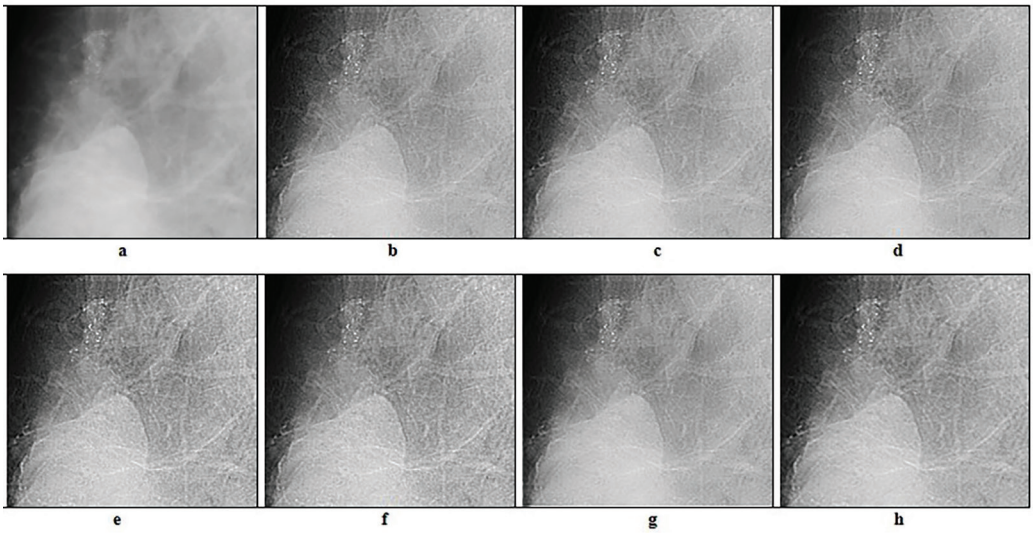
Mamografi görüntülerinde mikrokalsifikasyon kümelerinin görünürlüğü arttırmak için uygulanan bu görüntü iyileştirme yöntemlerinin teşhise yönelik diğer bulguların kaybolmasına sebebiyet vermemesi gerekir. Kullanılan metriklerin dışında iyileşmenin uzman hekim tarafından subjektif olarak da değerlendirmesi yapılan iyileşmenin etkiliğini belirlemede önemlidir.

Şekil 22'de mini MIAS görüntü setinden mdb241 görüntüsüne uygulanan görüntü iyileştirme algoritmaları sonucunda elde edilen görüntüler ve Tablo 2'de performans ölçümlerinin sonuçları verilmiştir. Bu metriklerden elde edilen en yüksek değerler doğrultusunda ayrık olmayan çevritsel dönüşüm kullanılarak

yapılan iyileştirmenin daha iyi olduğu söylenebilir. Bu görüntüler uzman hekim tarafından değerlendirildiğinde ayrık dalgacık dönüşümü kullanılarak yapılan iyileştirmenin tanı koymak için daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Mini_MIAS veri setine ait diğer bir görüntü mdb 252 için elde edilen görüntüler Şekil 23'te ve metrik sonuçları Tablo 3 'de verilmiştir.

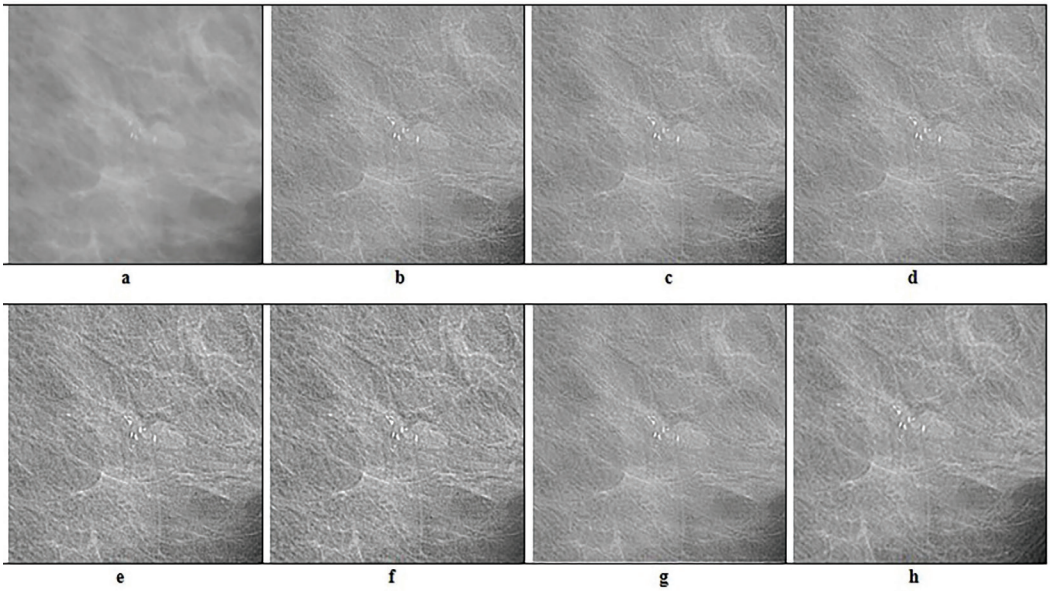
Yapılan görüntü iyileştirmenin görüntülenmek istenilen bölge dışında kalan alanlarda herhangi bir bozulma yaratmaması ve bilgisayar destekli tanı gibi sınıflandırmaya bağlı karar destek sistemlerinde görüntü üzerinden öznitelik çıkarmaya uygun olması gerekmektedir. Bunun için kullanılacak görüntü iyileştirme performans ölçütünün subjektif değerlendirmeyi destekleyen bir ölçüt olması gerekmektedir ve aynı tür görüntülere uygulandığında benzer performansın elde edilmesi gerekir.



Şekil 22. Görüntü İyileştirme Yöntemlerinin Sonuçları (a)Mini MIAS 241 görüntüsünden seçilen bölge (b) FFT kullanılarak yapılan detay iyileştirme (c) Ortalama ve Standart Sapma kullanılarak yapılan detay iyileştirme (d) Ayrık Dalgacık Dönüşümü kullanılarak yapılan detay iyileştirme (e) K ortalama Kümelendirme kullanılarak yapılan detay iyileştirme (f) K ortalama kümelendirme ve ortalama-standart sapma kullanılarak yapılan detay iyileştirme (g) Ayrık dalgacık dönüşümü ve keskinleştirici filtre kullanılarak yapılan iyileştirme (h) Alt örnekleme olmayan çevritsel dönüşüm kullanılarak yapılan iyileştirme

Tablo 2. Mias 241 Görüntüsü için Görüntü İyileştirme Yöntemlerinin Performans Değerlendirmesi

mdb 241	DSM	TBC	TBCE	Bağıl entropi	Ortak Bilgi	GLCM-Yoğunluk Kontrast	GLCM Ayrık Entropi	SSIM
a	-	-	-	-	-	7.83	10.40	-
b	64.76	**2.10**	0.38	0.0402	4.44	8.84	10.12	**0.98**
c	50.38	1.66	0.40	0.0401	4.49	8.37	10.10	**0.98**
d	47.82	1.58	0.38	0.0416	4.33	4.57	9.66	**0.98**
e	**54.48**	1.71	**0.42**	0.0120	4.28	17.39	11.02	0.96
f	49.55	1.62	0.39	0.0191	3.83	34.21	11.50	0.92
g	46.50	1.53	0.37	0.004	**4.81**	12.46	10.78	**0.98**
h	50.21	1.62	0.39	**0.06**	2.54	**121.59**	**12.50**	0.69



Şekil 23. Görüntü İyileştirme Yöntemlerinin Sonuçları (a)Mini MIAS 252 görüntüsünden seçilen bölge (b) FFT kullanılarak yapılan detay iyileştirme (c) Ortalama ve Standart Sapma kullanılarak yapılan detay iyileştirme (d) Ayrık Dalgacık Dönüşümü kullanılarak yapılan detay iyileştirme (e) K ortalama Kümelendirme kullanılarak yapılan detay iyileştirme (f) K ortalama kümelendirme ve ortalama-standart sapma kullanılarak yapılan detay iyileştirme (g) Ayrık dalgacık dönüşümü ve keskinleştirici filtre kullanılarak yapılan iyileştirme (h) Alt örnekleme olmayan çevritsel dönüşüm kullanılark yapılan iyileştirme

Tablo 3. Mias 252 Görüntüsü için Görüntü İyileştirme Yöntemlerinin Performans Değerlendirmesi

mdb 252	DSM	TBC	TBCE	Bağıl entropi	Ortak Bilgi	GLCM-Yoğunluk Kontrast	GLCM Ayrık Entropi	SSIM
a	-	-	-	-	-	7.05	9.15	--
b	32.78	3.00	0.183	0.06	1.36	103.07	11.21	0.73
c	32.83	3.00	0.183	0.06	1.35	103.57	11.21	0.72
d	34.24	3.04	0.189	0.07	1.32	110.04	11.30	0.71
e	58.82	3.16	0.29	0.29	**0.93**	**285.91**	12.31	0.48
f	60.07	3.10	0.29	**0.33**	0.89	322.45	**12.45**	0.46
g	37.00	3.05	0.20	0.10	1.34	195.71	11.36	0.70
h	**62.42**	**4.88**	**0.33**	0.15	0.59	115.46	11.60	0.73

4. Teşekkür

Bu çalışmanın danışmanlığını yürüten Prof. Dr. Nevzat Güneri Gençer'e ve Dr. Gülay Gençer'e verdikleri destek ve motivasyon için teşekkür ederim. Benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan Arif Ergün Turan'a, çalışmaya öneri ve yardımlarıyla katkıda bulunan Prof. Dr. Gözde Bozdağı Akar'a, bu çalışmayı klinik veriler üzerinde gerçekleştirmeme imkan sağlayan Yıldırım Bayezit Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mamografi Bölümü ve Dr. Nafiz Körez Devlet Hastanesi Radyoloji Bölümü doktorları ve çalışanlarına özel teşekkürlerimi sunarım.

5. Kaynaklar

Agaian, S. ; Panetta ,K. ve Grigoryan A. ," Transform-based image enhancement algorithms with performance measure", Image Processing, IEEE Transactions on, Cilt. 10, s. 367–382, Mart 2001.

Akbay C., Gencer N.G.,Gençer G., "Mammogram Görüntülerinde Mikrokalsifikasyonların Tespiti Ve Sınıflandırılmasına Yönelik Bilgisayar Destekli Tanı „„Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), 2014 18th National", s. 1-4., 2014

Akbay C., "Application Of Image Enhancement Algorithms To Improve The Visibility And Classification Of Microcalcifications In Mammograms", Y. Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ocak 2015

Arici, T. ; Dikbas, S; Altunbasak, Y. "A histogram modification framework and its application for image contrast enhancement," Image Processing, IEEE Transactions on, Cilt. 18, s. 1921–1935, Eylül 2009.

Arikidis, N.; Skiadopoulos, S. ; Sakellaropoulos, F ; Panayiotakis,G ve Costaridou, L. "Microcalcification features extracted from principal component analysis in the wavelet domain.," IFIP International Conference on Artificial Intelligence Applications and Innovations. Springer, Boston, MA, cilt 204, s.730–736, 2006.

Bai X. ve Zhou F., "Analysis of new top-hat transformation and the application for infrared dim small target detection," Pattern Recognition, cilt 43, s. 2145– 2156, Haziran 2010.

Chen S.-D. ve Ramli A., "Minimum mean brightness error bi-histogram equalization

in contrast enhancement," Consumer Electronics, IEEE Transactions on, cilt 49, s. 1310–

1319, Kasım 2003.

Cruz C. F., "Automatic Analysis of Mammography Images: Enhancement and Segmentation Techniques." Y. Lisans Tezi , University of Porto, 2011.

Cunha, A., "Nonsubsampled Contourlet Toolbox", 14.02.2018, Erişilebilir: https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/10049-nonsubsampled-contourlet-toolbox

Do, M. ve Vetterli, M. "The contourlet transform: an efficient directional multiresolution image representation," Image Processing, IEEE Transactions on, cilt 14, s. 2091–2106, Aralık 2005.

Gonzalez, R. C. ve Woods, R. E. (2006) Digital Image Processing (3. Baskı). Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc.

Karali,A.; Okman,O. ve Aytac, T. "Adaptive enhancement of infrared images containing sea surface targets," Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2010 IEEE 18., s. 605–608, Nisan 2010.

Kuş P. ve Karagöz I., "Detection of microcalcification clusters in digitized Xray mammograms using unsharp masking and image statistics," Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences, cilt 21, s.. 2048–2061, 2013

Kim HJ., Lee JM., Lee JA., Oh SG. ve Kim WY.,"Contrast Enhancement Using Adaptively Modified Histogram Equalization", Advances in Image and Video Technology. PSIVT 2006. Lecture Notes in Computer Science, cilt 4319., s. 1150-1158,Springer, 2006

Marrocco, C.; Molinara, M. ; D'Elia, C.; Tortorella, F.' A computer-aided detection system for clustered microcalcifications', Artificial Intelligence in Medicine 50 ,s. 23–32,2010

Muñoz ,J. M. M.; Domínguez ,H. d. J. O.; Villegas, O. O. V.; Sánchez, V. G. C. ve Maynez L. O., "The nonsubsampled contourlet transform for enhancement of microcalcifications in digital mammograms," in MICAI 2009: Advances in Artificial Intelligence, s. 292–302, Springer, 2009.

Mustra,M.; Grgic, M. ve Delac K., "Enhancement of microcalcifications in digital mammograms," in Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP), 19th International Conference on, s.. 248–251, Nisan 2012.

Pizer ,S. M.; Amburn, E. P. ; Austin ,J. D.; Cromartie, R.; Geselowitz, A. ; Greer, T. ; Romeny, B. ter Haar ; Zimmerman, J. B. ve Zuiderveld ,K.; "Adaptive histogram equalization and its variations," Computer Vision, Graphics, and Image Processing, cilt 39, sayı 3, s. 355 – 368, 1987.

Szeliski R., Computer Vision: Algorithms and Applications. New York, NY, USA: Springer-Verlag New York, Inc., Basım 1., 2010

"The mini-MIAS database of mammograms", PEIPA, the Pilot European Image Processing Archive, 14.02.2018 , Erişilebilir: http://peipa.essex.ac.uk/info/mias.html

Singh ,S. ve Bovis, K., "An evaluation of contrast enhancement techniques for mammographic breast masses," Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on, cilt 9, s. 109–119, Mart 2005.

Turan A. E., "Analysis and comparison of the contrast enhancement techniques for infrared images," Y. Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Şubat 2012.

Wang T. C. ve Karayiannis N. B., "Detection of microcalcifications in digital mammograms using wavelets," Medical Imaging, IEEE Transactions on, cilt. 17, no. 4, s. 498–509, 1998.

Wang, Z.; Bovik, A.; Sheikh, H. ve Simoncelli E., "Image quality assessment: from error visibility to structural similarity," Image Processing, IEEE Transactions on, cilt 13, s. 600–612, Nisan 2004.

Ye ,Z.; Mohamadian; H. ve Majlesein H., "Adaptive enhancement of gray level and true color images with quantitative measurement using entropy and relative entropy," in System Theory, 2008. SSST 2008. 40th Southeastern Symposium on, s. 127–131, Mart 2008.

BİYOMALZEME

16

Biyomedikal Uygulamalarda Nanoyapılı Malzemeler

Mükrime Birgül AKOLPOĞLU, Uğur BOZÜYÜK & Seda KIZILEL

Koç Üniversitesi

İstanbul

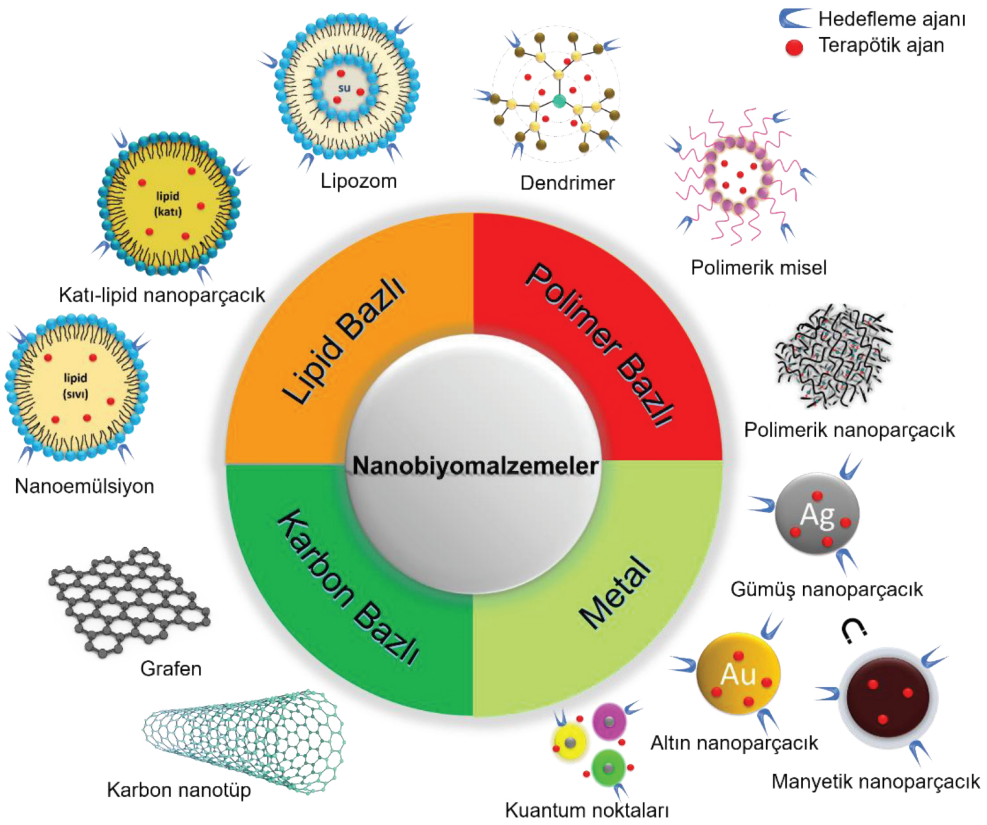
1. Giriş

Nanoteknolojinin doğuşu tıp, haberleşme, robotik ve gen mühendisliği gibi birçok alanda devrimsel denebilecek nitelikte yeniliklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Gıda endüstrisinden tekstile, enerji uygulamalarından diş hekimliğine kadar birçok farklı alanda kendisine yer bulan nanoteknoloji, şüphesiz ki biyomedikal mühendisliği alanında yeni ve etkili tedavilerin geliştirilmesinde de rol oynamıştır. Nanoteknoloji sayesinde geliştirilen nanomalzemeler, boyutlarının sunduğu avantajlardan dolayı malzeme bilimine yeni bir soluk katmıştır. Biyomedikal mühendisliğinde kullanılan nanobiyomalzemeler, ilaç salım sistemleri, doku mühendisliği, tanı bilimi, kanser tedavisi gibi birçok alanda kendisine uygulama alanı bulmuştur. Birçok nanobiyomalzeme temelli ilaç raflarda yerini almış ve sayısız insanın tedavisinde önemli rol oynamışlardır.

Nanobiyomalzemeler, biyolojik sistemler ile etkileşime geçen, tedavi ya da teşhis amaçlı kullanılan nano boyutlu malzemeler olarak tanımlanır. Doğal ya da sentetik olabilirler, fakat biyouyumlu olmak zorundadırlar. Nanobiyomalzemeler geniş spektrumlu bir malzeme grubunu kapsar; lipid bazlı nanoparçacıklar, polimer bazlı nanomalzemeler, metal nanoparçacıkları ve karbon bazlı nanomalzemeler olarak dört temel sınıfa ayrılabilirler (Şekil 1). Her nanobiyomalzeme grubunun kendine has uygun kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları vardır.

Günümüzde nanobiyomalzemeler etrafındaki araştırmalar daha çok çağımızın vebası olan kanser tedavisi etrafında yoğunlaşmıştır. Nanobiyomalzemeler, boyutlarının hücre boyutlarına kıyasla çok küçük olmaları sebebiyle kanserli dokulara ve hücrelere, normal dokulara kıyasla daha fazla penetre olurlar ve bu fenomene "iyileşmiş penetrasyon ve alıkonma etkisi (EPR)" etkisi adı verilir (Matsumura & Maeda, 1986). Bu sebeple kanseri yenebilecek akıllı ve işlevsel malzeme tasarımları geliştirilmekte olup, nanobiyomalzemeler ile kemoterapi ve gen terapisi üzerine yoğunlaşılmaktadır. Hali hazırda kanser ve diğer hastalıkların tedavisi için kullanılmakta olan hatırı sayılır sayıda nanobiyomalzeme temelli ilaç olmakla birlikte, birçok sayıda ilaç formülasyonu da klinik aşamadadır (Anselmo &

Mitragotri, 2016). Vücudun erişmesi zor olan yerlerine küçük boyutları sayesinde erişebilen nanobiyomalzemeler, tanı bilimi konusunda yeni bir çığır açmıştır.



Şekil 1. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan nanobiyomalzemeler

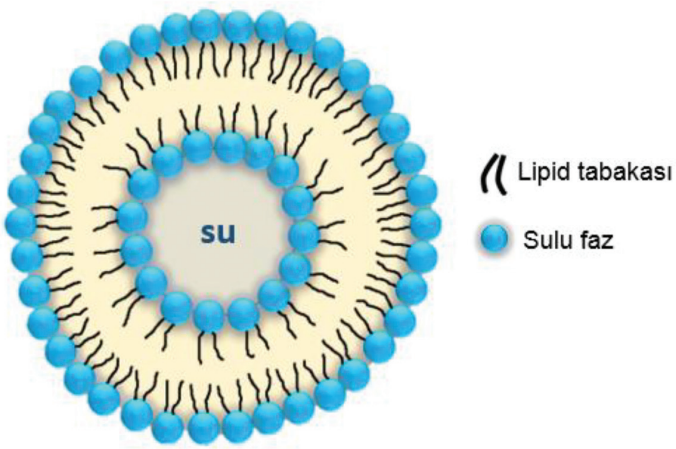
Bu bölümde lipid bazlı nanoparçacıklar, polimer bazlı nanomalzemeler, metal nanoparçacıkları ve karbon bazlı nanomalzemeler incelenecektir. Her sistemin sahip olduğu genel özellikler ve klinik çalışmalar hakkında bilgi verilecek, kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları irdelenecektir.

2. Lipid Bazlı Nanoparçacıklar

Geçmiş yıllarda lipid bazlı nanoparçacıklar nanoteknoloji ve biyomedikal mühendisliği alanlarında artan bir ilgi görmüştür. Özellikle son 15-20 senelik süreç içerisinde, çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik tasarlanmış lipid bazlı nanoparçacık temelli sistemlere ait araştırma sayısı büyük bir hızla artış göstermiştir. Bu ilaç sistemlerinin klinik uygulamalarda göstermiş olduğu ve potansiyel olarak gösterebileceği başarılar, lipid bazlı nanoparçacık sistemlerine dair ilgiyi her geçen gün arttırmaktadır. Bu bölümde, en popüler lipid bazlı nanoparçacık sistemleri olan lipozomlar, katı lipid nanoparçacıkları ve nanoemülsiyonlardan bahsedilecektir.

2.1. Lipozomlar

Lipozomlar, biyomedikal ve tıp uygulamalarında kullanılan ilk nano yapılı malzemelerdendir ve 1960'lı yılların ortasında keşdefilmiştir (Bangham, 1993). Lipozomlar, parçacık çapları 50-500 nm arasında değişen; tek, iki ya da daha fazla doğal ya da sentetik lipid katmanları olan küresel yapılardır ve lipidlerin sulu ortamlarda emülsiyonlaştırılmasıyla elde edilirler (Gregoriadis, 1995; Malam vd.., 2009; Sharma & Sharma, 1997). Sırasıyla sulu çekirdek, lipid tabakası ve sulu dış fazdan oluşurlar (Şekil 1). Sulu ve lipid fazlardan oluşmaları sebebiyle farklı özelliklerdeki lipofilik ve hidrofilik ilaçları içerisine hapsedebilme yeteneğine sahiplerdir. Morfolojilerinin hücre zarına benzemesi, farklı özellikteki molekülleri içine hapsedebilme yeteneği ve biyolojik olarak aktif maddelerin in vitro ve in vivo ortamda başarılı bir şekilde salımının gerçekleştirilmesinden dolayı, lipozomlar günümüzde en başarılı ilaç taşıyıcı sistemler olarak kabul edilir (Bozzuto & Molinari, 2015; Felice vd., 2014). Son 20 yılda lipozomların biyomedikal uygulamalarına dair ciddi bir yol kat edilmiştir ve lipozom temelli birçok ilaç bugün piyasada bulunabilmektedir (Fanciullino & Ciccolini, 2009).



Şekil 2. Lipozomun şematik yapısı.

Lipozomlar 1960'ların ortalarından itibaren biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilme kabiliyetlerinden dolayı potansiyel ilaç taşıyıcıları olarak görülmüştür. Enkapsüle edilen ilaçların lipid katmanları sayesinde enzimatik, immunolojik veya kimyasal inaktivasyondan korunması, ilaçların hedeflenen dokuya ulaşmadan bozunmasını engeller. Bu durum ilacın etkinliğini arttırmakla birlikte, ilacın kan dolaşımında iken sağlıklı dokulara zarar vermesini engeller; bundan dolayı ilaç daha yüksek dozlarda kullanılabilir. Bu etkilerden dolayı lipozom temelli ilaçların terapötik indeksi, ilacın lipozomal olmayan açık formuna göre çok daha yüksektir. Ek olarak lipozomların hedefleyici ligandlar ile hastalıklı dokulara karşı seçici hale getirilmesi mümkündür ve bu durum ilacın terapötik indeksini daha da arttırır. Günümüzde 12 adet lipozom bazlı ilaç raflarda yerini almıştır, yüzlercesi ise klinik aşamadadır (Bozzuto & Molinari, 2015). Bunların en bilinen örneklerinden biri, dünyada ilk FDA onaylı nano-ilaç olan Doxil®'dir. Doxil®, yaygın olarak bilinen bir

kanser ilacı olan doksorubisinin lipozomal formudur. Doksorubisin lipozomlara yüksek miktarlarda hapsedilebilmiş, bununla birlikte ilacın kanda dolaşım süresi dramatik bir şekilde artmıştır. İlacın tümör dokularında normal dokulara göre daha fazla biriktiği tespit edilmiş ve bu duruma bağlı olarak yan etkilerin ciddi bir biçimde azaldığı gözlemlenmiştir. Doxil® günümüzde meme ve yumurtalık kanseri tedavilerinde sıkça kullanılmaktadır (Barenholz, 2012).

Lipozomların avantajları şu şekilde sıralanabilir: 1) Çözünürlüğü az olan ilaçların çözünürlüğünü ve buna bağlı olarak ilacın yarı ömrünü arttırır, 2) Çeşitli modifikasyonlar ile hastalıklı dokuya seçici bir şekilde ilaç salımı yapılabilir, 3) Çeşitli özellikteki (hidrofilik ve hidrofobik) ilaçların enkapsüle edilmesine olanak sağlar. Bununla birlikte, büyük ölçekli üretimde karşılaşılan stabilite, polidispersite ve toksisite problemleri lipozomların kullanımını sınırlar. Bu durumu aşabilmek için klinisyen, bilim insanları ve endüstri işbirliği ile lipozomal formülasyonlarının başarı oranı arttırılmalıdır (Bozzuto & Molinari, 2015).

2.2. Katı-Lipid Nanoparçacıklar

Katı-lipid nanoparçacıklar, özellikle 2000'lerin başından itibaren dikkat kazanmaya başlamış, hali hazırda kullanılan lipozom, polimer bazlı nanobiyomalzemeler ve emülsiyonlar gibi nano boyutlu ilaç taşıyıcılarına alternatif olarak sunulmuştur. Katı lipid nanoparçacıkları, katı lipid çekirdek ve bu çekirdeği stabilize eden dış sürfaktan tabakadan meydana gelir ve katı lipidlerin emülsiyonlaştırılmasıyla elde edilirler. Biyoçözünür, biyouyumlu, diğer konvensiyonel nanoparçacıklara göre üretiminde polidispersite probleminin az olması, büyük ölçekte üretilebilmesi ve stabilitelerinin fazla olması sebebiyle birçok potansiyel kullanım alanlarına sahiptirler (Mukherjee vd., 2009). Genetik materyalleri içlerine kolayca hapsedebilmesi, hücre içine alındıktan sonra kolay bozunmamaları, bazı hücrelere seçici olarak alınabilmeleri gibi özelliklerinden dolayı gen terapilerinde büyük bir potansiyele sahiptirler ve klinik aşamada genetik ve genetik olmayan hastalıkların tedavilerinde umut verici sonuçlar elde edilmektedir (del Pozo-Rodríguez vd., 2016). Bununla birlikte katı-lipid nanoparçacıkları kozmetik sektöründe büyük uygulama alanına sahiptir. UV engelleyici ve cildi nemlendirici özellikleri, akne oluşumuna karşı gösterdiği faydalardan ötürü katı-lipid nanoparçacık bazlı güneş kremleri ve çeşitli cilt kremleri piyasada yer almaktadır (Pardeike vd., 2009). Tüm bu kullanım alanlarına ek olarak katı lipid nanoparçacıklarının gıda endüstrisinde de çeşitli uygulama alanları vardır (Naseri vd., 2015).

Katı-Lipid nanoparçacık sistemlerinin belirgin avantajları şu şekilde sıralanabilir: 1) Zaman ve ortam stabiliteleri yüksektir, 2) Yüzey alanları büyüktür ve diğer nano taşıyıcılara göre içlerine fazla miktarlarda ilaç hapsedebilme yeteneklerine sahiptirler, 3) Üretimleri su bazlıdır, organik solventler kullanılmaz, 4) Sterile edilebilmeleri kolaydır, 5) Yüksek miktarlarda üretim yapılabilir, 6) Üretim maliyeti görece düşüktür. Görece yeni bir nano taşıyıcı olması ve sunduğu avantajlar sebebiyle katı-lipid taşıyıcıları hakkında yapılan araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır. Klinik aşamadan gelen umut verici sonuçlar, gelecekte çeşitli hastalıkların tedavisinde birçok katı-lipid bazlı ilacın kullanılacağının sinyallerini vermektedir.

2.3. Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, birbiri içerisinde karışmayan iki sıvının birbirleri içerisinde dağılmasıyla oluşur; bu fazlar su içinde yağ ya da yağ içinde su olacak şekilde olabilir. Oluşan sıvı damlacıklar, hem hidrofobik, hem hidrofilik özelliği olan (amfifilik) bir sürfaktan ile stabilize edilirler (Mason vd., 2006). Termodinamik stabiliteleri, hazırlanmalarının kolay olması, yüzey alanlarının büyük olması ve suda çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünü arttırmalarından dolayı ilaç salımı sistemleri, kozmetik, tanı ve teşhis gibi alanlarda uygulamalara sahiptir. İlaç salımı sistemlerinde emülsiyon damlacıklarının rezervuar görevi görmesiyle uzun süreli ve kontrollü bir biçimde ilaç salımı yapılabilir (Shah vd., 2010). Özellikle ağız yoluyla alınan ilaçların çözünürlüğünü arttırdığından, ilaçları kimyasal ve enzimatik bozunmadan koruduğundan ve ekstrem koşullardaki sindirim yolundaki yolculuğu boyunca homojen dağılımını kaybetmediklerinden dolayı, nanoemülsiyon bazlı ilaç sistemleri hali hazırda ağız yoluyla alınan bazı ilaçlara entegre edilmiştir (Bruschi, 2015). Bununla birlikte, çeşitli biçimlerde verilen birçok nanoemülsiyon bazlı ilaç piyasada bulunabilmektedir. Bunların en meşhurlarından biri anestezik olarak kullanılan ve etken maddesi propofol olan Diprivan®'dır. Ortalama 150 nm boyuta sahip yağ damlacıklarının içerisine hapsedilmiş propofol moleküllerini içeren bu ilaç, anestezik amaçlarla sıkça kullanılmaktadır. (Bulte vd., 2001).

Nanoemülsiyonlar küçük mol kütlesine sahip ilaçların salımında kullanılabilmekle birlikte, peptit, protein gibi büyük yapılı makromolekülleri taşıyıcı olarak da kullanılabilirler. Kandaki sirkülasyon zamanının fazla olması ve antijen sunucu hücreler tarafından hücre içine alınımlarının fazla olması sebebiyle kanser terapisinde kuvvetli bir potansiyele sahip adaydır. Diğer nanomalzeme sistemlerinde olduğu gibi, nanoemülsiyonlar da hedefleyici ligandlarla modifiye edilebilir ve kanserli hücreler hedeflenebilir. Günümüzde çeşitli kanser ilaçlarının nanoemülsiyon bazlı formülasyonları klinik öncesi ve klinik aşamalarda denenmektedir (Mahato, 2017).

Nanoemülsiyon sistemlerinin avantajları şu şekilde sıralanabilir: 1) Makroemülsiyonlara göre çok daha fazla yüzey alanına sahiptirler ve yüksek miktarlarda suda çözünmeyen ilacı içlerine hapsedebilirler, 2) Hazırlaması kolaydır ve makroemülsiyonlarda görülen sedimentasyon, flokülasyon gibi problemler nadir görülür, 3) Nanoemülsiyonlar toksik özellik göstermezler ve bu sebeple kolaylıkla cilt ve mukozaya uygulanabilirler, 4) Hazırlanmaları görece kolaydır, 5) Stabiliteleri diğer lipid bazlı sistemlere göre daha fazladır. Bununla birlikte, nanoemülsiyon üretiminde kullanılan ultrasonikatör ve yüksek basınç homojenizatörler ciddi bir enerji harcamasına sebep olur. Üretiminde düşük enerji kullanılan nanoemülsiyon yöntemleri olmasına rağmen, üretim miktarları endüstriyel miktarlara yaklaşamamaktadır. Ayrıca bu üretim yöntemleri yüksek konsantrasyonda sürfaktan gerektirir ve bu da stabilitesi düşük damlacıkların üretilmesine yol açar. Nanoemülsiyon üretiminde fazla enerji harcanması, fazla sayıdaki nanoemülsiyon formülasyon patentlerinin, düşük sayıda endüstriyel ürüne dönüşmesini net bir şekilde açıklar. Nanoemülsiyon sistemlerinin tam randımanla endüstrileşebilmesi, kullanılacak cihaz teknolojilerinin de gelişmesine bağlıdır (Lovelyn & Attama,

2011; Shah vd., 2010). Her şeye rağmen nanoemülsiyon sistemleri, sunduğu çeşitli avantajlar sebebiyle kanser dahil çeşitli hastalıkların tedavisi ve diğer alanlarda kullanılan ve gelecekte kullanılabilecek kuvvetli adaylardan biridir.

3. Polimer Bazlı Nanomalzemeler

3.1. Polmerik Nanoparçacıklar

Biyobozunur polimerik nanoparçacıklar, ilaç salımı sistemlerinde, biyouyumlu olmaları, kontrollü ilaç salım özellikleri ve toksisitelerinin az olmaları sebebiyle uzun yıllardır kullanılan nanoparçacıklardandır. Polimerik nanoparçacıkların boyut ve yüzey yükü gibi özelliklerinin kolaylıkla kontrol edilebilmesi, üretim yöntemlerinin çokluğu ve çeşitli yüzey modifikasyonlarına açık olmaları sebebiyle fazlaca ilgi görmüşlerdir (Kumari vd., 2010). Bu bölümde Poli d,l-laktik-ko-glikolik asit (PLGA), polilaktik asit (PLA), Poli-ε-kaprolakton (PCL), kitosan ve polimer-ilaç çiftleri nanoparçacıkları incelenecektir.

3.1.1. Poli d,l-laktik-ko-glikolik Asit (PLGA) Nanoparçacıkları

Poli d,l-laktik-ko-glikolik asit, laktik asit ve glikolik asit monomerlerinden oluşan ve vücutta başarılı bir şekilde hidroliz olabilen bir polimerdir. Vücuttan atılma süresi, polimerin molekül ağırlığı ve kopolimer oranına bağlı olarak birkaç aydan birkaç yıla değişebilir (Prokop & Davidson, 2008; Vert vd., 1994). İnsan vücudu bu monomerlerle kolay başa çıkabildiği için, PLGA bazlı nanoilaç sistemlerinin sistemik toksisitesi çok azdır ve biyomedikal uygulamalar için ideal bir polimer olarak görülmektedir (Kumari vd., 2010). PLGA nanoparçacıkları genellikle emülsiyonlaştırma-difüzyon (Sahana vd., 2008), çözücü emülsiyon buharlaştırma (Zambaux vd., 1999) ya da nano çöktürme yöntemleriyle (Barichello vd., 1999) üretilirler. İlaç formülasyonlarında kullanılması adına Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu onaylı olması, parçacık boylarının yaklaşık 100 nm olarak üretilebilmesi, hidrofilik, hidrofobik, küçük ya da makromolekülleri enkapsüle edebilme yeteneği, sürekli ve uzun süreli ilaç salım kabiliyeti, polietilen glikol (PEG) gibi polimerler ile konjuge edilerek vücutta görünmez olma kabiliyeti ve organ ya da dokulara hedeflenebilme ihtimallerinden dolayı PLGA nanoparçacıkları süregelen yıllarda büyük ilgi toplamıştır ve üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (Danhier vd., 2012).

PLGA nanoparçacıkları etrafındaki araştırmalar kanser kemoterapisi, kanser terapisi için protein salımı, gen terapisi, kanser teşhisi ve görüntülemesi, mide hastalıkları, eklem iltihabı, akciğer iltihabı, göz hastalıkları, beyin hastalıkları, diyabet, kemik yenilenmesi, enfeksiyon bazlı hastalıklar etrafında toplanmıştır. Bahsedildiği gibi PLGA nanoparçacıkların çok çeşitli özellikteki molekülleri hapsedebilme yeteneği, birçok farklı alandaki hastalıklara yönelik tedavi çalışmaları yapılmasına olanak vermiştir (Danhier vd., 2012).

PLGA nanoparçacık sistemleri sunduğu birçok avantaja rağmen, düşük ilaç enkapsülasyon kapasitesi, üretiminin yüksek maliyetli olması ve yüksek ölçekli

üretiminin zor olması sebepleriyle yaygın olarak kullanılamamaktadır. Özellikle düşük ilaç enkapsülasyon kapasitesi, PLGA bazlı nanoparçacık sistemlerinin klinikte uygulanmasındaki en büyük engellerden biridir (Danhier vd., 2012). Buna rağmen yakın zamanda PLGA-PEG bazlı nanoparçacıklar ile prostat ve akciğer kanserine yönelik yapılmış ve yapılmakta olan klinik çalışmalar yer almaktadır (Anselmo & Mitragotri, 2016).

3.1.2. Polilaktik Asit (PLA) Nanoparçacıkları

Polilaktik asit, laktik asit monomerlerinden oluşan, biyouyumlu ve biyoçözünür lineer bir polimerdir. Vücuttan çeşitli enzimatik ve hidrolitik yollarla indirgenerek atılırlar. PLA nanoparçacıkları solvent buharlaştırma, solvent değiştirme (Fessi vd., 1989), tuzla çöktürme (Reis vd., 2006) yollarıyla elde edilirler, 1 ile 100 nm arasında parçacıklar elde edilebilmektedir. PLA nanoparçacıkları kolloidal stabilitenin arttırılması ve bağışıklık ataklarına karşı gelebilmek adına PEG ile konjuge edilir, çoğunlukla hidrofobik ilaçların enkapsülasyonu için kullanılır ve PLA nanoparçacıklarının kontrollü ilaç salımına elverişli bir yapısı vardır (Kumari vd., 2010).

PLA nanoparçacıkları ile ilgili kanser kemoterapisi, hormon ve protein enkapsülasyonu gibi çalışmalar literatürde yer almaktadır (Tyler vd., 2016). PEG-PLA kanser dahil çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik, merkezi sinir sistemini hedefleyen intranazal yolla verilen sistemlerin tasarımı yapılmaya çalışılmıştır (Gao vd., 2006; Tobio vd., 1998). PLA nanoparçacıklarıyla transdermal ilaç salımı uygulamalarının yapılabileceğine dair umut verici çalışmalar bulunmaktadır (Rancan vd., 2009)

Günümüz bilgisiyle, PLA nanoparçacıkları herhangi bir klinik çalışmada yer almamıştır. PLA'in FDA onaylı olması, biyoçözünür ve biyouyumlu olması sebebiyle PLA nanoparçacıkları çeşitli hastalıkların tedavisi için alternatif bir ilaç sistemi olmuştur. PLA'nın hidrofilik özelliğinin az olması sebebiyle her türlü molekülü enkapsüle edememesi, laktik asit monomerinin PLGA örneğinde görüldüğü üzere başka monomerlerle kombine edilerek kullanılmasına sebep olmuştur. Bunun güzel örneklerinden biri laktik asit monomerinin etilen glikol monomeriyle kopolimer haline getirilip yapılan PLA-PEG nanomiselleridir. Bu nanomiseller ile paklitakselin misel formu geliştirilmiş ve Genexol® PM adıyla meme ve akciğer kanserini tedavi amaçlı piyasaya sürülmüştür (Chung vd., 2013; D.-W. Kim vd., 2007).

3.1.3. Poli-ε-kaprolakton (PCL) Nanoparçacıkları

Poli-ε-kaprolakton nanoparçacıkları biyobozunur ve biyoçözünür doğaları, çok farklı özellikteki ilaçları enkapsüle edebilme yetenekleri, bozunma sürelerinin uzun olması ve buna bağlı olarak aylar mertebesinde ilaç salımının yapılabilmesi sebeleriyle ilgi çeken nanoparçacık sistemlerinden biri olmuştur (Dash & Konkimalla, 2012; Hakkarainen & Albertsson, 2002; Sinha vd., 2004). Solvent buharlaştırma, solvent değişimi, diyaliz ve emülsiyon solvent uçurma gibi tekniklerle üretilebilirler (Reis vd., 2006; Sinha vd., 2004). Birçok diğer polimerle modifiye edilebilmeleri, kopolimerlerinin hazırlanabilmesi, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin ayarlanabilmesi

sebebiyle ilaç salım sistemlerinde ilgi çekmiş parçacık sistemleri olmuşlardır (Dash & Konkimalla, 2012).

Poli-ε-kaprolakton bazlı nanoparçacıklar, vücutta hızla elimine olurlar, hidrofobik olduklarından dolayı su ortamındaki stabiliteleri düşüktür ve kolayca agrege olurlar. Bu sebeplerden dolayı, poli–ε-kaprolakton parçacıklarının stabilitelerini arttırmak adına yüzeyleri PEG ile kaplanır ya da Poli-ε-kaprolakton-PEG kopolimeri bazlı nanoparçacık sistemleri yapılır. Bu sayede, bu nanoparçacık sistemlerinin biyouyumluluğu ve stabilitesi arttırılır (Wei vd., 2009). PCL-PEG nanoparçacık sistemleri ile pH'a duyarlı kanser kemoterapisi, aktif olarak hedeflendirilmiş kanser kemoterapisi, gen terapisi ve tanı bilimi gibi alanlarda yapılmış çalışmalar yer almaktadır (Gou vd., 2011).

PCL-PEG nanoparçacık sistemlerine ait literatürde fazla sayıda çalışma olmasına rağmen, aralarından yalnızca küçük bir kısmı klinik aşamalar için gereken şartları sağlayabilmiştir. Genel olarak düşük ilaç enkapsülasyonu, düşük stabilite, polidispersite ve yüksek ölçekte üretilememesi bu sistemlerin başlıca problemleri olarak sayılabilir. Yine de, düzgün tasarlanmış PCL-PEG nanoparçacık sistemleri, öncelikle kanser tedavisi için büyük bir ilgi toplamaya devam etmektedir (Gou vd., 2011).

3.1.4. Kitosan Nanoparçacıkları

Kitosan, kitinin deasetilasyonuyla elde edilen, biyouyumlu, biyoçözünür, katyonik, polisakkarit sınıfında yer alan lineer bir polimerdir. Sahip olduğu amino grupları sayesinde kolayca fonksiyonel hale getirilebilirler. Kitosan nanoparçacıkları birçok yöntemle üretilebilir, bunların arasından iyonik jelleştirme yöntemi oda koşullarında yapılabilmesi, organik solvent gerektirmemesi, hızlı ve yüksek verimli olması sebebiyle açık ara en popüler yöntemdir (Calvo vd., 1997).

Kitosan nanoparçacıklarının anti tümör aktivite göstermesi (Qi & Xu, 2006), katyonik yapısı sebebiyle genetik materyalleri kolay içine hapsedebilmesi, yapışkanlık özelliğinin olması ve antimikrobiyal özellik göstermesi sebebiyle biyomedikal mühendisliği alanında ilgi çeken bir polimerdir. Özellikle katyonik yapısı ve yapışkanlık özelliğinden dolayı, nazal yolla merkezi sinir sistemine ilaç salımı ve gen terapisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Luppi vd., 2010). Bununla birlikte, kitosanın sadece asidik pH'ta çözünebilmesi, kolloidal stabilitesinin düşük olması, bu nanoparçacık sistemlerinin kullanım alanlarını sınırlamaktadır. Kitosanın su ortamında çözünmesini sağlayabilmek ve kolloidal stabilitesini arttırmak adına kitosan monomerlerine PEG zincirleri bağlanır (Casettari vd., 2012).

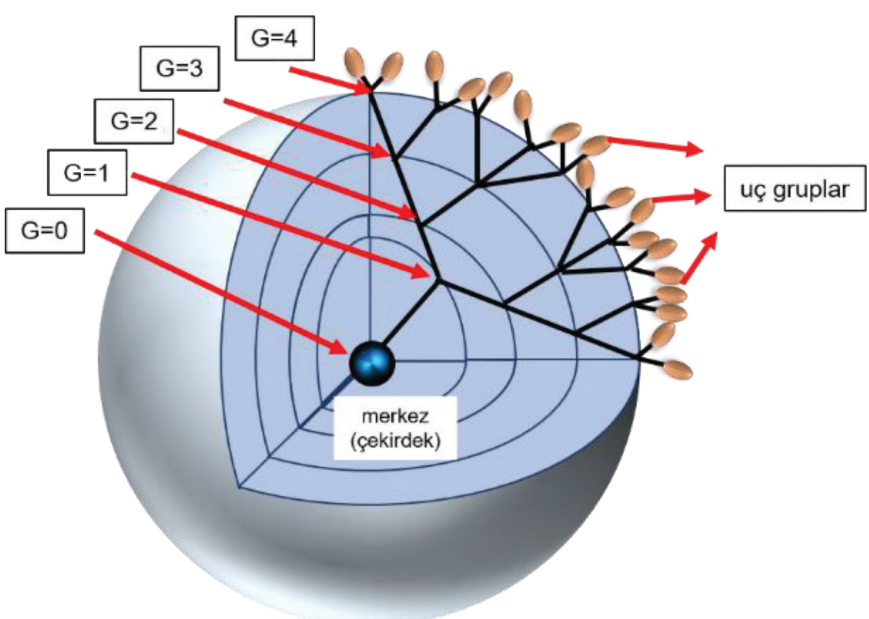
Günümüzde, kitosan nanoparçacık bazlı bir ilaç sistemi piyasada yer almamaktadır. Stabilite sorunlarının giderilmesi ve gelecekte yapılacak çalışmalarla, bu fonksiyonel ve çok yönlü polimerin nanoparçacık formunun gelecekte raflarda yerini alması beklenmektedir.

3.2. Dendrimerler

Dendrimerler, merkez biriminden başlayarak kollara ayrılan, yüksek miktarda dallanmış yapılar içeren küresel polimerik makro moleküllerdir (Gillies & Frechet, 2005). Nanometre boyutlarındaki bu yapılar, merkezden itibaren adım adım katmanlar halinde büyürler ve her bir katmana "jenerasyon" denir (Şekil 2). Dendrimer sentezi merkez bir molekülden başlayıp birbirini takip eden ve yapının kontrollü ilerlemesini sağlayan polimerik reaksiyonlar vasıtasıyla gerçekleştiği için, malzemenin biyouyumluluk ve farmakokinetik özelliklerini ayarlamak mümkündür.

Dendrimerler, Tomalia tarafından tanımlanmış olan ıraksak yöntemle (Tomalia, 1996; Tomalia vd., 1985), yani merkez çekirdek molekülden başlayıp dallanma birimlerini genişleterek sentezlenebileceği gibi; Fréchet'in yakınsak yöntemiyle (Hawker & Frechet, 1990) yani dallanmış dendritik alt grupların (dendron) birbirlerine çekirdek molekülü aracılığıyla bağlanması ile de sentezlenebilirler.

Dendrimerler kendilerine has sentez yöntemleri sayesinde; monodispersite, biyobozunurluk, suda çözünürlük, yüksek ilaç yükleme kapasitesi, dış yüzey katmanında birçok fonksiyonel grup barındırma ve iç kısımlarında boşluklar bulundurma gibi önemli özelliklere sahiptir (Pérez-Herrero & Fernández-Medarde, 2015). İlaç molekülleri, dendrimerin içindeki boşluklara fiziksel olarak hapsedilebilir veya dendrimer yüzeyine elektrostatik etkileşim, hidrojen bağı, van der Waals bağı veya kovalent bağlar ile bağlanabilirler. Dolayısıyla, dendrimer bazlı tedavi platformları çok yönlüdür ve çeşitli terapötiklerin (ilaç, gen vb) salımında çeşitlilik sağlar.



Şekil 3. Dendrimer jenerasyonlarının üç boyutlu gösterimi.

Suda çözünebilir ve biyouyumlu dendrimerlerin sayısındaki artış ile, dendrimerler biyolojik uygulamalarda fazlaca yer almaya başlamıştır. Ticari olarak satılan poliamido amin (PAMAM) dendrimerleri, Tomalia ve arkadaşları tarafından ıraksak yöntemle sentezlenmiştir (Tomalia vd., 1985) ve biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılan dendrimer skafoldlardan biridir (Kannan vd., 2014; Kesharwani vd., 2014). Geniş uygulama alanlarına rağmen, PAMAM dendrimerleri polikatyonik bir yüzeye sahiptir (Malik vd., 2000), bu yüzden toksisiteyi azaltmak ve malzemenin karaciğerde birikimlerini en aza indirmek için yüzey amin gruplarını genellikle nötral veya anyonik gruplarla modifiye etmek gerekir (Jevprasesphant vd., 2003). Başka bir dendrimer çeşidi olan polipropilen imin (PPI) dendrimerleri de ticarileştirilmiş olup biyolojik uygulamalar için araştırılan bir dendrimerdir, fakat sahip oldukları çok sayıdaki katyonik amin grupları yüksek toksisiteye sebebiyet vermektedir (Malik vd., 2000). Poliaril eter dendrimerleri Fréchet ve Hawker tarafından geliştirilmiş (Hawker & Frechet, 1990) ve ilaç salım uygulamaları için test edilmiştir; fakat sudaki çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle bu tip dendrimerleri çözücü hale getirecek ajanların dış yüzeye bol miktarda konjuge edilmesi gerekmekte (M. Liu vd., 1999, 2000) ve bu da karmaşık bir yöntemle sentezlenmelerine yol açmaktadır.

Bu dendrimer grupları arasında PAMAM ve PPI dendrimerleri pH gibi bir dış stimülasyonla ilaç salabilmektedir. Örneğin, dış yüzeyinde amin grupları barındıran dendrimerlerde, alkali pH değerlerinde tersiyer amin grupları proton kaybederler ve dendritik yapının çökmesine (kendi üzerine katlanmasına) sebep olurlar. Bu koşullar altında yapıya yüksek miktarda ilaç yüklenebilir. Ardından, tümür bölgesindeki gibi düşük pH değerlerine geçildiğinde, amin grupları proton kazanıp konformasyonlarını değiştirerek şişerler ve hapsedilen terapötiğin sürekli ve yavaş salımını sağlarlar (Kesharwani & Iyer, 2015).

Dendrimerler üzerinde yapılan ilk çalışmalar, malzemenin salım potansiyelini incelemek ve geliştirmek üzerineydi. Örneğin, yapılan ilk çalışmalardan birinde (Haensler & Szoka Jr, 1993) DNA'nın PAMAM dendrimerleri ile kompleks oluşturması ve gen salımı incelenmişken; diğerlerinde (Hawker vd., 1993; Jansen vd., 1994; Jansen vd., 1995) hidrofobik ilaçlar ve boya molekülleri çeşitli dendrimerlerin çekirdek molekülüne bağlanmış ve farmakokinetik davranışlar incelenmiştir. Dendrimerlerin biyomedikal uygulamaları arasında hedefli ilaç salımı haricinde, hematolojik tümörlerde lenf nodlarının görüntülenmesi (Kobayashi vd., 2005) ve kök hücrelerin in vivo olarak takibi (Bulte vd., 2001) gibi uygulamaları da vardır.

Dendrimerlerin biyomedikal uygulamalarına dair yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Kesharwani vd., 2015) 3, 4-difluorobenzylidene curcumin (CDF) ilacını pankreatik kanser hücrelerine ulaştırmak için hyaluronik asit (HA) hedeflendirme ligandı olarak düşünülmüştür. Çalışmada, dış yüzeyinde amin grupları barındıran dördüncü jenerasyon PAMAM dendrimeri (G4) nano-taşıyıcı olarak düşünülmüş, HA hedeflendirme ligandı olarak tasarlanmış, HA-PAMAM dendrimerine CDF yüklenmiş ve CD44 ifadesi taşıyan hücrelere başarılı bir şekilde ilaç salımı gerçekleştirilmiştir. Bir başka çalışmada (W. Hu vd., 2016) ise PAMAM dendrimeri ve PEG arasına disulfit

bağı kurularak redoks ve pH değişimlerine duyarlı bir ilaç salım mekanizması geliştirilmiştir. Doksorubisin (DOX) dendrimerin hidrofobik çekirdeğine yüklenmiş ve indirgeyici ortamda veya zayıf asidik şartlar altında ilaç salımının tetiklendiği gözlenmiştir. Sentezlenen PAMAM-PEG kompleksinin hücre içine başarıyla alındığı ve sitotoksik etki yaratmadığı in vitro ve in vivo deneylerle gösterilmiştir.

Dendrimerlerin biyolojik sistemlerde uygulamaları son 30 yılda hızlı bir ilerleme kaydetmiş, sahip oldukları globüler yapı ve farklı fonksiyonel grup barındırmaları sayesinde ilaç salımı, görüntüleme, tanı ve tedavi problemlerine pratik çözümler sunabilmiştir. Barındırdıkları benzersiz avantajlara rağmen dendrimerler, sentez yönteminin karmaşık olması ve üretim maliyetinin yüksek olması gibi sebeplerden ötürü klinik uygulamalardaki yerini henüz tam anlamıyla alamamıştır.

3.3. Polimerik Miseller

Polimerik miseller amfifilik blok kopolimerlerden oluşurlar ve nanoboyutlu (10-200 nm) küresel bir yapıya sahiptirler. Sulu reaksiyon ortamında ve kritik misel konsantrasyonunun (CMC) üzerindeki derişim değerlerinde kendiliğinden oluşan bu kolloidal yapılar 2 temel kısımdan oluşurlar: hidrofobik iç kısım (çekirdek) ve hidrofilik dış yüzey (korona). Misellerin hidrofobik merkezine suda çözünürlüğü düşük olan moleküller (örneğin hidrofobik terapötikler, görüntüleme ajanları) hapsedilebileceği gibi; hidrofilik dış yüzeyleri hidrofilik moleküllerin konjugasyonunu sağlar. Buna ek olarak hidrofilik kısım, iç kısma yüklenmiş olan biyoaktif molekülleri kan akışında bulunan faktörlerden koruyarak miselin in vivo ortamlardaki stabilitesine katkıda bulunur. Polimerik misel bazlı ilaçlar ilk olarak 1990'lı yılların başında Kataoka ve arkadaşları tarafından formüle edilmiştir (Kazunori vd., 1993; Yokoyama vd., 1991).

Misellerin dış yüzeyindeki polimerin sağladığı biyouyumluluk, retikülo-endotelyal sistemler tarafından tanınmalarını engeller; böylelikle miselin içine yüklenmiş olan molekülün kanda daha uzun süreli dolaşması sağlanır. Nano boyutlu olmaları ve kanda uzun süre dolaşabilmeleri gibi avantajlı özellikleri bir araya gelince, miseller tümör gibi agresif damarlanmaya sahip bölgelere nüfuz eder ve burada birikirler (Biswas vd., 2016). Tümörlü bölgedeki lenfatik drenajın azalması sebebiyle misel gibi nano taşıyıcılar, kandan tümörlü bölgeye giriş yaptıktan sonra dokular arası boşluklardan difüze olamazlar, dolayısıyla bu bölgede tutulurlar (EPR etkisi) (Maeda, 2001a; Matsumura & Maeda, 1986). EPR etkisi ile tümörlü bölgelere pasif olarak yönlendirilebilecekleri gibi, miseller aktif olarak da hedeflendirilebilirler.

Polietilenglikol (PEG), FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı olması ve malzemeye kazandırdığı mükemmel biyo-uyumluluk, düşük molekül ağırlığı, sahip olduğu yüksek miktarda hidroksil grupları, toksik olmayan yapısı gibi kıymetli özellikler sebebiyle polimerik misellerin korona kısmında kullanılırken; iç kısmında kullanılabilecek polimerler çok çeşitlidir (Gothwal vd., 2016). Polimerik misellerin ilaç salımı uygulamaları incelendiğinde, koronası PEG'den oluşan misellerin, doksorubisin (DOX), paklitaksel (PTX), kamptotesin (CPT) ve β lapachone gibi ilaçların salımı için kullanıldığı görülmektedir (Blanco vd., 2007; Han vd., 2011; Nakanishi vd., 2001; Opanasopit vd., 2004; Yoo vd., 2002). Araştırmaların büyük

bir kısmında düşük molekül ağırlıklı PEG (2000-5000 Da) kullanılırken (Opanasopit vd., 2004; Park vd., 2005), yüksek molekül ağırlıklı (12000 Da) çeşitlere de bazı çalışmalarda yer verilmiştir (Opanasopit vd., 2004). Kullanılan PEG'in farklı molekül ağırlığına sahip olması kritik misel konsantrasyonunu (CMC) ve dolayısıyla ilaç yükleme etkinliğini etkilemektedir. Örneğin, Ping ve arkadaşlarının 2009 yılındaki çalışmalarında, araştırmacılar metoksi PEG (mPEG) konjuge edilmiş kitosan polimerik misellerini PTX salımı için geliştirirken 3 farklı molekül ağırlığına sahip mPEG (1100, 2000 ve 5000 Da) kullanmıştır (Qu vd., 2009). Çalışmada kitosanın PEGile edilmesinin plazma proteinlerinin misel yüzeyine adsorpsiyonunu azalttığı gösterilmiş ve yüksek molekül ağırlıklı PEG ile hazırlanan (2000 ve 5000 Da) örneklerde bu etkinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir. PTX ilacının polimerik misele hapsedilme etkinliğinin en yüksek olduğu (>%82) örneğin ise 2000 Da mPEG ile modifiye edilmiş kitosan blok kopolimeri olduğu gösterilmiştir. Biyouyumluluk, toksik etki ve fonksiyonelleştirmeyi sağlayan grupların (hidroksil, amin vb.) varlığı gibi faktörler, polimerik misellerin geliştirilmesi için malzeme seçiminde anahtar niteliğindedir. Bu malzemeler arasında PEG korona için en uygunudur. PEG'e ek olarak, araştırmacılar miseller için polietilenoksit (PEO) ile de hidrofilik korona tasarlanabileceğini göstermişlerdir (Kwon vd., 1997).

Hidrofilik blok polimer seçimindeki kısıtlamanın aksine, hidrofobik blok (iç kısım) için seçilebilecek polimer türleri oldukça geniştir. Hidrofobik blok seçimi ve tasarımı polimerik misele kazandırılmak istenen özelliklere göre değişmektedir. Kanser ilacı salımı uygulamalarında araştırmacılar çoğunlukla poli (D,Llaktid), poli (β-benzil-L-aspartat; PBLA, polikaprolakton (PCL) ve poli (DL-laktik-co-glikolik asit; PLGA) blok polimerlerini polimerik misellerin iç kısmı için kullanmaktadırlar (Han vd., 2011; Kataoka vd., 2000; Kwon vd., 1997; Lee vd., 2005). Li ve arkadaşları 2012 yılındaki çalışmalarında PTX ilacının salımı için mPEG-PLLA-PMMD triblok kopolimerinden oluşan miselleri sentezlemiş ve bu triblok sistemin geleneksel diblok sistemlere kıyasla PTX-yüklü misel yapının stabilitesini arttırdığını rapor etmişlerdir (Zhao vd., 2012).

Günümüzde, FDA onaylı misel formülasyonuna sahip Estrasorb™, menopozun vazomotor semptomlarına lokal bir tedavi sağlayan bir ilaçtır. İlacın kullanımının transdermal olması, metabolik etkilerden ve sindirim sisteminin yaratacağı yan etkilerden kaçınmaya yardımcı olduğu ve kararlı serum değerlerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Simon & Group, 2006). Genexol® isimli bir diğer ilaç ise, yine polimerik misel yapısına sahip olup meme ve akciğer kanseri tedavilerinde kullanılmaktadır (D.-W. Kim vd., 2007). Bunun haricinde; PTX yüklü PEG-P(D,L-lactide) (T.-Y. Kim vd., 2004), PTX yüklü PEG-P(aspartate) (T Hamaguchi vd., 2007; Matsumura, 2008), Cisplatin yüklü PEG-PGlu (Matsumura, 2008; Wilson vd., 2008), DOX yüklü Pluronic L61 ve F127 (Sutton vd., 2007) blok kopolimerinden oluşan miseller çeşitli klinik aşamalardan geçmektedir.

In vivo uygulamalarına bakıldığında, misel yapılı nano ilaçların, dolaşımda vakitsizce parçalanmaları başta olmak üzere birçok zorlukla karşı karşıya oldukları görülmektedir (Talelli vd., 2012). Bunun sebebi olarak hem kan dolaşımında seyrelmeye uğramaları

hem de kandaki bileşenlerle (albumin ve apolipoproteinleri gibi plazma proteinleri) etkileşimleri sonucu misel dengesinin bozulması gösterilmektedir (Talelli vd., 2015). Sonuç olarak klinik öncesi aşamada olan birçok misel formülasyonu vücutta dolaşım süresi, hedeflenen bölgede birikme ve terapötik etkileri bakımından yeterince gelişim kaydedememiştir (Danson vd., 2004; Tetsuya Hamaguchi vd., 2005). Polimerik misellerin rasyonel tasarımları, kimyasal açıdan çok yönlü olmaları, geniş biyomedikal uygulama alanı ve klinik öncesi araştırma performansları, bahsedilen zorlukların üzerine gidildiği ve akılcı çözümler sunulduğu takdirde birçok hastalığa etkili tedavi yöntemleri sunacaklarına işaret etmektedir.

3.4. Polimer-İlaç Çiftleri

Günümüzde klinik olarak en başarılı nano ilaç formülasyonlarından biri polimer-ilaç çiftleridir. Bu tür sistemlerde, ilaç ve gen gibi aktif ajanlar polimerlere kovalent olarak bağlanırlar. Polimer konjugat genellikle monomer veya oligomer yapıya sahiptir ve temel amaç ilacın hedefli salım etkinliğini arttırmaktır. İlaç çözünürlüğü, stabilitesi veya biyobozunurluğu gibi faktörleri iyileştirmek ilk olarak hedeflenmese de çok yönlü polimer-ilaç çiftleri de mevcuttur. Polimer-ilaç çiftleri genellikle 5-20 nm boyutlarındadır ve ilacın farmakokinetik profilini değiştirirler (Ruth Duncan, 2006; R Duncan vd., 2005). 20'den fazla antikanser ilaç çifti an itibariyle klinik geliştirme aşamasındadır (Wicki vd., 2015). İlaç çiftlerinin tümörlü bölgeye girişi EPR etkisi ile gerçekleşir (Takakura vd., 1998).

Literatürdeki bir araştırmaya göre HPMA kopolimeri doksorubisin konjugatı olan PK1 isimli formülasyonun sadece DOX'a kıyasla çok daha az kardiyotoksisiteye sebebiyet verdiği rapor edilmiştir. Formülasyon üzerine yapılan 2. faz çalışmaları da meme kanseri ve akciğer kanseri tedavileri için umut verici sonuçlar verebileceğini göstermiştir (Seymour vd., 2009). Kızılel grubunun bir çalışmasında, poli(metakrilik asit-g-etilen glikol) (P(MAA-g-EG)) ve kolesterol grubu barındıran pululuan (CHPOA) nanojelleri görünür ışık ile sentezlenmiş, pregabalin ilacının salımı pH değişimi ile gerçekleştirilmiştir (Cinay vd., 2017). Aynı grubun bir başka çalışmasında, emülsiyon tekniği ile nano boyutta PEG hidrojel parçacıkları sentezlenmiş, bu parçacıklar CREKA ile fonksiyonelleştirilmiş ve parçacıklar doksorubisin ilacının hedefli salımında kullanılmıştır (Okur vd., 2016).

Klinik olarak onaylanmış ve çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılan polimer-ilaç çiftleri arasında PEG-protein (L-asparaginase) konjugatı olan Oncaspar® (Dinndorf vd., 2007) ve stiren maleik anhidrit neokarzinostatin (SMANCS) protein konjugatı olan Zinostatin stimalamer® (Maeda, 2001b) vardır. Son 20 yıl içerisinde FDA onayından geçmiş başka polimer-ilaç çifti bulunmamaktadır (Ruth Duncan & Gaspar, 2011; Ruth Duncan & Vicent, 2013). Ne var ki, klinik denemelerin sayısı son yıllarda hızla artmaktadır (Canal vd., 2011). Polimer-ilaç konjugatları özellikle kanser tedavisine yoğunlaşmıştır ve araştırılan ilaçlar doksorubisin (Seymour vd., 2009), kamptotesin ve analogları (Bissett vd., 2004; Davis, 2009; Weiss vd., 2013), paklitaksel/doketaksel (Bassi vd., 2011; Ng vd., 2010), metotreksat (Bolling vd., 2006) ve irinotekan (Awada vd., 2010; Vergote vd., 2010) gibi geleneksel sitotoksik etkili ilaçlardır.

4. Metal Nanoparçacıklar

Metalik nanoparçacıklar, hücre bileşenleri ve hastalık görüntüleme, ilaç, protein, peptit salımı gibi birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır. Altın ve gümüş bazlı metaller nanoparçacık haline getirildiklerinde benzersiz optik ve elektronik özellikler kazanırlar. Metal oksit nanoparçacıklarından oluşan magnetit ve maghemit gibi manyetik nanomalzemeler ise çok küçük tane boyutlarına sahip olmaları, biyouyumlulukları ve manyetik özellikleri sayesinde çeşitli görüntüleme ve kanserin yüksek sıcaklıklarla tedavi edilmesinde (hipertermi) kullanmaya elverişlidirler (Lehner vd., 2013). Bu bölümde altın ve gümüş nanoparçacıklar, kuantum noktaları ve manyetik nanoparçacıkların biyomedikal uygulama alanlarından bahsedilecektir.

4.1. Altın Nanoparçacıklar

Kimyasal olarak inert olması ve uyumlu mekanik özellikleri sayesinde altın, diş implantı ve kanser radyoterapisi gibi çeşitli tıp alanlarında kullanılmaktadır (Patra vd., 2007). Altın, okside olmadığı için, altın nanoparçacıklar (AuNP) biyolojik sıvılarla etkileşime elverişlidir ve kan dolaşımında kararlılıklarını koruyabilirler. Altın nanoparçacıklar, 1 nm'den 100 nm'yi aşan boyutlara kadar çıkabilmektedir. Keşiflerinin ilk yıllarında sitotoksik etki yaratmadıkları düşüncesi, altın nanoparçacıklarının kusursuz ilaç salım sistemleri olarak kullanabilecekleri yönündeyken, sitotoksik etkinin parçacık boyutu ile değişim gösterdiğinin fark edilmesiyle klinik uygulamaları hız kazanamamıştır (Connor vd., 2005).

Altın nanoparçacıkların en çok kullanılan formu nano kürelerdir. Küre şekline sahip bu nanoparçacıklar, sulu çözeltilerde yoğun kırmızı renk verirler. Altın nanoparçacıkların ilginç optik özelliklerinin kaynağı yüzey plazmon rezonansıdır (LSPR). Bu fenomene göre, altının değerlik elektronları belli frekanslarda gelen ışık ile birlikte titreşmeye başlarlar (Boyer vd., 2002). Absorplanan enerjinin bir kısmı ışık olarak geri yansır ve bunun sonucunda optik görüntüleme sağlanmış olur (Jain vd., 2006). Enerjinin diğer kısmı ışınımsal özelliğini kaybeder; yani ısıya çevrilir. Altın nanoparçacıklarının geometrisi değiştirilerek absorpsiyon spektrumları belirlenebilir, böylelikle dokuya penetre edecek dalga boyunda aktif hale gelmeleri sağlanabilir (Prodan vd., 2003). Küresel altın nanoparçacıklar optik görüntüleme (Chanda vd., 2011; Popovtzer vd., 2008), ilaç ve gen vektörlerinin salımı (Ghosh vd., 2008; Pissuwan vd., 2011) ve ısı ile harekete geçen parçacıklar olarak (Glazer vd., 2010; Gobin vd., 2007) kanser terapisinde araştırılmaktadırlar.

Optik ve ısı temelli tedavi yöntemlerinin yanı sıra, altın nanoparçacıklar kanser ilaçlarının salımında da potansiyele sahiptir. Örneğin; PEG ile kaplanmış AuNP'lerin sistemik toksisiteyi azalttığı (Mocellin & Nitti, 2008), karaciğer, dalak ve diğer sağlıklı organlarda birikimin çok az olduğu veya hiç olmadığı rapor edilmiştir (Paciotti vd., 2004). Dhar ve arkadaşlarının 2009 yılındaki çalışmalarında altın nanoparçacıklar DNA salım ajanı olarak düşünülmüş ve platin (IV)-DNA kompleksi altın nanoparçacıklara konjuge edilmiştir. Araştırmacılar yaptıkları in vitro çalışmalarda akciğer karsinomu, rahim ağzı kanseri ve osteokarsinom tedavileri

için umut verici sonuçlar rapor etmiştir (Dhar vd., 2009).

4.2. Gümüş Nanoparçacıklar

Gümüş nanoparçacıklar (AgNP) veya nanogümüş, boyutları 1-100 nm arasında olan ve gümüş atomlarının bir araya gelmesiyle oluşan yapılardır. Nanogümüş, anti-bakteriyel, anti-mikrobiyal, anti-viral, iltihap önleyici özelliklere sahiptir ve altın gibi sahip olduğu optik ve elektronik özellikler sayesinde nano tıp uygulamalarında büyük potansiyele sahiptir (Raj vd., 2016). Tıp alanında bin yıllık bir geçmişi olan gümüşün tarihi bir önemi vardır ve Hipokrat'ın gümüşün yaraları iyileştirme gücü olduğu göstermiş olduğu bilinmektedir (Alexander, 2009).

Gümüş nanoparçacıklar, kimyasal, fiziksel, elektrokimyasal, fotokimyasal ve biyolojik yöntemlerle sentezlenebilmektedir (X. Chen & Schluesener, 2008). Gümüş nanoparçacıklar üzerinde yapılan in vitro denemelerden birinde, U251 glioblastom ve IMR-90 akciğer fibroblast hücrelerinin 6-20 nm boyutlarındaki gümüş nano parçacıklarla olan etkileşimi incelenmiştir. Bu çalışma neticesinde doza bağlı olarak sitotoksik etkiler, oksidatif stres, hücre döngüsünün durması ve genotoksisite gibi bulgular saptanmıştır (AshaRani vd., 2008). Bir başka çalışmada, gümüş mikroparçacıkların, 30 nm boyutundaki gümüş nanoparçacıkların ve çapları 100 ile 160 nm arasında, uzunlukları ise 1.5-2.5 µm olan gümüş nanotellerin şekil ve boyutlarının karaciğer adenokarsinoma hücrelerine etkisi incelenmiştir. Küresel yapıdaki nano- ve mikroparçacıkların toksik olmadığı fakat nano tellerin toksisiteye sebebiyet verdiği rapor edilmiştir (Stoehr vd., 2011).

Element halindeki gümüş ve gümüş tuzlarının insan hücrelerine zehirli etkisi olmadığı ve yanık yaraları, diyabetik deri ülserleri ve yeni doğan göz enfeksiyonları gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanıldıkları bilinmektedir (Aziz vd., 2012; Silver vd., 2006; Storm-Versloot vd., 2010). Gümüş nanoparçacıklar ayrıca medikal kateterlerin bakteriyel kontaminasyonunu engellemek amacıyla kaplanmasında da kullanılmaktadırlar (Beattie & Taylor, 2011). 20. yüzyılda gümüş, yanıkları tedavi etmek için kullanılan gümüş sülfadiazin krem (Inman vd., 1984) de dahil olmak üzere farklı ilaç formülasyonlarının içine eklenmiştir. 1998 yılında, Acticoat™ isimli, içeriğinde nanokristal yapıda gümüş bulunduran yara örtü malzemeleri piyasaya sürülmüş ve bu bileşiğin gümüş sülfadiazin kreminden hem yara iyileştirme hızını arttırarak hem de kremin kötü kokusunu ortadan kaldırarak daha etkili olduğu gösterilmiştir (Fong & Wood, 2006; Y. Huang vd., 2007).

Faydalı özelliklerinin aksine, yüksek miktarlarda iyonik gümüşe uzun süre maruz kalma sonucunda cilt renksizleşmesi (arjiri) gibi yan etkiler; benzer şekilde gümüşün ağızdan alınma miktarının artması sonucunda da (örneğin; gümüş içeren ilaçlar vasıtasıyla) organlarda birikmesi gibi zararlı durumlar baş gösterebilmektedir (Thorley & Tetley, 2013).

4.3. Manyetik Nanoparçacıklar

Nano ilaç alanında hedeflenen bölgeye yönlendirilebilme özelliğine sahip olan ve ümit vaat eden sistemlerden birisi de dışarıdan uygulanan manyetik alanla hareket ettirilebilen manyetik nanoparçacıklardır. Manyetik yolla ilaç salımı için kullanılan malzemeler süperparamanyetik demir oksit nano parçacıklar (SPION) gibi genellikle metal veya metal oksit nanoparçacıklardan oluşurlar. SPION'lar demir oksitten oluşan bir çekirdekten ve yağ asidi, polisakkarit veya polimer bir katmandan oluşurlar. Metal oksitin çekirdeği bu tür malzemelerle kaplamadaki amaç kolloidal stabiliteyi arttırmak ve parçacıkların birbirinden ayrılmasını önlemektir (Laurent vd., 2014). Ek olarak, kolloidal manyetik demir oksit nanoparçacıkları da MRI uygulamaları için kontrast ajanı olarak kullanılmaktadır (Harisinghani vd., 2003; Taupitz vd., 1993).

Metalik parçacıkların kaplama malzemeleri incelendiğinde, kitosan türevleri, özellikle karboksimetilkitosan, hidrotermal yollarla üretilmiş demir oksit nanoparçacıkların stabilizasyonunu sağlamada sıklıkla kullanılan malzemelerden biridir (Li vd., 2015). Kitosan ile kaplama mikro-emülsiyon tekniği ile elde edilmiş ve 30 nm çapında küresel parçacıklar elde edilmiştir. Unterweger ve arkadaşlarının çalışmasında ise manyetik nanoparçacıklar, sisplatin, dekstran ve hyaluronik asit karışımı hibrit bir yapıyla kaplanmış ve elde edilen ürün iyi biyouyumluluk göstermiştir. Sisplatin ile fonksiyonelleştirme işlemi sonucunda bu manyetik parçacıkların in vitro deneylerde ilaç salımında etkili olduğu bildirilmiştir (Unterweger vd., 2014). Kızılel grubunun bir çalışmasında, PEG ile kaplanmış ve RGDS peptit sekansıyla tümör hücrelerine hedeflendirilmiş manyetik demir oksit nanoparçacıkları, doksorubisin ilacının salımında kullanılmıştır. Parçacıklar hücrelere başarılı bir şekilde yönlendirilmiş, ilaç çoğunlukla hücre içi ortamda salınmış ve bu parçacıkların görüntüleme kabiliyetlerinin olduğu da gösterilmiştir (Nazli vd., 2014).

SPION parçacıklarının çok yönlü olması ilaç salımı, MRI ve hipertermi uygulamalarında avantaj sağlar. Nanoparçacıkları yönlendirmek için manyetik alan kullanarak ilaç atıkları azaltılmış olur, aynı zamanda doz sıklığı da azaltılarak vücuttaki sağlıklı bölgelerde oluşabilecek yan etkiler indirgenmiş olur (Indira & Lakshmi, 2010). Yüksek yüzey alanları sayesinde süperparamanyetik demir nanoparçacıkların reseptör, ligand, peptit veya antikor gibi birimlere kovalent bağlanma yeteneği daha fazladır ve bağlandıkları zaman yapılarında bulundurdukları ilacı istenen dozda salabilmektedirler (Fang vd., 2012). Parçacıklar organlara, dokulara ve hatta hücre tiplerine hedeflendirilebilir ve böylece çevredeki diğer dokuların ilaca maruz kalması önlenebilir (Fattahi vd., 2011).

Demir oksit içeren kontrast ajanlarının pazarlanması ve klinik uygulamaları ilaç firmalarının ekonomik kaygıları sebebiyle sekteye uğramıştır. Ticari olarak satılan kontrast ajanlarından Resovist ®, Endorem®, Sinerem® ve Combidex® piyasadan çekilmişken; ağız yoluyla alınan demir oksit kontrast bileşeni Lumirem®, Gastromark® ve Feraheme™ piyasada hala mevcuttur (Tietze vd., 2015).

4.4. Kuantum Noktaları

Kuantum noktaları (QD), 1980'li yılların başında Alexei Ekimov ve Louis E. Brus tarafından geliştirilmiş olan, küçük boyutlu (1-10 nm) yarı-geçirgen nano kristallerdir (Ekimov & Onushchenko, 1981). Kadmiyum veya selenyum gibi anorganik bir elementten oluşan merkezden ve çinko sülfit gibi bunu kapsayan metalik bir katmandan oluşurlar; böylelikle optik olarak aktif olan merkez ile çevre arasında bir koruma kalkanı oluşturulmuş olur. Kuantum noktaları çeşitli ligandlar ile modifiye edilebilirler veya amfifilik polimerler ile enkapsüle edilerek çözünürlük, boyut ve doku görüntüleme özellikleri geliştirilebilir (Medintz vd., 2008; Reiss vd., 2009).

Doku görüntülemede kullanılan organik boyalara kıyasla, ışıkla solmaya karşı gösterdikleri dirençli özellik sayesinde floresan görüntüleme ajanı olarak sıklıkla kullanılırlar (Resch-Genger vd., 2008). Kuantum noktaları, bunların yanı sıra ilaç taşıyıcı veya başka ilaç taşıyıcılar için floresan işaretçisi olarak da kullanılabilirler. Derfus ve arkadaşları, kuantum noktalarının merkezini PEGile edip sisteme siRNA ve tümörlerde bulunan peptitleri de konjuge ederek, siRNA'nın hücre içine alımını araştırmışlardır (Derfus vd., 2007).

Kuantum noktalarının yukarıda da bahsedilen diğer bir kullanım alanı konvansiyonel olarak kullanılan polimer, lipozom veya dendrimer gibi ilaç taşıyıcı sistemlerinin takibidir. Zintchenko ve arkadaşları bununla ilgili olarak quantoplex ismini verdikleri yeni bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirmiş, bu sisteme göre plazmid DNA ve QD'lar bir araya getirilerek canlı hayvanlar üzerinde gerçek zamanlı parçacık takibi yapılmıştır (Zintchenko vd., 2009).

Diğer nano platformlarla birleştirildiğinde kuantum noktaları fonksiyonel sistemlere dönüşürler. Klinik uygulama için, moleküler görüntüleme ve kanser terapisi sağlayan farklı özelliklerinin bir araya getirilmesi biyomedikal uygulamalarına yeni bir soluk getirebilir (R. Hu vd., 2010; Juzenas vd., 2008). Fakat QD sentezinde kullanılan bazı malzemelerin zehirli etkisi klinik aşamaya geçmeden evvel aşılması gereken en büyük engeldir (Lehner vd., 2013).

5. Karbon Bazlı Nanomalzemeler

Fonksiyonel karbon bazlı nanomalzemeler sahip oldukları üstün kimyasal ve fiziksel özelliklerden dolayı çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyomedikal mühendisliğinde bu özelliklerden faydalanabilmek adına, karbon bazlı materyaller üzerine birçok çalışma yer almaktadır. Özellikle ilaç sistemlerinde klinik aşamaya gelmiş herhangi bir çalışma bulunmamasına rağmen, karbon bazlı nanomalzemeler sistemik toksisite gibi problemlerin azaltılmasıyla birlikte gelecek yıllarda klinik çalışmalarda yer alabileceklerinin sinyallerini vermektedir. Bu bölümde, biyomedikal mühendisliğinde kullanılan karbon nanotüpler, grafen, nanoelmaslar, fulleren, amorf karbon gibi birçok nanoboyutlu karbon bazlı malzemenin arasından en popülerleri olan karbon nanotüplerden ve grafenden bahsedilecektir.

5.1. Karbon Nanotüpler

Karbon nanotüpler, keşiflerinden itibaren en çok kullanılan karbon bazlı nanomalzemelerden biri olmuştur (Iijima & Ichihashi, 1993; Saito vd., 1998). Karbon nanotüpler, isminden de anlaşılacağı üzere silindirik yapıya sahip, içerisinde farklı elektrik iletkenliği, optik ve fiziksel özelliklere sahip bölümler bulunduran yapılardır (Saito vd., 1998). Karbon nanotüpler, üstün mekanik özelliklerinden dolayı birçok endüstriyel uygulamada kendine yer bulmuştur. Birçok endüstriyel üründe mekanik özellikleri güçlendirmek amacıyla plastik ve metal malzemelere takviye olarak kullanılmaktadır (Baughman vd., 2002; Cha vd., 2013; Yamamoto vd., 2007). İlgi çekici mekanik özellikleri, elektrik iletkenlikleri ve optik özelliklerinden dolayı ilaç salımı, gen terapisi, biyosensörler ve doku mühendisliği alanlarında potansiyel uygulama alanlarına sahiptirler. Bununla birlikte, karbon nanotüplerin yarattığı toksisite ve düşük biyobozunurluk, bu uygulama alanlarındaki en büyük engellerden biridir. Araştırmacılar, karbon nanotüplerin toksisitesinin üretim metoduna, yüzey alanı ve hacim oranına, şekillerine, konsantrasyonlarına, fonksiyonel gruplarına ve uygulanan doza bağlı olduğunu kanıtlamışlardır (Alshehri vd., 2016; Bhirde vd., 2010; Foldvari & Bagonluri, 2008; Lanone & Boczkowski, 2006; Vardharajula vd., 2012). Her şeye rağmen karbon nanotüpler, sağladıkları eşsiz özelliklerden dolayı biyomedikal uygulamalarda umut vadeden bir malzemedir.

Karbon nanotüpler kullanılarak birçok hastalığın tedavisine yönelik çeşitli ilaç salımı sistemleri tasarlanmıştır. Özellikle, literatürde karbon nanotüp bazlı kanser ilaçlarının salımına yönelik birçok çalışma yer almaktadır. Karbon nanotüplerinin çeşitli ligandlarla fonksiyonel hale getirilip bu nanoparçacıkların kanser hücrelerine seçici hale getirilebilmesi ve karbon nanotüplerin içsel özelliklerinden dolayı ilaçların tümör dokusuna benzer pH değerlerinde kontrollü olarak salımının gerçekleştirilebilmesi bu sistemleri ilgi çekici hale getirmiştir. Bu durum, günümüz kanser kemoterapisinin temel problemleri olan, sistemik toksisite ve istenmeyen yan etkilerin azaltılması adına umut verici olmaktadır (Alshehri vd., 2016; C. Chen vd., 2012; J. Chen vd., 2008; H. Huang vd., 2011; Ji vd., 2012; Zhang vd., 2009). Karbon nanotüplerin bir diğer avantajı ise DNA, siRNA gibi biyomolekülleri içine hapsedebilme yeteneğidir ve bu özellik, karbon nanotüpleri gen terapisi uygulamalarında hatırı sayılır bir aday haline getirmiştir. Özellikle karbon nanotüplerin üstün mekanik özellikleri ve kolay bozunmamalarından dolayı, karbon nanotüpler hücre içi ve dışı ortamlarda biyomoleküllerin stabil kalmasını sağlar (Alshehri vd., 2016; Wu vd., 2008). Günümüzde, klinik aşamaya gelebilmiş bir karbon nanotüp bazlı ilaç sistemi bulunmamaktadır.

Medikal görüntüleme, hücrelerin, dokuların, organların ve tüm vücudun davranışlarını incelemek adına kullanılan bir araçtır ve karbon nanotüpler sahip oldukları üstün optik özellikleri sayesinde bu alanda fazlaca ilgi çekmektedirler. Karbon nanotüpler yakın kızılötesi bölgede optik özellik gösterirler. Yakın kızılötesi bölgesindeki ışığın penetrasyon derinliği fazla olduğundan biyolojik dokulardaki aktiviteler incelenebilir (Cha vd., 2013; Harrison & Atala, 2007). Aynı zamanda karbon nanotüpler, Raman görüntülemesi, fotoakustik görüntüleme, manyetik

rezonans görüntülemesi ve nükleer görüntüleme gibi tekniklerde kullanılabilme potansiyellerine sahiptir. Yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, karbon nanotüplerin uzun süreli toksisitesi, klinik çalışmaların önündeki en büyük engeldir. Var olan engellerin aşılmasıyla birlikte, karbon nanotüpler medikal görüntüleme aracı olarak çok büyük potansiyele sahiptir (Gong vd., 2013).

Karbon nanotüpler, sahip oldukları üstün mekanik ve elektriksel özellikleri nedeniyle doku mühendisliği uygulamalarında, dokuların mekanik ve elektriksel özelliklerini güçlendirmek amacıyla kullanılırlar. Buna ek olarak, yapay dokudaki hücrelerin yerlerini saptamak ve çeşitli kimyasal ve biyolojik ajanların salımını gerçekleştirmek amacıyla da yapılmış çalışmalar yer almaktadır (Alshehri vd., 2016; Memic vd., 2015). Ayrıca, in vitro ortamda sinir hücrelerinin rejenerasyonu için yapılan karbon nanotüp bazlı yapay dokular olumlu sonuç vermiş ve sinir dokusu mühendisliği alanında yeni bir kapı açılmıştır (Jin vd., 2011). Tüm bunlar göz önüne alındığında, karbon nanotüpler doku mühendisliğinde potansiyel kullanım alanı olan bir malzemedir. Karbon nanotüplerin yarattığı toksisitenin azaltılabilmesi durumunda klinik çalışmalar hız kazanacak ve biyomedikal alanda uygulamaları görülebilecektir.

5.2. Grafen

Grafen, malzeme bilimi sahnesine yeni çıkmış nano yapılı malzemelerden biridir. İlk olarak Geim ve Novoselov tarafından grafitin eksfoliyasyonuyla elde edilmiştir ve eşsiz özelliklere sahiptir (Geim & Novoselov, 2007). Grafenin yapısı, bal peteği düzeninde dizilmiş, tek katmanlı (atom kalınlığında) karbon tabakası şeklindedir. Nanoboyutlu Grafen ve karbon nanotüpler benzer elektrik, optik ve termal özelliklere sahiptir fakat grafenin 2 boyutlu yapısı ona çok daha çeşitli elektronik özellikler kazandırmıştır. Ek olarak grafen, sağlam bir yapıya sahip olmasıyla birlikte fazlaca esnektir, bu özelliğinden dolayı da çeşitli uygulamalarda dikkatleri çekmiştir (Cha vd., 2013; Eda vd., 2008; K. S. Kim vd., 2009).

Grafenin biyomedikal uygulamaları görece yenidir fakat bu alanda büyük potansiyele sahiptir. Grafen ile alakalı ilk biyomedikal çalışma 2008 yılında Dai ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada grafen oksitin ilaç salım sistemleri için yüksek verimli bir nanotaşıyıcı olduğu gösterilmiş (Z. Liu vd., 2008), bu tarihten sonra da grafenin yer aldığı ilaç salımı, gen terapisi, biyolojik görüntüleme, antibakteriyel malzeme üretimi, doku mühendisliği uygulamaları gibi birçok alanda çalışmalar yapılmıştır (Shen vd., 2012). Grafen ve türevleri, özgül yüzey alanının yüksek olması (2630 m^2/g), yüksek elektrik iletkenliği (200,000 cm2 V-1 s-1), yüksek ısı iletim katsayısı (~5000 W/m/K) ve yüksek mekanik mukavemeti (Young Modülü yaklaşık 1100 GPa), biyouyumluluğu, üretiminin ucuz ve ölçeklenebilir olması sebepleriyle biyomedikal mühendisliği alanında fazlaca ilgi çekmiştir (Guo & Dong, 2011; Jiang, 2011; Shen vd., 2012).

Grafen ile ilgili araştırmalar hala çok yeni sayıldığı için grafenin biyomedikal uygulamaları gün itibariyle sınırlıdır. Biyomedikal mühendisliği çalışmalarında kullanılan grafen türevi olan grafen oksit, diğer karbon türevi nanomalzemelerden farklı olarak biyolojik ortamlarda yüksek kolloidal stabiliteye sahiptir ve hidrofilik

fonksiyonel grupları sayesinde modifiye edilebilirler (Cha vd., 2013). Grafenin tıpkı karbon nanotüpler gibi yakın kızılötesi bölgesinde aktif olması, grafeni potansiyel medikal görüntüleme ve biyosensör uygulamalarında kuvvetli bir aday yapmaktadır (Chung vd., 2013). Tüm bunlara ek olarak grafenin biyomedikal mühendisliği uygulamalarındaki en büyük problemi biyoçözünür olmayışıdır. Buna bağlı olarak grafenin uzun süreli toksisitesi, biyolojik uygulamalardaki en büyük endişelerden biridir. Yine de, eşsiz kimyasal ve fiziksel özellikleri sayesinde grafen, gelecek yıllardaki biyomedikal uygulamalarda insanlığın önemli problemlerini çözebilecek potansiyele sahiptir (Feng & Liu, 2011).

6. Sonuç

Biyomedikal mühendisliği alanında kullanılan nanomalzemeler, sürekli gelişen nanoteknoloji biliminin en önde gelen ürünleridir. 1970'li yıllarda nanoteknoloji kavramının ilk kez ortaya atılmasından bu yana hızla ivmelenen bu bilim dalı, yıllar boyunca nanobiyomalzemeleri kullanım amacına en uygun hale getirmek için kimya, biyoloji, mühendislik, fizik ve tıp gibi farklı disiplinleri bir potada eritmiştir. Nanomalzemelerin biyoloji ve tıptaki uygulamaları, ilaç/gen salımından görüntülemeye, doku mühendisliğinden ısı/ışık ile tümörlü bölgeleri parçalamaya kadar geniş bir yelpazedeki sorunların çözümüne odaklanmıştır.

Ticari olarak uygulama alanına sahip olan nanomalzemelerin büyük bir kısmı ilaç salımına odaklanmış durumdadır. Nanoparçacıklar aracılığıyla tedavi ajanlarının salımı umut vadeden bir stratejidir ve özellikle geleneksel tedavi yöntemlerine kıyasla üstün özellikleri vardır. Nanobiyomalzemeler kullanılarak ilaçların çözünürlükleri, dokulardan geçme kapasiteleri, hedef bölgeye etkin bir şekilde ulaşma yetileri geliştirilir. Bunların yanı sıra, nanoteknolojik terapi sistemlerinin yavaş ve kararlı salım kabiliyetleri sayesinde terapötiğin kullanım sıklığı azaltılarak, hastalarda oluşabilecek yan etkiler minimuma indirilmiş olur. Örneğin, geleneksel bir kanser ilacı yalnızca mide kanserini iyileştirmeyi amaçlarken; mide haricinde karaciğer, dalak gibi diğer organlara da giderek sağlıklı hücreleri de bertaraf eder ve hastada ağır yan etkilere sebebiyet verir. Fakat, peptid veya manyetik nanoparçacıklarla fonksiyonel özellik kazandırılmış bir ilaç sistemi yalnızca mideye nüfuz ederek olası tüm yan etkileri ortadan kaldırabilir.

An itibariyle, doğal ve sentetik başlangıç malzemelerinden yola çıkılarak binlerce farklı nanoparçacık tasarlanmış ve biyomedikal mühendisliği uygulamaları için hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Bunlar arasında polimerik nanoparçacıkların ilaç salımı, görüntüleme, terapi, teşhis ve tedavi uygulamalarındaki başarısı öne çıkmaktadır. Son yıllarda biyobozunur polimerik nanoparçacıklar, miseller, dendrimerler, lipozomlar ve türevleri biyomedikal arenada kendilerini göstermeyi başarmışlardır. Bu tür malzemeler, biyouyumlu ve biyobozunur olmaları, seçici bir yolla hücre, doku ve organlara yönlenebilmeleri ve taşıdıkları terapi ajanını kontrollü bir şekilde salabilmeleri gibi kendilerine has özellikleri ile tedavi yöntemlerini iyileştirmektedirler.

Polimerik nanomalzemeler ayrıca birçok medikal görüntüleme uygulamasında kontrast ajanı olarak kullanılabilirler. Nanoparçacık kinetiği takip edilerek tümörlü bölgenin konumunu ve aktivitesini anbean görüntülemek mümkündür. Görüntüleme kabiliyetine sahip olan parçacıklar terapötiklerle zenginleştirilerek tümörlü bölgenin hem teşhisi hem de tedavisini sağlamak da mümkündür. İlaç/gen yüklü nanoparçacık tümörlü bölgeye yönlendirilip burada biriktirilir ve ardından uygulanan dış bir stimülasyonla aktive edilip içeriğindeki terapi ajanını ortama salarak tedaviyi gerçekleştirmiş olur.

Polimer haricinde kullanılan karbon, metal ve metal oksit bazlı nanomalzemeler de özellikle sahip oldukları optik ve elektriksel özelliklerle kanser başta gelmek üzere çeşitli hastalıkların tanı, teşhis ve tedavisinde rol oynamaya başlamıştır. Bu tür akıllı malzemelerin sahip olduğu belki de en önemli karakteristik geniş yüzey alanlarıdır. Yüzey/hacim oranlarının yüksek olması özellikle metal ve karbon nanomalzemelerin yüzeyini birçok sensör, hedefleme molekülü, kontrast ajanı, ilaç ve genlerle modifiye etmeye olanak sağlar.

Her ne kadar üstün avantaj sağlasalar da birçok nanobiyomalzemeyi klinik aşamaya geçmekten alıkoyan dezavantajlar mevcuttur. Polimerik nanobiyomalzemelerin gelişmesindeki en temel zorluklar ilaç yükleme kapasitelerinin ve stabilitelerinin düşük olması, yüksek ölçekli üretimin zor olması ve üretim maliyetleridir. Karbon ve metal malzemelerde karşılaşılan en büyük engel ise biyobozunur olmamaları ve toksik etkilerinin bulunmasıdır.

Biyolojik yapıların oldukça karmaşık karakteristik özellikleri vardır ve özellikle hastalıkların tedavisinde bu karmaşık yapılarla her açıdan baş edebilecek bir malzemeyi tasarlamak nanoteknolojinin nihai hedeflerinden biridir. Bir nanoparçacık sisteminin tam verimle çalışabilmesi için vücuttaki ilgili tüm bariyerleri aşması, tedavinin gerçekleşeceği bölgeye ulaşması, terapötik ajanı salabilmesi, bu ajanın görevini yerine getirirken sağlıklı hücrelere zarar vermemesi gerekmektedir. Günümüzde tasarlanan nanobiyomalzemelerin büyük bir kısmı ne yazık ki bu aşamaların hepsini tamamlayamadığı için beklenen klinik başarıya erişilememiştir. Bahsedilen sorunların orijinal yaklaşımlarla ele alınıp çözülmesi durumunda büyük potansiyele sahip olan nanobiyomalzemelerin biyomedikal mühendisliği uygulamalarındaki verimi daha da artacak ve klinik aşamaya ulaşan nanomalzeme sayısı artacaktır.

7. Kaynaklar

Alexander, J. W. (2009). History of the medical use of silver. Surgical infections, 10(3), 289-292.

Alshehri, R., Ilyas, A. M., Hasan, A., Arnaout, A., Ahmed, F., & Memic, A. (2016). Carbon Nanotubes in Biomedical Applications: Factors, Mechanisms, and Remedies of Toxicity: Miniperspective. Journal of medicinal chemistry, 59(18), 8149-8167.

Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2016). Nanoparticles in the clinic. Bioengineering & Translational Medicine, 1(1), 10-29.

AshaRani, P., Low Kah Mun, G., Hande, M. P., & Valiyaveettil, S. (2008). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. ACS nano, 3(2), 279-290.

Awada, A., Chan, S., Jerusalem, G., Huizing, M., Coleman, R., Mehdi, A., . . . Hannah, A. L. (2010). Abstract P6-11-01: Significant Efficacy in a Phase 2 Study of NKTR-102, a Novel Polymer Conjugate of Irinotecan, in Patients with Pre-Treated Metastatic Breast Cancer (MBC): AACR.

Aziz, Z., Abu, S., & Chong, N. (2012). A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. Burns, 38(3), 307-318.

Bangham, A. (1993). Liposomes: the Babraham connection. Chemistry and physics of lipids, 64(1-3), 275-285.

Barenholz, Y. C. (2012). Doxil®—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. Journal of controlled release, 160(2), 117-134.

Barichello, J. M., Morishita, M., Takayama, K., & Nagai, T. (1999). Encapsulation of hydrophilic and lipophilic drugs in PLGA nanoparticles by the nanoprecipitation method. Drug development and industrial pharmacy, 25(4), 471-476.

Bassi, P., Volpe, A., D'Agostino, D., Palermo, G., Renier, D., Franchini, S., . . . Racioppi, M. (2011). Paclitaxel-hyaluronic acid for intravesical therapy of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder: results of a phase I study. The Journal of urology, 185(2), 445-449.

Baughman, R. H., Zakhidov, A. A., & De Heer, W. A. (2002). Carbon nanotubes--the route toward applications. science, 297(5582), 787-792.

Beattie, M., & Taylor, J. (2011). Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: a systematic review of the literature. Journal of clinical nursing, 20(15–16), 2098-2108.

Bhirde, A. A., Patel, S., Sousa, A. A., Patel, V., Molinolo, A. A., Ji, Y., . . . Rusling, J. F. (2010). Distribution and clearance of PEG-single-walled carbon nanotube cancer drug delivery vehicles in mice. Nanomedicine, 5(10), 1535-1546.

Bissett, D., Cassidy, J., De Bono, J., Muirhead, F., Main, M., Robson, L., . . . Porro, M. (2004). Phase I and pharmacokinetic (PK) study of MAG-CPT (PNU 166148): a polymeric derivative of camptothecin (CPT). British journal of cancer, 91(1), 50-55.

Biswas, S., Kumari, P., Lakhani, P. M., & Ghosh, B. (2016). Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 83, 184-202.

Blanco, E., Bey, E. A., Dong, Y., Weinberg, B. D., Sutton, D. M., Boothman, D. A., & Gao, J. (2007). -Lapachone-containing PEG–PLA polymer micelles as novel nanotherapeutics against NQO1-overexpressing tumor cells. Journal of Controlled Release, 122(3), 365-374.

Bolling, C., Graefe, T., Lübbing, C., Jankevicius, F., Uktveris, S., Cesas, A., . . . Burk, K. (2006). Phase II study of MTX-HSA in combination with cisplatin as first line treatment in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. Investigational new drugs, 24(6), 521-527.

Boyer, D., Tamarat, P., Maali, A., Lounis, B., & Orrit, M. (2002). Photothermal imaging of nanometer-sized metal particles among scatterers. Science, 297(5584), 1160-1163.

Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. International journal of nanomedicine, 10, 975.

Bruschi, M. L. (2015). Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems: Woodhead Publishing.

Bulte, J. W., Douglas, T., Witwer, B., Zhang, S.-C., Strable, E., Lewis, B. K., . . . Moskowitz, B. M. (2001). Magnetodendrimers allow endosomal magnetic labeling and in vivo tracking of stem cells. Nature biotechnology, 19(12), 1141-1147.

Calvo, P., Remunan-Lopez, C., Vila-Jato, J. L., & Alonso, M. (1997). Novel hydrophilic chitosan polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. Journal of Applied Polymer Science, 63(1), 125-132.

Canal, F., Sanchis, J., & Vicent, M. J. (2011). Polymer–drug conjugates as nano-sized medicines. Current opinion in biotechnology, 22(6), 894-900.

Casettari, L., Vllasaliu, D., Castagnino, E., Stolnik, S., Howdle, S., & Illum, L. (2012). PEGylated chitosan derivatives: Synthesis, characterizations and pharmaceutical applications. Progress in Polymer Science, 37(5), 659-685.

Cha, C., Shin, S. R., Annabi, N., Dokmeci, M. R., & Khademhosseini, A. (2013). Carbon-based nanomaterials: multifunctional materials for biomedical engineering. ACS nano, 7(4), 2891-2897.

Chanda, N., Shukla, R., Zambre, A., Mekapothula, S., Kulkarni, R. R., Katti, K., . . . Boote, E. J. (2011). An effective strategy for the synthesis of biocompatible gold nanoparticles using cinnamon phytochemicals for phantom CT imaging and photoacoustic detection of cancerous cells. Pharmaceutical research, 28(2), 279-291.

Chen, C., Xie, X.-X., Zhou, Q., Zhang, F.-Y., Wang, Q.-L., Liu, Y.-Q., . . . Yu, S.-Q. (2012). EGF-functionalized single-walled carbon nanotubes for targeting delivery of etoposide. Nanotechnology, 23(4), 045104.

Chen, J., Chen, S., Zhao, X., Kuznetsova, L. V., Wong, S. S., & Ojima, I. (2008). Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery. Journal of the American Chemical Society, 130(49), 16778-16785.

Chen, X., & Schluesener, H. (2008). Nanosilver: a nanoproduct in medical application. Toxicology letters, 176(1), 1-12.

Chung, C., Kim, Y.-K., Shin, D., Ryoo, S.-R., Hong, B. H., & Min, D.-H. (2013). Biomedical applications of graphene and graphene oxide. Accounts of chemical research, 46(10), 2211-2224.

Cinay, G. E., Erkoc, P., Alipour, M., Hashimoto, Y., Sasaki, Y., Akiyoshi, K., & Kizilel, S. (2017). Nanogel-Integrated pH-Responsive Composite Hydrogels for Controlled Drug Delivery. ACS Biomaterials Science & Engineering, 3(3), 370-380.

Connor, E. E., Mwamuka, J., Gole, A., Murphy, C. J., & Wyatt, M. D. (2005). Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. Small, 1(3), 325-327.

Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J. M., Coco, R., Le Breton, A., & Préat, V. (2012). PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. Journal of controlled release, 161(2), 505-522.

Danson, S., Ferry, D., Alakhov, V., Margison, J., Kerr, D., Jowle, D., . . . Ranson, M. (2004). Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of pluronic polymer-bound doxorubicin (SP1049C) in patients with advanced cancer. British journal of cancer, 90(11), 2085-2091.

Dash, T. K., & Konkimalla, V. B. (2012). Poly-ϵ-caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review. Journal of controlled release, 158(1), 15-33.

Davis, M. E. (2009). Design and development of IT-101, a cyclodextrin-containing polymer conjugate of camptothecin. Advanced drug delivery reviews, 61(13), 1189-1192.

del Pozo-Rodríguez, A., Solinís, M. Á., & Rodríguez-Gascón, A. (2016). Applications of lipid nanoparticles in gene therapy. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 109, 184-193.

Derfus, A. M., Chen, A. A., Min, D.-H., Ruoslahti, E., & Bhatia, S. N. (2007). Targeted quantum dot conjugates for siRNA delivery. Bioconjugate chemistry, 18(5), 1391-1396.

Dhar, S., Daniel, W. L., Giljohann, D. A., Mirkin, C. A., & Lippard, S. J. (2009). Polyvalent oligonucleotide gold nanoparticle conjugates as delivery vehicles for platinum (IV) warheads. Journal of the American Chemical Society, 131(41), 14652-14653.

Dinndorf, P. A., Gootenberg, J., Cohen, M. H., Keegan, P., & Pazdur, R. (2007). FDA drug approval summary: pegaspargase (Oncaspar®) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The oncologist, 12(8), 991-998.

Duncan, R. (2006). Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. Nature Reviews Cancer, 6(9), 688-701.

Duncan, R., & Gaspar, R. (2011). Nanomedicine (s) under the microscope. Molecular pharmaceutics, 8(6), 2101-2141.

Duncan, R., Vicent, M., Greco, F., & Nicholson, R. (2005). Polymer–drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endrocine-related cancer. Endocrine-related cancer, 12(Supplement 1), S189-S199.

Duncan, R., & Vicent, M. J. (2013). Polymer therapeutics-prospects for 21st century: the end of the beginning. Advanced drug delivery reviews, 65(1), 60-70.

Eda, G., Fanchini, G., & Chhowalla, M. (2008). Large-area ultrathin films of reduced graphene oxide as a transparent and flexible electronic material. Nature nanotechnology, 3(5), 270-274.

Ekimov, A. I., & Onushchenko, A. A. (1981). Quantum size effect in three-dimensional microscopic semiconductor crystals. Jetp Lett, 34(6), 345-349.

Fanciullino, R., & Ciccolini, J. (2009). Liposome-encapsulated anticancer drugs: still waiting for the magic bullet? Current medicinal chemistry, 16(33), 4361-4373.

Fang, C., Kievit, F. M., Veiseh, O., Stephen, Z. R., Wang, T., Lee, D., . . . Zhang, M. (2012). Fabrication of magnetic nanoparticles with controllable drug loading and release through a simple assembly approach. Journal of Controlled Release, 162(1), 233-241.

Fattahi, H., Laurent, S., Liu, F., Arsalani, N., Elst, L. V., & Muller, R. N. (2011). Magnetoliposomes as multimodal contrast agents for molecular imaging and cancer nanotheragnostics. Nanomedicine, 6(3), 529-544.

Felice, B., Prabhakaran, M. P., Rodríguez, A. P., & Ramakrishna, S. (2014). Drug delivery vehicles on a nano-engineering perspective. Materials Science and Engineering: C, 41, 178-195.

Feng, L., & Liu, Z. (2011). Graphene in biomedicine: opportunities and challenges. Nanomedicine, 6(2), 317-324.

Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J. P., Ammoury, N., & Benita, S. (1989). Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. International journal of pharmaceutics, 55(1), R1-R4.

Foldvari, M., & Bagonluri, M. (2008). Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: II. Drug delivery and biocompatibility issues. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 4(3), 183-200.

Fong, J., & Wood, F. (2006). Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. international Journal of Nanomedicine, 1(4), 441.

Gao, X., Tao, W., Lu, W., Zhang, Q., Zhang, Y., Jiang, X., & Fu, S. (2006). Lectin-conjugated PEG–PLA nanoparticles: preparation and brain delivery after intranasal administration. Biomaterials, 27(18), 3482-3490.

Geim, A. K., & Novoselov, K. S. (2007). The rise of graphene. Nature materials, 6(3), 183-191.

Ghosh, P. S., Kim, C.-K., Han, G., Forbes, N. S., & Rotello, V. M. (2008). Efficient gene delivery vectors by tuning the surface charge density of amino acid-functionalized gold nanoparticles. ACS nano, 2(11), 2213-2218.

Gillies, E. R., & Frechet, J. M. (2005). Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. Drug discovery today, 10(1), 35-43.

Glazer, E. S., Zhu, C., Massey, K. L., Thompson, C. S., Kaluarachchi, W. D., Hamir, A. N., & Curley, S. A. (2010). Noninvasive radiofrequency field destruction of pancreatic adenocarcinoma xenografts treated with targeted gold nanoparticles. Clinical cancer research, 16(23), 5712-5721.

Gobin, A. M., Lee, M. H., Halas, N. J., James, W. D., Drezek, R. A., & West, J. L. (2007). Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy. Nano letters, 7(7), 1929-1934.

Gong, H., Peng, R., & Liu, Z. (2013). Carbon nanotubes for biomedical imaging: the recent advances. Advanced drug delivery reviews, 65(15), 1951-1963.

Gothwal, A., Khan, I., & Gupta, U. (2016). Polymeric micelles: recent advancements in the delivery of anticancer drugs. Pharmaceutical research, 33(1), 18-39.

Gou, M., Wei, X., Men, K., Wang, B., Luo, F., Zhao, X., . . . Qian, Z. (2011). PCL/PEG copolymeric nanoparticles: potential nanoplatforms for anticancer agent delivery. Current drug targets, 12(8), 1131-1150.

Gregoriadis, G. (1995). Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems. Trends in biotechnology, 13(12), 527-537.

Guo, S., & Dong, S. (2011). Graphene nanosheet: synthesis, molecular engineering, thin film, hybrids, and energy and analytical applications. Chemical Society Reviews, 40(5), 2644-2672.

Haensler, J., & Szoka Jr, F. C. (1993). Polyamidoamine cascade polymers mediate efficient transfection of cells in culture. Bioconjugate chemistry, 4(5), 372-379.

Hakkarainen, M., & Albertsson, A. C. (2002). Heterogeneous biodegradation of polycaprolactone–low molecular weight products and surface changes. Macromolecular Chemistry and Physics, 203(10-11), 1357-1363.

Hamaguchi, T., Kato, K., Yasui, H., Morizane, C., Ikeda, M., Ueno, H., . . . Shirao, K. (2007). A phase I and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation. British journal of cancer, 97(2), 170-176.

Hamaguchi, T., Matsumura, Y., Suzuki, M., Shimizu, K., Goda, R., Nakamura, I., . . . Kakizoe, T. (2005). NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. British journal of cancer, 92(7), 1240-1246.

Han, M., Diao, Y.-Y., Jiang, H.-L., Ying, X.-Y., Chen, D.-W., Liang, W.-Q., & Gao, J.-Q. (2011). Molecular mechanism study of chemosensitization of doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia cells induced by a composite polymer micelle. International journal of pharmaceutics, 420(2), 404-411.

Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H., . . . Weissleder, R. (2003). Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. New England Journal of Medicine, 348(25), 2491-2499.

Harrison, B. S., & Atala, A. (2007). Carbon nanotube applications for tissue engineering. Biomaterials, 28(2), 344-353.

Hawker, C. J., & Frechet, J. M. (1990). Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. Journal of the American Chemical Society, 112(21), 7638-7647.

Hawker, C. J., Wooley, K. L., & Fréchet, J. M. (1993). Unimolecular micelles and globular amphiphiles: dendritic macromolecules as novel recyclable solubilization agents. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1(12), 1287-1297.

Hu, R., Yong, K.-T., Roy, I., Ding, H., Law, W.-C., Cai, H., . . . Prasad, P. N. (2010). Functionalized near-infrared quantum dots for in vivo tumor vasculature imaging. Nanotechnology, 21(14), 145105.

Hu, W., Qiu, L., Cheng, L., Hu, Q., Liu, Y., Hu, Z., . . . Cheng, L. (2016). Redox and pH dual responsive poly (amidoamine) dendrimer-poly (ethylene glycol) conjugates for intracellular delivery of doxorubicin. Acta biomaterialia, 36, 241-253.

Huang, H., Yuan, Q., Shah, J., & Misra, R. (2011). A new family of folate-decorated and carbon nanotube-mediated drug delivery system: synthesis and drug delivery response. Advanced drug delivery reviews, 63(14), 1332-1339.

Huang, Y., Li, X., Liao, Z., Zhang, G., Liu, Q., Tang, J., . . . Luo, Q. (2007). A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. Burns, 33(2), 161-166.

Iijima, S., & Ichihashi, T. (1993). Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter. nature, 363(6430), 603-605.

Indira, T., & Lakshmi, P. (2010). Magnetic nanoparticles–a review. Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol, 3(3), 1035-1042.

Inman, R. J., Snelling, C. F., Roberts, F. J., Shaw, K., & Boyle, J. C. (1984). Prospective comparison of silver sulfadiazine 1 per cent plus chlorhexidine digluconate 0· 2 per cent (Silvazine) and silver sulfadiazine 1 per cent (Flamazine) as prophylaxis against burn wound infection. Burns, 11(1), 35-40.

Jain, P. K., Lee, K. S., El-Sayed, I. H., & El-Sayed, M. A. (2006). Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine. J. Phys. Chem. B, 110(14), 7238-7248.

Jansen, J. F., de Brabander-van den Berg, E., & Meijer, E. (1994). Encapsulation of guest molecules into a dendritic box. Science, 266(5188), 1226.

Jansen, J. F., Meijer, E., & de Brabander-van den Berg, E. M. (1995). The dendritic box: shape-selective liberation of encapsulated guests. Journal of the American Chemical Society, 117(15), 4417-4418.

Jevprasesphant, R., Penny, J., Jalal, R., Attwood, D., McKeown, N., & D'emanuele, A. (2003). The influence of surface modification on the cytotoxicity of PAMAM dendrimers. International journal of pharmaceutics, 252(1), 263-266.

Ji, Z., Lin, G., Lu, Q., Meng, L., Shen, X., Dong, L., . . . Zhang, X. (2012). Targeted therapy of SMMC-7721 liver cancer invitro and invivo with carbon nanotubes based drug delivery system. Journal of colloid and interface science, 365(1), 143-149.

Jiang, H. (2011). Chemical preparation of graphene-based nanomaterials and their applications in chemical and biological sensors. Small, 7(17), 2413-2427.

Jin, G.-Z., Kim, M., Shin, U. S., & Kim, H.-W. (2011). Neurite outgrowth of dorsal root ganglia neurons is enhanced on aligned nanofibrous biopolymer scaffold with carbon nanotube coating. Neuroscience letters, 501(1), 10-14.

Juzenas, P., Chen, W., Sun, Y.-P., Coelho, M. A. N., Generalov, R., Generalova, N., & Christensen, I. L. (2008). Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer. Advanced drug delivery reviews, 60(15), 1600-1614.

Kannan, R., Nance, E., Kannan, S., & Tomalia, D. A. (2014). Emerging concepts in dendrimer-based nanomedicine: from design principles to clinical applications. Journal of internal medicine, 276(6), 579-617.

Kataoka, K., Matsumoto, T., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., Fukushima, S., . . . Kwon, G. S. (2000). Doxorubicin-loaded poly (ethylene glycol)–poly (β-benzyl-l-aspartate) copolymer micelles: their pharmaceutical characteristics and biological significance. Journal of Controlled Release, 64(1), 143-153.

Kazunori, K., Masayuki, Y., Teruo, O., & Yasuhisa, S. (1993). Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery. Journal of Controlled Release, 24(1-3), 119-132.

Kesharwani, P., & Iyer, A. K. (2015). Recent advances in dendrimer-based nanovectors for tumor-targeted drug and gene delivery. Drug discovery today, 20(5), 536-547.

Kesharwani, P., Tekade, R. K., & Jain, N. K. (2014). Generation dependent cancer targeting potential of poly (propyleneimine) dendrimer. Biomaterials, 35(21), 5539-5548.

Kesharwani, P., Xie, L., Banerjee, S., Mao, G., Padhye, S., Sarkar, F. H., & Iyer, A. K. (2015). Hyaluronic acid-conjugated polyamidoamine dendrimers for targeted delivery of 3, 4-difluorobenzylidene curcumin to CD44 overexpressing pancreatic cancer cells. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 136, 413-423.

Kim, D.-W., Kim, S.-Y., Kim, H.-K., Kim, S.-W., Shin, S., Kim, J., . . . Heo, D. (2007). Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Annals of oncology, 18(12), 2009-2014.

Kim, K. S., Zhao, Y., Jang, H., Lee, S. Y., Kim, J. M., Kim, K. S., . . . Hong, B. H. (2009). Large-scale pattern growth of graphene films for stretchable transparent electrodes. nature, 457(7230), 706-710.

Kim, T.-Y., Kim, D.-W., Chung, J.-Y., Shin, S. G., Kim, S.-C., Heo, D. S., . . . Bang, Y.-J. (2004). Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. Clinical cancer research, 10(11), 3708-3716.

Kobayashi, H., Kawamoto, S., Brechbiel, M. W., Bernardo, M., Sato, N., Waldmann, T. A., . . . Choyke, P. L. (2005). Detection of lymph node involvement in hematologic malignancies using micromagnetic resonance lymphangiography with a gadolinum-labeled dendrimer nanoparticle. Neoplasia, 7(11), 984-991.

Kumari, A., Yadav, S. K., & Yadav, S. C. (2010). Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 75(1), 1-18.

Kwon, G., Naito, M., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., & Kataoka, K. (1997). Block copolymer micelles for drug delivery: loading and release of doxorubicin. Journal of Controlled Release, 48(2), 195-201.

Lanone, S., & Boczkowski, J. (2006). Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms. Current molecular medicine, 6(6), 651-663.

Laurent, S., Saei, A. A., Behzadi, S., Panahifar, A., & Mahmoudi, M. (2014). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges. Expert opinion on drug delivery, 11(9), 1449-1470.

Lee, E. S., Na, K., & Bae, Y. H. (2005). Doxorubicin loaded pH-sensitive polymeric micelles for reversal of resistant MCF-7 tumor. Journal of Controlled Release, 103(2), 405-418.

Lehner, R., Wang, X., Marsch, S., & Hunziker, P. (2013). Intelligent nanomaterials for medicine: carrier platforms and targeting strategies in the context of clinical application. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 9(6), 742-757.

Li, G., Cao, L., Zhou, Z., Chen, Z., Huang, Y., & Zhao, Y. (2015). Rapamycin loaded magnetic Fe 3 O 4/carboxymethylchitosan nanoparticles as tumor-targeted drug delivery system: Synthesis and in vitro characterization. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 128, 379-388.

Liu, M., Kono, K., & Fréchet, J. M. (1999). Water-soluble dendrimer–poly (ethylene glycol) starlike conjugates as potential drug carriers. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 37(17), 3492-3503.

Liu, M., Kono, K., & Fréchet, J. M. (2000). Water-soluble dendritic unimolecular micelles:: Their potential as drug delivery agents. Journal of Controlled Release, 65(1), 121-131.

Liu, Z., Robinson, J. T., Sun, X., & Dai, H. (2008). PEGylated nanographene oxide for delivery of water-insoluble cancer drugs. Journal of the American Chemical Society, 130(33), 10876-10877.

Lovelyn, C., & Attama, A. A. (2011). Current state of nanoemulsions in drug delivery. Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology, 2(05), 626.

Luppi, B., Bigucci, F., Cerchiara, T., & Zecchi, V. (2010). Chitosan-based hydrogels for nasal drug delivery: from inserts to nanoparticles. Expert opinion on drug delivery, 7(7), 811-828.

Maeda, H. (2001a). The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. Advances in enzyme regulation, 41(1), 189-207.

Maeda, H. (2001b). SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: advantages in cancer chemotherapy. Advanced drug delivery reviews, 46(1), 169-185.

Mahato, R. (2017). Nanoemulsion as Targeted Drug Delivery System for Cancer Therapeutics. Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology, 3(2), 83-97.

Malam, Y., Loizidou, M., & Seifalian, A. M. (2009). Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. Trends in pharmacological sciences, 30(11), 592-599.

Malik, N., Wiwattanapatapee, R., Klopsch, R., Lorenz, K., Frey, H., Weener, J., . . . Duncan, R. (2000). Dendrimers:: Relationship between structure and biocompatibility in vitro, and preliminary studies on the biodistribution of 125I-labelled polyamidoamine dendrimers in vivo. Journal of Controlled Release, 65(1), 133-148.

Mason, T., Wilking, J., Meleson, K., Chang, C., & Graves, S. (2006). Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. Journal of Physics: Condensed Matter, 18(41), R635.

Matsumura, Y. (2008). Poly (amino acid) micelle nanocarriers in preclinical and clinical studies. Advanced drug delivery reviews, 60(8), 899-914.

Matsumura, Y., & Maeda, H. (1986). A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer research, 46(12 Part 1), 6387-6392.

Medintz, I. L., Mattoussi, H., & Clapp, A. R. (2008). Potential clinical applications of quantum dots. international Journal of Nanomedicine, 3(2), 151.

Memic, A., Alhadrami, H. A., Hussain, M. A., Aldhahri, M., Al Nowaiser, F., Al-Hazmi, F., . . . Khademhosseini, A. (2015). Hydrogels 2.0: improved properties with nanomaterial composites for biomedical applications. Biomedical materials, 11(1), 014104.

Mocellin, S., & Nitti, D. (2008). TNF and cancer: the two sides of the coin. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library, 13, 2774-2783.

Mukherjee, S., Ray, S., & Thakur, R. (2009). Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. Indian journal of pharmaceutical sciences, 71(4), 349.

Nakanishi, T., Fukushima, S., Okamoto, K., Suzuki, M., Matsumura, Y., Yokoyama, M., . . . Kataoka, K. (2001). Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin. Journal of Controlled Release, 74(1), 295-302.

Naseri, N., Valizadeh, H., & Zakeri-Milani, P. (2015). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. Advanced pharmaceutical bulletin, 5(3), 305.

Nazli, C., Demirer, G. S., Yar, Y., Acar, H. Y., & Kizilel, S. (2014). Targeted delivery of doxorubicin into tumor cells via MMP-sensitive PEG hydrogel-coated magnetic iron oxide nanoparticles (MIONPs). Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 122, 674-683.

Ng, T., Fontaine, J., Suntharalingam, M., Dipetrillo, T., Horiba, M., Oldenburg, N., . . . Safran, H. (2010). Neoadjuvant paclitaxel poliglumex (PPX), cisplatin, and radiation (RT) for esophageal cancer. Journal of Clinical Oncology, 28(15_suppl), 4085-4085.

Okur, A. C., Erkoc, P., & Kizilel, S. (2016). Targeting cancer cells via tumor-homing peptide CREKA functional PEG nanoparticles. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 147, 191-200.

Opanasopit, P., Yokoyama, M., Watanabe, M., Kawano, K., Maitani, Y., & Okano, T. (2004). Block copolymer design for camptothecin incorporation into polymeric micelles for passive tumor targeting. Pharmaceutical research, 21(11), 2001-2008.

Paciotti, G. F., Myer, L., Weinreich, D., Goia, D., Pavel, N., McLaughlin, R. E., & Tamarkin, L. (2004). Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. Drug delivery, 11(3), 169-183.

Pardeike, J., Hommoss, A., & Müller, R. H. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. International journal of pharmaceutics, 366(1), 170-184.

Park, E. K., Lee, S. B., & Lee, Y. M. (2005). Preparation and characterization of methoxy poly (ethylene glycol)/poly (ε-caprolactone) amphiphilic block copolymeric nanospheres for tumor-specific

folate-mediated targeting of anticancer drugs. Biomaterials, 26(9), 1053-1061.

Patra, H. K., Banerjee, S., Chaudhuri, U., Lahiri, P., & Dasgupta, A. K. (2007). Cell selective response to gold nanoparticles. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 3(2), 111-119.

Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 93, 52-79.

Pissuwan, D., Niidome, T., & Cortie, M. B. (2011). The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems. Journal of Controlled Release, 149(1), 65-71.

Popovtzer, R., Agrawal, A., Kotov, N. A., Popovtzer, A., Balter, J., Carey, T. E., & Kopelman, R. (2008). Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer. Nano letters, 8(12), 4593-4596.

Prodan, E., Radloff, C., Halas, N. J., & Nordlander, P. (2003). A hybridization model for the plasmon response of complex nanostructures. Science, 302(5644), 419-422.

Prokop, A., & Davidson, J. M. (2008). Nanovehicular intracellular delivery systems. Journal of pharmaceutical sciences, 97(9), 3518-3590.

Qi, L., & Xu, Z. (2006). In vivo antitumor activity of chitosan nanoparticles. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16(16), 4243-4245.

Qu, G., Yao, Z., Zhang, C., Wu, X., & Ping, Q. (2009). PEG conjugated N-octyl-O-sulfate chitosan micelles for delivery of paclitaxel: in vitro characterization and in vivo evaluation. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 37(2), 98-105.

Raj, R., Mongia, P., Kumar Sahu, S., & Ram, A. (2016). Nanocarriers based anticancer drugs: Current scenario and future perceptions. Current drug targets, 17(2), 206-228.

Rancan, F., Papakostas, D., Hadam, S., Hackbarth, S., Delair, T., Primard, C., . . . Vogt, A. (2009). Investigation of polylactic acid (PLA) nanoparticles as drug delivery systems for local dermatotherapy. Pharmaceutical research, 26(8), 2027-2036.

Reis, C. P., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. J., & Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2(1), 8-21.

Reiss, P., Protiere, M., & Li, L. (2009). Core/shell semiconductor nanocrystals. Small, 5(2), 154-168.

Resch-Genger, U., Grabolle, M., Cavaliere-Jaricot, S., Nitschke, R., & Nann, T. (2008). Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. Nature methods, 5(9), 763-775.

Sahana, D., Mittal, G., Bhardwaj, V., & Kumar, M. (2008). PLGA nanoparticles for oral delivery of hydrophobic drugs: influence of organic solvent on nanoparticle formation and release behavior in vitro and in vivo using estradiol as a model drug. Journal of pharmaceutical sciences, 97(4), 1530-1542.

Saito, R., Dresselhaus, G., & Dresselhaus, M. S. (1998). Physical properties of carbon nanotubes: World Scientific.

Seymour, L. W., Ferry, D. R., Kerr, D. J., Rea, D., Whitlock, M., Poyner, R., . . . Blackie, R. (2009). Phase II studies of polymer-doxorubicin (PK1, FCE28068) in the treatment of breast, lung and colorectal cancer. International journal of oncology, 34(6), 1629-1636.

Shah, P., Bhalodia, D., & Shelat, P. (2010). Nanoemulsion: a pharmaceutical review. Systematic Reviews in Pharmacy, 1(1), 24.

Sharma, A., & Sharma, U. S. (1997). Liposomes in drug delivery: progress and limitations. International journal of pharmaceutics, 154(2), 123-140.

Shen, H., Zhang, L., Liu, M., & Zhang, Z. (2012). Biomedical applications of graphene. Theranostics, 2(3), 283.

Silver, S., Phung, L. T., & Silver, G. (2006). Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 33(7), 627-634.

Simon, J. A., & Group, E. S. (2006). Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. Menopause, 13(2), 222-231.

Sinha, V., Bansal, K., Kaushik, R., Kumria, R., & Trehan, A. (2004). Poly-ϵ-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. International journal of pharmaceutics, 278(1), 1-23.

Stoehr, L. C., Gonzalez, E., Stampfl, A., Casals, E., Duschl, A., Puntes, V., & Oostingh, G. J. (2011). Shape matters: effects of silver nanospheres and wires on human alveolar epithelial cells. Particle and fibre toxicology, 8(1), 36.

Storm Versloot, M. N., Vos, C. G., Ubbink, D. T., & Vermeulen, H. (2010). Topical silver for preventing wound infection. The Cochrane Library.

Sutton, D., Nasongkla, N., Blanco, E., & Gao, J. (2007). Functionalized micellar systems for cancer targeted drug delivery. Pharmaceutical research, 24(6), 1029-1046.

Takakura, Y., Mahato, R. I., & Hashida, M. (1998). Extravasation of macromolecules. Advanced drug delivery reviews, 34(1), 93-108.

Talelli, M., Barz, M., Rijcken, C. J., Kiessling, F., Hennink, W. E., & Lammers, T. (2015). Core-crosslinked polymeric micelles: Principles, preparation, biomedical applications and clinical translation. Nano today, 10(1), 93-117.

Talelli, M., Rijcken, C. J., Hennink, W. E., & Lammers, T. (2012). Polymeric micelles for cancer therapy: 3 C's to enhance efficacy. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 16(6), 302-309.

Taupitz, M., Wagner, S., Hamm, B., Dienemann, D., Lawaczeck, R., & Wolf, K.-J. (1993). MR lymphography using iron oxide particles: detection of lymph node metastases in the VX2 rabbit tumor model. Acta Radiologica, 34(1), 10-15.

Thorley, A. J., & Tetley, T. D. (2013). New perspectives in nanomedicine. Pharmacology & therapeutics, 140(2), 176-185.

Tietze, R., Zaloga, J., Unterweger, H., Lyer, S., Friedrich, R. P., Janko, C., . . . Alexiou, C. (2015). Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. Biochemical and biophysical research communications, 468(3), 463-470.

Tobio, M., Gref, R., Sanchez, A., Langer, R., & Alonso, M. (1998). Stealth PLA-PEG nanoparticles as protein carriers for nasal administration. Pharmaceutical research, 15(2), 270-275.

Tomalia, D. A. (1996). Starburst̀ dendrimers—nanoscopic supermolecules according to dendritic rules and principles. Paper presented at the Macromolecular symposia.

Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., . . . Smith, P. (1985). A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. Polymer Journal, 17(1), 117-132.

Tyler, B., Gullotti, D., Mangraviti, A., Utsuki, T., & Brem, H. (2016). Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. Advanced drug delivery reviews, 107, 163-175.

Unterweger, H., Tietze, R., Janko, C., Zaloga, J., Lyer, S., Dürr, S., . . . Eberbeck, D. (2014). Development and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles with a cisplatin-bearing polymer coating for targeted drug delivery. international Journal of Nanomedicine, 9, 3659.

Vardharajula, S., Ali, S. Z., Tiwari, P. M., Eroğlu, E., Vig, K., Dennis, V. A., & Singh, S. R. (2012). Functionalized carbon nanotubes: biomedical applications. International journal of nanomedicine, 7, 5361.

Vergote, I., Micha, J., Pippitt Jr, C., Rao, G., Spitz, D., Reed, N., . . . Rustin, G. (2010). Phase II study of NKTR-102 in women with platinum-resistant/refractory ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology, 28(15_suppl), 5013-5013.

Vert, M., Mauduit, J., & Li, S. (1994). Biodegradation of PLA/GA polymers: increasing complexity. Biomaterials, 15(15), 1209-1213.

Wei, X., Gong, C., Gou, M., Fu, S., Guo, Q., Shi, S., . . . Qian, Z. (2009). Biodegradable poly (ε-caprolactone)–poly (ethylene glycol) copolymers as drug delivery system. International journal of pharmaceutics, 381(1), 1-18.

Weiss, G. J., Chao, J., Neidhart, J. D., Ramanathan, R. K., Bassett, D., Neidhart, J. A., . . . Forman, S. J. (2013). First-in-human phase 1/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies. Investigational new drugs, 31(4), 986-1000.

Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., & Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. Journal of Controlled Release, 200, 138-157.

Wilson, R., Plummer, R., Adam, J., Eatock, M., Boddy, A., Griffin, M., . . . Calvert, H. (2008). Phase I and pharmacokinetic study of NC-6004, a new platinum entity of cisplatin-conjugated polymer forming micelles. Journal of Clinical Oncology, 26(15_suppl), 2573-2573.

Wu, Y., Phillips, J. A., Liu, H., Yang, R., & Tan, W. (2008). Carbon nanotubes protect DNA strands during cellular delivery. ACS nano, 2(10), 2023-2028.

Yamamoto, T., Watanabe, K., & Hernández, E. R. (2007). Mechanical properties, thermal stability and heat transport in carbon nanotubes Carbon nanotubes (pp. 165-195): Springer.

Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., Ekimoto, H., Shibazaki, C., & Kataoka, K. (1991). Toxicity and antitumor activity against solid tumors of micelle-forming polymeric anticancer drug and its extremely long circulation in blood. Cancer research, 51(12), 3229-3236.

Yoo, H. S., Lee, E. A., & Park, T. G. (2002). Doxorubicin-conjugated biodegradable polymeric micelles having acid-cleavable linkages. Journal of Controlled Release, 82(1), 17-27.

Zambaux, M., Bonneaux, F., Gref, R., Dellacherie, E., & Vigneron, C. (1999). Preparation and characterization of protein C-loaded PLA nanoparticles. Journal of controlled release, 60(2), 179-188.

Zhang, X., Meng, L., Lu, Q., Fei, Z., & Dyson, P. J. (2009). Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes. Biomaterials, 30(30), 6041-6047.

Zhao, Y., Li, J., Yu, H., Wang, G., & Liu, W. (2012). Synthesis and characterization of a novel polydepsipeptide contained tri-block copolymer (mPEG–PLLA–PMMD) as self-assembly micelle delivery system for paclitaxel. International journal of pharmaceutics, 430(1), 282-291.

Zintchenko, A., Susha, A. S., Concia, M., Feldmann, J., Wagner, E., Rogach, A. L., & Ogris, M. (2009). Drug nanocarriers labeled with near-infrared-emitting quantum dots (quantoplexes): imaging fast dynamics of distribution in living animals. Molecular Therapy, 17(11), 1849-1856.



Nanomalzemelerin Biyomedikal Alanda Kullanımları ve Toksisitelerinin Değerlendirilmesi

Gamze TİLBE ŞEN[1], Pınar ERKEKOĞLU[2], Belma KOÇER GÜMÜŞEL[2]

[1]Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Ankara

[2]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

1. Giriş

Nanopartiküller (NP), boyutları 1-100 nm arasında değişen ve ana materyalin yapısına göre farklı özellikler gösteren maddelerdir. NP'ler, farklı fizikokimyasal özellikleri, yapı ve özgüllükleri açısından aynı maddenin daha büyük ölçekli yapısından önemli farklılıklar gösterebilir (Azhdarzadeh vd., 2015; Lan vd., 2012). NP'ler enzimler, reseptörler ve antikorlar gibi büyük biyolojik moleküllerden boyut olarak birkaç yüz nanometre daha küçüktür. İnsan hücrelerinden yaklaşık 10-100 bin kat daha küçük boyutlara sahip NP'ler, biyomoleküllerle hücre yüzeyinde ve hücre içinde farklı etkileşimler gösterebilir (Azhdarzadeh vd., 2015; Lan vd., 2012).

İlk kez 1959 yılında Richard Phillips Feynman "maddenin atomik katmanda işlenebilirliğini" belirtmiş, bundan onbeş yıl sonra Norio Taniguchi ilk kez "Nanoteknoloji" ifadesini kullanmıştır. 1996 yılında Kimya Nobel ödülünü Richard Errett Smalley "Buckyballs" ya da "Fullerenes" olarak bilinen ilk nanomalzemeleri üreterek kazanmıştır. 1991 yılında ise Sumio Iijima "karbon nanotüpleri" bulmuştur. 21. yy'a girilmesiyle nanomalzeme ve NP'ler üzerindeki araştırmalar hız kazanmıştır (Krätschmer, 2011). Günümüzde ise, başta medikal ve biyomedikal alanlar olmak üzere birçok farklı alanda nanomalzemelerin kullanımı yaygınlaşmıştır ve pek çok nanomalzeme yapısındaki ilaç taşıma sistemi tasarlanmaktadır (Praveena vd., 2007;

Rao vd., 2001). Özellikle kanser gibi hayatı tehdit eden hastalıklarla mücadele etmek için hücre içi düzeyde hedeflenen ilaç taşınım sistemleri geliştirilmektedir. Ayrıca, NP, kuantum noktacık (QD), karbon nanotüp, paramanyetik NP ve lipozom yapısındaki ilaçların insan immün yetmezlik sendromu (AIDS), diyabet, sıtma, tüberküloz ve prion hastalığı gibi patolojik durumlarda kullanılmak üzere tasarlandığı belirtilmektedir (Behera vd., 2015; Kaushik vd., 2017; McMahon vd.,2015). Son yıllarda kanser, diyabet, Alzheimer hastalığı vb. hastalıkların erken teşhisi biyomedikal alanda odak noktası olmuştur (Nazir vd., 2014; Nguyen vd., 2010).

Günümüzde nanoteknoloji biyomedikal, farmasötik, tarım, çevre, ileri malzemeler, kimya bilimi, fizik, elektronik, bilgi teknolojisi gibi birçok bilim ve teknolojiyi kapsayan çok disiplinli bir bilim koludur; günümüzde pekçok alanda uygulamaları bulunmaktadır. Ayrıca nano özellikteki malzemelerin ve cihazların sentezi ve uygulamalarının görüntüleme ajanları, ilaç taşıma araçları, teşhis cihazları gibi çeşitli biyomedikal uygulamalara da büyük katkı sağladığı görülmektedir (Nazir vd., 2014; Nguyen vd., 2010).

Nanopartiküllerin küçük boyutu ve yüksek yüzey hacim oranları, biyomedikal alanda kullanışlı kılan temel özelliklerindendir. Bu özelliklerine bağlı olarak yüksek yüzey enerjisine sahiptirler. Ayrıca benzersiz optik, elektronik ve mükemmel manyetik özellikleri diğer üstünlükleri arasında sayılabilir. Yüksek yüzey alanı, farmakokinetik özellikleri iyileştirmek, vasküler dolaşım ömrünü uzatmak ve biyomedikal uygulamalarda biyolojik kullanılabilirliği arttırmak için modifikasyona olanak tanımaktadır. Literatürde en çok çalışılmış nanomalzemelerin QD'ler, karbon nanotüpler, paramanyetik NP'ler ve lipozomlar olduğu görülmektedir (Azhdarzadeh vd., 2015).

2. Nanopartiküllerin Biyomedikal Uygulamaları

Nanopartiküller, soy metaller (Au, Ag, Pt, Pd), yarı iletkenler (CdSe, ZnS, CdS, TiO_2, PbS, InP, Si), manyetik bileşikler (Fe_3O_4, Co, $CoFe_2O_4$, FePt, CoPt) ve bunların birleşimleri da dâhil olmak üzere çeşitli yapılardan oluşabilmektedir. NP'ler biyomedikal alanda ilaç taşıyıcısı, takip ajanı, gen tedavisi için vektör, hipertermi tedavilerinde ve manyetik rezonans görüntülemede (MR) kontrast ajan olarak kullanılmaktadır. NP'lerin tıpta kullanılabilir olması için belirli kriterleri karşılamaları gerekmektedir. In vivo uygulamalar için, NP'ler hem minimum düzeyde sitotoksisiteye sahip olmalı hem de konvansiyonel ajanlara kıyasla daha iyi performans göstermelidir. İn vivo ortamda NP'ler plazma proteinleri ile etkileşmemeli ve retiküloendotelyal sistem (RES) tarafından alınmamalıdır. Fizyolojik koşullar altında, geniş bir pH aralığında, NP'ler kolloidal dengeyi korumalıdır. İlaç moleküllerini veya gen terapisi için DNA gibi makromolekülleri taşıyan NP'lerin istenilen bölgeye ulaşmadan bu molekülleri erken salıvermemesi gerekir. Aynı zamanda NP'lerin yüzey modifikasyonu ilgili biyomoleküllerle spesifik etkileşimleri için gereklidir (Nguyen vd., 2010).

Nanopartiküller üç katmandan oluşmaktadır: Çeşitli küçük moleküller, metal iyonları, yüzey aktif cisimleri ve polimerler ile işlevselleştirilebilen yüzey tabakası,

çekirdekten kimyasal olarak farklı olan kabuk tabakası ve NP'nin merkezi olan çekirdek. Ayrıca NP'ler boyutlarına, morfolojilerine ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak sınıflara ayrılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Nanomalzemelerin sınıflandırılması (Rümenapp vd., 2014).

SINIF	ALT SINIF	MALZEME	YAPI	TANIM
Organik	Lipitler	Fosfolipit	Lipozom	Fosfolipit çift tabakadan oluşan nanoküreler
			Miseller	Fosfolipit tek tabakadan oluşan nanoküreler
		Katı lipit	Katı lipit NP	Lipit çekirdeğin sürfaktanlar ya da polimerlerle stabilize edildiği nanoküreler
	Polimerler	PLGA PLA Kitosan Jelatin	NP'ler	Nano ölçekte üç fiziksel boyuta da sahip çeşitli şekillerde yapılar (<100 nm).
		PAMAM PPI	Dendrimerler	Çekirdek ve PPI sıralı katmanlarından oluşan küresel nanomoleküller.
İnorganik	Soy metaller	Altın Gümüş Platin	NP'ler	Nano ölçekte üç fiziksel boyuta da sahip çeşitli şekillerde yapılar (<100 nm)
	Oksitler	Manyetik ve süperparamanyetik demir oksitler	NP'ler	Nano ölçekte üç fiziksel boyuta da sahip çeşitli şekillerde yapılar (<100 nm)
	Yarı iletkenler	Kadmiyum Selenyum Tellür İndiyum	QD'ler	Optik özelliklere sahip yarı iletken nanokristaller
	Karbon bazlı	Karbon	Fullerenler	Karbon atomlarından oluşan, kafes şeklinde yapısı olan, içi boş nanoküreler
			Nanotüpler	Nano ölçekte iki fiziksel boyuta sahip silindirik yapılar (<100 nm)
	Diğer	Gözenekli silika	Nanopartiküller	Nano ölçekte üç fiziksel boyuta da sahip çeşitli şekillerde ve gözenekli yapılar (<100 nm) (gözenek çapı: 2-50 nm)

NP:nanopartikül; PAMAM: poliamidoamin; PLA: polilaktik asit; PLGA : poli-D, Laktit-ko-glikolid; PPI: polipropilenimin; QD: kuantum noktacık

2.1. Karbon Bazlı Nanopartiküller

Fullerenler ve karbon nanotüpler karbon bazlı NP'lerin başlıca iki sınıfını temsil etmektedir (Chatterjee vd., 2014). Karbon nanotüpler boru şeklinde, 1-2 nm çapındadır. Çaplarına bağlı olarak yarı iletken veya metalik olabilmektedirler. Benzersiz fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklere sahiptirler ve bu malzemeler dolgu maddeleri, çevresel iyileştirmede verimli gaz adsorbanı, farklı inorganik-organik katalizörler için destek ortamı gibi pek çok ticari uygulamada kullanılmaktadır (Chatterjee vd., 2014).

Fullerenler, allotropik karbon formları gibi küre şeklinde içi boş kafeslerden oluşmaktadır. Bu malzemeler düzenlenmiş beşgen ve altıgen karbon birimlerine sahiptir. Elektrik iletkenliği, yüksek mukavemeti, yapısı, elektron ilgisi nedeniyle en çok çalışılan partiküllerdendir. Yapılan bir çalışmada, tümörlerin MR görüntülenmesinde gadolinyum atomlarını taşımak için yeniden modellenmişler, tümörlü doku hedeflenmesi için reseptör agonistleri ve antagonistleri ile yüzeyleri fonksiyonelleştirilmiştir. Sonuçta suda çözünür gadolinyum-fullerenlerin 48 saate kadar kanda dolaşım süresinin uzaması ve boşaltım sisteminden gecikmeli olarak temizlenmesi sağlanmıştır. Fulleren formülasyonlarının aktif tümör hedeflenmesinde kullanılmadan önce, in vivo olarak güvenlilik değerlendirilmesi tamamlanmalıdır. Buna ek olarak, bu moleküllerin klinik olarak MR görüntüleme uygulamalarında güvenlililklerinin test edilmesi gerekmektedir (McCarthy ve Weissleder, 2007).

2.2. Metal Nanopartiküller

Metal öncüllerden oluşan bu NP'ler, lokalize yüzey plazmon rezonans (LSPR) karakteristiklerinden dolayı benzersiz opto-elektrik özelliklere sahiptir. Metal NP'lerin görünüş, boyut ve şekil kontrollü sentezleri ve gelişmiş optik özellikleri birçok araştırmada kullanılmalarını sağlamıştır (Chatterjee vd., 2014). Metalik manyetik NP'lerin biyomedikal uygulamaları Şekil 1'de verilmiştir.

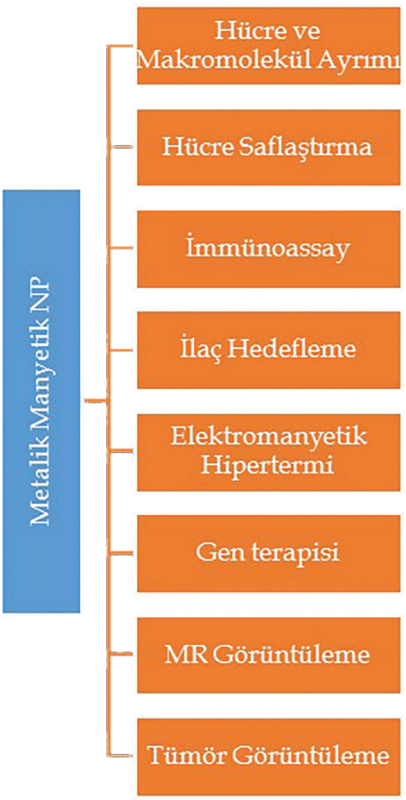
Demir, kobalt veya nikelden yapılan metalik manyetik NP'ler ise kimyasal kararsızlıklarından dolayı biyolojik uygulamalarda genellikle kullanılmamaktadır. Bu metalik manyetik NP'ler çekirdek-kabuk yapısını oluşturmak üzere, altın ya da silika gibi kaplamalar ile kaplanmaktadır. Bu strateji ucuzdur, kısa zamanda ve farklı durumlarda uygulanabilir (Edmund vd., 2010; Jua vd., 2013; Kuzyniak vd., 2010).

Çeşitli görüntüleme yöntemleri için ajanlar ve tedavi edici ilaçlar manyetik NP'ler üzerine bağlanabilmektedir. Bağlayıcı molekül, moleküler tanıma için işlevsel gruplar içerebilmektedir. Çok fonksiyonlu manyetik NP'ler sağlam bir matriks içine kapsüllenerek çekirdek/kabuk yapısı oluşturmak için hazırlanabilmektedir. Çekirdek/kabuk manyetik NP sentezinde altın, silika, çinko oksit, polimer, ya da lipozomlar matriks olarak kullanılmaktadır. Sağlam kabuk sadece manyetik çekirdeği korumakla kalmaz, aynı zamanda diğer hassas biyolojik ajanlarla manyetik çekirdeğin doğrudan temasını ve toksik bileşenlerin salınımını önler. Çekirdek/kabuk yapısı kızılötesi spektrumda ve MR görüntü yanıtında güçlü absorbsiyon göstermekte, çok modlu görüntülemeye olanak sağlamaktadır. Au kaplamalar kararlılıkları ve biyouyumlulukları açısından üstünlüklere sahiptir. Silika kabuk, anti-kanser ilaçlar ve floresan moleküller için bir taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Silika kabuklar sulu koşullarda kararlı olmaları ve sentez kolaylıkları nedeniyle manyetik NP'ler için koruyucu kaplamalardır. MR görüntüleme ve ilaç salınımında manyetik NP'lerin kullanımı için çekirdek-kabuk yapıları, manyetik NP'lerin biyo-uyumlu Si ya da Au ile kaplanmasıyla elde edilmektedir. Bu inert kaplamalar da manyetik çekirdeklerin kimyasal bozulmasına karşı koruma sağlamakta ve toksik bileşenlerin salınımını önlemektedir (Edmund vd., 2010; Jua vd., 2013; Kuzyniak vd., 2010).

Kolloidal Au NP'lerin biyomoleküllere benzeyen, boyuta bağlı değişen özellikleri

ve renkleri, biyomedikal uygulamalarda, özellikle kanser araştırmalarında dikkat çekmektedir. Au NP'lerin dokuların mikroskobik görüntülenmesinde çok kullanışlı problar olduğu kanıtlanmıştır. Benzersiz ışık absorpsiyon ve saçma özellikleri sağlıklı hücrelerin, kanserli hücrelerden ayırt edilmesini sağlamaktadır (McCarthy ve Weissleder, 2007). Au NP'ler boyut ve şekil kontrolü veya yüzey modifikasyonu ile esnek bir kolorimetrik kontrast vermektedir. Bunlara ek olarak az toksik ve biyouyumlu olarak nitelendirilmekte, optik görüntülemede kolaylıkla kullanılmakta ve çeşitli kanser tiplerinin görüntülenmesinde yardımcı rol oynamaktadır. Antikor konjuge Au NP'ler konfokal yansıma mikroskobu kullanıldığında bile kanser görüntülemeyi çok daha kolay hale getirmektedir (Karakoti vd., 2014).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) zararlı olmayan tıbbi görüntüleme yöntemlerindendir. Genellikle farklı tipteki hücreler arasındaki kontrastı arttırmak için X-ışını absorplayıcı kontrast ajan kullanılmaktadır. Au NP'ler yüksek X-ışını absorpsiyon katsayısına sahiptir; ayrıca çok yönlüdür: boyutları ve şekilleri kontrol edilebilmekte, yüzeyleri istenen malzemelerle işlevsel hale getirilebilmektedir. Son zamanlarda kaplanmış Au NP'ler kanser tespiti için in vivo BT çalışmalarında kullanılmaktadır. Au^{198} gibi Au radyo izotopları farklı kanser türlerini tedavide kullanılmış, ^{125}I, ^{64}Cu, ^{99m}Tc gibi farklı radyoaktif çekirdeğe sahip Au kolloidler derin doku mineralize kemik görüntülemede etkili bulunmuştur (Karakoti vd., 2014).



Şekil 1. Metalik Manyetik NP'lerin Biyomedikal Uygulamaları (Anton vd., 2010).

Non-invaziv fototermal terapi de kanser tedavisinde umut vaat etmektedir. Fototermal terapi, dokuların içine minimum saçılımla nüfuz eden, görünür NIR bölgedeki, iyonize olmayan bir ışık kaynağı kullanmaktadır. Optik olarak aktif Au NP'ler, ışık radyasyonunu lokalize ısıya dönüştürerek tümör dokularını öldürmektedir. Au NP'lerin yüzey plazmon özelliklerinin ayarlanması sonucu, kanser hücrelerini, bakterileri, virüsleri ve protozoanları öldüren etkili fototermal özelliklere sahip Au nanoküreler, nanokabuklar, nanorodlar ve nanokafesler elde edilebilmektedir. Bu teknik kullanılarak, Au NP'lerinin dokularda tümör sınırlarının tam işaretlenmesi sağlanabildiğinden, klinik olarak kullanılabileceği önerilmektedir. Geniş bir NIR radyasyon ışını ile uyarılmış Au nanorodları, NIR bölgesinde bir absorpsiyon bandı oluşturmakta ve bu da tümörlerin fototermik olarak yok edilmesini sağlamaktadır (He & Ma, 2014).

Fototermal çalışmaların yanı sıra, Au NP'ler fotodinamik terapi (PDT) gibi diğer tümör tedavi yöntemlerinde de kullanılmaktadır. PDT, tümörlere verilen fotoaktif maddelerin (ftalosiyanin veya yarı iletken kristaller gibi boyalar) yüzeyinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla kanser dokularının foto-oksidasyonudur. Au NP'lere konjügasyon yoluyla, fotoaktif boyaların başarılı bir şekilde taşınmasına dair literatürde birkaç çalışma bulunmaktadır. Au NP - fotosensitör konjugatları, fotoaktif boya ve nanoparçacık arasında etkin enerji veya elektron transferi sağlayarak in vitro kanser modellerinde fotodinamik etki sağlamıştır (Lehner vd., 2013).

Anti-kanser ilaçların uygulannmasında da Au NP'lerin kullanımı hakkında birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle son derece toksik ilaçların taşınmasında etkili ve nispeten güvenli ilaç taşıyıcıları oldukları kanıtlanmıştır. Au NP'lerin yüzey kimyası değiştirilerek, küçük ilaç moleküllerinin ilgili dokulara taşınımı sağlanabilir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), yüksek anti-kanser özelliklere sahip bir sitokindir; ancak yüksek toksisitesi, terapötik uygulamasını ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Bununla birlikte, TNF-α içeren PEG kaplı Au NP'ler, TNF-α molekülününü sistemik toksisitenin azaltarak tümörde hasar oluşmasını sağlamıştır. Bu konjugatlar ile yapılan in vivo deneylerde, karaciğer, dalak ve diğer sağlıklı organlarda birikimin az olduğu veya olmadığı görülmüştür (Visaria vd., 2006).

2.3. Polimerik Nanopartiküller

Polimerik NP'ler, organik bazlı, çoğunlukla nanoküre ve nanokapsül şeklinde olan NP'lerdir. Genel kütlesi katı olan ve moleküllerin küresel yüzeyinin dış sınırına adsorbe edildiği matriks parçacıklarından oluşurlar. Kolayca işlevsel hale getirilebilirler (Chatterjee vd., 2014).

Çeşitli doğal ve sentetik polimerler, polimerik NP'lerin sentezinde kullanılmaktadır. NP sentezinde kullanılan doğal polimerler kitosan, dekstran, albümin, heparin, jelatin ve kollajeni içermektedir. Bunlara ek olarak polietilen glikol (PEG), poliglütamik asit (PGA), poli-D, Laktit-ko-glikolid (PLGA), polikaprolakton (PCL), polilaktik asit (PLA), N- (2-hidroksipropil) -metakrilamit kopolimeri (HPMA) gibi sentetik polimerler NP hazırlamak ve kanser tedavisinde ilaç kapsüllemede kullanılmaktadır. Bu polimerik formlar dendrimerler, lipozomlar, nanoküreler ve miselleri içermektedir (McCarthy

ve Weissleder, 2007).

Dendrimerlerin yapısal çeşitliliği onları ilaç taşıma uygulamaları için çok yönlü nano cihazlar haline getirmektedir. Bu çok monodispers NP'ler yüksek yoğunluklu ilaç yüklerini taşıyabilmektedir. İlaçlar dendrimerin iç boşluğunda kapsüllenmekte veya kovalan olarak yüzeydeki dallanmış birimlere bağlanmaktadır. Böylelikle ilacın farmakolojik özellikleri arttırılmaktadır. Dendrimerler tümörlerin görüntülenmesi ve tedavisinde de umut verici adaylardır. Dendrimer benzeri malzemeler kullanılarak tümörlerin spesifik hedeflenmesi ve yok edilmesi için oligosakkaritler, polisakkaritler, oligopeptidler, çoklu doymamış yağ asitleri, folat ve tümör ilişkili antijenler olmak üzere çeşitli hedefleme ligandları geliştirilmiştir. Gadolinyum (^{153}Gd) genellikle en etkili MR kontrast ajanı olarak kabul edilmektedir. Ancak gadolinyumun geleneksel polimerler ve proteinlere konjuge edildiği çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, gadolinyum konjüge edilmiş dendrimerler spesifik hedefleme ve tümör görüntülemede başarı sağlamıştır (McCarthy ve Weissleder, 2007).

2.4. Lipit Bazlı Nanopartiküller

Lipit bazlı NP'ler, genellikle küresel, çapları 10 ile 1000 nm arasında değişen partiküllerdir. Polimerik NP'lerde olduğu gibi, lipit NP'leri lipitten yapılmış sağlam bir çekirdeğe ve çözünür lipofilik moleküller içeren bir matrikse sahiptir. Sürfaktanlar veya emülgatörler bu NP'lerin dış yüzeyini stabilize etmek için kullanılmaktadır. Lipit nanoteknolojisi, kanser tedavisinde lipit NP'lerin ilaç taşıyıcıları ve RNA salınımında tasarımına ve sentezine odaklanan özel bir alandır (Chatterjee vd., 2014).

Lipozomlar, sulu bir çekirdekten ve kapalı çift katmanlı fosfolipitlerden oluşmaktadırlar. Sırasıyla çekirdek kısmında veya lipit katmanında hidrofilik veya hidrofobik yükler taşımaktadırlar. Biyouyumlu ilaç taşıma ajanlarıdır; antikanser ajanlar da dahil olmak üzere çeşitli ilaçların taşınmasında başarıyla kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte lipozomlar, RES'in ürettiği makrofajlar ile fagositoz yoluyla temizlenmeye karşı savunmasızdır. Kan dolaşımındaki yarılanma ömrü, yüzey PEGilasyonu veya lipit çapraz bağlanması yoluyla arttırılmaktadır. Ayrıca, lipozomlar tümörlü bölgede pasif hedefleme sonucu artmış permeabilite ve retansiyon etkisi (EPR) ile birikebilmektedir (McCarthy ve Weissleder, 2007).

2.5. Yarı İletken Nanopartiküller

Yarı iletken NP'ler, metaller ve ametaller arasındaki özelliklere ve geniş bant aralıklarına sahiptirler. Bant aralıklarıyla oynanarak özelliklerinde değişim sağlanabilmekte, bu özellikleri sayesinde fotokatalizör, fotoğraf optiği ve elektronik cihazların uygulamalarında kullanılabilmektedirler (Chatterjee vd., 2014).

Literatürde en çok çalışılan yarı iletken NP'ler QD'lerdir. QD'ler, boyutları 2-10 nm olan nanokristallerdir ve yarı iletken yapıya sahiplerdir. QD'ler periyodik cetvelin II-VI (CdSe, PbSe, CdS, ZnO) ve III-V (InAs, InSb, GaAs) grubu bileşiklerinden elde edilmektedir. Optik ve elektriksel özelliklerinden kaynaklı en çok üretilen kuantum noktalar CdSe, InAs, CdS, GaN, InGeAS, CdTe, PbS, PbSe, ZnS'dir. QD'ler

beyaz ışığı emerek, nano saniyeler sonra parçacıkların farklı kombinasyonu şeklinde geri yaymaktadır. Yaydıkları ışığın dalga boyu, QD'nin boyutu değiştirilerek ayarlanabilmektedir. Uygulama alanları daha verimli çalışan güneş panelleri, tıpta teşhis için kullanılan biyo-ajanlar, çok daha az enerjiyle çalışan lazerler, istenilen renkte LED aydınlatmalar, az enerjiyle çalışan ve daha fazla aydınlatan ampuller, çok daha az enerjiyle çalışan plazma televizyon ve ekranlar olarak bilinmektedir. QD yüzey modifikasyonu ve stabilizasyonu biyolojik fonksiyonların düzenlenmesi (örn; sitotoksisite) ve biyomedikal uygulamalar için önemlidir. Sentezlenen QD'ler genellikle suda çözünmeyen yapılardır, hidrofilik olabilmeleri için yüzeyleri kaplanmaktadır. Ayrıca, kaplanmamış QD'ler çok reaktiftir ve spesifik olmayan biyomakromoleküllerle istenmeyen etkileşimlere girmekte ve genel olarak ağır metallerden yapıldıkları için hücre/hayvan modellerine uygulandıklarında istenmeyen toksik etkilere neden olmaktadırlar. Bazı durumlarda (örn; UV'ye maruz kalma), QD'ler oksidasyona uğrayabilir ve sonucunda biyolojik ortama ağır metallerin (örn; kadmiyum iyonları) salımı söz konusu olmaktadır. Bu durum, ROS oluşumu yoluyla nükleik asitler, enzimler ve diğer biyomoleküllerin üzerinde istenmeyen intrinsik biyolojik etkilerini arttırabilir. Bu problemler genellikle uygun bir yüzey modifikasyonu ile giderilmektedir (Barkalina vd., 2014; Khan vd., 2017).

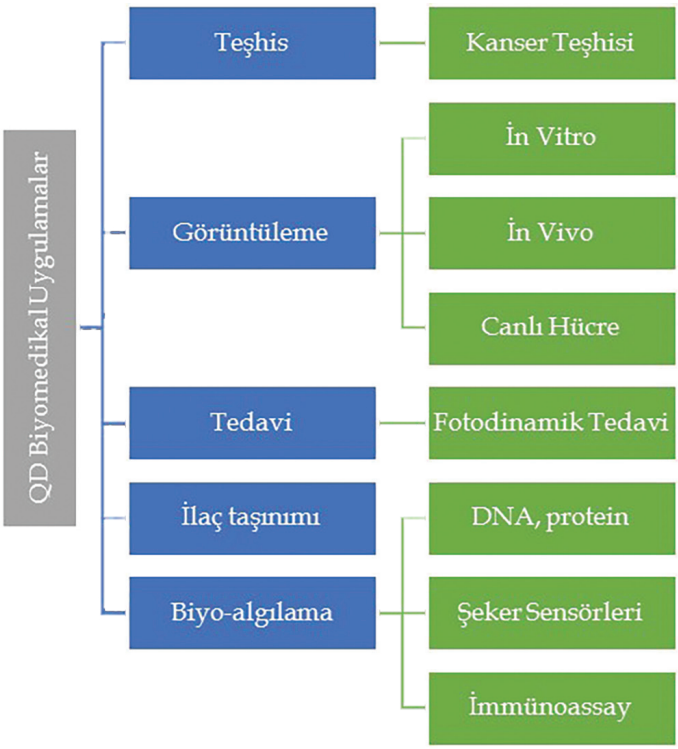
QD'lerın son derece parlak ve kararlı olan fotolüminesans özellikleri biyomedikal görüntüleme ve tedavi için kullanışlıdır. Biyomedikal uygulamalarda görüntüleme ajanları olarak yüksek fotolüminesans, geleneksel organik boyalarla karşılaştırıldıklarında yüksek molar tükenme, NIR'dan UV'ye dar ve simetrik emisyon spektrumları ile geniş absorbsiyonlarının olması gibi üstünlüklere sahiptir. Kanserli hücreye spesifik ligandlar/antikorlar/peptitler ile konjuge QD'ler insan kanser hücrelerinin hedeflenmesi için etkili olmaktadır. QD'lerın ilaç taşınımı için doğrudan kullanımı uzun dönemde toksisitesi nedeniyle tartışmaya açık bir konudur. QD çekirdeği, benzer boyutları ve yüzey özellikleri nedeniyle organik ilaç taşıyıcılar ya da daha biyouyumlu inorganik kontrast ajanlar (altın, manyetik NP'ler) ile kolaylıkla değiştirilebilmektedir (Cobley vd., 2010; Visaria vd., 2006). QD'lerın biyomedikal uygulamaları Şekil 2'de gösterilmiştir.

3. Nanomalzemelerin Klinik Uygulamaları

Son yıllarda nanomalzemeler ile yapılan klinik araştırmalarının sayısı sürekli olarak artmakta ve gelecekte bu eğilimin yenilikçi araştırmalara bağlı olarak devam edeceği düşünülmektedir. Sözü edilen araştırmaların çoğu, bir lipozomal veya NP taşıyıcı sistem kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca bir dizi NP bazlı tedavi, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından klinik kullanım için onaylanmıştır. Birçok klinik kanser tedavi protokolü, yan etkiler ve dolayısıyla optimal olmayan etkinlik nedeniyle yüksek etkinlik görülen dozları içerememektedir. İlaç direncinin ortaya çıkışı konvansiyonel kanser kemoterapötiklerinin klinik uygulamalarında bir başka zorluktur. Kemoterapide NP bazlı ilaç taşıma sistemlerinin kullanımı, tolere edilebilirliği artırmakta ve daha iyi bir etkinlik sağlanmaktadır. Ancak klinik uygulamalarda hala zorluklar devam etmektedir (Dreaden vd., 2012). Kanser tedavisi ve tespiti için başarıyla onaylanmış ve ticarileştirilmiş nano-ilaçlardan

bazıları Tablo 2'de listelenmiştir.

Nanomalzemeler, biyo-tıpta, özellikle de kanserin görüntülemesinde ve tedavisinde umut verici uygulamalar olarak kabul edilmekle birlikte, bu teknolojinin klinik uygulamalarda başarılı bir şekilde benimsenmesi için, uzun vadeli toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Gelişmiş özelliklere sahip nanomalzemeler, kısa süreli tedavilerin taleplerini karşılamalı ve uzun süreli maruziyette olumsuz etkilere neden olmamamlıdır. Nanomalzemelerin klinik uygulamalarda güvenli kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 2. Kuantum Noktacıkların Biyomedikal Uygulamaları (Kuo vd., 2012).

4. Nanotoksikoloji

Nanoteknolojinin hızlı gelişimi ve nanomalzemelerin biyomedikal alanda artan kullanımları ile bunların toksik etkileri konusunda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. "Nanotoksikoloji", nanomalzemeler ve biyolojik sistemler arasındaki etkileşimleri araştıran, bu yapıların fizikokimyasal parametreleri (örneğin; boyut, şekil, yüzey modifikasyonu) ile toksik etkilerinin ortaya çıkışı arasındaki ilişkiyi tanımlayan bir bilim dalı olarak son yıllarda önem kazanmıştır (Hobson vd., 2016; Radomska 2016). Özellikle, gümüş, altın, titanyum dioksit, sezyum dioksit, demir oksit, alümina, çinko oksit, karbon siyahı ve dizel atığı NP'lerinin toksik etkileri üzerindeki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

5. Nanomalzemelerin/nanopartiküllerin toksisitelerini etkileyen özellikler

Bu alanda yapılan çalışmalarda, üretilen nanomalzemelerin büyük yapıdaki benzerleriyle karşılaştırıldıklarında, küçük boyutlara, spesifik yüzey alanına ve reaktif yüzeye sahip oldukları; özellikle yüksek düzeyde ROT oluşumuna neden olarak sitotoksisite ve genotoksisiteye yol açtıkları belirtilmektedir (Khalili Fard vd., 2015; Azhdarzadeh vd., 2015). Ayrıca nanomalzemelerin intrinsik toksikolojik özellikleri, saflıkları ve kimyasal bileşimleri de toksisitelerini önemli ölçüde etkilemektedir (Hobson vd., 2016; Radomska 2016). Şekil 3'de nanomalzemelerin toksisitelerini etkileyen özellikler gösterilmiştir.

Nanomalzemelerin/ NP'lerin toksisitelerini etkileyen özellikleri aşağıda detaylı olarak incelenmektedir:

1. *Boyut:* NP'lerin "yüksek yüzey alanı ve hacim oranları" nedeniyle toksik etkilerinin büyük yapıdaki benzerlerine göre farklı bir şekilde ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (Donaldson vd. 2004; Donaldson ve Borm, 2004). Bu durum, bu partiküllerin intrinsik toksisitesi, reaktivite ve katalitik özelliklerinde artışı yol açar (Ying vd., 2001; European Commission-Health and Food Safety Scientific Committees, 2012). Yüzey alanına göre birim başına kütlelerinin fazla olması nedeniyle özellikle NP'lerin başta akciğerler olmak üzere, birçok önemli sistem üzerinde proinflamatuvar etkilere yol açabilecekleri öngörülmektedir. Diğer taraftan, bazı NP'lerin farklı bölgelere taşındıkları; başta hepatik sistem, gastrointestinal sistem, deri, santral sinir sistemi, üreme sistemi ve hematopoetik sistem olmak üzere birçok sistem üzerinde toksik etki gösterebildikleri bilinmektedir. Bu nedenle, son yıllarda akciğer toksisiteleri dışında bu sistemlerdeki toksik etkileri de yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Donaldson vd, 2004; Donaldson ve Borm, 2004).

2. *Yüzey Alanı:* NP'lerin boyutlarının küçük olması yüzey alanlarındaki artışı beraberinde getirir. Bu özellikleri nedeniyle oluşturdukları akciğer inflamasyonu ve lenf bezi yükleri büyük yapıdaki benzerlerine göre daha fazladır (Tran vd., 2000).

3. *Kimyasal bileşim, intrinsik toksisite ve saflık:* NP'lerin toksisitelerini etkileyen en önemli faktörlerden ikisi kimyasal bileşimleri ve intrinsik toksik özellikleridir. NP'lerin yüzeyleri farklı materyallerle kaplanarak toksisiteleri azaltılıp, etki yerine ulaşmaları sağlanabilir. PEG, en çok tercih edilen kaplama materyalidir ve PEG ile kaplama NP'lerin yüzeylerinin hidrofilik olmasını sağlar. Ayrıca, genelde "mononüklear fagositik sistem (MPS)" tarafından NP'lerin tanınması ve fagosite edilmesini önler. Böylece, NP'ler sistemik dolaşımda daha uzun süre kalır ve artan permeabilite ve alıkonma (enhanced permeability and retension, EPR) etkisinden yararlanarak pasif hedeflendirmeye uygun ilaç formülasyonları oluşturulur (Feltis vd., 2012; Gref vd.., 2000; Pratsinis vd., 2013). Diğer taraftan, NP'lerin saflığı da gerek toksisiteleri, gerekse medikal

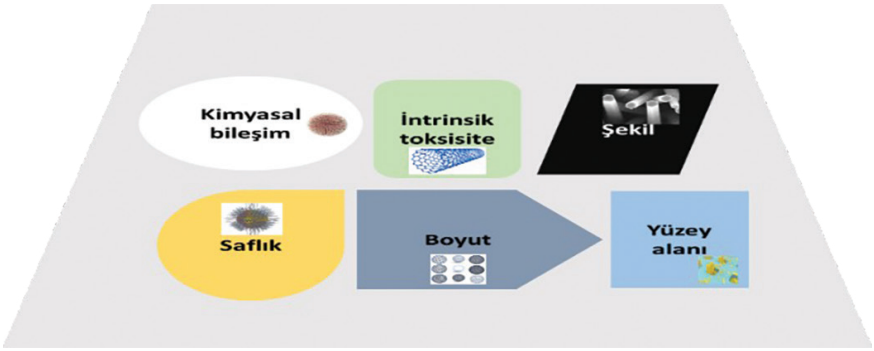
ve biyomedikal uygulamalarda etkililiklerini belirleyen önemli bir faktördür (Ying vd.., 2001; European Commission-Health and Food Safety Scientific Committees, 2012). Şekil 4'de medikal ve biyomedikal uygulamalarda kaplama işleminde en çok kullanılan polimer maddelere örnekler verilmektedir. Şekil 5'de nanomalzemelerin kaplanmalarının yararları gösterilmiştir.

4. *Şekil:* NP'lerin toksisitelerinin şekilleriyle de ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle fiber yapıda olan "nanotüp"lerin toksisitelerinin şekilleriyle bağlantılı olduğu; bunların ince ve küçük yapıları nedeniyle kolay solunabilir oldukları ve yüksek derecede inflamasyona yol açtıkları belirtilmektedir. Ayrıca, nanotüplerin şekilleri nedeniyle biyokalıcılıkları da yüksektir (European Commission-Health and Food Safety Scientific Committees, 2012). Örneğin, karbon nanotüplerin toksik tozlardan çok daha farklı mekanizmalarla toksik etki gösterdikleri ve yapılan kemirici çalışmalarında sitotoksik ve inflamatuvar etki göstermeden, akciğer granülomalarını ve multifokal granülamatöz lezyonlarını indükledikleri gözlenmiştir (Lam vd.., 2004, Warheit vd., 2004). Doz-kütle bazında değerlendirildiğinde, nanotüplerin kuartz partiküllerine göre akciğer toksisitelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Warheit vd., 2004).

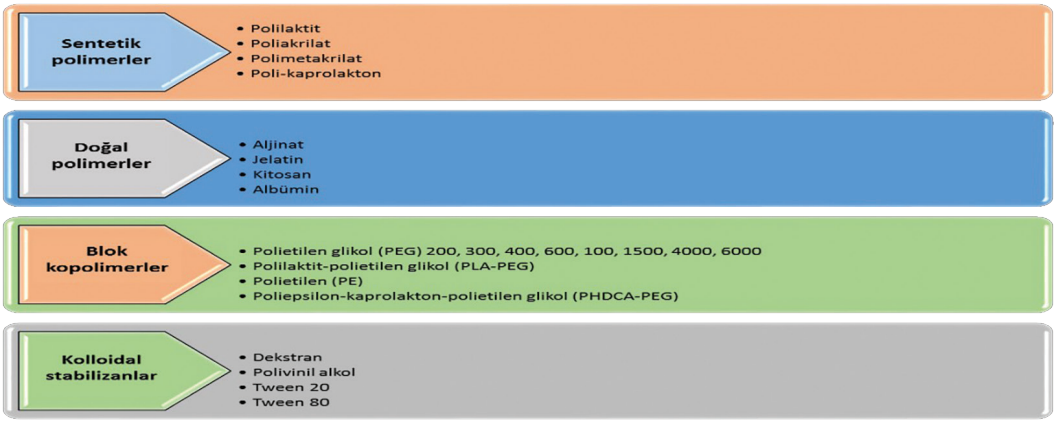
Tablo 2. Kanser tedavisinde onaylanmış ticari nanomalzemeler (McCarthy ve Weissleder, 2007).

Ürün/Cihaz	Nanoplatform/aktif ajan	Durum	Aktif Mekanizma
Doxil/Caelyx1Ò	Dokosorubisin HCl Lipozom (PEG ile kaplı)	Onaylı	Kemoterapi
DaunoXomeÒ	Lipozomal daunorubisin	Onaylı	Kemoterapi
MyocetÒ	Lipozomal dokosorubisin (PEGilasyon yok)	Onaylı	Kemoterapi
AbraxaneÒ	Paclitaxel albumin NP	Onaylı	Kemoterapi
FeridexÒ	Dekstrn kaplı demir oksit NP	Onaylı	MR Görüntüleme
EndoremÒ	Carboksidekstran kaplı demir oksit NP	Onaylı	MR Görüntüleme
Resovist/ supravistÒ	Dekstran kaplı demir oksit NP	Onaylı	MR Görüntüleme
ThermoDoxÒ	Isı ile aktif olan lipozomal doksorubisin kapsüllenmesi	Onaylı Faz III	Kemoterapi
Lumirem, Sinerem, FeraSpinÒ	Demir oksit NP	Onaylı / Araştırılan	Geliştirilmiş MR görüntüleme kontrast
OntakÒ	Protein NP (IL-2 Protein)	Onaylı (1999)	Hedefli taşıma
NanoThermÒ	Demir oksit NP	Onaylı	AC manyetik ısıtma

IL-2: interlökin 2; MR: manyetik rezonans; NP:nanopartikül; PEG: polietilenglikol



Şekil 3. Nanomalzemelerin toksisitelerini etkileyen özellikler.



Şekil 4. Medikal ve biyomedikal uygulamalarda kaplama işleminde en çok kullanılan polimer maddelere örnekler.



Şekil 5. Nanomalzemelerin kaplanmalarının yararları.

5.1. Nanopartiküllerin toksik etkileri ve biyolojik sistemlerle etkileşmeleri

Nanopartiküller çok kısa süredir medikal ve biyomedikal alanlarda kullanımda olduğu için, biyolojik sistemlerle etkileşmeleri konusundaki veriler yetersizdir. NP'lerin hücre içine alınmaları ve takiben primer toksik etkileri olan oksidatif stresin gelişimi şu basamaklarla gerçekleşir (Bakand ve Hayes, 2016; Khalili Fard vd., 2015):

1. NP'ler akciğerde veya hedef organdaki hücrelerin seçici yarı geçirgen hücre duvarından geçerek hücre membranına tutunur.

2. Hücre içine alımları genelde difüzyon ve endositoz ile gerçekleşir.

3. NP'lerin hücre içine alınmalarını takiben hücrenin farklı organellerine (çekirdek, mitokondri, endoplasmik retikulum, Golgi cisimciği) translokasyonları gerçekleşebilir.

4. NP'ler içine alındıkları hücrenin enerji üretimini değiştirebilir; ATP deplesyonu görülebilir.

5. Takiben "intrasellüler ROT" oluşabilir.

6. ROT oluşumunun nihai sonuçları olarak glutatyon gibi önemli tiyollerin düzeylerinin azalması, antioksidan savunma sistemlerinin ve enzimlerinin baskılanması, lipit peroksidasyonunda artış, lipit peroksidasyondan bağımlı veya bağımsız protein oksidasyonu, hücre membranının lizisi ve DNA zincir kırıkları gibi hasarlar oluşabilir.

7. Takiben hücredeki intrasellüler kalsiyum düzeylerindeki artış nedeniyle hücre apoptoza veya nekroza gidebilir.

8. Eğer DNA hasarları onarılmaz ve hücre yaşamına devam ederse, mutasyonlar ortaya çıkabilir.

5.2. Solunum yoluyla maruziyet

Her ne kadar akciğerlerdeki ince bariyer tabaka birçok partikülün geçişi için iyi bir engel oluştursa da ve derin akciğer bölgelerine geçişi engellese de, özellikle işyerinden yüksek miktarlarda temas ile bariyer etkinliğini yitirebilir ve respiratuvar toksisite gelişebilir (Chortarea vd., 2015; Endes vd., 2014; Yokel ve Macphail, 2011).

5.3. Dermal yolla maruziyet

İnsan derisi genel olarak birçok ajana karşı iyi bir bariyer kabul edilir. Ancak, dermal maruziyetle metal veya metal oksit NP'lerine maruziyet mümkündür. Örneğin, güneş koruyucuların içinde yeralan titanyum dioksit NP'lerine deri yoluyla maruz kalınabileceği ve düşük miktarlarda olsa da, sistemik dolaşıma geçebilecekleri bildirilmiştir (Larese Filon vd., 2015). Yapılan bir çalışmada, nanotüpler gibi fiber

yapıdaki nanomalzemelerin, insan keratinosit hücrelerinde sitotoksik olabileceği ve oksidatif strese yol açabileceği bildirilmiştir (Shvedova vd., 2003).

5.4. Oral yola maruziyet

Gıda, su, kozmetik, ilaç, biyomedikal malzemeler ve gıda katkı maddelerinde bulunan birçok NP'e oral yolla maruziyet söz konusu olabilir. Özellikle, titanyum dioksit, gümüş, altın, silikon dioksit ve çinko oksit NP'lerine oral yolla yüksek derecede maruz kalınması olasıdır. 70 kg'lık bir bireyin günlük olarak 1,8 mg/kg gümüş NP'lerine ve 0,45 mg/kg titanyum dioksit NP'lerine (E171 gıda boyasının içinde yer almasından dolayı özellikle un, sofra tuzu, şeker, sakız, diş macunu, sabun, deterjanlar, ilaçlar, vitaminler, şekerleme, karbonat ve kabartma tozlarından) maruz kalabileceği önerilmektedir. Ayrıca, özellikle çocukların titanyum dioksit NP'lerine maruziyetinin erişkinlere göre daha yüksek olduğu (1 mg/kg/gün) belirtilmektedir (Dekkers vd., 2011; Weir vd., 2012). Titanyum NP'lerinin oral absorpsiyonları düşüktür. Genelde kalın bağırsaktan absorbe olurlar (%4.5); mide ve ince bağırsaktan absorpsiyonları oldukça düşüktür (Jani vd., 1994). Translokasyonları yüksek değildir; ancak Caco-2 hücre ince tabakalarından %14 oranında translokasyona uğrayabildikleri gösterilmiştir (Koeneman vd., 2010).

6. Nanomateryallerde Yapılan Toksisite Testleri

Nanomateryallere özel geliştirilmiş özel toksisite testleri henüz yoktur. Ancak, büyük ölçekli partikül ve materyallere uygulanabilen tüm toksisite testlerinin NP ve nanomateryallere de uygulanması mümkündür.

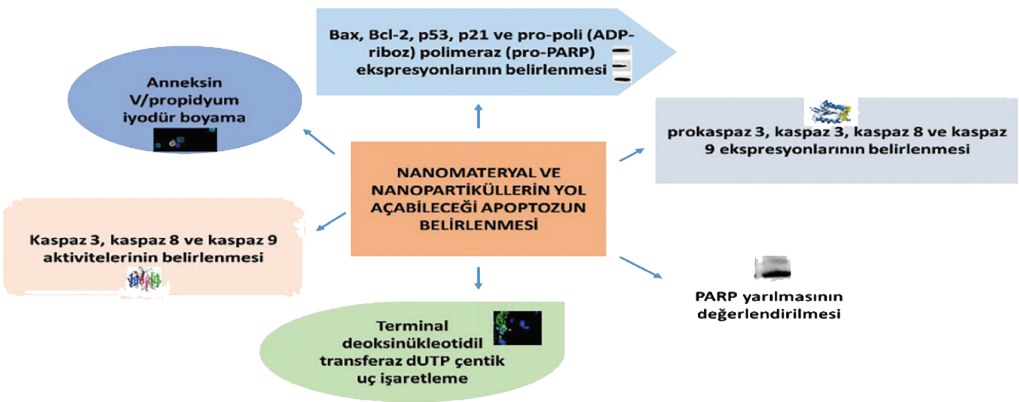
6.1. In vitro testler

Sitotoksisite testleri: NP ve nanomateryaller tarafından oluşturulan sitotoksisiteyi tespit etmek için 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenilltetrazolyum bromür (MTT), 2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenill)-2h-tetrazolyum-5-karboksianilid (XTT), hücre proliferasyon ajanı (suda çözünür formazan, WST-1), nötral kırmızısı (NR), trifan mavisi, kristal viyole, and laktat dehidrojenaz (LDH) gibi genel sitotoksisite testleri kullanılmaktadır (de Lima vd., 2012; Determination of Cytotoxicity, 2016; Fotakis ve Timbrell, 2006). Bu testlerden MTT testi, sarı renkli MTT'nin canlı hücredeki mitokondriyel dehidrogenazlar tarafından suda çözünmeyen mor renkli formazan kristallerine dönüştürülmesi esasına göre işler. XTT ve WST-10 testleri ise, benzer bir prensibe dayanır; ancak bu kez oluşan suda çözünen sarı renkli kristaller oluşur (de Lima vd., 2012; Determination of Cytotoxicity, 2016; Fotakis ve Timbrell, 2006; van Meerloo vd., 2011). LDH testinde hücrede ölüm durumunda salınan sitozolik bir enzim olan LDH'nın salınımı belirlenir. LDH'ın laktatı piruvata dönüştürürken ortaya çıkan NADH, diaforaz tarafından sarı bir tetrazolyum tuzu olan 2-(p-iyodofenil)-3-(p-nitrofenil)-5-fenilltetrazolyum klorür (INT)'yi kırmızı formazana dönüştürmesi esasına dayanır. LDH aktivitesi hücre kültürünün süpernatanında sitotoksisite biyogöstergesi olarak ölçülür (de Lima vd., 2012; Determination of Cytotoxicity, 2016; Fotakis ve Timbrell, 2006). Diğer bir yöntem ise 3-amino-7-dimetil-amino-2-metilfenazin hidroklorür (NR) yöntemidir.

NR katyonik bir boyadır; sitozolde non-iyonik difüzyona uğrar ve canlı hücrelerin lizozomal membranlarında akümüle olur. Ölü hücrelerde ise, bu olay gerçekleşmez (Zuang vd., 2001).

Apoptozun belirlenmesi: İn vitro sistemlerde apoptozun belirlenmesi için en sık kullanılan yöntemler, Anneksin V/propidyum iyodür boyama, kaspaz 3, kaspaz 8 ve kaspaz 9 aktivitelerinin belirlenmesi, prokaspaz 3, kaspaz 3, kaspaz 8 ve kaspaz 9 ekspresyonlarının belirlenmesi, terminal deoksinükleotidil transferaz dUTP çentik uç işaretleme (TUNEL), Bax, Bcl-2, p53, p21 ve pro-poli (ADP-riboz) polimeraz (pro-PARP) ekspresyonlarının belirlenmesi ve PARP yarılmasının değerlendirilmesidir. Ayrıca, akış sitometrisiyle erken/geç apoptotik ve/veya nekrotik hücreler ve hücre siklusunun ilerlemesi de belirlenebilir (Aden vd., 2017; Blankenberg vd., 1999; Demchenko, 2012; Fox ve Aubert, 2008; Krysko vd., 2008; Loo, 2011). NP ve nanomateryallerde apotozun belirlenmesinde kullanılan yöntemler Şekil 6'de gösterilmiştir.

Diğer Yöntemler: ATP deplesyonunu belirlenmesi, hücre membranlarının bütünlüğünün belirlenmesi, mitokondriyel şişme ve hasarın incelenmesi ve lizozomal membran stabilizasyonunun değerlendirilmesi ile de sitotoksiste konusunda bilgiler edinilebilir (Papadopoulos ve Meyer, 2017; Singh vd., 2015).



Şekil 6. Nanopartikül ve nanomateryallerde apotozun belirlenmesinde kullanılan yöntemler

Oksidatif stresin belirlenmesi: Oksidatif stres NP'lerin toksisiteleri altında yatan temel mekanizmalarından biridir (Khalili Fard vd., 2015). Oksidatif stresin belirlenmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanlardan biri intrasellüler ROT düzeylerinin ölçülmesidir. Diğer taraftan, antioksidan enzim aktivititelerinin (glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz, süperoksit dismutaz, katalaz gibi), glutatyon düzeylerinin (total, redükte veya okside glutatyon düzeyleri; hücre içi redoks oranının belirlenmesi), lipit perosidasyonunun (malondialdehit veya F2 izoprostan düzeylerinin ölçümü), protein oksidasyonunun (karbonil gruplarının ölçülmesi) ve total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi ile in vitro oksidatif stres oluşumu belirlenebilir (Roesslein vd., 2013; Harfield vd., 2012; Marnett, 1999; van Kuijk, 1988; van Kuijk & Dratz, 1987; Dalle-Donne vd., 2003; Somogyi vd., 2007; Pisoschi ve Negulescu, 2011; Halliwell, 2014).

Genotoksisitenin belirlenmesi: İn vitro sistemlerde NP ve nanomateryaller tarafından oluşturulan genotoksisitenin belirlenmesi için en sık kullanılan yöntemler Comet yöntemi, mikroçekirdek yöntemi, hipoksantin fosforibozil transferaz (HPRT) gen mutasyon testi, histon 2AX (H2AX, çift sarmal DNA kırıklarının belirlenmesi için) belirleme yöntemi, yüksek sürümlü genom-kapsamlı translokasyon dizilemesi (HTGTS), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve DNA baz hasarlarının [8-okzo-2'-deoksiguanosin (8-oxo-dG)] değerlendirilmesi olarak sıralanabilir (Parry vd., 2010).

İn vitro deri ve göz irritasyon ve korozyon testleri: Medikal ve biyomedikal malzemelerin yapısında bulunan NP ve nanomateryallerin in vitro deri ve göz irritasyon testleri için yeniden yapılandırılmış insan epidermis dokuları ve yeniden yapılandırılmış insan kornea benzeri epitel dokuları kullanılabilir. Bu dokular ve kullanımlarıyla ilgili bilgiler OECD Test Kılavuzlarında (TG 439, TG 431, TG 492) yer almaktadır (OECD TG 431, 2015; OECD TG 439, 2015; OECD TG 492, 2015).

Fototoksisite testleri: Medikal ve biyomedikal malzemelerin yapısında bulunan NP ve nanomateryallerin fototoksik özelliklerini belirlenebilmesi için sıklıkla kullanılan bir yöntem olan ve 3T3 fibroblastlarının nötral kırmızı geri alımını ölçen "3T3 nötral kırmızısı gerialımı (NRU) yöntemi" kullanılabilir. Bu yöntem OECD TG 432'de detaylı olarak verilmiştir (OECD TG 432, 2004).

6.1 İn vivo toksisite testleri

Tüm farmasötik ürünler ve biyomedikal malzemelere uygulanan klasik toksisite testlerinin NP ve nanomateryallere de gerektiğinde bir takım modifikasyonlarla uygulanması mümkündür. Bu testler akut, subakut, subkronik ve kronik toksisite testleridir.

Akut toksisite testlerinde amaç, kullanılan hayvan popülasyonunun yarısında ölüme neden olan dozu (medyan letal doz 50, LD50) bulmak veya tahmin etmektir. Uygulama tek bir kez yapılır ve 14 gün boyunca uygulama yapılan hayvanlardaki tüm değişiklikler kaydedilir. Akut toksisite testlerinin sonunda hayvanlar öldürülür ve tüm makroskopik, mikroskobik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapılır (OECD TG 401, 1987).

LD50 testi 2002'den beri kullanılmamaktadır; ancak bu testin yerine üç alternatif test önerilmiştir. Bu testlerden "sabit doz prosedürü (FDP)"nde dişi sıçanlar kullanılır; OECD TG 420 olarak yayınlanmıştır ve testte amaç LD50'yi tahmin etmektir. Diğer bir alternatif test metodu "akut toksik sınıf metodu (ATC)"dur; teste her cinsten 3 hayvanla başlanır; OECD TG 423 olarak yayınlanmıştır ve testte amaç LD50'yi tahmin etmektir. "Yukarı aşağı prosedürü (UDP)" ise, diğer bir alternatif yöntem olup, testte dişi sıçanlar kullanılır. Limit testine 5 hayvanla başlanır; OECD TG 425 olarak yayınlanmıştır ve testte amaç LD50'yi güvenlik sınırlarıyla birlikte kesin olarak belirlemektir (OECD TG 420, 2001; OECD TG 423, 2001; OECD TG 425, 2008).

Subakut toksisite testlerinde amaç, doz-cevap eğrisini ve hedef organları belirlemek ve subkronik toksisite testleri için ön bilgi edinmektir. Testlerde çoklu ugulama

yapılır ve uygulma 14-28 gün boyunca sürer. Testlerde uygulanan her doz için 10 kemirici kullanılır. 28 günlük oral subakut toksisite testinin uygulanışı OECD TG 407'de açıklanmaktadır. Subakut inhalasyon toksisite testi OECD TG 412, subakut dermal toksisite testi ise OECD TG 404 olarak olarak yayınlanmıştır (OECD TG 404, 2015; OECD TG 407, 2008; OECD TG 412, 2009).

Subkronik toksisite testleri, tekrarlayan dozlarda uygulama yapılan hayvanın yaşam süresinin %10'unu geçmeyecek şekilde gerçekleştirilir. Testlerde uygulanan her doz için 20 kemirici kullanılır. 90 günlük oral subkronik toksisite testi OECD TG 408 olarak yayınlanmıştır. Testlerin amacı uygulanan maddenin "ters etki gözlenmeyen düzey (NOAEL)"ini ve "en düşük ters etki gözlenen düzey (LOAEL)"ini belirlemek ve "referans dozları (Rf)"nı NOAEL, LOAEL ve belirsizlik faktörlerini kullanarak hesaplamaktır (OECD TG 408, 1998).

Kronik toksisite ve karsinojenisite testleri, OECD TG 453 olarak yayınlanmıştır. Bu testlerde amaç, düşük doz, uzun süre maruziyetin etkilerinin belirlenmesidir. Deneylere başlamadan önce, ön deneyler gerçekleştirilerek "maksimum tolere edilebilir doz (MTD)" belirlenir. Bu doz hayvanda %10 kilo kaybına neden olan dozdur. Hayvanlara MTD dozu, bu dozun yarısı veya çeyreği uygulanabilir. Her doz grubu için her iki cinsten en az 10 hayvan seçilir. Uygulama hayvanın yaşamı boyunca devam edebileceği gibi, 12 veya 24 ayla da sınırlandırılabilir. Amaç düşük doz, uzun süre uygulama ile maddenin karsinojenik özelliğinin belirlenmesidir. Kronik toksisite testlerinin sonunda, hayvanlarda daha önce kontrol grubuna göre kanser görülme sıklılğının ne kadar yüksek olduğunun belirlenmesi; kontrol grubuna göre hedef organda hayvanın o anki yaşında görülmeyen tümör sıklığının ne kadar arttığının belirlenmesi veya o yaşta hiç görülmeyen tümörlerin kontrol grubuna göre ne kadar yüksek olduğunun belirlenmesi ile maddelerin olası karsinojenik potansiyelleri değerlendirilir (OECD TG 453, 2009).

Klasik toksisite testlerinin yanı sıra NP ve nanomateryallerin üreme ve gelişimsel toksisiteleri, dermal irritasyon potansiyelleri ve göz irritasyonu yapma olasılıkları da belirlenebilir. Ayrıca in vitro testlerde kullanılan yöntemler kullanılarak genotoksisiteleri ve oksidatif stres oluşturma özellikleri değerlendirilebilir. Diğer taraftan, oluşturdukları olası immün cevap değişiklikleri de ölçülebilir.

7. Nanomateryal ve nanopartiküllerde toksikolojik risk değerlendirmesi

Nanopartikül ve nanomateryallerin toksikolojik risk analizleri de büyük ölçekli materyal ve partiküllere benzer şekilde gerçekleştirilir. Toksikolojik risk değerlendirmesinde amaç NP ve nanomateryallerin insan poülasyonları üzerinde yol açabilecekleri olası istenmeyen etkilerin öngörülmesidir (Kleinjans, 2003). NP ve nanomateryaller için risk değerlendirmesi 4 aşamada yapılır (Kleinjans, 2003):

a. Tehlikenin belirlenmesi: "Tehlike" bir maddenin zarar verme potansiyeli veya ters etkiye yol açma olasılığı olarak ifade edilir. NP ve nanomateryallerin intrinsik

özellikleri, kimyasal bileşimleri, saflıkları, şekilleri, boyutları ve yüzey alanları tehlikelerini belirlemekte etkindir. Bu özelliklerine ve olası maruziyet yollarına göre tehlike belirlenir (Faustman & Omenn, 2015; Kleinjans, 2003).

b. Doz-cevap değerlendirmesi: "Doz" biyolojik bir sisteme giren madde miktarıdır. "Sistemik doz" ise, spesifik bir organ veya sistem tarafından tutulan madde miktarıdır. NP ve nanomateryallerin inhalasyonla alımlarında hedef organa translokasyonları düşük olsa da, büyük ölçekli materyal ve partiküllerden farklı toksik etkiler oluşturabilme ve farklı doz-cevap eğrileri verebilme olasılıkları vardır. Bu doz-cevap eğrileri aynı NP ve nanomateryalin farklı boyutları arasında da değişiklik gösterebilir (Faustman ve Omenn, 2015; Kleinjans, 2003).

c. Maruziyetin değerlendirilmesi: "Maruziyet" bir maddenin biyolojik sistemle temas halinde kalması olarak ifade edilebilir. Maruziyet değerlendirmesinde temel olarak NP ve nanomateryallerle biyolojik sistem arasındaki temasın ne boyutta ve ne kadar sürede gerçekleştiği; bu maruziyetin de büyük ölçekli partikül ve materyallere göre farkı önemli unsurları oluşturur. Zira, NP ve nanomateryallerin küçük boyutları, geniş yüzey alanları ve farklı boyut: kitle oranları nedeniyle, toksisitelerinin büyük ölçekli partikül ve materyallere göre daha farklı olabileceği öngörülebilir (Faustman ve Omenn, 2015; Kleinjans, 2003).

d. Risk karakterizasyonu: "Risk" belirli bir maruziyet ya da durumun zarar verme olasılığıdır. Tehlikenin aksine, risk azaltılabilir veya kontrol edilebilir. Günümüzde oluşturabileceği risklerin tam olarak karakterize edildiği NP ve nanomateryal yoktur. Özellikle farklı yüzey modifikasyonları, şekilleri ve değişen boyutları bu maddelerin risk karakterizasyonunu zorlaştırmaktadır (Faustman ve Omenn, 2015; Kleinjans, 2003).

7.1. Sıklıkla kullanılan nanomateryal ve nanopartiküllerin toksik etkileri

7.1.1. Çinko oksit nanopartikülleri

Çinko oksitten üretilen NP'lerin birçok medikal ve biyomedikal alanda kullanımları vardır. Diğer taraftan, güneş koruyucuların ve birçok kişisel bakım ürününün de yapısında bulunurlar (Huang vd., 2006; Huang vd., 2010). İn vitro sistemlerde yapılan çalışmalarda çinko oksit NP'lerinin en belirgin toksik etkilerinin oksidatif stres oluşturmaları olduğu belirlenmiştir. Özellikle yüksek dozlarda sitotoksik oldukları, membran hasarına yol açtıkları, hücre morfolojisini değiştirdikleri, DNA hasarı oluşturdukları, mitokondriye toksik etkilerinin olduğu ve apoptozu indükledikleri belirtilmiştir (Brunner vd., 2006; Guan vd., 2012; Huang vd., 2010; Meyer vd., 2011; Sharma vd., 2012). Kronik olarak çinko oksit NP'lerine maruziyetin insan hepatoma hücrelerinde (HepG2) birçok enzimin ekspresyonunu değiştirdiği ve DNA hasarı oluşturduğu bildirilmiştir (Osman vd., 2010).

7.1.2.Titanyum oksit nanopartikülleri

Titanyum oksit kimyasal olarak inert bir maddedir. Ancak, yapılan çalışmalarda

titanyum dioksit NP'lerinin deney hayvanlarında bazı toksik etkilere yol açtığı, oksidatif stresi indükledikleri, genotoksisiteye ve inflamasyona neden oldukları belirlenmiştir (Bhattacharya vd., 2009; Liu vd., 2009; Trouiller vd., 2009). Genotoksik etkileri DNA hasarı ve DNA katım ürünü oluşturmaları şeklinde ortaya çıkar (Bhattacharya vd., 2009). Deney hayvanlarında immün sistemi, karaciğer ve böbrek işlevlerini etkiledikleri; ayrıca akciğer, dalak ve miyokardda da toksik etkilere yol açtıkları gösterilmiştir. Diğer taraftan, glikoz ve lipit homeostazını da etkiledikleri belirtilmiştir (Liu vd., 2009; Liu vd., 2010).

Yapılan birçok çalışma titanyum dioksit NP'lerinin erkek üreme sistemi üzerinde potansiyel bir toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir. Hong ve ark. (2016), titanyum dioksit NP'lerine maruz kalan 28 günlük ICR farelerin Sertoli hücrelerinden izole edilmiş primer hücre kültüründe hücre canlılığının azaldığını, apoptotik sitokin düzeylerinin arttığını, apoptoz gelişiminin (sitokrom c, Bax, kaspaz-3, glukoz-düzenleyici protein 78 (GRP78), C/EBP homolog proteini ve kaspaz-12'nin ifadesinde artma; Bcl-2 'nin ise ifadesinde azalma) ve oksidatif stresin indüklendiği ve de antioksidan kapasitenin düştüğünü belirlemişlerdir (Hong vd., 2016).

7.1.3. Gümüş nanopartikülleri

Uzun yıllardır gümüş preparatları antibakteriyel olarak ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda ise, gümüş NP'lerinin ilaç olarak ve biyomedikal uygulamalarda (yara kaplama malzememeri cerrahi aletlerin kaplanması ve protezler) kullanımı artmştır (Chen & Schluesener, 2008). Gümüş NP'lerinin birçok yolla insan vücuduna girdikleri, kan-beyin engelini aştıkları ve beyne ulaşabildikleri bilinmektedir. Ayrıca, deney hayvanlarına inhalasyon veya subkütanoz enjeksiyon ile uygulanmaları sonucu dalak, karaciğer, böbrek ve beyne transloke olabildikleri de bilinmektedir (Tang vd., 2009). Diğer taraftan, başka NP'lere oranla toksisitelerinin daha yüksek olduğu; intrasellüler ROT üretiminde artışa ve hücre ölümüne yol açabildikleri de belirlenmiştir (Hussain vd., 2011). Polivinil-pirolin kaplı gümüş NP'lerinin (6-20 nm) insan akciğer hücre hattına uygulanmaları sonucunda doz-bağımlı toksisiteye ve DNA katım ürünlerinin oluşmasına yol açmaktadır (Foldbjerg vd., 2011). Ayrıca, insan lösemi hücre hattında yapılan bir çalışmada peptit kaplı gümüş NP'lerin sitrat kaplı olanlara göre daha toksik olduğu bulunmuştur (Haase vd., 2011). Diğer taraftan, gümüş NP'lerinin primer hedeflerinden biri üreme sistemidir. Thakur ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, gümüş NP'lerinin (5-20 nm) erkek Wistar sıçanlarda testiste histopatolojik değişikliklere, spermatojenik hücrelerde bozulmaya, germ hücrelerinde nekroza, spermatogonia ve Leydig hücrelerinde anormal fibroblast benzeri bir görünüme, komşu Sertoli hücreleri arasında anormal boşluklara ve mitokondride yapısal hasara yol açtığını gözlemişlerdir (Thakur vd., 2014). Miresmaeili ve ark. (2013)'nın yaptıkları çalışmada ise, farklı dozlarda (50, 100 ve 200 mg/kg) gümüş NP'lerinin (70 nm) sıçan spermatozoasının akrozomunda ve spermatojenik hücrelerin sayısı üzerindki etkilerini değerlendirmişlerdir. Akrozom reaksiyonunda kontrol grubu ve iki yüksek doz grubu arasında fark belirlenmiştir. Sertoli hücre sayısı ve seminifer tübül çapları gümüş NP uygulamalarından etkilenmemiştir. Ayrıca, tüm uygulama yapılan deney gruplarında, spermatozoanın

yanı sıra primer spermatositler ve spermatitlerin sayısında da önemli bir azalma görülmüştür (Miresmaeili vd., 2013).

7.1.4. Demir oksit nanopartikülleri

Demir oksit NP'leri, biyomedikal uygulamalar, ilaç taşınım sistemleri ve diagnostik alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu NP'lerin karaciğer ve retiküloendotelyal organlarda biriktiği belirtilmektedir (Albukhaty vd., 2013; Naqvi vd., 2010). Yapılan hayvan çalışmalarında, demir oksit NP'lerinin farklı organellerde (endozom/lizozom) akümüle olduğu ve takiben dekompose olup sitoplazmaya salındıkları ve sonuçta hücresel demir havuzuna katıldıkları görülmüştür. Manyetik demir oksit NP'leri inhalasyon yoluyla maruziyet sonrası karaciğer, dalak, akciğer ve beyinde birikirler ve kan beyin engelini geçebilirler (Liu vd., 2013). Bu NP'lerin hücre lizisine, inflamasyona ve kan koagülasyonunda bozulmaya yol açtıkları da belirlenmiştir (Zhu vd., 2008). Fare nöroblastoma hücrelerine (Neura-2A) uygulanmalarından sonra, yüksek konsantrasyonlarda hücre ölümüne, hücre morfolojisinde ve permeabilitisinde bozulmaya; takiben mitokondriyel hasara ve apoptoza yol açtıkları da saptanmıştır. Bu olayların altında yatan mekanizmalardan en önemlisinin ise, intrasellüler ROT üretiminde yol açtıkları artış ve takiben lipit peroksidasyonunun ve DNA hasarının artışı olduğu ifade edilmiştir (Jeng vd., 2006).

7.1.5. Altın nanopartikülleri

Altın NP'leri oldukça özgül fizikokimyasal özelliklere sahiplerdir. Kolayca işlevselleştirilebilirler. İnert ve non-toksik olarak kabul edilirler. Ayrıca farklı kaplama ve yüzey modifikasyonları ile biyomedikal uygulamalarda, ilaç taşıyıcı sistemlerde, termal terapide ve kontrast ajanlarının bileşiminde kullanılabilirler (Jain vd., 2012). Lösemi hücre hattı kullanılarak yapılan bir çalışmada, sferik yapılı altın NP'lerinin hücre içine girebildikleri; ancak hücresel işlevleri etkilemedikleri belirlenmiştir (Connor vd., 2005). Yapılan bazı çalışmalarda ise, farklı özelliklerdeki altın NP'lerinin sitotoksik olabilecekleri ifade edilmiştir. Altın NP'lerinin sitotoksik özelliklerinin uygulama dozuna, yan zincirine (katyonik olanlar daha toksik), kullanılan stabilizere ve uygulama yapılan hücre hattına bağlı olduğu belirtilmektedir (Connor vd., 2005; Jain vd., 2012).

7.1.6. Karbon bazlı nanomateryaller

Farklı uygulamalar göz önüne alındığında, karbon nanotüpler, fullerenler, tek veya çoklu duvarlı karbon nanotüpler gibi karbon bazlınanomateryallerin oldukça sıklıkla kullanıldığı görülebilir (Huczko, 2001). Çözünür karbon bazlı nanotüpler, görüntüleme uygulamalarında umut vaat etmektedir. Ayrıca CB nanotüpler, kemik, kıkırdak, kas ve sinir dokusu oluşturulması için doku mühendisliğinde biyo-yıkılabilir polimerik nanokompozit olarak kullanılmaya başlanmıştır. Karbon bazlı nanomamateryallerin boyutlarının dışında, hazırlanma metotları ve yapılarında bulunan eser elementlerin de toksisiteyi ve biyolojik cevabı etkileyebildiği belirtilmektedir (Donaldson vd., 2006; Pulskamp vd., 2007).

Karbon bazlı nanomateryallerin sitotoksik olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bir çalışmada, farklı yapıdaki karbon bazlı nanomateryallerin akciğer kanser hücreleri üzerindeki toksisiteleri değerlendirilmiştir ve bu hücrelerde sitotoksik olabileceği gösterilmiştir (Magrez vd., 2006). Yapılan bir diğer çalışmada, karbon bazlı nanomateryallerin insan alveloar karsinoma epitel hücre hattı, primer insan bronşiyel hücreleri ve insan keratinosit hücre hatlarında boyut-bağımlı bir sitotoksisite gösterdikleri bulunmuştur (Herzog vd., 2007). Kemiricilerde yapılan çalışmalarda ise, çoklu duvarlı karbon nanotüplerin intraperitonyel uygulamaları sonucu asbest benzeri karsinojenik etkiler gösterebilecekleri belirlenmiştir (Poland vd., 2008). Tekli duvarlı karbon nanotüplerin ise, kronik maruziyet sonucu hayvanların karaciğerinde birikebildikleri ve karaciğer enzimlerinde (LDH, alanin transaminaz, aspartat transaminaz) ve lipit peroksidasyonda artışa; glutatyon düzeylerinde ise azalışa neden oldukları belirlenmiştir (Yang vd, 2008). Karbon bazlı nanoamateryallerin üreme sistemi toksisitesi de gösterdikleri bilinmektedir. Üç farklı boyutta (14, 56 ve 95 nm) intratrakeal yoldan (her hafta 10 kez 0,1 mg/fare) karbon temelli nanomateryallerin uygulamasını takiben, 14- ve 56-nm boyutlarındaki nanomateryallere maruz kalan gruplarda serum testosteron düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Histolojik incelemeler, seminifer tübülde bir takım sıvı dolu kesecikler oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca, parçacık sayısının erkek üreme sistemine etkisi de araştırılmıştır. Parçacık sayısı kontrollü olan 14 nm boyutundaki NP'lere maruz kalan grupta, 56 nm boyutundaki nanomateryale maruz kalan gruptan daha az ters etki gözlenmiştir (Yoshida vd., 2009). Bai ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, erkek farelere intravenöz olarak karbon nanotüp uygulamasının (1 mg/ml) fertilite ve testis üzerindeki etkilerini incelemiştir. Karbon nanotüplerin testislerde biriktiği, 15 gün uygulama sonrasında oksidatif strese ve seminifer epitel kalınlığında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir; ancak oluşan hasar 60. ve 90. günlerde onarılmıştır. Hayvanların sperm sayısı, niteliği ve bütünlüğü ve seks hormonlarının düzeyleri karbon nanotüp uygulamasından en uzun süreli uygulama (90 gün) sonunda bile etkilenmemiştir. Ayıca, karbon nanotüplere maruz bırakılan erkek fareler ile çiftleştirilen dişi farelerin doğum sayısı, maruz kalmayan erkek farelerle çiftleştirilen dişi farelerin doğum sayısından farklı bulunmamıştır (Bai vd., 2010).

7.1.8. Silika nanopartikülleri

Silika NP'leri özellikle ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve nanosilikanın biyouyumlu olduğu önerilmektedir. Kolayca işlevselleştirilebilirler (Park & Park, 2009; Wilczewska vd., 2012). Lin ve ark. (2006)'nın yaptığı bir çalışmada, insan bronşiyokarsinoma hücrelerine silika NP'lerinin (15-46 nm)farklı dozlarda (10-100 µg/ml) uygulanması sonucu, doz-bağımlı bir sitotoksik etki, intrasellüler ROT ve lipit peroksidasyonda artış belirlenmiştir (Lin vd., 2006). Yapılan farklı in vivo ve in vivo çalışmalarda ise silika NP uygulamamsının inflamasyon biyomarkörlerinde (interlökin 6 ve 8, tümör nekroz faktör α) artışa ve mitokondriyel hasara yol açtığı görülmüştür (Cho vd., 2007; Cho vd., 2009; Sun vd., 2011).

8. Sonuç

Günümüzde NP'ler ve tüm nanomateryaller hayatımıza önemli ölçüde girmiştir. Bu nano boyuttaki malzemelerin en önemli kullanım alanlarından biri biyomedikal uygulamalar olmuştur. Ancak, bu malzemelerin toksik etkileriyle ilgili henüz yeteri kadar veri yoktur. Ayrıca gerek toksik etkilerinin belirlenmesi, gerekse toksikolojik risk değerlendirilmelerinin yapılması için henüz bu malzemelere özel yeni test ve değerlendirme sistemleri bulunmamaktadır; büyük ölçekteki benzeriyle aynı toksikolojik değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu malzemelerin farklı yapılarının göz önüne alındığı yeni toksikolojik değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi ve araştırıcıların bu konulara eğilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, hali hazırda bulunan toksikolojik testler ile bu malzemelerin başta sitotoksisite olmak üzere tüm toksik etkilerinin hem in vitro, hem de in vivo olarak ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Araştırıcıların başta altın ve gümüş gibi en sık kullanılan NP'ler ile toksisite mekanizmalarının aydınlatılmasına dair yapacakları çalışmaların büyük önem taşıyacağı ve biyomedikal alanda bu mazemelerin kullanımıyla ilgili soru işaretlerini giderebileceği söylenebilir.

9. Kaynaklar:

Adan, A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A (2017). Flow cytometry: basic principles and applications. Critical Reviews in Biotechnology, 37(2), 163-176.

Albukhaty, S, Naderi-Manesh, H, Tiraihi, T. (2013). In vitro labeling of neural stem cells with poly-l-lysine coated super paramagnetic nanoparticles for green fluorescent protein transfection. Iranian Biomedical Journal, 17(2), 71-76.

Azhdarzadeh, M, Saei, AA, Sharifi, S, Hajipour, MJ, Alkilany, AM, Sharifzadeh, M, Ramazani, F, Laurent, S, Mashaghi, A, Mahmoudi M. (2015) Nanotoxicology: advances and pitfalls in research methodology. Nanomedicine (London), 10(18), 2931-2952.

Bai, Y, Zhang, Y, Zhang, J, Mu, Q, Zhang, W, Butch, ER, Snyder, SE, Yan, B. (2010). Repeated administrations of carbon nanotubes in male mice cause reversible testis damage without affecting fertility. Nature Nanotechnology, 5(9), 683-689.

Bakand, S, Hayes, A. (2016). Toxicological Considerations, Toxicity Assessment, and Risk Management of Inhaled Nanoparticles. International Journal of Molecular Sciences, 17(6), pii: E929.

Barkalina, N, Charalambous, C, Jones, C, Coward K. (2014). Nanotechnology in reproductive medicine: Emerging applications of nanomaterials. Nanomedicine, 10 (5), 921–938.

Behera, SS, Pramanik, K, Nayak, MK. (2015). Recent Advancement in the Treatment of Cardiovascular Diseases: Conventional Therapy to Nanotechnology. Current Pharmaceutical Design, 21(30), 4479-4497.

Bhattacharya, K, Davoren, M, Boertz, J, Schins, R, Hoffmann, E, Dopp, E. (2009). Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress and DNA-adduct formation but not DNA-breakage in human lung cells. Partical and Fiber Toxciology, 6, 17.

Blankenberg, F, Narula, J, Strauss, HW. (1999). In vivo detection of apoptotic cell death: a necessary measurement for evaluating therapy for myocarditis, ischemia, and heart failure. Journal of Nuclear Cardiology, 6(5), 531-539.

Brunner, TJ, Wick, P, Manser, P, Spohn, P, Grass, RN, Limbach, LK, Bruinink, A, Stark, WJ. (2006). In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. Environmental Sciences and Technology, 40(14), 4374-4381.

Chatterjee, K, Sarkar, S, Jagajjanani Rao K, Paria S. (2014) Core/shell nanoparticles in biomedical applications. Advances in Colloid and Interface Science 209, 8–39.

Chen, X, Schluesener, HJ. (2008). Nanosilver: A nanoproduct in medical application. Toxicology Letters, 176(1), 1-12.

Cho, M, Cho, WS, Choi, M, Kim, SJ, Han, BS, Kim, SH, Kim, HO, Sheen, YY, Jeong, J. (2009). The impact of size on tissue distribution and elimination by single intravenous injection of silica nanoparticles. Toxicological Letters, 189(3), 177-183.

Cho, WS, Choi, M, Han, BS, Cho, M, Oh, J, Park, K, Kim, SJ, Kim, SH, Jeong, J. (2007). Inflammatory mediators induced by intratracheal instillation of ultrafine amorphous silica particles. Toxicology Letters, 175(1-3), 24-33.

Cobley, CM, Au, L, Chen, J, Xia, Y. (2010). Targeting gold nanocages to cancer cells for photothermal destruction and drug delivery. Expert Opinion in Drug Delivery,7, 577-587.

Connor, EE, Mwamuka, J, Gole, A, Murphy, CJ, Wyatt, MD. (2005). Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. Small, 1(3), 325-327.

Dalle-Donne, I, Rossi, R, Giustarini, D, Milzani, A, Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clinica Chimica Acta, 329 (1-2), 23-38.

de Lima, R., Seabra, A.B., Durán, N., 2012. Silver nanoparticles: a brief review of cytotoxicity and genotoxicity of chemically and biogenically synthesized nanoparticles. J. Appl. Toxicol. 32, 867-879.

Demchenko, A.P., 2012. The change of cellular membranes on apoptosis: fluorescence detection. Exp. Oncol. 34, 263-268.

Determination of Cytotoxicity, 2016. Prog. Drug Res. 71:159-161.

Donaldson, K, Aitken, R, Tran, L, Stone, V, Duffin, R, Forrest, G, Alexander, A. (2006). Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. Toxicological Sciences, 92(1), 5-22.

Donaldson, K, Borm, P. (2004). Particle and Fibre Toxicology, a new journal to meet a real need. Particle and Fibre Toxicology, 1(1), 1.

Donaldson, K, Stone, V, Tran, CL, Kreyling, W, Borm, PJ. (2004). Nanotoxicology. Occupatinal and Environmental Medicine, 61(9), 727-728.

Dreaden, EC, El-Sayed, MA. (2012). Detecting and destroying cancer cells in more than one way with noble metals and different confinement properties on the nanoscale. Accounts of Chemical Research, 45(11), 1854-1865.

Edmund, AR, Kambalapally, S, Wilson, TA, Nicolosi, RJ. (2011). Encapsulation of cadmium selenide quantum dots using a self-assembling nanoemulsion (SANE) reduces their in vitro toxicity. Toxicology In Vitro, 25(1), 185-90.

European Commission. Health and Food Safety Scientific Committees. Commıssıon Staff Working Paper. Types and uses of nanomaterials, including safety aspects. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee on the Second Regulatory Review on Nanomaterials. 2012. Erişim: http://ec.europa.eu/health/sites/health/ files/nanotechnology/docs/swd_2012_288_en.pdf

Faustman, EM, Omenn, GS. (2015). Risk Assessment. Casarett &Doull's Essentials of Toxicology, Third Edition. Klaassen C, Watkins, JB. s. 49-60.The McGraw-Hill Companies Inc, New York.

Feltis, BN, OKeefe, SJ, Harford, AJ, Piva, TJ, Turney, TW, Wright, PF. (2012). Independent cytotoxic and inflammatory responses to zinc oxide nanoparticles in human monocytes and macrophages. Nanotoxicology. 6(7), 757-765.

Foldbjerg, R, Dang, DA, Autrup, H. (2011). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549. Archives of Toxicology, 85(7), 743-750.

Fotakis, G, Timbrell, JA. (2006). In vitro cytotoxicity assays: comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. Toxicology Letters, 160(2), 171-177.

Fox, R, Aubert, M. (2008). Flow cytometric detection of activated caspase-3. Methods in Molecular Biology, 414, 47-56.

Gref, R, Lück, M, Quellec, P, Marchand, M, Dellacherie, E, Harnisch, S, Blunk, T, Müller, RH. (2000). 'Stealth' corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 18(3-4), 301-313.

Guan, R, Kang, T, Lu, F, Zhang, Z, Shen, H, Liu, M. (2012). Cytotoxicity, oxidative stress, and genotoxicity in human hepatocyte and embryonic kidney cells exposed to ZnO nanoparticles. Nanoscale Research Letters, 7(1), 602-607.

Haase, A, Mantion, A, Graf, P, Plendl, J, Thuenemann, AF, Meier, W, Taubert, A, Luch, A. (2012). A novel type of silver nanoparticles and their advantages in toxicity testing in cell culture systems. Archieves of Toxicology, 86(7), 1089-1098.

Halliwell, B. (2014). Cell culture, oxidative stress, and antioxidants: avoiding pitfalls. Biomedical Journal, 37(3), 99-105.

Harfield, JC, Batchelor-McAuley, C, Compton, RG. (2012). Electrochemical determination of glutathione: a review. Analyst. 137(10), 2285-2296.

He, X, Ma, N. (2014). An overview of recent advances in quantum dots for biomedical applications. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 124, 118-131.

Herzog, E, Casey, A, Lyng, FM, Chambers, G, Byrne, HJ, Davoren, M. (2007). A new approach to the toxicity testing of carbon-based nanomaterials the clonogenic assay. Toxicology Letters, 174(1-3), 49-60.

Hobson, DW, Roberts, SM, Shvedova, AA, Warheit, DB, Hinkley, GK, Guy, RC. (2016). Applied Nanotoxicology. International Journal of Toxicology, 35(1), 5-16.

Hong, F, Zhao, X, Chen, M, Zhou, Y, Ze, Y, Wang, L, Wang, Y, Ge, Y, Zhang, Q, Ye, L. (2016). TiO2 nanoparticles-induced apoptosis of primary cultured Sertoli cells of mice. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 104(1), 124-135.

Huang, CC, Aronstam, RS, Chen, DR, Huang, YW. (2010a). Oxidative stress, calcium homeostasis, and altered gene expression in human lung epithelial cells exposed to ZnO nanoparticles. Toxicology In Vitro, 24(1), 45- 55.

Huang GG, Wang CT, Tang HT, Huang YS, Yang J. ZnO nanoparticle-modified infrared internal reflection elements for selective detection of volatile organic compounds. Analytical chemistery 2006; 78(7): 2397-2404.

Huczko, A. (2001). Synthesis of aligned carbon nanotubes. Journal of Applied Physics, 2001; 74: 617-638.

Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, Geiss KT, Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. Toxicology in vitro 2005; 19(7): 975-983.

Jain, S, Hirst, DG, O'Sullivan, JM. (2012). Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. British Journal of Radiology, 85(1010), 101-113.

Jeng, HA, Swanson, J. (2006). Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells. Jounal of Environmental Sciences and Health Part A, 41(12), 2699-2711.

Ju, L, Zhang, G, Zhang, C, Sun, L, Jiang, Y, Yan, C, Duerksen-Hughes, PJ, Zhang, X, Zhu, X, Chen, FF, Yang, J. (2013). Quantum dot-related genotoxicity perturbation can be attenuated by PEG encapsulation. Mutation Research, 753(1), 54-64.

Karakoti AS, Shukla R, Shanker R, Singh S. (2015). Surface functionalization of quantum dots for biological applications. Advances in Colloid and Interface Science, 215, 28-45.

Kaushik A, Jayant RD, Bhardwaj V, Nair M. (2017). Personalized nanomedicine for CNS diseases. Drug Discovery Today, pii: S1359-6446(17)30236-2.

Kuo, WS, Chang, YT, Cho, KC, Chiu, KC, Lien, CH, Yeh, CS, Chen, SJ. (2012). Gold nanomaterials conjugated with indocyanine green for dual-modality photodynamic and photothermal therapy. Biomaterials, 33(11), 3270-3278.

Khalili Fard, J, Jafari, S, Eghbal, MA. (2015). A Review of Molecular Mechanisms Involved in Toxicity of Nanoparticles. Advances in Pharmaceutical Bulletin, 5(4), 447-454.

Khan, I, Khalid, S, Khan, I. (2017). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities, Arabian Journal of Chemistry, (in press).

Kleinjans, JC. (2003). Principles in toxicological risk analysis. Toxicology Letters, 140-141, 311-315.

Krätschmer, W. (2011). The story of making fullerenes. Nanoscale, 3(6), 2485-2489.

Krysko, DV, Vanden Berghe, T, D'Herde, K, Vandenabeele, P. (2008). Apoptosis and necrosis: detection, discrimination and phagocytosis. Methods. 44(3), 205-221.

Kuzyniak, W, Adegoke, O, Sekhosana, K, D'Souza, S, Tshangana, SC, Hoffmann, B, Ermilov, EA, Nyokong, T, Höpfner, M. (2014). Synthesis and characterization of quantum dots designed for biomedical use. International Journal of Pharmacy, 466(1-2), 382-389.

Lam, CW, James, JT, McCluskey, R, Hunter, RL. (2004). Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. Toxicological Sciences, 77(1), 126-134.

Lan, Z, Yang, WX. (2012). Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. Nanomedicine (London), 7(4), 579-596.

Lehner, R, Wang, X, Marsch, S, Hunziker, P. (2013). Intelligent nanomaterials for medicine: carrier platforms and targeting strategies in the context of clinical application. Nanomedicine, 9(6), 742-757.

Lin, W, Huang, YW, Zhou, XD, Ma, Y. (2006). In vitro toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells. Toxicology and Applied Pharmacology, 217(3), 252-259.

Liu, G, Gao, J, Ai, H, Chen, X. (2013). Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles. Small, 9(9-10), 1533-1545.

Liu, H, Ma, L, Zhao, J, Liu, J, Yan, J, Ruan, J, Hong, F. (2009). Biochemical toxicity of nano-anatase TiO2 particles in mice. Biological Trace Element Research, 129(1-3), 170-180.

Liu, R, Yin, L, Pu, Y, Liang, G, Zhang, J, Su, Y, Xiao, Z, Ye, B. (2009). Pulmonary toxicity induced by three forms of titanium dioxide nanoparticles via intra-tracheal instillation in rats. Progress in Natural Science, 19(5), 573-579.

Liu, R, Zhang, X, Pu, Y, Yin, L, Li, Y, Zhang, X, Liang, G, Li, X, Zhang, J. (2010). Small-sized titanium dioxide nanoparticles mediate immune toxicity in rat pulmonary alveolar macrophages in vivo. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 10(8), 5161-5169.

Loo, DT. (2011). In situ detection of apoptosis by the TUNEL assay: an overview of techniques. Methods in Molecular Biology, 682, 3-13.

Magrez, A, Kasas, S, Salicio, V, Pasquier, N, Seo, JW, Celio, M, Catsicas, S, Schwaller, B, Forro, L. (2006). Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials. Nano Letters, 6(6), 1121-1125.

Marnett, LJ. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. Mutation Research, 424(1-2), 83-95.

McCarthy, JR, Kelly, KA, Sun, EY, Weissleder, R. (2007). Targeted delivery of multifunctional magnetic nanoparticles. Nanomedicine (London). 2(2), 153-167.

McMahon, KM, Foit, L, Angeloni, NL, Giles, FJ, Gordon, LI, Thaxton, CS. (2015). Synthetic high-density lipoprotein-like nanoparticles as cancer therapy. Cancer Treatment Research, 166, 129-150.

Meyer, K, Rajanahalli, P, Ahamed, M, Rowe, JJ, Hong, Y. (2011). ZnO nanoparticles induce apoptosis in human dermal fibroblasts via p53 and p38 pathways. Toxicology In Vitro, 25(8), 1721-1726.

Miresmaeili, SM, Halvaei, I, Fesahat, F, Fallah, A, Nikonahad, N, Taherinejad, M. (2013). Evaluating the role of silver nanoparticles on acrosomal reaction and spermatogenic cells in rat. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 11(5), 423-430.

Naqvi, S, Samim, M, Abdin, M, Ahmed, FJ, Maitra, A, Prashant, C, Dinda, AK. (2010). Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress. International Journal of Nanomedicine, 5, 983-989.

Nazir, S, Hussain, T, Ayub, A, Rashid, U, MacRobert, AJ. (2014). Nanomaterials in combating cancer: therapeutic applications and developments. Nanomedicine, 10(1), 19-34.

OECD TG 408. Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents. 21 September 1998. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9740801e.pdf?expires =1482494829&id =id&accname=guest&checksum=C88C531E6FA6D839354B2D03C641ED5A.

OECD TG 420. Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure (FDP). 17 December 2001. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9742001e.pdf? expires=1482493766&id=id&accname=guest&checksum=CE0BB325180669363B0 1155D120C7592.

OECD TG 423. Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method (ATC). 17 December 2001. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9742301e.pdf? expires=1482493935&id=id&accname=guest&checksum=109AFCA05AAE4001E F72BBB0A0DABF4C.

OECD TG 425. Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure (UDP). 3 October 2008. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9742501e.pdf? expires=1482494067&id=id&accname=guest&checksum=5FDAC818B5D803441CDF734F39714CDA.

OECD TG 431. In vitro skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method. 29 July 2016. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9716161e.pdf?expires =1482489889&id=id&accname=guest&checksum=2A8E2FE12CCB55B6712555B3551C3401.

OECD TG 432. In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test. 13 April 2004. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9743201e.pdf?expires=148257 6400&id=id&accname=guest&checksum=B4F6BD590D634AAEA4F6B73E803C79B8.

OECD TG 439. In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. 28 July 2015. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9715291e.pdf?expires=1482489462&id=id&accname=guest&checksum=BBD9677ED6B5DAFABBB00380CC70332D

OECD TG 453. Combined Chronic Toxicity\Carcinogenicity Studies. 7 September 2009. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9745301e.pdf? expires=1482495131&id=id&accname=guest&checksum=8FDA7D7EAE84B64F805E891C6FA5CDA0.

OECD TG 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. 28 July 2015. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9715211e.pdf?expires=1482490212&id=id&accname=guest&checksum=5A6054E03ECCBF6C51DFAF39D9E807D1.

Osman, IF, Baumgartner, A, Cemeli, E, Fletcher, JN, Anderson, D. (2010). Genotoxicity and cytotoxicity of zinc oxide and titanium dioxide in Hep-2 cells. Nanomedicine (London), 5(8), 1193-1203.

Papadopoulos, C, Meyer, H. (2017). Detection and Clearance of Damaged Lysosomes by the Endo-Lysosomal Damage Response and Lysophagy. Current Biology, 27(24), R1330-R1341.

Park, EJ, Park, K. (2009). Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles in vivo and in vitro. Toxicological Letters, 184(1), 18-25.

Parry, JM, Parry E, Phrakonkham P, Corvi R. (2010). Analysis of published data for top concentration considerations in mammalian cell genotoxicity testing. Mutagenesis, 25(6), 531-538.

Pisoschi, AM, Negulescu, GP. (2011). Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. Biochemistry & Analytical Biochemistry, 1, 106.

Poland, CA, Duffin, R, Kinloch, I, Maynard, A, Wallace, WA, Seaton, A, Stone, V, Brown, S, Macnee, W, Donaldson, K. (2008). Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. National Nanotechnology, 3(7), 423-428.

Pratsinis, A, Hervella, P, Leroux, JC, Pratsinis, SE, Sotiriou, GA. (2013). Toxicity of silver nanoparticles in macrophages. Small, 2013; 9(15), 2576-84.

Praveena, G, Kolandaivel, P, Santhanamoorthi, N, Renugopalakrishnan, V, Ramakrishna, S. (2007). Looking beyond carbon nanotubes: polypeptide nanotubes as alternatives? Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 7, 2253-2259.

Pulskamp, K, Diabaté, S, Krug, HF. (2007). Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. Toxicological Letters, 168(1), 58-74.

Radomska, A, Leszczyszyn, J, Radomski, MW. (2016). The Nanopharmacology and Nanotoxicology of Nanomaterials: New Opportunities and Challenges. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 25(1), 151-162.

Rao, CN, Satishkumar, BC, Govindaraj, A, Nath, M. (2001). Nanotubes. Chemphyschemistry, 2(2), 78-105.

Roesslein, M, Hirsch, C, Kaiser, JP, Krug, HF, Wick, P. (2013). Comparability of in vitro tests for bioactive nanoparticles: a common assay to detect reactive oxygen species as an example. International Journal of Molecular Sciences, 14(12), 24320-24337.

Rümenapp, C, Gleich, B, Mannherz HG, Haase A. (2015). Detection of molecules and cells using nuclear magnetic resonance with magnetic nanoparticles. Journal of Magnetics and Magnetic Materials, 380, 271-275.

Sharma, V, Anderson, D, Dhawan, A. (2012). Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS triggered mitochondria mediated apoptosis in human liver cells (HepG2). Apoptosis, 17(8), 852-870.

Singh, G, Pachouri, UC, Khaidem, DC, Kundu, A, Chopra, C, Singh, P. (2015). Mitochondrial DNA damage and diseases. F1000Research, 4, 176.

Somogyi, A, Rosta, K, Pusztai, P, Tulassay, Z, Nagy, G. (2007). Antioxidant measurements. Physiological Measurement, 28(4), R41-R55.

Sun, L, Li, Y, Liu, X, Jin, M, Zhang, L, Du, Z, Guo, C, Huang, P, Sun, Z. Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles. Toxicology In Vitro, 25(8), 1619-1629.

Tang, J, Xiong, L, Wang, S, Wang, J, Liu, L, Li, J, Yuan, F, Xi, T. (2009). Distribution, translocation and accumulation of silver nanoparticles in rats. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 9(8), 4924-4932.

Thakur, M, Gupta, H, Singh, D, Mohanty, IR, Maheswari, U, Vanage, G, Joshi, DS. (2014). Histopathological and ultra structural effects of nanoparticles on rat testis following 90 days (Chronic study) of repeated oral administration. Journal of Nanobiotechnology, 12, 42.

Thanh NTK, Luke, AW. (2010). Green, Functionalisation of nanoparticles for biomedical applications, Nano Today, 5, 213—230.

Tran, CL, Buchanan, D, Cullen, RT, Searl, A, Jones, AD, Donaldson, K. (2000). Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. Inhalation Toxicology, 12(12), 1113-1126.

Trouiller, B, Reliene, R, Westbrook, A, Solaimani, P, Schiestl, RH. (2009). Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. Cancer Research, 69(22),

8784-8789.

van Kuijk, FJ, Dratz, EA. (1987). Detection of phospholipid peroxides in biological samples. Free Radical Biology and Medicine, 3(5), 349-354.

Visaria RK, Griffin RJ, Williams BW, Ebbini ES, Paciotti GF, Song CW, Bischof JC. (2006). Enhancement of tumor thermal therapy using gold nanoparticle-assisted tumor necrosis factor-alpha delivery. Molecular Cancer Therapeutics, 5(4), 1014-1020.

Warheit, DB, Laurence, BR, Reed, KL, Roach, DH, Reynolds, GA, Webb, TR. (2004). Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. Toxicological Sciences, 77(1), 117-125.

Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. Pharmacological Reports, 64(5), 1020-1037.

Yang, ST, Wang, X, Jia, G, Gu, Y, Wang, T, Nie, H, Ge, C, Wang, H, Liu, Y. (2008). Long-term accumulation and low toxicity of single-walled carbon nanotubes in intravenously exposed mice. Toxicology Letters, 181(7), 182-189.

Ying, J. (2001). Nanostructured Materials. Academic Press, New York.

Yoshida, S, Hiyoshi, K, Ichinose, T, Takano, H, Oshio, S, Sugawara, I, Takeda, K, Shibamoto, T. (2009). Effect of nanoparticles on the male reproductive system of mice. International Journal of Andrology, 32(4), 337-342.

Zhu, MT, Feng, WY, Wang, B, Wang, TC, Gu, YQ, Wang, M, Wang, Y, Ouyang, H, Zhao, YL, Chai, ZF. (2008). Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. Toxicology, 247(2-3), 102-111.

Zuang, V. (2001). The neutral red release assay: a review. Alternative Laboratory Animals, 29(5), 575-599.



Nanoliflerle Güçlendirilmiş Kompozit Biyomalzeme Yapılandırmaları

Dilek Çökeliler SERDAROĞLU, Tansel UYAR, Ezgi ÖZDEMİR, Ürüncan TUNÇ& İsmail Cengiz KOÇUM

Başkent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği

Ankara

1. Giriş

Nanoteknolojinin sağlamış olduğu üstün özelliklerden yararlanarak çeşitli alanlarda yeni ürünler elde edilebilmektedir. Biyomalzeme sektörü de oldukça hızlı gelişmekte ve nanomalzeme formunda olan ya da katkı olarak nano yapı içeren ileri malzemeler, bu rekabet ortamında pazar payında önemli bir yer almaktadır. Nanolif (nanofiber), çapları 2- 800 nanometre arasında değişmekte olan içi dolu silindirik malzemelerdir. Nanofiberlerin birikimi sonucu elde edilen tabakalar, birim ağırlık başına yüksek yüzey alanı, yüksek mukavemet, ağ dokuda yer alan nano boyuttaki gözenekler sayesinde mikroorganizma benzeri küçük bileşenlere bariyer oluşturması gibi özellikleri ile biyomedikal alanlarında etkin olarak kullanılmaktadır.

Bu bölümde, öncelikle nanoliflerle güçlendirilmiş diş kompozit malzeme üretim çalışmaları özetlenmiştir. Ayrıca, yeni bir polimer nanolif üretimi ve kompozit biyomalzeme üretimlerinde kullanımı hedeflenmiş ve mekanik performans açısından en uygun katkı miktarı belirlenmistir. Kompozit malzemeler, temel olarak, kalıp görevi gören matris içine gömülmüş sürekli veya kesikli güçlendirme bileşenlerinden oluşmaktadır. Güçlendirici katkı sertlik, sağlamlık gibi yapısal özellikleri, matriks ise yapısal bütünlüğü oluşturma ve eklenen katkıları dağıtma niteliğini sağlamaktadır. Çalışmada, diş hekimliği alanında kullanılmak üzere, manipülasyon kolaylığı, estetiklik, polisajlama sonrasında uygun düz yüzey elde

edebilme başarısı, biyouyumluluk, ucuzluk vb. gerekçelerle yaygın olarak tercih edilen polimetilmetakrilat (PMMA) bazlı akrilik reçine matriks yapısına, polimer (polistiren PS, PMMA) nanolif katılması ile mekanik özellikleri geliştirilmiş yeni protetik kompozit biyomalzemeler üretilmiştir. Nanolifler, laboratuvarımızda üretilmiş elektrostatik eğirme sistemi ile yapılandırılmışlardır. Yöntem, polimerlerin çok yüksek voltajlı elektrik alan altında elektrostatik olarak yüklenmesi, daha sonrada bir şırıngadan toprak plakasına doğru akması esnasında katılaşarak lif halini alması temeline dayanmaktadır. Farklı derişimlerdeki polimer çözeltileri, 20 kV gerilim, 15 cm elektrot arası mesafe koşullarında uçurularak, nanolif içeren tabaklar oluşturulmuştur. Fiberlerin çap dağılımları ve morfolojileri taramalı elektron mikroskobisi ile incelenmiştir. Oluşturulan nanofiber tabakalar, PMMA reçine içerisine, farklı hacimsel fraksiyonlarda katılarak, ASTM standartlarına uygun şekilde kalıplanmış ve eğme testleri yapılmıştır. Sonuç olarak, eklenen nanofiber miktarları ve tipinin ayarlanması ile, nanolif katılmamış matrikse göre, tokluk 542±43 kJ/m^{3,} 0.82 ±0.3 GPa ve maksimum eğme dayanımı, 29,24±11.7 MPa değerinde arttırılabilmiştir.

2. Nanoliflerle güçlendirilmiş diş kompozit malzemeleri

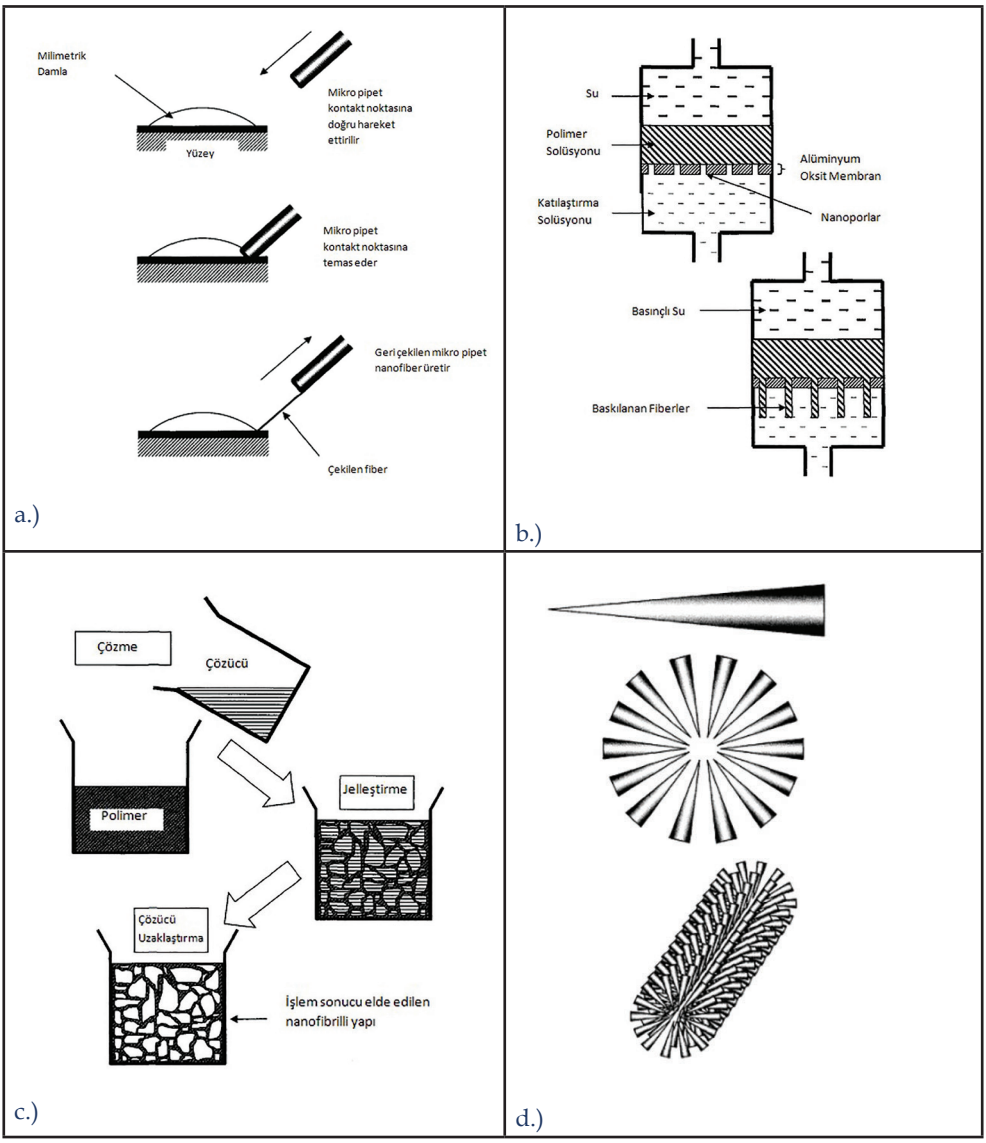
Klinik restoratif diş hekimliğinde tedavi başarısı, yalnızca biyolojik, fizyolojik ve patofizyolojik ilkelerin anlaşılmasına değil, aynı zamanda restoratif materyalin mekanik özelliklerini ve terapötik prosedürlerin tam olarak anlaşılmasına bağlıdır (Sakaguchi ve Powers, 2012). Dental ameliyatlar ve uygulamalarındaki başarı belirli klinik durumlarda uygun materyal seçimı ile mümkündür.(Nicholson ve Czarnecka, 2006). Diş hekimliğinde kullanılan dolgu maddesinin dişle aynı mekanik özelliklerde olmaması problemlere neden olmaktadır. Dolgunun sertlik derecesinin dişle aynı olacak şekilde ayarlanması deformasyonu engeller. Kullanımdaki tüm bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak amacıyla, liflerle güçlendirilmiş polimerik malzemeler, yani polimer kompozitler alternatif olarak sunulmaktadır (Craig, 2000). Restoratif diş hekimliğinde, estetiğin daha fazla önem kazanması ve daha az kavite preperasyonu gerektirmesi, kompozitlerin kullanımını yaygınlaştırmıştır (Manhart, 2000). Çağdaş restoratif dişhekimliğinde en çok kullanılan malzemeler reçine esaslı kompozitlerdir (Sadowsky, 2006). Yeni kompozitlerde, kullanılmış olan doldurucu tipi ve büyüklüğü d önceki kompozitlerden farklılık göstermektedir.

2.1 Nanolif üretim yöntemleri

Nanolifler, çapları 2 ile 800 nanometre arasında değişmekte olan malzemelerdir. Günümüzde yapılan en küçük nanolif 1.5 ve 1.75 nanometredir. Çapları 1,5-500 nm aralığında değişen nano liflerin birikimi sonucu elde edilen yüzeyler, sahip oldukları yüksek özgül yüzey alanı, ağ dokuda yer alan nano boyuttaki gözenekler sayesinde çok değişik ve geniş uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Nanofiberlerden oluşturulan malzemelerin, birim ağırlıkta sağlanan yüksek alan özelliği, yumuşak tutumu, iyi mukavemet/birim ağırlık özelliği ve mikroorganizmalar ile ince parçacıklara bariyer oluşturması gibi özellikleri, birçok nanofiberlerden oluşturulan yapıların, birim ağırlıkta sağlanan yüksek alan özelliği, yumuşak tutumu,

iyi mukavemet/birim ağırlık özelliği ve mikroorganizmalar ile ince parçacıklara bariyer oluşturması gibi özellikleri, nanofiberlerin birçok endüstri alanına rahatlıkla girmesine ve kendisine potansiyel kullanım alanı sağlamasına izin vermektedir.

Konvansiyonel lif üretim teknikleri, eriyiğin ya da çözeltinin bir düzenekten geçirilmesini sağlama ve üretilen lif fışkırıklarının katılaşmaları esasına dayanmaktadır. Her ne kadar lif üretiminde konvansiyonel teknikler en çok kullanılan ve bugün için en ekonomik yöntemler



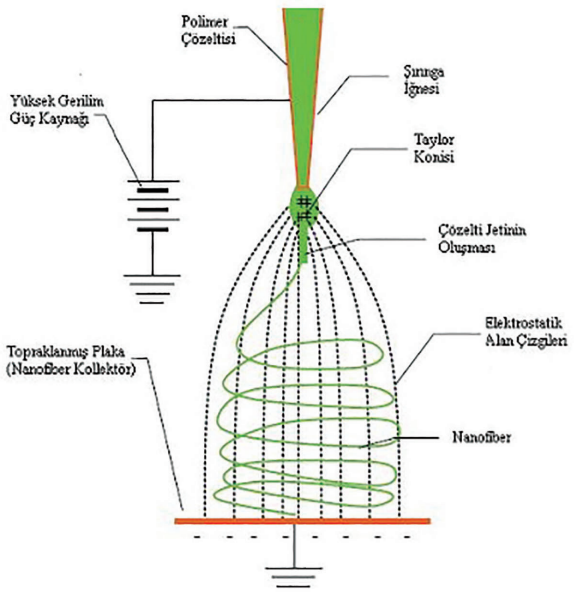
Şekil 1. Farklı nanolif üretim yöntemleri

olsalar da, bu yöntemlerle nanoliflerin üretilmeleri mümkün olmamaktadır. Bunun sebebi ise konvansiyonel lif üretim metotlarında kullanılan düzenek çapının nanolifleri üretebilecek kadar küçültülmesinin olanaksız olmasıdır. Nanoboyutlarda lif çapının elde edilebilmesi için kullanılan yöntemlerden bir tanesi, çekme yöntemidir. Çapı birkaç mikrometre olan bir mikro pipet ile mikro yönlendirici kullanılarak bir damlacığa daldırıp çıkarma işlemi uygulanarak fiber elde edilir. Diğer yöntemlere göre çok basit bir tekniktir (Şekil 1a). Literatürde bu yöntem kullanılarak sitrat molekülleri ile nanofiberler elde edilmiş çalışmalar bulunmaktadır (Ondarcuhu, 1998). Bir diğer yöntem olan kalıp sentezi yöntemi ile istenilen şekilde ve yapıdaki kalıp kullanılarak nano boyuttaki fiberler elde edilir (Şekil 1b). Sistem içerisinde basınç uygulanıp polimer çözeltisi kalıptan geçirilerek kalıbın şeklinde ve ebatlarındaki fiberler elde edilir. Kalıp basınca dayanıklı metal oksit bir membrandan oluşturulmuş olup por ölçüleri de istenilen nitelikteki fiberlerin eldesine göre ayarlanır. Basınçlı su yardımı ile baskılanan fiberler katılaştırma çözeltisinden geçerek son halini alır. (Demir, 2004). Faz ayrımı yönteminde ise, jelleştirme işleminden önce polimer bir çözücü ile karıştırılır. Ana mekanizma fiziksel uyuşmazlığa bağlı olarak fazların ayrışmasıdır. Bu teknik polimer çözme, Jelleştirme, Çözücü uzaklaştırma, Dondurma ve Dondurarak kurutma olarak tanımlanan beş basamaktan oluşmaktadır (Şekil 1c). Kendiliğinden düzenlenme, moleküler birimlerin kendiliğinden ve tersinir şekilde kovalent olmayan etkileşimlerle düzenli bir yapı oluşturmalarıdır. Lokal düzeydeki etkileşimler sonucu, nanoyapı kendi kendini oluşturur. Bu sürecin, daha büyük yapıların oluşmasını sağlayan diğer kimyasal süreçlerle (örn. çökelme) karıştırılmaması gerekir (Liu, 1999). Kendiliğinden düzenlenme sürecinde oluşan yapı, şekli ya da işlevi bakımından tek tek bileşenlerden daha yüksek bir düzeye sahiptir. Kimyasal süreçlerde ise (çoğu zaman) düzenli halden düzensiz hale geçiş görülür. Kendiliğinden düzenlenmenin bir başka farkı, kovalent, iyonik ve metalik bağlardan ziyade zayıf kuvvetlerin (Van der Waals kuvvetleri, kılcal kuvvetler, pi-pi etkileşimleri, hidrojen bağları) ön planda olmasıdır (Hartgerink, 2001). Üçüncü olarak, kendiliğinden düzenlenme sürecindeki yapı taşları sadece atom ve molekülleri değil, nano- ve mezoskopik yapıları da içerir. Küçük molekül bir merkez etrafında önce tek eksenli bir yapı oluşturup daha sonra bu yapılar da farklı eksenler hizasında gelişmeye başlarlar bu şekilde elde edilen yapılanmalar ise fiber formunu alır.

1934 yılında Formhals tarafından, elektrostatik kuvvetler kullanılmak suretiyle polimerlerden filament lif üretilmesi işleminin patenti alınmış ve kullanılan bu yöntem "elektrospinning" olarak tanımlanmıştır. 5 kV ile 30 kV arasındaki elektrik alan bir polimerin yüzey gerilimini yok etmektedir. Herhangi bir yüzey gerilimine sahip olmayan polimer çözeltisi, özel tasarlanmış ve çok ince yapıdaki jet düzeneğinden geçirilerek düzenin karşısına yerleştirilmiş olan topraklanmış hedefe doğru akmaktadır. Lif ışını şeklinde topraklanmış yüzeyde biriken lifler ise sürekli olarak çekilmektedir. Böylece elektroegirme yöntemi, polimerlerin önce çok yüksek voltajlı elektrik alan ile yüklenmesi daha sonrada bir yüzeyden topraklı bir plakaya doğru akması esnasında katılaşması ve lif halini alması şeklinde özetlenebilmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda damlacıklara yeterince

yakın bir noktada elektrostatik bir alan oluşturulduğunda konik biryapı oluşturarak, spiral bir yörünge üzerinden saçıldıkları görülmüştür Elektrostatik eğirme yönteminde, enerji kaynağı ve kollektör (toplayıcı levha) bir uçlarından toprak bağlantılı olduklarından, sistem kapalı devre görünümündedir. Devredeki iki elektrottan biri lif çekim çözeltisi ya da eriyiğinin içine doğru yerleştirilmekte, diğeri ise karşıdaki kollektöre bağlanmaktadır. Tüpün arka kısmına yerleştirilmiş olan bir pompa, cam tüp içerisindeki polimer eriyiği ya da lif çekim çözeltisini, pipet boyunca uç kısma doğru itecek sürekli bir basınç meydana getirmektedir. Polimer eriyiğine/çözeltisine verilen elektrik akımı ile elektriksel alan oluşturulmaktadır. Sıvının yüzeyinde bir elektriksel yüklenme meydana getirilmekte ve yüzey gerilimine zıt yönde bir kuvvet oluşmaktadır. Sisteme yüklenen gerilim 30 kV'a kadar çıkabilmektedir.

Elektriksel alanın şiddeti arttığında şırınga ucundaki yarı küresel haldeki sıvı, konik bir şekil oluşturacak şekilde uzamaktadır. Bu konik şekil, literatürde "Taylor Cone" (Taylor Konisi) olarak geçmektedir (Taylor, 1964). Elektriksel kuvvet yüzey gerilimini yendiği anda elektriksel olarak yüklenmiş polimer jeti hızla düzeden dışarıya doğru



Şekil 2. Elektrostatik eğirme prensibi

yönlenmekte ve aynı elektriksel yüke sahip partiküllerin birbirini itmesi ilkesinden hareketle de, polimer jeti çok ince lifler halinde ayrılarak metal bir plaka üzerine düşmektedir. En basit biçimde elektrostatik eğirme işlemi, polimer çözeltisini tutmak için bir pipet, iki elektrot ve kV seviyesinde bir DC voltaj kaynağı içermektedir. Yüksek voltaj nedeniyle pipet ucundan gelen polimer damlası bir fiber şeklini alır. Püsküren polimer elektriksel olarak yüklenir ve elektriksel deşarj, polimer fiberin her seferinde bir döngü yaparak eğilmesine neden olur. Ayrıca

fiber çapları da bu sebeple azalır. Fiber, topraklanmış bir hedefin yüzeyinde bir fiber ağı olarak toplanır (Ramakrishna, 2005).

Elektrostatik eğirme yönteminin nanolif üretim teknolojisine uygulanması ise ilk 1990'lın yılların başlarında olmuştur. Doshi ve ekibi yaptıkları çalışmalar ile organik polimer çözeltilerinin yüksek gerilimin oluşturduğu elektrostatik alanda saçılarak nanolif yapısını oluşturduğunu göstermişlerdir (Doshi ve Reneker, 1995). Bugün elektrostatik eğirme tekniği tekstil endüstrisinden doku mühendisliğine kadar birçok alanda uygulanabilir olması nedeniyle aktif bir çalışma alanı olmuştur. Son zamanlarda, malzemelerin fiziksel özellikleri üzerinde boyut ölçeği etkisi (mikro-nano) benzersiz davranışa sahip yeni malzemeler üretme potansiyeli nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Bu fiziksel özellikler mekanik, elektriksel, termal ve optik özellikleri içerir. Bu araştırma alanları, boyut etkisinden dolayı elektroeğirilmiş nanofiberlerde oluşabilecek mekanik özelliklerin sağlayacağı olası olağanüstü değişikliklerle ilgilenilmektedir. Bir malzemenin mekanik özellikleri, tüm uygulamalar için çok önemlidir. Örneğin, küçük liflerin daha sert veya güçlü olup olmadığı ve oluşturdukları dokumasız kumaşların geliştirilmiş özelliklere sahip olup olmadığı çeşitli araştırma konularından bazılarıdır (Pai, 2011).

2.2 Nanolif çeşitleri ve diş kompozit kuvvetlendirmesinde kullanımı ile ilgili örnekler

Kompozit sözcüğü, atom seviyesinde "iki veya daha fazla ayrı parçadan oluşan" anlamına gelir; metal alaşımları ve polimerik malzemeler gibi malzemeler, farklı atom gruplarından oluşması nedeniyle kompozit malzemeler olarak adlandırılabilir. Mühendislikte, kompozit malzeme genellikle nanodan mikroya - makro boyut aralığındaki bileşenleri içeren ve bunları birbirinden ayıran ayrı bir arayüze sahip olan bir malzemeyi belirtir. Bu gibi kompozitler genellikle sürekli faz içinde gömülü olan bir veya daha fazla kesikli fazdan oluşur. Süreksiz faz genellikle sürekli fazdan daha sert ve güçlüdür ve buna takviye ya da takviye edici malzeme denirken, sürekli faz matris olarak adlandırılır. Takviye, biyomedikal kompozitler konusundaki biyoaktivite gibi spesifik fonksiyonel özelliklere ulaşmayı amaçlayabilir. Birçok vücut dokusu, ekstrasellüler matriks (ECM), tendonlar, bağlar, deri, kemik vb. hiyerarşik yapılarından dolayı ek bir karmaşıklığa sahip kompozitlerdir. Çoğu kompozit malzeme, mukavemet, sertlik, tokluk ve yorulma direnci gibi istenen mekanik özellikleri sağlamak üzere imal edilir. Bu nedenle ortak bir güçlendirme mekanizmasına sahip kompozitler birlikte çalışılmalıdır. Güçlendirme mekanizması kuvvetlendirici olarak takviye geometrisine bağlıdır. Bu yaklaşım, kompozitlerin, tipik bir takviye biriminin geometrisi temelinde, örneğin, uzun fiberler, kısa fiberler veya parçacıklara sahip kompozitler gibi, matris türüne göre sınıflandırılmasına yol açmaktadır. Partikül takviyeli kompozitler bazen partikülat kompozitler olarak adlandırılır. Kısa veya uzun fiber takviyeli kompozitler, fiber kompozitler olarak adlandırılırlar. Fiberler mekanik olarak parçacıklardan çok daha etkindir ve polimer-fiber kompozitleri, metallere kıyasla birim alan başına daha sert olan sertlik ve mukavemetlere ulaşabilir. Dahası, parçacık takviyeli kompozitler, izotropik iken fiber takviyeli kompozitler anizotropiktir. Farklı yönlerdeki özellikler çoğu durumda

belirli gereksinimlere uyacak şekilde tasarlanabilir. Kompozit vücut dokularının çoğu anizotropik özelliklere sahiptir ve protezin özellikleri ile ikame edilmiş dokuların özellikleri arasındaki uyuşma, sözkonusu olduğunda, ilk tasarım kriteridir (Migliaresi ve Motta, 2014).

Dental uygulamalarda kullanılan polimerik malzemeler belirli fiziksel, kimyasal, biyolojik ve estetik gereklilikleri karşılamalıdır. Polimerler, protez kaide malzemeleri, protez dişleri, taç ve köprü reçineleri, dişi taklit eden ve çoğaltıcı malzemeler olarak kullanılırlar. Bu gereklilikler, yeterli mukavemet, direnç, aşınma direnci, boyutsal kararlılık, renk kararlılığı, vücut sıvılarına direnç, doku toleransı, düşük allerjenite, toksisite, mutajenite ve kanserojen tepkiler şeklinde sıralanabilir (Narva vd., 2005). Dental restoratif materyallerin mekanik özellikleri, klinik performansı ve süreleri açısından çok önemlidir. Dental restoratiflerin ağız ortamında meydana gelen yüksek oklüzal kuvvetlere dayanması ve istikrarlı bir terapötik başarı sağlamak için dirençli olması gerekir. Oral sistemdeki ısırma kuvvetleri, frontal çiğneme bölgesinde yaklaşık 200 N, lateral oklüzal kesitlerde 800 N'a kadar, hatta bazı anormal çene hareketleri ve diş temasları sırasında 3500 N'a kadar ulaşır (Sakaguchi ve Powers, 2012; Nicholson ve Czarnecka, 2006; Sadowsky, 2006; Chen, 2010; Witzel vd., 2005; Chladek vd., 2001).

Dental kompozitler, organik reçine matrisi (dimetakrilat), inorganik dolgu maddeleri, organo-silan birleştirme ajanı ve foto-başlatıcılar ve hızlandırıcılardan oluşan diş rengine sahip malzemelerdir (Chen, 2010). Bu malzemeler, görünür ışık enerjisi kaynağına maruz bırakılarak sertleşen, ışıkla sertleşen reçine monomerlerine dayanmaktadır. Dental kompozitlerin mekanik özellikleri, organik ve inorganik bileşenlerin direncine ve bu fazlar arasındaki bağa bağlıdır (Bhamra vd., 2010).

Akrilik reçineler 1930'lardan beri sahip oldukları tatminkar estetik, uygulama rahatlığı ve tamir kolaylıkları gibi özelliklerden dolayı günümüzde en sıklıkla kullanılan protez kaidesi materyalidir (Vallittu, 1996). Diş kompozit olarak kullanılan akrilik reçineler organik matriksin yapısına göre ikiye ayrılır: (i) Metil metakrilat matriksli olanlar: Metakrilat, suda erimeyen visköz bir maddedir. Mikro molekül yapısına sahiptirler. İçine boya ilave edilmeyen polimerler şeffaftır. X-ışını geçirgenlikleri vardır. Akrilikler yapı itibariyle sert olup bükülmeye ve çekmeye karşı dirençlidirler. (ii) Bis-GMA matriksli olanlar: Bis-GMA; Bisfenol A ve glisidil metakrilat bileşiminden oluşur, yüksek viskoziteli bifonksiyonel (bir ucu kimyasal reaksiyona girerken diğer ucu serbest olarak kalabilen) bir monomerdir. Bir peroksit katalizör ve amin akseleratör kullanımı ile ilave polimerizasyon ve iki tane reaktif çift bağ yapabilen, hemen hemen renksiz visköz bir sıvıdır. . BisGMA'nın visközitesini azaltmak için di ve tri metakrilat eklenebilmektedir. Bu şekilde elde edilen reçine, trietilenglikoldimetakrilat (TEG-DMA) adı verilir. Son yıllarda iyi adezyon sağlayan ve renk değişimine daha dirençli olan üretan dimetakrilat (UDMA) polimer matriks olarak kullanılmıştır. BISGMA ile daha düşük viskoziteye sahip olan üretandimetakrilatlar (UDMA), günümüzde kullanılmakta olan tüm kompozitlerin rezin matrikslerini oluşturmaktadır (Condon, 2000). Ancak, mekanik özellikler açısından geliştirilmesi gerekli noktalar bulunmaktadır. Bis-GMA sahip

olduğu tatminkar estetik, uygulama rahatlığı ve tamir kolaylıkları gibi özelliklerden dolayı günümüzde en sıklıkla kullanılan protez kaidesi materyalidir. Ancak, mekanik özellikler açısından idealden uzaktır. Bis-GMA ile ilgili en önemli dezavantaj düşük kırılma ve yorgunluk direncidir. Klinikte bu özellikler çatlak veya kırıklar ile kendini göstermektedir. Bu etkiler sonucu oluşan durumlara örnek olarak; düşürme sonucu oluşan çarpma kırıkları, süregelen çiğneme kuvveti nedeniyle tekrarlayan esneme sonucu çatlak oluşumları ve bu çatlakların ilerlemesi verilebilir. Kendiliğinden oluşan protez kırıkları genellikle uzun zamana yayılan ve sürekli tekrarlayan ve sonuç olarak kırılmaya neden olan ufak eğilme (flexural) stresleri sonucu oluşur (Ekstrand, 1987).

Poli (metil metakrilat) (PMMA), ilk gruba girmektedir ve organik bir biyolojik materyal olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş protez üretiminde 1937'den bu yana kullanılan, PMMA yaşamdaki renk, dişlere iyi uyum, kullanım ve onarım kolaylığı gibi çeşitli avantajları nedeniyle kliniklerde protez üsleri ve suni diş üretmek için ortak bir materyal haline gelmiştir. Bununla birlikte, PMMA, tek başına kullanıldığında yetersiz mekanik mukavemet ve yüzey sertliğine sahiptir, kaza esnasında veya hastanın protez tabanına yüksek çiğneme kuvveti uyguladığı zaman kolayca kırılabilmektedir (Yu vd., 2014). PMMA ile ilgili en önemli dezavantaj düşük kırılma ve yorgunluk direncidir. Klinikte bu özellikler çatlak veya kırıklar ile kendini göstermektedir. Bu etkiler sonucu oluşan durumlara örnek olarak; düşürme sonucu oluşan çarpma kırıkları, süregelen çiğneme kuvveti nedeniyle tekrarlayan esneme sonucu çatlak oluşumları ve bu çatlakların ilerlemesi verilebilir. Kendiliğinden oluşan protez kırıkları genellikle uzun zamana yayılan ve sürekli tekrarlayan ve sonuç olarak kırılmaya neden olan ufak eğilme (flexural) stresleri sonucu oluşur. Dolgunun dayanıklılığının arttırılması amacıyla yapısına bir takım inorganik partiküller ilave edilerek kompozit üretim ve kullanımı bu gerekçelerle yaygınlaşmıştır. PMMA reçinesinin nispeten düşük mekanik özelliklerini göz önüne alırsak çok sayıda araştırma yapılmıştır. En yaygın güçlendirme tekniği, karbon, aramid, polietilen ve cam elyafları gibi çeşitli elyafların kullanılmasıdır. Bu dolgu partiküllerinin morfolojileri küresel, düzgün olmayan şekillerde veya lif (fiber) yapıda olabilir. Küresel ve düzgün olmayan şekildeki partiküller dolgu içinde rastgele dağılırlarken, lif yapıda olanların dolgu içindeki dağılımı daha düzgündür. Bu yüzden (lif) dolgu maddelerinin dolguyu güçlendirme etkileri daha fazladır (Vallittu, 1996). Bu nedenle, PMMA esaslı kaide materyallerinin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi amacı ile farklı yöntemlerin (cam küreler, metal kafesler-plakalar ve farklı doldurucular) etkinliğinin incelendiği önceki çalışmalardan yola çıkarak en etkili yöntemlerden birinin fiber ile güçlendirme olduğu düşünülmektedir. Konu ile ilgili çalışmaların çoğu fiber, matriks tipi ve akrilik rezinlerin polimerizasyon teknikleri üzerine odaklanmıştır. PMMA esaslı dental rezinlerin yapısına birçok farklı tipte (kırpılmış, sürekli, örgü halinde) mikro çaplı fiberler ilave edilmiştir. Bu çalışmaların hemen hepsinde materyalin dayanç, sertlik, elastik modülüs ve kırılma direnci özellikleri açısından iyileşmeler gözlemlenmiştir. Fiber ilavesiyle birlikte polimer matriksin sertliği, kuvveti, dayanıklılığı ve aşınmaya karşı direnci artar. Son yıllarda kullanılan dolgular hacimce % 43-45 oranında mikro çaplı fiber içerir. (FRC=fiber reinforced composite) (Vallitu, 1993). Bu amaçla

kullanım amacı ile incelene gelmiş fiberler; genelde e-cam, karbon, Kevlar ve polietilen yapıdadır. Bu fiberler arasında son yıllarda en büyük kabul görenler ise poiletilen ve cam fiberlerdir. Cam fiberler yüksek dayançları, estetik özellikler ve kolay uygulanabilirlikleri gibi üstün özelliklere sahipken, polietilen fiberler yine estetik özellikleri, yüksek kırılma toklukları (fracture toughess) ve uygulama kolaylığı gibi avantajlara sahiptir. Bununla beraber göreceli olarak sahip oldukları yüksek çap (cam ve poiletilen fiberler için 10 µm civarı) ve buna bağlı yüzey alanı PMMA matriks içine yüksek konsantrasyonda katılamlarını kısıtlamaktadır. Karbon fiber PMMA'nın darbe mukavemetini arttımıştır ancak siyah renk olması sebebiyle bu malzemenin kullanımını kısıtlamıştır. Aramid fibe PMMA'nın darbe ve kırılma direncini arttırmıştır. Bununla birlikte, parlatmadaki zorluk ve sarı renk dezavantajlardır. Doğal renk, düşük yoğunluk, biyolojik uyumluluk PE'ne (polietilenin) ilginin artmasına neden olmuştur. Ayrıca akrilik yerleştirme zorluğu ve akrilik ile zayıf bağlantı tercih edilmemesinin sebepleridir. PMMA matrisinde, yapılan polisaj işlemiyle kompozitte ışık geçirgenliğine bağlı olarak renk farklıları oluşmaması da oldukça önemlidir.

Çap boyutu küçültülmüş nanoliflerinlerin PMMA reçinesinin mekanik özelliklerini geliştirme potansiyeline sahip olduğuna inanılmaktadır. Bu durumda nano yapıda bir lifin PMMA matriks içinde geleneksel mikroliflere göre çok daha yüksek konsantrasyonda yerleşebileceği öngörülebilir. Yakın zamandaki çalışmalarda akrilik reçine (metakrilat ya da BIS-GMA bazlı) dolgularının yapısında kullanılabilecek nano çapta fiber katkılarının, üretiminde Elektrostatik eğirme yöntemi yeni çalışılmaya başlanan bir teknik olmuştur (Tian, 2007). Bu konuda literatürde birkaç çalışma yer almaktadır. Polivinilalkol, Poli-L-Laktik asit ve Nylon-6 gibi polimerden üretilen nanofiberlerin akrilik reçine içerisine katılmasıyla kompozit malzemenin mekanik dayanımında artış gözlenmiştir (Fonga, 2004). Ayrıca, farklı motiflerde örgülenmiş Polivinilalkol nanoliflerin katılımı ile de PMMA kompozit malzemelerinin dayanımını arttırma çalışmaları da yapılmıştır (Tansel, 2016, ve Okay, 2014)

Bu aşamada, belirtmek gerekir ki katkılandırılan yapının kimyası da istenilen ara bağlantıların oluşturulması adına oldukça önemlidir. PMMA nanofiber üretimi için elektrostatik eğirme yönteminin kullanımı yaygın olarak rapor edilmiştir, ancak sadece birkaç çalışma dental kuvvetlendirme ile ilgilidir. Sunulan bu araştırmada ise, PMMA esaslı ana yapının mekanik özelliklerini arttırmak için, PMMA nanofiberler üretilmiştir. Ayrıca iyi mekanik özellikleri nedeni ile tekstil sektöründe ve üstün darbe mukavemeti ve geniş bir sıcaklık aralığında mekanik özelliklerini kaybetmemesinden dolayı kalıp ürünleri sanayinde de kullanılmakta olan polistiren (PS) polimerinden nanolif üretimi de yapılmıştır. Bu iki farklı katkı yapısının PMMA kuvvetlendirmesindeki etkisi, ayrı ayrı incelenmiştir. Polistiren yüksek yalıtım kabiliyeti ve üstün dielektrik özelliklerinden dolayı izolasyon malzemesi olarak, elektriksel yük taşımayan bir madde olması, seyreltik asitlere, tuz çözeltisine ve bazlara karşı dayanıklı olması nedeniyle meşrubat sanayi ve yiyeceklerin paketlemesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

3. Materyal ve metot

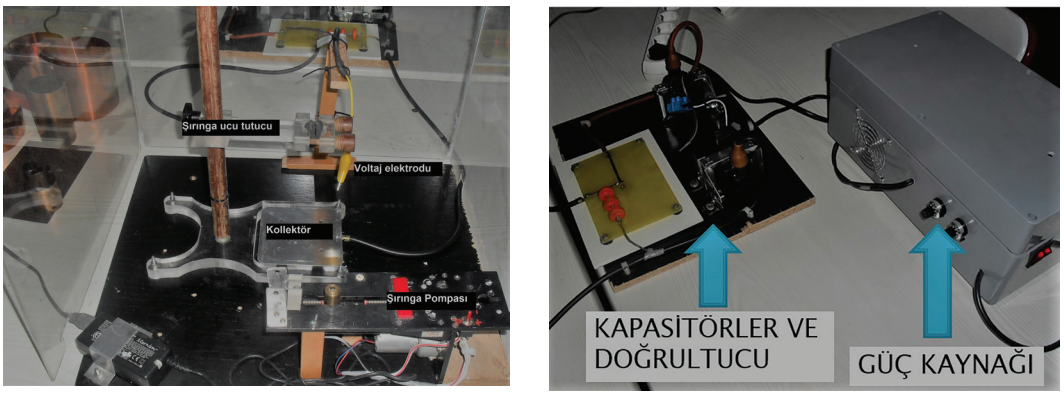
Polisitren (PS, ortalama MW= 250 kg/mol) ve Polimetilmetakrilat (PMMA, MW=35 kg/mol) Acros Organics firmasından temin edilmiştir. Dimetilformamid (DMF) JT Baker firmasından temin edilmiştir.

3.1 Örnek hazırlama

PMMA, % 22.5 (gr/gr), % 25 (gr/gr), % 27.5 (gr/gr) ve % 30 (gr/gr) oranında çözeltiler hazırlanacak şekilde DMF içinde çözdürülmüştür. PS, % 17.5 (gr/gr), % 20 (gr/gr), % 22.5 (gr/gr), % 25 (gr/gr) , % 27.5 (gr/gr) ve % 30 (gr/gr) oranında çözeltiler hazırlanacak şekilde DMF içinde çözdürülmüştür. Tüm çözeltiler oda sıcaklığında 24 saat karıştırma sonucunda üretilmiştir. Bu polimer çözeltileri, elekrostatik eğirme cihazındaki pompa içerisine yerleştirilerek, elektrik alanı içerisinde uçurulmuştur.

3.2 Nanolif üretimi

Elektrostatik eğirmede, laboratuar tipi bir yüksek gerilim güç kaynağı (30 kV'de 200 mikroamper) kullanılmıştır. Solüsyon kapasitesi 10ml olan bir şırınga içine yerleştirilmiştir. Şırınga ucu ile topraklanmış toplayıcı levha arasında 15cm sabit tutulmuştur. Elektriksel potansiyel kademeli olarak 20 kV'a yükseltilerek, bir jet oluşturulmuştur. Elektrik kuvvetleri tarafından oluşturulan püskürtü, katılaştıkça karmaşık bir germe ve halka yolu izlemektedir. Elektrostatik eğirme parametreleri açısından, iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe, uygulanan voltaj, solüsyonların konsantrasyonu gibi birçok faktör nihai nano fiberlerin çaplarına etki edebilir. Bu çalışmada, sabit olarak 20 kV gerilim, 15 cm elektrot arası mesafe koşullarında uçurularak, nanolif içeren tabakalar oluşturulmuştur. Bu parametreler sabit tutulurken, polimerin başlangıç çözelti derişimlerindeki azaltmalara bağlı



Şekil 3. Laboratuvar üretimi elektrostatik eğirme cihazı

olarak nanofiber çaplarındaki değişimler tespit edilmiştir. Şekil 3'deki elektro eğirme düzeneği laboratuar tipi olarak tamamen araştırma grubumuz tarafından üretilmiştir.

3.3 Morfolojik karakterizasyon

Morfolojik karakterizasyon ve lif çapının belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskopisi (ESEM) (Quanta 200 FEG) kullanılmıştır. . Nanofiber çapları görüntü işleme yazılımı (ImageJ) ile belirlenmiştir. ESEM analizi için, nanofibröz numuneler ince bir altın tabaka ile kaplanmıştır Nanofiberlerin maksimum ve minimum çapları E-SEM görüntülerinden görüntü yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalısmamızda çap karakterizasyonu oldukça önemli olmakla birlikte en küçük çap değerleri elde edilmeye çalışılmıştır. Bu durumun sebebi nanofiber ve polimer yapının kompozit olarak üretimi sırasında yüzeyler arasındaki ara yüzey bağlantılarının artırılmasıdır. Üretilen fiberlerin çapları küçüldükçe polimer ile etkileşime girecek yüzey alanı artacaktır.

3.4 Test gruplarının hazırlanması

Bu araştırmada kullanılan protez amaçlı reçine, Vertex Rapid Simplified ticari adı altında sıvı metilmetakrilat (MMA) monomerinin ve toz PMMA karışımı ile üretilmiştir. PMMAve PS lifleri reçine hamuruna homojen olacak şekilde yerleştirilmiştir. Lif hacim fraksiyonu (vf), PMMA katkılı kompozit için 0 ile 7.9 ve PS katkılı kompozit için 0 ile 5.4 arasında değişmektedir. Lifler herhangi bir ek yüzey işlemi olmadan üretildiği gibi kullanılmıştır. Reçine karışımı, 100 °C ve yüksek basınçta ASTM standartlarına (64 mm uzunluğunda, 8 mm genişliğinde, 3.3 mm kalınlığında) uygun bir çelik kalıp içinde ısı ile kompozitleştirilmiştir. Bu işlem, PMMA için 16 kez, PS için 16 ve lifsiz reçine karışımı için 4 kez farklı lif hacimleri ile tekrarlanmıştırr.

3.5 Mekanik karakterizasyon

Üç noktalı eğilme deneyi, eğilme testleri içerisinde en yaygın kullanılan deney yöntemidir. Deneyin temel prensibi, kullanılan malzemeyi "kiriş" modeli (Şekil 4) olarak kabul etmesidir. Kiriş denklemi ideal moment durumuna göre çıkarıldığından dolayı, kirişte oluşan kayma gerilmesinin normal gerilmelere göre ihmal edilebilir düzeyde kalması istenmektedir. Bu sebeple malzemenin sabit kesit alanlı olması ve uzunluk değerinin en geniş değerine oranla en az 16 katı büyük olması gerekmektedir. Deneyin sınır koşulları "basit kiriş" modellemesi ile aynıdır. Test numunesi uzunlamasına yatay bir pozisyonda destekler üzerine konurken, üzerine tam ortasından kuvvet uygulanır. Statik ve dinamik testler için, bir sıkıştırma test cihazı kullanılır ve üç nokta eğilme testi kirişlerin üst yüzeyinin ortasına dikey doğrusal bir yük uygulanarak gerçekleştirilir. İki kiriş desteğine dayanan kirişlerle, yük arttıkça numuneler çatlamaya başlar. Tüm yükleme işlemi sırasında, yük (F) sürekli bir bilgisayar kontrollü veri toplama sistemi ile kaydedilir. Çalışmada, kompozitlerin yüke (F) göre dayanımını ölçmek için üç nokta eğilme testi kullanılmıştır. Bu işlemler sayesinde, Young modülüs, maksimum gerilim ve elektro eğrilmiş liflerin kopmasına karşı tokluk değerleri belirlenmiştir. Young modülüs aşağıdaki matematiksel tanım kullanılarak hesaplanmıştır.

$$y_{max} = \frac{FL^3}{48EI} \tag{1}$$

burada sırasıyla L, dayanak noktası aralığı, eğilme eğimi, yük vuruş eğrilerinin eğimi ve I, alan atalet momentidir. Stres aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

$$M_{max} = \frac{FL}{4}, \qquad \sigma_{max} = \frac{M_{max}c}{I} \tag{2}$$

F eğilme kuvveti, M moment ve c nötr eksenden kesimin uç noktasına olan uzaklıktır.

$$\frac{Enerji}{Hacim} = \int_0^{\varepsilon_f} \sigma \, d\epsilon \tag{3}$$

Tokluk, gerilme-gerinim eğrisinin altındaki alanın ölçülmesi (diğer bir deyişle integralin alınması) ile belirlenmiştir. İlgili hesaplamalar sonucunda fiber katılmamış ana matris yapısı ile birlikte farklı oranlarda nanofiber katılmış örneklerin sonuçları karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Üç nokta eğilme testi, hizmet alımı karşılığında Ortadoğu Teknik Üniversitesi malzemeve karakterizasyon laboratuarında yapılmıştır. Tokluk değerleri genelde, kompozitin kopana kadar emebileceği enerji değerini gösterdiği için, diş dolgu malzemesi yapılandırmalarında, genleime ve büzülme davranışları hakkında ön fikir vermektedir. Bu durum, malzeme seçiminde önemli bir kriter olarak değerlendirilmektedir.



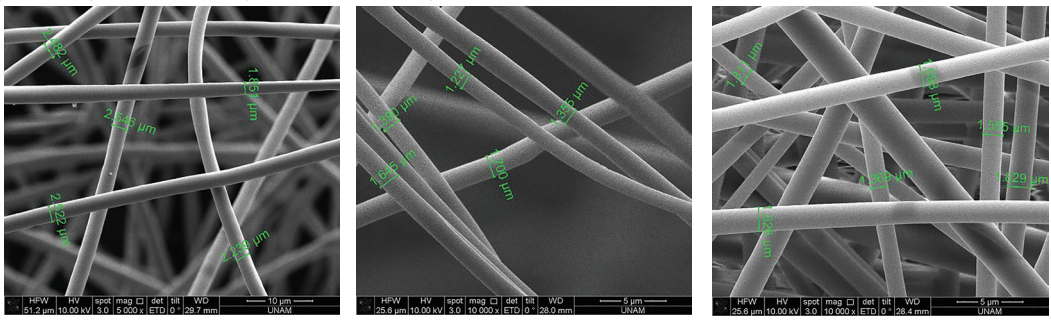
Şekil 4. Kompozitler için üç nokta eğilme test düzeneği

4. Sonuçlar

Nanofiberler, yüzey alanına karşı kütle oranı son derece yüksek oldukları için diğer geleneksel lifli yapılara kıyasla eşsiz özelliklere sahiptir. Bu, nanofiberleri, biyomedikal kullanımlar için ideal materyaller yapmaktadır. Mevcut çalışmada, dental uygulamalar için yeni malzemelerin üretilmesi amacıyla elektro statik eğirme yöntemi kullanılarak çeşitli polimerik nanofiberler üretilmiştir. Polimerik malzemelerin imalatı sırasında elde edilen mekanik özelliklerde meydana gelen değişiklikleri ayrıntılı ıolarak araştırılmıştır. Ayrıca elde edilen fiberlerin morfolojisi ve nano-ölçekli aralıktaki faz davranışı SEM incelemeleri ile araştırılmıştır. İlave olarak elde edilen fiberler, diş hekimliğinde potansiyel uygulamaların incelenmesi açısında da araştırılmıştır. Elektro eğrilmiş fiberlerin çapının azaltılması kompozitin mekanik özelliklerini artırdığı gözlemlenmiştir.

İlk aşamada farklı başlangıç derişiminin fiber çapına olan etkisi incelenmiştir. PMMA nanofiber oluşturulurken, konsantrasyonun azaltılmasıyla nanofiber çapının azaltılması, polimer vizkozitesinin azalmasına bağlı olarak gözlenir (Şekil 5) . Bu azalma özellikle % 42,5 (gr/gr) ile % 37.5 (gr /gr) arasında belirgin olarak ortaya çıkmıştır. PMMA nanofiber üretim, esnasında, polimer çözeltisinin derişimi % 37.5 (gr/gr) indirilmesiyle çap dağılımı 1.340 µm mertebesine düşürülmüş olmasına rağmen, nano boyuta indirilebilmesi için polimer çözeltisi derişimin daha da azaltılması gerekliliği belirlenmiştir.

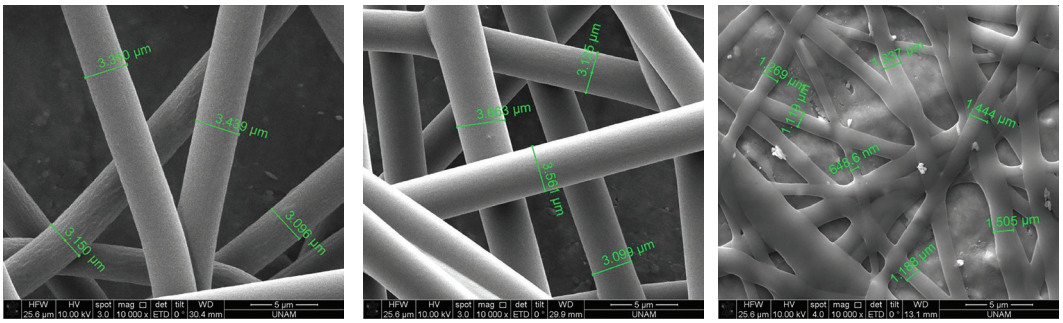
Benzer şekilde PS nanofiber üretimleri esnasında polimer çözeltisi başlangıç derişiminin değiştirilmesi ile, nanofiber çaplarının değişimine ait elektron mikroskobu görüntüleri elde edilmiş ve Şekil 6 'da sunulmuştur. Bu fotoğraflarda görüldüğü üzere polimer çözeltisinin derişiminin değiştirilmesi aynı zamanda, düz birbirine yapışmamış, boncuksuz nitelikte kaliteli nanofiber oluşumlarını da etkilemektedir. PS nanofiber çapları da benzer şekilde başlangıç polimer çözeltisinin derişimin azaltılmasıyla 3.120 µm mertebesinden yaklaşık olarak 1.088 µm mertebesine düşürülmüştür. Fakat, polimer çözeltisinin derişiminin arttırılması fiber çaplarının azaltılmasını sağlarken, bir yandan da beklenen fiber görüntüsü yerine yassılaşmış yapıların ortaya çıkmasına neden olmuştur (Şekil 6.c.).



a.) b.) c.)

Şekil 5. PMMA fiber üretiminde polimer çözeltisinin başlangıç derişiminin fiber çaplarına etkisi, (% gr/gr) a.) % 42.5(b.) %40 c.)%37.5

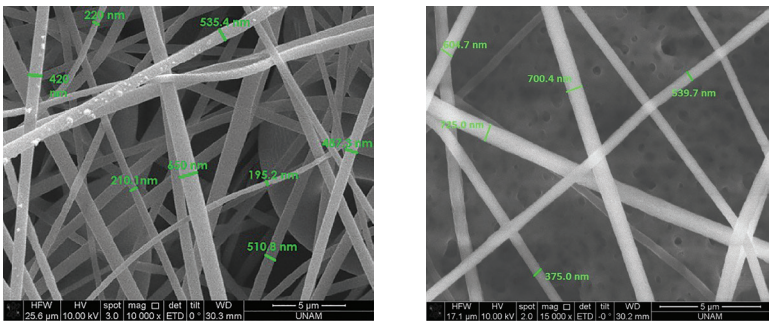
Hem PMMA ve hem de PS fiber üretimleri esnasında , prototip olarak kendi üretimimiz olan elektrostatik eğirme cihazı kullanıldığından (Başkent Üniversitesi, Biyomalzeme ve Biyosensör Araştırma Grubu, BİMAG) elektrotlar arası mesafe fiber elde edilmesine imkan verir en uzak mesafe olacak şekilde ayarlanmıştır. Güç de benzer şekilde uygulanabilir en yüksek gerilim farkı (20 kV) değerinde sabit tutulmuştur. Bu çalışmanın bir diğer özgün noktası, PMMA ve PS nanofiber üretimini gerçekleştirmek olduğu için, Son aşamada polimer başlangıç çözelti derişimleri azaltılarak hem PMMA hem de PS nanofiber üretimleri



a.) b.) c.)

Şekil 6. PS fiber nanofiber üretiminde polimer çözeltisinin başlangıç derişiminin etkisi a.)%30 b.)%27.5

ayrı ayrı tamamlanmıştır. Şekil 7'da görüldüğü üzere fiberlerin çapları nanometre mertebesine indirilebilmiştir. Şekil 7a.'da görüldüğü üzere PMMA nanofiberin çap dağılımı, 425± 75 nm mertebesine indirilmiştir. Bu değere ulaşabilmek için elektrostatik eğirme sisteminde, PMMA polimer başlangıç derişimi, %32.5 (gr/gr) olarak hazırlanmıştır. PS nanofiberlerin çap dağılımı ise 525±103 nm boyutlarına indirilmiştir (PS polimer başlangıç çözeltisi: % 17.5 gr/gr)



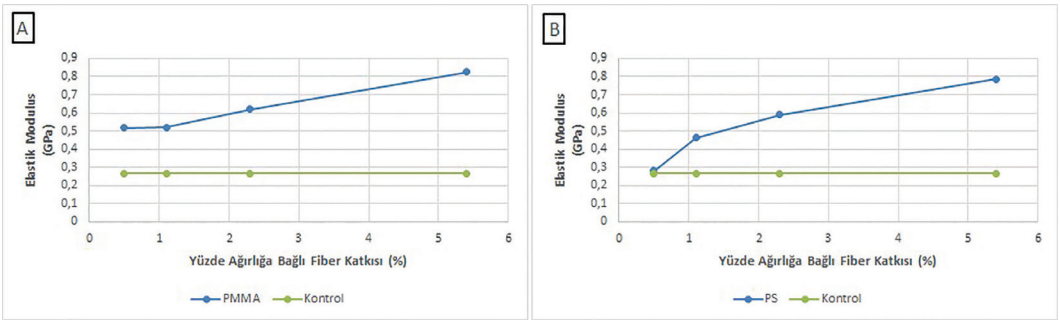
a.) b.)

Şekil 7. Üretilen nanofiberlerin taramalı elektron mikroskobisi görüntüsü a.) PMMA b.) PS

Bu aşamadan sonra, çapları nanomertebe seviyesine indirilmiş, PMMA ve PS nanofiber tabakaları, katkılama amaçlı olarak kullanılmıştır. Bu katkılama esnasında, ana malzeme içerisine ağırlıkça farklı oranlarda nanofiber matlar yerleştirilmiştir. PMMA nanofiber/PMMA kompozitler üretilirken %1, %1.7, %3.4, %7.9; PS nanofiber/PMMA kompozitler üretilirken %0.5 %1.1, %2.3, %5.4 katkı miktarları

kullanılmıştır (%gr/gr). Her bir test grubu 4 paralel örnekle çalışılarak standart sapması tanımlanmıştır.

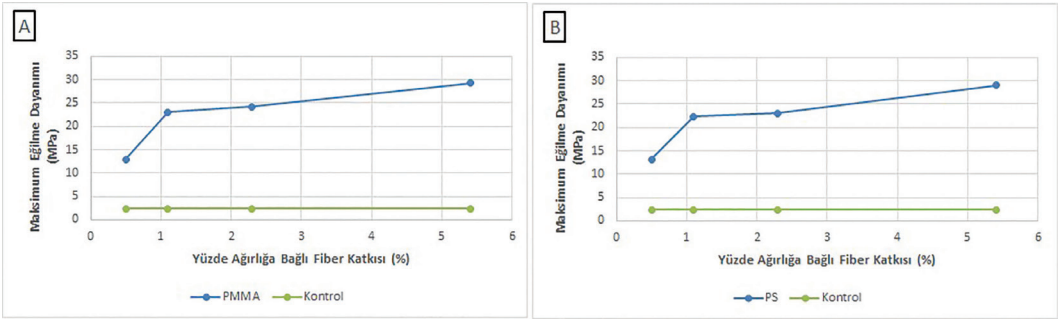
İlk olarak elastik modulus değerleri incelendiğinde, katkılama miktarı arttıkça, her iki kompozit yapısının elastik modulus değerlerinin arttığı tespit edilmiştir (Şekil 8). %7.9 (gr/gr) 'lık katkılama sonrasında, PMMA mamofiberle güçlendirilmiş kompozit yapısının elastik modulus değeri, 0.82 ±0.3 GPa değerine yükseltilirken, % 5.4 oranında PS nanofiberle güçlendirilmiş kompozit yapılarında 0.78±0.3 GPa değerine ulaşılmıştır.



Şekil 8. Ağırlıkça artan katkılama miktarlarına göre değişen elastik modulus değerleri, a) PMMA, b) PS nanofiberle güçlendirme

(Kontrol: katkısız PMMA, 0.26±0.1 GPa). Gerginleştirilen veya sıkıştırılan elastik özelliklerin açıklaması için uygun bir parametre stresin gerilime oranıdır ve bu parametre elastikiyet modülüsü olarak adlandırılan malzemenin Young modülüsü (Elastik modülüs) olarak da bilinenbir parametredir. Stres, materyalin dayanım gücünden düşük olduğu sürece, bir cismin uzamasını veya sıkışmasını tahmin etmek için kullanılabilir

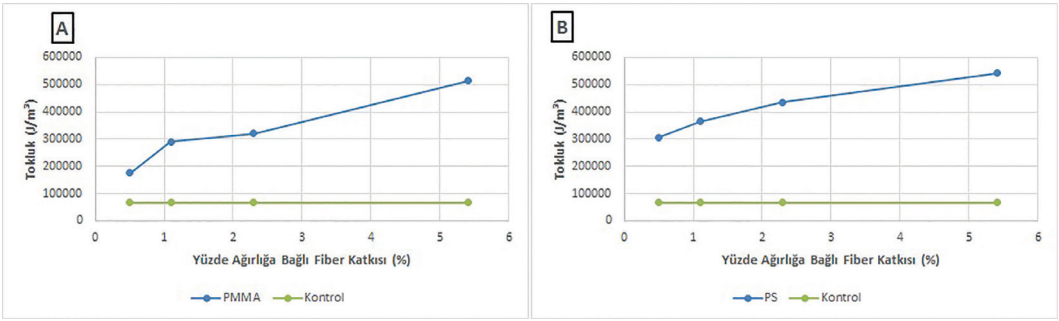
Eğilme dayanımı değerleri ise benzer şekilde artan miktarda katkılama oranlarına göre Şekil 9'da sunulmuştur. Özellikle, takviye maddesinin konsantrasyonu ile ilgili her nanolifle güçlendirilmiş PMMA kompozit için grup 3'ten grup 4'e hızlı bir artış gözlemlenmiştir. Maksimum eğilme mukavemeti, kırılma anındaki materyalde yaşanan en yüksek gerilmeyi temsil eder. Bu özellik ve veriler göreceli olarak yüksek takviyeli malzemenin nispeten düşük takviyeli malzemeden daha fazla kuvvet emebileceğini



Şekil 9. Ağırlıkça artan katkılama miktarlarına göre değişen eğilme dayanım değerleri, a) PMMA,b) PS knanofiberle güçlendirme

göstermektedir. Şekil 8'de görüldüğü üzere, PMMA nanofiberler, ağırlıkça % 7.9 (gr/gr) oranında PMMA içinde katkılandığında, kompozitin eğilme dayanımı, 29,24±11.7 MPa değerine çıkmıştır. PS nanofiberler kullanıldığında ise daha az miktar katkılama ile eğilme dayanımı, 28,9±15.5 MPa değerine çıkmıştır. Sonuç olarak, eğilme dayanımında kontrol grubuna (katkısız:2,36±0.9 MPa) göre belirgin bir artış gözlenmiştir. Şekil 9'da elastik modulus değerlerine benzer nitelikte katkılama miktarına bağlı olarak belirgin artışlar tespit edilmiştir. Bu aşamada, PMMA nanofiber vePS nanofiber yüzeyi ile PMMA ana matris arasındaki ara yüz etkileşimleri ve kimyası da bu mekanik performans parametrelerini etkilemektedir.

Son aşamada, tekrarlanan çarpmalara ve / veya şoklara dayanabilen, nispeten büyük miktarda enerji (her iki stres ve gerginlik) emen ve dağıtabilen bir kompozit malzeme üretiminin gerçekletirildiği, kompozit malzemenin tokluk değerleri iseŞekil 10.'da gösterilmiştir. Şekil 9'da görüldüğü üzere, PMMA nanofiberle güçlendirilmiş PMMA kompozitlerinin tokluk değeri 516.6±25 kJ/m^3 değerine çıkarılırken daha az miktar katkı ile PS nanofiberle güçlendirilmiş PMMA kompozitlerinin tokluk değeri 542±43 kJ/m3 değerine çıkarılmıştır. Nanofiber katkısız PMMA yapısının tokluk değeri (kontrol)



Şekil 10. Ağırlıkça artan katkılama miktarlarına göre değişen eğilme tokluk değerleri, a) PMMA,b) PS knanofiberle güçlendirme

67±34 kJ/m3 değerlerinde kalmıştır. Tokluk, diş materyalleri için mekanik performans açısından önemli bir parametredir. Elde edilen veriler göstermiştir ki iki kompozit yapının diş uygulamalarında kullanım potansiyeli yüksektir. Nanofiber katkısız kontrol grubuna göre önemli artışlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, özellikle eklenen nanofiberin fraksiyonun etkisi de tanımlanmıştır. Burada, nanofiber çapının yanısıra bu ekleme oranının kritik derecede önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan PS nanofiberin az ekleme oranına rağmen, PMMA nanofiber katkılı kompozitin meknik özelliklerine ulaşması sonucu da oldukça önemlidir. Bu etkinin gerekçeleri daha detaylı, ara yüzey özelliklerinin incelenmesi ile ortaya koyulabilir.

Sonuç olarak, PMMA ve PS nanofiberler elektrostatik eğirme yöntemi ile üretilebilmiştir. Uygun çapta nanofiber üretmek için PMMA ve PS solüsyonları farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış ve nanometre mertebesinde üretimler gerçekleştirlebilmiştir. Güçlendirilmiş kompozitler, ağırlığa göre değişen nano fiber katkısı ile üretilmiştir. Ek olarak, fiber katkısız kontrol kompozitleri üretilmiştir.

Mekanik özelliklerin iyileştirilmesi ve incelenmesi sırasında intraoral ortamların ve koşulların kompozit malzemelerin mekanik özelliklerinde etkili olduğuna dikkat edilmelidir. Test sonuçları, en iyi mekanik etkinin PMMA nanofiberler için %7.9 ve PS nanofiberler için %5.4 fiber katkısında sağlandığını göstermiştir. Bu davranış mekanik özellikler açısından önemlidir. Bu nedenle, PS nano fiberlerle güçlendirilmiş kompozit yapıların tokluk, elastik modülüs ve bükülme mukavemeti testlerinde PMMA polimer nanofiberlerle güçlendirilmiş kompozit yapılara göre daha yüksek performans gösterdiği tespit edilmiştir. Gelecek dönemde, katkılayıcı ve ana matris yapısı arasında, yüzey alanını geliştirici modifikasyonlar yapılması, ara bağlantıyı destekleyici köprü kimyasallarının denenmesi gibi çalışmalar, elde edilen sonucun daha da geliştirilmesini sağlayabilir.

Bu tür diş kompozit malzeme üretimleri ile mekanik performans geliştirici çalışmalar devamında, elde edilen kompozit yapılarla ile ilgili önce canlı-dışı testlerin (Sitotoksisite vs.) tamamlanması devamında klinik testlere geçilmesi de oldukça önemlidir. Özellikle monomer kalıntılarının etkisi ile birlikte nano mertebe yapılandırma sonrasında malzeme toksisitesinin araştırılması gereklidir. Bu testlerın tamamlanması ile ticari ürün olarak sunulabilir yeni diş kompozit malzeme formulasyonları pazarda önemli bir yere sahip olacaktır.

5. Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A "Metakrilat Bazlı Nanofiber Üretimi ve Biyomalzeme Uygulamalarında Performansının Belirlenmesi" ve TÜBİTAK 2209-A "Tekstil endüstrisinde kullanılan polimerik yapıları içeren kompozit yapıları içeren kompozit üretimi ve karakterizasyonu" başlıklı lisans destekleme desteği ile yapılmıştır. Bu nedenle, TÜBİTAK-BİDEB Üniversite Öğrencileri Yurt-İçi Destekleme programına teşekkür ederiz. Ayrıca, Başkent Üniversitesi, Makine Mühendisliği Bölümü'ne kompozit hazırlama konusunda sağladığı imkanlar için teşekkür ederiz.

6. Kaynaklar

Bhamra, G. S., Fleming, G. J. P., & Darvell, B. W. (2010). Influence of LED irradiance on flexural properties and Vickers hardness of resin-based composite materials. Dental materials, 26(2), 148-155.

Chen, M. H. (2010). Update on dental nanocomposites. Journal of Dental Research, 89(6), 549-560.

Chladek, W. I. E. S. L. A. W., Lipski, T., & Karasinski, A. (2001). Experimental evaluation of occlusal forces. Acta of Bioengineering and Biomechanics, 3(1), 25-37.

Condon, J. R., & Ferracane, J. L. (2000). Assessing the effect of composite formulation on polymerization stress. The Journal of the American Dental Association, 131(4), 497-503.

Craig, R. G., Powers, J. M., & Wataha, J. C. (2000). Direct esthetic restorative materials. Dental Materials Properties and Manipulation, 7, 244-267.

Demir, A., & Oruç, F. (2004). Polimer esaslı nanoliflerin üretimi. Tekstil Araştırma Dergisi, 2, 28-30.

Doshi, J., & Reneker, D. H. (1995). Electrospinning process and applications of electrospun fibers. Journal of electrostatics, 35(2-3), 151-160.

Ekstrand, K., Ruyter, I., & Wellendorf, H. (1987). Carbon/graphite fiber reinforced poly (methyl methacrylate): properties under dry and wet conditions. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 21(9), 1065-1080.

Fong, H. (2004). Electrospun nylon 6 nanofiber reinforced BIS-GMA/TEGDMA dental restorative composite resins. Polymer, 45(7), 2427-2432.

Hartgerink, J. D., Beniash, E., & Stupp, S. I. (2001). Self-assembly and mineralization of peptide-amphiphile nanofibers. Science, 294(5547), 1684-1688.

Liu, G., Ding, J., Qiao, L., Guo, A., Dymov, B. P., Gleeson, J. T., Hashimoto, T., & Saijo, K. (1999). Polystyrene block poly (2 cinnamoylethyl methacrylate) Nanofibers—Preparation, Characterization, and Liquid Crystalline Properties. Chemistry-A European Journal, 5(9), 2740-2749.

Manhart, J., Kunzelmann, K. H., Chen, H. Y., & Hickel, R. (2000). Mechanical properties and wear behavior of light-cured packable composite resins. Dental Materials, 16(1), 33-40.

Migliaresi, C., & Motta, A. (Eds.). (2014). Scaffolds for Tissue Engineering: Biological Design, Materials, and Fabrication. CRC Press.

Narva, K. K., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2005). The static strength and modulus of fiber reinforced denture base polymer. Dental Materials, 21(5), 421-428.

Nicholson, J. W., & Czarnecka, B. (2006). The clinical repair of teeth using direct filling materials: engineering considerations. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 220(5), 635-645.

Karatay, O., Dogan, M., Uyar, T., Cokeliler, D., & Kocum, I. C. (2014). An alternative electrospinning approach with varying electric field for 2-D-aligned nanofibers. IEEE Transactions on nanotechnology, 13(1), 101-108.

Ondarcuhu, T., & Joachim, C. (1998). Drawing a single nanofibre over hundreds of microns. EPL (Europhysics Letters), 42(2), 215.

Pai, C. L. (2011). Morphology and mechanical properties of electrospun polymeric fibers and their nonwoven fabrics (Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology).

Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W. E., Lim, T. C., & Ma, Z. An introduction to electrospinning and nanofibers. (2005). Singapura: World Scientific Publishing Company.

Sadowsky, S. J. (2006). An overview of treatment considerations for esthetic restorations: a review of the literature. The Journal of prosthetic dentistry, 96(6), 433-442.

Sakaguchi, R., & Powers, J. (2012). Craig's restorative dental materials. 13th ed., Elsevier, USA, Philadelphia.

Uyar, T., Çökeliler, D., Doğan, M., Koçum, I. C., Karatay, O., & Denkbaş, E. B. (2016). Electrospun nanofiber reinforcement of dental composites with electromagnetic alignment approach. Materials Science and Engineering: C, 62, 762-770.

Taylor, G. (1964, July). Disintegration of water drops in an electric field. In Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences (Vol. 280, No. 1382, pp. 383-397). The Royal Society.

Tian, M., Gao, Y., Liu, Y., Liao, Y., Xu, R., Hedin, N. E., & Fong, H. (2007). Bis-GMA/TEGDMA dental composites reinforced with electrospun nylon 6 nanocomposite nanofibers containing highly aligned fibrillar silicate single crystals. Polymer, 48(9), 2720-2728.

Witzel, M. F., Calheiros, F. C., Gonçalves, F., Kawano, Y., & Braga, R. R. (2005). Influence of photoactivation method on conversion, mechanical properties, degradation in ethanol and contraction stress of resin-based materials. Journal of dentistry, 33(9), 773-779.

Vallittu, P. K. (1996). A Review of Fiber Reinforced Denture Base Resins. Journal of Prosthodontics, 5(4), 270-276.

Vallittu, P. K. (1996). Comparison of the in vitro fatigue resistance of an acrylic resin removable partial denture reinforced with continuous glass fibers or metal wires. Journal of Prosthodontics, 5(2), 115-121.

Vallittu, P. K. (1993). Comparison of two different silane compounds used for improving adhesion between fibres and acrylic denture base material. Journal of Oral Rehabilitation, 20(5), 533-539.

Yu, W., Wang, X., Tang, Q., Guo, M., & Zhao, J. (2014). Reinforcement of denture base PMMA with ZrO 2 nanotubes. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 32, 192-197.



Ortopedik Hastalık ve Travmada Farklı Biyomalzemelerin Kullanımı

Berna KANKILIÇ[1], Sevil KÖSE[2], Çağla Zübeyde KÖPRÜ[3], Eda ÇİFTÇİ DEDE[4], Petek KoORKUSUZ[5] ve Feza KORKUSUZ[6]

[1] Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Bölümü

[2] Atılım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

[3] Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

[4] Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü

[5] Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

[6] Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı

Ankara

1. Giriş

Ülkemizde kas-iskelet sistemini ilgilendiren hastalıklar ve yaralanmalar ile sık karşılaşılır. İş, spor ve trafik kazalarına bağlı kemik, eklem kıkırdağı, iskelet kası bağı ve tendon yaralanmaları genç bireylerde görülürken, yaşlanan nüfusla birlikte osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıkları ve osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarının görülme oranı artar. Erken tanı ve tedavi önemli olmakla birlite ortopedik hastalıklar çoğu zaman cerrahi girişimler ile tedavi edilen ve biyomalzemelerin sıklıkla kullanıldığı sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Romatoid artrit ve osteoartrit gibi hastalıklardan dolayı diz, kalça, omuz gibi hareketli eklemlerin yüzeylerinde aşınmalar meydana gelmekte, bu da hastada ağrıya neden olmaktadır. Ortopedi ve travmatoloji alanında harcamaların bir kısmını da travmanın veya kullanılan implantın neden olduğu enfeksiyonun eradikasyonu

ve/veya profilaksisi oluşturmaktadır. Bu tür enfeksiyon tedavileri içinse genellikle seramik ve polimer malzemelerden meydana gelmiş ilaç salım sistemleri ve kaplamaları kullanılmaktadır. Hastada hastalık veya travmaya bağlı meydana gelen kemik kaybı durumunda ise çoğunluğu seramik malzemeden üretilmiş sentetik kemik greftleri ile doku rejenerasyonu sağlamaktadır. Romatoid artrit, osteoartrit ve osteomiyelit gibi kemik ve kıkırdak hastalıklarında etkin dozda ilacın sorunlu bölgeye ulaşması ve sistemik herhangi bir toksisiteye neden olmaması tedavi için önemli noktalardır. Bu nedenle farklı malzemelerden oluşturulan ilaç salım sistemleri bu alandaki yeni yaklaşımlardandır. Farklı türde biyomalzemelerin sıklıkla kullanıldığı bu alanda yenilikçi malzeme kullanımı her geçen gün artmaktadır.

Mühendislik olarak herhangi bir şeyi imal etmek için kullanılan maddelere malzeme adı verilir. Biyolojik ortamda çalışmayan dokuları, hasar görmüş organları tedavi etmek ya da onlara destek vermek amacıyla vücutta kullanılan malzemelerin hepsine biyomalzeme denir. Tarihsel süreç incelendiğinde ilk biyomalzemelerin eski Mısır mumyalarında yapay göz, burun ve diş olarak kullanıldığı görülmüştür. Birinci ve ikinci dünya savaşları zamanında yaralanan askerlerin tekrar hızla cepheye sevk edilebilmesi için metal implantlar kırık tespit malzemesi olarak kullanılmıştır. Bu malzemelerin başında paslanmaz çelik gelmektedir. Günümüzde en yaygın kullanım alanı bulan metal implantların başında paslanmaz çelik aaşımlar, kobalt krom ve titanyum alaşımlar gelmektedir. Bunun dışında polimer ve seramikler de biyomalzeme olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu malzemeleri kullanacak hekimlerin malzemenin içyapıları, davranışları, özellikleri ve bu özellikleri etkileyici faktörler konusunda bilgisi olmalıdır.

2. Kemik ile artiküler kıkırdağın yapısı

Kemik organları destekleyen ve koruyan, hareket kabiliyeti sağlayan, mineralleri depolayan ve kırmızı ile beyaz kan hücrelerini üreten bir dokudur. Kemik organik olarak tip 1 kolajenden, inorganik olarak kalsiyum hidroksiapatitten (Ca, Mg, Na)$_1$0 (PO4, CO3)6 (OH)2) ve sudan oluşmaktadır (Ben-Nissan, 2003). Organik kısım, tip 1 kolajen, dokuya rijidite katarken, inorganik kısım hidroksiapatit dokuya elastikiyet sağlamaktadır. Kemiğin dış kısmı kortikal veya sert kemik olarak adlandırılır. Kortikal kemiğin primer fonksiyonel birimine osteon adı verilir. Osteonlar kendilerine ve periosteuma, kemiği çevreleyen zardır, Volkmann kanalları ile bağlıdır. Volkmann kanalları osteon için enerji ve besleyici elementler sağlamaktadır. Her osteon ayrıca Havers kanallarını çevreler, bu sayede kan damarları ve kemiğin sinir hücrelerini korur ve kanalikküller ile osteositler arasındaki iletişime olanak sağlar (Porter vd., 2009).

Osteosit, osteoprojenitör hücrelerden türemiş ve kemik matriksi içine gömülü yıldız şeklindeki kemik hücreleridir. Osteoblastlara ve osteoidlere farklanabilirler. Osteositler osteositik osteoliz fonksiyonları ile kemiği resorbe ederek mineral homeostazı sağlar ve mekanoduyusal mekanizmalara sahiptir (Capulli vd., 2014). Osteoblast kemik oluşumundan sorumlu bir başka kemik hücresi türüdür. Mezenkimal kök hücreler (MKH) veya osteoprojenitör hücreler preosteoblastlara

farklanır ve daha sonra osteoblastlara olgunlaşırlar. Kemik dokusu oluşumu öncesi oluşan kemik matriksinin mineralize olmayan organik kısmı osteoid veya kemik ekstrasellüler matriks (ESM) olarak bilinir ve bu osteoblastlar tarafından salınır. Osteoidler mineralize oldukça, osteoblastlar lakunaya hapsolur ve osteositler kemik astar hücrelerine dönüşür (Shekeran & Garcia, 2011). Osteoklastlar mineralize kemiği ve kemik ESM'sini hematopoetik hücrelerden türemiş proteolitik enzimler ve asitler ile degrade eden bir başka kemik hücresi türüdür (Deschaseaux vd., 2009; Porter vd., 2009). Kemik ESM'si kolajenden, proteoglikanlardan, glikosaminoglikanlar ve glikoprotein benzeri alkalin fosfataz, osteonektin, osteokalsini kemik sialoprotein ve osteopontinden oluşmaktadır. Kemik ESM'si sinyal yolaklarını ve kemik hücrelerini regüle ederken kemiğe mekanik özelliğini kazandırır (Shekeran & Garcia, 2011).

Süngerimsi kemik, trabeküler kemik olarak da bilinir, uzun kemiklerin uçlarında bulunan bir başka kemik dokusu türüdür. Bu doku yüksek vasküleriteye sahiptir ve kan hücrelerinin üretiminden sorumludur (Porter vd., 2009).

Kemik iki mekanizma ile oluşmaktadır: membran içi kemikleşme ve endokondral kemikleşme. Membran içi kemikleşmede, MKHler osteoblastlara farklanır ve bir kemikleşme merkezi oluşturur. Osteoblastlar osteoid salgılar ve kalsifiye olmaya başlar. Kalsifiye osteoid içinde hapsolmuş osteoblastlar osteositlere dönüşür ve mezenkimal yüzey üzerinde osteositlerin hapsolmasıyla periosteum oluşur. Daha sonra, mineral depolanması trabekül oluşumuna sebep olur ve süngerimsi kemiği oluşturur. Son olarak, periosteum altındaki trabekülü kalınlaşır ve lamellar kemik ile yer değiştirerek kompakt kemik plaklarını oluşturur. Süngerimsi kemik iç tarafta kalır ve vasküler doku kırmızı iliğe dönüşür. Kafatasının düz kemikleri, alt çene ve üst çene kemikleri membran içi kemikleşme ile oluşmaktadır (Chen & Alman, 2009). Endokondral kemikleşmede, hiyalin kıkırdak modeli kondrositlerin hücre bölünmesi ile büyür. Kondrositler olgunlaştıkça, hiyalin kıkırdak modeli kalsifiye olmaya başlar. Hiyalin kıkırdak etrafındaki perikondriyum vaskülerize olarak periosteuma dönüşür. Periosteumdaki osteoprojenitör hücreler kalsifiye matriksi kullanır ve osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar osteoid salgılayarak trabekülü oluşturur. Uzun kemiklerin kemikleşmesi ve kemik kırığının iyileşmesi endokondral kemikleşme ile gerçekleşmektedir (Dimitriou vd., 2005).

Kıkırdak doku, kondrositlerden meydana gelen mezodermal kökenli bir bağ dokusudur. İnsan vücudunda kıkırdak doku elastik, fibro-kıkırdak, fibro-elastik ve hiyalin kıkırdak olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Elastik kıkırdak burun ve kulakta bulunur, ekstrasellüler matriksi içinde elastin bulunması ile karakterizedir. Fibro-kıkırdakta kolajen miktarı hiyalin kıkırdağa göre daha fazladır ve tendonların uçlarında bulunmaktadır. Hiyalin kıkırdak eklemlerin kayan yüzeylerinde bulunur ve artiküler kıkırdak olarak da adlandırılır. Artiküler kıkırdakta kan damarı, sinir veya lenf bulunmamaktadır, beyaz ve camsı yapıya sahiptir. Beslenme kıkırdak etrafını saran perikondriyum isimli, yoğun fibrilli sıkı bağ dokusuna ait kan damarlarından ya da sinoviyal sıvıdan difüzyon yoluyla gerçekleşir. Artiküler kıkırdağın 1-5%'ini mezenkimal kök hücrelerden farklanan kondrositler oluşturmaktadır ve ekstrasellüler maktriksin alt yapısını oluşturmaktadır. Kıkırdak matriksi boyunca 'laküna' adı verilen

aralıklar bulunur. Kıkırdak hücreleri olan kondrositler lakünalarda lokalizedir. Olgun artiküler kondrositler çoğalamazlar ve matrikse gömülü halde bulunurlar. Artiküler kıkırdağın 65-80%'ini ise kaygan yüzey yaratmaya sağlayan su oluşturmaktadır. Yapının geri kalanını ise kolajenler ve proteoglikanlar oluşturmaktadır. Artiküler kıkırdak yapısında birden fazla tipte kolajen (kolajen tip I, IV, V, VI, IX ve XI) görev almaktadır ve bunlardan en önemlisi tip II kolajendir. Proteoglikanlar kondrositler tarafından üretilip matrikste salgılanmaktadır, artiküler kıkırdakta basma dayanımı ve sıvı ile elektrolit dengesi sağlar; alt birimlerine glikosamino glikan (GAG) adı verilir. Bunların başlıcaları kondroitin sülfat, hiyaluronik asit ve keratan sülfattır. Artiküler kıkırdakta hem büyük yığıcı monomerler hem de daha küçük proteoglikanlar bulunmaktadır. Yığıcı proteoglikanlar, agreganlar, protein yapıya bağlı keratan sülfat ve kondroitin sülfat monomerlerinden oluşmaktadır. Agreganlar ekstrasellüler matriksteki fibriler boşluğu doldurarak artiküler kıkırdakta gerilim dağılımı sağlamaktadır (Bhosale & Richardson, 2008; Sophia Fox vd., 2009)

Artiküler kıkırdak matriks morfolojilerindeki farklılıklar nedeniyle dört bölgeye ayrılmaktadır. Bunlar yüzeysel bölge, geçici bölge, orta bölge ve kalsifiye bölgedir. Her bölge ise üç kısımdan oluşmaktadır; perisellüler kısım, territorial kısım ve interterritorial kısım. Perisellüler kısım kolajen olmayan bağlayıcı proteinlerden oluşmaktadır. Territorial kısımda sülfatlı proteoglikanların miktarı yüksekken, interterritorial kısım da ise daha düşüktür.

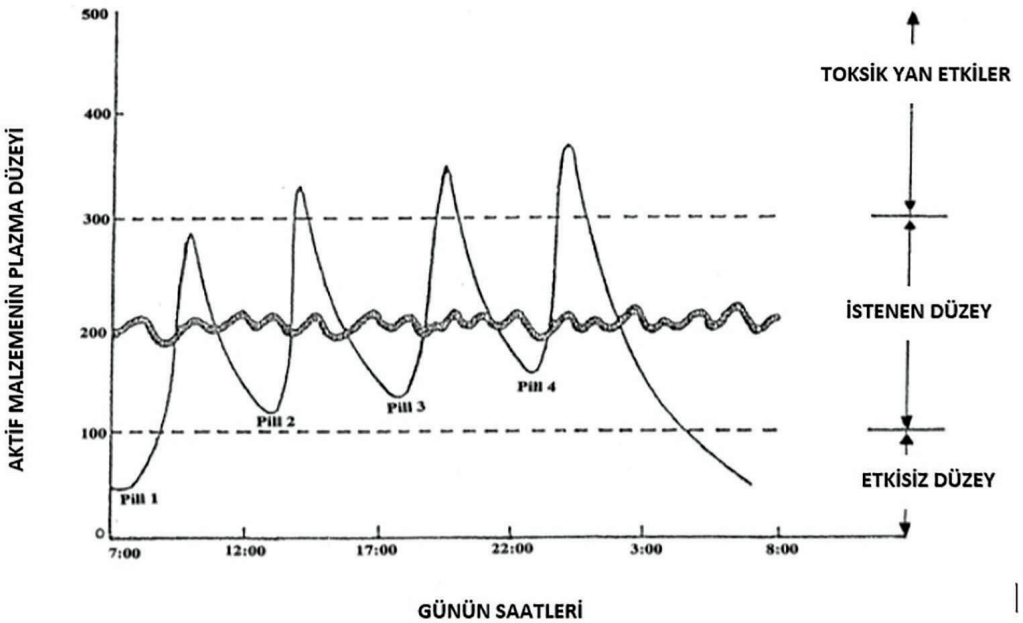
Artiküler kıkırdaktaki hasar matriksin bozulması, kısmı kalınlık defektleri ve tam kalınlık defektleri olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Matriks bozulması genellikle künt travma sonrası meydana gelir ve ektrasellüler yapı zarar görür. Geride kalan kondrositler dokuyu tamir etmeye çalışır. Kısmı kalınlık defektinde kıkırdak yüzeyin bozunma meydana gelir ancak bu bozunma sunkondral kemiğe kadar uzanmaz. Hasar sonrası yakın hücreler çoğalmaya başlar ancak onarıma kadar defekt doldurmaya yönelik hücresel girişimler sonlandırılır. Tam kalınlık defektinde tüm kıkırdak kalınlığı ve subkondral kemik hasar görür. Defekt fibrin pıhtı ile dolar ve olağan yara iyileşme basamakları gerçekleşir. Bu tür hasarlarda projenitör hücreler kemik iliğinden defekt bölgesine göç eder. Olgun kondrositlerin düşük metabolik aktivitesi ve kondrositlerin çoğalmaya gerek duymaması nedeniyle kıkırdak hasarlarının onarımı güçtür (Temenoff & Mikos, 2000)

2.1 Ortopedi ve travmatolojide başlıca hastalıklar ve tedavilerinde kullanılan biyomalzeme örnekleri

Ortopedi ve travmatolojide kemik ve kıkırdağa yönelik birçok farklı hastalık türü bulunmaktadır. Bu bölümde bu hastalıklardan romatoid artrit, osteoartrit ve osteomiyelitin meydana gelme nedenleri ve tedavilerinde kullanılan biyomalzeme örnekleri derlenmektedir.

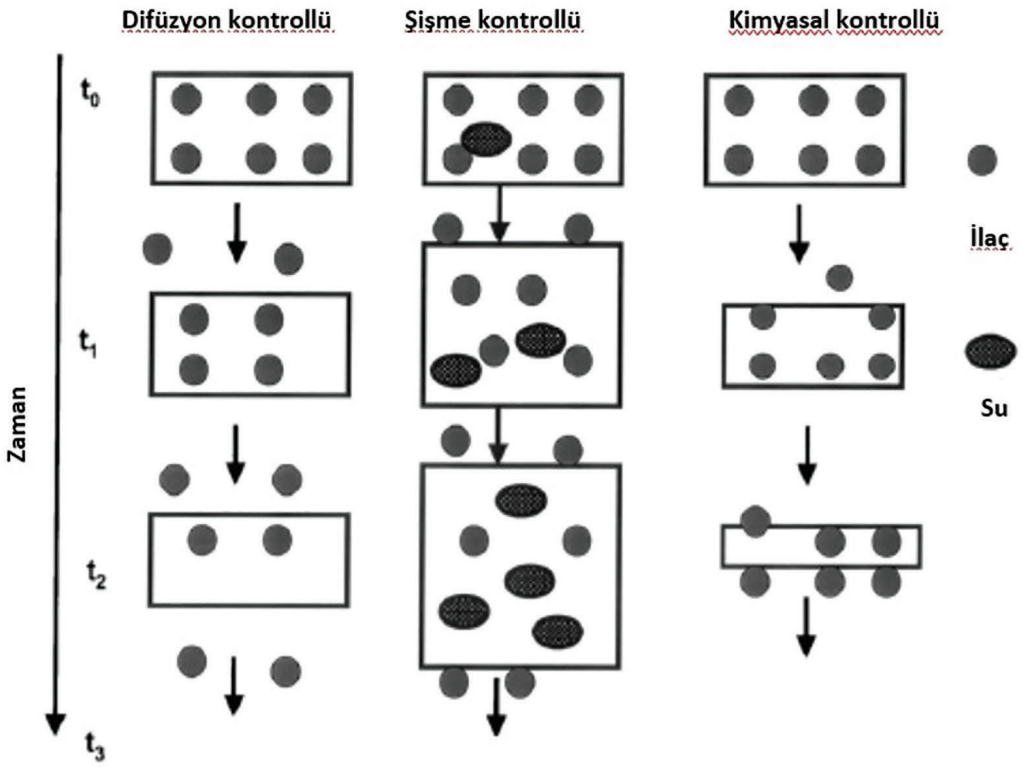
İlaçlar vücuda genellikle intravenöz veya oral yolla verilmektedir. Bu metodlarda ilacın plazma düzeyleri ya çok yüksek ya da çok düşük kalmaktadır. Yüksek plazma düzeyleri toksisiteye neden olurken, düşük plazma düzeyleri tedavi için yeterli değildir. Bu sebeple ilaç salım sistemleri geliştirme fikri ortaya çıkmıştır. Bu

sistemler ile ilaçlar biyomalzemeden istenen düzeyde salınabilecektir. İlaç salım sistemlerinde ilaç düzeyi istenen aralıkta tutulabilmektedir; böylece düşük ilaç plazma düzeyleri ve toksisite engellenebilmektedir (Şekil 1) (Dash & Cudworth, 1998).



Şekil 1. Oral yolla uygulamaya karşı ilaç salım sisteminin zamana karşı plazma ilaç konsantrasyonu (Dash & Cudworth, 1998).

İlaç salım sistemleri ilaç ve taşıyıcı malzemeden oluşurken, kullanılan taşıyıcı malzemeler genellikle polimer ve seramiklerden oluşmaktadır. Sistem içindeki ilaç difüzyon, kimyasal reaksiyon veya çözücü aktivasyonu ve taşıma mekanizması ile salınmaktadır. Difüzyon ilaç salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı malzemeden difüze olmaktadır. Bu tür sistemler rezervuar ya da matriks türüne sahiptir. Rezervuar türünde, ilacın etrafını bir bariyer sararken, matriks türünde ilaç taşıyıcı boyunca homojen şekilde dağılmaktadır. Kimyasal reaksiyon ile salım yapan ilaç salım sistemlerinde, ilaç taşıyıcı malzemenin su veya kimyasal reaksiyon ile bozunması yoluyla salınmaktadır. Çözücü aktive mekanizmada ise, ilaç taşıyıcı malzemenin şişmesi veya osmotik etki ile salınmaktadır (Bajpai vd., 2008; Langer & Peppas, 2003)



Şekil 2. İlaç salım sistemlerindeki salım mekanizmalarının şematik çizimi (Bajpai vd., 2008).

2.1.1 Romatoid artrit

Romatoid artrit artan vasküler geçirgenlik ve makrofaj ile lenfosit gibi immün hücrelerin istilası ile karakterize bir kronik inflamatuvar hastalıktır. Kıkırdak ve kemik hasarına neden olmaktadır. Romatoid artritin meydana gelme nedeni her ne kadar bilinmese de, aktive makrofajlar romatoid artrit hastalarının iltihaplı eklemlerinde oldukça yoğun olarak bulunur. Bu durumun artiküler enflamasyon ve eklem hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla aktive makrofajların ve tümör nekroz faktör alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin hedeflenmesi romatoid artritin belirtilerinin hafifletilmesine etkili bir yoldur. Farmakolojik tedavi olarak steroidal olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar, glukokortikoidler ve hastalığı modifiye edici anti-romatik ilaçlar kullanılabilir. İlaç kullanımında temel hedef ağrı ve enflamasyonun azaltılmasıdır. Metotreksat (MTX), tek başına veya başka ilaçlarla birlikte romatoid artritin tedavisinde kullanılan bir anti-romatik ilaçlardan yalnızca biridir. Kullanan hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısı ve bulantı gibi yan etkiler görüldüğü için ilacın uzun dönem kullanımı ve tolere edilebilirliği sınırlıdır. Bu nedenle romatoid artrit tedavisinde lokal ilaç salım sistemleri tedavi için önem arz etmektedir (Heo vd., 2017; Scott 2010).

Natarajan ve arkadaşları romatoid artrit tedavisi için anti-oksidan, antikarsinojenik ve anti-enflamatuvar bir ajan olan kuersetini polikaprolakton mikro kürelerin içine hapsetmiş ve karakterize etmiştir. İlaç yüklü mikro küreler çözücü buharlaşma metodu ile üretilmiştir. Polikaprolakton ile stabilizör olarak kullanılan polivinil alkol ve jelatin konsantrasyonları değiştirilerek 12 farklı formülasyon hazırlanmıştır. Kontrol grubu olarak da optimize mikro küre formülasyonu kullanılarak hazırlanan ilaç içermeyen boş mikro küreler kullanılmıştır. F2 (0.5%, a/h, stabilizör olarak polivinil alkol kullanılmıştır), F10 (0.5%, a/h, stabilizör olarak jelatin kullanılmıştır) ve F11 (0.75%, a/h, stabilizör olarak jelatin kullanılmıştır) formülasyonlarından 10 mg mikro küre 200 µl diklorometan içerisinde çözülerek UV spektrofotometrede 370 nm'de okuma gerçekleştirilmiş ve kuersetin miktarları tayin edilmiştir. Mikro küre formülasyonundaki ilaç ve polimerin olası kimyasal etkileşimleri Fourier dönüşümlü kızıl ötesi (FTIR) spektroskopi kullanılarak incelenmiştir. Kuersetin, polikaprolakton, boş mikro küre ve optimize ilaç yüklü mikro kürelerin termal analizi ise diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ile analiz edilmiştir. In vitro sitotoksisite deneyleri için ilaç yüklü mikro küreler sinoviyositler ile kültür edilmiş ve MTT (tiazolil mavi tetrazoliyum bromid) ile hücre çoğalması tespit edilmiştir. In vivo biyouyumluluk içinse erkek Wistar cinsi sıçanların sağ diz eklemlerine 0.1 ml tuzlu su çözeltisinde hazırlanmış ilaç yüklü mikro küre süspansiyonu enjekte edilmiştir. Kontrol olarak aynı hayvanların sol diz eklemlerine yalnızca tuzlu su çözeltisi enjekte edilmiştir. Üç gün sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek eklemler alınmış ve histomorfometik analizler için hematoksilin ve eozin ile boyanmış ve değerlendirilmiştir. Seçilen formülasyonlardan kümülatif ilaç salımı ilk yedi saat içinde 22-32% arasında değişmektedir ve enkapsüle edilen ilaç miktarının yarısının salımı için geçen süre F2, F10 ve F11 formülasyonları için sırayla 355, 189 ve 62 saattir. FTIR spektrumu mikro küreler içerisindeki kuersetinin kimyasal stabilitesini göstermiştir. DSC analizi boş mikro küreler ve polikaprolakton için benzer çıkmıştır, bu da herhangi bir çözücü kalıntısının mikro kürelerin termal özelliklerine etki etmediğini göstermiştir. In vitro sistotoksisite test sonuçlarına göre ilaç yüklü mikro kürelerin sinoviyal hücreler üzerine herhangi bir toksik etkisi bulunamamıştır. In vivo biyouyumluluk deneylerinde ise, üç gün sonunda kontrol ve tedavi gruplarında inflamasyona rastlanmamıştır ve ilaç yüklü mikro kürelerin biyouyumlu olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ilaç yüklü bu mikro kürelerin intra artiküler enjeksiyonunun romatoid artrit tedavisi için umut verici olduğu düşünülmektedir (Natarajan vd., 2010).

Liggings ve grubu artrit modeli oluşturulmuş tavşanlarda farklı boyutlarda farklı polimerler kullanılarak üretilmiş paklitaksel yüklü mikro kürelerin biyouyumluluğunu araştırmışlardır. Paklitaksel artirt tedavisinde sıklıkla kullanılan bir anti kanser ajandır. Tüm mikro küreler su içinde yağ çözücü buharlaşma metodu ile üretilmiştir. Polimer olarak poli(laktid-ko-glikolid)

(PLGA), poly(L-laktik asit) (PLLA) ve poli(kaprolakton) (PCL) kullanılmıştır. İlaç yüklü mikro küreler üretildikten sonra karakterize edilmiş ve paklitaksel salımı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak belirlenmiştir. In vivo biyouyumluluk çalışmaları için artrit modeli oluşturulduktan sonra hayvanlara

paklitaksel yüklü mikro küre süspansiyonu intra artiküler olarak enjekte edilmiş ve gerekli histolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Mikro küreler 1–20, 10–35 ve 35–105 µm boyutlarında hazırlanmıştır ve her boyut için boyut dağılımı normal bulunmuştur. DSC analizlerine göre PLGA mikro küreler amorf yapı gösterirken, PLA ve PCL'de yarı-kristal yapı mevcuttur. 35–105 µm PLGA ve PLA mikro küreleri kullanılarak gerçekleştirilen salım çalışmalarında altı saatlik süre boyunca mikro kürelerdeki paklitakselin 5-7%'sinin salındığını görülmüştür. 30 günlük salım süresi boyunca ise paklitaksel mikro kürelerden kontrollü şekilde salınmıştır ve süre sonunda mikro kürelerin içinde halen salınmamış olan 28-56% oranında paklitaksel bulunmaktadır. Biyouyumluluk çalışmaları sonuçlarına göre 15 ve 30 mg paklitaksel dozlarında 35–105 µm PLGA mikro kürelerin enjekte edildiği hayvanlarda bölgede hafif şişme ve hücre infiltrasyonu görülmüştür. Şişlik zaman geçtikçe azalmış ve ortadan kalkmıştır. Farklı boyutta mikro küreler kullanıldığında daha küçük boyuttaki mikro kürelerin büyüklere göre daha fazla enflamasyona neden olduğu görülmüştür ve burada kullanılan paklitaksel dozunun enflamasyona herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak 35–105 µm boyutlarındaki paklitaksel yüklü mikro kürelerin artritteki enflamasyonun tedavisi için umut verici olacağı belirtilmiştir (Liggins vd., 2004).

2004 yılında Liang ve arkadaşları romatoid artrit tedavisi için MTX yüklü PLLA mikro küreler geliştirmiş ve bunların biyouyumluluğunu tavşan eklemlerinde değerlendirmiştir. MTX'siz ve MTX yüklü mikro kürelerin tavşan eklemlerine enjeksiyonu sonrası MTX'in plazma ve idrardaki düzeyleri ölçülmüştür. Mikro küreler çözücü buharlaşma metodu ile üretilmiştir ve 20% PLLA (2 kg/mol) ya da 10% (a/h) PLLA (50 veya 100 kg/mol) çözeltisi kullanılmıştır. Enkapsülasyon etkinliğini ölçmek için 5 mg mikro küre 1 ml metilen klorür içinde çözülmüş ve açığa çıkan MTX, UV spektrofotometrede 304 nm'de ölçülmüştür. In vitro salım çalışmaları içinse 10 mg MTX yüklü mikro küreler 10 ml fosfat tampon çözeltisine eklenmiştir. Salınan MTX miktarı yine UV spektrofotometre ile tespit edilmiştir. Hayvan çalışmaları için on iki tavşan eklemine 25 mg MTX içermeyen PLLA mikro küreler veya 10% MTX yüklü PLLA (2 kg/mol) mikro küre süspansiyonu intra artiküler olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 14 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilerek, eklemlerdeki şişkinlik ve proteoglikan kaybı histomorfometrik olarak skorlanmıştır. Mikro kürelerden salınan MTX'in farmokinetiğinin tespiti için on dört tavşanın sağ diz eklem boşluğuna randomize olarak 200 ml fosfat tampon çözeltisinde hazırlanmış 1.5 mg'lık MTX solüsyonu veya 200 ml fosfat tampon çözeltisinde hazırlanmış 25 mg 6% MTX yüklü PLLA mikro küre süspansiyonu enjekte edilmiştir. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyondan 5, 15, 30 dakika ve 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 ve 48 saat sonrasında tavşanların şah damarından kan örnekleri alınmıştır. Aynı zamanda 0–8, 8–24 ve 24–48 saatlik aralıklarda hayvanlardan idrar örneği de alınmıştır. Enjeksiyondan 48 saat sonra hayvanlar sakrifiye edilerek, karaciğer, dalak, akciğer böbrek ve kalpleri ile eklem dokuları alınmış ve analiz edilmiştir. Plazma, idrar ve dokulardaki MTX tayini HPLC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mikro kürelerden ilk başta yığın miktarda MTX salınırken, zaman içinde salım giderek yavaşlamıştır. PLLA moleküler ağırlığı 50 veya 100 kg/mol olan mikro kürelerden salınan MTX miktarı diğer moleküler ağırlığa göre daha azdır. İlaç yüklü mikro

kürelerin biyouyumluluk çalışmalarına göre her iki grupta az ile orta derecede şişme tespit edilmiştir. Enjeksiyondan sonraki üç gün içinde ise şişme azalmaya başlamıştır. Enjeksiyondan 14 gün sonra yapılan histolojik analizlere göre, kıkırdaktan proteoglikan kaybı az ya da hiç olmamıştır. Sonuçlara göre 10% MTX yüklü PLLA mikro küreler tavşan eklemlerinde iyi tolere edilmiştir. Tavşanlardan çıkan toplam MTX miktarı, MTX solüsyonunun uygulandığı grupta mikro küre süspansiyonu uygulananlara göre anlamlı olarak daha fazladır. Hayvanların temel organlarında MTX'e rastlanmazken, iki tavşanın eklem dokularında 0.6 mg MTX tespit edilmiştir. Ancak MTX solüsyonunun uygulandığı tavşanların hiçbirinin ekleminde MTX'e rastlanmamıştır (Liang vd., 2004).

2.1.2 Osteoartrit

Osteoartrit kıkırdağın dejeneratif hastalığıdır ve eklemin tamamen yıkımına neden olabilir.

Artiküler kıkırdak inflamatuvar sebepler, travma veya yaşlanmaya bağlı olarak değişikliğe uğrayabilir. Bu değişiklikler kıkırdak ekstrasellüler matriksinin degradasyonuna neden olur. Osteoartritte artiküler kıkırdağın degradasyonunun yanında, subkondral kemiğin kalınlaşması ve sinoviyum inflamasyonu da görülmektedir. Osteoartritte, ekstrasellüler matriksteki su miktarı artış gösterir. Bu nedenle matriks yapısı bozulur ve artiküler kıkırdağın yük taşıma kapasitesi azalır. Kronik ve akut osteoartritin geleneksel tedavisi oral non steroidal antienflamatuvar ilaçlar (diklofenak) ve intra-artiküler enjekte edilen glukokortikosteroidlerdir (deksametazon) (Ko vd., 2013).

Butoescu ve arkadaşları osteoartrit tedavisine yönelik olarak poli-laktid-ko-glikolid (PLGA) mikropartiküllerine süperparamagnetik demir oksit nanopartikülleri ile deksometozan asetatı enkapsüle etmiştir. 1 ve 10 µm çapındaki iki farklı grupta çifte emülsiyon-çözücü buharlaşma metoduyla 1% süperparamagnetik demir oksit nanopartikül ve 2.5% deksometozon asetat içeren mikropartiküller üretilmiştir. Fibroblast benzeri sinoviyositlerden oluşan hücre kültürü hücre toksisite çalışmaları için kullanılmıştır. Intra artiküler enjeksiyon sonrası sağlıklı farelerde histolojik çalışmalar ile doku reaksiyonu gözlemlenmiştir. Gerçekleştirilen hücre canlılık testlerinde farklı boyutlardaki mikropartiküllerin farklı inkübasyon zamanlarında (3, 24 ve 48 saat) sinoviyositlere karşı toksik olmadığı bulunmuştur. In vivo hayvan çalışmalarında sağlıklı farelere hazırlanan mikropartiküllerin 10 µl'si intra artiküler olarak enjekte edilirken, bir diğer gruba yine aynı miktarda boş mikropartikül ve bir diğer gruba ise 10 µl steril fosfat tampon çözeltisi içinde çözülmüş 0.036 mg/ml süperparamagnetik demir oksit nanopartikül süspansiyonu enjekte edilmiştir. Kontrol olarak hayvanların diğer dizlerine fosfat tampon çözeltisi enjekte edilmiştir. Hayvanların hiç birinde diz enflamasyonu belirtisi görülmemiştir. 4 ve 8 gün ardından gerçekleştirilen histolojik çalışmalarda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Mikropartiküllerin çoğu makrofajlar tarafından alınmış ve sitoplazmaların depolanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre bu tür mikropartiküllerin eklem hastalıkları tedavisinde umut verici olduğu belirtilmiştir (Butoescu vd., 2009).

Jiang ve grubu mevcutta osteoartrit tedavisi için oral ya da intra artiküler enjeksiyon yoluyla kullanılan ve bir glukozaminoglikan olan kondroitin sülfatı farklı karışımlardaki polimerlerin içine hapsetmiş, kondroitin sülfat salımı üzerine mikroküre boyutlarını ve farklı poli-laktid-ko-glikolid (PLGA) polimer karışımlarını araştırmıştır. Gerçekleştirilen çalışmada PLGA 50:50 (laktid:glikolid 50:50), PLGA 65:35 (laktid:glikolid 65:35), PLGA 75:25 (laktid:glikolid 75:25) ve PLGA 85:15 (laktid:glikolid 85:15) polimer karışımları kullanılmıştır. Kondroitin sülfat içeren PLGA mikroküreleri su içinde-yağ içinde-su çifte emülsiyon ve çözücü buharlaştırma metoduyla üretilmiştir. Kondroitin sülfatın salımı üzerine mikro küre boyutunun etkisini ölçmek amacıyla PLGA 50:50 polimerinden 75–150 µm, 150–212 µm, 212–300 µm, 300–355 µm, 355–425 µm, 425–500 µm boyutta olanları ve 75 ile 500 µm arasındaki tüm boyutlardaki mikroküre karışımı kullanılmıştır. Aynı şekilde farklı polimer karışımlarından kondroitin sülfat salımı da glukoz amino glikan (GAG) deneyi gerçekleştirilerek ölçülmüştür. Sitotoksiste testi kondroitin sülfat içeren PLGA 50:50 kullanılmış ve test için EN ISO 10993-5 standardı kullanılmıştır. Çalışmaya göre ilk patlama salımı mikroküre boyutuna bağlı olarak değişmektedir. 75–150 µm ile 425–500 µm boyutundaki mikroküreler en yüksek oranda başlangıç salımı gösterirken, 300-355 µm boyutundaki küreler en düşük başlangıç salımını göstermiştir. PLGA'da bulunan farklı laktid:glikolid oranları polimer degradasyonuna etki ettiğinden bu durum doğrudan kondroitin sülfat salımını da etkilemektedir. Polimer içerisindeki laktid oranı arttıkça, salım süresi uzamaktadır ve çoklu patlama salımları gerçekleşmiştir. Sitotoksisite testine göre salım sistemi primer sığır kondrositleri üzerine herhangi bir toksik etki göstermemiştir. Gerçekleştirilen bu çalışma ile tasarlanan salım sisteminin çoklu eklem arası enjeksiyonu taklit ettiği ve osteoartrit tedavisi için kullanılabileceği belirtilmiştir (Jiang vd., 2011).

Zhang ve Huang'ın çalışmasında osteoartrit tedavisi için tasarlanan lornoksikam yüklü PLGA mikrokürelerin intra artiküler enjeksiyonu sonrası farmakodinamiği ve biyouyumluluğu araştırılmıştır. Lornoksikam yüklü PLGA mikroküreler, PLGA 75:25 polimeri kullanılarak hazırlanmıştır. Test sıçanlarının sol diz eklemlerine intra artiküler enjeksiyon ile 0.2 ml tuzlu su çözeltisinde dağıtılmış lornoksikam yüklü PLGA mikroküreler ya da yine aynı miktarda çözeltide dağıtılmış lornoksikam süspansiyonu uygulanmıştır. Belirli zaman noktalarında sıçanlardan kan örnekleri alınmıştır. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra eklem dokusu analiz için saklanmıştır. Biyouyumluluk çalışmasında 54 sıçandan 15'ine kontrol grubu olarak sadece tuzlu su çözeltisi enjekte edilmiştir. Geri kalan tedavi gruplarında sol diz eklemlerine 0.1 ml'lik boş veya lornoksikam yüklü mikroküreler enjekte edilmiştir. 1, 3, 7, 14 ve 28 gün sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiş ve eklemleri çıkartılmıştır. Gerekli aşamalardan sonra paraffin mumuna gömülmüş, kesit alınmış, hematoksilin ve eosin ile boyanarak histolojik olarak incelenmiştir. Farmakodinamik çalışması için sıçanlarda osteoartrit modeli oluşturulmuştur. Pozitif kontrol grubuna yalnızca fosfat tampon çözeltisi enjekte edilirken, tedavi gruplarında lornoksikam yüklü PLGA mikroküreler tek enjeksiyon ile sıçanlara verilirken 0.1 ml'lik lornoksikam süspansiyonu 6 hafta boyunca her hafta enjekte edilmiştir. Süre sonunda hayvan eklemleri çıkartılarak histolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Eklem dokusundaki ilaç tutulumuna bakıldığında ilaç yüklü mikroküreler süspansiyona göre daha

yüksek oranda tutulum göstermiştir. Biyouyumluluk çalışmasına göre üretilen mikrokürelerin kondrositler üzerinde olumsuz bir etkisi görülmemiştir ve histolojik olarak güvenli olduğu belirtilmiştir. Farmakodinamik çalışmasında süspansiyon ile mikroküre enjeksiyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ve mikrokürelerin uzun dönemde ilacı salmaya devam ettiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak ilaç yüklü mikroküre enjeksiyonunun sık süspansiyon enjeksiyonu yerine kullanılabileceği ve bunun hastalar için kolaylık sağlayacağı belirtilmiştir (Zhang & Huang, 2012).

2.1.3 Osteomiyelit

Osteomiyelit iltihap oluşturabilen piyojenik bakterilerin neden olduğu tedavisi oldukça güç olan bir inflamatuvar kemik enfeksiyonudur (Sia, 2006) Enfeksiyon genellikle travma, cerrahi veya vasküler yetersizlik gibi sekonder bir nedenle veya hematojen yayılma ile meydana gelmektedir (Lew & Waldvogel, 2006). Osteomiyelit akut veya kronik osteomiyelit olarak sınıflandırılabilir; akut osteomiyelitte enfeksiyon günler boyu devam ederken kronik osteomiyelitte bu durum aylar veya yıllar sürebilir (Brady vd., 2008). Enfeksiyon mekanizmasında, mikroorganizmalar kolajen, fibronektin veya kemik sialoprotein gibi konak proteinlerine spesifik adhezinleri ile konak kemik dokusuna yapışır (Zimmerli, 2006). Makrofajlar patojene saldırır, proteolitik enzimleri serbest bırakır ve doku lizatına sebep olur. Uyarlayıcı bağışıklık yolunda, iltihap kemikteki vasküer kanallara yayılır ve kan akışını bozar (Carek vd., 2001). Enfeksiyon kronik duruma gittikçe, nekrotik kemik parçalara ayrılır ve sekester oluşur (Lew & Waldvogel, 2006). Kronik osteomiyelit genellikle cerrahi debridman ve dört ile altı hafta süren parenteral antibiyotik terapisi ile tedavi edilir (Ueng vd., 2011). Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) enfeksiyon bölgesinden izole edilmiş en yaygın patojen olsa da Staphylococcus epidermidis, koagülaz-negatif staphylococci, Enterobacter türleri, Pseudomonas aeruginosa ve Mycobacterium türleri de osteomiyelite neden olmaktadır. Staphylococcus aureus gram pozitif bir fakültatif anaerobdur. 0.5 ile 1.5 µm çapında kürecik şeklindedir ve kolonize olduğunda boncuk benzeri yapılar oluşturmaktadır. Staphylococcus aureus insan derisi ve burun deliklerinde mevcut bir patojendir. Adhezinleri ve ekzotoksinleri ile yüzeye tutunur ve birçok suşu biyofilm üretmeye yatkındır. Biyofilm patojeni antibiyotik, fagositoz, oksijen radikalleri ve proteaz savunmaları gibi çevresel koşullardan korumaktadır (Harris & Richards, 2006).

Biyofilm Staphylococcus aureus'un yüzeye tersinemez tutunması ile oluşan üç boyutlu bir ektrasellüler polimerik matrikstir (Donlan, 2005). Staphylococcus aureus yüzeye tutunduğunda, glikokaliks veya sümüksü yüzey altında çok-katmanlı byofilmler üretmeye başlar (Brady vd., 2008). Gross ve ark. patojende bulunan teikoik asitlerin biyofilm oluşumunda en önemli sebep olduğunu bulmuştur (Gross vd., 2001). Bunun yanında, polisakkarit intersellüler adhezin (PIA) de biyofilm oluşumundan sorumludur (Cramton vd., 1999). Biyofilm ortamında, bakteri belirli bir hücre yoğunluğuna oluştuğunda, çoğunluğu algılama (quorum sensing) olarak bilinen kemotaksiz ile iletişim kurar (Balaban vd., 2005). Biyofilm antimikrobiyal ajanların geçirgenliğini azalttıkça, biyofilm içindeki bakterileri eradike etmek için daha yüksek konsantrasyonlarda antimikrobiyal ajana ihtiyaç duyulmaktadır

(Hassan vd., 2011). Biyofilm koruması altında aynı zamanda, olgun bakteriler biyofilmden ayrılarak yeni yüzeylere göç eder ve enfekte olmayan alanlarda yeni biyofilmler oluşturur (Sauer vd., 2002).

Kankılıç ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, vankomisin içeren poli-l-laktik asit (PLLA)/ beta trikalsiyum fosfat (β-TCP) kompozitler geliştirilmiş ve in vitro ortamda MRSA kontrolü için karakterize edilmiştir. Vankomisin içermeyen kompozitler negatif kontrol olarak kullanılırken, bir başka grupta da mevcut kompozitler yeniden PLLA ile kaplanarak vankomisin salım süresi uzatılmaya çalışılmıştır. Kaplamalı ve kaplamasız kompozitlerin vankomisin salımı çalışması için kompozitler 20 ml deiyonize suda belirlenen sürelerde (1. gün, 1., 2., 3., 4., 5. Ve 6. hafta) bekletilmiş ve salım miktarının tayini için solüsyonlar ultra viyole (UV) spektofotometrede 280 nm'de analiz edilmiştir. Kompozitlerin antimikrobiyal aktivitesinin tayini için kompozitler agar plakalarda koloni oluşturmuş MRSA'nın üzerine yerleştirilmiş, 1., 2. Ve 4. günde inhibisyon bölge çapları ölçülmüştür. Çalışmada vankomisin antimikrobiyal duyarlılık test diskleri kontrol olarak kullanılmıştır. Hücre çoğalma deneyi için MTT deneyi gerçekleştirilmiştir. Kaplamasız kompozitler içeriğindeki vankomisinin tamamını ilk gün salarken, kaplamalı kompozitler 6 hafta boyunca vankomisin salımına devam etmiş ve toplamda içeriğindeki vankomisinin 91,9%'unu salmıştır. Antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre 4. günde vankomisin içeren tüm kompozitler MRSA'ya karşı duyarlıdır. MTT deneyinde, tüm çalışma grupları mezenkimal kök hücreler ve osteosarkom hücreleri (SaOS-2) ile 3. Ve 7. günde uyumlu olarak bulunmuştur (Kankilic vd., 2011).

Aynı grubun gerçekleştirdiği bir başka çalışmada, aynı kompozitler sıçan modelindeki implant ilişkili osteomiyelitin kontrolü için kullanılmıştır. Implant ilişkili osteomiyelit modeli tibiyal defekte MRSA inokülasyonu ve titanyum partiküllerin yerleştirilmesi ile sağlanmıştır. Enfeksiyon modeli üç hafta sonraki radyolojik analiz ile doğrulanmıştır. Kontrol grubu olarak sahte operasyon gerçekleştirilmiş ve hayvanlara herhangi bir kompozit implante edilmemiştir. Tedavi grubu olarak vankomisin içeren kaplamalı ve kaplamasız kompozitler ve antibiyotik içermeyen kompozitler kullanılmıştır. Kompozitlerin implantasyonu sonrası birinci ve altıncı haftada radyolojik, histolojik ve mikrobiyolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Radyolojik analizler için hayvanların belirtilen zaman noktalarında çekilen röntgenleri bağımsız, kör iki ortopedi cerrahi tarafından skorlanmıştır. Mikrobiyolojik analizler için sakrifikasyon öncesi cerrahi bölgeden sürüntü örnekleri alınmıştır. Vankomisin içeren kompozitlerin implante edildiği gruplarda herhangi bir MRSA izolesine rastlanmazken, vankomisin içermeyen kompozitlerin implante edildiği grupta MRSA izole edilmiştir. Radyolojik ve histolojik sonuçlar birbiriyle ilintili olarak bulunmuştur ve vankomisin içeren kompozit gruplarında diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Tüm kompozit gruplarında histomorfometrik sonuçlara göre birinci ve altıncı haftada yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre vankomisin içeren kompozitlerin kullanıldığı hayvanlarda IRO'nun kontrol altına alındığı düşünülmektedir (Kankilic vd., 2014).

Kundu ve arkadaşları kronik osteomiyelitin tedavisi için seftriakzon–sulbaktam

içeren β-TCP iskeleler geliştirmişlerdir. Seramik β-TCP ile birlikte 2:1 oranında sefriakzon ve sulbaktam kullanılmıştır. İlaç salımları fosfat tampon çözeltisi ve simüle vücut sıvısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. In vivo çalışmalar için tavşan tibiyalarında osteomiyelit modeli oluşturulmuş ve histolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ilaçlar simüle vücut sıvısında fosfat tampon çözeltisine göre daha hızlı salınmaktadır. Salınan ilaç miktarları Staphylococcus aureus'un yok edilmesi için gereken minimum engelleyici konsantrasyondan fazladır. Histolojik analizler geliştirilen biyomalzemeye karşı minimal reaksiyonun meydana geldiğini ve implantasyon bölgesinde yeni kemik oluşumu olduğunu göstermektedir (Kundu vd., 2012).

Jiang ve grubu kronik osteomiyelitin tedavisi ve MRSA'nın neden olduğu kemik defektlerinin iyileştirilmesi için vankomisin yüklü nano hidroksiapatit boncuklar geliştirmiştir. Toz halde bulunan nano hidroksisapatit 160 mg/g nano hidroksiapatit olacak şekilde vankomisin ile karıştırılmış ve boncuk şeklini alacak şekilde kalıplanmıştır. Antibiyotik içermeyen boncuklar ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. S.aureus, Escherichia coli (E.coli) ve MRSA suşları kullanılarak agar dilüsyon yöntemi ile boncukların antibakteriyel aktiveti belirlenmiştir. Daha sonra in vivo çalışmada, boncuklar osteomiyelit modelli Yeni Zellanda tavşanlarının tibiyalarına implante edilmiştir. Enfeksiyon bölgesindeki ilaç salımları yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile belirlenmiştir. Boncuklardan salınan vankomisin S.aureus ve MRSA için 25 gün boyunca etkinken, E.coli için bu süre yalnızca 7 gün sürmüştür. In vivo vankomisin salımına göre, salınan ilaç konsantrasyonu 12 hafta boyunca minimum engelleyici konsantrasyondan fazladır. Takip edilen üç ay boyunca, vankomisin yüklü boncukların implante edildiği tüm tavşanlarda osteomiyelit kontrol edilip tedavi edilirken, kontrol grubundaki hiçbir hayvan tedavi edilememiştir (Jiang vd., 2012).

Seyfoori ve arkadaşları hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfatın taşıyıcı olarak kullanıldığı 20, 50, 100 ve 200 mg/ml gibi farklı kloksasilin konsantrasyonlarının yüklü olduğu bifazik kalsiyum fosfat iskeleler geliştirmişlerdir. Kloksasilin metisilin duyarlı S. aureus'a (MSSA) karşı kullanılan bir antibakteriyel ajandır. Bu iskeleler taramalı elektron mikroskopu, x-ışını difraksiyon spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopi ile karakterize edilmiştir. Ilaç salımı için iskeleler fosfat tampon çözeltisinde bekletilmiş ve salınan antbiyotik miktarı UV spektrofotometrede 232 nm'de tespit edilmiştir. Antimikrobiyal aktivite için, 0.5 McFarland'lık MSSA süspansiyonu ile agar kuyucuk difüzyon metodu kullanılmış ve inhibisyon bölgeleri belirlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, iskeledeki kloksasilin konsantrasyonu arttıkça, inhibisyon bölgelerinin çapları artmıştır. Tüm kloksasilin konsantrasyonlarında antibiyotik yüklü iskelelerin osteomiyelit tedavisi için duyarlı olduğu bulunmuştur (Seyfoori vd., 2017)

3. Sonuç

Sonuç olarak, kemik-eklem hastalıklarının tedavisinde biyomalzemelerden üretilmiş olan ilaç salım sistemleri gelecek için umut vadetmektedir. Bu tür sistemlerin kullanımı ile hastalar için büyük konfor sağlanacak, ilaç kaynaklı olası sistemik toksisitelerin de önüne geçilmiş olacaktır.

4. Kaynaklar

Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, Kankane S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. Progress in Polymer Science, 33 :1088–1118

Balaban N, Stoodley P, Fux C a, Wilson S, Costerton JW, Dell'Acqua G. (2005) Prevention of staphylococcal biofilm-associated infections by the quorum sensing inhibitor RIP. Clin Orthop Relat Res., 01(437):48–54.

Ben-Nissan B. (2003) Natural bioceramics: From coral to bone and beyond. Curr Opin Solid State Mater Sci., 7(4-5):283–8.

Bhosale AM, Richardson JB. (2008). Articular cartilage: structure, injuries and review of management. British medical bulletin, 87(1), 77-95.

Brady RA, Leid JG, Calhoun JH, Costerton JW, Shirtliff ME. (2008). Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. FEMS Immunol Med Microbiol.,52:13–22.

Butoescu N, Seemayer CA, Foti M, Jordan O, Doelker E. (2009). Dexamethasone-containing PLGA superparamagnetic microparticles as carriers for the local treatment of arthritis. Biomaterials, 30(9), 1772-1780.

Capulli M, Paone R, Rucci N. (2014) Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. Arch Biochem Biophys., 561:3–12.

Carek PJ, Dickerson LM, Sack JL. (2001). Diagnosis and management of osteomyelitis. Am Fam Physician., 63(12):2413–21.

Chen Y, Alman B. (2009). Wnt pathway, an essential role in bone regeneration. J Cell Biochem., 106(3):353–62.

Cramton SE, Gerke C, Schnell NF, Nichols WW, Götz F. (1999). The intercellular adhesion (ica) locus is present in Staphylococcus aureus and is required for biofilm formation. Infect Immun., 67(10):5427–33.

Dash AK, Cudworth GC (1998). Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 40:1-12.

Deschaseaux F, Sensébé L, Heymann D. (2009). Mechanisms of bone repair and regeneration. Trends Mol Med., 15(9):417–29.

Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis P V. (2005). Current concepts of molecular aspects of bone healing. Injury., 36(12):1392–404.

Donlan RM. (2005) New approaches for the characterization of prosthetic joint biofilms. Clin Orthop Relat Res., (437):12–9.

Gross M, Cramton SE, Götz F, Peschel A. (2001) Key role of teichoic acid net charge in Staphylococcus aureus colonization of artificial surfaces. Infect Immun., 69(5):3423–6.

Harris LG, Richards RG. (2006). Staphylococci and implant surfaces: a review. Injury, 37.

Hassan A, Usman J, Kaleem F, Omair M, Khalid A, Iqbal M. (2011) Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. Braz J Infect Dis., 15:305–11.

Heo R, You DG, Um W, Choi KY, Jeon S, Park J-S, Choi Y, Kwon S, Kim K, Kwon IC, Jo D-G, Kang YM, Park JH. (2017) Dextran sulfate nanoparticles as a theranostic nanomedicine for rheumatoid arthritis, Biomaterials, 131:15-26 .

Jiang T, Petersen RR, Call G, Ofek G, Gao J, Yao JQ. (2011). Development of chondroitin sulfate encapsulated PLGA microsphere delivery systems with controllable multiple burst releases for treating osteoarthritis. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 97(2), 355-363.

Jiang, J. L., Li, Y. F., Fang, T. L., Zhou, J., Li, X. L., Wang, Y. C., & Dong, J. (2012). Vancomycin-loaded nano-hydroxyapatite pellets to treat MRSA-induced chronic osteomyelitis with bone defect in rabbits. Inflammation research, 61(3), 207-215.

Kankilic B, Bayramli E, Kilic E, Dagdeviren S, Korkusuz F. (2011) Vancomycin containing PLLA/b-TCP controls MRSA in vitro. Clin Orthop Relat Res., 469:3222–8

Kankilic B, Bilgic E, Korkusuz P, Korkusuz F. (2014). Vancomycin containing PLLA/ -TCP controls experimental osteomyelitis in vivo. J Orthop Surg Res., 9:114.

Ko JY, Choi YJ, Jeong GJ, Im GI. (2013). Sulforaphane–PLGA microspheres for the intra-articular treatment of osteoarthritis. Biomaterials, 34(21), 5359-5368.

Kundu B, Nandi SK, Roy S, Dandapat N, Soundrapandian C, Datta S, Basu D. (2012) Systematic approach to treat chronic osteomyelitis through ceftriaxone–sulbactam impregnated porous -tri calcium phosphate localized delivery system. Ceram Int., 38(2):1533–48

Langer R, Peppas NA. (2003). Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology. AlChe Journal, 49;(12):2990-3006.

Lew DP, Waldvogel FA. (2004). Osteomyelitis. Lancet.,364:369–79.

Liang LS, Jackson J, Min W, Risovic V, Wasan KM, Burt HM. (2004). Methotrexate loaded poly (L-lactic acid) microspheres for intra-articular delivery of methotrexate to the joint. Journal of pharmaceutical sciences, 93(4), 943-956.

Liggins RT, Cruz T, Min W, Liang L, Hunter WL, Burt HM. (2004). Intra-articular treatment of arthritis with microsphere formulations of paclitaxel: biocompatibility and efficacy determinations in rabbits. Inflammation Research, 53(8), 363-372.

Natarajan V, Krithica N, Madhan B, Sehgal PK. (2011). Formulation and evaluation of quercetin polycaprolactone microspheres for the treatment of rheumatoid arthritis. Journal of pharmaceutical sciences, 100(1), 195-205.

Porter JR, Ruckh TT, Popat KC. (2009). Bone tissue engineering: A review in bone biomimetics and drug delivery strategies. Biotechnol Prog., 25(6):1539–60.

Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD, Costerton JW, Davies DG. (2002) Pseudomonas aeruginosa displays multiple phenotypes during development as a biofilm. J Bacteriol.,184(4):1140–54.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. (2010) Rheumatoid arthritis. Lancet ,376: 1094–1108.

Seyfoori A, Imani Fooladi AA, & Mahmoodzadeh Hosseini H. (2017). Calcium phosphate-based nanocomposite carriers for local antibiotic delivery against an osteomyelitis agent. Advances in Applied Ceramics, 1-9.

Shekaran A, Garcia AJ. (2011) Extracellular matrix-mimetic adhesive biomaterials for bone repair. J Biomed Mater Res - Part A., 96 A(1):261–72.

Sia IG, Berbari EF. (2006). Infection and musculoskeletal conditions: Osteomyelitis. Best Pract Res Clin Rheumatol., 20(6):1065–81.

Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. Sports health, 1(6), 461-468.

Temenoff JS, Mikos AG. (2000). Tissue engineering for regeneration of articular cartilage. Biomaterials, 21(5), 431-440.

Ueng SWN, Yuan L-J, Lin S-S, Liu S-J, Chan E-C, Chen K-T, et al (2011). In Vitro and In Vivo Analysis of a Biodegradable Poly(lactide-co-glycolide) Copolymer Capsule and Collagen Composite System for Antibiotics and Bone Cells Delivery. J Trauma., 70(6):1503–9.

Zhang Z, Huang G. (2012). Intra-articular lornoxicam loaded PLGA microspheres: enhanced therapeutic efficiency and decreased systemic toxicity in the treatment of osteoarthritis. Drug delivery, 19(5), 255-263.

Zimmerli W. (2006). Prosthetic-joint-associated infections. Best Pract Res Clin Rheumatol., 20(6):1045–63.

BİYOMEKANİK VE YAPAY ORGANLAR



Biyokinematik: Kuram, Ölçüm ve Çözümleme Çalışmaları

Atila YILMAZ, Tuna ORHANLI

Hacettepe Üniversitesi/Elektrik-Elektronik Mühendisliği

Ankara

1. Giriş

Biyokinematik analiz ve ölçümler günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır ve araştırmacılar için önemli bir çalışma alanı olarak öne çıkmaktadır. Medikal robotik, uzaktan hareket ölçümü ve takibi, sırt ve boyun ağrılarının teşhisi, yürüyüş ve duruş bozuklukları, omurgada ve eklemlerde oluşan hasarlı durumların tespiti vb. durumlarda biyokinematik analizler çok önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmalar vücut parçalarının kinematik analizlerinin yapılmasında giyilebilir teknolojiler ve mobil iletişim teknolojisinde de aktif rol oynamaktadır. Özellikle kablosuz iletişim teknolojisi ve ataletsel duyarga teknolojilerinin bir arada kullanıldığı mobil uygulamalar çeşitli kinematik ölçüm ve analizi belirli ve limitli bir doğruluk ve hassasiyetle gerçekleştirebilmektedir. Ayrıca kinematik ölçümlerin ilgili parçaların doğal hareketi sonucu anlık olarak ölçülmesini sağlayan özelleştirilmiş duyarga ağına sahip ekipmanlar da mevcuttur ve bu konularda aktif çalışmalar halen yürütülmektedir.

İnsan hareketi kemiklerin, bağların, kasların ve eklemlerin düzenli bir şekilde belirli bir yapı içerisinde çalışması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu düzenli yapı sinir sistemi kontrolünde diğer alt sistemlerin etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. "Biyokinematik" kelime olarak bu düzenli yapının etkileşimli çalışması sonucu ortaya çıkan yer değiştirme, hız ve ivme gibi değişkenlerin incelenmesi ile ilgilenen alt araştırma alanını ifade etmektedir.

Bu bölümde, ilk olarak insan hareketi odaklı kinematik analizleri ve ölçüm yöntem/sonuç ilişkilerini barındıran güncel akademik çalışmalardan bahsedilecektir. Bu kaynak incelemesi tamamlandıktan sonra kinematik hareket incelemesinin temelini oluşturan bazı temel tıp bilimi kavramlarına değinilecek ve "Biyokinematik" konusu için bir altyapı oluşturulacak, temel tanımlamalar ele alınacaktır. Bir sonraki alt başlıkta ise kinematik analizi oluşturan ileri kinematik, ters kinematik ve hız kinematiği ilişkilerinden bahsedilecek ve bir örnek çalışma üzerinden analizlerin sonucu verilecektir. Örnek çalışma, üç serbestlik derecesine sahip bir üç bağlantılı insan bacağı modelinin anlatılan kuram eşliğinde tam analiz sonuçlarının verilmesidir. Son bölümde ise sonuçlar paylaşılacak bu alanda yapılan biyomedikal çalışmalar ve beklentiler değerlendirilecektir.

2. Genel İnceleme ve Çalışma Alanları

Biyokinematik kelimesi, kinematik kelimesinden türetilmiş olup nesnelere uygulanabilen her türlü kinematik analizin insan hareketi üzerinden özelleşmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Dolayısı ile anlatılan kuram kinematik analiz kuramı ile büyük ölçüde örtüşmekte sadece belirli yöntemsel ve uygulama farklılıkları mevcuttur. Bahsedilen kinematik analizleri oluşturulan başlıca kinematik değişkenler doğrusal ve açısal olmak üzere yer değiştirme, hız ve ivmedir. Ölçülen veya elde edilen doğrusal ve/veya açısal yer değiştirme, hız ve ivme değişkenlerinin tamamı komple bir kinematik çözümlemenin ifade edilmesi için yeterlidir (Winter, 2009).

Bu analizlerin önemi tıp, fizik tedavi ve biyoloji alanlarında ön plana çıkmaktadır. İnsan hareketi sonucu ortaya çıkan eklem ve bağlantı değişimlerinin kinematik çerçevede tam analizi bahsedilen alanlara hizmet etmektedir. Örnek verilecek olursa bilgisayarlı tomografi ile elde edilen görüntülerden eklem kinematik değişkenlerinin elde edilmesi ve elde edilen sonuçların altın standart olan Röntgen Steryofotogrametrik Analiz ile kıyaslanması üzerinde çalışılan bir biyokinematik çözümleme konusudur (Brandes vd., 2006; Muhit vd., 2010; Scarvell vd., 2010). Verilebilecek bir diğer önemli örnek ise insan yürüyüşünün kinematik analizidir. Bu konu biyomedikal mühendisliği ve tıp dallarında çok önemli bir yere sahiptir. Duruş/yürüyüş analizinin yapılması, çeşitli yürüyüş bozukluklularının tespiti, protez ortez teknolojisi ve fizik tedavi rehabilitasyon alanında yapılmış ve halen yapılmakta olan birçok kinematik analiz çalışması mevcuttur (Radcliffe, 1994; Papaioannou vd., 2010). Kinematik analizlerin en çok yardımcı olduğu konuların başında insan aktivitelerinin desteklendiği cihazların geliştirilmesi gelir. Bu cihazların geliştirilmesi aşamasında ve test edilmesi aşamalarında ayrı ayrı kinematik değişkenler çok önemlidir. Örneğin kol kaslarındaki zayıflığa yardımcı olmak üzere tasarlanan bir destekleyici çözüm aktif yani tork üretebilen bir tasarımdır ve bu tasarımdan beklenen kişiye normal kol hareketinin yapabildiklerini belirli ölçüde yaptırabilmektir. Sistemin tasarım aşamasında ve test aşamasında yapılan kinematik yörünge analizleri, hız ve ivme analizleri le tasarlanan sistemin ürettiği hareketin gerçek kolun ürettiği harekete olan benzerliği irdelenir (Fukuda vd., 2003). Kinematik analizlerin büyük önem arz ettiği çalışma konularından birisi de robot tasarımlardır. Bu robot tasarımlar çeşitli farklı mekanizmaları kullansalar da ortaya çıkarılan yani üretilen

hareket ileri ve ters kinematik analizler neticesinde değerlendirilmektedir. Bunlara örnek olarak insan benzeri yüzebilen robotlar (yılan, balık vs.), insan vücuduna giyilebilen robot çeşitleri verilebilir (Burton, 2013; Zhou vd., 2008).

3. Temel Tanımlamalar ve Yaklaşımlar

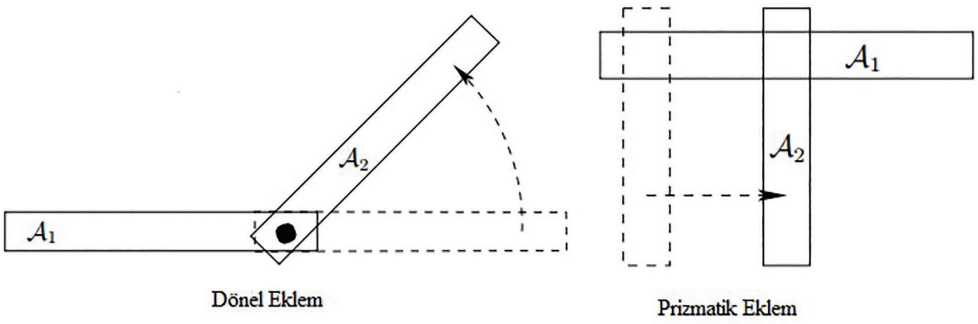
Nesnelerin hareketine kuvvet ve tork (dönel kuvvet) bileşenlerini dahil etmeden yapılan yaklaşımlar ve ölçümler kinematik başlığı altında incelenir. Biyokinematikten astrofiziğe kadar hareketin geometrisini inceleyen tüm çalışma alanları kinematik analiz yöntemlerini kullanabilmektedir (Hibbeler, 2004). Biyomekanik" ise kaynaklarda geçen tanım üzere aşağıdaki şekilde ifade edilebilmektedir:

" Biyolojik sistemleri mekanik bakış açısı ve kuram eşliğinde inceleyen bilim dalıdır." (Fuentes & Nelson, 1997)

Biyokinematik ise bu bilgiler ışığında aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

"Biyolojik sistemleri oluşturan ilgili bağlantı ve eklemlerin hareketini, hareketleri oluşturan kuvvetlerden bağımsız olarak inceleyen alt bilim dalıdır."

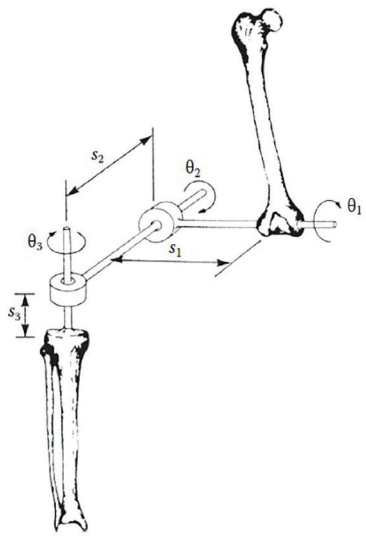
Kinematik Analiz, basit olarak doğrusal ve açısal olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilir. Doğrusal kinematik, doğrusal hareketin üzerinden yer değiştirme, hız ve ivme bilgilerinin elde edilmesi, açısal kinematik ise dönüş hareketinin üzerinden yer değiştirme, hız ve ivme bilgilerinin elde edilmesi olarak ele alınmaktadır. Örnek olarak, düz bir yolda koşan sporcunun yaptığı hareket genel olarak doğrusal olarak nitelendirilebilirken, jimnastikçilerin yaptığı salto hareketi ise açısal hareket olarak değerlendirilebilir. İlkinde değişkenler doğrusal yer değiştirme, doğrusal hız ve doğrusal ivme iken ikincisinde kinematik değişkenler açısal yer değiştirme, açısal hız ve açısal ivmedir. Kinematik bir modelde bağlantılar eklemler ile bir araya getirilir ve bu bağlantıların bir araya gelmesi ile robot manipülatörler oluşturulur. Eklem çeşitleri kullanım yerlerine göre iki çeşittir bunları ilki dönel eklem ikincisi prizmatik eklemdir. Bu eklem çeşitleri iki boyutlu düzlemde temsilen Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Eklem çeşitlerinin iki boyutlu gösterimi (LaValle, 2006)

Şekil 1'de görülebileceği üzere dönel ve prizmatik eklemler her iki durumda da A_1 ve A_2 bağlantılarını bir araya getirmektedir. Bağlantılar i ve i+1 olarak numaralandırıldığında, bunların arasında bulunan eklemlerin dönme veya kayma ekseni bölüm boyunca zi olarak nitelendirilecektir. Eklem değişkeni ise dönel eklemler için dönüş açısı olan θ, iken prizmatik eklemler için kayma miktarı d olarak alınmaktadır. Konfigürasyon uzayı ise analizi yapılacak manipülatörün bütün eklemlerinin belirli bir değeri aldığındaki durumudur. Örneğin robot "q" konfigürasyonunda olduğunda eklem değişkenleri q1, q2…..,qn şeklinde olur. Burada ilgili eklem dönel ise qi=θi ve prizmatik ise qi=di olmaktadır.

Analizi yapılan sistemin serbestlik derecesi ise bir diğer önemli kinematik tanımlamadır ve sistemin erişebilme ve hareket edebilme kabiliyetinin dolaylı bir ifadesidir. Sistemin barındırdığı eklem sayısı dönel veya prizmatik olduğuna bakılmaksızın, sistemin serbestlik derecesini verir. Örneğin üç boyutlu uzayda yerleşimi bulunan bir katı nesne, altı serbestlik derecesi ile ifade edilebilir. Bunlarda üçü uzaydaki pozisyonu verirken, diğer üçü ise yönelimi verir. Şekil 2'de uyluk kemiği ve kaval kemiği arasındaki çizgisel ve dairesel hareket dönel ve prizmatik eklemler ile gösterilmiştir.



Şekil 2. İki kemik arası eklem değişkenlerinin gösterimi (Grood & Suntay, 1983).

Burada prizmatik eklemin kayması sonucu oluşan eklem değişkenini s_1, s_2 ve s_3, dönel eklemin dönüşü sonucu ortaya çıkan açı değerini ise θ_1, θ_2 ve θ_3 simgeler.

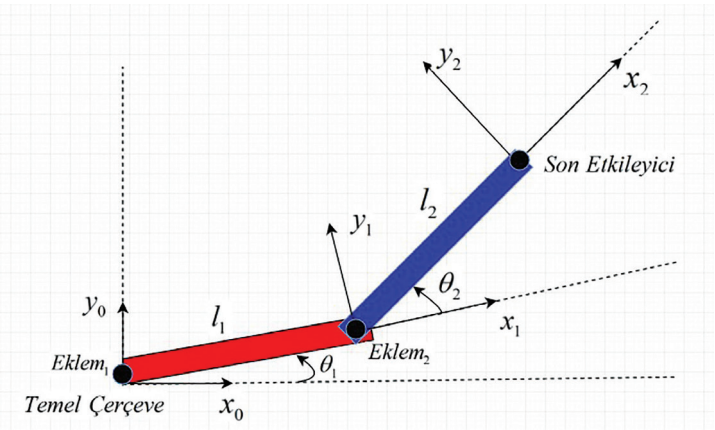
4. Kinematik Çözümleme

Açısal veya doğrusal olmak üzere hareketin yer değiştirme, hız ve ivme bilgilerinin belirli durumlar için kullanılması ve yeni değişkenler türetilmesi kinematik çözümlemenin bir parçasıdır. Hareket eden ve birbirine eklemlenmiş bağlantılardan oluşan her türlü model için uygulanabilen kinematik analiz türleri mevcuttur. Bunlardan ilki ileri kinematik analiz, ikinci de ters kinematik analizdir. Sıradaki alt

başlıklarda bu analizler kapsamlı bir şekilde ele alınacaktır.

4.1. İleri Kinematik

Bu analiz yöntemi eklemlerden, bağlantılardan oluşan ve bir son etkileyiciden oluşan her türlü robot manipülatöre uygulanabilir. Biyokinematik konusu altında değerlendirildiğinde ise ilgili vücut parçasının eklemlere göre konum ilişkisini ortaya koyar. Yani ilgili vücut parçasının son noktasının koordinatlarının, eklem değişkenleri cinsinden ifadesidir. Bu sayede belirli eklem değişkenlerinin belirli bir dizilimde ve değerde nasıl bir manipülatör tasarımına yol açtığı belirlenebilir. Her eklem için yönelim matrisi hesaplandığında, son etkileyicinin son aldığı pozisyon da rahatlıkla bulunabilmektedir. Örneğin bacak hareketi ele alındığında, kalça eklemi, diz eklemi ve ayak bileği eklemlerinin dönüş açısı dereceleri bilindiğinde doğrusal olmayan ileri kinematik eşitlikler sayesinde ayakucunun ve dolayısıyla ayağın pozisyonu ve yönelimi rahatlıkla tespit edilebilir. Temel prensibi ortaya koymak üzere iki serbestlik dereceli bir robot kolu Şekil 3'de ele alınmaktadır.



Şekil 3. İki dönel eklemli robot kolun gösterimi (İleri Kinematik)

Görülebildiği üzere iki adet dönel eklem değişkeninin aldığı değer, robotun son eyleyicisinin konumunu ve yönelimini belirlemektedir. Bu örnek biyokinematik çerçevesinde incelendiğinde manipülatör robot kol olarak düşünülebilir. Eklem 1 dirsek olarak düşünüldüğünde, Eklem 2 de el bileği olarak alınmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, genelde robot kol tasarımlarında son etkileyici olarak üç serbestlik dereceli tutucular kullanılmaktadır. Şekilde ise bu tasarım basitleştirilmiş ve sadece noktasal bir son etkileyici ele alınmıştır. Koordinat eksenlerinin yerleşimi yapılırken iki boyutlu düzlemsel kol tasarımı için dönüş eksenleri z yönünde alınmıştır ve x eksenleri ilgili bağlantı boyunca belirlenmiştir. θ_1 ve θ_2, Eklem 1 ve Eklem 2'nin dönüş açıları, x, y, z ise son etkileyicinin koordinatları olmak üzere trigonometrik bağlantılar yardımıyla koordinatlar eklem açıları cinsinden aşağıdaki gibi bulunabilmektedir. l_1 ve l_2 bağlantı uzunlukları olarak hesaba katıldığında,

$$x_0, y_0, z_0 = (0,0,0) \ \ olmak\ üzere \tag{1}$$
$$x = x_2 = l_1 \cos\theta_1 + l_2 \cos(\theta_1 + \theta_2) \tag{2}$$
$$y = y_2 = l_1 \sin\theta_1 + l_2 \sin(\theta_1 + \theta_2) \tag{3}$$
$$z = 0 \tag{4}$$
$$x_2.x_0 = \cos(\theta_1 + \theta_2); \quad x_2.y_0 = -\sin(\theta_1 + \theta_2) \tag{5}$$
$$y_2.x_0 = \sin(\theta_1 + \theta_2); \quad y_2.y_0 = \cos(\theta_1 + \theta_2) \tag{6}$$

olarak belirlenebilir. Bulunan bu x, y, z koordinatları son etkileyicinin pozisyonunun, eklem değişkenleri cinsinden ifade edilmesidir. Son etkileyicinin tam kinematik analizi için sadece pozisyon yeterli değildir, aynı zamanda yönelim matrisisin de eklem değişkenleri cinsinden bulunması gereklidir. Bu bilgi ise x_2 ve y_2'nin, x_0 ve y_0 ile olan doğrudan trigonometrik ilişkisi ile elde edilir.

$$x_2.x_0 = \cos(\theta_1 + \theta_2); \quad x_2.y_0 = -\sin(\theta_1 + \theta_2) \tag{7}$$
$$y_2.x_0 = \sin(\theta_1 + \theta_2); \quad y_2.y_0 = \cos(\theta_1 + \theta_2) \tag{8}$$

Bu eşitlikler matrisler yardımı ile yeniden düzenlenirse,

$$\begin{bmatrix} x_2.x_0 & y_2.x_0 \\ x_2.y_0 & y_2.y_0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos(\theta_1 + \theta_2) & -\sin(\theta_1 + \theta_2) \\ \sin(\theta_1 + \theta_2) & \cos(\theta_1 + \theta_2) \end{bmatrix} \tag{9}$$

Eşitliğin sağ tarafındaki yönelim matrisi elde edilmiş olur ve böylece son etkileyicinin hem pozisyonu hem yönelimi eklem değişkenleri cinsinden bulunmuş olur. Bu analiz trigonometrik eşitlikler bulunabildiğinde çok faydalıdır fakat robotun serbestlik derecesi 4'ün üzerine çıktığında bu eşitlikler oldukça karmaşıklaşmakta ve takip edilemez olmaktadır (Spong vd., 2006). Bu karmaşıklığa çözüm olarak Denavit ve Hartenberg çözüm bulmuşlardır ve kinematik analiz problemlerinde serbestlik derecesi arttığında bu çözüme başvurulmaktadır. Özet olarak bu çözüm belirli şartlar sağlandığında bir nesneyi üç boyutlu uzayda altı değişken ile ifade etmek yerine özelleşmiş dört adet değişken ile ifade etmeye yarar. Bu teknikle çoğu robot manipülatörün ileri kinematik analizi rahatlıkla yapılabilir. Bu bölümde bu tekniğin detaylarına girilmemiş ve okuyucunun araştırmasına bırakılmıştır [İleriki Okuma: Spong vd., 2006, 1. Basım, Bölüm 3, Sayfa 68].

4.2. Ters Kinematik

İleri kinematiğin tersi durum göz önüne alındığında yani θ_1 ve θ_2 verildiğinde de son etkileyicinin koordinatları olan x, y ve z bazı özel durumlar için bulunabilir. Yine biyokinematik çerçevesinden bakıldığında ve bir robot kol protezi düşünüldüğünde, parmak ucunun hangi pozisyona gelmesi gerekiyorsa uygun eklem açısı değerlerinin

bulunması hedeflenir. Örnekten de anlaşılacağı üzere robotik uygulamalarının kontrol bölümlerinde ters kinematik ileri kinematiğe göre çok daha fazla kullanılır. İleri kinematikte çözüm eşitlikleri doğrusal değildir ve son etkileyicinin koordinatlarını eklem değişkenleri cinsinden verir, ters kinematikte ise bu doğrusal olmayan eşitlikler çeşitli yollarla çözülür ve belirli bir son etkileyici pozisyonu için uygun eklem değişkenleri bulunabilmektedir. Eşitlikler doğrusal olmadığı için çözümleri bulmak bazen zor olduğu gibi bazen ya hiç çözüm yoktur bazen de çok sayıda çözüm vardır. Örneğin robotun son etkileyicisinin pozisyonu eğer robotun ulaşabilme alanında değilse denklemlere çözüm bulunamayacaktır. Bir diğer durumda ise aynı son etkileyici noktasına birden fazla eklem değişkeni seçilerek de ulaşılabilmektedir. Bu durumda ise birden fazla çözüm ortaya çıkmaktadır. Ayrıca üçüncü durum olarak tek çözüm düşünüldüğünde, manipülatörün tam uzanma durumunda olduğu düşünülebilmektedir. İleri kinematik bölümünde anlatılan iki serbestlik dereceli robot kol için ters kinematik eşitlikleri aşağıdaki gibi çözülebilmektedir.

Şekil 3 tekrar incelendiğinde ve Kosinüs Teoremi kullanıldığında θ_2,

$$\cos\theta_2 = \frac{x^2 + y^2 - l_1^2 - l_2^2}{2l_1l_2} = D \tag{10}$$

olarak bulunur. x, y, l_1 ve l_2 bilindiği için θ_2 aşağıdaki gibi rahatlıkla bulunabilir.

$$\theta_2 = \cos^{-1}(D) \tag{11}$$

Burada sık kullanılan bir trigonometrik dönüşüm tekniği ile,

$$\sin(\theta_2) = \pm\sqrt{1 - D^2} \tag{12}$$

$$\theta_2 = \tan^{-1}\frac{\pm\sqrt{1 - D^2}}{D} \tag{13}$$

istenen θ_2 değeri bulunabilir. Böyle bir tekniği kullanarak, iki farklı konfigürasyon arasında seçim yapılabilir. Çözümlerden biri olan dirsek yukarda + işaretinin seçimi ile, dirsek aşağıda çözümü ise - işaretinin seçimi ile elde edilmektedir. Bir sonraki aşamada ise θ_1, θ_2 ye bağlı olarak yine trigonometrik özdeşlikler kullanılarak aşağıdaki gibi bulunabilir.

$$\theta_1 = \tan^{-1}(y/x) - \tan^{-1}\left(\frac{l_2\sin\theta_2}{l_1 + l_2\cos\theta_2}\right) \tag{14}$$

Anlatılan çözüm kapalı form çözümdür ve birçok nedenden dolayı çok avantajlıdır. Bu çözümün diğer bir alternatifi nümerik yaklaştırma çözümleridir. Bu nümerik yaklaştırma çözümleri ile amaç en uygun eklem değişkeni bulana kadar ilk değerleri güncellemek ve doğrusal olmayan eşitlikleri çözebilmektir. Bu yöntemler hızın gerekli olmadığı gerçek zamanlı olmayan çalışmalarda sıklıkla tercih edilir ama gerçek zamanlı bir robotik denetim çalışmasında bu kapalı form çözümler elde edilmelidir.

4.3. Hız Kinematiği

Eğer problem bir robot kolun parmağının belirli bir yörüngeyi belirli bir sabit hızda takip etmesi ise problem artık hız kinematiği problemidir ve bu problemin çözümü son etkileyicinin hızı ile eklem değişkenlerinin hızlarının bağlantısını ortaya koyar. İleri kinematik çözüm tekrardan ele alındığında,

$$x_0, y_0, z_0 = (0,0,0) \;\; olmak\ üzere \tag{15}$$

$$x = x_2 = l_1 \cos\theta_1 + l_2 \cos(\theta_1 + \theta_2) \tag{16}$$

$$y = y_2 = l_1 \sin\theta_1 + l_2 \sin(\theta_1 + \theta_2) \tag{17}$$

$$z = 0 \tag{18}$$

ve bu eşitliklerin zamana göre türevleri,

$$\dot{x} = -l_1 \sin\theta_1 . \dot{\theta}_1 - l_2 \sin(\theta_1 + \theta_2)\left(\dot{\theta}_1 + \dot{\theta}_2\right) \tag{19}$$

$$\dot{y} = l_1 \cos\theta_1 . \dot{\theta}_1 + l_2 \cos(\theta_1 + \theta_2)\left(\dot{\theta}_1 + \dot{\theta}_2\right) \tag{20}$$

$$\dot{z} = 0 \tag{21}$$

şeklinde bulunmaktadır.

$$x = \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \text{ ve } \theta = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \end{bmatrix} \text{ olarak alındığında,}$$

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} -l_1 \sin\theta_1 - l_2 \sin(\theta_1 + \theta_2) & -l_2 \sin(\theta_1 + \theta_2) \\ l_1 \cos\theta_1 + l_2 \cos(\theta_1 + \theta_2) & l_2 \cos(\theta_1 + \theta_2) \end{bmatrix} \dot{\theta} = J\,\dot{\theta} \tag{22}$$

olarak bulunmaktadır. Bu eşitlikteki J matrisi "Jakobian Matrisi" olarak bilinmektedir ve hız kinematiğinin en temel konusudur. Herhangi bir robot tasarımı için bu matrisin bulunması için önerilen çeşitli yordamlar bulunmaktadır. Hız eşitliği,

ileri ve ters kinematik eşitliklerinde olduğu gibi değildir ve aksine doğrusal bir yapıya sahiptir. Bu sayede eklem hızları Jakobian tersi kullanılarak aşağıdaki gibi türetilebilir.

$$\dot{\theta} = J^{-1}\dot{x} \tag{23}$$

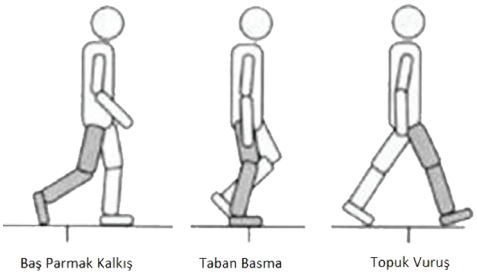
Burada J^{-1},

$$J^{-1} = \frac{1}{l_1 l_2 \sin\theta_2}\begin{bmatrix} l_2\cos(\theta_1+\theta_2) & l_2\sin(\theta_1+\theta_2) \\ -l_1\cos\theta_1 - l_2\cos(\theta_1+\theta_2) & -l_1\sin\theta_1 - l_2\sin(\theta_1+\theta_2) \end{bmatrix} \tag{24}$$

olarak verilmektedir. θ_2 = 0 veya 1800 olduğunda Jakobian matrisinin tersi alınamaz ve bu durum manipülatörün tekil durumda olduğunu ifade eder. Örneğin θ_2 = 0 olduğunda θ_1 = 0 olur ve bu manipülatörün belirli konumlarda ve belirli yönlerde olamayacağını gösterir (Spong vd., 2006).

5. Biyokinematik Analiz: Örnek Üç Serbestlik Dereceli Robot Bacak Çalışması

Bu bölümde sunulan çalışmalar da insan vücudu üç ayrı bağlantı ve üç ayrı dönel eklem ile modellenmiştir. Bu modelleme ile sadece bir bacak üzerinden yürüyüş kinematik analizi yapılmıştır. Diğer bacak için de aynı çözümlemeler eş zamanlı yapılmak istenirse oluşturulan Denavit-Hartenberg değişken tablosunda çeşitli değişiklikler yapılması yeterlidir. Çalışma ilk olarak bu üç serbestlik derecesindeki insan bacağı modelinin teorik olarak ileri kinematik analizinin ve ilgili denklemlerin türetilmesini içermektedir. Bu aşamadan sonra yine teorik olarak aynı bacağın ters kinematik denklemleri türetilmiştir. İleri kinematik analiz sayesinde anlık olarak verilen q_1, q_2 ve q_3 eklem açısı değişkenleri için, ayak parmak ucu son etkileyicisinin x, y ve z kartezyen koordinat üzerinde pozisyon ve yönelim bilgileri elde edilmiştir. Ters kinematik analiz de ise istenen bir ayak parmak ucu pozisyonu ve yönelimine bacağın gelebilmesi için eklemlerin alması gereken değerleri veren denklemler türetilmiştir. Bu iki çözümleme ilk olarak teorik bilgiler ışığında yapılmıştır. İki çözümlemenin de yapıldığı model yürüyüşün üç farklı evredeki duruşu Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Temel alınan bacak modelinin üç farklı yürüyüş evresindeki durumu (Snijders, 1995)

Bu model üzerinde bağlantılar olarak uyluk, bacak ve ayak düşünülmüştür eklemler olarak ise üstten aşağıya doğru kalça eklemi, diz eklemi ve ayak bileği eklemi modellenmiştir.

5.1. Üç Serbestlik Dereceli İnsan Bacağı Modelinin İleri Kinematik Analizi

Üç bağlantılı ve üç eklemli insan bacağının ileri kinematik analizinin gerçekleştirilmesinin ilk aşamasını Denavit-Hartenberg Parametreleri'nin türetilmesi oluşturmaktadır. Parametreler düzlemsel olarak (z dönme ekseni merkezli) hareket eden iki serbestlik dereceli robot kol parametrelerinin duruma uygun olarak genişletilmesi ile elde edilmiştir. Bu parametreler yardımı ile homojen dönüşüm matrisleri her bir bağlantı için bulunur ve daha sonra bu matrislerin çarpımı ile robot manipülatörde son etkileyicinin temel çerçeveye göre dönüşüm matrisi elde edilmiş olur. Aşağıda bu işlemler özetlenmiştir;

$$A_i = Rot_{z,\theta_i} Trans_{z,d_i} Trans_{x,a_i} Rot_{x,\alpha_i} \tag{25}$$

$$A_i = \begin{bmatrix} \cos\theta_i & -\sin\theta_i & 0 & 0 \\ \sin\theta_i & \cos\theta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} x \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & d_i \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \ldots$$

$$\ldots x \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & a_i \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} x \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\alpha_i & -\sin\alpha_i & 0 \\ 0 & \sin\alpha_i & \cos\alpha_i & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{26}$$

$$A_i = \begin{bmatrix} \cos\theta_i & -\sin\theta_i\cos\alpha_i & \sin\theta_i\sin\alpha_i & a_i\cos\theta_i \\ \sin\theta_i & \cos\theta_i\cos\alpha_i & -\cos\theta_i\sin\alpha_i & a_i\sin\theta_i \\ 0 & \sin\alpha_i & \cos\alpha_i & d_i \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{27}$$

$$T_j^i = \begin{Bmatrix} A_{i+1}A_{i+2}A_{i+3}\ldots\ldots\ldots A_{j-1}A_j & if & j > i \\ I & if & j = i \\ \left(T_i^j\right)^{-1} & if & \mathrm{i} > j \end{Bmatrix} \tag{28}$$

Eşitliklerde kullanılan D-H değişkenlerinin tanımlamaları aşağıda verilmiştir:

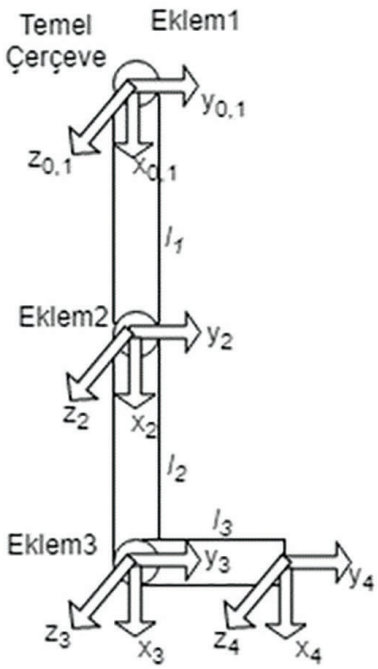
- İki eksen arasındaki uzuv uzunluğu: a_{i-1}
- İki komşu eksen arasındaki eksen açısı: α_{i-1}
- Üst üste çıkan bağlar arasındaki eklem kayması: d_i
- İki komşu uzuv arasındaki eklem açısı: θ_i

5.1.1. Üç Serbestlik Dereceli İnsan Bacağı Modelinin Koordinat Eksenlerinin Yerleşimi:

Öncelikle temel çerçeve, koordinat eksenleri ve dönme yönleri Şekil 5'deki gibi yerleştirilmiştir. Bütün eklemler z ekseni etrafında dönmektedir ve z dönme ekseni kâğıt düzleminden dışarıya doğrudur.

Tanımlamalar :

- x_{i-1} yönünde uzanan z_{i-1} ile z_i eksenleri arasındaki dik uzaklığa uzuv uzunluğu (a_{i-1}) denir.
- z_{i-1} yönünde uzanan x_{i-1} ile x_i eksenleri arasındaki dik uzaklığa eklem kayması (d_i) denir.
- z_{i-1} ile zi ekseni arasındaki x_i boyunca ölçülen açıya eksen açısı (α_{i-1}) denir.
- x_{i-1} ekseni ile x_i arasındaki zi boyunca ölçülen açıya eklem açısı (θ_i) denir.



Şekil 5. Üç serbestlik dereceli insan bacağı ve koordinat eksenlerinin yerleşimi

Koordinat eksen çerçevelerinin yerleşimi tamamlandıktan sonra bir sonraki aşama olan parametre tablosunun oluşturulmasına geçilmiştir.

5.1.2. Üç Serbestlik Dereceli İnsan Bacağı Modelinin D-H Parametrelerinin Bulunması

D-H parametre tablosu belirli tanımlanmış kurallar çerçevesinde aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur.

Tablo 1. Üç dönel eklemli robot bacağın D-H parametre tablosu

i	a_{i-1}	α_{i-1}	d_i	θ_i
1	l_1	0	0	θ_i^*
2	l_2	0	0	θ_i^*
3	l_3	0	0	θ_i^*

**Eklem açıları değişken olarak alınmaktadır.*

Şekil 5'de görselin daha iyi anlaşılabilmesi açısından, gösterimde son dönel eklem açısı $+90^0$ olarak alınmıştır.

Gösterim boyunca aşağıdaki kabuller kullanılmıştır.

$$c_1 = \cos\theta_1 \qquad s_1 = \sin\theta_1 \tag{29}$$

$$c_{12} = \cos(\theta_1 + \theta_2) \qquad s_{12} = \sin(\theta_1 + \theta_2) \tag{30}$$

Bu parametre tablosundan dönüşüm matrisleri elde edilmektedir. Elde edilen bu eşitlikler ile ayakucunun konumunun eklem açıları cinsinden ifadesi tamamlanmıştır. Bu işlem ileri kinematik olarak adlandırılır. Anlık verilen bir eklem açısı vektörü için ayak ucunun konum vektörü kartezyen koordinat sisteminde rahatlıkla bulunabilir. İleri kinematik analiz sonucunda bulunan dönüşüm matrisi, pozisyon vektörü ve yönelim matrisi aşağıdaki gibidir.

$$T_3^0 = A_1 A_2 A_3 = \begin{bmatrix} c_{123} & -s_{123} & 0 & a_1c_1 + a_2c_{12} + a_3c_{123} \\ s_{123} & c_{123} & 0 & a_1s_1 + a_2s_{12} + a_3s_{123} \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{31}$$

$$R_3^0 = \begin{bmatrix} c_{123} & -s_{123} & 0 \\ s_{123} & c_{123} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{ve} \quad o_3^0 = \begin{bmatrix} a_1c_1 + a_2c_{12} + a_3c_{123} \\ a_1s_1 + a_2s_{12} + a_3s_{123} \\ 0 \end{bmatrix} \tag{32}$$

Bir sonraki bölümde kuramsal olarak üç serbestlik dereceli insan bacağı modelinin ters kinematik analizi verilmiştir.

5.2. Üç Serbestlik Dereceli İnsan Bacağı Modelinin Ters Kinematik Analizi

İleri kinematik analizin kuramsal olarak yapılması ile bazı doğrusal olmayan eşitlikler elde edilmiştir. Robot bacağın denetimi için gereken bir diğer bilgi ise; ayak ucunun belirli pozisyon ve yönelimde olabilmesi için eklem değişkenlerinin alması gereken değerleridir. Bu değerlerin kuramsal olarak bulunmasına kapalı çözüm denir.

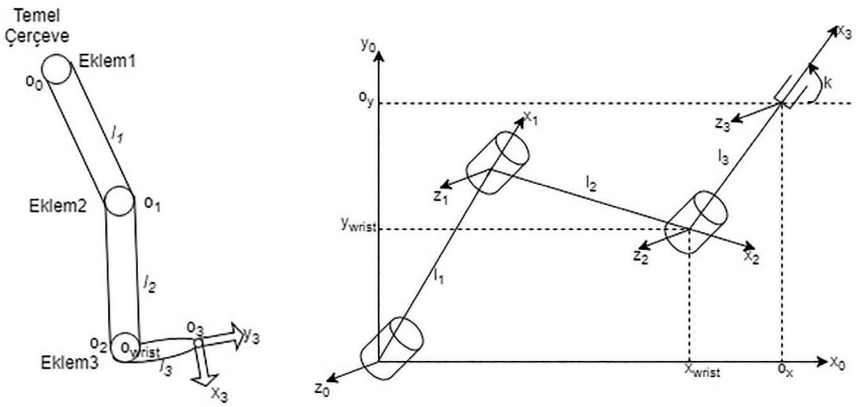
$$R_3^0(\theta_1+\theta_2+\theta_3) = R_{z,(\theta_1+\theta_2+\theta_3)} = R_{z,k} \tag{33}$$

Buradan k değişkeni aşağıdaki gibi elde edilebilir,

$$k = \theta_1+\theta_2+\theta_3 = \arctan 2(s_{123}, c_{123}) = a\tan 2(r_{21}, r_{11}) \tag{34}$$

$$R_3^0 = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{12} & 0 \\ r_{21} & r_{22} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{ve} \quad o_3^0 = \begin{bmatrix} o_x \\ o_y \\ 0 \end{bmatrix} \tag{35}$$

θ_1, θ_2 ve θ_3 bulunmak istendiğinde 12 adet eşitlik ve 3 adet bilinmeyen ortaya çıkmaktadır. Burada daha önceden belirtildiği gibi iki farklı yöntem izlenebilir. Yöntemlerden ilki olan nümerik çözüme bu kuramsal bölüm kapsamında değinilmeyecektir. Diğer yöntem olan kapalı çözümün bulunması trigonometrik eşitlikler ve bağıntılar kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Hutchinson, 2018).



Şekil 6.a Ters kinematik analizde kullanılan bacak modeli b. kartezyen koordinat sistemi üzerinde yerleşim

Şekil 6.a'da ters kinematik analizin yapıldığı bacak modeli görülebilmektedir. Şekil 6.b'de ise kolaylık olması açısından bacağında duruşu yan çevrilmiş ve analiz kolaylaştırılmıştır. En son da bu çevrim ilk değer yardımıyla tekrar ilk konumuna alınacaktır. Aşağıda sırasıyla geometrik özdeşlikler ve eşitlikler yardımı ile eklem açılarının verilen bir son konum için bulunması anlatılmıştır.

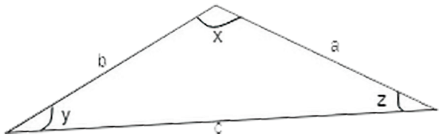
$$o_{bilek} = bilek\ \ merkezi = \begin{bmatrix} x_{bilek} \\ y_{bilek} \\ z_{bilek} \end{bmatrix} \tag{36}$$

$$o_{bilek} = o_3^0 - a_3 x_3 = o_3^0 a_3 \left(R_3^0 \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \right) \quad \text{ve} \quad o_{bilek} = \begin{bmatrix} x_{bilek} \\ y_{bilek} \\ z_{bilek} \end{bmatrix} \tag{37}$$

$$\begin{aligned} x_{bilek} &= o_x - a_3 \cos k \\ y_{bilek} &= o_y - a_3 \sin k \qquad \text{ve} \qquad k = \theta_1 + \theta_2 + \theta_3 \\ z_{bilek} &= 0 \end{aligned} \tag{38}$$

Bu aşama da Kosinüs Teoremi kullanılmıştır (Şekil 7).

Kosinüs Teoremi:



$$\cos x = \frac{a^2 + b^2 - c^2}{2ab} \tag{39}$$

Şekil 7. Kosinüs teoremi

$$\cos(\theta_1 + \theta_2 + \theta_3) = \cos\varphi \tag{40}$$

$$\sin(\theta_1 + \theta_2 + \theta_3) = \sin\varphi \tag{41}$$

$$a_1 \cos\theta_1 + a_2 \cos(\theta_1 + \theta_2) = x_{Bilek} \tag{42}$$

$$a_1 \sin\theta_1 + a_2 \sin(\theta_1 + \theta_2) = y_{Bilek} \tag{43}$$

Son iki eşitliğin karesi iki taraflı olarak alındığında ve toplama işlemine tabi tutulduğunda,

$$x^2 = a_1^{\,1} \cos^2\theta_1 + a_2^{\,2} \cos^2(\theta_1 + \theta_2) + 2a_1 a_2 \cos\theta_1 \cos(\theta_1 + \theta_2) \tag{44}$$

$$y^2 = a_1^{\,1} \sin^2\theta_1 + a_2^{\,2} \sin^2(\theta_1 + \theta_2) + 2a_1 a_2 \sin\theta_1 \sin(\theta_1 + \theta_2) \tag{45}$$

$$x^2+y^2=a_1^2\left(\sin^2\theta_1+\cos^2\theta_1\right)+a_2^2\left(\sin^2(\theta_1+\theta_2)+\cos^2(\theta_1+\theta_2)\right)+2a_1a_2\left(\cos\theta_1\cos(\theta_1+\theta_2)+\sin\theta_1\sin(\theta_1+\theta_2)\right) \quad (46)$$

$$x^2+y^2=a_1^{\,2}+a_2^{\,2}+2a_1a_2\cos((\theta_1+\theta_2)-\theta_1)=a_1^{\,2}+a_2^{\,2}+2a_1a_2\cos\theta_2 \quad (47)$$

olarak bulunur. Buradan,

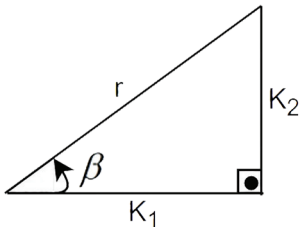
$$\cos\theta_2=\frac{x_{Bilek}^{\;2}+y_{Bilek}-a_1^{\,2}a_2^{\,2}}{2a_1a_2} \quad ve \quad \sin\theta_2=\pm\sqrt{1-\cos^2\theta_2} \quad (48)$$

Sinüs ve kosinüs eşitliklerinin tersleri yardımı ile θ_2 artı ve eksi çözümler için iki adet θ_2 bulunmaktadır. Bu çözümlerden birisi "dirsek yukarı" çözümü ifade ederken eksi olan "dirsek aşağı" çözümü ifade eder. θ_1 ise θ_2 'ye bağlı olarak bulunmaktadır.

$$a_1\cos\theta_1+a_2\cos\theta_1\cos\theta_2-a_2\sin\theta_1\sin\theta_2=x_{Bilek} \quad (49)$$
$$a_1\sin\theta_1+a_2\sin\theta_1\cos\theta_2+a_2\cos\theta_1\sin\theta_2=y_{Bilek} \quad (50)$$
$$\cos\theta_1(a_1+a_2\cos\theta_2)-\sin\theta_1\left(a_2\sin\theta_2\right)=x_{Bilek} \quad (51)$$
$$\sin\theta_1(a_1+a_2\cos\theta_2)+\cos\theta_1\left(a_2\sin\theta_2\right)=x_{Bilek} \quad (52)$$

$$K_1=a_1+a_2\cos\theta_2 \;\rightarrow\; K_1\cos\theta_1-K_2\sin\theta_1=x_{Bilek} \quad (53)$$
$$K_2=a_2\sin\theta_2 \;\rightarrow\; K_1\sin\theta_1+K_2\cos\theta_1=y_{Bilek} \quad (54)$$

K_1 ve K_2 tanımlandıktan sonra Şekil 8'deki trigonometrik bağıntı ve eşitlik kullanılmaktadır.



Şekil 8 β açısı eşitlikleri

$$r=\sqrt{K_1^{\,2}+K_2^{\,2}} \quad (55)$$
$$K_1=r\cos\beta \quad (56)$$
$$K_2=r\sin\beta \quad (57)$$
$$\tan\beta=\frac{K_2}{K_1} \quad (58)$$

$$r(\cos\beta\cos\theta_1-\sin\beta\sin\theta_1)=x_{Bilek} \;\rightarrow\; r\cos(\beta+\theta_1)=x_{Bilek} \quad (59)$$
$$r(\cos\beta\sin\theta_1+\sin\beta\cos\theta_1)=y_{Bilek} \;\rightarrow\; r\sin(\beta+\theta_1)=y_{Bilek} \quad (60)$$

$$\frac{x_{Bilek}}{r}=\cos(\beta+\theta_1)\;,\;\frac{y_{Bilek}}{r}=\sin(\beta+\theta_1)\;\rightarrow\;\frac{y_{Bilek}}{x_{Bilek}}=\tan(\beta+\theta_1) \quad (61)$$

$$\beta + \theta_1 = a\tan 2(y_{Bilek}, x_{Bilek}) \quad (62)$$

$$\beta = a\tan 2(K_2, K_1) \quad (63)$$

$$\theta_1 = a\tan 2(y_{Bilek}, x_{Bilek}) - a\tan 2(K_2, K_1) \quad (64)$$

Görüldüğü gibi θ_1 , θ_2'ye bağlı şekilde bulunmuştur. Bu durumda sonuçlar tekrar ele alınırsa θ_3 aşağıdaki şekilde bulunabilir;

$$\theta_3 = k - (\theta_1 + \theta_2) \quad (65)$$

Üç eklem değerinin bulunması için gereken formüller bulunmuştur ve kapalı geometrik çözüm elde edilmiştir (Spong vd., 2006; Snijders vd., 1995; Hutchinson, 2018). Açıkça görülmektedir ki, θ_2 'nin "dirsek aşağı" veya "dirsek yukarı" seçilmesi ile θ_1 ve θ_3 değişecektir ve iki farklı eklem değişkeni çözüm kümesi elde edilecektir.

5.3. Üç Serbestlik Dereceli İnsan Bacağı Modelinin Kinematik Benzetimi

Bulunan bütün doğrusal veya doğrusal olmayan eşitlikler ve kurulan model sayesinde yazılım ortamında ileri ve ters kinematik olarak benzetimler mümkün olmaktadır. Bu amaçla Matlab yazılımı ve "Robotic Toolbox by Peter Corke" arayüzü ile benzetimler gerçekleştirilmiştir (The MathWorks, Inc., 2017; Corke, 2017).

5.3.1. İleri Kinematik Analiz Benzetimi

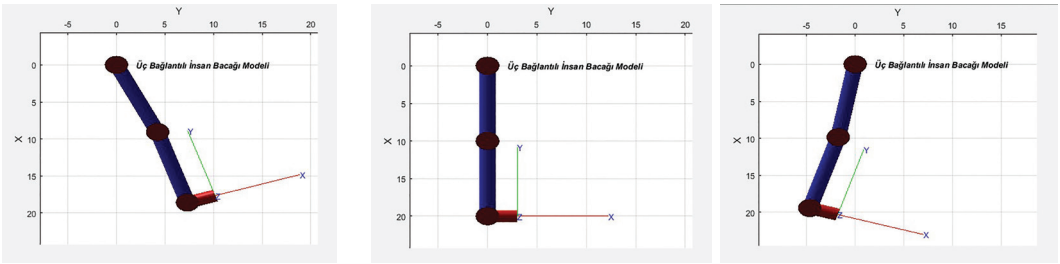
Bu bölümde, kuram ışığında bulunan ileri kinematik denklemler yazılım ortamında gerçeklenecek ve çeşitli diz eklemi açıları sisteme girdi olarak verilecektir. Bu girdilerin çıktısı olarak çeşitli üç serbestlik dereceli diz eklemi duruşları elde edilecektir. Bu sayede yapılan analizin doğruluğu kontrol edilebilecektir. Önceki bölümlerde anlatılan iki serbestlik dereceli düzlemsel robot tamamen üç serbestlik dereceli insan bacağı modeline çevrilmiş ve analiz tamamlanmıştır.

Şekil 9'da ve üzerindeki kutularda insan bacağının üç farklı evresi için kurulan model çıktıları gözükmektedir. Kutuların içerisinde girdi olarak verilen dönel eklem açıları ve çıktı olarak bulunan dönüşüm matrisleri verilmektedir. Her bir evrenin üzerinde kutu içerisinde önceki kuram ışığında bulunan ileri kinematik denklemlerin çıktıları dönüşüm matrisi olarak görülebilmektedir. Bu matrislerin birinci satır birinci ve ikinci sütun verileri x ve y koordinat merkezlerini vermektedir. Bu sonuçlar ayakucunun duruşu ile karşılaştırıldığında bulunan ileri kinematik analiz denklemlerinin doğruluğu ispatlanmış olur. Üç bağlantının boyutları tutarlılık açısından 10, 10 ve 3 cm olarak alınmıştır.

$$q_{TopukVuruş} = [25 \quad -7 \quad 90]^T \qquad T = \begin{bmatrix} -0.30 & -0.95 & 0 & 17.65 \\ 0.95 & -0.30 & 0 & 10.17 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$q_{BaşparmakKalkış} = [-10 \quad -7 \quad 90]^T \qquad T = \begin{bmatrix} 0.29 & -0.95 & 0 & 20.29 \\ 0.95 & 0.29 & 0 & -1.79 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$q_{TabanıBasma} = [0 \quad 0 \quad 90]^T \qquad T = \begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 & 20 \\ 1 & 0 & 0 & 3 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$



Şekil 9. Üç farklı evre için ileri kinematik analiz sonuçları (eksenler cm cinsinden verilmiştir)

İleri kinematik denklemlerin benzetimi tamamlanmıştır.

5.3.2. Ters Kinematik Analiz Benzetimi

Ters kinematik analizler yapılırken doğru eklem değişkenlerinin belirlenebilmesi için birtakım eklem kısıtlarının yazılıma verilmesi gerekmektedir. Akademik kaynak taraması yapıldığında ortalama bir hızda eklem limitleri Umberger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi alınmıştır (Umberger, 2007).

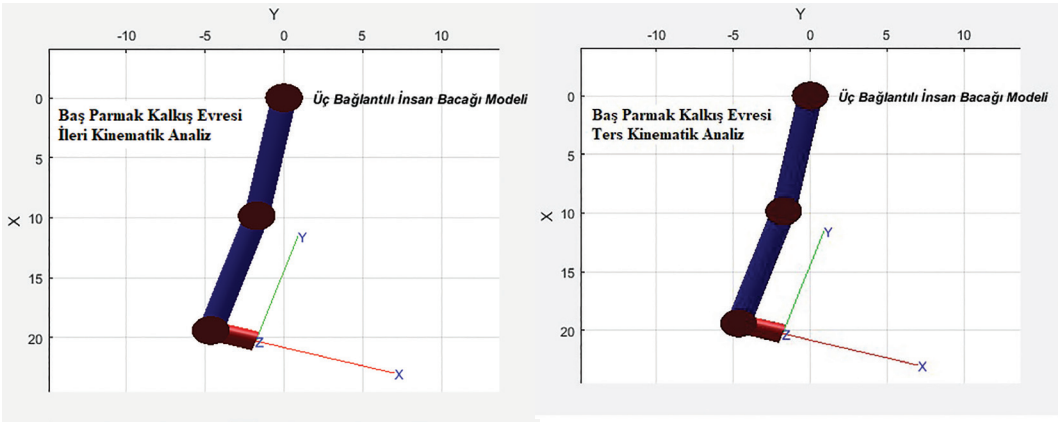
- Kalça Eklemi Limitleri : [-20 ve +30] (derece)
- Diz Eklemi Limitleri : [0 ve 70] (derece)
- Ayak Bileği Eklemi Limitleri: [-10 ve 20] (derece)

Daha önceden bulunan açı değerlerinin formülleri sisteme verilmiştir. Sistem her seferinde istenen pozisyon bilgisi için uygun şartlar altında ve limitler altında eklem açı değerlerini hesaplamaktadır. Bütün ayak ucu konumları için diz eklemi aşağı ve diz eklemi yukarı şeklinde iki farklı eklem değişkeni seti elde edilmiş ve bunlardan uygun olan seçilmiştir.

Burada dikkat edilmesi gereken nokta, eklem açı değerlerinin birbirine bağımlılığıdır. Bu bilgiler ışığında insan yürüyüşü birçok evre üzerinden modellenmiş ve bu eşitlikler sınanmıştır. Şekil 10.a'da örnek olarak başparmak kalkış evresinin ileri kinematik analizi yapılmıştır ve çıkış duruş pozisyonu paylaşılmıştır. Çıkan pozisyon sonuçları daha sonra ters kinematik analize girdi olarak verilmiştir ve ilk durumdaki eklem açıları bulunmak istenmiştir. Bulunan eklem açılarına göre oluşan duruş pozisyonu Şekil 10.b'de gösterilmiştir. Aşağıda bu durum topuk vuruş evresi için özetlenmiştir:

$$q_{BaşParmakKalkış} = \begin{bmatrix} -10^0 \\ -7^0 \\ 90^0 \end{bmatrix} \rightarrow \overset{İleri\ Kinematik\ Analiz}{\rightarrow} \rightarrow pozisyon_{BaşParmakKalkış} = \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 20.2882 \\ -1.7913 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (66)$$

$$pozisyon_{BaşParmakKalkış} = \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 20.2882 \\ -1.7913 \\ 0 \end{bmatrix} \rightarrow \overset{Ters\ Kinematik\ Analiz}{\rightarrow} \rightarrow q_{BaşParmakKalkış} = \begin{bmatrix} -10.0000^0 \\ -6.9826^0 \\ 89.9826^0 \end{bmatrix} \quad (67)$$



Şekil 10. a. İleri kinematik analiz çıktısı b. ters kinematik çıktısı (eksenler cm cinsinden verilmiştir)

Sonuçlar incelendiğinde iki grafikte de yapılan harekette belirgin bir fark görülmemektedir.

6. Hareket İnceleme Sistemleri

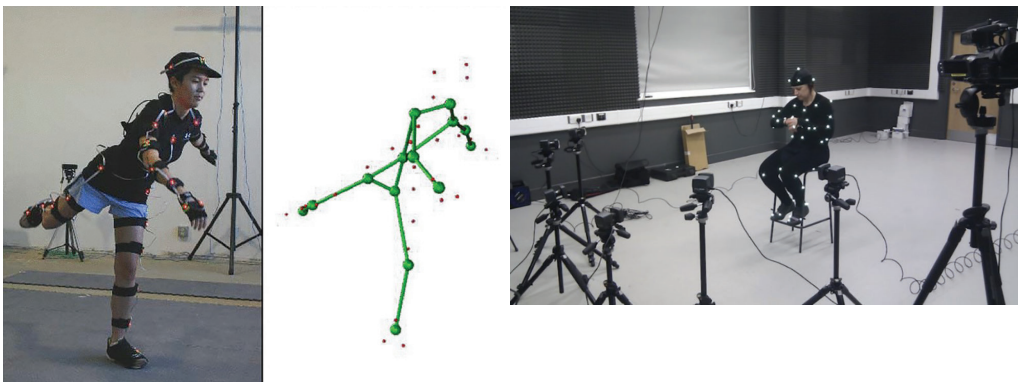
İnsan yürüyüşünün veya herhangi bir aktivite içeren hareketin çözümleme çalışmalarının sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için biyokinematik ölçüm sistemleri çok kritik rol oynamaktadır. Hareket esnasında vücut, kas-sinir sistemi tarafından denetlenir ve vücut iskeleti ve eklem bağlantıları tarafından ilgili hareket gerçekleştirilir. Bir hareket süresince kas-iskelet sistemi bütün bağlantılarını ve eklemlerini sürekli olarak karmaşık bir biçimde değiştirir. Bu değişim hareketin oluşumunu sağladığı gibi aynı zamanda, kararlılığın sürdürülmesi açısından da önemlidir. Herhangi bir insan hareketinin tanımlanma aşamasında kinetik veya kinematik değişkenlerden yardım alınır. Kinematik değişkenler, hareketin oluşumuna neden olan kuvvetsel etkilerden bağımsızdır. Doğrusal ve açısal yer değiştirmeler, türetilen hızlar ve ivmeler bahsedilen kinematik değişkenlerin örnekleridir. Kinetik değişkenler ise hareketi oluşturan içsel ve dışsal kuvvetler tarafından ortaya çıkar. Eklemlerde ve bağ dokularda oluşan çeşitli momentler ve torklar içsel kuvvetler tarafından meydana getirilen kinetik değişkenlerdir, dışsal etkilerle meydana getirilen kinetik değişkenlere yerin tepki kuvveti veya harici bir yük tarafından meydana getirilen kuvvetler örnek verilebilir. Bahsedilen Biyokinematik değişkenleri ölçmek

için kaynaklarda sıklıkla iki tip düzenek kullanılır. Bunlardan ilki görüntü tabanlı hareket ölçüm düzeneği, ikincisi ise duyarga tabanlı hareket ölçüm düzeneğidir.

Tasarlanması gereken bu inceleme sistemleri sayesinde ilgili hareketin açı bilgileri, açısal hız/ivme bilgileri gibi çeşitli kinematik verileri elde edilmektedir. Kaynaklara bakıldığında iki tip ölçüm sistemi ile karşılaşılmaktadır. Bunlardan ilki kamer tabanlı diğeri duyarga tabanlı hareket ölçüm sistemleridir. Görüntü tabanlı ölçüm düzenekleri ve duyarga tabanlı ölçüm düzenekleri birbiri ile kıyaslandığında bu sistemlerin hesaplama doğruluğu, hesaplama hassasiyeti, ölçümleme (kalibrasyon) zorluğu, sistemin çalışma alanı, maliyet vb. gibi çeşitli getiri ve götürüleri mevcuttur. Sistemlerin ikisinin de eş zamanlı olarak kullanılması testi gerçekleştiren uzmanlara bir sistemde karşılaşılan kısıtın diğer sistemde yapılan ölçüm ile giderilmesi imkânını verir.

6.1. Görüntü Tabanlı Hareket İnceleme Sistemleri

Görüntüleme tabanlı ölçüm düzeneklerinde bir kamera düzeneği ile beden ve üzerine yerleştirilen işaretleyicilerin hareketi kaydedilmektedir. Doğrudan ölçme düzeneklerinde ise hareket verisi, hareketi oluşturan bağlantı ve eklemlere tutturulmuş duyargalardan toplanmaktadır. Bir hareketin ifade edilmesinin en kolay ve kapsamlı yolu görüntü tabanlı düzenekten elde edilecek hareketin görüntüsüdür. Duyargadan elde edilen sinyallerin hareketin evreleri ile olan ilişkisini anlamak için bile görüntü bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle yürüyüş gibi çeşitli eklemlerin eşgüdümlü olarak hareketi sonucu oluşan ve çok sayıda evresi olan karmaşık bir hareketin anlaşılmasında görüntü tabanlı düzeneğin duyarga tabanlı düzeneğe göre daha faydalı olacağı açıktır (Akdoğan, 2011). Görüntüleme sistemlerinde kullanılan işaretleyicilerin sayısında sınırlandırma olmaması, veri çeşidinin artmasını sağlamaktadır. Kinematik ölçümlerin ver türetilen değişkenlerin doğruluğunun yüksek olması gerekmektedir. Duyarga tabanlı ölçüm düzeneklerinde kullanılan duyargaların bedene tutturulmasındaki güçlüklerden ve hareketten kaynaklanan sarsıntılara maruz kalmasından dolayı ölçüm hatası görüntülü düzeneklere göre daha yüksektir. Şekil 11'de tam biyokinematik analiz yapabilen iki farklı sistemin vücut üzerindeki yerleşimi görülebilmektedir. Bu sistemler ticari olarak bulunmakla beraber birçok akademik çalışmada kullanılmaktadır (Lin, 2014).

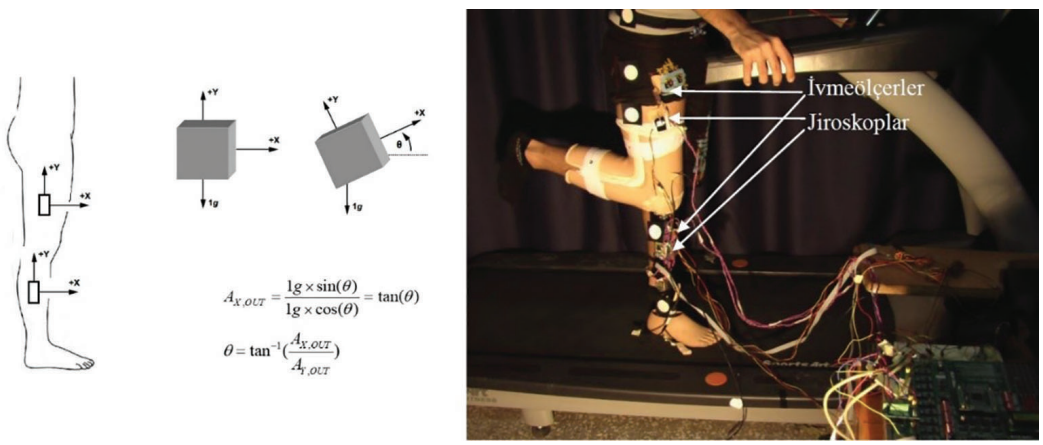


Şekil 11. a. Kızılötesi işaretçili aktif hareket ölçüm sistemi (Kirk, 2005), b. Vicon Bonita hareket ölçüm sistemi (Middlesex University, 2018)

6.2. Duyarga Tabanlı (Doğrudan) Kinematik Ölçüm Sistemi

Görüntü tabanlı düzeneklerin, doğrudan düzeneklere göre sahip oldukları bu üstünlüklere rağmen çeşitli kısıtlamaları da bulunmaktadır. Kullanılan kameranın incelenen hareket boyunca sabit olması ve dar bir alanı görüntüleyebilmesi, ölçülecek hareketin örneğin yürüyüşün süresini birkaç adımlık bir zaman dilimine sınırlandırmaktadır. Görüntüleme düzeneğinin sınırlı ve kapalı bir alanda veri toplayabilmesinden dolayı bu düzenek laboratuvar ortamının dışında kullanılamamaktadır. Görüntü verisinin işlenerek ölçüm elde edilmesinin, duyargalardan elde edilecek ölçümlerden daha fazla zaman almasından dolayı gerçek zamanlı uygulamalar için duyarga tabanlı düzenekler daha uygundur, ancak bu sistemin ölçtüğü verilerin hatası görüntü tabanlınınkine göre yüksek ve bu hatanın yorumlanması zordur. Bu nedenle görüntü tabanlı sistemden elde edilen verilerin referans olarak alındığı çalışmalar kaynaklarda mevcuttur (Orhanlı, 2014). Eklem açılarının ve açısal hızlarının ölçülmesi, yürüyüş evrelerinin tanınması, sağlıklı ve hasta kişilerde yürüyüş değişkenlerinin sınırlarının belirlenmesi gibi amaçlar için çeşitli doğrudan ölçüm düzeneklerinde birçok duyarga çeşidi kullanılmaktadır (Tao, 2012).

Doğrudan ölçüm düzeneklerinde yaygın olarak kullanılan başlıca duyargalar arasında elektronik açıölçer, ivmeölçer ve jiroskop yer almaktadır. Eklem hareketi, açıölçerin direncinin değişmesine yol açmakta ve bu değişimde açı bilgisine dönüştürülmektedir. Açıölçerler, eklem açılarının ölçülmesinde görüntülü ölçüm düzenekleri gibi diğer duyarga verilerinden elde edilen sonuçları karşılaştırmak üzere dayanak veri kaynağı olarak kullanılmaktadır. Ancak kullanım esnasında bu duyargaların tutturulduğu yüzeyden kayması her deneyde tekrar kalibrasyon gerekmesi ve yüksek enerji tüketimi, bu duyarganın kullanımını laboratuvar ortamı ile sınırlandırmaktadır.



Şekil 12. Duyarga tabanlı hareket inceleme sisteminin modeli ve denek üzerinde yerleşimi (Yılmaz, 2015)

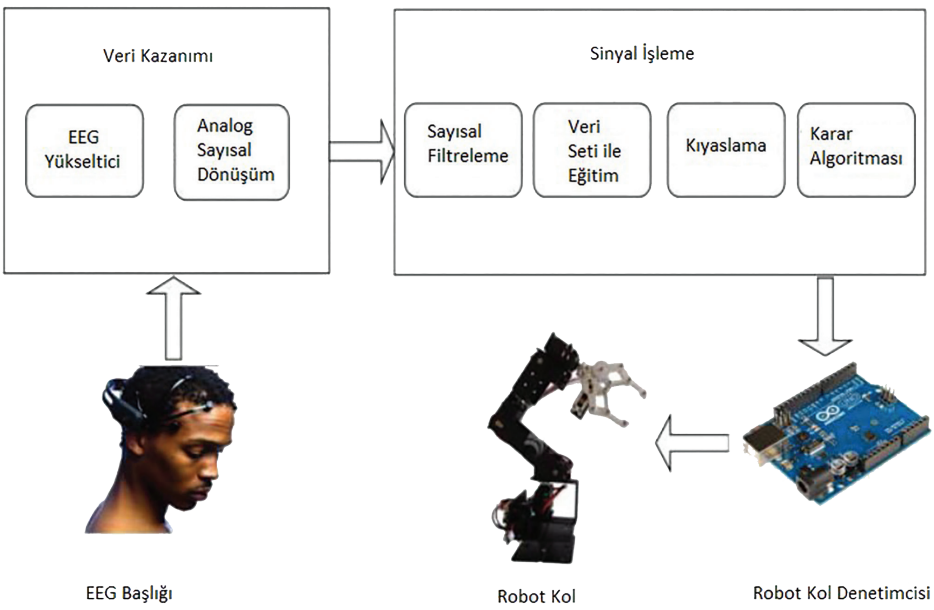
Şekil 12'de bahsedilen duyarga tabanlı hareket inceleme sisteminin denek üzerindeki yerleşimi hem model üzerinde hem de gerçek denek üzerinde gösterilmektedir.

7. İleri Teknoloji Biyokinematik Uygulamaları Uygulamalar

Biyokinematiğin temel robotik alanında uygulamalarına değinildikten sonra bu bölümde gelişen teknoloji ile kinematik çalışma alanının bütünleşmesi ele alınacaktır. Biyokinematiğin çeşitli ileri teknoloji uygulamaları bu çerçevede sunulmaktadır.

7.1. Beyin-Bilgisayar-Protez Ortak Arabirim Sistemleri

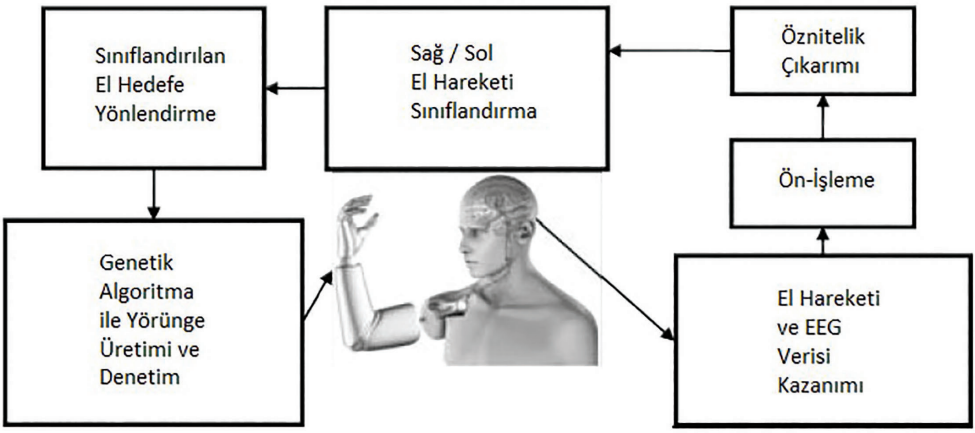
Beyin-Bilgisayar Ortak Arabirim çalışmaları biyokinematik konusunun çok yoğun çalışılan alanlarıdır. Bu alanda yapılan çalışmalar, genellikle beyinden alınan sinyaller ile çeşitli protez ve ortez tasarımlarının veya yardımcı cihazların denetiminde düşünce ile denetimin etkisini araştırmak üzerinedir. 2015 yılında yapılan bir çalışma da, EEG (elektroensefalografi) sinyalleri bir EEG alıcı cihaz tarafından belirli aralıklarda alınmakta ve gerçek zamanlı olarak işlenmektedir. Bu sinyal anlamlandırıldıktan sonra çeşitli eğitim algoritmaları ile bir karar mekanizması oluşturulmaktadır. Oluşturulan karar mekanizması ile altı serbestlik dereceli bir robot kol tasarımı ve denetimi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Şekil 13'de tasarlanan bu sistemin blok diyagramı görülebilmektedir. Biyokinematik analizin en önemli kısmı olan pozisyon ve hız kinematiği eşitlikleri çalışma kapsamında türetilmiş ve denetim bu bilgiler ışığında sağlanmıştır.



Şekil 13. EEG denetimli robot kol sistem genel görünümü (Sunny et. al, 2016)

Yapılan bir diğer beyin sinyali tabanlı biyokinematik denetim çalışmasında motor bozukluğu olan bireylerde günlük hayatı kolaylaştıracak şekilde bir sistem tasarımı önerilmiştir. Bu sistem engelli bireyi iki koldan destekleyecek şekilde

modellenmiştir. Destekleyici robot kollar EEG sinyallerinden gelen veriler ile uyumlu olarak çalışmaktadır. Çalışmada ilk olarak gelen beyin sinyalleri işlenerek hangi robot kolun kullanılacağı öznitelik çıkarımı yardımı ile tespit edilmektedir. Sağ/sol kol olarak karar alındıktan sonra, istenen pozisyona gelebilmek için gereken ters biyokinematik analizler yapılmaktadır. Analiz sonucuna göre son pozisyona gelmek için izlenmesi gereken pozisyon kinematiği ve kinematik yörünge belirlemeleri ise genetik algoritmalar kullanılarak belirlenmiştir. Şekil 14'de yapılan çalışma ve önerilen sistem gösterilmektedir.



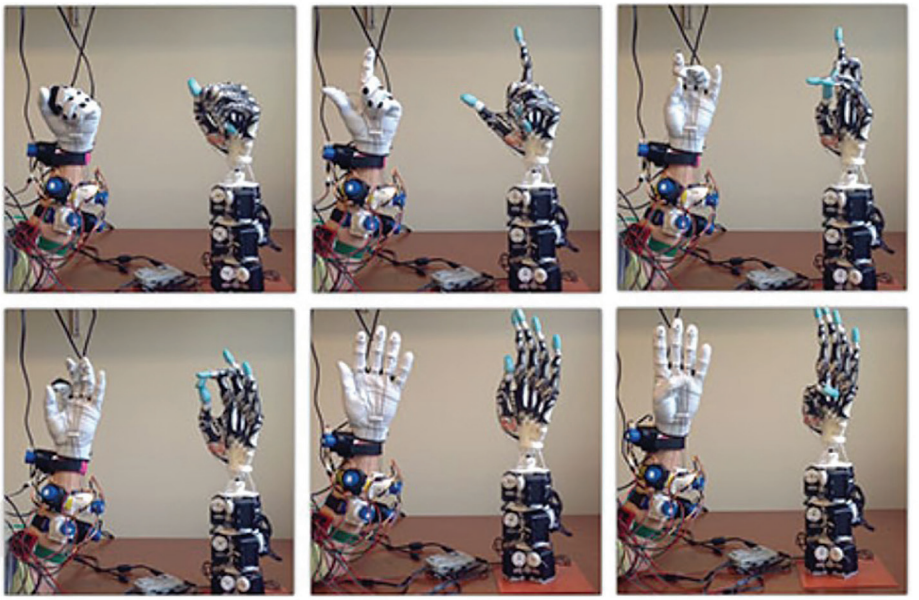
Şekil 14. EEG kontrollü robot yardımcı kollar (Roy vd., 2016)

Tasarlanacak bu tarz sistemler ve biyokinematik analizler yardımıyla birçok rahatsızlık durumunda günlük hayattaki yapılamayan faaliyet ve aktiviteler mümkün olabilmektedir. EEG tabanlı biyokinematik bir diğer çalışma ise fonksiyonel elektrik stimülatör ile birlikte çalışan bir beyin kontrollü bacak protezi tasarımıdır. Tasarımda üst bacak protezinin konumu, fonksiyonel elektriksel stimülatörün parametrelerinin ayarlanması ile sağlanır. Beyin-Bilgisayar Ortak Birimi ve fonksiyonel elektrik stimülatörü kinematik analizler ile birleştiğinde ortaya çıkan tasarım, problemli bacağın yürüyüşünün ve aktivitelerinin geri kazandırılmasında çok önemli bir yer tutmaktadır (Vidaurre vd., 2016). Biyokinematik veri almanın ve işlemenin en önemli olduğu alanlardan biri de diz altı ve diz üstü protez tasarımlardır. Bu tasarımlarda kinematik veriler hem tasarım aşamasında hem de test aşamasında kullanılmaktadır. Ölçülen ve toplanan kinematik ve elektromyografik veriler ile kişinin aktiviteleri hem sınıflandırılabilmekte hem de tasarlanan cihazların denetimi sağlanabilmektedir. Ayrıca takılan protezlerin yürüyüşe veya aktiviteye olan uyumu ve performans değerlendirmesi yine kinematik ölçümler ile gerçekleştirilmektedir (Hargrove vd., 2015).

7.2. Protez Kol/Bacak ve Eksoskeleton Sistemler

El ve kol protezlerinde ise yapılan çalışmalar ilerisi için çok umut vadetmektedir. Kinematik verilerin denetimde temel rol oynadığı bir çalışmada, sağlam eli büyük ölçüde taklit edebilen biyomimetrik protez el tasarımı gerçekleştirilmiştir. İlgili

çalışma günümüze kadar yapılmış en kapsamlı kemik, bağlantı ve eklem yapılarının tasarlanmasını barındırmaktadır. Bunların arasındaki biyokinematik analiz ilişkisi ise çalışma içerisinde ayrıca sunulmuştur. Bahsedilen çalışmada tasarlanan robotik el modeli Şekil 15'de gösterilmektedir. Bu modelde standart olarak tanımlanmış çeşitli el tutuş ve el duruş hareketleri sağlam ele göre taklit edilmektedir. Parmakların aldığı konumlar ise protez bünyesinde bulunan özelleşmiş motorlar sayesinde ayarlanmaktadır.



Şekil 15. Biyomimetrik insan eli ve çeşitli hareketlerin gerçeklenmesi (Xu & Todorov, 2016)

Günümüzde giyilebilen rehabilitasyon cihazlarının sayısı gittikçe artmaktadır. Kas geometrisinin bir rahatsızlık sonucu kaybedildiği veya kas zayıflığının bulunduğu bölgelerde destekleyici rehabilitasyon cihaz tasarımları kullanılmaktadır (Wu vd., 2017). Eksoskeleton adı verilen destekleyici cihazlar istenen pozisyon ve yönelime gelebilmek için ters kinematik kullanarak kendi eklem değişkenlerini belirleyen bir denetleyici barındırırlar. Bu denetleyici, istenen kinematik değişkenlere ulaşıncaya kadar eyleyicileri yönlendirir ve hedeflenen harekete tam destek olmaktadır.



Şekil 16.a. Kol kaslarındaki zayıflığı destekleyecek sistem-Eksoskeleton (Schiele vd, 2006) b. Luke Arm (Deka Araştırma Grubu) (MedGadget, 2018)

Şekil 16'da bahsedilen bu rehabilitasyon cihazı gösterilmektedir. Kolun veya omuzdan altının olmadığı durumlarda kullanılan özel protezlere "biyonik kol" denir. Genellikle bu protez teknolojisindeki gelişmeler, robotikteki araştırma ve geliştirmelerden doğrudan etkilenmektedir. Herhangi bir kol veya el protezinin taşıdığı en büyük problemlerden biri, kinematik ve kinetik problemleri göz önüne alınabilse bile, uzay konumu bilgisi eksikliği nedeniyle kolun ne yaptığına dair bir geribildirimin tam doğru sağlanamamasıdır. 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri Savunma Projeleri Birimi (DARPA) bu alanda çok önemli bir proje başlatmıştır. Projenin ilk aşamasını protez kol ile sinir sisteminin bir araya getirilmesi ve sistemi temel alan denetimin uygulanabileceği bir platformun geliştirilmesi oluşturmaktadır. Diğer aşamasını ise sinir sistemi denetimli biyonik kolun klinik deneylerinin yapılması oluşturmaktadır. DEKA Araştırma Grubu tarafından 18 serbestlik dereceli bir robot kol birçok el ve kol fonksiyonun yerine getirilmesi için tasarlanmıştır. Bu çalışma, hastanın beyninden gelen komuta yanıt veren yapay kol geliştirmeye yöneliktir. Bazı yaralanma veya kopma durumlarında birçok sinir işlevsiz hale gelmiş olsa da halen bazı sinirler çalışır vaziyette bulunabilmektedir. Dr. Todd Kuiken, operasyonlarında kol kaybedilmiş olsa da kalan sinir uçları ile çalışmaktadır (Şekil 16.b). Özellikle geride kalan bu sinir uçları göğüs kasları ve üst kol kaslarına bağlı bulunmaktadır. Dolayısıyla kesik kol veya eldeki birçok hareketi gerçekleştirmek bu göğüs ve üst koldaki sinir uçlarıyla mümkün olabilmektedir (Kuiken, vd., 2009). Beyinden gelen komutlara göre uyarılan bu hücreler sayesinde de eyleyiciler aktif duruma geçerek istenen hareket büyük ölçüde gerçekleştiriliyor. Elektromyogram tekniği ile yapılan ölçümlerde geri besleme ise biyonik kol üzerine yerleştirilmiş birçok duyargadan sağlanmaktadır (Adee & Sarah, 2008). Bu protez 2014 yılında FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından ticarileştirilmesi onaylanmış medikal protez ürünler sınıfına alınmıştır (Guizzo, 2014).

8. Sonuçlar

Biyokinematik günümüzde önemi hızla artan bir çalışma alanıdır. Kavram olarak biyolojik canlıların özellikle de insanların hareketlerinin kinematik davranışlarını inceler. Bu kinematik değişkenler zamana bağlı olarak değişebilen pozisyon, hız ve ivme olarak ele alınmaktadır. İnsan vücudundaki bağlantıların ve eklemlerin hareketi iki başlık altında incelenebilir. Bunlardan ilki doğrusal harekettir ve çıktı olarak doğrusal pozisyon, hız ve ivme değişkenlerini üretir. Bir diğeri ise açısal hızdır ve açısal yer değiştirme, hız ve ivme değişkenlerini üretir. Bu değişkenlerin elde edilebilmesinin önemi tıp, fizik tedavi ve biyoloji alanlarında ön plana çıkmaktadır. İnsan hareketi sonucu ortaya çıkan eklem ve bağlantı değişimlerinin kinematik çerçevede tam analizi bahsedilen alanlara hizmet etmektedir. Kitap bölümü boyunca, ilk olarak "Biyokinematik" kavramı etrafında yürütülen akademik çalışmalar ele alınmış bu çalışmaların amaçları irdelenmiş ve sonuçları yorumlanmıştır. Daha sonra biyokinematiğin temelinin dayandığı robot kinematiği konusu etraflıca incelenmiş, bu dalın en kapsamlı ve işlevsel analizlerinden olan İleri Kinematik, Ters Kinematik ve Hız Kinematiği kuramından bahsedilmiştir. Kuram ışığında insan yürüyüşünü düzlemsel olarak modellemeye çalışan üç bağlantılı ve üç dönel eklemli insan üzerinde uygulama geliştirilmiştir. Uygulama, bu modelin sırasıyla

önce ileri kinematik denklemlerinin bulunmasıyla başlar ve benzetimlerinin yapılmasıyla devam eder. İleri kinematik benzetimleri, farklı eklem açısı değişkenleri için denklem sonucu bulunan ayak ucu konumlarının değerlendirilmesidir. Daha sonra ters kinematik analiz denklemleri türetilmiş ve benzetimleri yapılmıştır. Benzetimlerde ileri kinematik bölümünün tersi olarak önce ayak ucu konumları sisteme girdi olarak verilmiş ve uygun eklem açıları sistemden çıktı olarak alınmıştır. Kuram bölümünde iki bağlantılı model için buluna hız kinematiği benzetimleri bu bölüm kapsamında verilmemiştir.

İnsan yürüyüşünün veya herhangi bir aktivite içeren hareketin çözümleme çalışmalarının sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için biyokinematik ölçüm sistemleri çok kritik rol oynamaktadır. Kaynak incelemesi ışığında, akademik ve ticari olarak iki tip ölçüm sistemi göze çarpmaktadır. Bunlardan görüntü tabanlı ölçüm sistemlerinde, bir kamera düzeneği ile beden ve üzerine yerleştirilen işaretleyicilerin hareketi kaydedilmektedir ve çeşitli kinematik değişkenler zamana göre elde edilmektedir. Duyarga tabanlı ölçüm düzeneklerinde ise hareket verisi, hareketi oluşturan bağlantı ve eklemlere tutturulmuş duyargalardan toplanmaktadır ve yine çeşitli eşitlikler yardımıyla ilgili bağlantının veya eklemin kinematik ölçümü yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

Adee, S. (2008). Dean Kamen's» Luke Arm» prosthesis readies for clinical trials. IEEE Spectrum, 2(34).

Akdoğan, K. E. (2010). Pnömatik ve MR Silindirli Elektronik Diz Üstü Protezlerin Tasarımı ve Geliştirilen Hareket Ölçüm Düzenekleri İle Başarımlarının Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü.

Brandes, M., Schomaker, R., Möllenhoff, G., & Rosenbaum, D. (2008). Quantity versus quality of gait and quality of life in patients with osteoarthritis. Gait & posture, 28(1), 74-79.

Burton, L. J. (2013). The dynamics and kinematics of bio-in swimming systems (Doktora Tezi, Massachusetts Institute of Technology).

Corke, P. (2017). Robotics, Vision and Control: Fundamental Algorithms In MATLAB® Second, Completely Revised (Vol. 118). Springer.

Eren, H., & Webster, J. G. (Eds.). (2015). Telehealth and Mobile Health. CRC Press.

Fuentes, O., & Nelson, R. C. (1997, April). Learning dextrous manipulation skills using the evolution strategy. Robotics and Automation, 1997. Proceedings., 1997 IEEE International Conference (Vol. 1, pp. 501-506). IEEE.

Fukuda, O., Tsuji, T., Kaneko, M., & Otsuka, A. (2003). A human-assisting manipulator teleoperated by EMG signals and arm motions. IEEE Transactions on Robotics and Automation, 19(2), 210-222.

Grood, E. S., & Suntay, W. J. (1983). A joint coordinate system for the clinical description of three-dimensional motions: application to the knee. Journal of biomechanical engineering, 105(2), 136-144.

Guizzo, E. (2014). Dean Kamen's» Luke Arm» Prosthesis Receives FDA Approval. IEEE Spectrum.

Hargrove, L. J., Young, A. J., Simon, A. M., Fey, N. P., Lipschutz, R. D., Finucane, S. B., ... & Kuiken, T. A. (2015). Intuitive control of a powered prosthetic leg during ambulation: a randomized clinical trial. Jama, 313(22), 2244-2252.

Hibbeler, R. C. Engineering Mechanics Dynamics., Pearson Education Press, 2004.

Hutchinson S., (Ocak 2018). Kinematics of RRR Planar Mechanism, 11.01.2018, Available from http://www-cvr.ai.uiuc.edu/~lab/ece470/docs/planar_rrr.pdf

Kirk, A. G., O'Brien, J. F., & Forsyth, D. A. (2005, June). Skeletal parameter estimation from optical motion capture data. Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference (Vol. 2, pp. 782-788). IEEE.

Kuiken, T. A., Li, G., Lock, B. A., Lipschutz, R. D., Miller, L. A., Stubblefield, K. A., & Englehart, K. B. (2009). Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms. Jama, 301(6), 619-628.

LaValle, S. M. (2006). Planning algorithms., Cambridge university press.

Lin, H. C., Howard, M., & Vijayakumar, S. (2014, August). A novel approach for generalising walking gaits across embodiments and behaviours. Biomedical Robotics and Biomechatronics (2014 5th IEEE RAS & EMBS International Conference (pp. 1009-1015). IEEE.

medGadget, (Ocak 2018). Dean Kamen's «Luke Arm,» World's Most Advanced Prosthesis, Receives FDA Approval, 11.01.2018, Available from https://www.medgadget.com/2014/05/dean-kamens-luke-arm-worlds-most-advanced-prosthesis-receives-fda-approval.html

Middlesex University, (Ocak 2018). Media and VFX studio, 11.01.2018, Available from http://www.mdx.ac.uk/life-at-middlesex/facilities/specialist-facilities/media-and-performing-arts/media-and-vfx-studio

Muhit, A. A., Pickering, M. R., Ward, T., Scarvell, J. M., & Smith, P. N. (2010, August). A comparison of the 3D kinematic measurements obtained by single-plane 2D-3D image registration and RSA. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE (pp. 6288-6291). IEEE.

Orhanlı, T. (2014). Pnömatik Silindirli Yarı Etkin Diz Ekleminin Sonlu Durum Denetimi ve Diz Eklemi Protezi Test Platformu Tasarımı., Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü.

Papaioannou, G., Mitrogiannis, C., Nianios, G., & Fiedler, G. (2010). Assessment of internal and external prosthesis kinematics during strenuous activities using dynamic roentgen stereophotogrammetric analysis. JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics, 22(2), 91-105.

Radcliffe, C. W. (1994). Four-bar linkage prosthetic knee mechanisms: kinematics, alignment and prescription criteria. Prosthetics and orthotics international, 18(3), 159-173.

Roy, R., Mahadevappa, M., & Kumar, C. S. (2016). Trajectory path planning of EEG controlled robotic arm using GA. Procedia Computer Science, 84, 147-151.

Scarvell, J. M., Pickering, M. R., & Smith, P. N. (2010). New registration algorithm for determining 3D knee kinematics using CT and single plane fluoroscopy with improved out of plane translation accuracy. Journal of Orthopaedic Research, 28(3), 334-340.

Schiele, A., & van der Helm, F. C. (2006). Kinematic design to improve ergonomics in human machine interaction. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 14(4), 456-469.

Snijders, C. J., Nordin, M., & Frankel, V. H. (1995). Biomechanica van het spier-skeletstelsel; grondslagen en toepassingen. Lemma, Utrecht. ISBN 90-5189-278-0.

Spong, M. W., Hutchinson, S., & Vidyasagar, M. (2006). Robot modeling and control (Vol. 3). New York: Wiley.

Sunny, T. D., Aparna, T., Neethu, P., Venkateswaran, J., Vishnupriya, V., & Vyas, P. S. (2016). Robotic Arm with Brain–Computer Interfacing. Procedia Technology, 24, 1089-1096.

Tao, W., Liu, T., Zheng, R., & Feng, H. (2012). Gait analysis using wearable sensors. Sensors, 12(2), 2255-2283.

Umberger, B. R., & Martin, P. E. (2007). Mechanical power and efficiency of level walking with different stride rates. Journal of Experimental Biology, 210(18), 3255-3265.

Vidaurre, C., Klauer, C., Schauer, T., Ramos-Murguialday, A., & Müller, K. R. (2016). EEG-based BCI for the linear control of an upper-limb neuroprosthesis. Medical engineering & physics, 38(11), 1195-1204.

Winter, D. A. (2009). Biomechanics and motor control of human movement. John Wiley & Sons.

Wu, S. L., & Kazerooni, H. (2017, October). Design of a Passive Exoskeleton Knee to Assist Toe Clearance. ASME 2017 Dynamic Systems and Control Conference (pp. V001T38A003-V001T38A003). American Society of Mechanical Engineers.

Xu, Z., & Todorov, E. (2016, May). Design of a highly biomimetic anthropomorphic robotic hand towards artificial limb regeneration. Robotics and Automation (ICRA), 2016 IEEE International Conference (pp. 3485-3492). IEEE.

Yilmaz, A., & Orhanli, T. (2014). Gait motion simulator for kinematic tests of above knee prostheses. IET Science, Measurement & Technology, 9(3), 250-258.

Zhou, C., Tan, M., Cao, Z., Wang, S., Creighton, D., Gu, N., & Nahavandi, S. (2008, May). Kinematic modeling of a bio-inspired robotic fish. Robotics and Automation, 2008. ICRA 2008. IEEE International Conference (pp. 695-699). IEEE.

21

Rejeneratif Tıpta Üç Boyutlu Biyobasım

Buğra AYAN[1,2], Veli ÖZBOLAT[1,2,3], R. Seda TIĞLI AYDIN[4] & I. Tarık ÖZBOLAT[1,2,5,6*]

[1]Penn State Üniversitesi, Mühendislik Bilimleri ve Mekanik Bölümü, University Park, PA, ABD

[2]Penn State Üniversitesi, Huck Yaşam Bilimleri Enstitüsü, University Park, PA, ABD

[3]Çukurova Üniversitesi, Ceyhan Mühendislik Fakültesi, Makina Mühendisliği Bölümü, Adana, Türkiye

[4]Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Zonguldak, Türkiye

[5]Penn State Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, University Park, PA, ABD

[6]Penn State Üniversitesi, Malzeme Araştırma Enstitüsü, University Park, PA, ABD

1. Giriş

1993 yılında Langer ve Vacanti tarafından tanımlanan doku mühendisliği, kayıp ya da hasarlı doku ve organların fonksiyonlarını yerine getirmek, destek olmak, ya da tamamen yerini almak üzere tasarlanan sistemler geliştiren disiplinler arası bir alandır (Langer & Vacanti,1993). Doku ya da organ yetmezliği durumunda uygulanan klinik transplantasyon durumunda, nakledilecek doku ve organların hücreler tarafından ret edilmesi gibi birçok sıkıntıyla karşılaşılmaktadır (Raffi & Lyden, 2003). Bağışıklık sisteminden kaynak bu durumun çözümü için uygun donör ile allogreftleme ve/veya hastanın kendi doku/organlarının nakli (otogreftleme) tercih edilmektedir. Otogreftleme işlemiyle ortaya çıkan yetersiz doku nakil sıkıntısı ve doku alınan bölgede yaşanan komplikasyonlar, allogreft doku ve organ nakillerinde ise immün uyuşmazlık ve donör bulma sıkıntısı karşılaşılan en önemli problemler

arasında yer almaktadır. Tüm bunlar göze alındığında, doku/organ rejenerasyonu için alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Geleneksel doku mühendisliği yaklaşımlarında öncelikle hastadan izole edilen hücreler in vitro ortamda çoğaltılarak hedef bölgenin yapısal ve mekanik özelliklerine uygun olarak hazırlanmış gözenekli biyobozunur doku iskelelerine ekilir. Sonrasında, doku iskelesi içerisindeki hücrelerin çoğalıp farklılaşmasını sağlayacak uygun büyüme faktörleri ile fonksiyonel doku oluşumu gerçekleştirilmektedir. (Datta vd., 2017a). Ayrıca, doku iskelesi hastaya nakledilmeden önce laboratuvar koşullarında vücut ortamının taklit edildiği biyoreaktörlerde kültür edilebilir.

Bununla beraber, geleneksel doku mühendisliği yaklaşımları, karmaşık, kalın ve damarlaşmış fonksiyonel doku parçaları üretmede aşağıda belirtilen çeşitli sıkıntıları da beraberinde getirmektedir (Datta vd., 2017b).

(i) Hücrelerin ekimi ve hücrelerin doku iskelesine penetrasyonları sınırlıdır. Doku iskelesine hücre ekimi ve gerçek doku mimarisine benzer biyoyapılar elde edilmesine rağmen, halen optimum doku mimarisine ulaşılamamıştır (Kang vd., 2012).

(ii) Doku ve organlar farklı hücre tiplerinden ve biyolojik faktörlerden oluşmuşlardır. Ancak, hücrelerin ve biyolojik faktörlerin üç boyutlu uygun pozisyonu geleneksel doku mühendisliği teknikleriyle belirlenememektedir (Gao & Cui, 2016).

(iii) Boyu 400 µm aşan dokularda, beslenme ve oksijen difüzyonu problemi olduğundan fonksiyonel damarlaşma gerekmektedir. Bu damarlaşma ile hücrenin ürettiği atıklar ortamdan uzaklaştırılmalı ve hücrenin yaşayabilmesi için gerekli besin ve oksijen difüzyonları sağlanmalıdır (Nerem & Seliktar, 2001). Geleneksel doku mühendisliği teknikleriyle damarlaşmış kalın dokular elde edilememektedir.

2. 3 Boyutlu (3B) Biyobasım

Eklemeli üretim ya da 3B yazım ile üretim, mühendislik, eğitim ve sağlık alanlarında yenilik yaratmıştır. Üç boyutlu yazıcı teknolojisinin gelişmesiyle doku ve organ biyoüretiminde çağ atlanmıştır. Bu teknoloji, yukarıda bahsedilen kritik konuların çözümüne umut vermektedir (Murphy & Atala, 2014). 3B biyobasımın en büyük avantajlarından biri serbest katı hal üretimine imkân vermesiyle beraber, bu hücrelerin ve diğer biyolojik faktörlerin belirlenen 2B ve 3B pozisyonlarına göre basılmasıdır. Böylelikle doku mimarisine göre belirlenen hücre tipleri, biyomalzemeler ve büyüme faktörleri göz önüne alınarak basılabilmektedir. Fonksiyonel biyobasım için uygun biyobasım tekniği ile basılabilir biyomalzeme ve hücre kaynakları gerekmektedir. Biyobasım teknolojisi kemik, beyin, kanser, kalp, kıkırdak, kalp kapakçığı, karaciğer, akciğer, sinirsel, damarsal ve kompozit dokular gibi çok çeşitli dokuların üretiminde kullanılmaktadır(Ozpolat vd., 2016).

2.1 Medikal Görüntüleme ve 3B tasarım

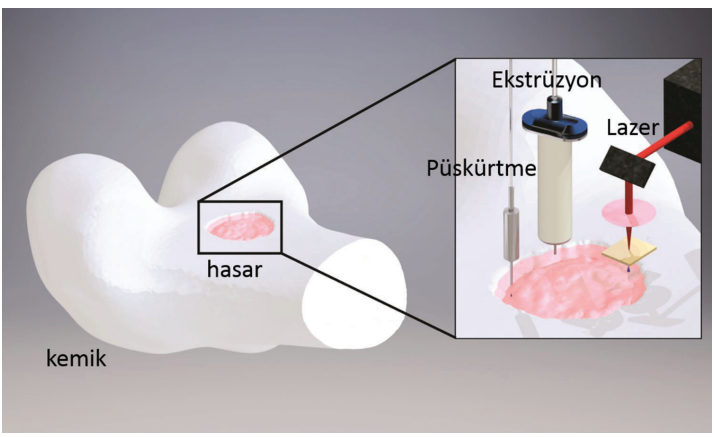
Doku ve organların karmaşık ve heterojen mimarisinin biyobasımı için hücrelerin doku içindeki organizasyonunun bilinmesi gerekmektedir. Medikal görüntüleme modaliteleri ile hücre, doku ve organ seviyesinde bilgiler elde edilerek doku mimarisi saptanabilinir. En çok kullanılan medikal görüntüleme teknikleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. Medikal görüntüleme cihazlarından elde edilen 3B medikal görüntüler, bilgisayar destekli tasarım araçlarıyla uygun formata çevrilerek doku modelleri oluşturulur(Ozpolat, 2016).

MRG tekniğinde uygulanan güçlü manyetik alan sayesinde vücut içindeki hidrojen atomlarının yoğunlukları ve hareketlerine göre görüntü oluşturulur. Bu yöntem sayesinde kıkırdak gibi yumuşak dokular 3B olarak görüntülenebilir. BT tekniğinde ise X-ray ışınlarının vücudun içinden geçerek dedektörde toplanmasıyla 2B görüntü elde edilir. X-ışın tüpü ve dedektörün bulunduğu gantrinin 360 derece dönmesiyle elde edilen görüntüler çeşitli yeniden oluşturma algoritmalarıyla 3B görüntüye çevrilir. Bu teknikte dokuların farklı soğurma kapasitelerinden yararlanılarak kemik gibi sert dokular hakkında 3B bilgi elde edilir (Ozpolat & Gudapati, 2016).

Görüntüleme tekniklerinden elde edilen veriler sayesinde, 2B ve 3B anatomik modeller kullanılarak farklı hücre tipleri ve biyomalzemeler, gerçeğine uygun olarak yüksek çözünürlükte basılabilir. Bu bağlamda, 3B medikal görüntülere segmentasyon işlemi yapılarak ilgilenen bölge seçilir ve devamında, STL formatına çevrilerek biyoyazıcılarda kullanılır. Ayrıca bilgisayar modelleri, üretilen biyoyapının mekanik ve biyokimyasal özelliklerin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

2.2 Medikal Görüntüleme ve 3B tasarım

Biyomalzeme, hücre ve biyolojik faktörler içeren biyo-mürekkebin basımı; ekstrüzyon temelli biyobasım, püskürtme-temelli biyobasım ve lazer-temelli biyobasım olmak üzere üç ana temel kategoriye ayrılır (Şekil 1). Her bir tekniğin farklı bir yaklaşımı olup, yüzey rezolüsyonu, hücre yaşayabilirliği ve biyomalzeme seçimi gibi parametreleri farklıdır.



Şekil 1. Yenileyici tıpta püskürtme-temelli, ekstrüzyon-temelli ve lazer-temelli biyoyazıcıların kullanımı

2.2.1 Ekstrüzyon-temelli biyobasım

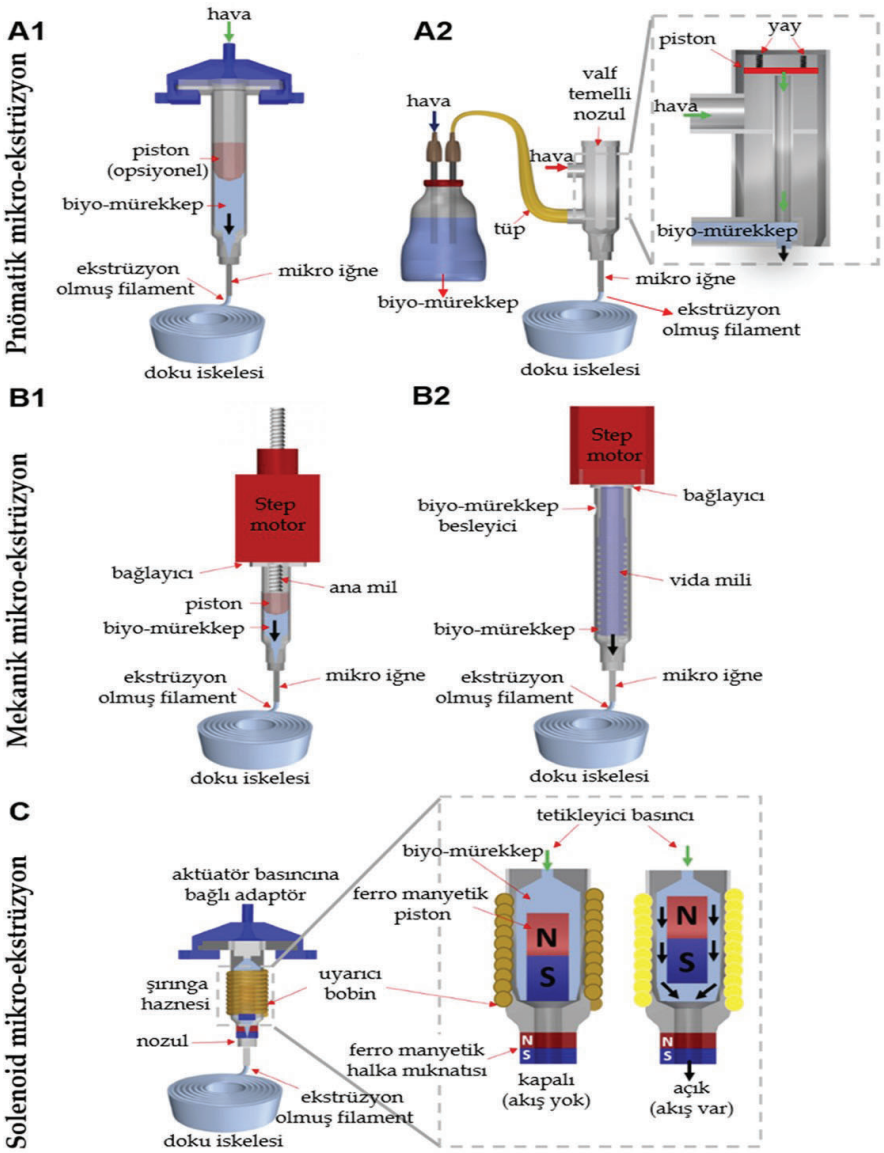
Ekstrüzyon-temelli biyobasım son yıllarda oldukça gelişim göstermiş hızlıca ilerleyen bir teknolojidir. Bu teknoloji ile, temel araştırmalar ve farmasötikten klinik uygulamalara kadar geniş bir alanda, mikroakışkan cihazlarla hücre, doku, doku yapıları, organ parçaları gibi biyolojik yapıların basım olanağı mümkündür (Ozpolat & Hospodiuk, 2016). Çok büyük faydalarına ve doku sferoidi, doku silindirleri, hücre pelletleri, asellüler matriks birleşenleri, mikro taşıyıcılar ve hücre yüklü hidrojeller gibi çok çeşitli biyo-mürekkep basma özelliklerine sahip olmasına rağmen, şu anda bu teknolojinin de karşı karşıya kaldığı çeşitli zorluklar ve kısıtlamalar mevcuttur. Bu bölümde, ekstrüzyon-temelli biyobasım teknolojisinin çalışma prensibi ve fiziksel açıklaması ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Ayrıca, bu teknolojinin gelecekte doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta yaşayan ürünler elde edilebilmesi için gerekli değişimi hakkında fikirler sunulmaktadır.

2.2.1.1 Çalışma Prensibi

Ekstrüzyon-temelli biyobasım tekniği, ekstrüzyon olarak akışkan malzemenin dağıtılması ve biyobasım olarak otomotik robot sisteminin kullanılmasının birleşimidir (Mironov vd., 2003). Biyobasim sırasında, dağıtımının yapılacağı malzemenin bulunduğu kafa X ve Y eksenleri boyunca robotik sistem kontrolünde hareket ederken, malzemenin zemine aktarılması için bu basım kafası veya zemin Z ekseninde aşağı yukarı hareket eder. Bu teknikte, hücre dolu hidrojellerin ya da biyo-mürekkeplerin basımın yapıldığı yüzeye kat kat ekstrüzyon edilmesiyle değişik şekil, boyut ve çözünürlükte 3B yapılar oluşturulur. Diğer biyobasım tekniklerinin aksine bu teknikte, yüzeye küçük damlacıkların basımı yerine 150-300 µm çap aralığında kesintisiz filamentler basılır (Pantani & Turng, 2015). Bilgisayar kontrollü dağıtım sistemiyle filamentlerin yüzeye kesintisiz olarak aktrarılmasından dolayı bu hızlı imalat tekniği ile daha iyi yapısal bütünlük sağlanır. Ayrıca, bu metot kolayca bilgisayar destekli tasarım (CAD) programları gibi bilgisayar programlarına monte edilebilir ve bu sayede kullanıcılar CAD dosyasını yükleyerek yapıları direk basabilirler (He vd., 2015). İhtiyaca göre bu CAD dosyaları medikal resimlerden alınabilir ya da "free-form" tasarım olarak yapılabilir (Giannitelli et al.,2014; Ozpolat vd., 2018). Bu özelliklerden dolayı 3B gözenekli hücre dolu yapıların üretilmesinde en uygun teknik olarak gösterilmektedir. Bu teknikte, şırınga bareli veya hazneye doldurulmuş biyo-mürekkep çözeltisi basınçlı hava (pnömatik), mekanik kuvvetler (piston ya da mil-tahrikli) veya mıknatıs yardımıyla (solenoid) yüzeye basılır (Şekil 2).

Pnömatik-temelli sistemlerde basınçlı hava, valfsiz (Şekil 2A1) ya da valfli (Şekil 2A2) olarak kullanılabilir. Valfsiz konfigürasyon, valfliye göre daha basit olmasından dolayı yaygın olarak kullanılıyor olsa da, basınç ve pals frekansı kontrol edebilme avantajından dolayı yüksek hassasiyet isteyen uygulamalarda valfli konfigürasyon tercih edilebilir. Valfsiz konfigürasyon kayma incelmesi özellikli hidrojeller için yeterli olsa da bu konfigürasyonda çok düşük vizkositeli biyo-mürekkep malzemeleri basınç uygulanmazsa nozuldan kolayca akarlar. Bundan dolayı düşük vizkositeli biyo-mürekkepler ve çapraz bağlayıcı solüsyonlar için valflı konfigürasyon şiddetle tavsiye edilmektedir.

Pnömatik sistemlerde, biyobasılmış yapıların kontaminasyonunu asgariye indirmek adına komprasörden gelen havanın sterilizasyonu için havanın geçiş yoluna filtre uygulanması gerekir. Pnömatik sistemler ile yarı katı ya da katı biyo-mürekkeplerin (hücre agregasyonu gibi) düzgün ekstrüzyonu pek mümkün değildir ve biyo-mürekkebin nozul ucundan taşınması için başka sıvı ya da jel ortamına ihtiyaç duyarlar. Aksi taktirde biyo-mürekkep nozul duvarına kolayca yapışır. Hidrojel-esaslı biyo-mürekkeplerde ise sıvı veya sol-jel özelliklerinden dolayı bu problem öngörülmez çünkü sıvı veya sol-jel haldeki biyo-mürekkepler nozul içerisinde sıkışmadan kuvveti tüm yönlere eşit olarak taşır.



Şekil 2. Ekstrüzyon-temelli biyobasım teknikleri: A) Pnömatik mikro ekstrüzyon, B) Mekanik mikro ekstrüzyon, C) Solenoid mikro ekstrüzyon

Mekanik mikroektrüzyon sistemleri pistonlu (Şekil 2B1) veya mil-tahrikli (Şekil 2B2) konfigürasyonlar olarak kullanılır. Pnömatik sistemlerde gazın sıkışmasındaki gecikmeden dolayı mekanik dağıtımlı sistemlerde malzemenin nozul boyunca ekstrüzyonunun direk kontrolü daha mümkündür. Bundan dolayı daha viskoz malzemelerin ekstrüzyonunda mekanik sistemler daha uygundur.

Mil-tahrikli konfigürasyonlar, pistonlu sistemlere göre yüksek vizkositeli biyo-mürekkeplerin basımında daha avantajlı iken, nozul boyunca daha fazla basınç kaybına neden olduklarından dolayı hücrelere zarar verme riski vardır. Bundan dolayı ektrüzyon-temelli biyoyazıcı için kullanılacak vida mili dikkatlice tasarlanmalıdır. Mekanik konfigürasyonların uygun maliyet, kolay programlanma, portatiflik ve hava kompresörü gibi ekipmanlara ihtiyaç duymama avantajları vardır. Ayrıca hücre agregasyonu gibi katı veya yarı katı biyo-mürekkeplerin yazımı için daha yetkindir.

Selenoid mikroektrüzyon sistemi (Şekil 2C) vanayı açmak amacıyla, asılı olan ferromanyetik piston ve ferromanyetik halka mıknastısı arasında meydana gelen manyetik çekme kuvvetini iptal etmek için elektrik palsını kullanır. Benzer konfigürasyon, piezoelektrik aktüatör sistemi kullanılarak da geliştirilebilir fakat işlem modu püskürtme olduğunda ekstrüzyon-temelli biyobasım için uygun değildir. Selenoid-temelli mikroektrüzyonla mikrolitrenin altında hacimlerde biyo-mürekkep dağıtılabilir (Bammesberger vd., 2013). Ayrıca bu sistem iyonik ve ultraviyole ışınlamalı çapraz bağlama mekanizmasına sahip düşük vizkositeli biyo-mürekkeplerin basımı için uygundur. Yüksek doğruluk elde edilebilmesine rağmen, selenoid-temelli mikroektrüzyon sisteminin doğruluk ve tekrar edilebirliğini etkileyen; vananın açılması ve harekete geçme (bobine gücün verilmesi) arasındaki zaman aralığı, contanın sıkışmasına ve gecikmeye sebep olan piston ve vana yuvası arasındaki contanın yumuşak yapısı, yüksek viskoziteli biyo-mürekkeplerin dağıtılabilmesi için yüksek-tahrik basıncına gerek olması gibi çeşitli etkenler vardır.

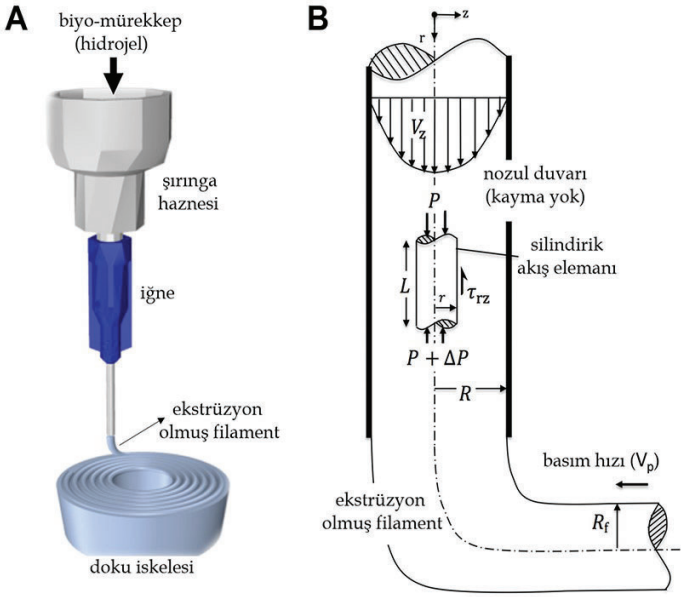
2.2.1.2 Ekstrüzyon-temelli biyobasım işleminin fiziksel açıklaması

Ekstrüzyon-temelli biyobasım işlemlerinin çoğunda basit bir işlem şemasından bahsedilebilinir (Şekil 3). Bu sistemde, hidrojel-temelli biyo-mürekkep malzeme şırınga bareline doldurulur ve mikronozulun ucu boyunca ekstrüzyon edilerek zemine kat kat yazılır. Şırıngaya basınç uygulanmasıyla polimer, nozul ucundan dışarıya doğru filament şeklinde çıkar. Ekstrüzyon ile biyobasım yönteminde nozul ucu ile basımın yapılacağı zemin arasındaki mesafenin iyi ayarlanması biyobasılabilirlik açısından çok önemlidir. Nozul ucu ve zemin arasındaki mesafe çok fazla ise biyo-mürekkep çözeltisi düzenli dağıtılamadan uçta birikir ve katılaşır. Diğer yandan nozul ucu zemine çok yakın olursa biyo-mürekkep çözeltisi uçtan dışarı çıkarak ince çizgi şeklinde zeminde iz bırakır. İdeal bir biyobasım için bu boşluğun yaklaşık olarak nozul uç çapına eşit olacak şekilde ayarlanması tavsiye edilir. Ayrıca ekstrüzyon ve yazım hızı, filament çapı gibi biyobasım değişkenleri de ekstrüzyon-temelli biyobasım işleminde önemlidir. Bu bölümde, biyobasım değişkenlerinin tahmin edilebilmesi ve böylece tanımlanan doku yapılarının başarılı bir şekilde basılabilmesi için fiziksel formülasyonlar verilmiştir.

Nozul içerisindeki silindirik akış elemanının lineer momentum dengesi (Şekil 3B), zamandan bağımsız biyo-mürekkepler için durağan koşullu laminar sıkıştırılamaz akışta r yarıçapı ve L uzunluğu ile formüle edilebilinir (Chhabra & Richardson, 2008):

$$P(\pi r^2) = (P + \Delta P)(\pi r^2) + 2\pi L \tau_{rz} \quad (1)$$

Burada, P, akış kaynağından uygulanan basınç, ΔP, basınç kaybı, τ_{rz}, silindirik akış elemanındaki kayma gerilmesidir. Eşitlik (1) de yer çekimi kuvveti ihmal edilmiştir.



Şekil 3. Ekstrüzyon-temelli biyobasım: A) biyo-mürekkebin mikro-nozul ucu boyunca ekstrüzyon edilişi, B) biyobasım işleminin formüle edilebilmesi için nozul ucunun sonundaki ekstrüzyon işleminin formüle edilişi.

Eşitlik (1)'i yeniden düzenleyecek olursak, akış elemanındaki kayma gerilmesi şu şekilde yazılabilir:

$$\tau_{rz} = \left(\frac{r}{2}\right)\left(\frac{-\Delta P}{L}\right) \quad (2)$$

Kayma gerilmesi, eşitlik (3)'de gösterildiği gibi Power-law akışkan ilişkisi kullanılarak kayma hızının fonksiyonu olarak da gösterilebilir. Burada, K, kıvam indeksi, μeff, görünür viskozite, Vz, r yarıçapındaki eksenel yöndeki hız, ve n ise boyutsuz akış davranış indeksidir. Akış davranış indeksi Newtonyen davranıştan sapmayı gösterir ve akışkanlar n değerine göre sınıflara ayrılırlar. Bu sınıflandırmaya göre akışkanlar; n<1 için psödoplastik veya kaymayla incelen, n=1 için Newtonyen ve n>1 için dilatan veya kaymayla kalınlaşan akışkanlar olarak sınıflandırılırlar (Faghri & Zhang, 2006).

$$\tau_{rz} = K\left(\frac{\mathrm{d}V_z}{\mathrm{d}r}\right)^n = \mu\frac{\mathrm{d}V_z}{\mathrm{d}r} \tag{3}$$

Eşitlik (2) ve (3)'ün birleştirilip (nozul duvarında kaymama koşulu olduğunu varsayarsak) r'ye göre integrali alındığında hız dağılımı için aşağıdaki eşitliği elde ederiz:

$$V_z = \left(\frac{n}{n+1}\right)\left(\frac{-\Delta P}{KL}\frac{R}{2}\right)^{1/n} R\left[1-\left(\frac{r}{R}\right)^{\frac{n+1}{n}}\right] \tag{4}$$

Hız dağılımı eşitliğinden de elde edilebileceği gibi, biyo-mürekkep hızı nozulun orta bölgelerinde en fazla, yarıçap R'ye eşit olduğunda (nozul duvarında) ise 0 dır (Şekil 3B). Ortalama hız profili nozul birim kesit alanındaki akış debisi (Q) olarak formüle edilebilir. Akış debisi Vz nin r'ye göre integrali olarak gösterilebilir.

$$V = \frac{Q}{\pi R^2} = \frac{1}{\pi R^2}\int_0^R 2\pi r V_z \mathrm{d}r \tag{5}$$

İntegral alındığında eşitlik (6) elde edilir:

$$V = \left(\frac{n}{3n+1}\right)\left(\frac{-\Delta P}{2KL}\right)^{1/n} R^{n+1/n} \tag{6}$$

Vp, yazım hızı (robot hızı) ve Rf, yazılan filamentin yarıçapı olmak üzere, akışkanın nozul ucundan çıkmasının öncesi ve sonrasındaki akış debisinin korunumunu kullanırsak,

$$V\pi R^2 \cong V_\mathrm{p}\pi R_\mathrm{f}^2 \tag{7}$$

Eşitlik (6) ve (7) yi birleştirirsek eşitliğimiz aşağıdaki şekli alır:

$$R_f \cong V_\mathrm{p}^{-1/2}\left(\frac{n}{3n+1}\right)^{1/2}\left(\frac{-\Delta P}{2KL}\right)^{1/2n} R^{3n+1/2n} \tag{8}$$

Ekstrüzyon-temelli biyobasım için biyobasım parametreleri, power-law akışkanların farklı biyo-mürekkep solüsyonlarının çeşitli reolojik parametreleri ile daha önce

bahsedilen eşitlikler kullanarak kolayca elde edilebilir. Gösterilen eşitlikler hücre agregasyonu gibi katı formdaki biyo-mürekkepler için kullanılamazlar.

2.2.1.3 Kısıtlamalar

Ekstrüzyon-temelli biyobasımda, filamentin kesintisiz olarak aktarabilmesinden dolayı yapısal olarak daha doğru sonuçlar elde edilir. Bu da ektrüzyon-temelli biyobasımın 3B gözenekli hücresel yapıların hızlı imalatında en uygun yöntem olmasını sağlamaktadır (Yeong vd., 2004). Ekstrüzyon-temelli biyobasım teknolojisi gerçek boyutlarda doku ve organ imalatı için hücre paterninin oluşumuna ön ayak olsa da bu teknoloji için düşük çözünürlük, kayma gerilmesi kaynaklı hücre deformasyonu ve hücrelerin jelleşmeden dolayı hızlıca kapsüllenme gerekliliğinden dolayı malzeme seçmedeki sınırlamalar gibi çeşitli kısıtlamalar mevcuttur. Hidrojellerin biyobasılabilirliği bu biyobasım tekniğinde çapraz bağlama hızına oldukça bağlıdır. Düşük çapraz bağlama hızı olan biyomalzemelerin bu yöntemle basılabilirliği sınırlıdır (Chiono vd., 2008).

Biyobasım sonrası hücre ölümleri ekstrüzyon-temelli sistemlerin önündeki en önemli kısıtlamadır. Bu sistemdeki hücre canlılığı (40-80%), püskürtmeli sisteme (>80%) göre oldukça düşüktür (Chang vd., 2008) ve nozul çapının düşük, basıncın fazla olduğu durumlarda en kötü hücre canlılığı görülür (Tanzeglock et al., 2009) . Hücre ölümlerinin en büyük nedeni yüksek dağıtım basıncı ve kayma gerilmesindeki artıştır (Nair vd., 2009). Biyobasım işlemi sırasında dağıtım basıncı, nozul geometrisi ve biyo-mürekkep konsantrasyonun değişimi ile ölü hücre sayısında düşüş sağlanabileceği gösterilmiştir (Yu vd., 2013). Nozul çapının artırılması, biyo-mürekkep vizkositesinin azaltılması ya da ektrüzyon basıncının düşürülmesi ile ölü hücre sayısı azaltılabilir ve böylece yaşanılan kısıtlamaların ve zorlukların belli ölçüde önüne geçilebilir. Ayrıca, basılan hücrelere etki eden mekanik yük, kök hücrelerde ve kalıtsal hücrelerde fenotip değişimine ve hücre işlevselliğinin kaybına neden olmaktadır (Lee vd., 2015).

Biyo-mürekkep seçimindeki kısıtlamalar ve düşük çözünürlük, ektrüzyon-temelli biyobasımın uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. Bu metot ile elde edilebilen çözünürlük 200 µm mertebesindedir ki diğer metotlara göre oldukça düşük bir çözünürlüktür (Pati vd., 2015). Belirli hatalar hareket sistemi gibi bazı sistemsel hatalardan kaynaklı olsa da düşük çözünürlüğün sebebi büyük ölçüde ektrüzyon sisteminin kendisinden kaynaklıdır. Ekstrüzyon-temelli biyobasımda çok küçük uçlu nozulların kullanılması mümkün olsa da nozul boyutunun düşürülmesi kayma gerilmesinde önemli artışa neden olarak hücrelerin zarar görmesine ve ölmesine neden olur. Yüzey gerilmesi kaynaklı damla oluşmasını engellemek için biyo-mürekkep süspansiyonu ve filamentin düz bir formda çizilebilmesi için yeterince yüksek vizkosite gereklidir. Diğer yandan yüksek vizkosite nozul ucunun tıkanmasına neden olduğu için nozul ucunun çapı hesaba katılarak optimize edilmelidir. Ektrüzyon-temelli biyobasım yönteminde en çok karşı karşıya kalınan problemlerden birisi de nozulun tıkanmasıdır ve lazer-temelli biyobasım gibi nozul kullanılmayan uygulaması yoktur. Nozulun tıkanmasına sebep olarak sıcaklık ile çapraz bağlanan biyo-mürekkeplerin kullanıldığı biyobasımda ısı

haznesinin sıcaklığının hassas ayarlanamaması, iyonik olarak çapraz bağlanan biyo-mürekkeplerin kullanıldığı biyobasımda çapraz bağlama solüsyonunun nozul içerisine sıçraması, doku spheroidi kullanılan biyobasımda spheroidlerin ekstrüzyondan önce birleşmesi, mikro taşıyıcıların kullanıldığı biyobasımda göreceli küçük nozul iç çapları için yüklenen biyo-mürekkep içerisindeki biyo-parçacıkların pıhtılaşması, nozul ucu içerisinde biyo-mürekkebi tutan basınçtaki devamsızlık ve düzenli olmayan büyük parçacıklı biyo-mürekkep solüsyonunun nozul ağzınına yığılması verilebilir.

Yapısal olarak sağlam ve tam olma gerekliliğinden dolayı hücre yüklü gözenekli yapıların biyobasımında, ekstrüzyon işlemi sırasında ya da hemen ardından biyo-mürekkebin katılaşması gerekir. Bundan dolayı daha ileri nozul tasarımları geliştirilmelidir. Isıl olarak tersinir hidrojellerde nozul ve biyoyazıcı kafası tasarlanmasını çapraz bağlama mekanizması belirler. Örnek olarak jelatin ve agaroz gibi hidrojeller oda sıcaklığında çapraz bağlanırlar. Bundan dolayı bu hidrojeller sıcak rezervuara yüklenerek sıvı halde ektrüzyon edilebilir ve nozul ucundan çıkar çıkmaz hemen katılaşır. Pluronic® F-127, MatrigelTM ve metil selüloz ise oda sıcaklığında katılaşır ve düşük sıcaklıklarda sıvı olarak dururlar. Bundan dolayı ekstrüzyon işleminin olduğu yerde biyo-mürekkebi katılaştırmak için ısıtma destekli nozul tasarlanması gerekir.

Bahsedilen kısıtlamalara ek olarak ekstrüzyon-temelli biyobasımda donanım kaynaklı zorluklarla da karşı karşıya kalınabiliniyor. Pnömatik-tahrikli ekstrüzyon-temelli biyobasım sistemlerinde hava dağıtım komprasöründen gelerek kullanılan havanın sterilizasyonu gereklidir. Bundan dolayı biyobasılmış yapıların kontaminasyonunu asgariye indirmek adına havanın geçiş yoluna filtre uygulanması gerekir. Mekanik tahrikli sistemlerde mekanik dağıtım kafası kolayca sterilize edilebildiği için bu sistemlerde sterilize işlemi daha kolaydır. Mekanik-tahrikli sistemler uygun maliyetli, kolay programlanan, portatif ve hava kompresörü gibi ekipmanlara ihtiyaç duymayan sistemlerdir. Pnömatik-tahrikli sistemler çok hassas ve doğru sonuçlar verirken, valf-temelli sistemler kullanılarak 0.5 nL boyutunda mikro damlacıklar (Nordson Coorporation) elde edilebilir. Dağıtılan hacmin doğruluğu arttıkça maliyet de artar. Mekanik-temelli sistemlerde pres kütüğü ve nozul ünitesinde daha sıkı tölerans seçimi gerekmektedir. Biyoyazıcı kafası geliştirme sırasındaki yapılacak hata motorun gereksiz güç ihtiyacına, daha fazla sürtünme kuvvetine, biyo-mürekkep sızıntısına ya da aşırı yükleme kaynaklı nozul montajının başarısızlığına sebep olur. Mekanik-temelli sistemler hücre agregasyonu gibi katı veya yarı katı biyo-mürekkeplerin yazımında daha yeteneklidir. Pnömatik-tahrikli sistemler yarı katı ya da katı biyo-mürekkepler için düz ekstrüzyon yaratmazlar ve biyo-mürekkebin nozul ucundan taşınması için başka sıvı ya da jel ortamına ihtiyaç duyarlar. Nozul seçimindeki en önemli konulardan birisi nozul ucu duvarındaki sürtünme katsayısıdır çünkü sürtünmeden olan kayma gerilmesi hücrelere zarar verir. Sonuç olarak küçük sürtünme katsayılı yüzeyler ve cam pipet gibi sterilizasyonu kolay ekipmanlarla hücre yazımı idealdir(Bruzewicz vd., 2008). Selenoid-temelli mikroektrüzyonla mikrolitrenin altında hacimlerde biyo-mürekkep dağıtılabilir (Bammsberger vd., 2013). Ayrıca bu sistem iyonik ve ultra viyole ışınlama bazlı

çapraz bağlama mekanizmasına sahip düşük viskoziteli biyo-mürekkeplerin yazımı için uygundur. Yüksek doğruluk elde edilebilmesine rağmen, selenoid-temelli mikroekstrüzyon sisteminin doğruluk ve tekrar edilebirliğini etkileyen; vananın açılması ve harekete geçme (bobine gücün verilmesi) arasındaki zaman aralığı, contanın sıkışmasına ve gecikmeye sebep olan piston ve vana yuvası arasındaki contanın yumuşak yapısı, yüksek viskoziteli biyo-mürekkeplerin dağıtılabilmesi için yüksek-tahrik basıncına gerek olması gibi, çeşitli etkenler vardır. Ek olarak sıcaklık ve sonucunda viskozite değişimi biyo-mürekkep pistonu hareket ettirmek için yer değiştirdiğinde büyük ölçüde vana açılış zamanını etkiler. Bundan dolayı selenoid-temelli mikro ekstrüzyon sistemi sıcaklık kontrollü nozul konfigurasyonları için uygun olmayabilir. Ayrıca nozul töleransının da önemli etkisi vardır. Her farklı dağıtım ucu takıldığında (özellikle uzun dağıtım uçları için) vananın kalibrasyonu yapmak gerekir.

2.2.2 Püskürtme-temelli biyobasım

Doku mühendisliğinin hedefi insan anatomisine en uygun 3 boyutlu doku ve organ üretimini gerçekleştirmektir.

Püskürtme-temelli biyobasım yönteminde, biyo-mürekkep küçük damlacıklar halinde yüzeye püskürtülür. Biyo-mürekkebin yoğunluğu, viskozite ve yüzey gerilimi fiziksel parametrelerin üstesinden gelinerek nano-litre seviyelerinde damlacık oluşturulmak suretiyle gerçekleştirilir (Hospodiuk vd., 2017).

Püskürtme-temelli biyobasım, inkjet biyobasım ve mikrovalf-temelli biyobasım olarak ikiyi ayrılır.

2.2.2.1 İnkjet Biyobasım

İnkjet biyoyazıcılarda biyo-mürekkep solüsyonu fiziksel olarak manipüle edilip damlacık oluşturulur. Bu bağlamda; yer çekimi, atmosferik basınç ve biyo-mürekkebin akışkan mekaniği gibi parametrelerin üstesinden gelinmesi sonrasında damlacıkların biyobasım yüzeyine enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir (Saunders & Derby, 2014).

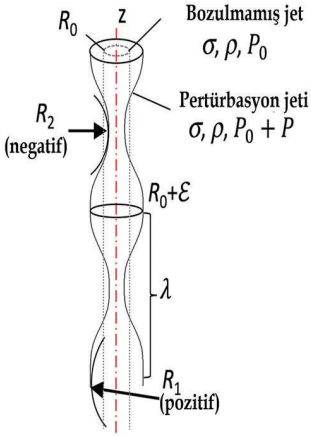
$$Z = \frac{\sqrt{\sigma \rho l}}{\eta} = \frac{\sqrt{\mathrm{We}}}{\mathrm{Re}} = \frac{1}{\mathrm{Oh}} \qquad (9)$$

σ , ρ ve η parametreleri sırasıyla biyo-mürekkebin yüzey gerilimi, yoğunlugu ve dinamik viskozitesidir. I ise karakteristik uzunluk (nozulun çapı) iken Re, We ve Oh sırasıyla Reynolds sayısı, Weber sayısı ve Ohnesorge sayısıdır. Inkjet yazımda damlacık oluşumu için $1<Z<10$ şartını sağlaması gerekmektedir.(Reis vd., 2005). Eğer $Z<1$ ise biyo-mürekkebin viskozitesi çok yüksek olduğundan damlacık oluşamazken eğer $Z>10$ ise uydu damlacığı oluşur.

İnkjet-temelli biyobasım, sürekli püskürtmeli biyobasım ve isteğe bağlı damlacık biyobasım olmak üzere iki ana başlıkta ele alınabilir.

2.2.2.1.1 Sürekli püskürtmeli biyobasım

Sürekli püskürtmeli biyobasımda, biyo-mürekkep kartuşundan nozula doğru uygulanan hava basıncıyla Rayleigh-Plateau kararsızlığına bağlı olarak yüzey gerilimini düşürmek amacıyla damlacık oluşur (Şekil 4) (Derby, 2008).



Şekil 4. Jetin damlacıklara kırılmasının gösterimi

Pertürbasyon koşulunda jetin yarıçapı (R) dalga fonksiyonu olarak ifade edilebilir:

$$R = R_0 + \varepsilon e^{\omega t + ikz} \tag{10}$$

pertürbasyon genişliği (), büyüme oranı iken k ise z yönündeki dalga sayısıdır. Pertürbasyon hızının radyal () ve aksiyal bileşenleri () ve pertürbasyon basıncı (P) şu şekildedir:

$$u_r = R(r)e^{\omega t + ikz} \tag{11}$$

$$u_z = Z(r)e^{\omega t + ikz} \tag{12}$$

$$P = P(r)e^{\omega t + ikz} \tag{13}$$

Pertürbasyon alanının silindirik Navier-Stokes denkleminden çıkarılmasıyla momentum (r,z) ve süreklilik (m) denklemleri şu şekildedir:

$$r:\omega R=-\frac{1}{\rho}\frac{dP}{dr} \tag{14}$$

$$z:\omega Z=-\frac{ik}{\rho}P \tag{15}$$

$$m:\frac{\partial R}{\partial r}+\frac{R}{r}+ikz=0 \tag{16}$$

P ve Z nin çıkarılmasıyla aşağıdaki denklem elde edilir.

$$r^2\frac{d^2R}{dr^2}+r\frac{dR}{dr}-\left(1+k^2r^2\right)R=0 \tag{17}$$

Yukarıdaki denklemin çözümü Bessel fonksiyonunun birinci türüdür ve aşağıdaki denklemi verir:

$$R(r)=CI_1(kr) \tag{18}$$

Navier-Stokes denklemlerinden elde edilen P ve R arasındaki ilişkiye göre ve Bessel fonksiyonuna göre, pertürbasyon basıncı şöyle ifade edilebilir:

$$P(r)=-\frac{\omega\rho C}{k}I_0(kr) \tag{19}$$

C`yi bulmak için sınır şartları denklemleri bulunmak zorundadır. Bu nedenle birinci sınır şartı yüzeydeki normal gerilimi:

$$P_0+P=\sigma\nabla\cdot n=\sigma\left[\frac{1}{R_1}+\frac{1}{R_2}\right] \tag{20}$$

Yukarıdaki denklemde R1 ve R2 sırasıyla jet ve pertürbasyonun yarıçapları olduğuna göre R1 ve R2 şu şekilde ifade edilebilir:

$$\frac{1}{R_1} = \frac{1}{R_0 + \varepsilon e^{\omega t + ikz}} \cong \frac{1 - \frac{\left(\varepsilon e^{\omega t + ikz}\right)}{R_0}}{R_0} \tag{21}$$

$$R_2 = \frac{1}{\varepsilon k^2 e^{\omega t + ikz}} \tag{22}$$

İkinci sınır şartı yüzeydeki kinematik durumu olduğundan

$$\frac{\partial R}{\partial t} = u \cdot n \cong u_r \tag{23}$$

Eşitlik (23) de eşitlik (11), (12), (13) ve (18) değiştirilerek $c = \frac{\varepsilon \omega}{I_1(kR_0)}$ olarak elde edilir. Büyüme oranı ise şu şekildedir:

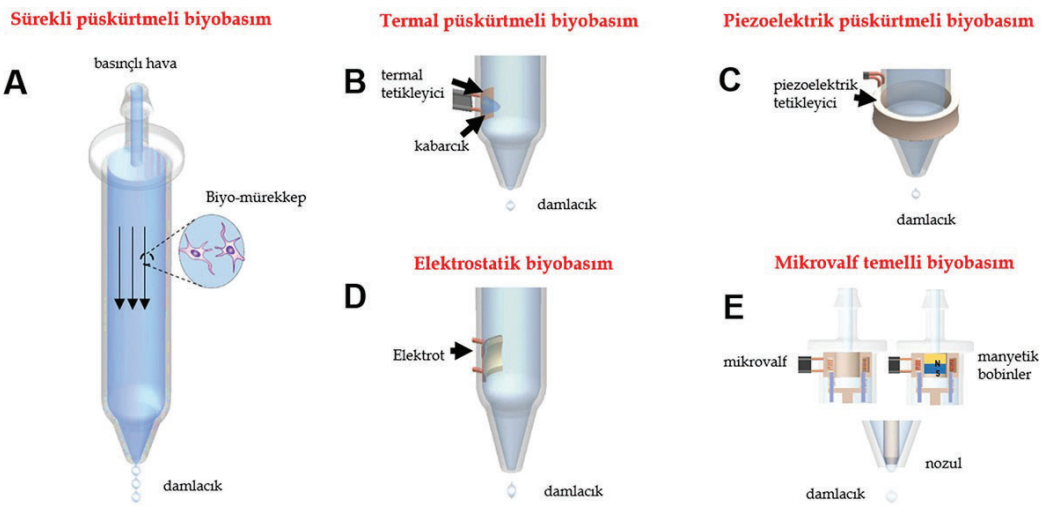
$$\omega^2 = \left(1 - k^2 R_0^2\right) \frac{k\sigma}{\rho R_0^2} \frac{I_1(kR_0)}{I_0(kR_0)} \tag{24}$$

Bu denklemle beraber Kr0<1 olduğunda stabil olmayan mod elde edilirken, pertürbasyon giderek artmaktadır.

2.2.2.1.2 İsteğe bağlı püskürtmeli biyobasım

Bu biyobasım tekniği, sürekli püskürtme biyobasım tekniğine göre daha fazla kullanılmakla beraber damlacık istenildiği zaman oluşturulur. Böylelikle daha ekonomik olan bu sistemlerde sistemin kontrolü daha kolaydır. İsteğe bağlı biyobasım termal inkjet biyobasım, piezoelektrik inkjet biyobasım ve elektrostatik biyobasım olmak üzere üç ana başlıkta toplanabilir (Şekil 5).

Termal püskürtmeli biyobasımda, pals sisteme gönderildiğinde lokal ısınma sayesinde bölgede buhar oluşturulurken (Cui & Boland, 2009), piezoelektrik püskürtmeli biyobasımda, voltaj palsi piezoelektrik malzemeye uygulanarak yüzey geriliminin üstesinden gelinir ve damlacık oluşturulur. Elektrostatik biyobasımda ise, bir elektrot yardımıyla voltajla uyarılarak damlacık oluşturulmaktadır. Bu yöntemle HeLa hücreleri enjekte edilmiş ve yaklaşık %70 hücre canlılığı elde edilmiştir (Nishiyama vd., 2009).



Şekil 5. Püskürtme-temelli biyobasım teknikleri: A) Sürekli püskürtmeli biyobasım, B) termal püskürtmeli biyobasım, C) piezoelektrik püskürtmeli biyobasım, D) elektrostatik biyobasım ve E) mikrovalf-temelli biyobasım.

2.2.2.2 Mikrovalf Temelli Biyobasım

Her bir kafa ayrı bir gaz regulatörüne bağlı olup, sürekli olarak nümatik basınç (pozitif basınç) uygulanmaktadır. Mikrovalf-temelli biyobasım sistemlerinde, üç boyutlu yazıcı sisteminin kafasına ilave edilen elektromekanik valf yardımıyla damlacık oluşturulur. Mikrovalfe elektrik sinyali uygulandığında, hava basıncı sayesinde yüzey gerilimi ve akışkanın viskozitesi gibi parametrelerin üstesinden gelinir. Mikrovalflerin açılış süresi yaklaşık olarak 0.1 ms olduğundan uygulanan pals sinyali değişik frekanslarda ve genişliklerde gönderilebilir. Biyo-mürekkep basım parametreleri; nozulün çapına, biyo-mürekkebin viskozitesine ve yüzey gerilimine, uygulanan hava basıncına, nozul ile basım yüzeyi arasındaki mesafeye ve valfin açık kaldığı süreyle ilişkilidir. Mikrovalf sistemleri eklemeli biyobasıma imkan sağlamakla beraber en büyük avantajı yüksek viskozitedeki (~1'den ~ 200mPa.s'e kadar) biyo-mürekkepleri yüksek hücre canlılığı (yaklaşık %86) ve yüksek işlem hacminde basılabilmektedir.

Dar uçlu nozullerden dolayı kayma gerilimi çok fazladır. Bundan dolayı hücre deformasyonları ve ölümleri yüksektir. Ayrıca yüksek viskoziteli malzemeler inkjet biyoyazıcılarda basılamazken mikrovalf-temelli biyoyazıcılarda basılabilmektedir. Ancak ekstrüzyon ve lazer-temelli biyoyazıcılara göre daha az viskositeli biyo-mükerrepler basılabilmektedir. Ayrıca dar uçlu nozullardan dolayi biyojik materyaller nozule tıkanabilmekte, bu da sistemin kalibrasyonunu etkilemektedir. Bazen kalıcı tıkanıklardan dolayı ise pahalı nozuller bir daha kullanılamamaktadir.

2.2.2.3 Uygulamalar

Püskürtme-temelli biyobasım "organ-on-a-chip", ilaç tasarımı ve denenmesi, ve kök hücre araştırmalarının yanı sıra yenileyici tıpta da kullanımına olanak sağlamıştır.

Püskürtme-temelli biyoyazıcıların kök hücrelerin fonksiyonuna ve farklılaşma kapasitesine etki etmediği gözlenmiştir (Ng vd., 2017). Örneğin, hiPSCs ve insan embriyonik kök hücrelerden farklılaştırılan hepatosit hücreleri kullanılarak 3B karaciğer doku modeli oluşturulmuştur. Başka bir grup, 3 farklı kök hücre biyobasımı in vitro ve in vivo yapılarak heterojen doku oluşturmuşlardır. Püskürtme-temelli biyobasımın biyolojik özelliklerinin her iki ortamda da değişmediği gözlenmiştir.

Piezoelektrik biyobasım, püskürtme-temelli biyobasımda en fazla tercih edilen yöntem olup aljinat kullanılarak dikey ve yatay damar benzeri dokular basılmıştır(Xu vd., 2014).

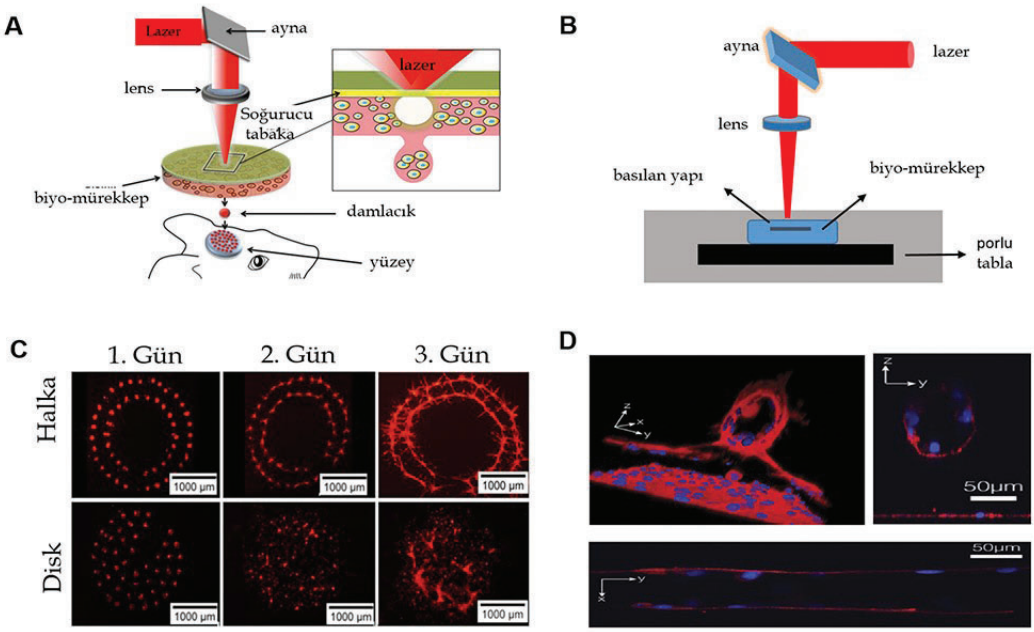
Genel olarak damlacık çapının küçük olması (10-150μm) nedeniyle ekstrüzyon-temelli biyoyazıcılara göre daha yüksek hassasiyet elde edilmektedir. Bu nedenle yüksek çözünürlük gerektiren uygulamalarda püskürtme-temelli biyobasım kullanmaktadır (Gudapati vd., 2016).

2.2.2.4 Kısıtlamalar

Püskürtme-temelli biyoyazıcılarda son yıllarda artan teknolojik gelişmelere rağmen en büyük sıkıntısı nozulün tıkanmasına bağlı olarak meydana gelen aksamalardır. Bu tıkanmalar biyobasım parametrelerini etkilemekte ve devamlılık sıkıntısı yaratmaktadır. Daha da ötesi kullanılan çeşitli prensiplere dayalı nozuller oldukça pahalıdır (Gudapati vd., 2016).

2.2.3 Lazer-temelli biyobasım

Bilgisayar destekli biyoüretim tekniklerinden biri olan lazer yazım ilk olarak mikroelektronik devre üretimi sırasında iletken malzeme basımı aşamasında kullanılmıştır (Zhang vd., 2003). Öte yandan biyomedikal mühendisliği uygulamaları ise; hücre, protein ve DNA gibi biyolojik malzemelerin basımıyla başlamıştır. Genel hatlarıyla lazer-temelli biyoyazıcılar; hücre transferi (LIFT) ve fotopolimerizasyon olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirilmektedir.



Şekil 6. Lazer-temelli biyobasım: (A) hücre transferi yönteminin şematik gösterimi (Keriquel vd., 2017) referansından alınıp uyarlanmıştır), (B) stereolithography yönteminin şematik gösterimi, (C) disk ve halka seklinde basılan tomate-D1 hücrelerinin 1,2 ve 3.gündeki floresan resimleri (Keriquel vd., 2017) referansından alınıp uyarlanmıştır), (D) PEGDA hidrojelindeki karmaşık damar yapısı (Hribar vd., 2015) referansından alınıp uyarlanmıştır).

Şekil 6A'da anlatıldığı üzere hücre transferi yöntemi titanyum ya da altın gibi iletken malzemeden üretilen enerji soğurucu malzeme, lazer radyasyonu ile uyarılarak lokal kabarcık oluşturulmaktadır. Enerji soğurucu malzemenin hemen altında bulunan hücre ve hidrojeller içeren biyo-mürekkep kartuş ise bu kabarcık tarafından uyarılarak damlacık oluşturulmaktadır. Genel olarak lazer-temelli biyoüretim tekniğinin mekanizması dört kısımda açıklanabilir. (i) İlk olarak lazer enerjisi biyo-mürekkep yüzeyine ya da enerji soğurucu maddeye gönderilir (ii) bu durum sayesinde kabarcık oluşturulur (iii) Biyo-mürekkebe ulaşıncaya kadar genişler (iv) daha sonrasında yüksek hızlı jet oluşur. (20 m/s'den 100m/s'e). Jetin yüzeye değmesi sonucunda biyo-mürekkepten damlacık oluşturulur. Kartuş malzemesi olarak kollojen, sodyum aljinat ya da fibrin benzeri biyomalzemeler kullanılır. Bununla beraber biyo biyobasım işleminde damlacığın çapı; lazer pals enerjisine, kartusun viskositesi, hücre yoğunluğu, kartuşun boyu ve yüzey gerilimiyle ilişkilidir (Ozpolat, 2016).

Charles W. Hull tarafından icat edilen, 1985 yılında ise patentlenen, fotopolimerizasyon yöntemi ya da başka ifadeyle stereolitografi "stereolithography" (SLA) ikinci yöntem olarak kullanılmaktadır (Ozpolat, 2016). Fotopolimerizasyon yönteminde geleneksel stereolitografi ve femtosaniye lazer teknikleri polimere direk uygulanarak lokal katılaşma elde edilir (Şekil 6B). Bu bağlamda, bilgisayar ortamında geliştirilen CAD model baz alınarak ultraviolet (UV) ışık ve z-ekseninde hareket eden tabla sayesinde gerçeğe en yakın biçimde eklemeli üretim yapılabilmektedir. Bu sistemler yenileyici

tıpta, yüksek çözünürlükte ve hassasiyette basılan gözenekli doku iskelelerine hücre ekimi yapılarak, kullanılmaktadır.

2.2.3.1 Uygulamalar

Gelişen teknolojiyle birlikte son yıllarda, geniş bir reoloji aralığındaki biyo-mürekkepler, küçük miktarlar (femtolitreden nanolitre seviyelerine kadar) ve yüksek çözünürlükte in vitro ve in vivo olarak basılmasıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Kardiyak, endotel ve mezenkimal kök hücre (MSC) gibi hücre çeşitleri lazer-temelli biyoyazıcılarda basılmıştır (Gaebel vd., 2011). Özellikle kapiler benzeri yapıların basılmasıyla elde edilen dokuların uzun süre canlı kalmasını sağlayacak damar ve benzeri yapılar üretilmeye başlanmıştır (Ru & Ringeisen, 2010). Başta BioLP™ modifiye lazer olmak üzere çeşitli yazıcılar kullanılarak aljinat hidrojeli ile birlikte koyun damar kas hücreleri ve endotel hücreleri polietilen glikol (PEG) doku iskeleleri üzerine basılmıştır (Barron vd., 2004; Koch vd., 2013). Kardiyak yenileyici tıp tedavilerde, HUVECs ve insan MSC hücreleri de poliester üretan (PEU) yüzeylere basılmıştır. MSC hücrelerinin lazerle biyobasımı sonrasında yapılan immünohistokimyasal boyamada herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Bir başka çalışmada halka ve disk seklinde farklı geometrilerde (Şekil 6C) basılmış ve in situ biyobasım denenmiştir (Keriquel vd., 2017). Femtosaniye lazer kullanılarak kollajenle enkapsüle edilmiş hücrelerden damar ve benzeri yapılar elde edilmiştir (Şekil 6D) (Hribar vd., 2015).

Yenilenebilir tıptaki lazer-temelli biyoyazıcıların bir diğer uygulaması ise hücrelere mekanik destek ve rehberlik eden üç boyutlu doku iskelesi üretimidir. Bu doku iskeleleri lazer yardımıyla farklı hücre türleri ekilebilmektedir (Ovnisianikov vd., 2010). Yüksek çözünürlük ve hassasiyet sayesinde karmaşık şekiller elde etme imkânı veren lazer-temelli biyoyazıcılar ile farklı hücre tipleri ile çalışmak mümkündür (Barron vd., 2004).

2.2.3.2 Kısıtlamalar

Nozulsüz biyobasım tekniği olan lazer-temelli biyoyazıcılarda kayma gerilimden kaynaklı hücre deformasyonları ve ölümleri en az seviyede gerçekleşmektedir. Püskürtme-temelli biyoyazıcılara nazaran çözünürlüğü 5 kat daha fazladır. Yüksek çözünürlük ve doğruluktan ötürü lazer-temelli bioyazıcılar karmaşık biyoüretim uygulamalarında tercih edilmesine karşın, diğer modalitelere nazaran bir hayli pahalı ve de kompleks bir sisteme sahiptir.

İşlem sırasında yalnızca tek bir biyo-mürekkep kartuş kullanılabilmesinden ötürü aynı anda farklı malzemeler basılamaması büyük bir engel oluşturmaktadır. Doku ve organların mimarisi düşünüldüğünde farklı hücre tiplerinin basımı ve organizasyonu esas teşkil etmektedir. Bununla beraber cihazı kullanan uzman kişiyle birlikte biyo-mürekkep kartuşunun hazırlanması gerekmektedir. SLA ve modifikasyonları haricinde günümüzde ticari olarak üretilen lazer-temelli biyoyazıcılar bulunmamaktadır.

3. Biyoyazıcıların yenileyici tıptaki gelecek perspektifleri

Geçmişten günümüze 3B biyobasım teknolojisinin ilerlemesiyle beraber yaşayan hücre ve dokuların biyobasım işlemlerinin yenileyici tıpta kullanımı doku mühendisliğine yeni bir çağ başlatmıştır (Ozpolat & Yu ,2013). Minimal etkilerle yapılabilen biyobasım işlemlerinde hücre canlılığı yüksek olup, gen transfeksiyonu ve ilaç salınımı gibi çeşitli uygulamalar yapılabilmektedir (Peng vd., 2016; Peng vd., 2017; Peng vd.,2018; Hospouidik vd,2018 ;). Özellikle "organ-on-a-chip" platformları yeni ilaçların keşfi için önem arz etmekte beraber maliyetlerinin düşük olması ve kolay sistemler olması bu sistemleri cazip kılmaktadır.

Görüntüleme cihazlarıyla elde edilen medikal görüntüler sayesinde gerçeğine en uygun şekilde 3B yazıcılarla basılabilen hücre ve dokular ilerleyen yıllarda yenileyici tıpta çığır açacaktır.

4. Teşekkür

Şekil 1'deki yardımlarından dolayı Penn State Üniversitesi Mühendislik Bilimi ve Mekanik Bölümü'nden Adomas Povilianskas'a teşekkürlerimizi sunarız.

5. Kaynaklar

Bammesberger , S. vd., "A Low-Cost, Normally Closed, Solenoid Valve for Non-Contact Dispensing in the Sub-µL Range," Micromachines, vol. 4, no. 1, s. 9–21, Şubat 2013

Barron, J. A. ; Wu, P. ; Ladouceur, H. D. ve Ringeisen, B. R. , "Biological Laser Printing: A Novel Technique for Creating Heterogeneous 3-dimensional Cell Patterns," Biomed. Microdevices, vol. 6, no. 2, s. 139–147, Haziran 2004.

Bruzewicz, D. A.; Reches, M. ve Whitesides, G. M. ,"Low-Cost Printing of Poly(dimethylsiloxane) Barriers To Define Microchannels in Paper," Anal. Chem., vol. 80, no. 9, s. 3387–3392, Mayıs 2008.

Chang,R.; Nam, J. ve. Sun, W., "Effects of Dispensing Pressure and Nozzle Diameter on Cell Survival from Solid Freeform Fabrication–Based Direct Cell Writing," Tissue Eng. Part A, vol. 14, no. 1, s. 41–48, Ocak 2008.

Chhabra, R. P. ve Richardson, J. F. , Non-Newtonian Flow and Applied Rheology, Second. Elsevier Oxford, UK, 2008.

Chiono, V. ; Pulieri, E. , Vozzi, G. , Ciardelli, G. , Ahluwalia, A. Ve Giusti, P. ,"Genipin-crosslinked chitosan/gelatin blends for biomedical applications," J. Mater. Sci. Mater. Med., vol. 19, no. 2, s. 889–898, Şubat 2008.

Cui, X. ve Boland, T. , "Human microvasculature fabrication using thermal inkjet printing technology," Biomaterials, vol. 30, no. 31, s. 6221–6227, Ekim 2009.

Datta,P.; Ozbolat, V. ; Ayan, B.; Dhawan, A. ve Ozbolat, I. T. ,"Bone tissue bioprinting for craniofacial reconstruction," Biotechnol. Bioeng., vol. 114, no. 11, s.. 2424–2431, Kasım 2017a.

Datta, P; Ayan, B. ve Ozbolat, I. T., "Bioprinting for vascular and vascularized tissue biofabrication," Acta Biomater., vol. 51, s. 1–20, 2017b.

Derby, B. , "Bioprinting: inkjet printing proteins and hybrid cell-containing materials and structures," J. Mater. Chem., vol. 18, no. 47,s. 5717, 2008.

Faghri, A. ve Zhang, Y. , Transport Phenomena in Multiphase Systems, First. Academic Press, USA, 2006.

Gaebel vd., R. , "Patterning human stem cells and endothelial cells with laser printing for cardiac regeneration," Biomaterials, vol. 32, no. 35, s. 9218–9230, 2011.

Gao, G. ve Cui, X., "Three-dimensional bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine," Biotechnol. Lett., vol. 38, no. 2, s. 203–211, Şubat 2016

Giannitelli, S. M. ; Accoto, D. ; Trombetta, M. ve Rainer, A. ,"Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering.," Acta Biomater., vol. 10, no. 2, s. 580–94, Şubat 2014.

Gudapati, H. ; Dey, M. ve Ozbolat, I. , "A comprehensive review on droplet-based bioprinting: Past, present and future," Biomaterials, vol. 102, s. 20–42, 2016.

He, Y.; Xue, G. ve Fu, J. ,"Fabrication of low cost soft tissue prostheses with the desktop 3D printer," Sci. Rep., vol. 4, no. 1, s. 6973, Mayıs 2015.

Hospodiuk, M. ; Dey, M. ; Sosnoski, D. ve Ozbolat, I. T.; "The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials," Biotechnol. Adv., vol. 35, no. 2, s. 217–239, 2017.

Hospodiuk, M., Dey, M., Ayan, B., Sosnoski, D., Moncal, K. K., Wu, Y., & Ozbolat, I. T. (2018). Sprouting angiogenesis in engineered pseudo islets. Biofabrication, 10(3), 035003.

Hribar, K. C. ; Meggs, K. ; Liu, J. ; Zhu, W. , Qu, X. ve Chen, S. , "Three-dimensional direct cell patterning in collagen hydrogels with near-infrared femtosecond laser," Sci. Rep., vol. 5, 2015.

Kang ,H.-W.; Park,J. H.; Kang, T.-Y.; Seol, Y.-J. ve. Cho, D.-W , "Unit cell-based computer-aided manufacturing system for tissue engineering," Biofabrication, vol. 4, no. 1, s. 15005, Mart 2012.

Keriquel, V. vd., "In situ printing of mesenchymal stromal cells, by laser-assisted bioprinting, for in vivo bone regeneration applications," Sci. Rep., vol. 7, no. 1, s. 1778, Aralık 2017.

Koch, L. ; Gruene, M. ; Unger, C. ve Chichkov, B. ; "Laser Assisted Cell Printing," Curr. Pharm. Biotechnol., vol. 14, no. 1, s. 91–97, 2013.

Langer,R. ve J. P. Vacanti, "Tissue engineering.," Science, vol. 260, no. 5110, s. 920–6, 1993.

Lee, V. K. vd., "Stem, 3D Bioprinting and 3D Imaging for Engineering, Cell," in Bioprinting in Regenerative Medicine, K. Turksen, Ed. Humana Press, 2015, s. 1–137.

Mironov, V.; Boland, T.; Trusk, T.; Forgacs, G.,ve Markwald, R. R. ,"Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering.," Trends Biotechnol., vol. 21, no. 4, s. 157–61, Nisan 2003.

Murphy, S. V. ve Atala, A. , "3D bioprinting of tissues and organs," Nat. Biotechnol., vol. 32, no. 8, s. 773–785, Ağustos. 2014.

Nair , K. vd., "Characterization of cell viability during bioprinting processes," Biotechnol. J., vol. 4, no. 8, s. 1168–1177, Ağustos 2009.

Nerem, R. M. ve Seliktar, D., "Vascular tissue engineering," Annu Rev Biomed Eng, vol. 3, s. 225–243, 2001.

Ng, W. L. ; Lee, J. M. ;. Yeong, W. Y ve Naing, M. Win ,"Microvalve-based bioprinting – process, bio-inks and applications," Biomater. Sci., vol. 5, no. 4, s. 632–647, 2017.

Nishiyama, Y. vd.; "Development of a three-dimensional bioprinter: construction of cell supporting structures using hydrogel and state-of-the-art inkjet technology.," J. Biomech. Eng., vol. 131, no. 3, s. 35001, Mart 2009.

Ovsianikov, A. vd., "Laser printing of cells into 3D scaffolds," Biofabrication, vol. 2, no. 1, 2010.

Ozbolat, I. T. ; Peng, W. ve Ozbolat, V.; "Application areas of 3D bioprinting," Drug Discov. Today, vol. 21, no. 8, s. 1257–1271, Ağustos 2016.Ozbolat, I. T., 3D Bioprinting: Fundamentals, Principles and Applications. 2016.

Ozbolat, I. ve Gudapati, H. ,"A review on design for bioprinting," Bioprinting, vol. 3–4, s. 1–14, Eylül. 2016.

Ozbolat, I. T. ve Hospodiuk, M. ,"Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting," Biomaterials, vol. 76, s. 321–343, Ocak. 2016.

Ozbolat, I. T. ve Yu, Y. ;"Bioprinting Toward Organ Fabrication: Challenges and Future Trends," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 60, no. 3, s. 691–699, Mart 2013.

Ozbolat, V. ; Dey, M. ; Ayan, B. ; Povilianskas, A. ; Demirel, M. C. ve Ozbolat, I. T. ,"3D Printing of PDMS Improves Its Mechanical and Cell Adhesion Properties," ACS Biomater. Sci. Eng., p. acsbiomaterials.7b00646, Ocak. 2018.

Pantani, R. ve Turng, L.-S., "Manufacturing of advanced biodegradable polymeric components," J. Appl. Polym. Sci., vol. 132, no. 48, Aralık 2015.

Pati, F. ; Jang, J. ; Lee, J. W. & Cho, D.-W. , "Extrusion Bioprinting," in Essentials of 3D Biofabrication and Translation, Academic Press, USA, 2015, s. 123–152.

Peng, W. ; Unutmaz, D. ve Ozbolat, I. T. ; "Bioprinting towards Physiologically Relevant Tissue Models for Pharmaceutics," Trends Biotechnol., vol. 34, no. 9, s. 722–732, Eylül 2016.

Peng, W. ; Datta, P. ; Ayan, B. ; Ozbolat, V. ; Sosnoski, D. ve Ozbolat, I. T., "3D bioprinting for drug discovery and development in pharmaceutics," Acta Biomater., vol. 57, s. 26–46, Temmuz 2017.

Peng, W., Datta, P., Wu, Y., Dey, M., Ayan, B., Dababneh, A., & Ozbolat, I. T. (2018). Challenges in Bio-fabrication of Organoid Cultures.

Rafii, S. ve Lyden, D. ,"Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration," Nature Medicine, vol. 9, no. 6. s. 702–712, 2003.

Reis, N. ; Ainsley, C. ve Derby, B., "Ink-jet delivery of particle suspensions by piezoelectric droplet ejectors," J. Appl. Phys., vol. 97, no. 9, 2005.

Saunders, R. E. ve Derby, B. , "Inkjet printing biomaterials for tissue engineering: bioprinting," Int. Mater. Rev., vol. 59, no. 8, s. 430–448, 2014.

Tanzeglock, T.; Soos, M.; Stephanopoulos G., ve Morbidelli, M., "Induction of mammalian cell death by simple shear and extensional flows," Biotechnol. Bioeng., vol. 104, no. 2, s. 360–370, Ekim 2009.

Wu , P. K. ve Ringeisen, B. R. ,"Development of human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) and human umbilical vein smooth muscle cell (HUVSMC) branch/stem structures on hydrogel layers via biological laser printing (BioLP)," Biofabrication, vol. 2, no. 1, s. 14111, Mart 2010.

Xu, C.; Zhang, M.; Huang, Y.; Ogale, A.; Fu, J. ve Markwald, R. R. "Study of Droplet Formation Process during Drop-on-Demand Inkjetting of Living Cell-Laden Bioink," Langmuir, vol. 30, no. 30, s. 9130–9138, Ağustos 2014.

Yeong, W.-Y. ; Chua,C.-K.; Leong, K.-F. ve M. Chandrasekaran, "Rapid prototyping in tissue engineering: challenges and potential," Trends Biotechnol., vol. 22, no. 12, s. 643–652, Aralık 2004.

Yu, Y.; Zhang, Y.; Martin, J. A. ve Ozbolat, I. T. ,"Evaluation of cell viability and functionality in vessel-like bioprintable cell-laden tubular channels.," J. Biomech. Eng., vol. 135, no. 9, s. 91011, Eylül 2013. .

Zhang , C. vd.., "Laser direct-write and its application in low temperature Co-fired ceramic (LTCC) technology," Microelectron. Eng., vol. 70, no. 1, s. 41–49, 2003.

Yapay Organlar ve Biyoyazıcılar

Ali AKPEK[1,2]

[1.] *Gebze Teknik Üniversitesi Kocaeli-Türkiye*

[2.] *Sabancı Üniversitesi, Tuzla İstanbul Türkiye*

1. Giriş

Her geçen yıl organ transplantasyonu konusundaki ihtiyaç sürekli olarak artmaktadır. Organ nakline ihtiyaç sürekli olarak artarken organ bağışı sayısında ciddi bir artış gözlenmemektedir. Bu sebeple her sene yüzbinlerce insan organ nakli için sırada beklerken hayatlarını kaybetmektedir.

Bu durumun ciddiyetini göstermek açısından verilebilecek en önemli örneklerden bir tanesi kalp hastalıklarıdır. Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında insanların ölümüne neden olan en yaygın hastalıklardır. Bu hastalıklar her yıl yaklaşık 20 milyon insanın ölümüne neden olmaktadırlar. Kardiyovasküler dokulara her yıl 600,000 cerrahi müdahalede bulunulmaktadır ve bunun maliyeti yaklaşık olarak 200 milyar dolar civarındadır. Kardiyovasküler hastalıklar arasında en yaygın olanları kalp krizine neden olan kalp kası hastalıkları ve kalp kapakçıkları hastalıklarıdır. Mevcut trend göz önünde bulundurulduğunda kardiyovasküler hastalıkların 2050 yılına kadar günümüzde olduğundan üç katı daha yaygın olması beklenmektedir.

Ne yazık ki kalp kaslarının ya da kalp kapakçıklarının kendiliğinden yenilenmesi mümkün değildir. Kalp kapakçıkları bazı durumlar için cerrahi müdahaleler ile tedavi edilebilir ancak çoğunlukla biyolojik veya mekanik protezler tedavi için tek alternatiftir. Maalesef bu yapay kalp kapakçıkları da kusursuz değildir. Trombojenez (pıhtılaşma), kalsifikasyon (kireçlenme) ve çocuk hastalar için kalp kapakçıklarının büyüdükçe tekrar tekrar modellenmesi ihtiyaçları ciddi sorunlardır. Kalp kasları ise kalp krizi durumlarında kısa bir süre için dahi çalışamaz hale gelirse dokular ölmeye başlar ve hasta kalp krizini atlatsa dahi dokular ölü kalır. Bu da kalpte kan pompalamasında ciddi sorunlara neden olacağı gibi yeni kalp krizlerine davetiye çıkartır. Hasta ömür boyu ilaçlara bağımlı yaşar.

Bu sorunun en önemli çözüm metotlarından birisi başta biyoyazıcılar olmak üzere çeşitli 3B organ biyofabrikasyonu metotları ile üretilmiş kalp dokusu ve aortik kalp kapakçıklarının geliştirilmesidir. Biyoyazıcılar ile 3B organ biyofabrikasyonu; belirlenmiş biyomalzemelerin iki boyutlu olarak üretilip, üst üste yerleştirilip kaynaştırılmaları sonucunda üç boyutlu yapıların ortaya çıkmasını sağlayan eklemeli bir üretim teknolojisidir. Bu teknoloji ile sadece biyomalzemeler değil, ekstraselüler matriks, proteinler, büyüme faktörleri gibi biyokimyasal ajanlar ve hatta hücreler dahi baskı sürecine dahil edilebilir veya biyomalzemeler ile doku iskelesi üretildikten sonra bunlar eklenebilir. 3B organ baskısı tekniğinin diğer doku mühendisliği tekniklerine nazaran pek çok avantajı vardır. İlk olarak kullanımı kolay bir yöntemdir. Grifit yapılar kolaylıkla üretilebilir. Düzgün bir planlama ile hücreler ve diğer bütün biyokimyasal ürünler arzu edilen bölgelere yerleştirilebilir.

Bu çalışmada biyoyazıcı teknolojileri ile ilgili temel kavramlardan, biyoyazıcı ile üretilmiş belirli yapay organlardan, biyoyazıcı stratejilerinden ve günümüzdeki biyoyazıcı teknolojisinin geldiği nokta ile eksikliklerinden bahsedilecektir.

2. 3 Boyutlu Yazıcılardan 3 Boyutlu Biyoyazıcılara

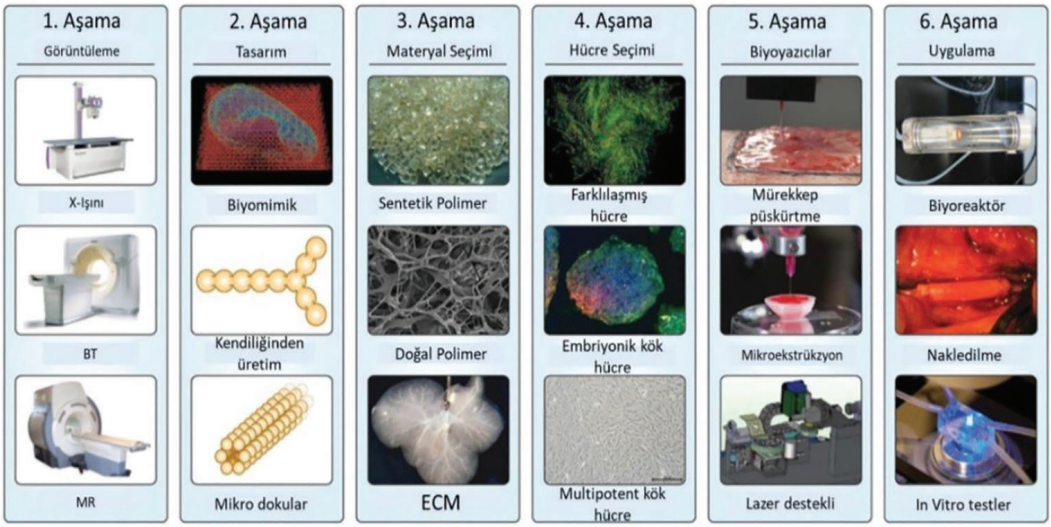
Üç boyutlu yazıcıların kullanılması üretim teknolojileri açısından son derece büyük bir yenilik olmuştur. Bu sayede sadece büyük üretim tesislerinden son derece pahalı cihazlar aracılığı ile gerçekleştirilebilen seri üretimin evlerde son derece ekonomik bir biçimde üretliebileceği gösterilmiştir (Li vd., 2015). Üç boyutlu yazıcı teknolojileri dünya genelinde yaygınlaşmış olmasına rağmen teknolojileri henüz hala daha gelişme evresindedir. Buna rağmen temel ev araç gereçlerinden silahlara, denizaltılardan arabalara, tanklardan mobilyalara, kahvelerden pizzalara ve hatta ev ve gökdelen inşaatlarına kadar sayısız pek çok alanda üç boyutlu yazıcılar hali hazırda kullanılmakta ve üreticilere hem maliyet hem de tasarım sınırsızlığı imkanı sağlaması açısından çok büyük avantajlar sağlamaktadır. Teknoloji geliştirilmesinde doyum noktasına ulaşıldığında her evde her bir kullanıcının tamamen kendilerine özgü olarak hemen hemen her ürünü üretebilmesi beklenmektedir. Böylelikle üretim teknolojileri açısından yeni bir çağ başlamış olacaktır (Ozbolat & Yu, 2013).

Sağlık sektörü de üç boyutlu yazıcılardan nasibini almıştır. Üç boyutlu yazıcılar implant üretiminde ve de cerrahlara riskli ameliyatlar için gerçekçi cerrahi modeller üretebilmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.

Ancak üç boyutlu yazıcıların sağlık alanında kullanımı sadece bundan ibaret değildir. Organ ve doku üretimi açısından da biyoyazıcı adı verilen yeni teknolojiler geliştirilmiştir. Bu teknoloji aracılığı ile canlı hücreler dokulara nakledilmekte ve ihtiyaç duyan hastalara nakledilmeye uygun doku ve organlar üretilmeye çalışılmaktadır (Akpek, 2018).

Biyoyazıcılar ilk olarak Klebe tarafından 1988 yılında kolajen ve fibronektinin uygun noktalara yerleştirilerek mikro pozisyonlanmasının sağlanması sayesinde gerçekleştirilmiştir (Klebe, 1988). Bu çalışma Hewlett-Packard (HP) marka mürekkep püskürtmeli bir yazıcının bir grafik arayüzü aracılığı ile programlanması ve

biyolojik malzemelerin belirlenen noktalara yerleştirilmesi sayesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma, 1999 yılında Odde ve Renn tarafından daha da geliştirilmiş ve hücrelerde doku tasarımında kullanılmıştır (Odde & Renn, 1999).



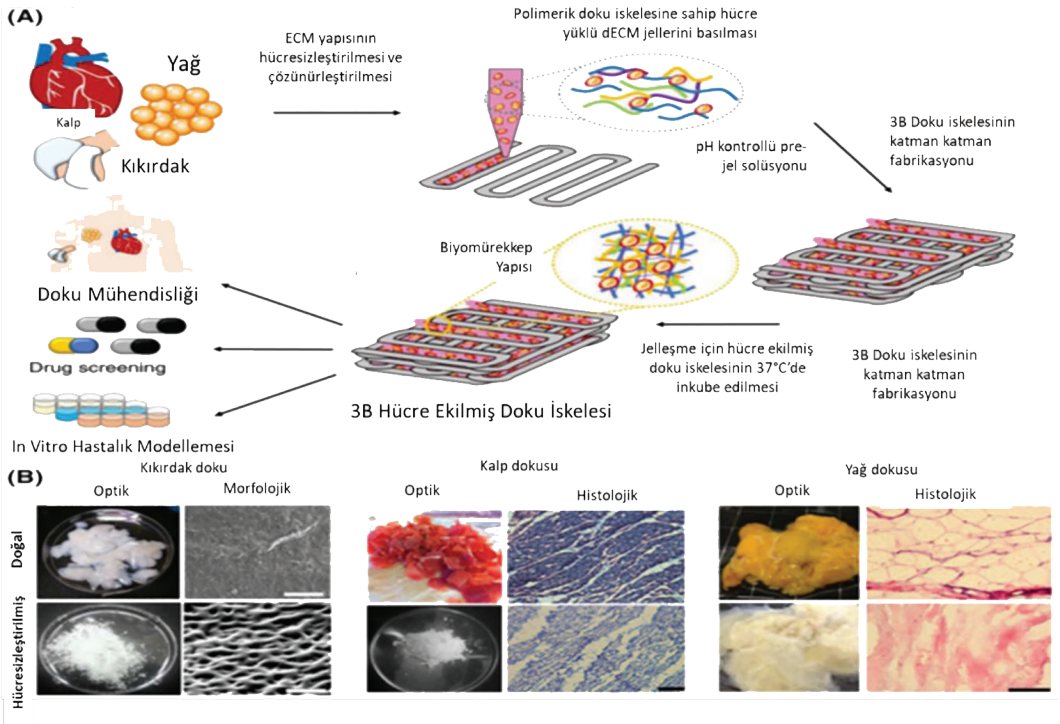
Şekil 1: Biyoyazıcılar ile 3B biyoüretimin süreçleri (Murphy & Atala, 2014)

Çalışmada lazer temelli bir biyoyazıcı kullanılmıştır. Bu sayede hücrelerinde hedeflenen noktalara yerleştirilebileceği ve 3B yapay doku ve hatta organ üretebileceği gösterilmiştir. Bu çalışma ile birlikte biyoyazıcılar konusuna ilgi artmış ve pek çok araştırmacı bu alanda çalışmalar gerçekleştirmeye başlamıştır (Hutmacher vd., 2004; Rai vd., 2005). Sayısız araştırmacı pek çok spin-off kurmuş ve biyoyazıcı teknolojilerini daha ileri taşımıştır (Narayan, 2014; Ozbolat vd., 2014). Günümüzde biyoyazıcı teknolojilerinin odağında damarlarında eklemlenebildiği doku üretimlerini gerçekleştirmek vardır. Bu sayede amaç kısa vadede nakledilmeye uygun hastaya özel olarak tasarımlanmış doku geliştirmek orta vadede ise amaç hastanın kendi hücrelerinden üretilmiş ve hastaya özel olarak tasarımlanmış organlar üretmektir. Şekil 1'de biyoyazıcı metodolojisinin temellerinden bahsedilmiştir.

3. Biyomürekkep

Biyomürekkep seçimi biyoyazıcı teknolojileri aracılığı ile yapay organ üretilmesi açısından en kritik noktalardan bir tanesini oluşturmaktadır. Biyomürekkep üretilmesi planlanan yapay doku ve organların hem çimentosu hem de tuğlaları hükmündedir. Doğru malzeme ve doğru oranlar kullanılmadığı takdirde yapay doku üretiminin başarılı olması mümkün değildir (Chung vd., 2013). Biyomürekkep seçimlerinde gözönünde bulundurulması gereken pek çok kriter vardır. Kullanılacak olan biyomalzemenin doğal mı sentetik mi olacağı, eğer çeşitli karışımlarda olacaksa hangi oranlarda olacağı, biyouyumluluk ve biyomekanik özellikleri, kullanılcak olan biyoyazıcı tekniğine ve stratejisine uyumlu olup olmadığı gibi pek çok kriter mevcuttur (Murphy & Atala, 2014; Murphy vd., 2013).

Bugüne kadar aljinat, jelatin, kolajen, fibrin, hyaluronik asit, kitosan, agaroz gibi hidrojel temelli doğal biyopolimerler ile PEG ve pluronik gibi sentetik polimerlerin biyomürekkep olarak yüksek bir etkinlikle kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu biyomürekkepler sadece yapısal olarak doku ve organların üzerinde inşa edileceği iskeletleri oluşturmakla kalmamakta bunun üzerine ekilecek hücrelerin canlılığını da temin etmektedirler (Censi vd. 2011; Cui vd., 2012; Kolesky vd., 2014).



Şekil 2: Hücresizleştirilmiş hücreler arası matriksten (dECM) oluşan biyomürekkepler ile farklı dokuların 3B olarak üretilmesi a) Pek çok farklı süreçten sonra farklı dokulardan elde edilen dECM ve b) Doğal dokular ile dECM ile üretilmiş dokuların karşılaştırılması (Murphy & Atala, 2014; Pati vd., 2014)

Son zamanlarda hücresizleştirilmiş hücrelerarası matriks (dECM) adı verilen yeni bir çeşit doğal biyomalzeme biyomürekkep olarak ilgi çekmeye başlamıştır. Bu malzemenin avantajı hedef dokudan temin edilen hücrenin bu malzeme ile eklemlenmesi ve 3B olarak yazıdırlması sonucunda son derece kompleks ve yapısal olarak son derece sağlam dokuların üretilebilmesi olmuştur. Şekil 2'de bu biyomalzeme ile üretilen örnek dokular sergilenmiştir (Murphy & Atala, 2014; Pati vd., 2014).

4. Biyoyazıcı stratejileri

Biyoyazıcı stratejileri sürekli olarak hedef organ ve dokuya yönelik olarak farklılaşmaktadır. Biyoyazıcı stratejilerinin seçiminde biyomürekkep tercihi, kullanılan biyoyazıcı ve arzu edilen organ ve doku tasarımı önemli bir yer kaplamaktadır. Biyouyumluluk ve biyomekanik gereklilikleri temel alınarak incelendiğinde özünde

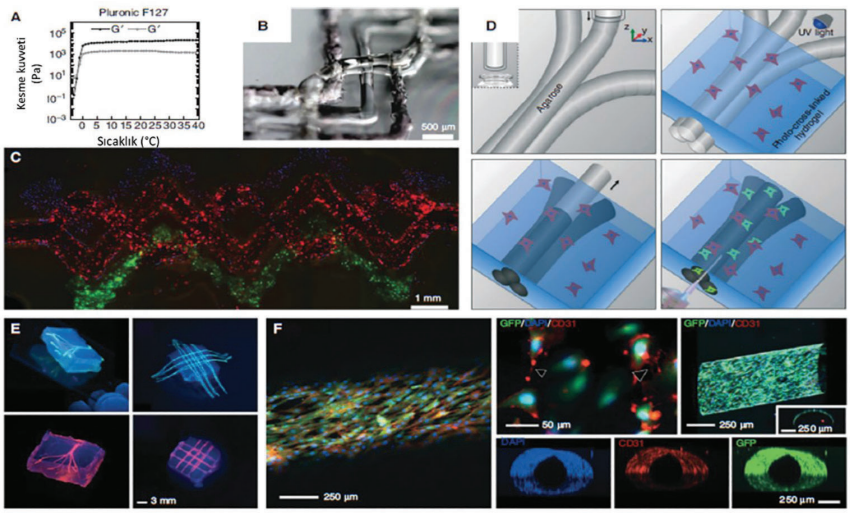
her kişiye özgü olarak geliştirilmesi planlanan doku için ayrı ayrı bir biyofabrikasyon stratejisi geliştirmek gerekli olsada temel olarak analiz edildiğinde dört çeşit biyoyazıcı stratejisi mevcuttur.

4.1 Kayıplı biyoyazıcı stratejisi

Günümüzde biyoyazıcı teknolojisinin karşılaştığı en önemli sorunlardan bir tanesi damarlanmış doku oluşumunu sağlamaktır. Damarlar, üretilmiş doku ve organların canlılığını sürdürme noktasında en hayati fonksiyonları yerine getirmekte ve dokulara kan aracılığı ile oksijen ve gerekli besinleri ulaştırmaktadır. Dokular damarlarla düzenli olarak beslenmediği takdirde her ne kadar doku benzeri yapılar 3B biyoyazıcılar aracılığı ile üretilebilse dahi hayatiyetlerini sürdürmeleri mümkün değildir. Bu nedenle dokular için damar üretimi de 3B biyoyazıcı stratejileri geliştirirken üzerinde en çok durulan konuların başında gelmektedir (Nomi vd. ,2002).

Bütün bu nedenlerden ötürü geçen birkaç yıl içerisinde birbiri ile eklemlenebilen ve her uzunluk genişlik ve tasarımda geliştirilebilen, damar olarak değerlendirilebilecek mikrokanal üretme potansiyeline sahip kayıplı (sacrificial) biyoyazıcı stratejisi adı verilen yeni bir strateji geliştirilmiştir. Bu strateji temel olarak dört basamakla ifade edilebilir. 1) mikrokanal olacak olan mikroağları oluşturan biyomürekkebin istenilen tasarımda ekilmesi 2) hedeflenen dokuyu oluşturmak için hücre içeren hidrojellerin mikroağların üzerine eklemlenmesi 3) oluşan mikrokanal kalıbının çeşitli yöntemlerle hidrojelden ayrıştırılması ve 4) mikrokanalların içerisine endotel hücrelerinin ekilmesi (Bae vd., 2012; Zhang vd.,2015).

Kayıplı biyoyazıcı stratejisine bu basamaklar ve bazı örnekler örnekler Şekil 3'te gösterilmiştir.

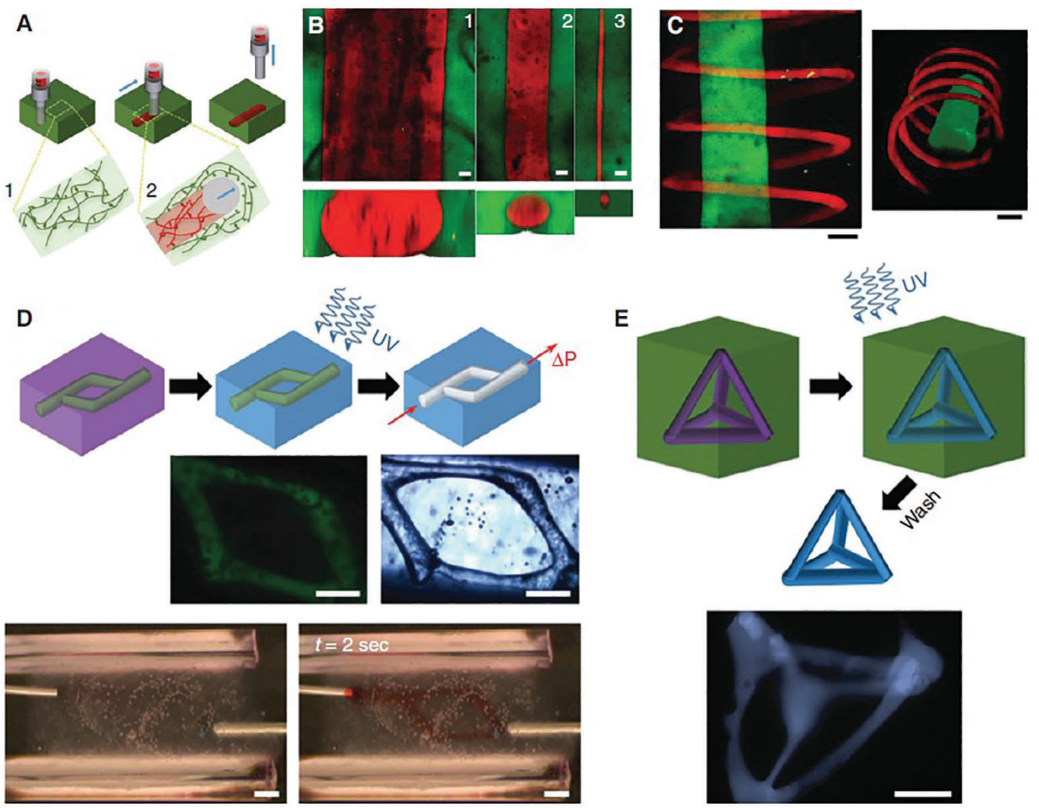


Şekil 3: Kayıplı 3B biyoyazıcı a) Pluronic F127 malzemesinin sıcaklığa göre biyoaşınırlık oranları (eklenen malzeme bu sayede zaman içerisinde eriyecek), b) çok katmanlı jel yapısının 3B olarak üretilmesi, c) florasan görüntüsü fibroblast mavi, dermal fibroblast yeşil, d) Kayıplı biyoyazıcı stratejisinin şematik olarak gösterimi, e) biyoyazılmış ürünlerin fotoğrafları, f) damar yapılarının konfokal mikroskop ile elde edilmiş görüntüsü (Kolesky vd., 2014; Bertassoni vd., 2014)

4.2 Hidrojel destekli biyoyazıcı stratejisi

3B doku üretimleri esnasında karşılaşılan en önemli sorunlardan bir tanesi doku üretimi esnasında asıl dokudan biraz daha uzak yada biraz daha ayrık olan katmanların altlarında bir destek dokusu olmadan üretilmesinin mümkün olmamasıdır. Böylesi bir durumda üretilmiş ve henüz yeteri kadar sertleşmemiş olan doku kendi kendisine bağımsız olarak ayakta duramamakta ve çökmektedir. Bu sorunu azaltmak amacıyla hidrojel destekli doku üretimine dayanan biyoyazıcı stratejileri geliştirilmiştir. Bu strateji önce istenen dokunun şeklinde bir hidrojel kalıp üretilmesini sonrasında ise kullanılacak olan biyomürekkebin bu kalıbın içerisine dökülmesi basamaklarını içermektedir. Doku 3B olarak üretildikten ve çapraz bağlama ile sertleştirildikten sonra bu destek kalıbı ya zaman içerisinde kendiliğinden ortadan kalkar ya da çeşitli kimsayal çözücülerle geriye sadece 3B üretilen doku kalacak şekilde tasarımdan temizlenir.

Hidrojel destekli biyoyazıcı stratejisine ait bu basamaklar ve bazı örnekler örnekler Şekil 4'te gösterilmiştir.

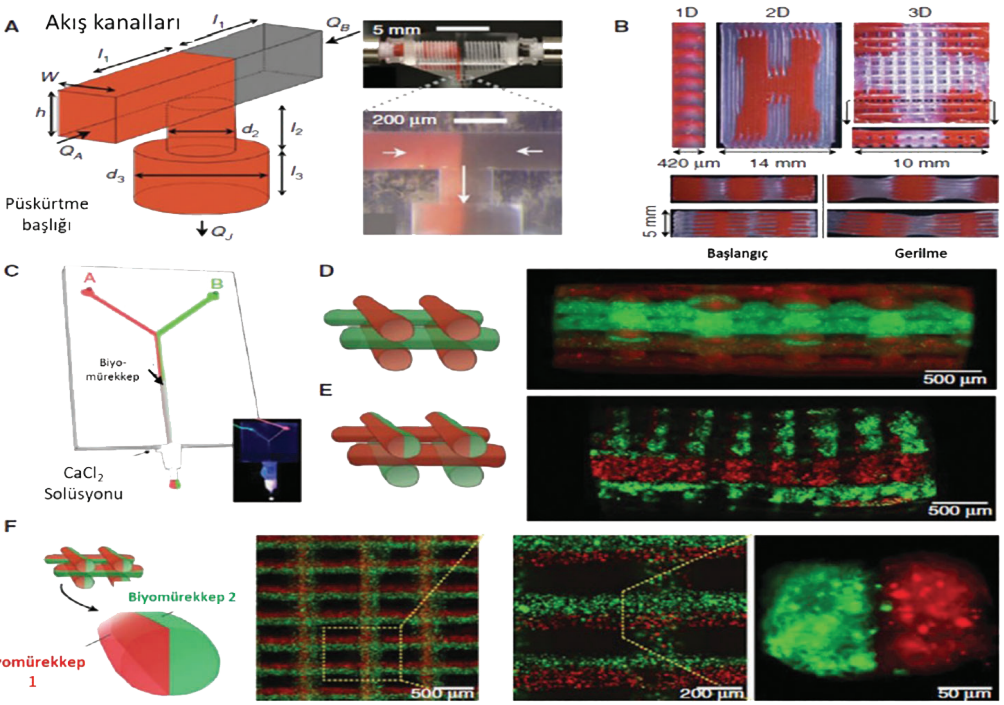


Şekil 4: Hidrojel destekli 3B biyoyazıcı a) bir biyomürekkep (kırmızı) bir destek jelinin içerisinde (yeşil) 1) biyomürekkep öncesi jel 2) biyomürekkep sonrası jel b) Rhodamine işaretli kırmızı biyomürekkep c) konfokal görüntüsü d) mikrokanalların oluşturulması ve UV ışıması ile çapraz bağlanması e) bir doku modelinin destek jel ile çapraz bağlanması sonrasında destek jelinin sistemden uzaklaştırılması (Highley vd. ,2015)

4.3 Multimateryal biyoyazıcı stratejisi

Biyolojik dokular incelendiği zaman karşımıza çıkan en temel gerçeklerden bir tanesi bu dokuların birbirleri ile çeşitli oranlarda kaynaşmış ve içiçe geçmiş olan çok farklı biyolojik ünitelerin birleşiminden meydana gelmiş olması gerçeğidir. Bu nedenle birden fazla biyomürekkebin eş zamanlı olarak kullanılması gerekliliği kaçınılmazdır. Multimateryal biyoyazıcı stratejisi bu gereklilik üzerine inşa edilmiştir.

Mikro ve nanoakışkan teknolojileri bu çeşitliliği sağlayabilmek ve bir biyomürekkepten diğerine anında geçişi sağlayabilmesi sebebiyle multimateryal biyoyazıcı stratejileri açısından oldukça önemlidir. Mikro ve nanoakışkan teknikleri geliştikçe multimateryal biyoyazıcı stratejileri de gelişmeye devam edecektir. Şekil 5'te multimateryal biyoyazıcı stratejisine dair örnekler gösterilmiştir.

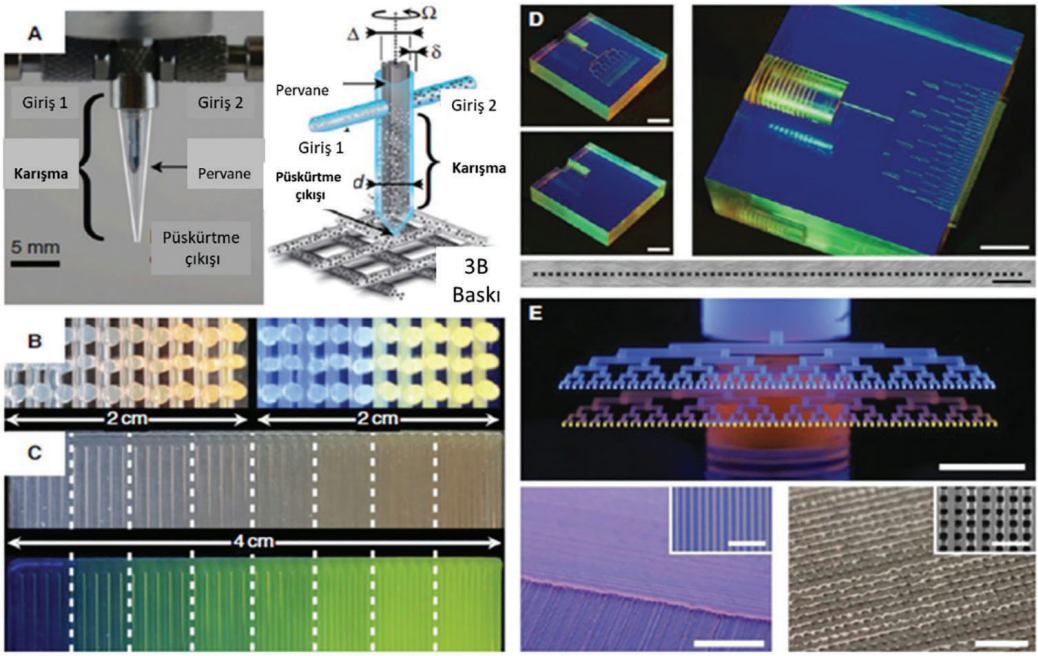


Şekil 5: Multimateryal 3B biyoyazıcı a) iki kanallı bir biyoyazıcının mikroakışkan başlığı b) iki başlıklı biyoyazıcı ile üretilmiş tasarım c) iki biyomürekkebi tek kanaldan ileten mikroakışkan başlık tasarımı d) ve e) farklı püskürtme metodları, f) aynı anda püskürtme (Hardin vd. ,2015; Colosi vd. 2015)

4.4 Kademe geçişli biyoyazıcı stratejisi

Biyolojik dokuların pek çoğunda hücre ve biyomalzeme konsantrasyonu homojen olarak dağılmıştır. Bu biyolojik dokularda genel olarak kademeli halde hücre ve biyomalzeme yoğunluğu artmakta yada azalmaktadır. Özellikle kemik ve kıkırdak ile ilintili (osteochondral) dokuların iç yapılarında, kemik bağ doku arasında ve kemik ile kas doku arasında kademeli geçişler sıklıkla gerçekleşmektedir. Bu doku tiplerini ve dokular arasındaki bu geçişleri gerçekleştirebilmek için kademeli geçişli biyoyazıcı stratejisi geliştirilmiştir.

Burada da yine mikro ve nanoakışkan teknikler önemlidir. Bu teknikler aracılığı ile mikrosantimetre boyutunda dahi farklı kompozisyonlara sahip dokular üretilebilmektedir. Bu alanda teknikler geliştikçe doğal dokuya daha yakın ve kişinin yaşına, cinsiyetine, kilosuna ve boyuna uygun olarak değişiklik gösterebilen dokular üretmek mümkün olacaktır. Şekil 6'da kademeli geçişli biyoyazıcı stratejisine dair örnekler gösterilmiştir.



Şekil 6: Kademe geçişli 3B biyoyazıcı a) İçerisinde biyomürekkebin karışmasını da temin eden bir yazıcı başlığı b) Solda beyaz ışıkta karıştırılmış biyomürekkep ile oluşturulmuş kafes tipi yapılar, sağda UV ışıkta karıştırılmış biyomürekkep ile oluşturulmuş kafes tipi yapılar. c) üstte, 8 farklı karıştırma tipinde oluşturulmuş halı tipi yapıların beyaz ışık altında alınmış mikroskop görüntüsü. Altta, 8 farklı karıştırma tipinde oluşturulmuş halı tipi yapıların UV ışık altında alınmış mikroskop görüntüsü. d) akrilik içerisine oyulmuş 64 kanallı bir yazıcı başlığı, bu başlık aracılığı ile farklı biyomürekkepler değişik süratlerde karıştırılabilir ve kademeli biyoyazıcı işlemi gerçekleştirilebilir. çizgi büyüklüğü 2 mm. Alttaki resimde 64 tane kanalın giriş bölgesi görülmektedir e) Biyoyazıcı başlığı resimde iki adet biyomürekkebin sisteme girmesini göstermektedir. Yukarıdan mavi renkli biyomürekkep aşağıdan sarı renkli biyomürekkep girmektedir. Aşağıda soldaki resim aynı mikroakışkan başlık ile balmumu kullanılarak oluşturulmuş bir düzeneği sağdaki ise epoksi reçine kullanılarak elde edilmiş bir tasarımı göstermektedir (Ober vd., 2015; Hansen vd., 2013)

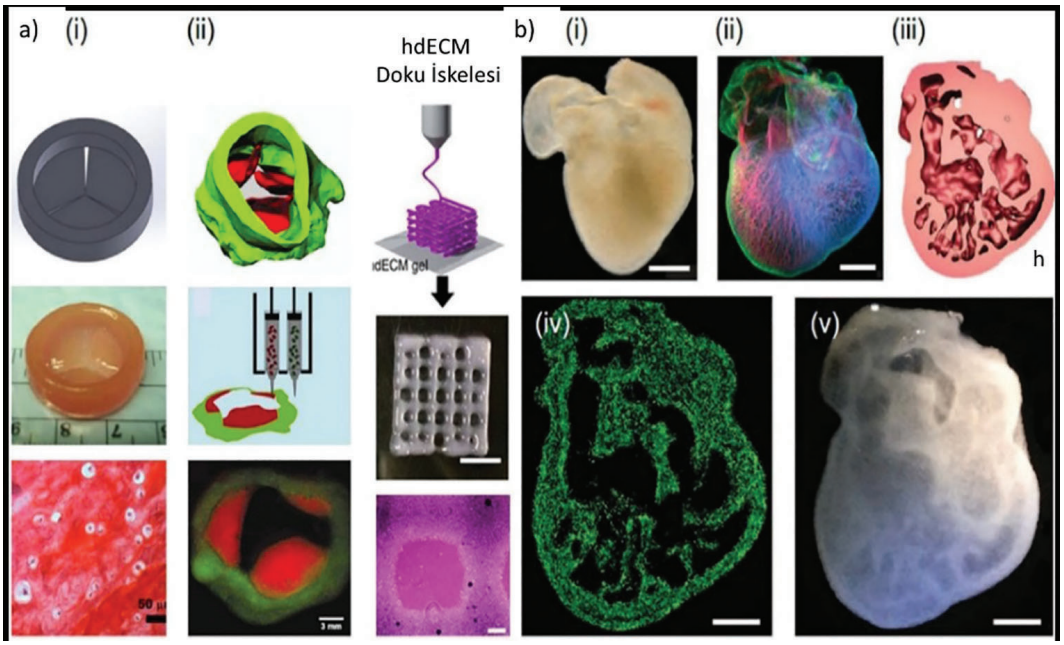
5. Yapay Organlar

3B biyoyazıcılar aracılığıyla doku mühendisliği teknolojisi hastların ihtiyaç duyduğu organ ve dokuların üretilmesinde aynı zamanda ise farmasotik araştırmaların geliştirilmesinde araştırmacılara hayati önemde katkı sağlamaktadır. Özellikle geçtiğimiz on yıl içerisinde doku mühendisliği teknolojisinin sınırları ve kabiliyetleri oldukça gelişmiştir. Pek çok alanda in vivo olarak kullanılabilecek kalitede dokular laboratuvar ortamında üretilebilmiş ve hastalar nakledilmiştir. Bunların bir kısmı 3B biyoyazıcılar aracılığıyla kısmen ya da tamamen üretilmiştir. 3B biyoyazıcılar

ile üretilen doku ve organ modellerinin bir kısmı ise in vitro olarak organ çipleri olarak anılan mikroakışkan platformlarda ilaç geliştirilmesi ve ilaç etkinliklerinin araştırılmasında kullanılmaktadır (Avcı, 2017).

Bütün bu çalışmalara rağmen yine de alınacak çok mesafe vardır. Kornea gibi ihtiyaç duyduğu damarlanma yapısı çok zayıf olan dokuların biyofabrikasyonu nispeten daha kolayken pek çok organ ve dokunun yüksek damarlanma ihtiyacı ve kompleks doğası sebebiyle üretimi oldukça zordur (Tortoro &Derickkson, 2017). Bu kısımda 3B biyoyazıcı teknolojisi ile üretilmiş yapay organların bugün hangi noktada olduklarından bahsedilecektir.

5.1 Kalp

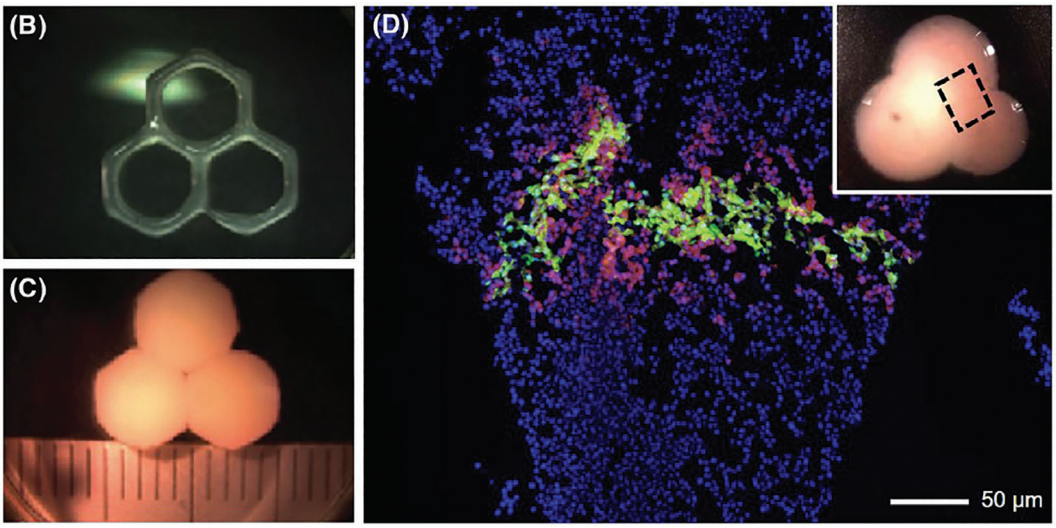


Şekil 7: Kalp kapakçıklarının 3B biyoyazıcılarla üretimi a) i) Solidworks ile tasarlanmış kalp kapakçığı modeli ii) Aortik kalp kapakçığının BT görüntüsü ile elde edilmiş tasarımı b) Kalp dokusunun 3B biyoyazıcılar aracılığı ile üretilmesi i) Bir embriyonik tavuk kalbinin karanlık alan (darkfield image) görüntüsü ii) fibronektin (yeşil), nuclei (mavi) ve F-actin (kırmızı) ile boyanmış kalp dokusunun konfokal mikroskop ile elde edilmiş görüntüsü iii) Konfokal mikroskop ile elde edilen görüntü sonrasında üretilmiş 3B tasarlanmış bilgisayar çizimi iv) 3B biyoyazıcılarla hücre ekimi (canlı hücreler, yeşil) gerçekleştirildikten sonra elde edilmiş bir kesit v) Aynı görüntünün karanlık alan görüntüsü. Büyüklük i ve ii için 1mm, iii, iv ve v için 1 cm'dir (Tortoro &Derickkson, 2017; Duan vd. 2013; Duan vd.; 2014; Pati vd., 2014; Hinton vd., 2015).

Fonksiyonel kalp kası dokusu üretebilmek için sayısız teknik geliştirilmiştir. Geleneksel doku mühendisliği metotlarından farklı olarak 3B biyoyazıcı teknikleri de son yıllar içerisinde fonksiyonel kardiyovasküler dokular üretebilmek adına kullanılmaktadır. Kalp kası dokusundan başka özel olarak kalp kapakçıkları üretmek adına ciddi çalışmalar gerçekleştirilmektedir (Akpek, 2018; Duan vd., 2013). Bu çalışmalarda amaç uygun konsantrasyonlardaki kardiyomiyosit, kardiyak fibroblast ve endotel hücreleri kullanarak yeterli biyomekanik ve biyouyumluluk özelliklerine

sahip kalp kası dokuları ya da kalp kapakçıkları geliştirmek ve nihayetinde bunu ihityaç duyan hastalara nakledebilmektir. Kalp kası üretiminde önemli olan nokta kardiyomiyosit hücrelerinin kalp atımı gerçekleştirmelerini sağlamak iken, kalp kapakçığı üretiminde asıl önemli olan husus ise kanın akışına dayanabilen ve yeterli süreklilik ile yeterli dayanıklılıkta açıp kapanabilen kalp kapakçıkları üretebilmektir. Bu özelliklere tam olarak sahip olan ve nakledilmeye uygun bir haldeki kalp kası ya da kalp kapakçığı üretilebildiği bugüne kadar hala rapor edilmemiştir. Bu nedenle hala kardiyovasküler hastalıklar için en önemli tedavi yöntemi, kalp destek üniteler ile mekanik ya da biyoprostetik kalp kapakçıklarıdır. Bu çalışmalara dair bazı örnekler Şekil 7'de gösterilmiştir.

5.2 Karaciğer



Şekil 8: Karaciğer dokusunun 3B olarak üretilmesi (b-d) karaciğerin doğal hepatik lobülü biçiminde olan 3B biyoyazıcılarla üretilmiş karaciğer dokusu, doku birbirileri ile etkili bir birleşim içerisinde olabilmeleri için beşgenlerin birleşimi şeklinde olulmuştur. Dokuların üretilmesinde hepatositler, endotel hücreler ve hepatik hücreler kullanılmıştır. (b-c) Görüntüler 3B biyoyazıcılar aracılığıyla karaciğer dokusu üretimi gerçekleştirildikten hemen sonra alınmıştır. d) Doku geliştirilmesinden sonra floresan mikroskopu ile elde edilmiş karaciğer dokusu görüntüsü. Hepatik hücreler yeşil, endotel hücreler kırmızı ve hücre çekirdekleri mavi ile işaretlenmiştir (Robbins vd., 2013).

Karaciğer insan bedenindeki en karmaşık organların başında gelmektedir. Bu nedenle araştırmacılar tarafından üzerinde en çok çalışılan konuların başında gelmektedir. Geçtiğimiz yıllar içerisinde çok çeşitli doku mühendisliği metodları ile parenkimal hücrelerin farklılaşması ile 2B hücre kültürleri oluşturulmuştur (Lee & Cho, 2012). Ancak bu metotlarla hücrelerin ve hücreler arası matriksin etkileşimleri oldukça zayıf olmuştur. Bu nedenle hücrelerin canlı kalma süreleri de oldukça limitli olmuştur. Bu nedenle 3B biyoyazıcı teknolojileri ile karaciğerin temel hücreleri olan hepatoma hücrelerini içeren mikroyapılar üretilmiştir. Bu çalışmalarda hepatoma hücreleri ve hepatositler, MeHa, PEG, jelatin ve aljinat gibi çeşitli hidrojellerin değişik konsantrasyonlarda bir araya getirilmesiyle oluşturulan biyomürekkepler kullanılmıştır (Khetani & Bhatia, 2008). Bu konu üzerinde

OrganovoTM isimli şirket özel olarak çalışmış ve nihayetinde yüksek yoğunlukta hepatosit, endotel hücreler ve bir karaciğerin doğal hepatik lobülünde olduğu gibi beşgen hepatik hücreleri içeren, yüksek hücre canlılığına sahip, damar yapısı oluşturulmuş karaciğer dokusunu üretmeyi başarmıştır (Kim vd., 2010). Bu ürünü sayesinde çeşitli karaciğer çipleri üretilebilmekte ve kişiye özel ilaç geliştirilmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirilebilmektedir. 3B Biyoyazıcılar aracılığı ile karaciğer dokusu üretilebilmesine yönelik çalışmalardan bazı örnekler Şekil 8'de verilmiştir.

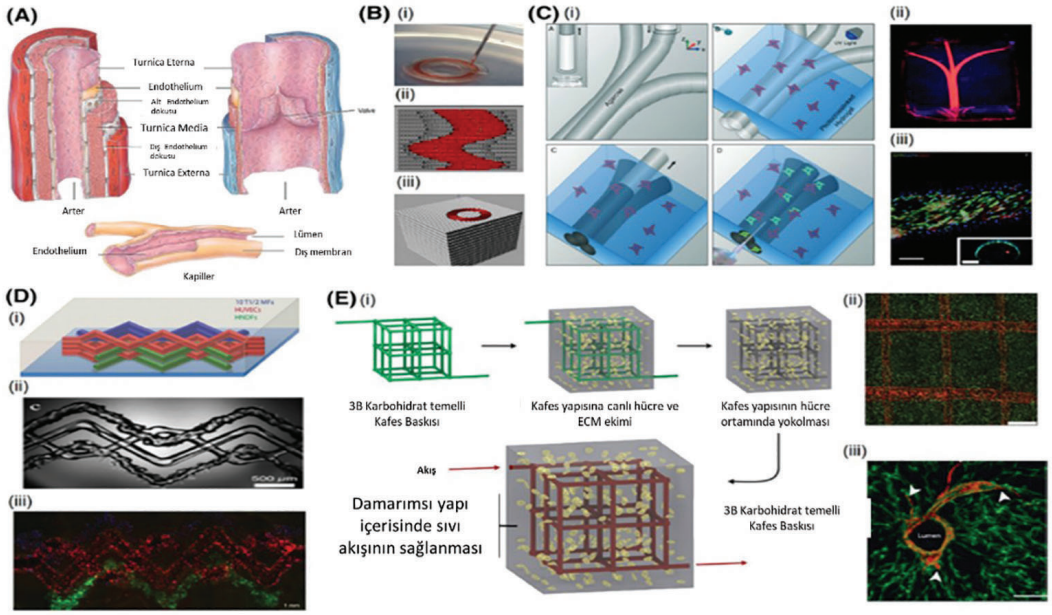
5.3 Damar

Günümüzde 3B biyoyazıcı çalışmalarında araştırmacıların karşısına çıkan en büyük sorun üretilmiş olan 3B doku ve organların biyoreaktör ortamları dışında da canlılığını sürdürebilmesini temin edebilmektir. Canlı hücreler eğer ihtiyaç duydukları oksijen ve besinleri kan aracılığı ile temin edemezlerse canlılıklarını sürdürmeleri mümkün olamaz (Tortoro &Derickkson, 2017). Bu nedenden ötürü bütün dokuların üretilmesinin yanında bu dokulara kan damarlarının her bir hücreye varıncaya kadar ulaşmasını sağlamakta 3B Biyoyazıcı teknolojilerinin çözmeleri gereken en önemli sorunların başında gelmektedir.

Doku yapıları arasında damar ağlarının oluşturulması fikri ilk aşamada çok zor bir projeymiş gibi durmayabilir ancak damar ağları çok katmanlı yapılardan oluşan ve ihtiyaca göre esneyebilen karmaşık tasarımlara sahip yapılardır. Bu özellikleri sağlayabilmek adına temel olarak üç katmandan oluşurlar. En iç katmanın adı endotel hücrelerden oluşan "tunica intima", orta katman "tunica media" ve en üst katman ise düz kas hücrelerinden oluşan "tunica externa" olarak adlanırılır (Tortoro &Derickkson, 2017). Bu doku esnemeye temin edebilmesi adına elastik bağ dokudan ve kolajen fiber yapılardan oluşmaktadır.

Her ne kadar damar yapılarının hayati öneme sahip oldukları anlaşılmış olsa da bu kadar karmaşık bir düzenlemeyi gerçekleştirmek son derece güçtür. Bunu gerçekleştirmek için genel olarak kullanılan metodoloji öncelikle istenilen boyutlarda oluşturulmuş olan biyoaşınır malzemelerden oluşmuş olan mikroyapılar tasarlamak sonrasında bu mikroyapıların üzerine istenilen biyomalzeme ve hücre konsantrasyonuna sahip biyomürekkep eklemek, bu yapıların çeşitli metodlarla çapraz bağlanmasını sağlamak, nihayetinde ise biyoaşınır malzemelerin üzerine endotel hücrelerini ekmek ve damar yapılarının kendiliğinden oluşmasını beklemektir (Bertassoni vd., 2014).

Şekil 9'da 3B biyoyazıcılar aracılığıyla damar oluşturulmasına dair çeşitli örnekler verilmiştir.



Şekil 9: Damar yapılarının biyoyazıcılar ile üretilmesi a) Atar ve toplar damarların fizyolojileri b) damarların petri üzerinde 3B olarak üretilmesi c) (i) agoroz kullanılarak kayıplı biyoyazıcı stratejisi kullanılarak elde edilen (ii) GelMA hidrojel içerisinde oluşturulmuş damar yapıları (iii) Damar yapılarının yüzeylerine kök hücre ekilerek elde edilen konfokal mikroskop görüntüsü büyüklük çubukları: 250µm d) Pluronik kullanılarak gerçekleştirilmiş biyoüretime dair şematik gösterim i) mavi çizgiler fibroblast ekilmiş GelMA malzemesini, kırmızı plüronik malzemeyi ve yeşil ise HNDF ekimi gerçekleştirilmiş GelMA malzemesini temsil etmektedir. ii) üretilmiş damar yapılarının ışık mikroskobu ile elde edilmiş parlak alan (bright field) görüntüsü iii) konfokol mikroskop ile farklı malzemelerden oluşturulmuş damar yapısının detayları görülebilmektedir. e) küp şeker şeklinde tasarlanmış ve kayıplı biyoyazıcı stratejisi kullanarak üretilmiş damar ağı i) bahsedilen damar ağının şematik gösterimi ii) Damar dokusuna kök hücre ekildikten sonra konfokal mikroskop ile elde edilmiş görüntü iii) konfokal mikroskop ile damar girişine bir bakış (Tortoro &Derickkson, 2017; Kucukgul vd., 2013; Bertassoni vd., 2014; Kolesky vd., 2014; Miller vd., 2012)

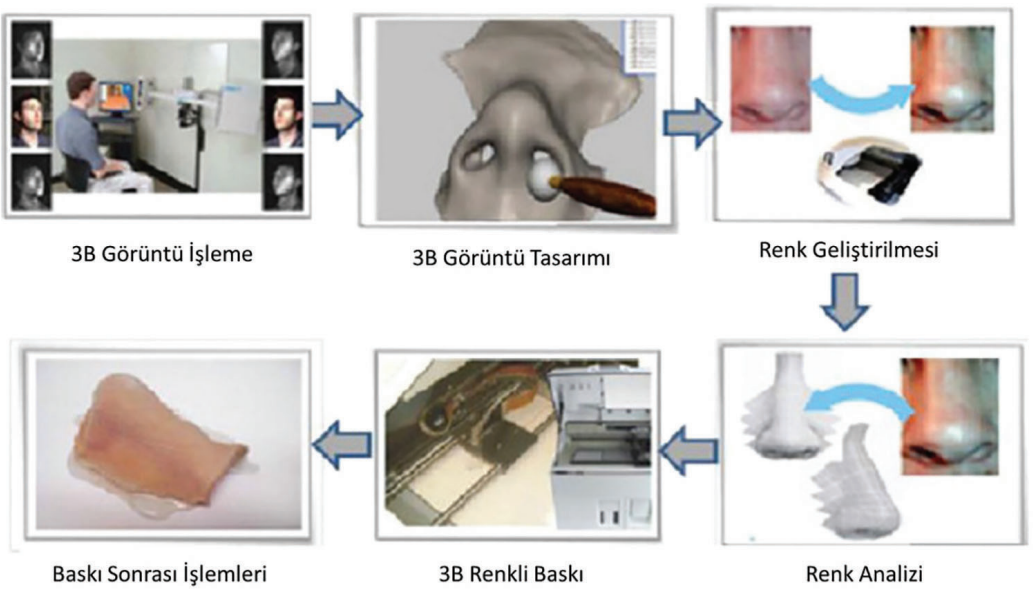
5.4 Deri

Deri insan vücudunun en büyük organıdır. Çok katmanlı bir yapısı mevcuttur. Kendi altında bulunan kemik yapılarını, kas yapılarını ve organları korur. Vücut güvenliğinin ilk basamağını oluşturur. Bu nedenle dış etmenlere en açık olan ve yaralanmaya en müsatin olan organ derimizdir. 3B Biyoyazıcı teknolojisinin kullanmasının yaygınlaşması durumunda yoğun kullanım anlamında en sık kullanılacak olan organın deri dokusu olması öngörülmektedir.

Uzun yıllardan beri geleneksel doku mühendisliği yöntemleri ile deri eşdeğeri doku üretilmeye çalışılsa da bu oldukça zaman alan ve son derece masraf gerektiren uygulamalardır. Bu açıdan 3B Biyoyazıcı uygulamaları deri dokusu geliştirme noktasında araştırmacılara süre ve maliyet açısından avantaj kazandırma iddiasında olan bir teknolojidir.

Deri biyofabrikasyonu konusundaki 3B biyoyazıcı temelli araştırmalar günümüzde piyasa da oldukça yaygındır ve sürekli olarak geliştirilmektedir. Özellikle kozmetik ve dermatolojiye yönelik kimyasal ve ilaç geliştirme çalışmaları için dünyanın en geniş kozmetik üreticisi olan L'oreal Organovo isimli biyoyazıcı şirketi ile bir üretilecek olan kimyasalların 3B biyoyazıcılarda üretilmiş deri dokularında test edilmesine yönelik bir işbirliği anlaşması imzalamıştır.

Genel olarak konuşmak gerekirse 3B biyoyazıcılarla deri üretimine yönelik üç temel adım vardır. Birincisi modelleme, ikincisi 3B biyoüretim ve sonuncusu ise biyoreaktörler ile hücrelerin olgunlaştırılmasına yönelik çalışmalardır. 3B deri üretmine yönelik temel adımlar Şekil 10'da gösterilmiştir.



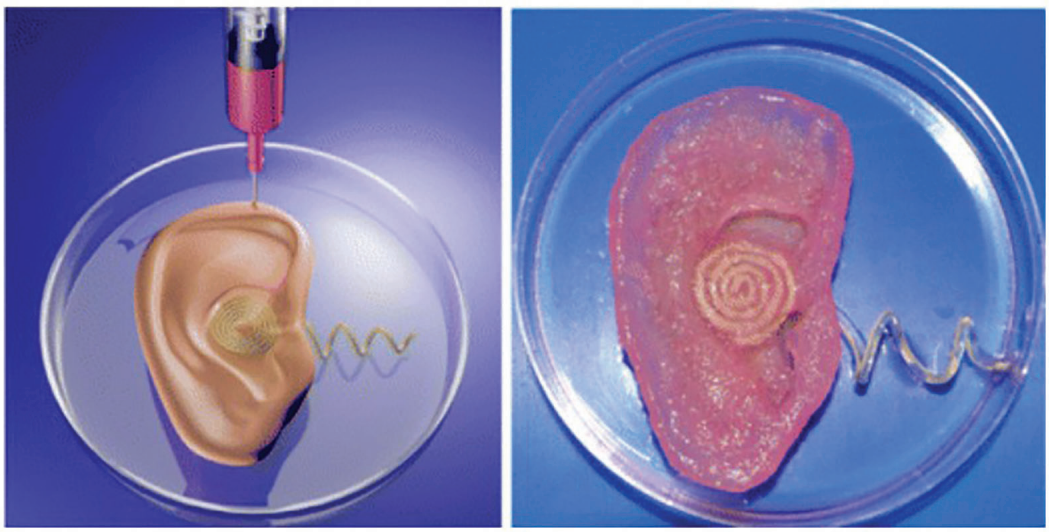
Şekil 10: 3B biyoyazıcılar aracılığı ile deri biyofabrikasyonuna dair üretim süreçleri

5.5 Diğer organlar

3B Biyoyazıcı teknolojisinin kullanıldığı organlar sadece kalp, karaciğer, deri ve damar yapıları değildir. Bundan başka kıkırdak, kemik, böbrek, akciğer gibi organlar da farklı stratejileri içeren çeşitli 3B biyoyazıcı metodolojileri ile kısmen üretilebilmektedir. Elbetteki üretilen bu organların hemen hiçbirisi henüz hastalara nakledilebilecek seviyede değildir. Bu çalışmalar daha ziyade organ çipleri geliştirilmesinde ve hastaya yönelik olarak ilaç geliştirilmesi çalışmalarında kullanılmaktadır. Bu araştırmalarda araştırmacıların karşısına çıkan en önemli engel kullanılan biyomalzemenin biyouyumluluk ve biyomekanik özelliklerini optimize edebilmek ve ekilen hücre canlılığını biyoreaktör ortamı haricinde uzun süreler için koruyabilmektir. İlki için farklı biyoyazıcı stratejileri ve farklı biyomalzeme ve hücre kombinasyonları geliştirilmekteyken ikincisini sağlamak için ise dokuları kanla besleyebilmek adına damar yapılarının oluşturulması sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu konularda araştırmalar düzenli olarak geliştirilmeltedir.

Konu ile ilgili olarak kısa bir özet geçmek gerekirse 3B biyoyazıcılar ile böbrek üretmeye yönelik en kapsamlı çalışma (Homan vd., 2016) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada böbreklerin en temel yapıtaşı olan renal tubüller 3B biyoyazıcılar aracılığı ile üretilmiş ve birer çip üzerine yerleştirilerek ilaç denemeleri için değerlendirilmiştir. Akciğer dokusunun biyofabrikasyonuna yönelik bir çalışma ise (Horvath, 2016) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada da temel olarak akciğerlerin temel ünitesi olan alveollar oluşturulmuş ve hava kan bariyeri taklit edilmiştir. Bu da yine bir çip üzerine yerleştirilmiş ve ilaç etkinliklerini incelemek amacıyla kullanılmıştır.

3B biyoyazıcılar ile gerçekleştirilmiş en ilgi çekici çalışmalardan bir tanesi ise 3B biyoyazıcılar ile üretilmiş olan biyonik kulak çalışmasıdır (Manoor vd., 2013). Bu çalışma kapsamında hücre ekilmiş ve aljinat temelli olarak oluşturulmuş olan kıkırdak dokusu elektronik bir duyma ekipmanı ile birleştirilmiştir. Bu çalışma Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Aljinat temelli bir kıkırdak dokusu kullanılarak oluşturulmuş ve elektronik bir duyma ekipmanı eklemlenmiş bir kulak tasarımı (Manoor vd., 2013)

6. Gelecek

Biyoyazıcı teknolojilerindeki son yıllarda gerçekleşen bütün büyük atılımlara rağmen teknolojinin ilerlemesinin önünde hala çok ciddi imkanlar mevcuttur. Üretilen biyoyazıcıların büyük çoğunluğu ekstrüzyon ilkesine sahip olan biyoyazıcılardır. Stereolitografi ilkesine sahip olan hiç bir yazıcı henüz üretilememiştir. (Akpek, 2018) bu konuda araştırmalarda bulunmuştur ancak henüz hala piyasaya stereolitografi temeli ile çalışan bir biyoyazıcı sunulmamıştır. Stereolitografi ilkesi ile çalışan bir biyoyazıcı geleneksel üç boyutlu yazıcılar gibi muhtemelen ekstrüzyon ilkesi ile çalışan 3B yazıcılardan çok daha karmaşık yapıları çok daha yüksek biyomekanik etkinlikle üretebilecektir. Ekstrüzyon ilkesi ile çalışan biyoyazıcılar poroz yapılar oluşturma noktasında oldukça yeteneklidir. Bu nedenle de hücre tutunması sağ-

lamak konusunda başarılıdır ancak işlem süratleri son derece yavaştır, pahalıdır ve kullanması her durum için kolay değildir. Daha önce de değindiği gibi her geometri için uygun olmayabilir ve destek materyalleri kullanmak gerekebilir. Bunları tasarlamakta çoğunlukla uzmanlık gerektirmektedir. Bu durum biyoyazıcı kullanımının yaygınlaşmasını engellemektedir.

Yeni biyomalzemelerin üretilmesi yeni biyomürekkep üretilmesine neden olmaktadır. Özellikle yeni gelişmekte olan 4B yazıcı teknolojisi bu alanda büyük yeniliklere gebedir (Li , 2017). Bu biyomürekkepler için genellikle ekstrüzyon ilkesine sahip biyoyazıcılarda üretilmektedir ancak bu ilkeye sahip olan biyoyazıcılar biyomürekkepleri püskürtürken hücrelerin ölmesine ya da biyomalzemenin zarar görmesine neden olabilmektedir. (Liu , 2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmada bu konu üzerinde durulmuştur. Bunun için her ne kadar lazer destekli biyoyazıcılar geliştirilmiş olsa da bu teknoloji ekstrüzyon teknolojisinden dahi daha pahalı ve kullanımı konusunda yetkin olmak ise bundan dahi çok daha zordur. Biyomürekkeplerin geliştirilmesi noktasında sahip oldukları viskozite özellikleri en önemli parametrelerin başında gelmektedir. Bu noktada Akpek (2013, 2014a, 2014b, 2016) tarafından viskozite kontrolüne yönelik olarak gerçekleştirilmiş çalışmalar mevcuttur. İyon ekimi teknolojileri ile üretilmiş doku ve organlara çeşitli iyonlar aracılığı ile yeni özellikler kazandırılması ihtimali de yine gelecekte karşılaşılabilecek teknolojiler arasındadır (Öztarhan, 2010; Nikolaev, 2014).

Bu bağlamda gelecekte karşımıza çıkabilecek olan önemli bir husus hibrid biyoyazıcılardır. Bu yazıcılar pek çok farklı modelde ve stratejiye sahip biyoyazıcıların özelliklerini bünyelerinde barındırabilir ve daha ekonomik, daha süratli ve daha karmaşık organ ve doku tasarımlarının üretilmesini sağlayabilir.

Bundan başka manevra kabliyeti açısından da biyoyazıcılar geliştirilmeye muhtaç durumdadır. Bağımsız robotik kollar biyoyazıcıların işlem hızını arttıracağı gibi tasarım kabiliyetlerini de arttıracaktır. (Çiftçioğlu, 2015) ve (Altınsu, 2016) tarafından bu yönde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Dokulardan net görüntü elde edilebilmesi ve bu sayede daha üst kalite 3B baskılar gerçekleştirilebilmesine yönelik olarak (Bulut, 2015) tarafından çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Böylelikle 3 aksiste baskı gerçekleştirebilen modellerden 5 ve 6 aksiste baskı gerçekleştirebilen modellere geçiş sağlanacaktır. Bu durum özellikle in situ çalışmalar gerçekleştirildiği zaman biyofabrikasyon çalışmaları için çok faydalı olacaktır.

7. Sonuç

Geçtiğimiz yıllar içerisnde biyoyazıcı teknolojisi araştırmacıların son derece ilgisini çekmiş bir konu pozisyonunu almıştır. Doku mühendisliği, rejeneratif tıp, organ transplantasyonu, klinik araştırmalar, ilaç geliştirme, ileç etkinliklerini gözlemleme, kanser araştırmaları ve kozmetik gibi alanlarda 3B biyoyazıcılardan faydalanılmaktadır. Bu çalışmada biyoyazıcılara dair en temel kavramlardan behsedilmiş, en güncel biyoyazıcı teknolojileri üzerinde durulmuş ve günümüzde 3B biyoyazıcılarla organ biyofabrikasyonının ulaştığı noktalardan bahsedilmiştir.

Biyoyazıcılar hala pek çok açıdan gelştirilmeye muhtaç durumdadır. Düşük çözünürlük, yüksek maliyet ve yüksek boyut, sınırlı hareket kabiliyeti, son derece sınırlı bir aralıkta bulunan biyomürekkeplerle uyumluluk yeteneğine sahip olma, son derece az çeşit, genelde fonsiyonel olmayan hastaya nakledilmesi mümkün olmayan son ürünler ortaya çıkarması biyoyazıcı teknolojisinin karşısındaki zorlu engellerden sadece birkaçıdır. Ancak yine de günümüzde gerçekleştirilen ve adım adım kalitesi artan çalışmalar özellikle önümüzdeki on yıl içerisinde biyoyazıcı teknolojisinin olağanüstü bir atılım yapacağının sinyallerini vermektedir.

8. Kaynaklar

Akpek, Ali. "Triküspit Kalp Kapakçıklarının Üç Boyutlu (3B) Biyobaskı Metotları ile Fabrikasyonu." Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (2018): DOI: 10.19113/sdufbed. 57066

Akpek A, Youn C, Kagawa T. "A study on vibrational viscometers considering temperature distribution effect" 2014a, JFPS International Journal of Fluid Power System, 7.1: 1-8.

Akpek A., Youn C., Maeda A., Fujisawa N., Kagawa T. Effect of thermal convection on viscosity measurement in vibrational viscometer. 2014b. Journal of Flow Control, Measurement & Visualization, 2(01), 12.

Akpek A., Youn C., Kagawa T. Temperature measurement control problem of vibrational viscometers considering heat generation and heat transfer effect of oscillators. 2013. In Control Conference (ASCC), 2013 9th Asian (pp. 1-6). IEEE.

Akpek A. Effect of non-uniform temperature field in viscosity measurement. Journal of Visualization, 2016, 19(2), 291-299.

Altınsu B., Koçak O., Akpek A., Design and analysis of an autoclave simulation using MATLAB/Simulink. In: Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), Antalya-Turkey, 16707775, 27-29 October 2016.

Avci H, Doğan Güzel F, Erol S, Akpek A. Recent advances in organ-on-a-chip technologies and future challenges: a review., 2018, Turkish Journal of Chemistry, 42(3).

Bae H, Puranik AS, Gauvin R, Edalat F, Carrillo-Conde B, Peppas NA, Khademhosseini A. 2012. Building vascular networks. Sci Transl Med 4: 160ps123.

Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, Nikkhah M, Hjortnaes J, Cristino AL, Barabaschi G, Demarchi D, Dokmeci MR, Yang Y. 2014. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. Lab Chip 14: 2202–2211.

Bulut S, Özçınar A, Çiftçioğlu Ç, Akpek A, A new algorithm for segmentation and fracture detection in X-ray images, 2015 Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO), Bodrum TURKEY, 15690193, 15-18 October 2015

Censi, R., W. Schuurman, J. Malda, G. Di Dato, P. E. Burgisser, W. J. A. Dhert, C. F. Van Nostrum, P. Di Martino, T. Vermonden, and W. E. Hennink. A printable photopolymerizable thermosensitive p (hpmam-lactate)- peg hydrogel for tissue engineering. Adv. Funct. Mater. 21:1833–1842, 2011.

Chung, J. H. Y., S. Naficy, Z. Yue, R. Kapsa, A. Quigley, S. E. Moulton, and G. G. Wallace. Bio-ink properties and printability for extrusion printing living cells. Biomater. Sci. 1:763–773, 2013.

Ciftcioglu C., Kocak O. Akpek A., Remote control of centrifuge and injection systems via MATLAB and ARDUINO, Medical Technologies National Conference, Bodrum-Turkey, 15698644, 15-18 October 2015.

Colosi C, Shin SR, Manoharan V, Massa S, Constantini M, Barbetta A, Dokmeci MR, Dentini M, KhademhosseiniA. 2015. Microfluidic bioprinting of heterogeneous 3D tissue constructs using low viscosity bioink. Adv Mater 28: 677–684.

Cui, X., K. Breitenkamp, M. G. Finn, M. Lotz, and D. D. D'lima. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology. Tissue Eng. A 18:1304–1312, 2012.

Duan, B., E. Kapetanovic, L. A. Hockaday, and J. T. Butcher. Three-dimensional printed trileaflet valve conduits using biological hydrogels and human valve interstitial cells. Acta Biomater. 10:1836–1846, 2014.

Duan, B., L. A. Hockaday, K. H. Kang, and J. T. Butcher. 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. J. Biomed. Mater. Res. A 101:1255–1264, 2013.

Hardin JO, Ober TJ, Valentine AD, Lewis JA. 2015. Microfluidic printheads for multimaterial 3D printing of viscoelastic inks. Adv Mater 27: 3279–3284.

Hansen CJ, Saksena R, Kolesky DB, Vericella JJ, Kranz SJ, Muldowney GP, Christensen KT, Lewis JA. 2013. Highthroughput printing via microvascular multinozzle arrays. Adv Mater 25: 96–102.

Highley CB, Rodell CB, Burdick JA. 2015. Direct 3D printing of shear-thinning hydrogels into self-healing hydrogels. Adv Mater 27: 5075–5079.

Hinton, T. J., Q. Jallerat, R. N. Palchesko, J. H. Park, M. S. Grodzicki, H. J. Shue, M. H. Ramadan, A. R. Hudson, and A. W. Feinberg. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. Sci. Adv. 1:e1500758, 2015.

Homan, Kimberly A., et al. "Bioprinting of 3D convoluted renal proximal tubules on perfusable chips." Scientific reports 6 (2016): 34845.

Horváth, Lenke, et al. "Engineering an in vitro air-blood barrier by 3D bioprinting." Scientific reports 5 (2015): srep07974.

Hutmacher DW, M. Sittinger, M. V Risbud, Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems, Trends Biotechnol. 22 (2004) 354–62.

Khetani, S. R., and S. N. Bhatia. Microscale culture of human liver cells for drug development. Nat. Biotechnol. 26:120–126, 2008.

Kim, M., J. Y. Lee, C. N. Jones, A. Revzin, and G. Tae. Heparin-based hydrogel as a matrix for encapsulation and cultivation of primary hepatocytes. Biomaterials 31:3596–3603, 2010.

Klebe R., Cytoscribing: A method for micropositioning cells and the construction of two- and threedimensional synthetic tissues, Exp. Cell Res. 179 (1988) 362–373.

Kolesky, D. B., R. L. Truby, A. S. Gladman, T. A. Busbee, K. A. Homan, and J. A. Lewis. 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs. Adv. Mater. 26:3124–3130, 2014.

Kucukgul, C., B. Ozler, H. E. Karakas, D. Gozuacik, and B. Koc. 3D hybrid bioprinting of macrovascular structures. Procedia Eng. 59:183–192, 2013.

Lee, J. S., and S.-W. Cho. Liver tissue engineering: recent advances in the development of a bio-artificial liver. Biotechnol. Bioprocess Eng. 17:427–438, 2012.

Lee, Vivian, et al. "Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting." Tissue Engineering Part C: Methods 20.6 (2013): 473-484.

Li Y., D. Li, B. Lu, D. Gao, J. Zhou, Current status of additive manufacturing for tissue engineering scaffold, Rapid Prototyp. J. 21 (6) (2015) 747-762.

Li Y.C., Zhang Y.S., Akpek A., Shin S.R., Khademhosseini A., 4D bioprinting: the next-generation technology for biofabrication enabled by stimuli-responsive materials, Biofabrication, 9, 012001, 2017.

Liu W., Heinrich M.A., Zhou Y., Akpek A., Hu N., Liu X., Guan X., Zhong Z., Jin X., Khademhosseini A., Zhang Y.S., Extrusion Bioprinting of Shear Thinning Gelatin Methacryloyl Bioinks, Advanced Healthcare Materials, 6(12), 1601451, 2017.

Mannoor, Manu S., et al. "3D printed bionic ears." Nano letters13.6 (2013): 2634-2639.

Miller, J. S., K. R. Stevens, M. T. Yang, B. M. Baker, D. H. Nguyen, D. M. Cohen, E. Toro, A. A. Chen, P. A. Galie, X. Yu, R. Chaturvedi, S. N. Bhatia, and C. S. Chen. Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues. Nat. Mater. 11:768–774, 2012.

Murphy, S. V., and A. Atala. 3D bioprinting of tissues and organs. Nat. Biotechnol. 32:773–785, 2014.

Murphy, S. V., A. Skardal, and A. Atala. Evaluation of hydrogels for bio-printing applications. J. Biomed. Mater. Res. A 101:272–284, 2013.

Narayan RJ, Rapid Prototyping of Biomaterials, Elsevier, 2014.

Nikolaev AG, Yushkov GY, Oks EM, Oztarhan A, Akpek A, Hames-Kocabas E, Brown IG. Modification of anti-bacterial surface properties of textile polymers by vacuum arc ion source implantation. Applied Surface Science, 310, 51-55. 2014

Nomi M, Atala A, Coppi PD, Soker S. 2002. Principals of neovascularization for tissue engineering. Mol Aspects Med 23: 463–483.

Ober TJ, ForestiD, Lewis JA. 2015. Active mixing of complex fluids at the microscale. Proct Natl Acad Sci 112: 12293–12298.

Odde DJ, M.J. Renn, Laser-guided direct writing for applications in biotechnology, Trends Biotechnol. 17 (1999) 385–389.

Ozbolat IT, H. Chen, Y. Yu, Development of "Multi-arm Bioprinter" for hybrid biofabrication of tissue engineering constructs, Robot. Comput. Integr. Manuf. 30 (2014) 295–304.

Ozbolat I.T., Y. Yu, Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends, IEEE Trans. Biomed. Eng. 60 (2013) 691–9.

Öztarhan, A., Akpek, A., Oks, E., & Nikolaev, A. (2010, April). Modifying medical textiles with antibacterial and friction resistance abilities by an alternative nanotextile technology called ion implantation technique. In Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), 2010 15th National (pp. 1-4). IEEE.

Pati, F., J. Jang, D. H. Ha, S. W. Kim, J. W. Rhie, J. H. Shim, D. H. Kim, and D. W. Cho. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. Nat. Commun. 5:3935, 2014.

Rai B., S.H. Teoh, D.W. Hutmacher, T. Cao, K.H. Ho, Novel PCL-based honeycomb scaffolds as drug delivery systems for rhBMP-2., Biomaterials 26 (2005) 3739–48.

Robbins, J. B., V. Gorgen, P. Min, B. R. Shepherd, and S. C. Presnell. A novel in vitro three-dimensional bioprinted liver tissue system for drug development. FASEB J. 27:872.12, 2013.

Tortora, G. J., and B. H. Derrickson. Principles of Anatomy and Physiology. New York: Wiley, 2011.

Zhang YS, Aleman J, Arneri A, Bersini S, Piraino F, Shin SR, Dokmeci MR, Khademhosseini A. 2015. From cardiac tissue engineering to heart-on-a-chip: Beating challenges. Biomed Mater 10: 034006.

Elektronik Diz Üstü Protezler

Atila YILMAZ[1] & Kurtuluş Erinç AKDOĞAN[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü

[2]Çankaya Üniversitesi Mekatronik Mühendisliği Bölümü

[1,2]Ankara

1. Giriş

Protez (takma), kaybedilen beden uzvunun yerine kullanılan yapay uzuvdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde uzvunu kaybetmiş insan sayısı 2 milyon civarındadır (Ziegler-Graham, 2008). Bu sayıya her yıl 185000 kişinin eklenebileceği tahmin edilmektedir (Owings vd., 1998). Uzuv kayıplarında ilk sırayı diz altından kayıplar oluştururken, ikinci sırada %32'lik oranla diz eklemi kayıpları yer almaktadır (Muilenburg & Wilson, 1996). Diz ekleminin kaybedilmesi hareket kabiliyetini önemli ölçüde sınırlandırması nedeniyle hastanın günlük hayatını diğer uzuv kayıplarına göre daha fazla etkilemektedir. Bu eklemin kaybedilmesiyle, beden dengesi bozulmakta, duruş, yürüyüş, merdiven inme/çıkma gibi günlük etkinlikler yapılamamaktadır. Engelli kişinin bu günlük ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için çeşitli diz protezleri üretilmiştir. Ancak diz ekleminin vücudun en büyük ve yapı olarak en karmaşık eklemi (Desdicioğlu, 2008) olmasından dolayı bu protezler doğal dizin tüm işlevlerini yerine getirememektedir. İdeal bir diz üstü protezin amacı çevresel koşullara ve kullanıcının isteklerine uyum göstererek doğal hareket kabiliyetini geri kazandırmak olarak tanımlanmaktadır (Flowers, 1974).

Tarihte dizüstü protezlerin ilk örneklerine Roma mozaiklerinde rastlanmaktadır. İlk protezler, bacağın altına vücudu desteklemek için tutturulan bir tahta bacaktan ya da sopadan oluşmaktadır. Napolyon savaşlarında Lord Uxbridge Wellington'ın süvari komutanı, menteşe türü diz eklemine ve salınım evresinde sendelemeyi azaltmak için üste doğru bükülme (dorsifleksiyon) yapabilen ayak bileğine sahip diz protezi kullanmıştır (Herr & Wilkenfeld, 2003). Çağdaş protezler, ikinci dünya savaşından sonra geliştirilmeye başlanmış ve bu protezlerde kararlılığı arttırmak için dizin salınım hareketini sönümlendiren hidrolik silindir kullanılmıştır (Herr & Wilkenfeld, 2003). Zaman içinde geliştirilerek, çeşitli tasarımları ortaya çıkan edilgen mekanizmaya (passive mechanism) sahip bu protezler günümüzde de düşük

maliyeti ve basit mekanik düzeneği dolayısıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu protez türü, kullanımdan önce yapılan sabit ayarlara göre kalçadan kaynaklanan hareketi sönümlendirdiği için edilgen olarak sınıflandırılmaktadır ve kullanıcıya doğal diz hareketini sağlayamamaktadır. Doğal dizin sahip olduğu kullanıcı isteklerine ve çevresel koşulların değişimine uyum gösterebilme işlevine yaklaşabilmek için 1970'lerden sonra elektronik diz üstü protezi (EDP) araştırmalarına başlanmıştır. Flowers tarafından, EDP geliştirmek üzere bir donanımsal benzetleyici ortamı oluşturulmuştur (Flowers, 1974). Dışarıdan bir kablo aracılığıyla bir bilgisayar tarafından denetlenen farklı hareketlendirici türlerine sahip iki adet protez üzerinde çeşitli denetim yöntemleri ve hareket ölçüm düzenekleri denemiştir. Flowers'ın öğrencileri, sağlam bacağın hareket bilgilerini kullanarak protez bacağın denetleneceği bir denetim yöntemi üzerine çalışmıştır (Darling, 1978; Grimes, 1979). Radcliffe (1979), bir mini bilgisayarla, diz uzama açısal hızını ve kalçanın bükülme momenti göre denetlenen hidrolik sönümlendiricili bir diz üstü protez geliştirmiştir. Bar vd. (1983), sağlam bacak ve protezli bacaktan topladıkları verilerle hidrolik sönümlendiricili bir protez geliştirmiştir. Protezin denetiminde elektromiyografi (EMG) sinyallerinin kullanımı üzerine çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir (Myers & Moskowitz, 1981; Myers & Moskowitz, 1983; Triolo & Moskowitz, 1982; Peeraer vd.., 1989; Aeyels vd., 1995). Protezlerde kullanılan hareket ölçüm sistemlerine ek olarak çeşitli kontrol yöntemleri denemiştir. Etkin bir elektronik diz üstü protezde hareket denetimi için Popovic´ ve Kalanovic´ (1993) ve Popovic´ vd. (1991) Lyapunov yöntemini uygulamıştır. Pelisse (1990), ayak ve dize yerleştirilen basit anahtarlardan aldığı hareket bilgisine göre bir mikroişlemci ile denetlenen pünomatik silindirli bir diz üstü protezi prototopi üretmişlerdir. Daha sonraki yıllarda, MR sömümlendiricileri yarı etkin diz protezlerine odaklanan araştırmalar, mikroişlemci ve duyarga teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde hız kazandı. MIT üniversitesinde yapılan çalışmalar sonucu, kullanıcı bağlı parametrelerin protez tarafından otomatik olarak ayarlanan EDP sistemi geliştirildi (Wilkenfeld, 2000; Herr & Wilkenfeld, 2003). MIT dizi olarak adlandırılan bu diz protezi, öncüllerine göre yürüyüşün daha doğal görünmesini sağlamakta, duruş evresinde bükülebilmektedir. Bu protez bacak, Ossur şirketi tarafından geliştirilerek "Rheo Knee" ismi ile bu protezi piyasaya sürdü. Hidrolik ve pnömatik silindire göre farklı işlevler sunan MR silindir, diz protezi araştırmacılarının ilgisini çekmiştir. MIT dizinde kullanılan döner MR silindir yerine doğrusal MR silindir ile çalışan Smart Magnetix isimli bir diz protezi geliştirilmiştir (Carlson, 2001). Bir başka diz protezi prototipinde ise döner MR sönümlendiriciye sahip diz eklemi, jiroskop verisinden türettiği kullanıcı hızına uyum göstermek amacıyla tasarlanmıştır (Kim & Oh, 2001). Zlatnik (2002), MR silindire göre daha yavaş tepki veren ancak kullanıcısına güvenli hareket imkanı sağlayan bir protez geliştirmiştir. Güç kaynağı konusundaki gelişmeler hareket üretebilen yeni etkin protezlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Goldfarb tarafından geliştirilen sıvı yakıtlı yaklaşıma (Goldfarb vd., 2003) dayanan güç üretebilen bir dizüstü protez üretilmiştir (Sup & Goldfarb, 2006). Diz eklemine doğrudan bağlı motor aktarım sistemlerine sahip elektrik enerjisi ile çalışan etkin diz protezleri (Kapti & Yucenur, 2006; Fite vd., 2007; Martinez-Villalpando & Herr, 2009; Martinez-Villalpando vd., 2008, Martinez-Villalpando vd. 2011) geliştirilmiştir. Mevcut protezlere göre diz hareketini daha az mekanik enerji üretimi ile oluşturabilmek için Martinez-

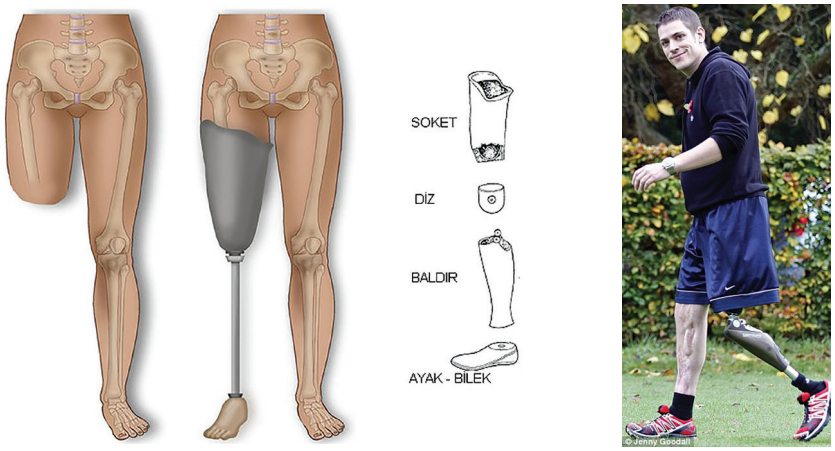
Villalpando vd. (2008, 2011), çift seri elastik hareketlendiricili bir etkin protez geliştirmiştir. Dizin bükme ve uzatma işlevini iki ayrı, bir yaya bağlı motordan oluşan seri elastik hareketlendiricilerle oluşturmuştur. Etkin diz protezlerin yarı etkin protezlere göre kullanıcıya kazandıracağı hareket üretme kabiliyetinin en önemli uygulamalarından birisi olan merdiven çıkma işlevi, Lawson vd. (2013) tarafından daha öncesinde geliştirilmiş olan etkin bir protezin (Sup vd., 2009) ikinci nesli ile gerçekleştirilmiştir. Shultz vd. (2015), geliştirmiş oldukları denetleme yöntemine sahip bu protez ile kullanıcının koşmasını ve yürüyüşten koşuya kullanıcının denetiminde geçebilmesini sağlamıştır. EDP konusundaki araştırmalar mevcut protezleri daha ileri seviye taşımak amacıyla devam etmektedir. Ancak henüz dizin tüm işlevlerini yerine koyabilecek bir diz üstü protez üretilmemiştir.

2. Diz Üstü Protez

Diz üstü protezin amacı, Şekil 1a'da gösterilen bacağın diz üstünden itibaren kaybedildiği durumda, Şekil 1a ve Şekil 1b'de gösterilen protez düzeneği aracılığıyla kaybedilen kısmın işlevini yerine koymaktır. Şekil 1c'de protez kullanarak, diz en önemli işlevlerinden olan yürüme işlevini geri kazanmış bir dizüstü ampute gösterilmektedir. Kaybedilen uzuv, ayak, ayak bileği, baldır ve diz ekleminden meydana gelir. Şekil 1b'de, kaybedilen her bir parça için kullanılması gereken protez parçaları gösterilmektedir. Soket, protezin bacak ile birleşmesini sağlayan, sürtünme ve alerji göz önüne alarak tasarlanmış özel bir kumaşla kaplı oyuktan ibarettir. Sokete tutturulan diz eklemi protezin en karmaşık bileşeni olmakla beraber uzatıcı ve bükücü kaslarının hareketini doğal diz hareketine en yakın şekilde taklit etmekle yükümlüdür. Diz ile ayak arasındaki bağlantıyı oluşturan baldır bölümü, boyu ayarlanabilir bir metal borudan oluşmaktadır ve protezin kişiye göre boyunun ayarlanabilmesi için kullanılmaktadır. Ayarlanabilir boruya tutturulan ayak, protezin yer ile temasını sağlarken dengenin sağlanması işlevini görür. Yer ile kullanıcı arasındaki teması sağlayan ve birçok türü bulunan ayak eklemi denge ve destek sağlama işlevlerine sahiptir. Belli başlı ayak çeşitleri arasında tek, çok eksenli, SACH, SAFE ve karbon karmadan (composite) ayak protezleri bulunmaktadır (Muilenburg & Wilson, 1996).

Diz üstü protezin en karmaşık bileşeni diz eklemi olmasına rağmen tüm protez düzeneğinin verimli çalışabilmesi belirtilen her bir bileşenin kullanıcıya uygun tasarlanması gerekmektedir. Örnek olarak soket birimi, basit bir arabirimden çok güdüğün hareketini doğrudan proteze iletecek, tasarımı kişiye özel olması gereken bir birimdir. Kişinin güdüğünün kalıbı çıkarılarak hazırlanan bu birimin, güdüğe takıldıktan sonra içerisindeki havanın emilerek güdüğe yapıştırılması ve hareketsiz hale getirilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde protez ne kadar gelişmiş olursa olsun protezin başarımının düşmesi hatta kullanılamama tehlikesi bulunmaktadır. Protezin en karmaşık birimi olan diz ekleminin ise tarih boyunca kullanılmış basit tahta sopa ve menteşeli düzeneklerden güçlendirilmiş hareketlendiricilere kadar geniş bir ürün yelpazesine sahiptir. Mevcut diz eklemleri, mekanik olarak edilgen, yarı etkin ve etkin olmak üzere üç türe ayrılmaktadır. Edilgen protezler kullanıcıya uyumluğu en az düzeyde olan ve sadece mekanik çözümlere dayanan protezlerdir. Elektronik

protezler olarak da adlandırılan etkin ve yarı etkin protezler ise mekanik aksama ek olarak sahip oldukları elektronik aksam sayesinde kullanıcının durumunu ve amaçlarını algılayarak kendini kullanıcıya uydurma yeteneğine sahip protezlerdir. Mevcut diz eklemleri, mekanik olarak edilgen, yarı etkin ve etkin olmak üzere üç türe ayrılmaktadır (Kim & Oh, 2001). Edilgen protezler sabit ayara sahip mekanik çözümlere dayanan ve bu nedenle kullanıcıya uyumluluğu en az düzeyde olan protezlerdir. Elektronik ya da akıllı diz üstü protezler olarak da adlandırılan etkin ve yarı etkin protezler ise mekanik aksama ek olarak sahip oldukları elektronik aksam sayesinde kullanıcının durumunu ve amaçlarını algılayarak kendini kullanıcıya uydurma yeteneğine sahip protezlerdir.



a) b) c)

Şekil 1. a) Diz üstü ampütasyon ve diz üstü protez (APTA, 2018), b) diz üstü protezin parçaları (Muilenburg & Wilson, 1996), c) dizüstü protez kullanan bir ampute (Goodall, 2011).

2.1. Bir Diz Üstü Protezin Başarım Şartları

İnsan yürüyüşü, birçok vücut parçasının eş zamanlı ve dengeli bir şekilde hareket etmesiyle oluşan karmaşık bir harekettir. Kaybedilen diz ekleminin yerine konacak olan diz protezinin, bu uzvun işlevini yerine koyabilmesi için sağlanması gereken çeşitli şartlar bulunmaktadır. Bu şartları yerine getirebildiği oranda elektronik diz üstü protezi, kullanıcısına hareket kabiliyeti, rahatlık ve güvenlik sağlayacaktır. Bir diz üstü protezin doğal diz hareketini yerine koyabilmek için sağlaması gereken şartlar aşağıda sıralanmıştır:

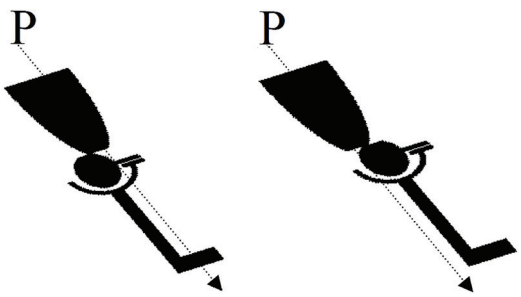
- Topuk vuruşu sırasında aniden bükülerek engellinin düşmesine yol açmamak için, diz eklemi soketle uygun bir şekilde hizalanarak kararlı duruma getirilmelidir (Wilkenfeld, 2000; Zlatnik vd., 2002). Diz protezi, Şekil 2a'da gösterildiği gibi P ağırlık normalinin gerisine yerleştirildiğinde, P ağırlık normalinin önünde olduğu Şekil 2b'deki hizalamaya göre daha kararlı olmaktadır.

- Salınımdan hemen önce dizin dirençli torku düşük olmalıdır böylece diz kolayca salınım evresine girebilir (Wilkenfeld, 2000; Flowers, 1974).

- Salınım evresinde diz en çok bükülme açısına eriştiğinde dirençli tork arttırılmalı ve en çok bükülme açısı, biyolojik sınırı aşmamalıdır (Wilkenfeld, 2000; Flowers, 1974). En çok bükülme açısı bu sınırın altında olduğunda diz eklemi uzarken ayak parmak ucu yere temas ederek tökezlemeye yol açabilirken açı, sınırın üstünde olduğunda ise diz, salınımını zamanında tamamlayamayacaktır (Wilkenfeld, 2000).

- Salınım evresinin sonuna yaklaşıldıkça, dizdeki dirençli tork arttırılmalı ve topuk yere temas ettiğinde en yüksek değerine ulaşmalıdır (Flowers, 1974).

- Yürüyüşün ritmi arttıkça, uygulanan dirençli torkun şiddeti de ritim artışının karesi ile doğru orantılı arttırılmalıdır. (Wilkenfeld, 2000; Flowers, 1974).



Şekil 2. Protezin hizalanması, a) daha kararlı, b) daha az kararlı (Wilkenfeld, 2000).

- Diz protezi değişen hıza, anlık tepki verebilmeli ve kullanıcıya uyumlu olabilmelidir (Flowers, 1974; Zlatnik vd., 2002).

- Erken duruş evresinde bacağın yer ile temas etmesinden kaynaklanan sarsıntının emilmesi için dizin bükülmesi gerekmektedir (Flowers, 1974; Wilkenfeld, 2000; Zlatnik vd., 2002).

- Günlük hayatta karşılaşılması olası eğimli yol, merdiven gibi koşullara, oturma ve ayakta durma eylemlerine kendiliğinden uyum göstermelidir (Wilkenfeld, 2000; Zlatnik vd., 2002).

2.2. Edilgen Diz Üstü Protezler

Edilgen protezler, eklem yapısına, duruş denetimine ve salınım denetimine göre çeşitli türleri bulunmaktadır. Edilgen protezlerde tek eksenli ve çok eksenli olmak üzere iki eklem yapısı bulunmaktadır. En basit yapıya sahip olan tek eksenli protezler Şekil 3a ve Şekil 3b'de gösterildiği gibi bir menteşe düzeneğinden oluşmaktadır. Şekil 3c'de gösterilen çok eksenli protezler daha karmaşık bir yapıya ve değişken dönme merkezine sahiptir (Radcliffe, 1977). Sunduğu çok yönlü hareket kabiliyetinden ötürü yaygın olarak kullanılmaktadır. Yürüyüşün duruş evresinin başlangıcında kararlı yani bükülmezken, salınım evresinin başlangıcında ya da otururken kolaylıkla bükülürler. Edilgen protezlerde kullanıcının duruş sırasındaki güvenliğini sağlamak amacıyla Şekil 3b'deki elle kilitlenen ya da Şekil 3a'daki

ağırlığa duyarlı kilit mekanizmaları kullanılmaktadır. Elle kilitlenen mekanizmalarda kullanıcı, ayakta durduğunda kilitleme, oturmak istediğinde kilidi açmak yoluyla dizin kilidin açılıp kapanmasına kendisi karar verir. En güvenli duruş denetim yöntemi olmasına karşın, bu tür mekanizmaya sahip protezle yürüyüş kullanıcıyı yormakta ve yürüyüş şeklini bozmaktadır. Yaygın olarak kullanılan ağırlığa duyarlı olan mekanizmalarda ise, kullanıcının ağırlığı duruş evresinde protezin üstüne bindiğinde kilit kendiliğinden kilitlenir, yürüyüşün salınım evresinde kullanıcının ağırlığı protezin üzerinden kalktığında ise kendiliğinden açılır (Radcliffe, 1977).

Yürüyüşün salınım evresinin denetimi için sabit sürtünmeli mekanizma, hidrolik ya da pnömatik silindir kullanılmaktadır (Radcliffe, 1977). Sabit sürtünmeli mekanizma, iki parçanın birbirine sürtünmesi ile hareketi sönümlendirmektedir. Eklem üzerinde yer alan bir conta ile sürtünme miktarı kullanıcını isteğine göre ayarlanabilmekte ve yürüyüş sırasında sabit kalmaktadır (Wilson, 1968). Bu tür eklemler sürtünmeden dolayı zaman içinde yıpranır ve zaman zaman tekrar ayarlanması gerekir. Hidrolik (Şekil 3d) ve pnömatik silindirli eklemler, sabit sürtünmeli mekanizmandan farklı olarak, yürüyüş sırasında farklı evreler için farklı sönümlendirme sertliğini sağlayabildiğinden (Wilson, 1968; Lewis, 1965) ötürü kullanımı daha rahattır. Tek bir yürüyüş hızı için ayarlandıktan sonra bu protezler, diz hareketi sonucu oluşan pistonun hareket hızına göre değişen tepki gösterebilmekte ve yeniden ayarlanmaya ihtiyaç duymamaktadır.



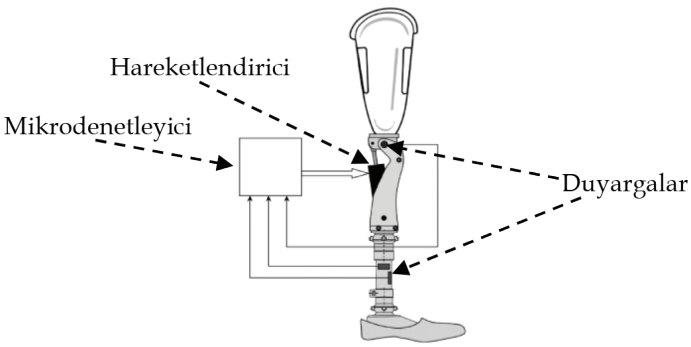
a) b) c) d)

Şekil 3. a) WALK (Weight Actuated Locking Knee), ağırlıkla etkinleşerek kilitlenen diz (Hosmer, 2018), b) 3R33, elle kilitlenen tek eksenli diz (Otto Bock, 2018a), c) mekanik dört barlı diz (Ortho-Europe, 2018), d) Endurance 160 hidrolik diz (Hosmer, 2018)

3. Elektronik Diz Üstü Protezler

Edilgen protezler diz hareketini, sabitlenmiş ayara sahip bir mekanizma ile kontrol ettiği için engelliye doğal bir yürüyüş kazandıramamaktadır. Elektronik diz üstü protezler ise sahip oldukları elektronik donanım aracılığı ile kullanıcının istekleri ve çevre koşulları doğrultusunda kendini ayarlayabilmektedir. EDP, edilgen protezlerin sağlayamayacağı, engellinin düşmesine yol açacak ani diz bükülmelerini önleme (Flowers, 1974), farklı hızlarda yürüme (Zlatnik vd., 2002), oturma, merdiven inme ve bisiklete binme gibi işlevleri kullanıcısına sağlar (Zlatnik vd., 2002). EDP doğal yürüyüşü gerçekleştirebilmek için edilgen protezlerden farklı olarak denetlenebilir bir hareketlendiriciye, mikrodenetleyici ve duyargalara sahiptir. Bu elektronik düzenekler sayesinde protez diz, farklı koşullara ve yürüyüş hızlarına

uyum sağlayabilmektedir. Edilgen protezlerde ise yay, silindir ya da sürtünen mekanik parçalar gibi sabit ayarlara sahip mekanizmalar kullanılarak protez dizin salınımı kontrol edilmektedir. Bu nedenle edilgen protezler ayarlandıkları sabit hızda yürüyebilmekte ve çevre koşullarına duyarlı olmadıkları için değişen koşullara uyum sağlayamamaktadır. Elektronik bir diz protezi oluşturabilmek için mekanik ve elektronik aksam olmak üzere iki düzeneğin tasarlanması gerekmektedir. Şekil 4'te bu iki aksam ve içerdikleri temel elemanlar bir bütün halinde gösterilmektedir. Mekanik aksam, kullanıcının beden ağırlığını taşımakta, diz hareketinin denetimsiz bükülme işlevini gerçekleştirmektedir. Elektronik birim, bu temel işlevleri denetleyerek kullanıcıya daha rahat bir hareket kabiliyeti kazandırmak için kullanılmaktadır. Elektronik aksamın donanımının en önemli bileşeni, duyargalardan toplanan hareket verilerinin işlendiği ve hareketlendiriciyi denetleyen denetim algoritmasının bulunduğu mikrodenetleyicidir. Kullanıcının isteklerini kestirmek, hareketini ölçmek ve çevre koşullarını algılamak amacıyla kullanılan hareket ölçüm düzeneği ise elektronik aksamın bir diğer önemli bileşenidir. Elektronik aksamın son bileşeni ise hareketlendiricinin mikrodenetleyici tarafından denetlenebilmesini sağlayan sürücü birimidir. Örnekleme süresine göre belirlenen aralıklarda, mikrodenetleyici üzerinde koşulan bir denetim algoritması, duyargalardan oluşan hareket ölçüm düzeneğinden toplanan durum ve kullanıcı isteği bilgisine göre hareketlendiriciyi sürerek eklemde hedef harekete göre değişken bir tork üretmektedir. Elektronik aksam ile mekanik aksam arasında bir köprü vazifesi gören hareketlendirici, diz ekleminin yapabileceği işlevleri ve başarımlarını doğrudan etkilemektedir. Diz düzeneğinin güç kaynağı olan pil ise protezin, elektronik olarak çalışma süresini sınırlandıran bir bileşen olduğundan diğer bileşenlere göre farklı bir önem taşımaktadır. Elektronik aksam içinde denetim algoritması ve hareket ölçüm yöntemi gibi başarımı etkileyen yazılım tabanlı bileşenler bulunmaktadır. Protezin işlevlerine, sahip olduğu donanıma bağlı olarak bu bileşenler başarımı arttıracak şekilde tasarlanmaktadır. Elektronik aksam, mekanik aksamın üzerine inşa edildiğinden sağlıklı çalışan bir EDP'nin üretilebilmesi için öncesinde mekanik tasarımının tamamlanmış olması gerekmektedir. Mekanik aksamda ve ayarlarda oluşacak aksaklıklar, elektronik aksam başarılı bir şekilde çalışsa bile kullanım esnasında yürüyüşü bozacak ve toplam başarımı düşürecektir. Bu nedenle Şekil 1b'de gösterilen parçaların mekanik açıdan en çok başarımı sağlayacak şekilde tasarlanması gerekmektedir.



Şekil 4. Diz üstü protezin temel elemanları (Carlson vd., 2001).

3.2. Hareketlendirici ve Sönümlendirici Türleri

Literatürde yapılan çalışmalar ve ticari ürün olarak piyasada bulunan EDP'ler temel olarak etkin diz protezleri ve yarı etkin diz protezleri olarak ikiye ayrılmaktadır. İki diz protezi arasındaki temel fark, etkin diz protezleri hareket üretirken, yarı etkin diz protezlerinin hareketi sönümlendirmesidir. Bu temel fark, bu iki türün hareketlendiricilerinin ve sönümlendiricilerinin ve dolayısıyla denetim algoritmalarının da farklılaşmasına yol açmaktadır. Etkin diz üstü protezler, hareket üretebildiklerinden ötürü doğal dize yarı etkinlere göre daha yakındır. Bu protezler yürüyüş sırasında hareket üreterek kullanıcıyı desteklediği için kullanıcının daha az enerji harcamasını sağlar (Martinez-Villalpando vd., 2008, 2011). Hareket üretimi gerektiği için yarı etkin protezlerle gerçekleştirilemeyen, protezli bacak ile merdiven çıkma hareketini, etkin protezler gerçekleştirebilir (Shultz vd., 2015). Etkin protezler, kullanıcının hareket kabiliyetini arttırabilmek, yarı etkin hareketlendiricilere göre daha karmaşık bir yapıya ve daha çok enerji kaynağına ihtiyaç duymaktadır. Karmaşık sistem, sistemi oluşturan mekanik parçaların artması nedeniyle hata olasılığının ve ağırlığın artmasına, enerji tüketiminin artması ise gerekli pil hacminin artmasına ya da pilin kısa sürede tükenmesine yol açmaktadır (Wang vd., 1992; Zlatnik vd., 2002). İlk etkin diz üstü protezlerinden olan Flowers ve öğrencilerinin geliştirdiği protezin (Flowers & Mann 1977; Grimes & Flowers, 1982) hidrolik hareketlendiricisi bir kablo ile dışarıdaki güç kaynağına bağlı olarak geliştirilmek zorunda kaldı ve dolayısıyla sadece laboratuvar ortamında çalıştırılabilmekteydi. Hareketlendirici olarak doğru akım motorları kullanılan Belgrad Knee isimli etkin dizüstü protez (Popovic & Schwirtlich, 1988), klinik olarak oldukça başarılı olmasına rağmen, çeşitli mekanik sistem sorunları ve pilin tekrar doldurulmadan üç saatlik kullanım sağlayabilmesinden ötürü ticarileşememiştir (Herr, 2003). Goldfarb tarafından sıvı yakıt (Goldfarb vd., 2003) ile çalışan etkin bir diz protezi hareketlendiricisi üretilmiş ancak bu protezin günümüz koşullarında ticarileşmesinin mümkün olmamasından ötürü doğru akım motoru ile çalışan etkin bir diz protezi (Fite vd., 2007) üretimine yoğunlaşılmıştır. Mevcut akademik araştırmalarda doğru akım motorlu hareketlendiricilere sahip etkin diz protezi üretimine yönelik araştırmalar (Martinez-Villalpando vd., 2008, 2011; Shultz vd., 2015) devam etmektedir. Etkin diz protezlerinin uygulanabilirliği yüksek hacimli pile ihtiyaç duymaları ve maliyetlerinin fazla olması nedeniyle azdır. Günümüzde Ossur şirketi tarafından üretilen Şekil 5a'daki "Power Knee" (Ossur, 2018a), etkin EDP'nin tek ticari örneğidir. Ancak sağladığı yüksek başarıma rağmen pil ömrünün kısa olması (Varol & Goldfarb, 2007) ve maliyetinin yüksek olması bu dizin kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Power Knee ile yarı etkin bir diz protezi olan ve Otto Bock tarafından üretilen Şekil 5c'deki C-leg (Otto Bock, 2018b) arasında yapılan karşılaştırmada, Power Knee'nin merdiven çıkma konusunda kullanıcıyı rahatlattığı ancak diğer işlevler açısından C-leg'den daha üstün olmadığı gözlenmiştir (Wolf vd., 2012).



a) b) c) d) e) f) g) h) i)

Şekil 5. Ticari ürün olarak piyasada bulunan elektronik dizüstü protezler, a) Power Knee, b) Rheo Knee, c) C-leg, d) Genium, e) Intelligent Knee, f) Hybrid Knee, g) Plie 3, h) Orion 3 ve i) Smart IP

Yarı etkin diz protezleri, kullanıcının kalçasından kaynaklanan torku, bir sönümlendirici ile denetimli olarak sönümlendirerek doğala yakın diz hareketi sağlamaktadır. Bu hareketlendiriciler, etkin hareketlendiricilere göre yapısal olarak daha basit olduğu için ağırlıkları, enerji tüketimleri ve hata verme olasılıkları daha azdır (Kim & Oh, 2001). Bunun yanı sıra maliyetinin etkin bir proteze göre çok daha düşük olması kullanımının daha yaygın olmasını sağlamaktadır. Bu getirilerinden ötürü bu tür protez ile ilgili literatürde yapılmış birçok yarı etkin diz protezi araştırmasının (Flowers, 1974; Peeraer vd., 1989; Wilkenfeld, 2000; Carlson vd., 2001; Herr & Wilkenfeld, 2003) yanı sıra ticari ürün olarak piyasada çeşitli şirketler tarafından üretilmiş yarı etkin diz protezleri bulunmaktadır. Önde gelen yarı etkin EDP'lerden, Ossur'un ürettiği "Rheo knee" (Ossur, 2018b) Şekil 5b'de, Otto Bock'un ürettiği C-leg (Otto Bock, 2018b) Şekil 5c'de ve Genium (Otto Bock, 2018c) ise Şekil 5d'de, Nabtesco tarafından üretilen Intelligent Knee (Nabtesco, 2018a), Şekil 5e'de ve Hybrid Knee (Nabtesco, 2018b) Şekil 5f'de, Freedom tarafından üretilen Plie 3 (Freedom, 2018) Şekil 5g'de, Baltchford tarafından üretilen Orion 3 (Blatchford, 2018a) Şekil 5h'de ve Smart IP (Blatchford, 2018b) ise Şekil 5i'de gösterilmektedir. Yarı etkin dizler merdiven çıkma gibi tork üretilmesi gereken hareketleri yapamazken, etkin bir dizin kullanıcısına sağladığı farklı yürüyüş hızlarında yürüyebilme, farklı ortam koşullarına uyum sağlayabilme, duruş kararlığı gibi kabiliyetleri kullanıcısına sunabilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle iki farklı sınıf diz protezinin en iyi özellikleri olan etkin dizlerin hareket kabiliyetini ve edilgen dizlerin basitliğini bünyesinde barındırmaktadır (Kim & Oh, 2001).

Yarı ekin diz protezlerinde kullanılan sönümlendiricilerin, hidrolik, pnömatik ve MR silindir olmak üzere üç çeşidi bulunmaktadır. Şekil 5c ve 5d'de gösterilen C-leg ve Genium'da hidrolik silindir kullanılmaktadır. Şekil 5e'de gösterilen Intelligent Knee ve Şekil 5i'de gösterilen Smart IP'de pnömatik silindir kullanılmaktadır. Şekil 5f'de gösterilen Hybrid Knee ve Şekil 5h'de gösterilen Orion 3'te ise pnömatik ve hidrolik silindir bir arada kullanılmıştır. Şekil 5b'de gösterilen Rheo Knee'de MR silindir kullanılmıştır. Bu silindirlerin yapısal özelliklerine bağlı olarak çeşitli getirileri ve götürüleri bulunmaktadır. Yarı etkin EDP'lerin, kullandıkları sönümlendiricinin çeşitli özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmektedir. Hidrolik tabanlı protezler, engellinin güvenliğini öncelikli tutarken silindirin uzun tepki

zamanı nedeni ile bu protezin başarımı, yüksek yürüyüş hızlarında düşmektedir (Zlatnik vd., 2002). Pnömatik ve MR silindirler ise sahip oldukları kısa tepki süreleri sayesinde yüksek hızda yürüyüşler için daha uygundur. Bu protezler arasında en doğal yürüyüşü veren ise pnömatik silindirdir. Silindir sıkıştırıldığında içerisinde bulunan hava nedeniyle esnemesinden ötürü, yürüyüş evreleri arasındaki geçişler yumuşak olmaktadır. Ancak bu esneme aynı zamanda silindirin denetimini güçleştirmektedir. MR sönümlendiricinin sertliğinin akım ile denetlenmesinden ötürü bu silindirin denetlenebilirliği, adım motorlu bir iğne ile denetlenen hidrolik ve pnömatiğinkine göre daha iyidir. Hidrolik ve MR silindirli protezlerde bulunan sıvının zaman içinde sızabilmesi içerisinde hava olan pnömatik silindire göre bu silindirlerin kullanımı güçleştirmektedir. Pil ömrü, her türlü EDP çeşidi için önemli bir sınırlandırmadır. Bu açıdan en başarılı sönümlendirici, pil ömrü yaklaşık iki yıla kadar çıkabilen pnömatik silindirli diz protezleridir.

Tablo 1. Yarı etkin hareketlendiricilerin karşılaştırılması.

Hareketlendirici Türleri		*Hidrolik*	*Pnömatik*	*MR*
Hız		Yavaş ve orta	Yavaş, orta ve hızlı	Yavaş, orta ve hızlı
Pil bittiğinde	**Duruş**	Kilitlenir	Mekanik fren	Direnç yok
	Salınım	Kilitlenir	Serbest hareket	Serbest hareket
Pil		1 gün	2 gün – 2 yıl	1-2 gün
Güvenlik		Yüksek	Orta	Orta

3.3 EDP'lerde Kullanılan Duyarga Türleri

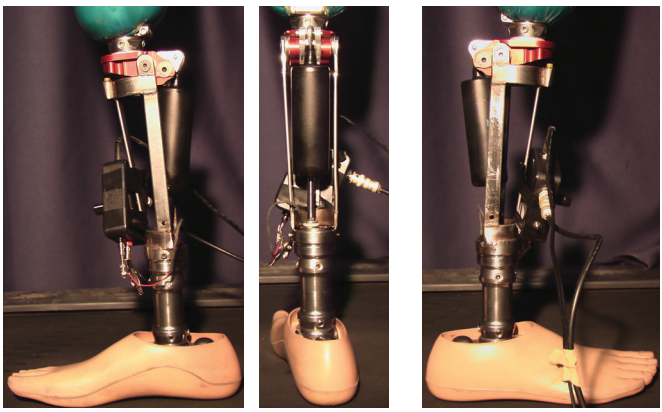
Üretilmesi hedeflenen diz protezinin bir diğer tasarım konusu kullanılması gereken hareket bilgileri, bunları algılayacak duyarga türleri ve duyargaların yerleştirilecekleri konumlardır. İncelenen EDP'lerde, duyargalar ya sağlam bacağın üzerine ya da protez bacağın üzerine yerleştirilmektedir. Sağlam bacaktan alınan veri doğal yürüyüş verisine daha yakın olmasına karşın, bu yöntemin bazı götürüleri bulunmaktadır. Protez bacağın denetimi ile sağlam bacaktan alınan veriler ile bir adımlık süre farkı vardır ve bu süre içerisinde harekette olabilecek değişiklikler algılanamamaktadır (Zlatnik vd., 2002). Bunun yanı sıra, protez bacak donanımına ek olarak sağlam bacağa duyarga yerleştirilmesi sistemin özerkliğini bozması nedeni ile protezin kullanılabilirliğini azaltmaktadır (Peeraer vd., 1989). Bu çalışmada, kullanıcının hareketini bir gecikme olmadan algılayabilmesi ve protezin özerkliğini arttırmak için duyargaların engellinin sağlam olmayan bacağına yerleştirilmesine karar verilmiştir.

EDP'lerin çoğunda hedef ve denetlenen değiştirge olmasından dolayı diz açısı ölçülen hareket bilgilerinin başında gelmektedir. Diz açısını ölçmek için ekleme bağlanan ve oluşan hareketle direnci değişen bir potensiyometre kullanılmaktadır (Wilkenfeld 2000; Herr & Wilkenfeld 2003). Ancak bu duyarga mekanik bir düzeneğe sahip olduğu için kullanım sonucu yıpranma oluşmaktadır. Bu nedenle maliyeti

oldukça düşük, yerleştirimi kolay MEMS tabanlı, ivmeölçer ve jiroskop duyargalarının diz açısını ölçmek için kullanılması tasarlanmaktadır. İvmeölçer ile diz açısı ve diz açısal hızı ölçen protezler bulunmaktadır (Zlatnik vd., 2002). Jiroskop kullanılarak değişen yürüyüş hızları ölçülmüştür (Kim & Oh, 2001). Bu çalışmada her iki tür duyarga kullanılarak diz açısı ölçümü ve yürüyüş hızı ölçümü yapılmıştır. Moment bilgisi ise ayağın yerle temasının durumunu, bacağın bükülmekte ya da gerilmekte olduğunu belirlemek amacı ile kullanılmaktadır. Moment bilgisi, gerginlik ölçer duyargaları kullanılarak algılanabilmektedir (Wilkenfeld, 2000; Herr & Wilkenfeld, 2003). Kuvvet bilgisi, protez ayağın yere temasını tespit etmek için kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan duyarga çeşidi protezin ön ve arka yüzlerine tutturulan gerginlik ölçer duyargaları (Wilkenfeld, 2000; Herr & Wilkenfeld, 2003) ya da yük hücreleridir. Gerginlik ölçer ve yük hücresi gibi duyargaların en büyük sıkıntısı proteze yerleştirilmelerindeki güçlüktür. Bunun yanı sıra ayakucu ve topuğun yere temasını algılamak üzere basit anahtarlar da kullanılmaktadır (Pelisse, 1990). Peeraer vd. (1989), soketin içine yerleştirdikleri elektrotlarla kaslardan EMG verisi ölçmüş ve bunu kullanıcının amacını ve yol koşulunu kestirmek için kullanmıştır. Yapılan EMG ölçümlerinin gürültülü olması, kişiye hatta takılan proteze göre değişmesi bu yöntemin uygulanabilirliğinin düşük olduğu göstermiştir (Peeraer vd., 1989).

4. Bir Elektronik Diz Üstü Protez Tasarımı

Bu bölümde Akdoğan'ın (2011) doktora tez çalışması kapsamında üretilen bir diz üstü protez prototipinin geliştirimi anlatılmaktadır. EDP, çeşitli mekanik ve elektronik bileşenlerin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuştur. Şekil 1b'de gösterilen protez parçaları mekanik aksam bölümünü oluşturmaktadır. Bu parçaların bir araya getirilmesiyle oluşturulan diz üstü protez Şekil 6'da üç farklı açıdan gösterilmektedir. Bu EDP prototipinde basit bir menteşe düzeneğine sahip tek eksenli diz eklemi kullanılmıştır. Diz altı bölümü, çeşitli mekanik ve elektronik parçaları taşıyabilecek şekilde tasarlanmış bir alüminyum gövdeden ve boyu ayarlanabilir bir metal borudan oluşmaktadır. Protez ile yer arasındaki yaylı bir mekanizmaya sahip bir ayak sağlamaktadır. Ayak hariç tüm bileşenler özel olarak tasarlanmış ve üretilmiştir. Ayak bileğinde hareket denetimi yapılmamakla beraber diz hareketi, mekanik aksamın en önemli bileşeni olan hareketlendirici aracılığı ile denetlenmektedir. Geliştirilen prototipin hareketlendiricisi olarak Şekil 6'da gösterilen silindir şeklinde bir MR sönümlendirici üretilmiştir. Mekanik bileşenlerin geliştiriminden sonra protezin, mikrodenetleyici, hareket ölçümü sistemi ve silindir denetleyicilerinden oluşan elektronik aksamı bir araya getirilmiştir.

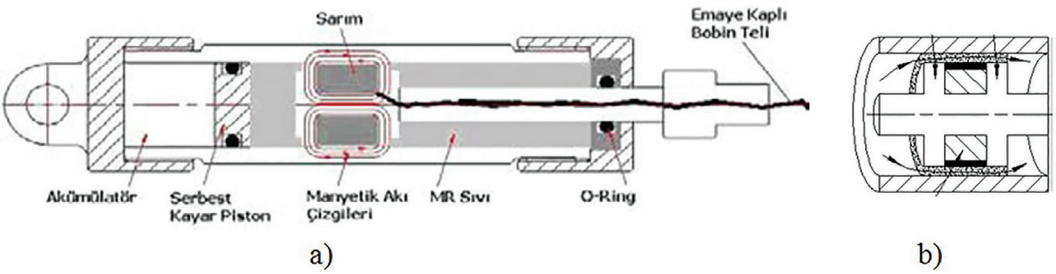


Şekil 6. Bir elektronik diz üstü protez prototipi

4.1 MR Silindir

Diz ekleminde yürüyüş sırasından oluşan hareketin sönümlendirilerek denetlenmesi için Şekil 6'da gösterilen MR silindir Dr. İsmail Şahin ile beraber üretilmiştir (Akdogan vd., 2012). MR silindirin iç yapısı Şekil 7a'da gösterilmektedir. Piston MR silindirden içeriye doğru hareket ettirildiğinde oluşan basınç sonucu demir parçacığı içeren yağ, piston hareketinin zıt yönünde, Şekil 7b'de gösterildiği gibi pistonla silindir arasında kalan dar bir kanaldan geçerek pistonun arkasında kalan odacığa dolmaktadır. Bu hareket esnasında sıvının akışmazlığından (viscosity) kaynaklanan sürtünme sonucu bir tepki kuvveti oluşmaktadır. MR silindirin pistonun içeriye ve dışarıya doğru hareketine yönelik olarak gösterdiği bu tepki kuvveti, silindire uygulanacak bir elektrik akımı ile denetlenmektedir. Şekil 7a'da gösterilen pistonun kutup başında bulunan bobinler, belirli bir şiddetteki akım ile beslendiğinde, oluşan manyetik alan sonucu MR sıvısının akışmazlığı artmakta ve piston hareketi güçleşmektedir. Piston içeri doğru ittirilirken serbest bırakılırsa, silindirin en alt bölümünde bir diyafram ile ayrılmış odacıkta yer alan gazın sıkışması sonucu oluşan basınç yaylanma etkisi oluşturarak pistonu itme hızı ve kuvveti ile doğru orantılı olarak dışarı itmektedir. MR silindirin sertliğini denetlemek üzere bir değişken akım kaynağı görevi gören sürücü kullanılmaktadır. Şekil 6'da protez gövdesinin ön yüzüne yerleştirilmiş olan sürücü, 12V ile beslenmekte ve elle ya da bilgisayar ile denetlenerek istenilen akım şiddetini üretebilmektedir. El ile denetimde, cihaz üzerinde yer alan ayar düğmesi kullanılırken, bilgisayarlı denetimde cihazın darbe genişlik kiplenim (DGK) (Pulse width modulation) girişi kullanılmaktadır. DGK girişinden uygulanacak sinyalin vurum doluluk oranı (pulse duty factor) değiştirilerek, 0-2A arasında herhangi bir akım değeri MR silindire akım uygulanabilmektedir. Bu sayede elde edilecek akım çözünürlüğü kuramsal olarak sonsuz ve dolayısıyla MR silindirin denetlenebilirliği de yüksek olmaktadır. Bir dinamometre kullanılarak MR silindirin çeşitli akımlarda farklı piston hızlarında gösterdiği tepki kuvveti incelenmiştir (Akdogan vd., 2012). MR silindir durgun durumda en yüksek sertliğe getirildiğinde yaklaşık 500N büyüklüğünde tepki, en düşük sertlikte ise 60 N büyüklüğünde bir tepki kuvveti göstermiştir. Durgun durumda 50 kg civarında yük taşıyabilen MR silindirin, pistonunun içeriye doğru hareket etmesi için gereken en az kuvvet miktarını 60

N'dur. Piston hızı arttırıldığında taşınabilecek yük miktarı 100 kg'a kadar çıkabilirken, silindir alt boşluğuna sıkıştırılan gazın basıncı azaltılarak 60 N olan en az tepki kuvveti düşürülebilir. Dinamometre ile elde edilen ölçümler sonucu, artan piston hızına karşılık iki doğrusal bölgeden oluşan artan tepki kuvveti gözlemlenmiştir. Belirli bir piston hızında akım arttırıldığında ise silindirin gösterdiği tepkinin artışı doğrusal değildir. Yapılan bir başka çalışmada ise MR silindirin tepki süresi incelenmiş ve verilen akıma karşılık sertliğinin değiştirme hızının diz üstü protez tasarımında yeterli olduğu gözlemlenmiştir (Akalın vd., 2017).



Şekil 7. MR silindir a) İç yapısı b) MR sıvının boşluklardan geçişi (Şahin vd., 2005).

4.2 Elektronik Bileşenlerin Oluşturulması

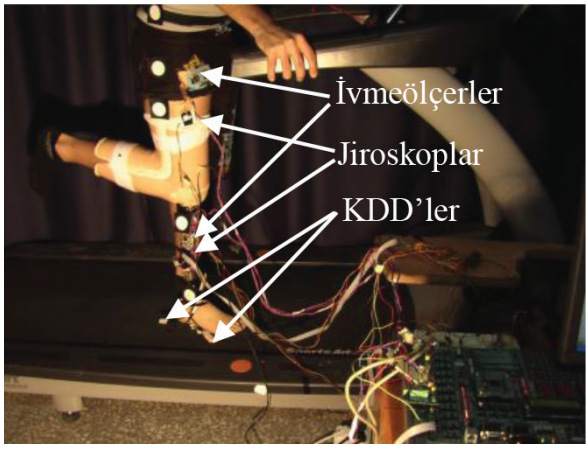
Elektronik diz protezinin mekanik aksamının yanı sıra hareket ölçümü ve silindir denetimini gerçekleştirecek birimleri içeren elektronik aksamlarının da geliştirilmesi gerekmektedir. Elektronik aksamın bileşenleri arasında duyargalar, silindir denetim birimleri ve tüm algoritmanın üzerinde koşulacağı ve gömülü düzeneğin merkez birimini oluşturan mikrodenetleyici yer almaktadır. Protezin hareket ölçüm düzeneği analog çıkış veren duyargalardan oluşmaktadır. Silindir denetim birimi için, silindirlerin sertliğini elle ayarlamak üzere geliştirilen sürücüler, mikrodenetleyici ile kullanmak üzere uyarlanmıştır. Mikrodenetleyici olarak Microchip firmasının ürettiği 16 bit DSPIC33FJ128GP710 sayısal sinyal işleyici kullanılmıştır. Elektronik aksamın ön donanım düzeneği, bu işleyici ile uyumlu Mikroelektronika'nın ürettiği LV2433 geliştirim düzeneği ile geliştirilmiştir. Uygulamalar için gerekli yazılım platformu olarak Mikroelektronika'nın geliştirdiği C tabanlı bir dil olan MikroC programlama dili kullanılmaktadır. Bilgisayarda MikroC dilinde yazılan program, LV2433 üzerindeki bir USB bağlantısı ile LV2433 üzerine bir modül aracılığı ile yerleştirilmiş DSPIC33FJ128GP710'a gömülmektedir. Yürüyüş hareketinin ölçümünde kullanılmak üzere uyluk ve baldır için birer adet tek eksenli CRS03-11 jiroskop ve iki eksenli DE-ACCM5g ivmeölçer belirlenmiştir. Bu duyargalardan ölçülen verilerin yorumlanmasını kolaylaştırmak üzere parmak ucu ve topuğa yerleştirilen kuvvete duyarlı direnç (KDD) (Force Sensitive Resistor (FSR)) duyargaları ölçüme dâhil edilmiştir. İvmeölçerler, hareket düzleminin x ve y eksenlerinde yürüyüş sırasında oluşan doğrusal ivmeleri toplarken, jiroskoplar da uyluk ve baldırın açısal hızını ölçmektedir. KDD duyargaları ise topuk ve parmak ucu temaslarını algılayarak yürüyüş evrelerinin tespit edilmesine ve dolayısıyla duyarga verilerinin yorumlanmasına yardımcı olmaktadır. Bu ölçüm düzeneği kullanılarak, toplam sekiz kanaldan eş zamanlı olarak yürüyüş verisi toplanmaktadır. Jiroskop,

ivmeölçer ve KDD duyargaları, yaklaşık 2-3 m uzunluğundaki kablolarla, LV2433'ün analog sayısal dönüştürücü (ASD) bağlantı noktalarına bağlanmıştır. Toplam sekiz kanaldan oluşan bu ölçüm düzeneği ile özel tasarım soket giyen bir deneğin protezli yürüyüşü ölçülmüştür. Deney öncesi düzeneğin genel görünüşü Şekil 5'te gösterilmektedir. Duyarga çıkışları, mikrodenetleyicinin ASD'lerinin dayanak gerilimi olan 3.3V değerine göre 10 bitlik çözünürlükle saniyede 60 örnek sıklıkla toplanmıştır. Duyargaların çıkış gerilimleri sayısallaştırılarak 0-1023 aralığına eşlenmiştir.

4.3 Protezli Yürüyüş Hareketinin Ölçümü ve Denetimi

Yapılan çeşitli çalışmalarda tasarlanan prototip için evre tabanlı denetim (Tileylioğlu & Yılmaz, 2015; Yılmaz vd. 2014) ve etkin bir protezde kullanılabilecek oransal türevsel denetim yöntemleri (Akdogan & Yılmaz, 2016) geliştirilmiştir. Bu çalışmada ise tasarımı basitleştirmek için kullanıcısının yürüyüş hızına uyum sağlayacak bir elektronik dizüstü protez düzeneği geliştirilmesine karar verilmiştir. Protez kullanıcısının yürüyüş hızı gerçek zamanlı olarak ölçülerek, ilgili hız için daha önceden deneysel olarak belirlenmiş silindir sertliği ayarlanmaktadır. Protez, 0.5'ten 3 km/sa hıza kadar toplam altı farklı yürüyüş hızına uyumlandırabilecek şekilde tasarlanmaktadır. Öncelikle bu altı farklı hız için gereken uygun MR silindir sertlikleri belirlenmesi gerekmektedir. Özel olarak tasarlanan soket aracılığı ile Şekil 6'da gösterilen protezi, Şekil 8'de gösterildiği gibi kullanan bir insan denek, altı farklı hızda koşu bandı üzerinde yürümüş ve her bir yürüyüş hızı için deneğin rahat yürüyebildiğini belirttiği silindir sertliğine karşılık gelen akım değerleri belirlenmiştir. Silindir sürücüsü geliştirim düzeneği üzerinden 10 kHz'lik bir darbe genişlik kiplenim sinyali kullanılarak denetlenmektedir. MikroC'de yazılan bir program aracılığı ile silindire giriş olarak verilen akım 0-2A arası 5mA aralıklarla değiştirilebilmekte ve verilen akım bir LCD ekrandan izlenebilmektedir. MR silindirin sertliğinin en düşük değerinde olduğu sıfır akımlık giriş değerinden başlayarak ilgili yürüyüş hızı için en uygun silindir sertliği belirtilen akım aralıklarıyla taranarak belirlenen akım değerleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Bir yürüyüş hızı için kullanıcıyı tatmin eden MR silindir sertliklerinin iki değerin arasında olduğu gözlemlenmiştir. Eğer silindir sertliği ilgili yürüyüş hızı için gerekenden daha sert ise yürüyüşün salınım evresinde, protez kullanıcının gerisinde kalmakta, eğer sertlik gerekenden daha az ise protez kullanıcının önünde gitmektedir. Kullanıcının rahatsız olduğu bu durumlarda yürüyüşün simetrisi bozulmaktadır. Artan yürüyüş hızlarında, MR silindirin sertliğinin Tablo 2'de gösterildiği gibi düşürülmesi gerekmektedir. MR silindir, arka bölmesinde yer alan basınçlı gaz nedeniyle pistonun içeri girme hızına göre pistonu aynı şiddette geri ittirmektedir. Bu özellik sayesinde artan yürüyüş hızına, artan yaylanma etkisiyle silindir kendiliğinden uyum göstermektedir. MR silindirin bu özelliğinden faydalanmak amacıyla silindirin sertliği artan yürüyüş hızlarında azaltılarak, silindirin kullanıcısına yetişebilmesi sağlanmaktadır. Şekil 8'de gösterilen duyargalar arasında yer alan jiroskop, sağladığı verilerin gürültüsüz olması ve bu verilerden hız kestiriminin kolaylıkla yapılabilmesinden ötürü (Akdogan vd., 2011) yürüyüş hızının ölçülmesinde kullanılmak üzere seçilmiştir. Ölçüm ekseni yürüyüş hareketinin düzlemine dik olarak baldıra yerleştirilen jiroskop duyargası ile

açısal hız sinyalinin en göze çarpan ve kolay tespit edilebilecek noktası, yürüyüşün salınım evresinde yer alan ve her bir çevrimin en az değerine karşılık gelen çukur noktalarıdır. Şekil 9'da görülen çukur noktaların kestirilmesi iki aşamada gerçekleştirilmektedir. İlk aşamada en yüksek çukur değerinden daha yüksek bir eşik değeri ile sinyalin çukur bölgeleri sinyalin geriye kalanından ayrılmaktadır. Kalan çukurların en az değere sahip noktası ise değeri, her iki komşuluğundaki açısal hız örneklerinden küçük olan örnek olarak belirlenmektedir. Bu algoritmanın gerçek zamanlı olarak çalışabilmesi için yürüyüş hızlarına karşılık gelen çevrim sürelerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla her biri 1500 örnekten oluşan denetimin yapılacağı altı farklı hızda ölçülen jiroskop verileri belirtilen algoritma ile taranarak her bir hız için çevrim süreleri hesaplanmıştır ve elde edilen sonuçlar Şekil 10a'da gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre koşu bandı ile sabitlenen altı hız birbirlerinden ayrılabilmektedir. Ancak Tablo 2'de gösterilen ortalama yürüyüş peryodlarına göre hız arttıkça, hızların ayrılabilirliği azalmakta ve özellikle 2 ve 2.5 km/sa'te ölçülen çevrim süreleri birbirine karışabilmektedir.



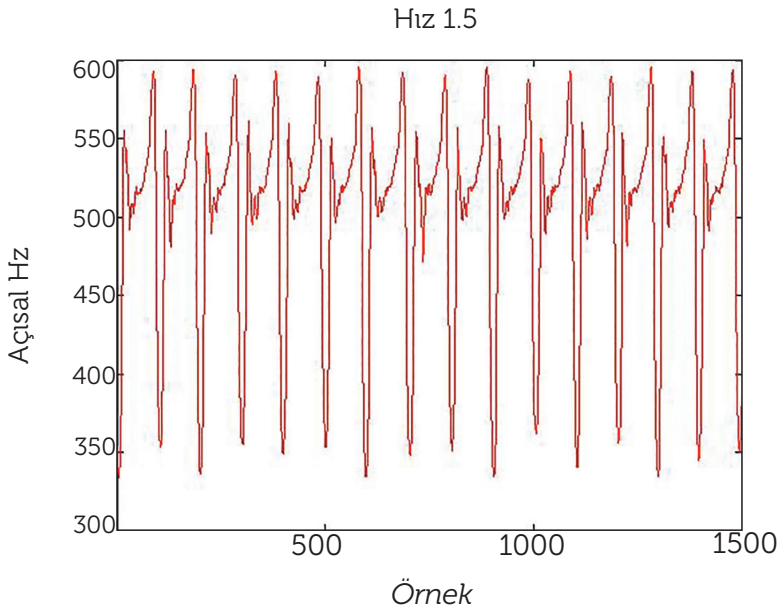
Şekil 8. Mikrodenetleyici üzerinden sekiz kanallı veri toplama düzeneği.

Tablo 2. Çeşitli yürüyüş hızları için kişiye özel belirlenen silindir sertlikleri

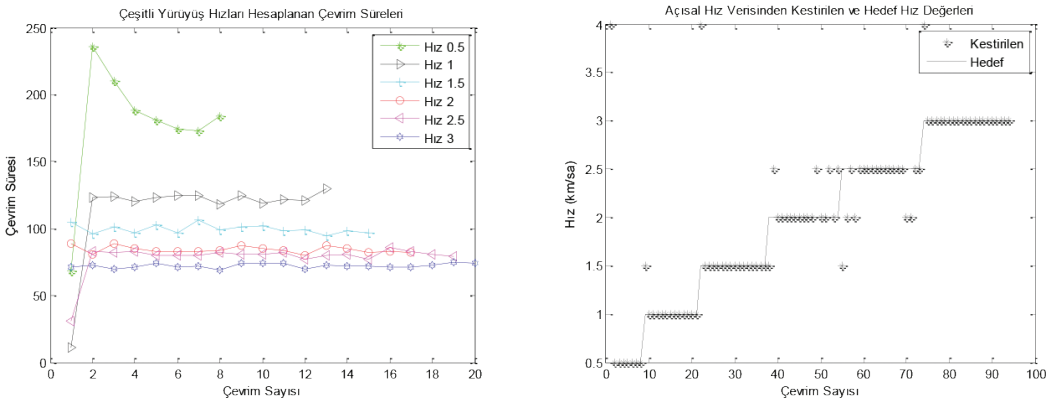
Yürüyüş Hızı (km/sa)	MR Silindir Akım (mA)	Yürüyüş Peryodu (Örnek sayısı)
0.5	240-250	192.29
1	230-240	122.92
1.5	215-245	99.21
2	200-260	83.94
2.5	190-270	81
3	170-260	72.26

Ölçüm sistemi ve belirtilen denetim yöntemini temel alan ve gerçek zamanlı olarak protez prototipinin kullanıcının yürüyüş hızına kendiliğinden uyumlanabilmesini sağlayan bir gömülüm yazılım geliştirilmiştir. Tüm bileşenleri oluşturulan prototipin başarımını inceleyebilmek için denek koşu bandında yürürken yürüyüş hızı rastgele

değiştirilmiştir. Hız ölçüm sisteminin sonuçları Şekil 10b'de gösterilmektedir. 4km/sa olarak gösterilen hızlar geçersiz ölçümleri ifade etmektedir. Merdiven şeklindeki koşu bandı ile ayarlanan hızların uzağına düşen hız kestirimleri hatalı hız ölçümlerini göstermektedir. Şekil 10b'ye göre hız kestirimlerinin, koşu bandı ile belirlenen hızları büyük oranda yakalayabilmektedir. Deneme kartının LCD ekranında ölçülen hız bilgisi ve silindir sertlik bilgisi takip edilirken denekten diz protezinin başarımı ile ilgili olarak geri besleme alınmıştır. Kullanıcı yürüyüş hızı değişikliklerinde protezin herhangi bir rahatsızlık vermeden kendisini takip edebildiğini bildirmiştir. Yürüyüşün, doğal yürüyüşe yakın olduğu gözlemlenmekle beraber denek yürüyüş sırasında kendini güvende hissettiğini ancak yürüyüş süresi uzadıkça yorulduğunu belirtmiştir. Yürüyüş evrelere bölünerek ve her bir evre için farklı MR silindir sertliği uygulanarak protezli yürüyüş, doğal yürüyüşe yaklaştırılabilir. Bu amaçla MR silindirin sertliğinin yürüyüş evresine göre değiştirilme başarımını incelendiği iki deney sonucu Şekil 11'de gösterilmektedir. Yürüyüş hızı 2km/sa ve 3km/sa olduğu iki durumda yürüyüş beş evreye bölünmüş ve her bir evre için Şekil 11a ve Şekil 11b'de gösterildiği gibi uygun MR silindir sertliği seçilmiştir (Akalın vd., 2017). Tepki süresinin kısa olmasından dolayı MR silindirin sertliğinin ilgili yürüyüş evresine göre ayarlanabildiği gözlemlenmiştir. Artan yürüyüş hızı ile doğru orantılı olarak MR silindirin salınım evresinde dizin açılma hızını arttırmasından dolayı Şekil 11b'de gösterildiği gibi Şekil 11a'daki duruma göre silindirin sertliği arttırılmıştır.



Şekil 9. 1.5 km/sa hızla protezle yürüyen deneğin baldırında yer alan jiroskopla ölçülen açısal hızı.



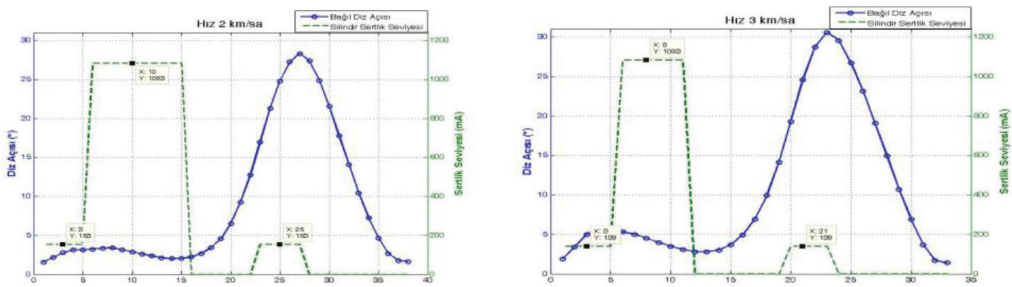
a) b)

Şekil 10. a) Altı farklı yürüyüş hızı için hesaplanan çevrim süreleri. b) Farklı hızlarda toplanan jiroskop verilerinden kestirilen yürüyüş hızı sonuçları (*) ve hedef hız (-) değerleri.

5. Sonuç

Bu çalışmada diz üstünden bacağın kaybedildiği durumlarda, kaybolan uzvun işlevini yerine koyabilmek için geliştirilmiş çeşitli diz üstü protezler tanıtılmıştır. Sadece mekanik bileşenlerden oluşan edilgen protezlerden farklı olarak, kullanıcıya ve çevre koşullarına uyum sağlayabilme özelliği olan elektronik diz üstü protezler ayrıntılı olarak incelenmiştir. EDP'lerin tarihi, günümüzde ulaştığı seviye ve son gelişmeler ticari ürünlerden ve yapılan araştırmalardan örneklerle anlatılmıştır. Bir diz üstü protezin sağlaması gereken başarım şartları tanımlanarak EDP sıradan protezlere olan üstünlüğü açıklanmıştır. EDP mekanik ve elektronik bileşenlerine ayrılarak araştırma sonuçları ve piyasadaki ticari ürünler temel alınarak hareketlendiriciler ve hareket ölçüm sistemlerinde kullanılan duyargalar incelenmiştir. Bir örnek çalışma üzerinden EDP'nin tasarım süreci adım adım anlatılmıştır. Diz üstünden bacağını kaybetmiş kişilerin çeşitli diz eklemi işlevlerini mümkün olduğunca geri kazandırmak için EDP geliştirime yönelik araştırmalar devam etmektedir. Başlangıç tarihi 1970'li yıllara dayanan EDP'ler, 2000'li yılların hemen öncesi ve sonrası yıllarda mikrodenetleyici tabanlı yarı etkin hareketlendiriciye sahip diz üstü EDP'ler ticari ürün olarak ortaya çıkmış ve yarı etkin EDP geliştirimi konusunda araştırmalar yoğunlaşmıştır. Yarı etkin EDP'ler sahip olduğu düşük maliyet, az enerji tüketimi ve kullanıcısına sağladığı hareket kolaylığı sebebiyle günümüzde hala en çok tercih edilen EDP türüdür. Etkin EDP'ler ile ilgili çalışmalar, 1970 yıllarında başlamış olmasına rağmen yüksek maliyet, ağırlık ve enerji tüketimi gibi engelleri aşacak teknolojinin henüz olgunlaşmamış olmasından dolayı bu tür protezlerin ticari örnekleri günümüzde gelindiğinde hala sınırlıdır. Etkin EDP araştırmaları 2005 yıllarında tekrar hız kazanarak, sıvı yakıtlı yaklaşım, gibi çeşitli mekanizmalara sahip etkin hareketlendiriciler geliştirilmiştir. Günümüzdeki etkin tür hareketlendirici araştırmalar, elektromekanik motorlar üzerine yoğunlaşmıştır. Bunun birlikte EDP araştırmaları, çeşitli yürüyüş durumlarını ve koşulları, merdiven çıkma, koşma

gibi hareketleri kullanıcısına kazandırabilmek için uygun denetim yöntemleri ve duyarga tabanlı hareket ölçüm sistemleri geliştirimi üzerine devam etmektedir. Oldukça zorlu bir alan olmasından dolayı EDP geliştirimi, gelecek araştırmaların ve klinik değerlendirmelerin konusu olmaya devam edecektir.



a) b)

Şekil 11. a) 2km/sa ve b) 3km/sa yürüyüş hızlarında beş evreli yürüyüşler için atanan sertlik seviyeleri (--) ve diz açısı (-.)

6. Kaynaklar

Aeyels, B.; Van Petegem, W.; Sloten, V.; Van der Perre, G. & Peeraer, L. (1995). EMG-Based Finite State Approach For A Microcomputer-Controlled Above Knee Prosthesis, Proceedings of IEEE 17th Annual Conference Engineering in Medicine and Biology Society, s. 1315-1316, ISBN 0780324757, Montreal, Quebec, Canada, 20-23 Eylül 1995

Akalın, Ç.; Orhanlı, T.; Yılmaz, A. & Şahin, İ. (2017). MR (Manyetoreolojik) Sönümlendiricinin Dinamik Testleri ve Yarı Etkin Diz Protezlerinde Tepki Karakteristiğinin İncelenmesi, IEEE 25. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı (SIU), ISBN 9781509064946, Antalya, Türkiye, 15-18 Mayıs, 2017

Akdogan, K. E. (2011). Pnömatik ve manyetoreolojik silindirli elektronik diz üstü protezleri tasarımı ve geliştirilen hareket inceleme sistemleri ile karşılaştırılması. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Akdoğan, K. E.; Yılmaz A.; Tileylioğlu, E. & Altınöz, Ö. T. (2011). Elektronik Diz Üstü Protezleri için Mikrodenetleyici Tabanlı Yürüyüş Hız Kestirimi Uygulaması, IEEE 19. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı, s. 1189-1192, ISBN 978-1-4577-0463-5, Antalya, Türkiye, 20-22 Nisan, 2011

Akdoğan, K. E.; Yılmaz, A.; Sadeghimorad, A. & Şahin, İ. (2012). Magnetorheological (MR) Silindir Sönümlü Yarı Etkin Diz Eklemi Tasarımı, IEEE 20. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı, ISBN 978-1-4673-0056-8, Muğla, Türkiye, 18-20 Nisan, 2012

Akdoğan, K. E. & Yılmaz A. (2016). Elektronik Diz Protezi İçin Yürüyüş Hareket Denklemlerinin Çözümlemesi Ve Oransal Türevsel Denetim Uygulaması. Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University, Cilt 31, No 1, (Ekim 2015), s. 201-209, ISSN 1304 - 4915

APTA (American Physical Therapy Association), (Şubat 2014). Physical Therapist's Guide to Above-Knee Amputation, 15.02.2018, http://www.moveforwardpt.com/ SymptomsConditionsDetail.aspx?cid=7e9549ef-0bff-4b50-88f1-8a8bf4f1e496

Bar, A.; Ishai, G.; Meretsky, P. & Koren, Y. (1983). Adaptive Microcomputer Control of an Artificial Knee in Level Walking. Journal of Biomedical Engineering, Cilt 5, No 2, (Nisan 1983), s. 145-150, ISSN 0141-5425

Blatchford, (Şubat 2018a). Orion 3, 02.02.2018, http://www.blatchford.co.uk/endolite/ orion3/

Blatchford, (Şubat 2018b). Smart IP, 02.02.2018, http://www.blatchford.co.uk/endolite/ smartip/

Carlson, J. D.; Matthis, W. & Toscano, J. R. (2001). Smart Prosthetics Based On Magnetorheological Fluids, Proccedings of SPIE 8th Annual Symposium on Smart Structures and Materials, s. 308-316, DOI 10.1117/12.429670, Newport Beach, California, USA, 4-8 March, 2001

Darling, D. (1978). Automatic damping profile optimization for computer controlled above-knee prostheses. Yüksek Lisans Tezi, Department of Mechanical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Boston

Desdicioğlu, K. (2008). Articulatio Genu'nun Morfolojik Özellikleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 15, s. 45-52

Fite, K.; Mitchell, J. & Goldfarb, M. (2007). Design and Control of an Electrically Powered Knee Prosthesis, IEEE 10th International Conference on Rehabilitation Robotics, s. 902-905, ISBN 978-1-4244-1319-5, Noordwijk, Netherlands, 13-15 June, 2007

Flowers, W. C. & R. W., Mann (1977). An Electrohydraulic Knee-Torque Controller For A Prosthesis Simulator, Journal of Biomechanical Engineering, Cilt 99, No. 4, s. 3–8

Flowers, W. C. (1974). Use Of An Amputee-Computer Interactive Facility In Above-Knee Prosthesis Research, ACM Annual Conference/Annual Meeting, (1974), New York, USA

Freedom, (Şubat 2018). Plie 3, 02.02.2018, https://www.spsco.com/plie-3-microprocessor-controlled-knee.html

Goodall J., (Kasım 2011), 15.02.2018, http://www.dailymail.co.uk/health/article-2059303/Amputee-Michael-Newbury-fitted-Genium-bionic-limb.html

Goldfarb, M.; Barth, E.J.; Gogola, M.A., & Wehrmeyer, J.A. (2003). Design and Energetic Characterization of a Liquid-Propellant-Powered Actuator for Self-Powered Robots. IEEE/ASME Transactions on Mechatronics, Cilt 8, No 2, (2003), s. 254-262, ISSN 1083-4435

Grimes, D. (1979). An active multi-mode above-knee prosthesis controller. Doktora Tezi, Department of Mechanical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Boston

Grimes, D. L. & Flowers, W. C. (1982). Multi-Mode Above-Knee Prosthesis Controller, IFAC Control Aspects of Prosthetics and Orthoties, s. 43-53, Ohio, USA, 1982

Herr H., & Wilkenfeld, A. (2003). User-Adaptive Controlof A Magnetorheological Prosthetic Knee. Industrial Robot: An International Journal, Cilt 30, No 1, s. 42–55

Hosmer, (Şubat 2018). Knees, 15.02.2018, http://hosmer.com/products/knees/index.html

Kapti, A.O. & M. S., Yucenur. (2006). Design And Control Of An Active Artificial Knee Joint. Mechanism and Machine Theory, Cilt 41, No 12, (2006), s. 1477-1485, ISSN 0094-114X

Kim, J. H. & Oh, J. H. (2001). Development of an Above Knee Prosthesis using MR Damper and Leg Simulator, Proceedings of the 2001 IEEE International Conference on Robotics & Automation, s. 3686-3691, Seoul, Korea, May 21-26, 2001

Lawson B. E.; Varol H. A.; Huff A.; Erdemir E. & Goldfarb M. (2013). Control Of Stair Ascent And Descent With A Powered Transfemoral Prosthesis. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, Cilt 21, No 3 (Ekim 2012), s.466–473, ISSN 1534-4320

Lewis, E. A. (1965). Fluid controlled knee mechanisms, clinical considerations, Bulletin of Prosthetics Research., Cilt 10, No 3 (Spring 1965), s. 24-56

Martinez-Villalpando, E. C.; Weber J.; Elliott G. & Herr H. M. (2008). Design Of An Agonist-Antagonist Active Knee Prosthesis, Proceedings of the 2nd Biennial IEEE/RAS-EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics, BioRob 2008, s. 529-534, ISBN 978-1-4244-2882-3, Scottsdale, Arizona, USA, Ekim 19-22, 2008

Martinez-Villalpando E. C. & Herr H. (2009). Agonist-Antagonist Active Knee Prosthesis: A

Preliminary Study İn Level-Ground Walking. Journal of Rehabilation Research and Development, Cilt 46, No 3, (19 Mayıs 2009) s. 361–373, DOI 10.1682/JRRD.2008.09.0131

Martinez-Villalpando, E. C.; Mooney L.; Elliott G. & Herr H. (2011). Antagonistic Active Knee Prosthesis. A Metabolic Cost of Walkin Comparison with a Variable-Damping Prosthetic Knee, Proccedings of 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine And Biology Society (EMBC 2011), s. 8519–8522, ISBN: 978-1-4244-4121-1, Boston, Massachusetts, ABD, Ağstos 30 - Eylül 3, 2011

Muilenburg, A. L. & Wilson, A. B. (1996). A Manual for Above-Knee (Trans-Femoral) Amputees, Erişim https://www.dankmeyer.com/assets/manuals/akindex.htm

Myers, D. & Moskowitz, G. (1981). Myoelectric Pattern Recognition for Use in the Volitional Control of Aboveknee Prosthesis. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Cilt 11, No 4, (April 1981), s. 296-302, ISSN: 0018-9472

Myers, D. & Moskowitz, G. (1983). Active EMG-controlled A/K prosthesis, Control aspects of prosthetics and orthotics, Proceedings of the IFAC Symposium, s. 35-41, Columbus, Ohio, USA, 7–9 Mayıs, 1982

Nabtesco, (Şubat 2018a). Intelligent Knee, 02.02.2018, http://orthopaedics.proteor.com/ product,1159-knees-with-regulated-microprocessor,509-single-axis-intelligent-knee.php

Nabtesco, (Şubat 2018b). Hybrid Knee, 02.02.2018, https://www.cascade-usa.com/nabtesco-hybrid-knee-8184.html

Ottobock, (Şubat 2018a). Single Axis Knee Joint Lock Titan 3R33, 15.02.2018, https://professionals.ottobockus.com/Prosthetics/Lower-Limb-Prosthetics/Knees--Mechanical/Single-Axis-Knee-Joint-Lock-Titan/p/3R33

Ottobock, (Şubat 2018b). C-leg, 02.02.2018, https://www.ottobock.com.hk/en/prosthetics

/products-from-a-to-z/knee-joint-c-leg/

Ottobock, (Şubat 2018c). Genium, 02.02.2018, https://www.ottobock.com.hk/en/ prosthetics/products-from-a-to-z/knee-joint-c-leg/

Ortho-Europe, (Şubat 2018). Mechanical 4 bar knees, 15.02.2018, http://www.ortho-europe.com/product/mechanical-4-bar-knees/

Ossur, (Şubat 2018a). Power Knee, 02.02.2018, https://www.ossur.com/prosthetic-solutions/products/dynamic-solutions/power-knee

Ossur, (Şubat 2018b). Rheo Knee, 02.02.2018, https://www.ossur.com/prosthetic-solutions/products/dynamic-solutions/rheo-knee

Owings, M. & Kozak, L. J. (1998). National Center for Health S. Ambulatory and Inpatient Procedures in the United States, 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Statistics, Cilt 13, No 139, s. 1-119

Peeraer, L.; Aeyels, B. & Van der Perre, G. (1989). Development Of EMG-Based Mode And İntent Recognition Algorithms For A Computer-Controlled Above-Knee Prosthesis, Journal of Biomedical Engineering, 29th Annual Meeting of the Biological Engineering Society: Engineering for Health, Cilt 12, No. 3, s. 178-82

Pelisse, F.; Marie, F. & Richard P. (1990). The Use of a Microprocessor for the Partial Assistance of a Prosthesis for Above Knee Amputees, Journal of Microcomputer Applications, Cilt 13, s. 145-153

Popovic, D. & Schwirtlich, L. (1988). Belgrade Active A/K Prosthesis, in de Vries, J. (Ed.), Electrophysiological Kinesiology, Intern. Congress Ser. No. 804, Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands, s. 337–343

Popovic, D.; Oguztoreli, M. & Stein, R. (1991). Optimal Control for the Active Above-Knee Prosthesis. Annals of Biomedical Engineering, Cilt 19, No 2, (Mart 1991) s. 131-150, ISSN 1573-9686

Popovic, D. & Kalanovic, V. (1993). Output Space Tracking Control For Above-Knee Prosthesis. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Cilt 40, No 6, (Haziran 1993), s. 549-557, ISSN 0018-9294

Radcliffe, C. W. (1977). The Knud Jansen Lecture: Above-Knee Prosthetics. Prosthetics and Orthotics International, Cilt 1, No 3, s.146-160

Radcliffe, C.W. (1979). Multi-Input Control of Knee Stability. Bulletin of Prosthetics Research, Cilt 10, No 31, s. 88-94

Shultz, A. H.; Lawson, B. E. & Goldfarb, M. (2015). Running with a Powered Knee and Ankle Prosthesis. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, Cilt 23, No 3, (Temmuz 2014), p. 403-412, ISSN 1534-4320

Sup, F., & Goldfarb, M. (2006). Design of a Pneumatically Actuated Transfemoral Prosthesis, Proceedings of IMECE2006, ASME International Mechanical Engineering Conference and Exposition, p. 1419-1428, ISBN: 0-7918-4768-3, Chicago, Illinois-15707, Kasım 5-10, 2006

Sup, F.; Varol, H. A.; Mitchell, J.; Withrow T. J. & Goldfarb, M. (2009). Preliminary Evaluations of a Self-Contained Anthropomorphic Transfemoral Prosthesis. IEEE/ASME Transactions on Mechatronics., Cilt 14, No 6, (Kasım 2009), s. 667-676, ISSN 1083-4435

Şahin, İ., Engin, T. & Morgul, Ö. K. (2005). Manyeto-Reolojik Damper Davranışına Kutup Başı Geometrisi Etkisinin Deneysel İncelenmesi, 4rd International Advanced Technologies Symposium, s. 779-783, Konya, Türkiye, Eylül 28–30, 2005

Tileylioğlu, E. & Yılmaz, A. (2015). Application of Neural Based Estimation Algorithm for Gait Phases of Above Knee Prosthesis, 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, s. 4820-4823, ISBN 978-1-4244-9271-8, Milan, İtalya, 25-29 Ağustos, 2015

Triolo, R. & Moskowitz, G. (1982). Autoregressive EMG Analysis And Prosthetic Control, Proceedings of the 35th Annual Conference on Engineering in Medicine and Biology, s. 3, ISSN 0589-1019, Philadelphia, ABD, 1982

Varol, H. A. & Goldfarb, M. (2007). Real-time Intent Recognition for a Powered Knee and Ankle Transfemoral Prosthesis, Proceedings of the 2007 IEEE 10th International Conference on Rehabilitation Robotics, s. 16-23, Noordwijk, The Netherlands, 12-15 June, 2007

Wang, T.K.; Ju, M.S. & Tsuei, Y.G. (1992). Adaptive Control of Above Knee Electro-Hydraulic Prosthesis. Journal of Biomechanical Engineering, Cilt 114, s. 421-424.

Wilkenfeld, A. J. (2000). Biologically ınspired autoadaptive control of a knee prosthesis. Doktora Tezi, Department of Electrical Engineering and Computer Science, Massachusetts Instıtute Of Technology, Cambridge

Wilson, A. B. (1968). Recent Advances in Above-Knee Prosthetics. Artificial Limbs, Cilt 12, No 2, (Autumn 1968), s. 1-27

Wolf, E. J.; Everding, V. Q.; Linberg, A. L.; Schnall, B. L.; Czerniecki, J. M. & Gambel, J. M. (2012). Assessment of Transfemoral Amputees Using C-Leg And Power Knee For Ascending and Descending Inclines and Steps. Journal of Rehabilitation Research & Development Cilt 49, No 6, s. 831-842, ISSN 07487711

Yılmaz, A.; Sadeghimorad, A.; Şahin, İ. & Kaya, Z. E. (2014). Manyetoreolojik (MR) Silindirli Yarı Etkin Diz Ekleminin Denetim Performansının İncelenmesi, 18th National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), ISBN 978-1-4799-7572-3, İstanbul, Türkiye, 16-17 Ekim, 2014

Ziegler-Graham, K.; MacKenzie, E. J.; Ephraim, P. L.; Travison, T. G. & Brookmeyer, R. (2008). Estimating the Prevalence of Limb Loss in the United States: 2005 to 2050. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Cilt 89, No 3, (Şubat 2008), s. 422-429, ISSN 0003-9993

Zlatnik, D.; Steiner, B. & Schweitzer, G. (2002). Finite-State Control Of A Trans-Femoral (TF) Prosthesis, IEEE Transactions on Control Systems Technology, Cilt 10, No 3, s. 408-420

KLİNİK MÜHENDİSLİĞİ



Klinik Mühendisliği Uygulamaları

Mana SEZDİ, Cevriye KALKANDELEN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa/Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu

İstanbul

1. Giriş

Günümüzde ileri teknolojinin cihaz veya sistem bazında hastanenin her biriminde yoğun olarak kullanılmaya başlanmış olması, sağlık kuruluşlarında klinik mühendislik birimlerinin kurulmasını zorunlu hale getirmiştir. Bakanlar Kurulunun 2005 yılında yaptığı düzenleme ile getirdiği "Yataklı Tedavi Kurumlarının bünyesinde Biyomedikal Hizmetler ve Kalibrasyon Birimi kurulması veya bu hizmetlerin bir başka kurumdan satın alınması" koşulu da böyle bir çalışmayı zorunlu kılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetler Genel Müd., 2005). Biyomedikal Mühendisliğinin alt dallarından biri olan Klinik Mühendisliği çok yeni bir dal olmakla beraber, en hızlı gelişen mühendislik dallarından biridir. Klinik mühendisliği, Amerikan Klinik Mühendisliği Koleji'nin (The American College of Clinical Engineering, ACCE) 1992'de yaptığı tanıma göre "Hasta bakımını, uygulamalı mühendislik ve yönetim kabiliyetiyle birleştiren, geliştiren ve sağlık teknolojisiyle destekleyen profesyonellerin çalıştığı mühendislik dalı", olarak tanımlanırken, klinik mühendisi "Sağlık teknolojilerine mühendislik ve yönetim becerilerini uygulayarak hasta bakımını destekleyen ve iyileştiren profesyonel" olarak tanımlanmıştır (ACCE, 1992). Klinik mühendisi, sağlık kurumları içinde tıbbi cihazların hastaneye satın alınmasından hurdaya ayrılmasına kadar tüm işlem basamaklarını yerine getirmekle yükümlüdür. Klinik mühendisinin görevlerini şu şekilde sıralayabiliriz (T.C. Sağlık Bakanlığı, Adana Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği, 2016).

- Yeni alınacak cihazlarda, talebi yapan doktorlarla ortak çalışılması, talep edilen ihtiyaca hem teknik hem de fiyat bakımından uygun cihazların tespiti için piyasa araştırması yapılması,
- Teknik şartname hazırlanması,

- Alımı gerçekleşen yeni tıbbi cihazların teslim esnasında kabul muayene ve testlerinin yapılması, teknik şartnamede belirtilen talebe uygunluğunun kontrol edilmesi,
- Yeni alınacak/alınan tıbbi cihaz için kurulum yerinin belirlenmesi ve gerekli çevre koşullarının sağlanması,
- Cihazı kullanacak sağlık personeli için eğitim seminerlerinin planlanması,
- Tıbbi cihazların envanterinin çıkartılması ve güncel tutulması,
- Tıbbi cihazların ihtiyaç duyulan periyotlarla koruyucu bakımlarının ve performans ölçümlerinin gerçekleştirilmesi,
- Yapılabilen tıbbi cihaz arızalarının onarılması,
- İhtiyaç duyulabilecek yedek parça envanterinin çıkarılması ve stokta tutulması,
- Cihaz bakım/onarım işlemlerinin, masraflarının istatistiki olarak analiz edilmesi
- Tıbbi cihaz kazalarının takibi ve
- Ekonomik ömrünü doldurmuş cihazların kullanımdan alınması.

Her biri başlı başına çok kapsamlı iş bloğu olan bu görev tanımlarını yerine getirerek tıbbi cihazların tüm yaşam süreçlerinde bilfiil yer alan klinik mühendisleri, teknik şartname hazırlık çalışmaları ve ileri teknolojileri araştırıp sağlık kuruluşuna kazandırma noktasından başlayıp, cihazın hastane içi takibinin temelini oluşturan envanter çalışmaları ve cihazın yaşam sürecini uzatmak amaçlı gerçekleştirdikleri periyodik bakım ve onarımlar ile tıbbi cihazları kontrolleri altında tutarlar. Hem tıbbi cihazların hizmet kalitesini arttırmak hem de hasta ve çalışan güvenliğini ön planda tutmak için cihazlara performans ölçümleri ve elektriksel güvenlik ölçümleri uygularlar. Ömrü dolan cihazları hurdaya ayırırlar.

Yukarıda maddeler halinde verilen görevleri birkaç ana başlık altında toplayacak olursak,

- Tıbbi cihaz satın alımı
- Envanter çalışmaları
- Periyodik bakım
- Onarım
- Performans ölçümleri
- Elektriksel güvenlik ölçümleri ve
- Hurdaya ayırma şeklinde sıralayabiliriz.

Klinik mühendisliğinin iş tanımında yer alan bu başlıkları ayrı ayrı ele alıp incelemek, klinik mühendisliğinin sağlık hizmetine vermiş olduğu desteğin daha net anlaşılmasını sağlayacaktır.

2. Tıbbi cihaz satın alımı

Satın alma işlemi, bir mal veya hizmetin, işletmeler tarafından başka bir kişi veya kuruluştan tedarik edilme sürecidir. Bu süreçte hizmet veya ürünün tedarikçiden mümkün olan en düşük ama en iyi kalitede satın alınması esastır. Bu şekilde satın alma maliyeti düşmekte ve aynı kalitedeki ürün, daha düşük fiyata alınmış olmaktadır.

Tıbbi cihaz satın alma süreci, 4 ana başlık altında sıralanabilir:

- Talep değerlendirme
- Teknik şartname hazırlama
- Cihaz tedariği
- Cihaz muayene-kabul işlemleri

2.1 Talep değerlendirme

Sağlık Kuruluşlarında tıbbi cihaz yönetim sisteminin oluşturulması için ilk aşama, satın alınacak olan tıbbi cihaz ihtiyaçlarının doğru olarak belirlenmesidir. Tedarik edilecek olan tıbbi cihaz taleplerinin hatalı olarak belirlenmesi durumunda, ya gereksinime uygun olmayan tıbbi cihaz tedarik edilmiş olmakta ya da kalifiye kullanıcı personeli bulunmayan tıbbi cihaz tedarik edilmiş olmaktadır ki; bu durumda tedarik edilen cihazların bir kısmı ve/veya tamamı fiilen kullanılamazken, hastanenin gerçek tıbbi cihaz ihtiyacı da karşılanmamış olur.

Sağlık kuruluşundaki birimler tıbbi cihaz ihtiyaçlarını belirler ve üst yönetimlere bu ihtiyaçlarını iletirler. Üst yönetim, bu ihtiyaçların miktar ve zamanlama açısından uygunluğunu tespit eder ve mevcut kaynaklar çerçevesinde en uygun zaman ve miktarda tedarik edilmesini sağlamak amacıyla bir "planlama" yapar. Dolayısıyla, tıbbi cihaz yönetim sürecinin temel unsuru, planlamadır (Selvi, 2009; Yıldırım, 2008). Planlamadaki amaç ise, işletme stratejik plan ve programına en uygun şekilde tıbbi cihaz alımının sağlanmasıdır.

Sağlık kuruluşlarında tedarik edilecek olan tıbbi cihazlar belirlenirken öncelikle fizibilite raporları hazırlanmalıdır. Hazırlanacak olan bu raporlar doğrultusunda;

- Sağlık kuruluşunun mevcut tıbbi cihaz envanteri çıkarılmalı,
- Sağlık kuruluşunun stratejik planları doğrultusundaki yatırım hedefleri saptanmalı,
- Aynı hizmeti veren ve aynı statüde (birinci sınıf, ikinci sınıf, üçüncü sınıf) faaliyet gösteren hastanelerde kullanılan tıbbi cihaz donanımları sayı ve nitelik olarak belirlenmeli,
- Sağlık kuruluşunun tıbbi cihaz tedarik planlaması yapılmalıdır.

Tıbbi cihaz ihtiyaçlarının belirlenmesinde; sağlık kuruluşunun türü, kapasitesi, teknolojik altyapısı, uzman personel durumu, alınacak cihazın kapasitesi, teknik

özellikleri, fayda-maliyet ilişkisi ve bakım-onarım koşulları gözetilerek ihtiyaç ve kaynak planlaması yapılmalıdır (T.C. Sayıştay Başkanlığı, 2005). Hazırlanacak olan tıbbi cihaz tedarik planlamasıyla, hangi özellik ve nitelikteki cihazların hangi zaman diliminde, yaklaşık hangi maliyetlerle tedarik edileceği ihtiyaç derecesi ile mevcut ve olası kaynaklar dikkate alınarak (ihtiyaç/kaynak planlaması yapılarak) belirli bir sıraya konulmalıdır. Dolayısıyla, planlama çalışmaları kapsamında;

- Tedariği amaçlanan tıbbi cihazın teknik özellikleri belirlenir.
- Tıbbi cihazın tedarik edilebileceği alternatif tedarikçilerden alınacak olan proforma faturalar doğrultusunda "yaklaşık maliyet" tespiti yapılır.
- Tedarik edilecek olan tıbbi cihaz için tesis ve alt yapı ihtiyaçları, güvenlik ve maliyet açısından incelenir.
- Tıbbi cihazın kullanımından üretilecek sağlık hizmetinin talep düzeyi, getiri tutarı ve talep gerçekleşme olasılıkları araştırılır.
- Tıbbi cihaz yatırımının fayda-maliyet analizi yapılır.
- Tedariği amaçlanan tıbbi cihazların öncelikleri saptanır.
- Mevcut kaynaklar doğrultusunda öncelik sırasına göre tedariği amaçlanan tıbbi cihazların tedarik zaman planlaması yapılır.

2.2 Teknik şartname hazırlama

Teknik şartname hazırlama süreci, biyomedikal personeli ile cihaz kullanıcısının ortak çalışması ile yürümelidir. Kullanıcının cihazdan teknik anlamda beklentisinin ne olduğu tam olarak anlaşılmalı ve teknik şartnameye yansıtılmalıdır. Biyomedikal personeli bu teknik özelliklere ilaveten, temin edilen cihazın kullanıma sokulması, kullanıcı eğitimi ve daha sonraki çalışma süreci ile ilgili gerekli olabilecek, garanti süreci, yedek parça temini gibi konuları teknik şartnameye eklemek durumundadır (Demirgüneş vd., 2011). Çok özel bir cihaz olmadıkça teknik şartname tek marka-model cihazı işaret edemez. Rekabeti önlemek adına mutlaka, iki veya daha çok marka-modele uygun teknik şartname hazırlanmasına dikkat edilmelidir.

Teknik şartname hazırlarken temin edilmesi planlanan cihazın hangi marka-modellerinin olduğu ve hangi tedarikçi firmalardan temin edilebileceği gözönünde bulundurularak bu marka-modellere ve tedarikçilere uygun teknik şartname hazırlanması gerekir. Tedarikçi firma belirlerken aşağıdaki sorulara cevap aranması, doğru tedarikçi ile çalışma imkanı sunması açısından önemlidir.

- Firma çözüm ortağı olabilecek kapasite ve uyuma sahip mi?
- Tercih edilen ürünün ana bayisi veya dağıtıcı bayisi mi?
- Temin edilecek cihaz, hastane içinde başka bir cihazla veya sistem ile uyumlu çalışmak zorundaysa çalışma uyumluluğu sağlanabiliyor mu?
- Cihazı zamanında teslim edebilecek mi?
- Cihazın fiyatı uygun mu?

- Cihazı kullanacak hekimin cihazla ilgili teknik beklentisi karşılanabiliyor mu?
- Konsinye cihaz temin edebiliyor mu?
- Yerli firma mı?

Marka-model ve tedarikçilere karar verildikten sonra, bu ürünlere ait teknik özelliklerin bilgisi temin edilir ve ortak teknik özellikleri kapsayan bir teknik şartname hazırlanır. Teknik özelliklerin yanısıra,

- Garanti süresi,
- Cihaz garanti kapsamındayken alınabilecek hizmetler (cihaz değiştirilecek mi? yoksa arızası mı giderilecek?),
- Garanti süresi dolduktan sonra cihaza periyodik bakım/onarım hizmetinin kaç yıl daha sürdürebilirliğinin garantisi,
- Arızaya ilk müdahale için firmaya tanınan maksimum süre ve uyulmadığında uygulanacak cezai yaptırım,
- Arıza belirlendikten sonra arızanın giderilmesi için firmaya tanınan maksimum süre ve uyulmadığında uygulanacak cezai yaptırım,
- Arıza giderimi için gerekli yedek parçanın temin süresi,
- Onarımın firmanın elinde olmayan faktörlerden gecikmiş olması durumunda hastaneye kullanılmak üzere geçici muadil cihazın temini,
- Cihazın periyodik bakım ve kalibrasyonu konusunda firmadan beklentiler,
- Cihaz büyük bir cihazsa ve kurulum gerektiriyorsa, hem kurulum alanının düzenlenmesi hem de kurulum işlemlerinin firmaca yürütülmesi gerekliliği,
- Kullanıcı eğitimlerinin verilmesi,
- Gerekli kullanıcı el kitapçıklarının ve teknik dokümanların teslim edilmesi gibi maddelerin teknik şartnameye ilave edilmesi,
- Garanti haricindeki yedek parçaların fiyat listesi,
- Garanti süresi bittikten sonraki süreçte uygulanacak fiyat listesi.

2.3 Cihaz tedariği

Cihaz tedariği için en çok kullanılan iki yöntem, ihale ve doğrudan temindir.

Doğrudan temin: Daha çok özel sektörde kullanılan ve piyasada fiyat araştırması yapılarak alınması planlanan cihazın tek bir firmadan satın alınması şeklinde gerçekleştirilen alım şeklidir. Kamu tarafından pek kullanılmamakla birlikte eğer temin için alternatif bir firma yoksa kullanılmak durumunda kalınmaktadır. Ayrıca stokta durması ekonomik olmayan veya acil durumlarda kullanılacak olan ve hastaya göre belirlenebilen hastaya özgü tıbbi sarf malzemeleri doğrudan temin ile tedarik edilebilir.

İhale: Alınacak tıbbi cihazın, fiyatı en uygun olan istekli firmadan temin edilmesi işlemidir. Alımlarda açıklığın ve rekabetin sağlanması amacıyla en çok tercih edilen alım şeklidir. Uygulama açısından birkaç farklı şekli olmakla birlikte tıbbi

cihaz temininde en çok kullanılan iki şekli, açık ihale ve pazarlık usulüdür. Açık ihale, istenilen başvuru niteliklerine sahip olan ve usulüne uygun olarak teklif veren adaylar arasından, ön değerlendirme sonucunda en avantajlı teklifi veren firmadan alım işleminin gerçekleştirildiği alım şeklidir. Teklifler kapalı zarf içinde ihale komisyonuna teslim edilir ve önceden ilan edilmiş gün ve saatte tüm ihale katılımcıları önünde açılarak, ön değerlendirme yapılarak sonuçlandırılır. Bu ihale kapsamında, istekli ile hiçbir konuda (fiyat, teknik koşul gibi) pazarlık yapılmaz.

Pazarlık usulünde ise, adından da anlaşılacağı üzere işin teknik detaylarının, gerçekleştirme yöntemlerinin ve fiyatın isteklilerle görüşüldüğü usuldür. Sadece kanun kapsamında belirtilen belirli hallerde kullanılabillir.

Bu satın alma yöntemlerine ilave alternatif yöntemler de bulunmaktadır. Alternatifler;

Kiralama (Leasing): Sağlık kuruluşlarının tıbbi cihaz edinmesinin başlıca nedeni, tıbbi cihazın sağlayacağı hizmetten yararlanmaktır ki; bu hizmetten sözkonusu tıbbi cihazı satın alarak veya finansal kiralama sözleşmesi ile uzun süreli olarak kiralayarak da yararlanabilir (Selvi, 2009).

Hizmet Alımı: Bu modelde tıbbi cihazın mülkiyeti tıbbi cihaz firmasında kalmakta, firma tıbbi cihazı sağlık kuruluşunun bünyesinde monte ederek her türlü bakım-onarım masraflarını üstlenmekte ve sağlık kuruluşuna tıbbi cihazla vermiş olduğu hizmet başına hizmet faturası kesmektedir. Bu alternatifte sağlık kuruluşu ilk aşamada hiçbir yatırım maliyetine katlanmamakta, tıbbi cihazdan hizmet aldıkça bu hizmete ait hizmet faturası bedellerini ödemektedir (Eroğul vd., 2010).

Alternatif tedarik yöntemlerinden hangisinin tercih edileceği fayda-maliyet analizi yapılarak saptanacaktır. Alternatiflerin etkinlik analizleri konusunda bilimsel metotlara dayalı fizibilite çalışmalarının yapılması çok önemlidir; çünkü her alternatifin fayda ve maliyeti farklıdır.

Zaman zaman hayırsever vatandaşlar veya sivil toplum kuruluşları bağış, yardım ve/veya hibe amaçlı olarak kendi bölgelerindeki sağlık kuruluşlarına tıbbi cihaz temin etmektedirler. Böylesi durumlarda da, sağlık kuruluşları tıbbi cihaz tedariklerini "bağış ve/veya hibe" yoluyla gerçekleştirmiş olmaktadır.

2.4 Cihaz muayene-kabul

Tedarik sürecinin ardından tıbbi cihazın ilgili firma tarafından planlanan süre içerisinde teslimi gerçekleştirilmelidir. Teslimat sırasında mutlaka biyomedikal personelinin de bulunması ve gerekli kontrolleri yapması gerekir. Teslimatta özellikle dikkat edilmesi gereken iki önemli nokta;

- Cihazın taahhüt edilen süre içerisinde teslim edilmiş ve/veya gösterilen yere kurulmuş olması ve
- Teknik şartnamede yer alan tüm teknik özelliklere uygunluğunun teslim alma komisyonu önünde ispatlanmasıdır.

Tüm bu şartlar sağlandığı takdirde, cihaz firmadan teslim alınır ve envantere kaydedilerek kullanıma sunulur.

3. Envanter çalışmaları

Tıbbi cihazların takip edilebilebilmesi ve bakım/onarım gibi gerekli hizmetlerin verilebilmesi için envanterin eksiksiz tutulması önemlidir. Nasıl bir insanın kimlik bilgileri o kişiyi tanımlamak için gerekli bilgileri içeriyorsa, envanterde kayıtlı bilgiler de tıbbi cihazı tanımlayacak bilgilere sahip olmalıdır. Bu bilgiler, cihazın adı, marka-modeli, seri numarası, varsa biyomedikal numarası, lokasyon bilgisi ve ilaveten eklenenebilecek cihaza ait diğer bilgiler, satın alım yılı, tedarikçi firma gibi bilgilerdir. Tıbbi cihaz envanterinin doğru ve güncel olması, hizmet sürekliliğinde önemlidir. Envanter güncel olmazsa, biyomedikal personeli cihaz takibinde zorlanır ve iş akışı aksar. Yeni alınan veya bir şekilde bağışla alınan bir cihaz, envantere kaydedilmediyse o cihazdan biyomedikal biriminin haberdar olması sözkonusu değildir ve cihaz takip edilemez. Cihazın bakımları, kalibrasyonları yıllık programa dahil edilemez ve böylece, cihaz biyomedikal hizmetinin dışında kalır (Vatansever vd., 2014).

Envantere kaydedilmiş her bir cihaza envanter etiketi yapıştırılır. Bu envanter etiketinin üzerinde cihazın biyomedikal numarası veya seri numarası mutlaka bulunmalıdır. Biyomedikal numarası diye ifade edilen numara, UMDNS (Universal Medical Device Nomenclature System – Evrensel Tıbbi Cihaz Kodlama Sistemi) veya GMDNS (Global Medical Device Nomenclature System – Küresel Tıbbi Cihaz Kodlama Sistemi) kodlama sistemleri kullanılarak oluşturulan numaralardır. Bu kodlama sistemleri, tıbbi cihazların adlandırılmasını dilsel veya farklı engellere rağmen standartlaşmasını sağlayarak tıbbi cihaz yönetim sürecini kolaylaştırmaktadır.

Yakın zamanda geliştirilmiş barkod sistemleri ile, cihaza ait bilgilere doğrudan cihazın üzerindeki barkod okutularak ulaşılabilmektedir. Barkod sistemi, tıbbi cihazların bilgisayarlara bağlantılı optik okuyuculu cihazlar ile tanınırlığını sağlayan bir sistemdir. Barkod etiketleri, birbirine paralel ve değişik kalınlıklardaki çizgi ve boşluklardan oluşur. Bir barkod okunduğunda üzerindeki karakterler dizisinin ifade ettiği nümerik sayı dizisi bilgisayara gönderilir, bilgisayar da bu karakterlere karşılık gelen ve daha önceden girilmiş olan ilgili tıbbi cihaz bilgilerini ekrana getirir. Daha önceden o cihaza ait hangi envanter bilgileri girildiyse o bilgilere hızlıca ulaşılmış olur.

Medikal cihazların envanter bilgileri tutulurken, yaşam döngüsü içinde, satın alınmasından hurdaya ayrılana kadar ki özgeçmiş bilgilerinin tutulması klinik mühendislik uygulamalarında en büyük bilgi altyapısını sunar. Bu tür bilgiler, oluşabilecek arızalarda yol gösterici olur, hem arızanın sebebi hem de arıza durumunda neler yapılması gerektiği konusunda ışık tutar. Biyomedikal personeli ilk etapta arızalanan cihaz hakkında, daha önce aynı arızayı geçirmiş mi?, problem neden kaynaklanmış?, problem nasıl çözülmüş? türünden bilgilere sahip olur. Bu da biyomedikal hizmetinin özellikle arıza onarım işlemleri sırasında hızlanmasını sağlar (Vatansever vd., 2014).

4. Periyodik bakım

Bir makine veya sistemde meydana gelebilecek arıza/ arızaların önceden tahmin edilerek önlem alınması ve sistemin sürekliliğinin sağlanması için yapılan çalışmalara bakım, bu işlemlerin belirli aralıklarda yapılmasına da periyodik bakım denir.

Periyodik bakım, cihazların kullanıcı veya teknik servis elemanı tarafından arıza durumu meydana gelmeden her cihazın teknik servis ve servis el kitaplarındaki talimatlarına göre yapılan genel koruyucu bakımlarıdır. Tıbbi cihazlar doğrudan hasta sağlığına etki ettiğinden, aynı zamanda pahalı ve uzun temin süreci gerektirdiğinden cihazlara arızalanmadan müdahale edilmesi önemlidir. Bu müdahaleler planlı bakım kapsamında yapılmalıdır. Bu bakımların sağladığı yararlar;

- Cihazların ekonomik ömürlerini uzatır.
- Cihazlarda meydana gelecek arızaların çabuk giderilmesini sağlayarak hizmetteki aksamaları ortadan kaldırır.
- Olası büyük arızalardan korur.
- Cihazların daha verimli şekilde kullanılmasını sağlar.
- Hastalar ve kullanıcılar için daha güvenli ortam sağlar.

Cihazların periyodik bakımının yapılmaması, arızalanma veya yanlış değerlendirme riskini arttırmaktadır Bakım sırasında üretici firmanın önerdiği yöntem ve malzemeler kullanılmalıdır. Uygun olmayan yöntem ve sarf malzeme kullanımı, cihazlarda arıza ve sorunlara yol açacağı için bu konuda eğitim almış kişilerce yapılmalıdır. Cihazların kullanım ömrünü uzatmak için periyodik bakımlarının ihmal edilmemesi gerekir.

Kullanılan bütün tıbbi cihazlar için cihazların özelliği ve kullanım yerlerine bağlı olarak periyodik bakım zamanları belirlenir. Bu bakım zamanları günlük, haftalık, aylık, üç aylık, altı aylık veya bir yıllık periyotlar şeklinde yapılır. Genellikle günlük ve haftalık bakımlar, kullanıcı tarafından gerçekleştirilir ve dış temizlik ile kullanım öncesi hazırlık bakımlarını kapsar. Her cihaz üreticisi, kullanıcının yapacağı bu bakımları "Kullanıcı El Kitabı"nda detaylı olarak açıklar.

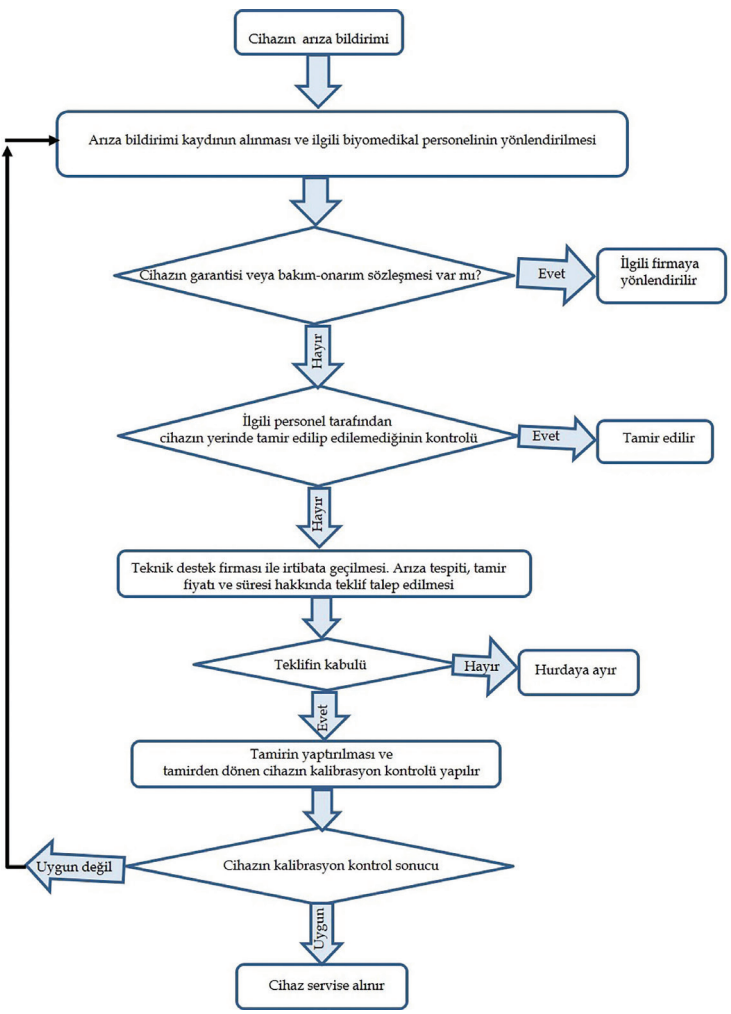
Ayrıca tıbbi cihazların işlevselliğinin devamını sağlayabilmek amacıyla cihazların fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için gerekli olan sarf malzemelerin biyomedikal birimince elde bulundurulması ve ihtiyaç olduğunda zaman kaybetmeden kullanıma sunulması, iş akışının sürdürülebilirliği açısından önemlidir. Cihazların gereksinimi olan çok kullanımlık sarf malzemeler (hastabaşı monitörlerinin EKG kabloları, SpO_2 sensörleri, ventilatör cihazlarının bakteri tutucu filtreleri ve oksijen sensörleri, elektrokoter cihazlarının hasta plakaları, reverse osmoz su arıtma sistemlerinin iplik ve karbon filtreleri, cerrahi aspiratör cihazlarının hidrofobik filtreleri gibi) mutlaka belirli periyotlarla yenisi ile değiştirilmelidir. Bu tarz sarf malzemelerin onarılıp kullanılması mümkün değildir. Bu nedenle, bu tür sarf malzemelerin ne kadarlık bir süre ile yenilenmesi gerektiği, üreticinin belirlemiş olduğu süreyi aşmayacak şekilde ilgili bölümlerce, cihazın kullanım sürelerinin incelenmesi sonucunda

tayin edilmekte ve malzemeler yıllık olarak temin edilebilmektedir.

5. Onarım

Onarım işlemi, tıbbi cihazların çalışmaması ya da hatalı çalışması durumunda buna neden olan problemi gidererek cihazın normal işlevini, emniyetini, güvenirliğini ve verimliliğini tekrar sağlamak için devre elemanlarının değiştirilmesi veya ayarlanması kapsamında yapılan faaliyetlerin tümünü kapsar. Arızalar doğrudan cihazın ait olduğu sağlık kuruluşunun biyomedikal personeli tarafından giderilebildiği gibi, biyomedikal personelinin yaptığı veya yapacağı girişimlerin yetersiz kaldığı durumlarda cihazın üreticisi veya tedarikçisi firmanın teknik servisinden destek alınır. Onarım işlemlerindeki iş akışı, Şekil 1'de görüldüğü gibi özetlenebilir.

Biyomedikal personeli tarafından yapılabilecek arızaların kapsam genişliği, stokta bulundurulan yedek parça kapsamı ve ilgili alanda verilen teknik eğitim ile doğru orantılıdır.



Şekil 1. Arıza onarım iş akış şeması

Sağlık kuruluşunun biyomedikal personeli arızayı tespit etmiş olsa bile, elinde arıza giderimi için kullanabileceği yedek parça bulunmazsa hiç bir şey yapamaz ve yine ilgili distribütör veya üretici firmanın teknik servisine bağımlı kalır. Bu nedenle biyomedikal personeli ihtiyaç duyabileceği yedek parçaları stokta tutmaya özen göstermelidir. Biyomedikal birimlerinde hangi sarf malzemelerin stoklanacağına karar verilirken aşağıdaki kriterler esas alınmalıdır (T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2011):

- Kullanımına en fazla ihtiyaç duyulan yedek parçalar mutlak suretle stoklanmalıdır.
- Hasta üzerinde acil kullanım gerektirebilecek tıbbi cihazların yedek parçaları öncelikli olarak stoklanmalı, kullanılmadığı zaman hasta müdahale veya bakımını olumsuz etkilemeyecek tıbbi cihazların yedek parçaları ikinci plana alınmalıdır.
- Sağlık kuruluşu içinde aynı tip cihazdan çok fazla varsa, o cihaza ait yedek parçalar mutlaka stokta bulunmalıdır.
- Arızalı cihazın kullanılmadığı süre, sağlık kuruluşu için önemli bir gelir kaybı ise, bu tip cihazlar için yedek parça stoğu ilk planda olmalıdır.
- Temin süreci çok uzun olan, sipariş verildikten sonra uzunca bir süre alımı gerçekleştirilemeyen yedek parçalar önceden alınarak stoklanmalıdır.
- Maliyeti düşük olan yedek parçalar, hem alım işlemleri sırasında hastane bütçesini çok zorlamayacağından sayıca fazla alınabilecek hem de ihtiyaç halinde geniş kullanım imkanı sunacaktır.
- Stoklanacak yedek parçaların raf ömürleri dikkate alınmalıdır.
- Çok eski veya çok sık sorun çıkaran tıbbi cihazların yedek parçaları stoklanırken, sözkonusu cihazın her an hurdaya ayrılma olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır.

Onarımda kullanılacak yedek parçalar satın alınıp stoklanabildiği gibi, sağlık kuruluşu içinde ömrünü doldurup hurdaya ayrılmış tıbbi cihazlardan yedek parça geri dönüşüm sistemi kurularak da bir takım ihtiyaç giderilebilir (Akın vd., 2010). Bu tarz bir uygulama, sağlık kuruluşu için ekonomik olarak büyük katkı sağlayacak ve örnek bir klinik mühendislik uygulaması oluşturacaktır.

6. Performans Ölçümleri

Tıbbi cihazların uluslararası standartlara uygun çalışıp çalışmadığı performans ölçümleri ile tespit edilir. Ülkemizde bu alandaki çalışmalar, başlangıçta "tıbbi cihazların kalibrasyonu" olarak isimlendirilmişken, kalibrasyon kelimesinden dolayı kullanıcılar tarafından "tıbbi cihazın fabrika çıkış değerlerine ayarlanması" şeklinde algılandığından, önce "tıbbi cihazların kalibrasyon ölçümleri" daha sonra da "biyomedikal metroloji" olarak adlandırılmıştır. Hangi isimle adlandırılırsa adlandırılsın yapılan işlem, tıbbi cihazların çalışma performansının ölçülmesidir. Medikal cihazların performans kalitesi ancak bu ölçümler ile test edilebilmektedir. Tıbbi cihazların performans ölçümleri, doğruluğu bilinen test/ölçüm cihazları, kalibratör veya simulatörler ile tıbbi cihazların ölçüme tabi tutulması, ölçüm sonuçlarında bir sapma varsa belirlenmesi ve raporlanmasıdır (Sezdi vd., 2010).

Sağlık kuruluşu içinde tıbbi cihazların performans ölçümleri, iki şekilde gerçekleştirilebilir. Ya hastane içinde görev alan biyomedikal personeli tarafından yapılır ya da bu tarz hizmet veren tarafsız kalibrasyon firmalarından hizmet satın alınır. Hastanenin biyomedikal personeli ölçümleri kendisi gerçekleştirecekse, hem gerekli eğitimleri alarak sertifika sahibi olmaları hem de ölçümler için gerekli test/ölçüm cihazı, kalibratör ve simulatör havuzuna sahip olmaları gerekir. Performans ölçüm hizmetini dışarıdan firmadan aldıkları takdirde de ölçümleri yapan firma çalışanlarına refakat etmeleri, firma tarafından verilen hizmeti denetlemeleri gerekmektedir.

Kaliteli performans ölçümü, eğitimli personel tarafından uluslararası izlenebilirliğe sahip test cihazları ile uluslararası standartlara, prosedürlere uygun gerçekleştirilen ölçümlerdir. Eğitimli personel, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yetkilendirilen eğitim merkezlerinden eğitim alıp sertifikalandırılmış personeli ifade etmektedir ki, her bir sertifika sadece üzerinde belirtilmiş olan cihazlarda ölçüm yapabilir yetkinliğini göstermektedir (M. Sezdi ve N.İ. Sezdi, 2017). Hizmet dışarıdan alınacaksa, ilgili firmanın Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 25 Haziran 2015 tarihinde yayınlanan "Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik" kapsamında denetlenmiş ve çalışma belgesi almış olmasına dikkat edilmelidir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2015).

Performans ölçümlerinde kullanılan cihaz havuzunu dört grupta ele alabiliriz (T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2008):

- Simulatörler
- Analizörler
- Test/ölçüm cihazları ve
- Fantomlar.

Simulatörler, gerçek ortamların benzerinin oluşturulmasını sağlayan sistemlerdir. Biyomedikal alanında ağırlıklı olarak fizyolojik sinyallerin benzerinin oluşturulmasında kullanılır.

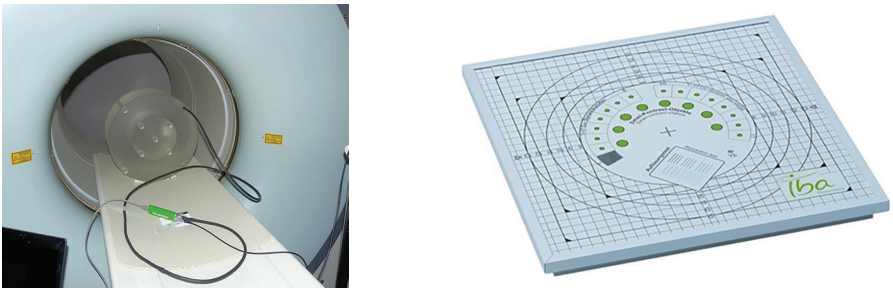
En geniş kapsamlı biyomedikal simulatörü olan hasta simulatöründe, insan vücudunun neredeyse tüm yaşamsal fonksiyonları benzetimlenebilmektedir. Hasta simulatöründe, elektrokardiyogram sinyalleri, kalp atımı, solunum, invasive ve noninvasive kan basıncı, oksijen saturasyonu, vücut sıcaklığı benzetimlenebilir. Bu yaşamsal parametreleri ayrı ayrı benzetimleyen "oksijen saturasyonu simulatörü", "noninvasive kan basıncı simulatörü", "elektrokardiyogram simulatörü" gibi simulatörler de bulunmaktadır.

Analizörler, test edecekleri tıbbi cihaz veya parametre için özel olarak tasarlanmış, cihazın efektif çalışmasını test eden cihazlardır. Test edilecek olan tıbbi cihazın tüm ayarlanan parametrelerini ölçebilecek şekilde dizayn edilmişlerdir. Hatta bazı analizörlerin içinde, ölçülen değerlerin standartlara uygunluğuna karar vermek üzere ilgili standarda ait kriterler yüklenmiş durumdadır. Örneğin, elektriksel güvenlik

analizörü, elektrik kaçak akımlarını ölçmek üzere tasarlanmış ve bünyesinde TS EN 60601 ile TS EN 62353 standartlarının yüklü bulunduğu bir analizördür. İlaveten, analizörlere örnek olarak elektrocerrahi analizörü, infüzyon pompası analizörü, defibrillator analizörü, anestezi gazı analizörü, inkubatör analizörü de verilebilir.

Test/ölçüm cihazları, sadece biyomedikal değil endüstriyel parametre ölçümünde de kullanılan cihazları kapsar. Sıcaklık ölçümünde kullanılan sıcaklık ölçerler (termokapllar), kan saklama dolabı, buzdolabı, benmari, derin dondurucu ve parafin banyosu gibi tıbbi cihazların performans ölçümünde kullanılmaktadır. Tur sayısını ölçen takometreler, santrifuj cihazlarının ölçümünde, ışığın şiddetini ölçen ışıkölçerler, fototerapi cihazlarının ölçümünde kullanılır.

Fantomlar, özellikle görüntüleme amaçlı tıbbi cihazların performans ölçümlerinde kullanılan, vücudun belirli bölgelerini üç boyutlu veya kist, tümör gibi dokudan farklılık gösterecek yapıları iki boyutlu olarak benzetimleyen yapılardır. Fantomlar, X ve gama ışınıyla çalışan görüntüleme cihazlarında sızıntı radyasyonunu, kolimasyonun ayar doğruluğunu, ölçülen parametrelerin ayarlanan değerlerle uygunluğunu ve alınan dozu gözlemlemek amacıyla yapılan kalite kontrol testlerinde de kullanılmaktadırlar. Ultrason cihazlarının performans ölçümlerinde kullanılan ve karaciğeri simule eden ultrason fantomu ile bilgisayarlı tomografi cihazının performans ölçümlerinde kullanılan vücut ve kafa fantomları üç boyutlu fantomlara örnek olarak verilebilir. İki boyutlu fantomlar, daha çok konvansiyonel röntgen cihazının ölçümlerinde kullanılan ve farklı yoğunluktaki yapıların görüntüsünün kalitesini belirleyen fantomlardır. Her iki tip fantomun örnek görselleri Şekil 2'de görülebilir.



a) b)

Şekil 2. Fantom örnekleri (a) bilgisayarlı tomografide kullanılan üç boyutlu fantom (b) röntgen cihazında kullanılan iki boyutlu fantom (Iba dosimetry, 2017)

Ölçümlerin izlenebilirliğini sağlamak için, ölçümlerde kullanılan analizörlerin, simulatörlerin ve test/ölçüm cihazlarının da mutlaka performans ölçümlerinin gerçekleştirilmesi ve sertifikalandırılması gerekmektedir. Hatta o cihazların ölçümünde kullanılan cihazların da performans ölçümlerinin gerçekleştirilmesi gerekir. Bu işlem, primer standarda ulaşana kadar devam eder. Her bir ölçüm, daha sonra yapılan ölçümün hassasiyetini belirten bir parametredir.

Performans ölçümleri gerçekleştirilirken, belirli bir iş akışı takip edilir. Bu iş akışı,

- Performans ölçümü gerçekleştirilecek cihazların tayini,
- Ölçümlerin standartlara göre gerçekleştirilmesi,
- Ölçüm sonuçlarının yorumlanması,
- Cihazların etiketlenmesi,
- Sertifikalarının hazırlanması şeklindedir.

6.1 Performans ölçümü gerçekleştirilecek cihazların tayini

Sağlık kuruluşu içinde bulunan tüm tıbbi cihazların performans ölçümünün gerçekleştirilmesi hem sayıca çok olmaları, hem çeşitliliğin çok olması hem de bazı cihazlar üzerinde ölçülen değerin kıyaslanmasına olanak sağlayacak skala sistemi bulunmamasından dolayı mümkün değildir. Risk grubu yüksek olan, hem hasta hem de kullanıcı için risk teşkil eden teşhis veya tedavi cihazlarının performans ölçümlerinin gerçekleştirilmesi planlanır. Planlamada "cihaz yönetim katsayısı (CYK)" olarak adlandırılan hesaplama yöntemine başvurulur (Fennigkoh ve Smith, 1989). Bu formülde parantez içindeki rakamlar, o seçenekten gelebilecek maksimum puanı göstermektedir. Bu katsayı hesaplanırken cihazın fonksiyonu, riski ve koruyucu bakım gerekliliği gözönünde bulundurulup herbiri ayrı ayrı puanlandırılır. Fonksiyon puanlamaları Tablo 1'de, risk ve koruyucu bakım gerekliliği puanları Tablo 2'de verilmiştir.

CYK (20p) = Fonksiyon Puanı (10p) + Risk Puanı (5p) + K.Bakım İhtiyacı Puanı (5p) (1)

Cihaz yönetim katsayısı, 12 ve üstünde ise cihaz performans ölçümü planlamasına dahil edilir ve ölçme işlemi 12 ayda bir yapılır. Eğer katsayı 17 ve üstü ise, cihazın ölçümü 6 ayda bir gerçekleştirilir.

Tablo 1. Tıbbi cihaz fonksiyon puanları (Fennigkoh ve Smith, 1989)

Puan	Fonksiyon	Puan	Fonksiyon
10	Yaşam Kurtarıcı	5	Analitik Laboratuar
9	Cerrahi ve Yoğun Bakım Amaçlı	4	Laboratuar Alet ve Malzemeleri
8	Fizik Tedavi	3	Bilgisayarlar
7	Cerrahi ve Y.Bakım hasta İzleme	2	Hastaya ait (hastane envanterine kayıtlı)
6	Diğer Fizyolojik Monitörler	1	Diğer

Tablo 2. Tıbbi cihaz risk ve koruyucu bakım gerekliliği puanları (Fennigkoh ve Smith, 1989)

Puan	Risk	Puan	Koruyucu Bakım Gerekliliği
5	Hastanın ölümü	5	Çok önemli
4	Hastada veya kullanıcıda yaralanma	4	Orta derecede önemli
3	Hatalı tedavi /Yanlış teşhis	3	Az önemli
2	Teşhis ve tedavide gecikmeler	2	Asgari önemli
1	Diğer	1	Minimal derecede önemli

"Cihaz Yönetim Katsayısı" nın hesaplanmasını bir tıbbi cihaz üzerinde açıklayacak olursak, defibrilatörü örnek olarak ele alabiliriz. Defibrilatör, hayat kurtarıcı bir cihaz olduğu için "fonksiyon puanı" 10 olarak tanımlanır. Defibrilatör bozuk ise ve acil durumda hastada kullanılamazsa ya da hastaya kullanılırken istenen performansı göstermezse hastanın ölümüne sebebiyet verdiğinden "risk puanı" olarak 5 verilebilir. Koruyucu bakım gerekliliği puanı olarak, defibrilatörün bataryasının sık sık kontrol edilmesi gerektiğinden yola çıkılarak 5 puan verilebilir ve cihaz yönetim katsayısı toplamda 20 puan olarak hesaplanır. Bu puan, defibrilatörün 6 ayda bir performans ölçümüne tabi tutulması gerektiğini ifade eder. Bu şekilde, hangi tıbbi cihazın performans ölçümlerinin gerçekleştirileceği ve hangi aralıklarla gerçekleştirileceği her bir tıbbi cihaz için ayrı ayrı hesaplanır ve senelik performans ölçüm planına dahil edilir.

Bu katsayı planlamasına ilaveten, ölçüm periyodunu belirlemede gözönünde bulundurulması gereken ilave bir takım faktörler bulunmaktadır. Cihazın çok yoğun kullanılması, sık arızalanması, yedeksiz kullanılan cihaz olması gibi faktörler, cihazın daha sık kontrol edilmesini gerektirebilir.

6.2 Ölçümlerin standartlara göre gerçekleştirilmesi

Performans ölçümleri, uluslararası standartlara, prosedürlere göre gerçekleştirilir. Görüntüleme cihazları için IPEM (the Institute of Physics and Engineering in Medicine – Tıpta Fizik ve Mühendislik Enstitüsü) ve AAPM (the American Association of Physicists in Medicine – Amerikan Tıp Fizikçileri Derneği) prosedürleri kullanılırken, diğer tüm ameliyathane, acil, yoğun bakım cihazları için ISO (the International Organization for Standardization – Uluslararası Standardizasyon Örgütü) standartları ve ECRI (Emergency Care Research Institute – Acil Bakım ve Araştırma Enstitüsü) prosedürleri kullanılmaktadır.

Bu standart ve prosedürlerde, hangi tıbbi cihaz için hangi testler yapılacak açıklanmaktadır. Tıbbi cihazlara uygulanacak testler, niteliksel (kalitatif) ve niceliksel

(kantitatif) olarak iki grupta toplanmaktadır. Niteliksel testler, cihazın dış görünüşü, aksesuar ve aparatları ile ilgili testlerdir. "Cihazın şasesinde kırık, çatlak var mı?, güç kablosu sağlam mı?, uyarı-ikaz lambaları yanıyor mu?" gibi sorulara cevap aranır. Niteliksel testler, tüm tıbbi cihazlarda ortak olabilecek testlerdir. İlave özelliğe sahip cihazlarda, bataryalı veya tekerlekli olanlar için ekstradan bu özelliklere de bakılır. Niteliksel testler ise, tıbbi cihaza özgü testlerdir. Her farklı tıbbi cihaz için uygulanacak testler farklıdır. Defibrilatörde farklı, ventilatörde farklı parametreler ölçülür. Ancak aynı tip cihazlarda marka-model farkı gözetilmeden aynı ölçüm prosedürü uygulanır.

6.3 Ölçüm sonuçlarının yorumlanması

Uluslararası standart ve prosedürlere göre gerçekleştirilen performans ölçümlerinin sonuçları, bu standart ve prosedürlerde belirtilen kabul kriter aralıklarına göre yorumlanır. Belirtilen kabul kriter aralığı içinde yer alan ölçüm sonuçlarına sahip tıbbi cihaz, "uluslararası standartlara uygundur" şeklinde yorumlanırken, sözkonusu kriter aralığında olmayan ölçüm sonuçlarına göre tıbbi cihaz "uluslararası standartlara uygun değildir" şeklinde yorumlanır.

6.4 Cihazların etiketlenmesi

Performans ölçümleri gerçekleştirildikten ve yorumlandıktan sonra, ölçüm sonuçlarına göre tıbbi cihazların kullanılabilir veya kullanılamaz oluşuna göre tıbbi cihazların üzerine renkli etiket yapıştırılır. Eğer tıbbi cihaz, performans ölçüm sonuçlarına göre uluslararası standartlara uygunsa yeşil etiket ile, uygun değil ise kırmızı etiket ile etiketlenir. Birden çok modülden oluşan tıbbi cihazlarda modüllerden biri arızalı ise, cihaz sarı renk etiket ile etiketlenir. Kullanıcı, yeşil etiketli cihazı kullanabilirken, kırmızı renkli etiketi kullanmamalıdır ve durumu ilgili biyomedikal birimine veya teknik birime bildirmelidir. Sarı etiket ise "sınırlı kullanıma uygundur" anlamı taşımaktadır ve sarı renk etiketli cihaza sahip kullanıcı, cihazın problemli modülünü kullanmazken diğer modüllerini kullanabilir. Ancak uygun bir zaman diliminde problemli modülün teknik ekipce kontrolünü sağlamalıdır.

Şekil 3'de görüldüğü gibi, etiketin rengi ne olursa olsun etiketin üzerinde mutlaka cihazın bilgilerini içeren künye nosu (seri numarası, biyomedikal numarası olabilir), sertifika numarası, ölçümün gerçekleştirildiği tarih ve bir sonraki ölçüm tarihini gösteren geçerlilik bilgisi verilmelidir.



Şekil 3. Performans ölçümü gerçekleştirilen tıbbi cihazlara yapıştırılan etiket örnekleri (a) yeşil (b) kırmızı (c) sarı etiketlere örnek (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016)

6.5 Sertifikaların hazırlanması

Performans ölçüm sonuçlarının kalibrasyon sertifikası olarak raporlanması gerekmektedir. Bir kalibrasyon sertifikası, kapak sayfası ve ölçüm rapor sayfalarından oluşur. Örnek bir kalibrasyon sertifikası kapak sayfası Şekil 4'te, kantitatif ölçüm sonuçlarını içeren rapor sayfası da Şekil 5'te görülmektedir. Sertifikada mutlaka olması gereken bir takım parametreler bulunmaktadır. Bu parametreler;

- Sertifika numarası,
- Sayfa sayısı,
- Ölçümü gerçekleştirilen tıbbi cihazın bilgileri (adı, marka-modeli, seri no, lokasyon....),
- Ölçümlerde kullanılan simulatör, analizör, test/ölçüm cihazlarına ait bilgiler,
- Ölçümlerde kullanılan bu cihazların izlenebilirlik bilgileri,
- Ölçümün gerçekleştirildiği tarih,
- Bir sonraki ölçüm tarihi,
- Ölçümlerle ilgili uluslararası standartların numarası, adı ve revizyon tarihi,
- Kalitatif ve kantitatif ölçüm sonuçları,
- Hesaplanmış ölçüm belirsizliği,
- Ölçümü yapanın ve onaylayanın imzası,
- Ölçüm hizmet olarak dışarıdan alındıysa ilgili firmanın bilgileri,
- Ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesine göre cihazın son durumu (kullanılabilir, kullanılamaz, kısmi kullanılabilir...gibi).

7. Elektriksel Güvenlik Ölçümleri

Sağlık kuruluşlarında tüm tıbbi cihazlar, kaçak akım ve elektromanyetik girişim nedeniyle birbiriyle etkileşim içindedir. Özellikle, ameliyathanelerde, yoğun bakım ünitelerinde ve kateter laboratuvarlarında bu etkileşim çok daha fazladır. Kaçak akım, hastayı şoka sokması nedeniyle kontrol edilmesi gereken önemli bir parametredir. Hem hastayı hem de kullanıcıyı elektrik şokundan korumak için kaçak akımları tespit etmek amacıyla elektriksel güvenlik ölçümleri 12 ayda bir gerçekleştirilmelidir. Elektriksel güvenlik ölçümleri, TS EN 60601-1 "Elektrikli tıbbi donanım-Bölüm 1: Temel güvenlik ve gerekli performans için genel kurallar" ve TS EN 62353 "Elektrikli tıbbi donanım - tekrar deneyi ve elektrikli tıbbi donanımın tamirinden sonraki deney" standartlarına göre gerçekleştirilir ve ölçümler için elektriksel güvenlik analizörü kullanılır (Türk Standartları Enstitüsü, 2005, 2007). TS EN 62353 standardı, hastane içinde cihaz yerinde yapılacak elektriksel güvenlik ölçümleri için TS EN 60601 standardına göre çok daha uygun, daha kısa süreli bir ölçüm yöntemi sunmaktadır (Sezdi, 2008).

FİRMA LOGOSU FİRMA ADI

BİYOMEDİKAL METROLOJİ RAPORU
BIOMEDICAL METROLOGY REPORT

HİZMET BİLGİLERİ	.....HASTANESİ – .....Sertifika nolu DERİN DONDURUCU			Referans No: ..... Künye No: ..... Kal. Tarihi: ..... Geç. Tarihi: .....
	Rapor No:	Rapor Tarihi:		
	Uygulama Tarihi:	Geçerlilik Tarihi:		
	Uygulama Yeri:	Laboratuvarda:	Yerinde:	
		Teslim Tutanak No:	Nezaret Eden:	
		Teslim Tarihi:		
DONANIM BİLGİLERİ	Birlik:	Lot/Parti No:	Seri No:	
	Sağlık Tesisi: ..... HASTANESİ	Marka:	Model:	
	Künye No:	Bulunduğu Yer:		
	Biyomedikal Tür: BUZDOLABI – SOĞUTUCU ÜNİTELER	Bulunduğu Branş:		
	Biyomedikal Tanım: KAN SAKLAMA DOLABI	Zimmet Sahibi:		
METROLOJİ BİLGİLERİ	Test Sayısı:	2	Rapor sayfa sayısı:	.....
	Referans Standardlar	1.	TS EN ISO 60601-1-1	
		2.	TS EN 12470-4+A1	
HİZMET SONUCU	Yukarıda künye bilgileri bulunan donanım sağlık hizmet sunumunda;			
	KULLANIMA UYGUNDUR: -	KULLANIMA UYGUN DEĞİLDİR: √	SINIRLI KULLANIMA UYGUNDUR: -	
GENEL DEĞERLENDİRME	Laboratuvar Yöneticisinin/Sorumlu Müdürün Uzman Görüşüdür.			
	Cihazın toleranslar dışında çalıştığı tespit edilmiştir.			
İMZA VE MÜHÜR	LABORATUVAR GÖREVLİSİ SORUMLU MÜDÜR ADI-SOYADI: ÜNVANI: İMZA:		FİRMA/KURUM MÜHÜRÜ	

Şekil 4. Kan saklama dolabı için örnek bir kalibrasyon sertifikası (biyomedikal metroloji raporu) kapak sayfası (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016)

KANTİTATİF ÖLÇÜMLER

TEST BİLGİLERİ	**Standard No:** TS EN 12470-4+A1		**Revizyon Tarihi:**	.....
	Standard Başlığı: Klinik Termometreler - Bölüm 4: Sürekli Ölçme İçin Elektrikli Termometrelerin Performansı			
	Test Madde No: 7.1-7.2			
	Test Başlığı: Genel, Ölçme Aralığı Testi		**Test Uygulama Tarihi:**	.....
REFERANS DONANIM	**Biyomedikal Tanım:** ISI NEM ÖLÇER			
	1.Marka/ Model:	**Seri No:**	**İzlenebilirlik:**	**Sertifika No:** .....
	Geçerlilik Süresi:		.....	.....
	2.Marka/ Model:	**Seri No:**	**İzlenebilirlik:**	**Sertifika No:**
	Geçerlilik Süresi:		.....	.....
GÖZLEM BİLGİLERİ	**Parametre Tanımı:** Sıcaklık		**Parametre Birimi:**	°C
	Ölçülen Katolog Aralığı: 0 - 8°C		**Belirsizlik Tipi:**	B Tipi
	Belirsizlik Bileşenleri:	1-Sıcaklık 2-Nem 3-Atmosferik Basınç		

SICAKLIK KONTROLÜ

Kriter: < ±%3 ya hangisi büyükse	**Referans Sıcaklık (°C)**	**Ölçülen Sıcaklık (°C)**					
		T1(alt)	**T2(orta)**	**T3(üst)**	**Ortalama**	**Belirsizlik**	**Sonuç**

UZMAN GÖRÜŞÜ	**Cihazın toleranslar dışında çalıştığı tespit edilmiştir.**	TESTİ UYGULAYAN	**Adı Soyadı:** ..... **Ünvanı:** ..... **Branşı:** ..... **İmza:**

Şekil 5. Kan saklama dolabı için örnek bir kalibrasyon sertifikasının (biyomedikal metroloji raporu) kantitatif ölçüm sonuçlarını içeren rapor sayfası (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016)

Tıbbi cihazın hastaya uygulanan parçaları (elektrodlar, problar, ...), tip B, tip BF veya tip CF olarak sınıflandırılır. Tablo 3'de belirtilen sembollerle cihaz üzerinde belirtilen sınıflandırma tipleri, ölçümler sırasında gözönünde bulundurulmalı, elektriksel güvenlik analizörüne tanıtılmalı ve ölçümlerin bu sınıflandırmaya göre yapılması sağlanmalıdır.

Tip BF, hastayla temas eden cihazlar için tanımlanırken, tip CF hastanın kalbi ile temas halinde olan cihazlar için geçerlidir. Örneğin elektrokardiyografi cihazı CF tipi tıbbi cihaz iken, pals oksimetre BF tipi cihazdır.

Elektriksel güvenlik analizörü kullanılarak ölçülen parametreler;

- Toprak kaçak akımı
- Şase kaçak akımı
- Hasta kaçak akımı ve
- Yardımcı hasta kaçak akımıdır.

Tablo 3. Elektriksel güvenlik sembolleri (Backes, 2007)

	Sınıf I		Toprak Referans Noktası
	Sınıf II		Avrupa Uyumu
	Tip B Hasta Bağlantısı		Tip B Defibrilatör
	Tip BF Hasta Bağlantısı		Tip BF Defibrilatör
	Tip CF Hasta Bağlantısı		Tip CF Defibrilatör

Tüm kaçak ölçümleri, normal ve tek bir hata olasılık koşullarında gerçekleştirilir. Bu koşullar şöyledir:

1. Normal besleme gerilimi
2. Normal besleme gerilimi, açık nötr
3. Normal besleme gerilimi, açık toprak
4. Ters besleme gerilimi
5. Ters besleme gerilimi, açık nötr
6. Ters besleme gerilimi. açık toprak

Her bir koşul için kabul edilebilir kaçak akım değerleri Tablo 4'de verilmiştir. Elektriksel güvenlik analizörleri, sistemine yüklenmiş olan standart kabul kriter değerleri ile ölçmüş oldukları değerleri karşılaştırarak cihazı, elektriksel güvenliği açısından "kaçak akım var" ya da "kaçak akım yok" şeklinde değerlendirir.

Tablo 4. TS EN 60601-1 standardına göre kabul edilebilir kaçak akım değerleri (Backes, 2007)

	Tip B Uygulama		Tip BF Uygulama		Tip CF Uygulama	
Kaçak Akım Tipi	Normal	Hata olasılıklı	Normal	Hata olasılıklı	Normal	Hata olasılıklı
Toprak kaçak akımı	0.5mA	1mA	0.5mA	1mA	0.5mA	1mA
Şase kaçak akımı	0.1mA	0.5mA	0.1mA	0.5mA	0.1mA	0.5mA
Hasta kaçak akımı (dc)	0.01mA	0.05mA	0.01mA	0.05mA	0.01mA	0.05mA
Hasta kaçak akımı (ac)	0.1mA	0.5mA	0.1mA	0.5mA	0.01mA	0.05mA
Hasta yardımcı akımı (dc)	0.01mA	0.05mA	0.01mA	0.05mA	0.01mA	0.05mA
Hasta yardımcı akımı (ac)	0.1mA	0.5mA	0.1mA	0.5mA	0.01mA	0.05mA

8. Hurdaya ayırma

Yaşam döngüsünü tamamlayan tıbbi cihazlar, kullanımdan çekilirler. Bu süreci kesinleştiren en önemli etken, cihazın onarılamayacak şekilde arızalanmasıdır. Bu durumda ya cihaz çok eskidir, teknolojik olarak geri kalmıştır ya da temin edilen firmadan destek alınamamaktadır (end-of susort).

Cihaz eskidikçe cihazın kullanım maliyetinin artması da cihazı hurdaya çıkarmak için sebep oluşturabilir. Cihaz çok sık arızalanabilir ve onarım maliyeti çok yüksek olabilir. Cihaz arızalandığında hizmetin durması da gözönünde bulundurulursa maliyet epey yüksek olacaktır. Böyle bir durumda, hastane idaresi yeni cihaz alarak daha verimli bir hizmeti garantilemeye çalışabilir.

Hurdaya ayırma işlemi için, HEK'e ayırma ifadesi de kullanılmaktadır. HEK, hurda-eskimiş-kullanılamaz anlamına gelmektedir. HEK'e ayrılması planlanan cihaz, HEK raporu oluşturularak evanterden çıkarılır. Raporda, cihazın neden kullanım dışı bırakıldığı açık ve net olarak belirtilir.

9. Sonuç

Klinik mühendisliği her ne kadar hastaneye doğrudan bir ekonomik katkı sağlamasa da, dolaylı olarak sağladığı ekonomik yararlar oldukça etkilidir. Şöyle ki, yeni cihaz satın alınırken, talebe cevap verecek, hizmet kalitesini arttıracak, kullanım riski az ve bakım masrafları düşük cihazların alımı sağlanacaktır. Yüksek riskli tıbbi cihazların performans ölçümleri ve kontrolleri yapılarak olası arızalar önceden belirlenecek, dolayısıyla onarım maliyeti azaltılacaktır. Tıbbi cihaz kullanımı sırasında hastaya veya çalışana gelebilecek zararlar, olası kazalar azaltılarak, maddi-manevi tazminat

açısından hukuki güvence sağlanacak, cihazların koruyucu bakımı yapılarak faydalı ömrü uzatılacaktır.

Bir cihazın alımından, hurdaya ayrılmasına kadar geçen sürede cihazda yapılan bütün, bakım-onarım-performans ölçüm bilgilerinin saklanması ve bunların istatistiksel analizinin çıkarılması çalışana, biyomedikal personeline ve firma teknik servisine büyük faydalar sağlar.

Hastane envanterine kayıtlı cihazların istatistiksel bilgilerine bakılarak, hangi tür, hangi marka cihazın, ne zaman, ne kadar sıklıkla, ne kadar maliyetle, hangi kullanıcı tarafından kullanılırken, hangi işlem sırasında arıza verdiği görülebilir. Bu arızanın sonuçları analiz edilebilir.

İstatistiki bilgilerde ayrıca cihazın yaşını, cihazın daha önceki geçirdiği bakım - onarımları, bakım-onarımın tarihsel kaydını, arızalanma sıklığını görebiliriz. Yapılan bu analizler hastanenin gider maliyetlerini azaltır. Çalışanın cihaza nasıl davranması gerektiğini ve muhtemel arızaların neler olabileceğini gösterir. Hastalara daha güvenilir ve daha sağlıklı hizmet sunulmasını sağlar.

10. Kaynaklar

ACCE. (1992). Available from http://accenet.org/about/Pages/ClinicalEngineer.aspx

Akın, A.; Aktaş, T.; Salman, A.; Çifteoğlu, T. ve Sezdi, M. (2010). Medikal Cihaz Arızalarında Yedek Parça Geri Dönüşüm Sistemi, TIPTEKNO10 Bildiri Kitabı, s. 34-36, Antalya, Türkiye, 14-16 Ekim, 2010

Backes, J. (2007). A Practical Guide to IEC 60601-1, Rigel Medical, United Kingdom

Demirgüneş, D. D.; Ertaş, G. ve Eroğul, O. (2011). Tıbbi Cihaz Teknik Şartname Hazırlama Süreci, TIPTEKNO11 Bildiri Kitabı, s. 59-62, Antalya, Türkiye, 13-16 Ekim, 2011

Fennigkoh, L. ve Smith, B. (1989). Clinical equipment management. JCAHO Plant, Technology veSafely Management Series (2), s. 5-14

Eroğul, O.; Demirgüneş, D. D. ve Ertaş, G. (2010). Tıp Teknolojileri Yönetim Süreci, TIPTEKNO10 Bildiri Kitabı, s. 21-25, Antalya, Türkiye, 14-16 Ekim, 2010

Iba dosimetry, Available from http://iba-dosimetry.com/solutions/medical-imaging/test-plates-and-phantoms/

Selvi, Y. (2009). Sağlik Kuruluşlarında Tıbbi Cihaz Yönetimi, Yönetim, Yıl:20 Sayı: 63 Haziran 2009

Sezdi, M. (2008). Medikal Cihazların Elektriksel Güvenlik Ölçümlerinde, Yeni Bir Uluslar arası Standart: IEC 62353, ELECO 2008 Bildiri Kitabı, s. 259-261, Bursa, Türkiye, 26-30 Kasım, 2008

Sezdi, M.; Özsarı, H.; Selvi, Y.; Vatansever, S. ve Akan, A. (2010). Medikal Kalibrasyonun Hasta Güvenliği Açısından Önemi, Kontrolü ve Akreditasyon, II. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Bildiri Kitabı, s. 73-77, Antalya, Türkiye, 2010

Sezdi, M. ve Sezdi, N. İ. (2017). Tıbbi Cihaz Test, Kontrol ve Kalibrasyon Hizmetini Veren Personelin Eğitimi ve Kuruluşların Yetkilendirilmesi, EEMKON 2017 Bildiri Kitabı, s. 44-46, İstanbul, Türkiye, 16-18 Kasım, 2017

T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Mesleki ve Teknik Eğitim Genel Müdürlüğü. (2008). Megep, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi, Biyomedikal Cihazlarda Kalibrasyon, Ankara, Türkiye

T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Mesleki ve Teknik Eğitim Genel Müdürlüğü. (2011). Megep, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi, Teknik Organizasyon ve Kayıt, Ankara, Türkiye

T.C. Sağlık Bakanlığı, Tedavi Hizmetler Genel Müdürlüğü. (2005). Erişilebilir: http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/05/20050505-12.htm

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2015). Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete, Sayı No: 29397, 25 Haziran 2015, Türkiye

T.C. Sağlık Bakanlığı, Stok Takip ve Analiz Daire Başkanlığı, Klinik Mühendislik Yönetim Birimi. (2016). Biyomedikal Metroloji Faaliyetleri Kılavuzu, Ankara, Türkiye

T.C. Sağlık Bakanlığı, Adana Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği. (2016). Tıbbi Cihaz ve Teknoloji Yönetimi, ISBN: 978-975-590-609-6, Adana, Türkiye

T.C. Sayıştay Başkanlığı. (2005). Denetim Raporu: Sağlık Bakanlığına Bağlı Hastanelerde İlaç, Tıbbi Sarf Malzemesi ve Tıbbi Cihaz Yönetimi, Ankara, Türkiye. Erişilebilir:http://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/e83bff570c274956a8bd967fcdae5473.pdf

Türk Standartları Enstitüsü (TSE). (2005). TS EN 60601-1 Elektrikli Tıbbi Donanım-Bölüm 1: Temel Güvenlik ve Gerekli Performans için Genel Kurallar

Türk Standartları Enstitüsü (TSE). (2007). TS EN 62353 Elektrikli Tıbbi Donanım - Tekrar Deneyi ve Elektrikli Tıbbi Donanımın Tamirinden Sonraki Deney

Vatansever, T. U.; Akkurt D. N. ve Sezdi, M. (2014). Biyomedikal Hizmet Sürekliliğini Sağlamada Temel İlkeler, TIPTEKNO14 Bildiri Kitabı, s. 123-125, Nevşehir, Türkiye, 25-27 Eylül, 2014

Yıldırım, H. H. (2008). Sağlık Teknoloji Yönetimi: Türkiye Resmin Neresinde?, Hastane Dergisi, Vol. 51, (Mart-Nisan 2008), s. 110-111



Biyomedikal Metroloji, Test, Deney ve Kalibrasyon Süreçlerinde Referans Alınan Standartlar ve Uygulamaları

Mana SEZDİ[1], Nazif İlker SEZDİ[2]

[1] İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa/Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu

[2] Medibim Medikal Bilişim Kalibrasyon Tic. Ltd. Şti.

İstanbul

1. Giriş

Ölçüm sistemlerinin doğruluğu ve testi, her sektörde önemli ve gerekli bir etap olarak karşımıza çıkmaktadır. Üretimi, verimliliği ve kaliteyi doğrudan ilgilendiren doğru ölçüm muayenesi, genel olarak "kalibrasyon" olarak adlandırılmaktadır. Oysa, teknik olarak ele alındığında sadece bir ölçüm ve doğrulama işlemidir, ayar ve düzeltmeyi içinde barındırmaz. Bu işlemleri, performans ölçümleri olarak da ifade edebiliriz. Benzer şekilde, tıbbi cihazların ve medikal tip CE sertifikasına sahip cihazların da hem üretim hem de sahada kullanımları sırasında periyodik olarak kalibrasyon ölçümlerine tabi tutulması gerekmektedir.

Türkiye'de terminoloji kargaşasını önlemek için Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) ve Kamu Hastaneler Kurumu Klinik Mühendisliği Birimleri, sektördeki paydaşlar ile yaptıkları görüşmeler, çalıştaylar ve atölyeler neticesinde ortak bir terminoloji kulllanmak açısından bu işlemleri Biyomedikal Metroloji olarak tanımlamıştır.

Medikal cihazların CE sertifikasyonu sürecinin bir parçası olan tip (sınıf) belirleme testlerinde, üretim aşamalarında ve sahada kullanımları boyunca belli muayenelere ve performans testlerine tabi tutulması gerekir. Uzun yıllardır bu konuda, tüm dünyada standart bir ölçüm prosedürü oluşturma konusunda bir takım çalışmalar

yapılsa da aslında hala tam bir uyum yakalanabilmiş değildir. Bilhassa üreticilerin ürettikleri cihazların ham madde ve malzeme seçimleri, tasarımları, elektriksel güvenlik şartları ve teşhis/tedavide gerekli olan parametrelerin insan vücudu üzerinden alınması-okunması sırasında belirlenen standartlara uyumluluğu temel olarak ISO (the International Organization for Standardization) standartlarına göre referans alınmıştır. Ancak biraz daha detaylı incelendiğinde, bu standartların sahada kullanılan ve servis gören cihazlara uygulanmasında ihtiyacı tam olarak karşılamadığı durumlar görülmüştür. Aynı medikal cihaz için birden fazla standardın karşı gelmesi, bazı cihazlarda kargaşaya sebep olması farklı referanslara da ihtiyaç doğurmuştur.

Radyoloji ve X-ray görüntüleme cihazlarında bir ortak görüş, Avrupa ülkeleri mevzuatını oluşturan IPEM (the Institute of Physics and Engineering in Medicine) ile Amerika'daki AAPM (the American Association of Physicists in Medicine) tarafından tutarlı bir referans doküman listesi oluşturmuştur. Bununla birlikte ECRI (Emergency Care Research Institute) tarafından tüm dünyaca kullanılan Biomedical Benchmark ürünü de medikal cihazların koruyucu bakım ve biyomedikal metroloji ölçümleri konusunda net ve anlaşılır prosedürler uygulaması sunmaktadır.

Ortak bir dil oluşturmak üzere, hangi tıbbi cihazda hangi referansın nasıl uygulanacağı bilgisinin sunulması kalibrasyon çalışmalarının standardizasyonu açısından önemlidir.

2. Biyomedikal Metroloji, Test, Deney ve Kalibrasyon Süreci

Biyomedikal metroloji, test, deney ve kalibrasyon süreci, tıbbi cihazların üretimden kullanıma geçiş sırasında yapılan testlerden sağlık kuruluşu içinde yapılan testlere kadar 3 farklı alanda gerçekleşir. Bunlar:

- Tip (sınıf) belirleme testleri,
- Üretim performans testleri ve
- Saha performans testleridir.

2.1 Tip (Sınıf) Belirleme Testleri

Tıbbi cihazların üretiminin ISO standartlarına dayanarak belli bir kural ve disiplin içinde kontrolünü ve denetimini, Tıbbi Cihaz Direktifi 93/42/AT sağlar. Tıbbi cihazların CE sertifikasyonu sürecinde cihazın tip-sınıf belirleme testi ve ölçümleri bu testlerin konusudur.

CE belgelendirmede, medikal cihazın CE etiketinin verilebilmesi için, cihazın hangi sınıfa ait olduğununun belirlenmesi ve risk grubunun tespiti 93/42/AT medikal direktife ait teknik dosyanın ayrılmaz bir parçasıdır.

Bu direktifin amacı, tıbbi cihazların piyasaya arz edilmesinden önce karşılaması gereken üretim ve kullanım standartlarını belirlemek, cihaz sınıflamalarına (Sınıf I, II-a, II-b, III) göre uygunluğu değerlendirmek ve test etmek, bunun için prosedürler

oluşturmak, ve cihazların izlenmesi için ürünün hayat çevrimi sürecinde izlenmesi ve yetkili kurumlara rapor edilmesini sağlamaktır (Türkiye Sağlık Endüstrisi İşverenleri Sendikası (SEİS), 2011).

Bu kapsamda tıbbi cihaz sınıflandırma testleri, diğer adıyla tip (sınf) testleri de önemli bir test kontrol etabı olarak önümüze çıkmaktadır. Tıbbi cihazın risk değerlendirmesine göre de sınıf tipinin belirlenmesi bu etapta yapılır. Test, kontrol ve performans ölçümlerine dönük metrolojik ölçümler, belirlenen test ve deney prosedürleri doğrultusunda yapılarak cihazın ait olduğu sınıf belirlenerek ya da teyit edilerek raporlanır.

Sınıflandırma, aşağıdaki risk değerlendirmesine göre gerçekleştirilir:

- Sınıf I: Düşük risk teşkil eden cihazlar,
- Sınıf II-a ve Sınıf II-b: Orta seviyede risk taşıyan cihazlar,
- Sınıf III: Yüksek risk teşkil eden cihazlar

Tip belirleme işlemleri, sadece 93/42/EEC Tıbbi cihaz Yönetmeliği kapsamına giren cihazlar için gerçekleştirilmektedir. Vücut içine yerleştirilen tıbbi tanı cihazları ve aktif tıbbi cihazlar, tıbbi ve kozmetik ürünler, kişisel koruma cihazları tip belirleme kapsamına girmemektedir.

2.2 Üretim Performans Testleri

Üretilen veya pazara sürülen tıbbi cihazlarla ilgili üç ana yönetmelik bulunmaktadır. Bunlar (T.C. Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Müdürlüğü, 2011):

- Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği (93/42/EEC)
- Aktif Implante Edilebilir Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği (90/385/EEC)
- Vücut Dışında Kullanılan Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği (IVDD) (98/79/EC)

Tıbbi cihazların, tıbbi cihaz yönetmeliklerinin zorunlu şartlarını sağladığının beyan edilebilmesi için ürünün belirlenmiş kriterlere göre uygunluğunun test edilmesi, doğrulanması gereklidir. Ürün ve hizmetlerin belirlenmiş kriterlere, standartlara uygunluğu, yetkin deney ve kalibrasyon laboratuvarlarında yapılacak test ve incelemeler sonucunda belirlenir.

- Elektromanyetik uyumluluk testleri (EN 60601-1-2)
- Elektriksel güvenlik testleri (EN 60601-1)
- Mekanik tıbbi cihazlarda fiziksel ve mekanik testler
- Elektrikli tıbbi cihazlarda fiziksel, mekanik ve güvenlik testleri

2.3 Saha Performans Testleri

Hastane içerisinde kullanılan tıbbi cihazlara uygulanan performans testleri, saha performans testleri olarak bilinir. Bu testler, tıbbi cihazlara belirli periyotlarla uygulandığı gibi, onarımdan geçmiş cihazlara da kullanım öncesi uygulanır. Bu

ölçümler, cihaz yerinde yapılan ölçümlerdir. Cihazın fiziksel kontrolü için niteliksel testler, fonksiyon kontrolü için de niceliksel testler uygulanır. Test sonuçlarına göre cihazlara, kırmızı, sarı, yeşil renkli etiketler yapıştırılarak, kullanılabilirlik bilgisi cihazların üzerine yansıtılır. Eğer ölçüm sonuçları standartlara uygunsa yeşil etiketle "cihaz kullanılabilir", standartlara uygun değilse kırmızı etiketle "cihaz kullanılmamalı" bilgisi verilmeye çalışılır. Sarı renkli etiket ise sınırlı kullanıma izin vermektedir. Saha performans testleri, cihazların performansını ölçerek cihazların uluslararası standartlara uygunluğunu sağlamakla birlikte bozulma riskini minimuma indirerek tıbbi cihazın ömrünü uzatır (Sezdi vd., 2010).

Saha performans testleri, eğitimli biyomedikal personeli tarafından izlenebilirliğe sahip analizör, simulatör, test/ölçüm cihazı veya fantom kullanılarak gerçekleştirilir. Ölçümler, hastane biyomedikal personeli tarafından yapıldığı gibi, dışarıdan hizmet alımı olarak da gerçekleştirilir. Ölçümleri yapan personelin TİTCK tarafından yetkilendirilen eğitim merkezlerince sertifikalandırılmaları ve hizmeti veren kuruluşun da yine TİTCK tarafından denetlenerek çalışma belgesi ile belgelendirilmeleri gerekir. Bu eğitim ve denetleme işlemlerinde, tıbbi cihazlar gruplandırılmıştır. İlk etapta oluşturulan tıbbi cihaz grupları:

- Solunum sistemleri
- Fizyolojik sinyal izleme sistemleri
- Elektrocerrahi sistemleri
- Ultrason-doppler görüntüleme sistemleri
- Akış, basınç, hacim, sıcaklık, ağırlık ve devir cihazları
- Elektroterapi sistemleri
- X-ışınlı görüntüleme sistemleridir.

Her bir grup kapsamına, geniş bir cihaz portföyü girmektedir. Örneğin solunum sistemleri grubunda, yoğun bakım ventilatörleri, anestezi cihazları, vaporizatörler, BİPAPlar, CPAPlar ve solunum fonksiyon test cihazları (SFT) girmektedir. Her bir cihaz için farklı ölçüm prosedürü uygulandığından, sadece bir gruptaki cihazları test etmek için bile epey bir standart dokümantasyonuna ve geniş bir test/ölçüm cihazı portföyüne sahip olmak gerekir.

3. Performans Test Standartları

Standart ifadesi, bir ulusal veya uluslararası standardizasyon kuruluşu tarafından kabul edilen, mevcut şartlar altında en uygun seviyede bir düzen kurulmasını amaçlayan, ortak ve tekrar eden kullanımlar için ürünün vasıflarını, işleme veya üretim yöntemlerini veya bunlarla ilgili terminoloji, sembol, ambalajlama, işaretleme, etiketleme veya uygunluk değerlendirme işlemlerini tek tek veya birkaçını ele alarak düzenleyen uyulması ihtiyarî metin olarak tanımlanmaktadır.

Tıbbi cihazların hem tip testlerinde, hem üretim performans testlerinde hem de saha performans testlerinde kullanılan standartlar iç içe geçmiş standartlar

olmakla birlikte, her bir test uygulaması için standartlar kendi içinde ayrı ayrı gruplandırılabilir.

3.1 Tip (Sınıf) Belirleme Testi Standartları

Sınıf I, II-a, II-b ve III kapsamına giren cihazların, 3.2 nolu maddede belirtilen üretim performans test standartlarında belirtilen standartlar doğrultusunda test, kontrol, deney ve metrolojik ölçümleri gerçekleştirilir. Bu standartlarda esas konu, güvenliktir.

Özellikle elektriksel güvenlik ölçümleri konusunda, cihazın çok kapsamlı test edilmesini sağlayan TS EN 60601-1 "Elektrikli tıbbi donanım-Bölüm 1: Temel güvenlik ve gerekli performans için genel kurallar" standardı kullanılır (Türk Standartları Enstitüsü, 2005).

3.2 Üretim Performans Test Standartları

Tıbbi cihazların üretim performans testleri gerçekleştirilirken hangi kriterlere göre uygunluğunun test edileceği standartlarla belirlenmiştir. Her bir cihaz için ayrı ayrı standart hazırlanmış olmakla birlikte, aynı cihaz için her bir ilave özelliğe göre geliştirilmiş birden farklı standart da bulunabilmektedir. Üretim performans test uygulamalarının başında elektriksel güvenlik ölçümleri gelmektedir. Üretim performans ölçümlerinde kullanılan elektriksel güvenlik ölçüm standardı, TS EN 60601-1 "Elektrikli tıbbi donanım-Bölüm 1: Temel güvenlik ve gerekli performans için genel kurallar" standardıdır. Solunum sistemleri, fizyolojik sinyal izleyiciler, elektrocerrahi sistemler, ultrasonik görüntüleme sistemleri, akış, basınç, hacim, sıcaklık, ağırlık ve devir grubu cihazları, X-ışınlı görüntüleme sistemleri ve elektroterapi sistemlerinin üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar, Tablo 1 - Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 1. Solunum sistemlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar

Cihaz	Standart No	Standart Adı
Anestezi	ISO 80601-2-55	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-55: Solunum Gazları Monitörizasyon Sisteminin Temel Güvenlik ve Performans Ölçümleri İle İlgili Gereksinimler
	TS EN ISO 80601-2-13	Elektrikli Tıbbi Cihazlar-Bölüm 2-13: Anestezi İş İstasyonlarının Temel Performans ve Güvenlik Kuralları
	TS EN ISO 8835-2	Soluk Alma İle İlgili Anestezi Sistemleri - Bölüm 2 – Anestezi Soluma Sistemleri
	TS EN ISO 8835-3	Soluk Alma İle İlgili Anestezi Sistemleri - Bölüm 3 - Aktif Anestezik Gaz Boşaltım Sistemi Aktarım ve Taşıma
	TS EN ISO 8835-5	Sonumla İlgili Anestezi Sistemleri - Bölüm 5: Anestezik Ventilatörler
Vaporizatör	TS EN ISO 8835-4	Solunumla İlgili Anestezi Sistemleri - Bölüm 4: Anestezik Buhar Verme Cihazları
Ventilatör Respiratör	TS EN ISO 10651-2	Tıbbi Kullanımlı Akciğer Ventilatörü - Temel Güvenlik ve Performans İçin Belirli Özellikler - Bölüm 2: Ventilatör Bağımlı Hastalar İçin Evde Hasta Bakımı Ventilatörü
	TS EN ISO 10651-4	Tıbbi Kullanım İçin Akciğer Ventilatörleri - Bölüm 4 - Operatör Tarafından Çalıştırılan Canlandırıcılar (Resusitatörler) İçin Belirli Özellikler
	TS EN ISO 10651-6	Tıbbi Kullanım İçin Akciğer Ventilatörleri - Temel Güvenlik ve Gerekli Performans İçin Belirli Özellikler - Bölüm 6: Evde Hasta Bakımı İçin Solunum Destek Cihazı
	TS EN ISO 80601-2-12	Elektrikli Tıbbi Donanım -Bölüm 2-12: Akciğer Ventilatör Güvenliği İçin Belirli Özellikler-Yoğun Bakım Ventilatörü

Tablo 2. Fizyolojik sinyal izleme sistemlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar

Cihaz	Standart No	Standart Adı
EKG (Elektro kardiyografi)	TS EN 60601-2-25	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-25: Elektrokardiyografların Güvenliği İçin Belirli Özellikler
	TS EN 60601-2-27	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-27: EKG İzleme Donanımının Performansve Güvenlik Özellikleri
	TS EN 60601-2-47	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-47: Taşınabilir EKG Sistemi Gerekli Performansı Dâhil, Güvenlik Özellikler
	TS EN 60601-2-51	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-51: Kaydedici ve Analiz Edici Tek Kanallı Ve Çok Kanallı EKG Gerekli Performansı Dahil Güvenliği İçin Belirli Özellikler
Eforlu EKG	TS EN 60601-2-27	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-27: EKG İzleme Donanımı Gerekli Performans Ve Güvenlik Özellikleri
Tıbbi Monitör	TS EN 61223-2-5	Tıbbi Görüntüleme Bölümlerinde Rutin Deney ve Değerlendirme- Bölüm 2-5: Değişmezlik Deneyleri - Görüntü Gösterimleme Cihazları
	TS EN 60601-2-27	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-27: EKG İzleme Donanımı Gerekli Performansı Ve Güvenlik Özellikleri
	TS EN 60601-2-34	Elektrikli Tıbbî Cihazlar - Bölüm 2-34: Girişimsel Kan Basıncı İzleme Donanımı Performansı Dahil Güvenliği İçin Özel Kurallar
	TS EN 60601-2-49	Elektrikli Tıbbi Cihazlar Bölüm 2-49: Çok Fonksiyonlu Hasta İzleme Cihazının Güvenliği İçin Belirli Özellikler
	TS EN 80601-2-30	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-30: Girişimsel Olmayan Otomatik Tekrarlı Kan Basıncı İzleme Donanımı Performansı Dahil Güvenlik İçin Özellikler
	TS EN ISO 80601-2-61	Elektrikli Tıbbi Donanım -Bölüm 2-61: İçin Nabız Oksimetre Donanımının Gerekli Performansı ve Temel Güvenliği İçin Belirli Özellikler

Tablo 2. Fizyolojik sinyal izleme sistemlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar (Devam)

Pals Oksimetre (SpO_2)	TS EN 60601-3-1	Tıbbi Elektrik Donanımı -Bölüm 3-4: Deriden Geçen Oksijen ve Karbondioksit Kısmi Basınç İzleme Donanımı İçin Temel Performans Kuralı
	TS EN ISO 80601-2-61	Elektrikli Tıbbi Donanım -Bölüm 2-61: İçin Nabız Oksimetre Donanımının Gerekli Performansı ve Temel Güvenliği İçin Belirli Özellikler
EEG (Elektro ensefalografi)	TS EN 60601-2-26	Elektrikli Tıbbi Cihazlar - Bölüm 2-26: EEG Cihazlarının Güvenliği İçin Belirli Özellikler
EMG	TS EN 60601-2-40	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2- 40: EMG Cihazları ve Uyarılmış Tepki Donanımının Güvenlik Özellikleri
Tansiyon Aleti	IEC 60601-2-23	Deri Üzerinden Kısmi Basınç İzleme Monitörleri İle İlgili Temel Güvenlik ve Performans Özellikleri
	IEC 80601-2-30	Part 2-30: Otomatik Non-İnvaziv Sfigmomanometreler Temel Güvenlik ve Performans Ölçüm Gereksinimleri
	ISO 81060-1	Non-İnvasive Sphygmomanometers - Part 1: Manuel Ölçüm Tipi İçin Test Metodları ve Gereklilikleri
	ISO 81060-2	Non-İnvasive Sphygmomanometers - Part 2: Otomatik Ölçüm Tipi İçin Klinik Araştırma
	TS EN 1060-1	İnvazif Olmayan Tansiyon Aletleri-Bölüm 1:Genel Özellikler
	TS EN 1060-2	İnvazif Olmayan Tansiyon Aletleri-Bölüm 2:Mekanik Tansiyon Aletleri İçin Tamamlayıcı Özellikler
	TS EN 1060-3	İnvazif Olmayan Tansiyon Aletleri -Bölüm 3: Elektromekanik Kan Basıncı Ölçme Sistemi İçin Tamamlayıcı Özellikler
	TS EN 1060-4	İnvazif Olmayan Tansiyon Aletleri - Bölüm 4: İnvazif Olmayan Otomatik Tansiyon Aletlerinin Sistem Doğruluğunun Belirlenmesi İçin Deney Yöntemleri
Holter	TS EN 60601-2-24	Elektrikli Tıbbi Cihazlar - Bölüm 2-24: İnfüzyon Pompaları Ve Kontrol Birim Güvenliği İçin Özellikler
	TS EN 60601-2-47	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-47: Taşınabilir EKG Sistemi Performansı Dâhil, Güvenlik Özellikleri

Tablo 3. Elektrocerrahi sistemlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar

Cihaz	Standart No	Standart Adı
Elektrocerrahi	TS EN 60601-2-2	Elektrikli Tıbbi Donanım-Bölüm 2-2:Yüksek Frekanslı Cerrahi Donanım ve Cerrahi Aksesuar Temel Güvenlik ve Gerekli Performans Özellikleri

Tablo 4. Ultrason-doppler görüntüleme sistemlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar

Cihaz	Standart No	Standart Adı
Ultrason Doppler Eko	IEC/TR 60854	Ultrasonik Eko Ekipmanlarının Performansının Ölçülmesiyle İlgili Yöntemler
	IEC/TS 61390	Gerçek Zamanlı Ultrasonik Eko Sistemi - Performans Özelliklerinin Belirlenmesi İçin Test Prosedürleri
	TS EN 60601-2-37	Elektrikli Tıbbi Cihazlar-Bölüm 2-37: Ultrasonik Tıbbi Teşhis ve Görüntüleme Donanımı Güvenlik Özellikler
	TS EN 61157	Ultrasonik Cihazlar- Tıbbi Teşhiste Kullanılan-Akustik Çıktı Beyan Kuralları
	TS EN 61161	Ultrasonik - Gücün Ölçülmesi-Radyasyon Kuvvet Dengesi Ve Performans Özellikleri
	TS EN 62359	Ultrasonik Alan Karakterizasyonu- Tıbbi Teşhis Amaçlı Ultrasonik Alanda Isıl ve Mekanik İndis Belirlenmesi

Tablo 5. Akış, basınç, hacim, sıcaklık, ağırlık ve devir grubu cihazlarında üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar

Cihaz	Standart No	Standart Adı
Ağırlık - Uzunluk Ölçüm	TS EN 45501	Tartı Aletleri-Otomatik Olmayan-Metrolojik Özellikler
	DIN 865	Geometrik Üretim Özellikleri (GPS) - Sınıflandırma Kuralları, Denetim Amaçları İçin Kurallar - Tasarım
	DIN 866	Geometrik Üretim Özellikleri (GPS) - Sınıflandırma Kuralları, Üretim Amaçları İçin Kurallar - Tasarım
	EURAMET CG 18	Otomatik Olmayan Tartı Aletleri ve Kalibrasyon Rehberi
Benmari Buzdolabı Soğutucu Üniteleri	DIN 12880	Elektrikli Laboratuvar Cihazları - Isıtıcılar Ve İnkübatörler
	EURAMET CG 20	Klima Odalarının Kalibrasyonu, Kalibrasyon Laboratuvarları İle İlgili Rehber
İnfüzyon ve Perfüzyon Pompası	TS EN 60601-2-24	Elektrikli Tıbbi Cihazlar -Bölüm 2-24: İnfüzyon Pompaları ve Kontrol Birimlerinin Güvenliği İçin Belirli Özellikler
Kuvöz	TS EN 60601-2-19	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-19: Bebek Kuvözleri Temel Güvenliği ve Performansı İçin Belirli Özellikler
	TS EN 60601-2-20	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-20: Bebek Taşıma Kuvözleri Temel Güvenliği ve Performansı İçin Özellikler
Vakum Pompası	EURAMET CG17	Elektromekanik Manometrelerin Kalibrasyonuna İlişkin Kılavuz
Pipet	TS EN ISO 8655-2	Laboratuvar Malzemeleri - Pistonlu Ölçülü Malzemeler -Bölüm 2: Pistonlu Pipetler
Flowmetre	TS EN ISO 10524-1	Basınç Regülatörleri - Tıbbi Gazlar İçin - Bölüm 1: Basınç Regülatörleri ve Debimetreli Basınç Regülatörleri
Hot - Cold Pack ve Morg Ünite	EURAMET CG 20	Klima Odalarının Kalibrasyonu, Kalibrasyon Laboratuvarları İle İlgili Rehber
Santrifüj	TS EN 12884	Biyoteknoloji - Santrifüjler İçin Performans Kriteri
	TS EN 61010-2-020	Güvenlik Kuralları-Ölçme, Kontrol Ve Laboratuvarlarda Kullanılan Elektrikli Cihazlar İçin-Bölüm 2-020: Laboratuvarda Kullanılan Santrifüjler İle İlgili Özel Kurallar

Tablo 5. Akış, basınç, hacim, sıcaklık, ağırlık ve devir grubu cihazlarında üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar (Devam)

Sıcaklık Ölçüm	TS EN 12470-1+A1	Klinik Termometreler - Bölüm 1: Metalik Sıvılı Cam Termometre - Sıcaklığı Ölçülen En Yüksek Değerde Kalan
	TS EN 12470-2+A1	Klinik Termometreler-Bölüm 2: Faz Değişim Tipi (Nokta Matris) Termometreler
	TS EN 12470-3+A1	Klinik Termometreler -Bölüm 3: Sıcaklığı Ölçülen En Yüksek Değerde Kalan Elektrikli Termometreler Performansı
	TS EN 12470-4+A1	Klinik Termometreler - Bölüm 4: Sürekli Ölçme İçin Elektrikli Termometrelerin Performansı
	TS EN 12470-5	Klinik Termometreler - Bölüm 5: Kızılötesi Kulak Termometrelerin Performansı
	ISO 80601-2-56	Elektrikli Tıbbi Cihazlar - Bölüm 2-56: Vücut Sıcaklık Ölçümünde Kullanılan Klinik Termometrelerin Temel Güvenlik Ve Performans Ölçüm Gereksinimleri
Radyan Isıtıcı	TS EN 60601-2-21/ A11	Elektrikli Tıbbi Cihazlar - Bölüm 2: Bebek Radyan Isıtıcılarının Güvenliği İçin Özel Kurallar
Tıbbi Aspiratörler	TS EN ISO 10079-1	Tıbbi Aspiratörler (Emme Donanımları) - Bölüm 1: Elektrikle Çalışan Aspiratörler - Güvenlik Kuralları
	TS EN ISO 10079-2	Tıbbi Aspiratörler (Emme Donanımları) - Bölüm 2: Elle Çalışan Aspiratörler
	TS EN ISO 10079-3	Tıbbi Aspiratörler (Emme Donanımları) -Bölüm 3: Vakum veya Basınç Kaynağından Beslenen Aspirasyon Donanımı

Tablo 6. Elektroterapi sistemlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar

Cihaz	Standart No	Standart Adı
Defibrilatör	TS EN 60601-2-4	Elektrikli Tıbbi Donanım-Bölüm 2-4: Kalp Defibrilatörü Temel Güvenlik ve Performans Özellikleri
Diatermi Radar Ultrasound Diadinami	TS EN 61689	Ultrasonik-Fizik Tedavi Sistemleri-Alan Özellikleri ve 0,5 Mhz-5 Mhz Frekans Aralığı Ölçme Yöntemleri
	IEC 60601-2-37	Tedavi Ultrason Ekipmanı ve Ultrasonik Görüntüleme Cihazı Güvenlik ve Performans Özellikleri
	IEC 60601-2-6	Mikro Dalga Terapi Ekipmanları İle İlgili Temel Güvenlik ve Performans Özellikleri
	IEC 60601-2-62	Yüksek Hassasiyetli Tedavi Edici Ultrason Ekipmanları Temel Güvenlik ve Performans Özellikleri
	TS EN 60601-2-3	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-3: Kısa Dalga Tedavi Donanımının Güvenliği İçin Belirli Özellikler
	TS EN 60601-2-5	Elektrikli Tıbbi Cihazlar- Bölüm 2-5: Ultrasonik Fizyoterapi Donanımı Güvenliği İçin Özel Kurallar
Tens Stimulatör	TS EN 60601-2-10	Elektrikli Tıbbi Cihazlar - Bölüm 2-10: Sinir ve Kas Uyarıcılarının Güvenliği İçin Belirli Özellikler

Tablo 7. X-Işınlı görüntüleme sistemleri ve bileşenlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar

Cihaz	Standart No	Standart Adı
Radyografik Görüntüleme		
	IEC 60526	X-Işınlı Cihazı Yüksek Voltaj Kablosu Ve Fişi Bağlantıları
	IEC 60580	Doz Alanı Ölçüm Sonuçları
	IEC 60601-2-63	Ağız Dışı Diş Görüntülemede Kullanılan X-Işını Ekipmanı İle İlgili Temel Güvenlik ve Performans Özellikleri
	IEC 60601-2-65	Ağız İçi Diş Görüntülemede Kullanılan X-Işını Ekipmanları İle İlgili Temel Güvenlik ve Performans Özellikleri
	IEC 60627	Teşhis Amaçlı X-Işını Görüntüleme Ekipmanı - Genel Amaç ve Mamografik Saçılım Önleyici Izgaraların Özel¬likleri
	IEC 60806	Tıbbi Teşhis İçin Döner Anotlu X-Işını Tüpünün Maksimum Simetrik Radyasyon Alanının Belirlenmesi
	IEC 61223-2-6	Tıbbi Görüntüleme Departmanlarındaki Değerlendirme ve Rutin Testler - Sabitlik Testleri - Bilgisayarlı Tomografide Kullanılan X-Işını Ekipmanları Görüntüleme Performansı
	IEC 61223-3-4	Tıbbi Görüntüleme Departmanında Kullanılan Değerlendirme ve Rutin Testler - Kabul Testleri - Dental X-Işını Ekipmanlarının Görüntüleme Performansı
	IEC 61223-3-5	Tıbbi Görüntüleme Departmanlarındaki Değerlendirme ve Rutin Testler - Kabul Testleri - Bilgisayarlı Tomografide Kullanılan X-Işını Ekipmanları Görüntüleme Performansı
	IEC 61267	Teşhis Amaçlı X-Işını Ekipmanları - Özellik Çıkarımında Radyasyon Şartlarının Kullanımı
	IEC 61674	İyonizasyon Odalarında Kullanılan Dozimetreler ve/veya X-Işını Görüntülemede Kullanılan Yarı İletken Dedektörler
	IEC 62494-1	Dijital X-Işını Görüntüleme Sistemlerinin Maruziyet İndeksi - Genel Radyografi İçin Tanımlar ve Gereksinimler

Tablo 7. X-Işınlı görüntüleme sistemleri ve bileşenlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar (Devam)

	IEC 80601-2-60	Part 2-60: Dental Ekipmanların Temel Güvenlik ve Perfor¬mans Ölçümleri İle İlgili Gereksinimler
	IEC/PAS 61910-1	Radyosyon Doz Dökümantasyonu - Part 1: Radyografi ve Radyoskopi Ekipmanları
	IEC/TS 61223-1	Tıbbi Görüntüleme Departmanında Kullanılan Değerlendirme ve Rutin Testler - Genel Görüşler
	IEC/TS 61223-2-1	Tıbbi Görüntüleme Departmanlarındaki Değerlendirme ve Rutin Testler - Sabitlik Testleri - Film İşlemcileri
	TS EN 60336	Elektrikli Tıbbi Donanım - Tıbbi Teşhis Amacıyla Kullanılan X Işını Tüp Donanımları - Odak Beneklerinin Karakteris¬tiği
	TS EN 60522	X-Işını Tüp Sistemlerinin Kalıcı Filtrasyonunun Belirlen¬mesi
	TS EN 60601-1-3	Elektrikli Tıbbi Cihazlar Bölüm 1: Güvenlik İçin Genel Kurallar- Kısım 1.3 Yardımcı Standart Teşhis Amaçlı X-Işını Cihazında Radyasyon Korunması İçin Genel Kurallar
	TS EN 60601-2-28	Elektrikli Tıbbi Ekipman Bölüm 2-28: Tıbbi Tanı İçin Kullanılan X-Işını Tüp Sistem Güvenliği İçin Özel Kurallar
	TS EN 60601-2-43	Elektrikli Tıbbi Cihazlar-Bölüm 2-43:Müdahaleli Yöntemler İçin X-Işını Donanımının Güvenliğiyle İlgili Özel Kurallar
	TS EN 60601-2-45	Elektrikli Tıbbi Cihazlar - Bölüm 2-45: Mamografik X-Işını Donanımı ve Mamografik Stereotaktik Cihazların Güvenliği İçin Özel Kurallar ve Gerekli Performansı
	TS EN 60601-2-54	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-54: Radyoskopi ve Radyografi İçin X-Işın Donanımının Temel Güvenlik ve Gerekli Performansı İle İlgili Belirli Özellikler
	TS EN 60601-2-8	Elektrikli Tıbbi Donanım - Bölüm 2-8: 10 KV - 1 MV Tedavi Amaçlı X-Işını Donanımının Güvenliği İçin Belirli Özellikler
	TS EN 60613	Tıbbi Teşhis İçin Kullanılan Döner Anotlu X-Işını Tüplerinin Elektriksel, Termal Ve Yükleme Karakteristikleri

Tablo 7. X-Işınlı görüntüleme sistemleri ve bileşenlerinde üretim performans test prosedürlerinin temelini oluşturan standartlar (Devam)

	TS EN 61223-3-1	Tıbbi Görüntüleme Bölümü Rutin Deney, Değerlendirme Bölüm 3 - 1: Kabul Deneyleri - Radyografi ve Radyoskopi Sistemleri İçin X - Işını Cihazının Görüntül¬eme Performansı
	TS EN 61223-3-2	Tıbbi Görüntüleme Bölümlerinde Rutin Deney Değerlendirme Bölüm 3 - 2: Kabul Deneyleri - Mammo¬grafi X- Işını Cihazının Görüntüleme Performansı
	TS EN 61262-7	Elektrikli Tıbbi Ekipman-X Işın Görüntü Şiddetlendiricilerinin Elektro-Optik Özellikleri-Bölüm 7: Modülasyon Transfer Fonksiyonunun Tayini
	TS EN 61676	Elektrikli Tıbbi Cihazlar -Tanısal Radyolojide X Işını Tüp Geriliminin Girişimsel Olmayan Ölçümü İçin Kullanılan Dozimetrik Aletler
	TS EN 62220-1	Elektrikli Tıbbi Donanım -Sayısal X-Işını Görüntüleme Cihaz Özellikleri -Bölüm 1:Algılayıcı Kuantum Veri¬m Tayin
	TS EN 62220-1-2	Elektrikli Tıbbi Donanım - Sayısal X-Işını Görüntüleme Cihazlarının Özellikleri - Bölüm 1-2:Algılayıcı Kuantum Veriminin Tayini-Mamografide Kullanılan Detektörler
	TS EN 62220-1-3	Elektrikli Tıbbi Donanım - Sayısal X-Işını Görüntüleme Cihazı Özellikleri - Bölüm 1-3: Algılayıcı Kuantum Verimi Tayini-Dinamik Görüntülemede Kullanılan Dedektörler

3.3 Saha Performans Test Standartları

Hastane içinde gerçekleştirilen saha performans testlerinde, ISO ve ECRI standartları birlikte kullanılmaktadır. Sahadaki ölçümleri incelerken yine cihazları gruplandırılmış olarak ele almak en doğrusu olacaktır.

3.3.1. Elektrocerrahi Sistemleri

Elektrocerrahi grubunda yer alan elektrokoter cihazında güç dağılımı testi, REM testi ve HF kaçak testi, elektrokoter analizörü kullanılarak gerçekleştirilir. Ölçüm prosedürü olarak, TS EN 60601-2-2 ve ECRI BB 411.2017.0106 standartları baz alınmaktadır. Güç dağılım testi, 3 modda ayrı ayrı yapılır.

- Monopolar kesme
- Monopolar dağlama
- Bipolar kesme

Her bir mod için en az üç farklı güç değerinde, altı farklı empedans değeri altında güç ölçümleri alınıp, grafikleri çizilir.

REM, "return electrode monitoring system" ifadesinin kısaltılmışıdır. Dönüş elektrodu takip sistemi anlamına gelir. Hasta plakasının hasta ile iyi temas edip etmediğinin tespiti için hasta vücut empedansını ölçen ve istenmeyen empadans değerinde cihazın çalışmasını engelleyen sistemdir.

3.3.2. Elektroterapi Sistemleri

Elektroterapi grubunda yer alan defibrillator cihazında, enerji testi, şarj zaman testi, senkronize deşarj testi defibrilatör analizörü kullanılarak TS EN 60601-2-4 ve ECRI 408.2014.0616 standartlarına göre gerçekleştirilir (Şekil 1). Defibrilatör cihazının hasta takibi için kullanılan EKG monitörizasyon kısmı ise TS EN 60601-2-27 ve ECRI BB 408.2014.0616 standartlarına göre EKG genlik, nabız, frekans ve aritmi testi ile kontrol edilir.

Kalp pili, dakikadaki atım sayısı, akım ve voltaj seviyesi açısından TS EN 60601-2-31 ve ECRI BB 408.2014.0616 standardına göre test edilir. Bu testler sırasında, defibrilatör analizörünün kalp pili modülü kullanılır.



Şekil 1. Defibrilatör cihazı performans testi

Elektroterapi grubunda yer alıp fizik tedavide kullanılan Galvani Faradi ve Diadinami cihazı, hastaya uygulayacakları akım yönünden TS EN 60601-2-10 standardına göre test edilirken, diatermi cihazının hastaya uygulayacağı sıcaklık, TS EN 60601-2-3 standardına göre test edilir. Fizik tedavi ultrasonunda akustik enerji değeri, ultrasonic wattmetre cihazı ile TS EN 61161 standardı baz alınarak ölçülür.

3.3.3. Ultrason-Doppler Sistemleri

Bu grupta yer alan ultrason, doppler ve ekokardiyografi cihazları için ultrason fantomları kullanılarak aşağıdaki parametrelerin ölçümü gerçekleştirilir:

- Monitör ayarı ve doğruluğu
- Görüntü homojenitesi
- Penetrasyon derinliği
- Mesafe doğruluğu
- Obje görüntüleme
- Aksiyel ve lateral ayırma gücü
- Ölü bölge ölçümleri

Tüm bu ölçümler sırasında TS EN ISO 60601-2-37 ve ECRI BB 474.2014.0701 standartlarından faydalanılır. Doppler ve ekokardiyografi cihazlarında tüm bu ölçümlere ilaveten kanın akış hızı testi de yapılır.

3.3.4. Solunum Sistemleri

Ventilatör cihazı için, TS EN 80601-2-13 ve ECRI BB 400.2014.0701 standartlarına göre ventilatör analizörü kullanılarak aşağıdaki parametrelerin ölçümü gerçekleştirilir (Şekil 2):

- İnspirasyon Tepe Basıncı (PIP) Performans Testi
- Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç (PEEF) Testi
- Ortalama Solunum Yolu Basınç Testi
- İnspirasyon Plato Durma Basıncı Testi
- Limit Basınç Testi
- Tidal Hacim (TV) Testi
- İnspirasyon Hacimsel Tepe Akış Hızı Testi
- Ekspirasyon Hacimsel Tepe Akış Hızı Testi
- Solunum Hızı Testi
- I:E Oranı Testi ve
- Alarm Testi

Anestezi cihazları, ventilatör ve vaporizatör olarak iki modülden oluştuğundan ventilatör kısmı yukarıda izah edildiği şekilde ölçülürken, vvaporizatör kısmı için gazın % konsantrasyon değeri ölçülür.

CPAP cihazında havayolu basıncı, TS EN ISO 10651-6 ve ECRI BB 500-2014-0705 standartlarına göre ölçülürken, BİPAP cihazlarında inspirasyon ve ekspirasyon pozitif havayolu basınç testi, frekans testi ve yüzde oksijen ölçümü gerçekleştirilir. BİPAP ölçümlerinde kullanılan ECRI standardı, ECRI BB 500-2014-0701'dır.

Solunum fonksiyon test cihazında hava hacmi TS EN 80601-2-12 standardına göre ölçülür.



Şekil 2. Ventilatör test cihazı

3.3.5. Akış, Ağırlık, Uzunluk, Hacim, Sıcaklık, Basınç, Devir Cihazları

Akış parametresinin ölçüldüğü cihazlar, tıbbi aspiratör, flowmetre, infüzyon pompası ve perfüzyon pompasıdır. Aspiratör cihazında akışın yanında basınç da test edilir ve bu ölçümler için TS EN ISO 10079-1,2,3 ve ECRI BB 433.2014.0701 standartları kullanılır. Flowmetre için akış ölçüm standardı, TS EN ISO 10524-1'dir. İnfüzyon ve perfüzyon pompasında ise akış testinin yanında hava kontrol testi, tıkanıklık performans testi ve alarm testi de yapılır. Bu ölçümlerle ilgili standartlar, TS EN 60601-1-24 ve ECRI BB 488.2014.0701'dir.

Pipetlerde hacim ölçülür. Hassas terazide, TS EN ISO 8655-2 standardına göre ölçümler yapılır.

Santrifuj cihazlarında devir ölçülür. Takometre kullanılarak devir ve zaman testi, TS EN 61010-2-020 ve ECRI BB 456.2017.0106 standartlarına göre gerçekleştirilir. Soğutmalı santrifujlarda, sıcaklık da test edilir.

Basınç ölçülen cihazlar, tansiyon aleti ve manometrelerdir. Tansiyon aletinde hem manometrenin basınç ölçüm doğruluğu hem de manşondaki basınç kaçağı test edilir. NIBP simulatörü ile yapılan ölçümlerde ISO 81060-1 ve ECRI BB 424.2016.0810 standardı göz önünde bulundurulur. Manometre testlerinde basınç, EURAMET CG17 standardına göre yapılır.

Soğutucu ünitelerinde, blanket ve radyan ısıtıcıda sıcaklık ölçülür. Blankette ilgili standartlar, IEC 80601-2-35 ve ECRI BB 499.2015.0701'dir. Radyan ısıtıcıda sıcaklık, TS EN 60601-2-21/A11 ve ECRI BB 419.2015.0216 standartlarına göre ölçülürken,

soğutucu ünitelerinde DIN 12880 – EUROMET CG20 standardı kullanılır.

Kuvözde, TS EN 60601-2-19 ve ECRI BB 415.2014.0701 standartlarına göre, sıcaklık, nem, akış ve gürültü testi, kuvöz analizörü kullanılarak yapılır.

Terazinin performans ölçümlerinde, ağırlık, tekrarlanabilirlik ve merkez testi uygulanır. Standart kütlelerle yapılan ölçümlerde, TS EN 45501 ve EURAMET CG 18 standartları göz önünde bulundurulur.

3.3.6. Fizyolojik Sinyal İzleyici Sistemleri

Fizyolojik sinyal izleme grubunda, EKG cihazı nabız, genlik, frekans, aritmi ve ST segment testine tabi tutulur. Hasta simülatörü kullanılarak gerçekleştirilen testler için TS EN 60601-2-27 ve ECRI BB 487.2014.0701 standardı uygulanır (Şekil 3a). EKG ritm holter ve nabız holter cihazlarının testleri de aynı şekilde gerçekleştirilir.

Pals oksimetre cihazının performans ölçümlerinde oksijen saturasyonu simulatörü kullanılarak oksijen saturasyonu ve nabız testi yapılır (Şekil 3b). Sözkonusu standartlar, TS EN ISO 80601-2-61, TS EN 60601-3-1 ve ECRI BB 417.2016.0805 standardıdır.



a) b)

Şekil 3. a). EKG testi b). Pals oksimetre testi

Invasive kan basınç ölçer cihazlar için, statik ve dinamik basınç testi, hasta simulatörü kullanılarak gerçekleştirilir. Ölçüm prosedürlerinde kullanılan standartlar, TS EN 60601-2-34 ve ECRI BB 493.2014.0701'dir. Alarm sisteminin çalışıp çalışmadığı da kontrol edilmelidir.

Noninvasive kan basınç (NIBP) ölçerler için NIBP simülatörler kullanılır. TS EN 80601-2-30 ve ECRI BB 454.2016.0809 standartlarına göre, NIBP performans testi, manşon basınç, manşon basınç kaçak testi ve alarm testi yapılır.

Hastabaşı monitörününün EKG modülünün kontrolü de yine aynı testler ve standartlar üzerinden gerçekleştirilir. Hastabaşı monitöründe alarm sisteminin kontrolü çok önemlidir. Özellikle aritmi durumunda alarm verip vermediği mutlaka

kontrol edilmelidir.

EMG ve EEG cihazlarında sinyal algılama yeteneği, simülatörler kullanılarak sırasıyla TS EN 60601-2-40 ve TS EN 60601-2-26 standartlarına göre test edilir.

Polisomnografi cihazı, hastabaşı monitörünün invasive kan basıncı ve sıcaklık modülü haricindeki tüm ölçümlerini yerine getirecek modüllere sahip olduğundan bu cihazın testi, aynı hastabaşı monitörünün sözkonusu modüllerinin (EKG, solunum, oksijen saturasyonu, vücut dışı kan basıncı ölçümü) ölçümü gibi gerçekleştirilir. İlaveten polisomnografi cihazında bulunan EEG modülü aynı EEG cihazını test eder gibi yapılır.

3.3.7. X-Işınlı Görüntüleme Sistemleri

X-ışınlı görüntüleme cihazlarında TS EN standartlarından daha çok IPEM ve AAPM standartları kullanılmaktadır.

Radyografi ve floroskopi gibi x-ışını ile çalışan cihazlarda ölçülen parametreler;

- Tüp Gerilimi (kVp)
- Tüp Çıkışı Kararlılık
- Yarı-değer Kalınlığı ve Tüp Filtrasyonu
- Doz Linearite
- Işınlama süresi
- X-Işını Demeti Kolimasyonu
- Alan Boyutu ve Gri Skala Testi
- Yüksek Kontrast Ayırma Gücü
- Alçak Kontrast Ayırma Gücü

Bu ölçümler, tek bir ECRI prosedüründe (ECRI BB 473.2014.0501) madde madde açıklanmasına rağmen uygulanacak ölçümlerin kapsamlı ele alındığı standartlar da ölçüm prosedürüne katkıda bulunmaktadır. Örneğin tüp gerilimi ölçümü için IPEM Report 32, tüp çıkışı kararlılığı ölçümleri için IPEM Report 91 ve doz linearite ve ışınlama süresi AAPM Report 70 ve AAPM Report 74 standartları kullanılır. EC Radiation Protection 162 standardına göre yarı-değer kalınlığı ve tüp filtrasyonu incelenir. Kolimasyon ve kontrast ile ilgili görüntü kalitesi ölçümleri, TS EN 62220-1-3 standardına göre gerçekleştirilir.

Anjiyografi cihazlarında, kolimasyon ve kontrast gibi görüntü kalitesi haricindeki tüm testler uygulanır.

Bilgisayarlı tomografi cihazında ise, radyografi cihazlarının yukarıda belirtilen testlerine ilaveten aşağıdaki testler de uygulanır.

- CTDI Doz Indeksi Hesabı
- CTDI Doz Indeksi Hesabı – Air
- Görüntü Homojenite Testi
- Slice Kalınlık Testi

Tüm bu testler, TS EN ISO 60601-2-6 standardına göre gerçekleştirilir.

Mamografi cihazında en önemli test, otomatik ışınlama kontrolü (AEC) dür. IPEM Report 89

ve ECRI BB 467.2015.0102 standartlarına göre gerçekleştirilir. Bu teste ilaveten;

- Hedef optik yoğunluk
- Meme kalınlığı değişimi
- Işınlama süresi
- Klinik görüntü kalitesi
- Yüksek kontrast ayırma gücü
- Radyasyon dozu ve tekrarlanabilirlik
- Zayıflatma-HVL testleri yapılır.

Meme kalınlığı değişimi, EC Radiation Protection 162 standardına göre, ışınlama süresi ise NHSBSP No 63 standardına göre yapılır. Görüntü kalitesi üzerine testler için TS EN 61223-3-2 standardı kullanılır.

X-ışınlı sistemlerde kullanılan film banyo sisteminde sıcaklık ve densite testi, IEC 61223-2-1 standardına göre gerçekleştirilir. Medikal monitörlerdeki lux ve değişmezlik testi standardı ise, TS EN 61223-2-5 dir.

4. Sonuç

Tıbbi cihazlar, hem tip belirleme testlerinde hem üretim bandından çıktıktan sonra, hem de hastane içinde kullanılırken bir takım testlere tabi tutulurlar. Bu testlerde izlenecek prosedürler, standartlarca belirlenmiştir.

Tip belirleme testlerinde ağırlıklı olarak elektriksel güvenlik ölçümlerine yer verilirken, üretim performans testlerinde elektromanyetik uyumluluk, elektriksel güvenlik, fiziksel ve mekanik testler uygulanmaktadır. Saha performans ölçümlerinde ise, sadece tıbbi cihazın fiziksel testi ile fonksiyonuna yönelik niceliksel testler gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, saha performans ölçümlerinde cihazın fonksiyonuna yönelik hazırlanmış standartlar kullanılırken, üretim performans testlerinde çok daha geniş kapsamlı standartlar kullanılmaktadır.

Her 3 test uygulamasında da gerçekleştirilen ortak bir ölçüm bulunmaktadır ki, bu da elektriksel güvenlik ölçümleridir. Elektriksel güvenlik için, tip belirleme ve üretim performans ölçümlerinde TS EN 60601-1 "Elektrikli tıbbi donanım-Bölüm 1: Temel

güvenlik ve gerekli performans için genel kurallar" standardı kullanılırken, saha performans ölçümlerinde TS EN 62353 "Elektrikli tıbbi donanım - tekrar deneyi ve elektrikli tıbbi donanımın tamirinden sonraki deney" standardı kulanılır (Türk Standartları Enstitüsü, 2005, 2007). TS EN 62353 standardı, hastane içinde cihaz yerinde yapılacak elektriksel güvenlik ölçümleri için TS EN 60601 standardına göre çok daha uygun, daha kısa süreli pratik bir ölçüm yöntemi sunmaktadır (Sezdi, 2008).

Tıbbi cihazlara uygulanan test kapsamı ne olursa olsun, ister tip belirleme, ister üretim performans isterse de saha performans testleri, kullanılacak ölçüm prosedürü için temel başvuru noktası, tıbbi cihazlar için hazırlanmış uluslararası standartlar olmalıdır. Standartlara uygun geliştirilen bu prosedürler, ölçümlerde çeşitliliği ortadan kaldırmakta, ölçümlere standart uygulama getirmektedir.

5. Kaynaklar

Sezdi, M. (2008). Medikal Cihazların Elektriksel Güvenlik Ölçümlerinde, Yeni Bir Uluslar arası Standart: IEC 62353, ELECO 2008 Bildiri Kitabı, s. 259-261, Bursa, Türkiye, 26-30 Kasım, 2008

Sezdi, M.; Özsarı, H.; Selvi, Y.; Vatansever, S. ve Akan, A. (2010). Medikal Kalibrasyonun Hasta Güvenliği Açısından Önemi, Kontrolü ve Akreditasyon, II. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Bildiri Kitabı, s. 73-77, Antalya, Türkiye, 2010

T.C. Başbakanlık, Mevzuatı Geliştirme ve Yeyın Genel Müdürlüğü. (2011). Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, Ankara , Türkiye. Erişilebilir: http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.15023&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=tıbbi%20cihaz%20yöne

T.C. Sağlık Bakanlığı, Stok Takip ve Analiz Daire Başkanlığı, Klinik Mühendislik Yönetim Birimi. (2016). Biyomedikal Metroloji Faaliyetleri Kılavuzu, Ankara, Türkiye

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2015). Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete, Sayı No: 29397, 25 Haziran 2015, Türkiye

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2015). Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik Hükümlerinin Uygulanmasına İlişkin Kılavuz, 25 Temmuz 2015, Türkiye

Türk Standartları Enstitüsü (TSE). (2005). TS EN 60601-1 Elektrikli Tıbbi Donanım-Bölüm 1: Temel Güvenlik ve Gerekli Performans için Genel Kurallar

Türk Standartları Enstitüsü (TSE). (2007). TS EN 62353 Elektrikli Tıbbi Donanım - Tekrar Deneyi ve Elektrikli Tıbbi Donanımın Tamirinden Sonraki Deney

Türkiye Sağlık Endüstrisi İşverenleri Sendikası (SEİS). (2011). Tıbbi Cihaz Üreticileri için Rehber, Ankara, Türkiye. Erişilebilir: http://www.seis.org.tr/wp-content/uploads/2016/01/2006-4-tibbi-cihaz-mevzuati-uygulama-rehberi.pdf



SAĞLIK KURULUŞLARINDA BİYOMEDİKAL KALİBRASYON UYGULAMALARI

Barış ÇORUH

İleri Biyomedikal Mühendislik Teknolojileri Merkezi Ar-Ge Ltd. Şti

Ankara

1. Giriş

Teknolojinin sürekli gelişimi ile; görüntüleme, tanı, teşhis ve tedavide kullanılan cihazların çeşitliliği ve kullanımı her geçen gün artmaktadır. İnsan sağlığı için önemi artan tıbbi cihazların ve sistemlerin çeşitliğinin artmasıyla birlikte, bu cihazların ve sistemlerin uluslararası standartlara uygun şekilde işletilmesi de önem arz etmektedir. Hassas ve yüksek teknolojinin tıp alanına girmesi ile birlikte, 7 gün 24 saat esasına göre çalışan bu sistemlerin verimli bir şekilde kullanılması problemi ortaya çıkmaktadır. Oldukça yüksek bedeller ödenerek temin edilen ileri teknolojik bir tıbbi cihazın kurumunda kesintisiz hizmet vermesi beklenen bu cihazlar ve sistemler hekimin tanı ve teşhis kararlarında da etkin rol oynamaktadır. Bu nedenle kullanılan cihazların doğru, güvenilir sonuçları vermesi, yanlış tedaviler uygulanmaması açısından oldukça önemlidir. Bunun önüne geçilmesi için tıbbi cihazların kalibrasyon işlemlerinin doğru bir şekilde yapılarak gerektiğinde kullanım standartlarına uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Ölçme ve kalibrasyon işlemlerinde terminolojinin bilinmesi ve standartlara göre uygulanması önemli görülmektedir. Bunun için bu tip cihazlara konusunda uzman mühendisin kalibrasyon hizmeti vermesi, koruyucu ve önleyici bakımı uygulaması istenir.

Sağlık alanında kullanılan teşhis, tedavi cihazları ile tıbbi araştırma ve laboratuvar ortamlarında kullanılan mekanik, elektronik, biyolojik cihazların ve sistemlerin istenilene uygun bir şekilde tasarlanması, üretimi, geliştirmesi, işletilmesi ve bakım-onarım kalibrasyon faaliyetlerinden sorumlu bir mühendislik dalı olan Biyomedikal Mühendisliğin alt dallarından biri de Klinik Mühendisliğidir. Klinik Mühendislik, sağlık kuruluşları başta olmak üzere özel ve kamu kuruluşları içindeki

sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi için mühendislik görüş, yöntem ve tekniklerinin uygulanmasıdır. Klinik mühendisliğin önemli parçalarından birisi olan biyomedikal metroloji tıbbi cihazların sağlık kuruluşlarında verimli ve doğru çalışabilmesi için, periyodik kalibrasyonların gerçekleştirilmesi ve bilimsel olarak raporlanması işlemidir. Biyomedikal metroloji çalışmaları, tıbbi cihaz sağlık kuruluşuna temin edilip envantere girdiğinde başlar ve ekonomik ömrünü tamamlayıp heke ayrıldığında sona erer. Bundan dolayı, tıbbi cihaz için biyomedikal metroloji çok önemlidir.

2. Kavramlar

Sağlık kuruluşlarında uygulanan biyomedikal metrolojiyi açıklayabilmek için öncelikle bazı kavramları açıklamak gerekmektedir. Ölçüm, bir büyüklüğe atanabilecek bir veya daha fazla büyüklük değerinin deneysel olarak elde edilme süreci olarak açıklanır ve metrolojinin temel birimi olarak kabul edilir (TÜBİTAK UME, 2008).

Metroloji, kelime olarak Yunanca "metron" kelimesinden türetilmiş olup; ölçüm bilimi ve uygulaması olup, ölçüm belirsizliği ve uygulama alanına bakılmaksızın, ölçüm ile ilgili bütün teorik ve uygulamaya yönelik unsurları içerir (TÜBİTAK UME, 2013). Metrolojinin amacı, bütün ölçme sistemlerinin temeli olan SI (Uluslararası Birimler Sistemi (Système International d'Unités) ve SI 'dan türetilen ölçüm birimlerini tanımlayarak bilim ve teknolojinin kullanımına sunmak ve yapılan bütün ölçümlerin güvenilirliğini ve doğruluğunu sağlamaktır. Metroloji, uluslararası düzeyde kabul edilmiş ölçüm birimlerinin tanımının yapılması, ölçüm birimlerinin, bilimsel yöntemler kullanılarak laboratuvarlarda gerçekleştirilmesi ve izlenebilirlik zincirinin, bir ölçüm değeri ve doğruluğunun belirlenmesi, belgelenmesi ve bu bilginin yayılması ile kurulması faaliyetlerini kapsamaktadır (TÜBİTAK UME, 2008). Doğru ve güvenilir ölçümler; çevre, sağlık ve güvenlik ile daha pek çok alanda kritik bir rol oynarken ürün kalitesinin temininde vazgeçilmez bir unsur olarak kendilerini gösterirler.

1875 yılında Metre Konvansiyonunun imzalanması (Osmanlı Devleti adına Miralay Hüsnü Bey imzalamıştır) Yasal Metroloji'nin başlangıcı kabul edilir. 1960 yılında SI birimlerin oluşturulması ve 1999 yılında Karşılıklı Tanıma Düzenlenmesinin (CIPM Mutual Recognition Arrangement – MRA) imzalanması ile Metroloji Dünyada bugünkü durumuna erişmiştir. Ülkemizde ise, 1931 yılında metrik sisteminin yasal metroloji kapsamında kabulü ile başlayan süreç, 1950 'de önce Türk Silahlı Kuvvetlerde başlanan çalışmaların daha sonra 1960 yılında Türk Standartları Enstitüsü 'nün (TSE) kurulumuna kadar gitmiştir. 1970 yılında otomotiv alanında gelişmeler endüstriyel metrolojinin temelini oluşturduğu kabul edilmektedir. 1982 yılında başlanan bilimsel metroloji alanında çalışmalar 1988 yılında Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu'na (TÜBİTAK) bağlı Milli Fizik ve Teknik Ölçme Standartları Merkezi'nin (MFÖSM) kuruluşunu getirmiştir. Bu kurum 1992 yılında Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME) adını almıştır. 1999 yılında Türk Akreditasyon Kurumunun (TÜRKAK) kurulmuş, 2006 yılında, Avrupa Akreditasyon Birliğince denetlenerek; laboratuvar, muayene ve sistem belgelendirme akreditasyonu alanlarında Karşılıklı Tanınma Anlaşmasını (MLA) imzalanmış ve Uluslararası

Laboratuvarlar Birliğine (ILAC) tam üyelik başvurusu onaylanmıştır (TÜBİTAK UME, 2013a).

Metroloji, bilimsel, endüstriyel ve yasal metroloji olarak 3 ana dala ayrılır. CGPM de (Ölçüm ve Ağırlıkların Genel Toplantısı, Conférence Générale des Poids et Mesures) kabul edilen kararlara göre teorik tanımı yapılmış fiziksel birimlerin realizasyonlarını gerçekleştirerek, primer (birincil) standartların oluşturulmasına Bilimsel Metroloji denir(EURAMET, 2008). Türkiye'de bilimsel metrolojiden TÜBİTAK UME sorumludur. Bilimsel metroloji sonucunda elde edilen primer standartlara bağlı olarak araştırma, üretim ve deneylerde yapılan ölçme faaliyeti ise Endüstriyel Metroloji'dir (EURAMET, 2008). TSE, kanunun verdiği yetkiyle endüstriyel amaçlı kalibrasyon laboratuvarları kurmak ve konuyla ilgili araştırmalar yapmak üzere görevlendirilmiştir. Ticarette esas teşkil eden ölçü ve kontrol aletlerinin kalibrasyonları ile Yasal Metroloji ilgilenir (EURAMET, 2008). Bu kategoriye giren tüm cihazlar mecburi olarak kalibre ettirilmek zorundadır. Yasal metrolojiyi 3516 sayılı yasa ile kapsanır ve Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı görevlendirilmiştir.

Biyomedikal metroloji faaliyetleri de, yasal metrolojinin alt alanlarından birisidir. 2000'li yılların başında Sağlıkta Dönüşüm Programının önemli parçalarından birisi olan Toplam Kalite Yönetimi ile başlayan kalite uygulamalarının ara çıktılarının birisi de Biyomedikal Metroloji Uygulamaları olmuştur.

Sağlık hizmetlerinde kalite yönetim sistemlerinin yaygın şekilde uygulanması ile biyomedikal metroloji faaliyetleri gelişmiştir. Ülkemizde de sağlık kuruluşlarında Toplam Kalite Yönetim Sistemleri'ne geçiş ile ISO 9001 ve JCI sistemlerin uygulanmasıyla biyomedikal metroloji faaliyetleri gerçekleştirilmiştir.

Biyomedikal metroloji faaliyetleri, cihaz sağlık kuruluşuna ilk geldiğinde, periyodik kalibrasyon zamanlarında (cihaza göre değişmektedir) ve bakım/onarım faaliyetleri sonrası kullanıma alınmadan önce gerçekleştirmelidir. Tıbbi cihazlar biyomedikal metroloji uygulamasına göre 3 'e ayrılır (Koçoğlu&Koçak, 2015):

- I. Faz Cihazlar: Biyomedikal metroloji faaliyeti yapılması zorunlu olan, periyotları 6 ay olan ve süresi değiştirilemeyen ve öncelik verilmesi gereken tıbbi cihazları kapsamaktadır. Bu cihazlara örnek olarak; anestezi cihazları, anestezi ventilatörleri, anestezi vaporizatörleri, ventilatörler, respiratörler, bebek küvözleri, pacemakerlar, otomatik mikropipetler verilebilir.

- II. Faz Cihazlar: Biyomedikal metroloji faaliyeti yapılması yine zorunlu olan ancak periyotları kullanım sıklığına bağlı olarak 6 ay ile 12 ay arasında değişebilen cihazları kapsamaktadır. Bu cihazlar; hastabaşı monitörler, defibrilatörler, ekg cihazları, eforlu ekg cihazları, elektrokoterler, radyo frekans cihazları olarak sayılabilir.

- III. Faz Cihazlar: Biyomedikal metroloji faaliyeti yapılması zorunlu olan, periyotları 12 ay olan ve süresi değiştirilemeyen cihazları kapsamaktadır.

Bu cihazlar; açık küvözler, endoskopi sistemler kontrol manometreleri, fototerapi cihazları, ftr ultrason cihazları, santrifüjler, x-ray bilgisayarlı tomografiler, x-ray cihazları olarak sayılabilir.

Yukarıda 3 faz olarak ayrılan cihazların tüm listesi, ölçümü yapılması tercih edilen parametre ve kalibrasyon periyotları aşağıda Tablo 1'de listelenmiştir. Bu tabloda bulunan tıbbi cihazların kalibrasyon periyotları cihazın işlevine, cihazın risk grubuna ve yapılacak bakım düzeyini kapsayan "Cihaz Bakım Altın Standardı" na göre belirlenmiştir. Bu cihazların işlevsellik dereceleri aşağıda verilmiştir (Koçoğlu&Koçak, 2009):

- 2. Derece: Hasta ile ilgili diğer cihazlar
- 3. Derece: Bilgisayar ve ilgili cihazlar
- 4. Derece: Laboratuvar aksesuarları
- 5. Derece: Analitik laboratuvar cihazları
- 6. Derece: İlave fizyolojik kontrol ve tanı cihazları
- 7. Derece: Cerrahi ve yoğun bakım kontrol cihazları
- 8. Derece: Fizik tedavi cihazları
- 9. Derece: Cerrahi ve yoğun bakım cihazları
- 10. Derece: Hayatı idame cihazları

Tablo 1- Biyomedikal Metroloji Faaliyeti uygulanması gerekli tıbbi cihazların listesi, ölçüm parametreleri ve tavsiye edilen periyodu (sadeleştirilerek alınmıştır) (TÜBİTAK UME, 2013b)

Tıbbi Cihaz Tipi	Ölçüm Parametresi	Periyodu
4 Kanallı Tens Cihazı	Performans Testi; Frekans, Akım, Genlik, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Açık Yatak, Aşı Dolabı, Bebek Isıtıcısı, Beden Derecesi, Benmari Cihazı, Buzdolabı, Coldback Kazanı, Derin Dondurucu, Etüv, Girdap Kazanı, Hotpack Kazanı, Hücre Galvani Cihazı, İlaç Dolabı, İnkübatör Cihazı, Kan Saklama Dolabı, Kulaktan Isı Ölçer, Morg Dolabı, Parafin Kazanı, Radyant Isıtıcı, Sterilizatör, Su Banyosu, Termometre	Sıcaklık (°C, °F), Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Alkolmetre, Fetal El Dopleri, Göz Ultrason Cihazı, Kemik Dansitometri Cihazı, Kerotometre, Kombine Elektroterapi, NST Cihazı, Pacemaker Cihazı, Refraktometre Cihazı, Timponometri, Tomografi Cihazı	Performans Testi (Promil Ölçüm) Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Ameliyat Masası, Cryo Terapi Cihazı, Diadinamı Cihazı, Diyaliz Cihazı, Elektroensefalografi, Elektromiyografi, Elektroterapi Cihazı, Enfraruj Cihazı, Eswt Cihazı, Fako Cihazı, Galvani - Faradi Cihazı, Kısa Dalga Diadermi, Laser Ultrasound, Lensmetre, Nebülizatör, Odyometri, Radar Cihazı, Radyofrekans Cihazı, Soğuk Buhar Aleti, Soğuk Işık Kaynağı, Tonometre Cihazı	Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay

Tablo 1- Biyomedikal Metroloji Faaliyeti uygulanması gerekli tıbbi cihazların listesi, ölçüm parametreleri ve tavsiye edilen periyodu (sadeleştirilerek alınmıştır) (TÜBİTAK UME, 2013b) (Devam)

Ameliyathane ve Yoğunbakım Temiz Oda Validasyonları	Hava Debi Ölçümleri, Oda Fark Basınç Ölçümleri, Hava Akış diyagramlarının belirlenmesi Partikül Ölçümü, Hava Değişim Oranları Hesaplanması, Hepa Filtre Sızdırmazlık Testleri, Hava Hızları Ölçümü, Ameliyathane Ortam Sıcaklığı ve Nem Ölçümü, Ameliyathane Aydınlanma Testleri	3 / 6 Ay
Ameliyat Lambası Lokal, Cerrahi Müdahele Lambası, Işık Kaynağı, Diş Ünitesi	45 derece ve 90 derece Işık Şiddeti (Lux) Ölçümleri	12 Ay
Anestezi Cihazı, Bpap Cihazı, CPAP Cihazı, Respiratör, Ventilatör	Solunum Hızı, Dakika Hacim, Tidal Hacim, PIF, PEF, Akış, PEEP, Insp Zamanı, Exp Zamanı, I:E Oranı &PIP, MAP& IPP& FIO2, Isı, Basınç, Compliance, Hız, Cut-off, Performans, Dinamik Basınç, Elektriksel Güvenlik Testi	6 Ay
Anjiografi Cihazı, C Kollu Skopi Cihazı, Diş Röntgeni, Mamografi Cihazı, Röntgen	kVp doğruluğu, doz kararlılığı, doz-mAs ilişkisi, kVp-doz ilişkisi, mAs, Görüntü doğrulama	12 Ay
Anti Pnömatik Turnike Cihazı, Azot Manometre, Hava Manometre, Oxylator, Pnömatik Turnike, Turnike Cihazı, Çift Başlıklı Oksijen Manometresi, Merkezi Sistem Aspiratör, Merkezi Vakum Sistemi, Oksijen Manometre	Basınç, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Cerrahi Aspiratör, Vakummetre	Cihazın Akış ve Vakum ölçümleri, Vakum Yükselme Tüm Vakum parametrelerinde, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Balon Joje, Beher, Büret, Dispensette, Mezur, Mikro Pipet, Solunum Fonksiyon Test Cihazı (Sft)	Hacim (ml,Lt)	12 Ay

Tablo 1- Biyomedikal Metroloji Faaliyeti uygulanması gerekli tıbbi cihazların listesi, ölçüm parametreleri ve tavsiye edilen periyodu (sadeleştirilerek alınmıştır) (TÜBİTAK UME, 2013b) (Devam)

Baskül, Bebek Terazisi, Çift Kefeli Hassas Terazi, Sedye Baskülü, Tartı, Kantar, Traksiyon Cihazı-Bel, Traksiyon Cihazı-Boyun	Ağırlık (mg,g,Kg)	12 Ay
Biogüvenlik, Kemoterapi, Mikrobiyolojik Güvenlik Kabinleri	Sızdırmazlık Testi, Downflow - İnflow Hava Hızı(m/sn), Işık Şiddeti, Gürültü Testi (dB) Partikül Ölçümleri	6 / 12 Ay
Çekerocak	Downflow - İnflow Hava Hızı(m/sn)	12 Ay
Defibrilatör	Enerji, Şarj zamanı, Tepe Akım, Tepe Voltaj, Senkronize zamanı, Şok tavsiye algoritma testi, EKG, Artifakt, Aritma, Pacemaker, Demand, Refractory periyod,Immunity Testi, ST Segment Level, O_2 Saturasyonu, Elektriksel Güvenlik Testi	6 Ay
Distile Su Cihazı, Ph Metre	Conductivity, Ph	12 Ay
Empedansmetre	Gürültü Seviye ölçüm (dB)	12 Ay
Etilen Oksit Gaz Sterilizatörü	Sıcaklık, Basınç, Vakum Ölçümü	12 Ay
Doopler Ultrasonografi	Tüm probların homojeniteleri, Görüntü derinliği, Uzaklık doğruluğu, Aksiyel ve Lateral ayırma gücü, Ölü bölge testi ve kistik yapı görüntüleme, Performans Testi, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Elektrokardiyografi (EKG)	EKG, Artifakt, Aritma, ST Segment Level, Rate, Cut-off, Performans, Sıcaklık, Invaziv Kan Basıncı, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Ekokardiyografi Cihazı (EKO)	Performans Testi, EKG, Artifakt, Aritma, Pacemaker, ST Segment Level, Görüntü performans Testi, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay

Tablo 1- Biyomedikal Metroloji Faaliyeti uygulanması gerekli tıbbi cihazların listesi, ölçüm parametreleri ve tavsiye edilen periyodu (sadeleştirilerek alınmıştır) (TÜBİTAK UME, 2013b) (Devam)

Elektrokoter	Cut ve Coag kısımları, Monopolar ve bipolar çıkışların RF Güçleri, RF Kaçak akım, REM test, Elektriksel Güvenlik Testi	6 Ay
Fizik Tedavi Ultrasound	Watt/Cm2 Ölçümü, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Flash Otoklav, Otoklav	DATA Logger ile Sıcaklık, Basınç - Vakum Ölçümü	12 Ay
Fototerapi Cihazı	Uv Işık Şiddeti Ölçümü (µw. nm.cm), Gürültü Testi, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Hastabaşı Monitör	EKG, Aritma, ST Segment Level, Solunum, Systolic, Diastolic, Rate, Kaçak, Cut-off, Performans, Dinamik Basınç, Sıcaklık, Invaziv Kan Basıncı, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
İnfüzyon Pompası, Perfüzör, Şırınga Pompası, İlaç Pompası	Akış + Basınç + Tıkanıklık, Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Isı Nem Ölçer, Thermohigrometre,	Sıcaklık (°C, °F), Nem (Rh)	12 Ay
Kalp-Akciğer Pompası, Merkezi Oksijen Sistemi, Oksijen Flowmetre, Oksijen Konsantratörü	Akış Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Temiz Oda Validasyon	Partikül Konsantrasyon Ölçümü	3/6/12 Ay
Kuvöz	Sıcaklık, Nem, Gürültü, Elektriksel Güvenlik Testi	6 Ay
Mikrobiyolojik Güvenlik Kabini	Partikül Ölçümü, Downflow - İnflow Hava Hızı(m/sn), Uv Şiddeti, Işık Şiddeti, Gürültü Testi (dB)	12 Ay
Pulseoksimetre	O2 Saturasyonu, Nabız	12 Ay
Röntgen Banyo Cihazı	Sıcaklık, Zaman, Densite	12 Ay
Santrifüj	Devir (rpm), Elektriksel Güvenlik Testi	12 Ay
Tens Cihazı	Akım (mA-A), Frekans (Hz)	12 Ay

Tansiyon Aleti	NIBP, Systolic, Diastolic, Rate, Cut-off, Kaçak testi	12 Ay
Vaporizatör	Anestezik Gaz	6 Ay

3. Ülkemizde Biyomedikal Metroloji Konusunda Yasal Durum

İlgili uluslararası standartlara (ISO serisi) ve tıbbi cihaz üreticisinin TİP Onay Sertifikasında (CE Belgelendirme Süreci) Periyodik olarak tıbbi cihazlara biyomedikal metroloji faaliyetleri uygulaması yapılmak zorundadır. Tüm Dünya›da olduğu gibi Türkiye›de de Sağlık Bakanlığı piyasa gözetim ve denetimini gerçekleştirmek ile yükümlüdür. Bu çalışmaları ilgili standartlara göre gerçekleştirmeyen veya yanlış gerçekleştiren hastanelerin çalışma ruhsatları iptal edilebilmektedir. Ayrıca hastanenin ihmali olan durumlarda da çok yüklü tazminatlar ödediği bilinmektedir.

Tıbbi cihazların kalibrasyon sürecini düzenlemek için 25 Haziran 2015 tarihli 29397 sayılı Resmi Gazete ile "Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik" çıkmıştır. Bu yönetmelik tıbbi cihazların kullanımları süresince hastaların, kullanıcıların ve üçüncü şahısların sağlık ve güvenlik açısından ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı korunmak amacıyla tıbbi cihazlarda gerçekleştirilecek biyomedikal metroloji faaliyetlerini (test, kontrol ve kontrol hizmetlerini) düzenlemek amacıyla çıkartılmıştır.

Bu yönetmeliğe göre tıbbi cihazların kalibrasyonu yalnızca TİTCK 'na başvurarak yetki belgesi alacak firmalar tarafından gerçekleştirilecektir. Bu firmalar yönetmelikçe belirlenen yetki gruplarına göre (18 Adet) TİTCK 'na başvuru yapabilir. (Bir firma birden fazla yetki grubuna da başvuru gerçekleştirebilir.). Başvuru yapacak firmalarda çalışacak uzmanlar yetki gruplarına göre ayrılmıştır. Yetki grupları, bu grupların açıklaması ile bu gruplarda çalışacak uzmanlar Tablo 2 'de verilmiştir.

Yönetmeliğe göre oluşan 18 grupta çalışacak uzmanlar öncelikle TİTCK 'nun akredite ettiği eğitim kurumlarında öğretim almaları zorunludur (Ayrıca ISO 17025 Akreditasyonu da gereklidir).

Biyomedikal metroloji alanında faaliyet gösteren kuruluşlarda yönetmeliğe göre bir sorumlu müdür ve gerektiği kadar uzman bulunmalıdır. Yönetmeliğe göre sorumlu müdür; mühendislik, teknoloji ve fen fakültelerinden mezun olması ve cihazların bakımı, onarımı veya kalibrasyonu alanında en az üç yıl tecrübeli olması gerekmektedir. Sorumlu müdür, ayrıca uzman eğitiminin dışında sorumlu müdür eğitimi de alması gerekmektedir.

23 Ocak 2017 tarihinde güncellenen "Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik Hükümlerinin Uygulanmasına İlişkin Kılavuz" ile Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği kapsamında 8 alanda Eğitim Müfredatı yayınlanmıştır. Bunlar:

- Sorumlu Müdür
- Test, Kontrol ve Kalibrasyon Uzmanı:
- Akış, Ağırlık, Uzunluk, Hacim, Sıcaklık, Basınç, Devir,
- X-ışınlı Görüntüleme Sistemleri,
- Ultrason-Doppler Görüntüleme Sistemleri,
- Solunum Sistemleri,
- Fizyolojik Sinyal İzleme Sistemleri,
- Elektro Terapi Sistemleri
- Elektro Cerrahi Sistemleri

Sorumlu müdür ve test, kontrol ve kalibrasyon uzmanı olmak isteyen herkes öncelikle temel teorik eğitimi almak ve başarıyla tamamlamak zorundadır. Bu eğitimin bir kez alınması yeterli olup, her eğitim için tekrar alınmasına gerek bulunmamaktadır. Temel teorik eğitimde genel metroloji, güncel mevzuat ve yönetmelik bilgileri, temel güvenlik ve elektriksel güvenlik eğitimleri 2 günde verilmekte olup daha sonra yapılan sınav ile başarı durumu ölçülmektedir. Bu eğitimi başarıyla tamamlayan kişiler uzmanlık alanlarında gerçekleştirilecek eğitimlere katılmaya hak kazanırlar. Bu eğitimler 2-8 gün sürmekte olup, uzmanlık alanında yer alan tıbbi cihazlar konusunda bilgi verildikten sonra bu tıbbi cihazlarının her birinin kalibrasyonunu nasıl yapılacağı gösterilip, biyomedikal metroloji raporunun nasıl hazırlanacağı konusunda uygulamalı eğitim verilmektedir. Bu eğitim sonucunda her katılımcıya teorik ve uygulamalı sınav yapılmaktadır. Bu sınavdan başarılı olanlar sertifikası hazırlanması için TİTCK 'a bildirilmektedir. Sorumlu müdür eğitimi alabilmek için ise, bir uzmanlık alanında eğitimi başarıyla tamamlamış olmak gerekmektedir. Sorumlu müdür eğitiminde ise, verilen temel metroloji eğitim konularının yanında ilgili standartlar hakkında detaylı bilgi 5 günde verilmektedir. Bu eğitim sonucunda da başarı durumu sınav ile belirlenmektedir. Yapılan bu eğitimlerin teorik kısımlarının eğitimleri ve sınavları bazı kurumlar tarafından uzaktan da verilmektedir. Ancak uygulamalı kısımlarının eğitimleri ve sınavları eğitim yerinde verilmektedir.

Tablo 2 - Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmeliğine göre oluşturulan yetki grupları, yetki grupların açıklaması ve bu gruplarda çalışacak uzmanların asgari öğrenim durumlarını gösteren tablo

Yetki Grubu Adı	Açıklaması	Çalışacak Uzmanın Öğrenim Durumu
Akış, Ağırlık, Uzunluk, Hacim, Sıcaklık, Basınç, Devir, Kuvvet	Temel SI birimleri veya devir, kuvvet ve akış (hava, sıvı, gaz) birimlerinden bir veya birkaçının ölçüldüğü tıbbi cihazlar.	• Biyomedikal Mühendisliği • Tıp Mühendisliği • Kimya Mühendisliği • Elektronik Mühendisliği, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği, Elektrik-Elektronik Mühendisliği
Analiz Sistemleri	Farklı kimyasal, fiziksel ve biyolojik reaksiyonların sonucuna göre tanı ve teşhise yönelik olarak analiz ve tayin amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	
Diyaliz Sistemleri	Dolaşım sistemini in vitro olarak desteklemek amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	
Tıbbi İklimlendirme Sistemleri	Tanı, teşhis, tedavi ve araştırma amaçlı olarak belirli ortam şartlarının sağlanması için kullanılan tıbbi cihazlar.	
Tıbbi Gaz Sistemleri	Farmakolojik etkileri ile dolaşım ve sinir sistemini etki altına almak, cerrahi el aletleri için sürücü mekanik etkiyi sağlamak için belirli santral ve periferik dağıtım hatları veya taşınabilir basınçlı kaplar ile depolanan biyokimyasalların dağıtımı ve muhafazası amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	• Fizik Mühendisliği • Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Ön Lisansı • Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Alanı veya Tıp Elektroniği Bölümü Orta Öğretim
Doz Kalibratörleri (aktivite ölçer), Gama Kameralar, SPECT ve PET Sistemleri ve Bileşenleri	Radyofarmasotiklerin enjeksiyonu veya inhalasyonu sonucunda aktif kaynak olarak kullanılan hastadan yayılan ışınımın sayıldığı ve görüntülemenin sağlandığı ve aktivite ölçen tıbbi cihazlar.	• Medikal Fizik, Sağlık Fiziği ve eşdeğeri • Biyomedikal Mühendisliği • Tıp Mühendisliği • Elektronik Mühendisliği, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği, Elektrik-Elektronik Mühendisliği • Fizik Mühendisliği
X-ışınlı Görüntüleme Sistemleri ve Bileşenleri	Tanı ve teşhise yönelik olarak X ışını yayılımıyla görüntüleme amaçlı kullanılan veya bu görüntülerin kılavuzluğunda girişimsel tanı veya tedavi yapılabilen tıbbi cihazlar ve bileşenleri.	
Manyetik Rezonans Görüntüleme Sistemleri ve Bileşenleri	Manyetik alan vektörleri kullanılarak vücut içi görüntüleme yoluyla tanı veya tedavi amaçlı kullanılan tıbbi cihazlar.	
Ultrason-Doppler Görüntüleme Sistemleri	Yüksek frekansta ses dalgaları ve yansımaları ile organ, yumuşak doku veya dolaşım sisteminin görüntülenmesi amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	

Tablo 2 - Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmeliğine göre oluşturulan yetki grupları, yetki grupların açıklaması ve bu gruplarda çalışacak uzmanların asgari öğrenim durumlarını gösteren tablo (devam)

Fizyolojik Sinyal İzleme Sistemleri	Fizyolojik sinyallerin ölçülmesi ve izlenmesi yoluyla tanı, teşhis ve hasta takibi amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	• Biyomedikal Mühendisliği • Tıp Mühendisliği • Kimya Mühendisliği • Elektronik Mühendisliği, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği, Elektrik-Elektronik Mühendisliği • Fizik Mühendisliği • Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Ön Lisansı
Endoskopik Görüntüleme Sistemleri	Optik yöntemler kullanılarak vücut içi görüntülenmesi ve robotik veya manuel girişimsel müdahale yoluyla tanı ve tedavi amaçlı kullanılan tıbbi cihazlar.	
Elektro Cerrahi Sistemleri	Radyo frekans, lazer, sıcaklık (yüksek, düşük), ses şiddeti, yüksek devir gibi farklı güç kaynakları ile kesme (koterizasyon) ve dağlama (koagülasyon, mühürleme) amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	
Elektro Terapi Sistemleri	Elektrik akımı, manyetik alan, lazer, sıcaklık, optik, ses şiddeti gibi farklı güç kaynakları ile doku uyarımlarının sağlanması veya vücutiçi patolojik numunenin fiziksel yada kimyasal yollarla parçalanması yoluyla tedavi-rehabilitasyon amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	
Solunum Sistemleri	Solunumun desteklendiği veya vaporizasyon sonucunda elde edilen anestezik gazların inhalasyon uygulamalarında kullanıldığı tıbbi cihazlar	
Sterilizasyon ve İnkübasyon Sistemleri	Kontrollü hacim içi parametre (sıcaklık, basınç, nem vs.) dağılımı temel prensibi ile farklı kaynak ve metotlar kullanılarak inkübasyon, dekontaminasyon, dezenfeksiyon veya sterilizasyon amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar	
Mikroskobik Sistemler	Farklı özelliklerdeki ve kombinasyonlardaki merceklerin kullanıldığı, görüntüleme ve operasyonel uygulamalarda net görüş sağlamak amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	
Tıbbi Işık Sistemleri	Girişimsel işlemler esnasında aydınlatma, dermatolojik tedavi süreçlerinde enerji aktarımı ile doku şekillendirmelerinde veya oftalmik değerlendirmelerde tanı, teşhis veya tedavi amacıyla kullanılan tıbbi cihazlar.	
Odyometrik Sistemler	İşitme kayıplarının tanı veya tedavisinde kullanılan tıbbi cihazlar.	

4. Biyomedikal Metroloji Faaliyetinde Kullanılan Makine, Teçhizat ve Donanımlar

Sağlık kuruluşlarında biyomedikal metroloji faaliyetleri için klinik mühendislik merkezi ile bağlantılı ayrı bir oda tahsis edilmelidir. Biyomedikal metroloji faaliyeti gerçekleştirilecek odanın fiziki yapısı da önemlidir (Koçoğlu&Koçak, 2009). Odanın gerekli olan fiziki şartları:

- Mekanik titreşim ve şok, elektriksel ve elektromanyetik etki kaynaklarından uzak olmalı,
- Akustik gürültü düzeyi düşük olmalı,
- Isı yalıtımı olmalı, sıcaklığı ve nemi ayarlanabilir olmalı, genelde oda sıcaklığı değerlerinde (20-22°C sıcaklık ve %50 nem) sabit tutulmaya özen gösterilmeli,
- Bu odanın dış duvarların kalınlığı normal odalardan daha fazla yalıtıma sahip olmalı (en az 25 mm cam yünü),
- Direkt olarak gün ışığına maruz kalmamalı,
- Duvarlar, zemin ve tavan toz üretmeyecek yapıya sahip olmalı,
- Oda içerisinde yeteri kadar raf, dolap, masa, sandalye gibi mobilyalara sahip olmalı,
- Odanın elektriksel güvenlik altyapısı için yer kaplaması, masa, sandalye ve masa kaplaması, bileklik eldiven gibi anti-statik özellikli donanımlara sahip olmalı,
- Yapılan metroloji faaliyet öncesi işlemi gerçekleştirecek olan kişi üzerindeki elektriksel yükleri arındırmalı ve topraklamasını gerçekleştirecek donanıma sahip olmalıdır.

Metroloji faaliyetini gerçekleştirirken anti-statik eldiven, bileklik gibi donanımlar kullanarak gerçekleştirmelidir. Biyomedikal metroloji faaliyetini gerçekleştirirken uluslararası izlenebilir zincirine dâhil olan sistemler kullanılmalıdır. Bu sistemlerin yanında osiloskop, multi parametre test ölçüm cihazı gibi izlenebilirlik zincirine dahi olan elektriksel ölçüm cihazları ve el aletleri de yardımcı donanım olarak bulunmalıdır.

Sağlık kuruluşlarındaki biyomedikal metroloji faaliyetlerinde tıbbi cihazların ölçüm güvenirliğini ve uluslararası standartlara göre izlenebilirliğini sağlamak amacıyla, kalibratörler, simülatörler, fantomlar ve referans malzemeler kullanılmasının yanı sıra elektrikle çalışan tıbbi cihazlar için de ayrıca elektriksel güvenlik analizör ölçümlerinin de raporlandırılması gerekmektedir. Biyomedikal metroloji faaliyetinde kullanılan metroloji sistemleri aşağıdaki gibi gruplandırılabilinir(TÜBİTAK UME, 2013b).

a. Kalibratörler; biyomedikal metroloji faaliyetlerinde kullanılırlar ve test/ölçüm faaliyeti gerçekleştirilecek tıbbi cihazdan daha hassas ölçüm

yapabilmeli, çözünürlükleri daha yüksek olmalıdır. Kalibratörlere örnek olarak infüzyon pompası analizörü, elektrokoter analizörü cihazları sayılabilir.

b. Simülatörler: Günümüzde tıbbi simülasyonların giderek gelişmesi ile biyomedikal metroloji faaliyetinde onaylı simülatörler de kullanılmaktadır. Bu simülatörler kullanıcı tarafından bilinen gerçeğe yakın değerler üreterek, tıbbi cihazların doğru bir şekilde ölçümünü kontrol eder. En çok kullanılan simülatörler; NIBP (yarı otomatik, otomatik kan basıncı ölçüm cihazları), Elektrofizyolojik (EKG, EEG vb.) ve Pulsoksimetre (SPO2) 'dir.

c. Fantomlar: Radyoloji cihazların güvenli ve doğru çalışmasının analizi için doğru sonuçlar alınabilmesi için doğru parametrelerin seçilmesi, bu parametreleri ölçmek amacıyla uygun malzeme seçimi ile ölçme cihazların tasarımı, elde edilen ve istenilen kesin verilerin karşılaştırılması için metotların hazırlanması gerekmektedir. Bundan dolayı radyoloji cihazlarında biyomedikal metroloji faaliyetlerinde fantom sistemleri kullanılmaktadır. Fantom sistemleri kullanım alanına göre ikiye ayrılmaktadır: Katı ve Sıvı fantom sistemleri. İnsan vücudunun büyük bölümü sudan meydana geldiğinden dolayı sıvı fantom olarak genelde su kullanılır. Katı fantom olarak da insan dokusuna benzer organik yapılar kullanılmaktadır. Örnek olarak radyografide X ışının çözünürlüğünü, geliş açısını (genelde 90° olmalı), odak yerini (genelde merkez veya merkeze yakın olmalı) ve hastaya giriş dozunu ölçmek amacıyla X ışını fantomu kullanılmaktadır.

d. Referans Malzemeler: Bilimsel standartlara göre ülkedeki yetkili merkezler tarafından yetkilendirilen üreticiler tarafından üretilen malzemelerdir. En çok kullanılan referans malzemeler ağırlık ve analiz cihazlarında kullanılan kontrol serumlarıdır.

e. Elektriksel Güvenlik Analizörleri: Sağlık kuruluşlarında bulunan tıbbi cihazların elektriksel güvenlik ölçümlerini belirlenen/istenen standartlara göre tam otomatik bir şekilde gerçekleştirmekte ve raporlamaktadır.

Tam donanımlı bir sağlık kuruluşunda biyomedikal metroloji faaliyetlerinde kullanılan makine, teçhizat ve donanım listesi tablo 3 'de verilmiştir. Bu listede biyomedikal metroloji faaliyetinde kullanılan sistemlerin yanı sıra, elektriksel güvenlik altyapısının sağlanması için gereken altyapı donanımları, metroloji faaliyetlerinde destek donanımlarda bulunmaktadır.

Tablo 3 – Tam donanımlı bir sağlık kuruluşunda bulunması gereken biyomedikal metroloji makine, teçhizat ve donanım listesi (TÜBİTAK UME, 2013b)

Elektriksel Güvenlik Test Cihazı	EEG Simülatörü
Çok Fonksiyonlu Hastabaşı Simülatörü	Çok Kanallı Sıcaklık Ölçer
Elektrokoter Test Cihazı	Tens Kalibratörü
İnfüzyon & Perfüzör Test Cihazı	Radyoloji Test Sistemi
Defibrilatör Test Cihazı	Ultrason Test Fantomu
Vakum & Akış & Basınç & Sıcaklık & Nem Ölçer	Alından Temassız Ateş Ölçer Kalibratörü
NST & Fetal El Doppleri Mekanik Kalp Simülatörü	Fototerapi Test Cihazı
FTR Ultrason Wattmetre	Otokolav Validasyon Seti
Partikül Ölçüm Sistemi	Kütle Seti
Multitester Ölçme Cihazı	Osiloskop
Kuru Hava Kompresörü (Taşınabilir)	Lehim ve Makinesi
Elektriksel Güvenlik Standartlarına Uygun Masa ve Sandalye	El Aletleri Seti
Anti-Statik Yer Kaplaması	Ortamın Sıcaklığını Ayarlamak İçin Klima, Isıtıcı vb.

5. Sağlık Yapılarının Çeşitleri

Biyomedikal metroloji faaliyetleri, sağlık yapıların büyüklüklerine göre farklılık göstermektedir. Bunun nedeni, sağlık yapıların büyüklüğüne göre branşların, ameliyat ve hasta yatak sayısının değişmesi ile cihaz çeşidi ve sayısının farklılık göstermesidir. Sağlık yapıları ne kadar büyük olursa, birimler arası erişim uzak olacağından dolayı ortak kullanılan tıbbi cihazlar azalacaktır. Bu da daha fazla tıbbi cihaz sayısı ve çeşidi olacağı anlamına gelmektedir. Bu bakımdan büyük sağlık yapılarında biyomedikal metroloji faaliyeti planlaması daha dikkatli ve özenli gerçekleştirilerek, verimli hale getirilmelidir.

Ülkemizdeki sağlık yapılarının sınıflandırılması; mülkiyetine, kalış süresine, yatak sayısına, eğitim vermesine, dikey entegrasyonuna ve akreditasyona sahipliği gibi çok çeşitli sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalara göre sağlık kuruluşu çeşitleri aşağıdaki gibidir (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, 2010):

- Mülkiyete Göre
    - Kamu
    - Kamu Mülkü Olmayan ve Kar Amacı Gütmeyen
    - Yatırımcı Mülkiyetli ve Kar Amaçlı

- Kalış Süresine Göre
    - Kısa Süreli Bakım Hastaneleri (30 günden az bakım veren)
    - Uzun Süreli Bakım Hastaneleri (30 günden fazla bakım veren)
- Yatak Sayısına Göre
    - 6-24 yataklı
    - 25-49 yataklı
    - 50-99 yataklı
    - 100-199 yataklı
    - 200-299 yataklı
    - 300-399 yataklı
    - 400-499 yataklı
    - 500+ adet
- Eğitim Vermesine Göre
    - Eğitim Veren (Eğitim araştırma hastaneleri)
    - Üniversite
    - Uzmanlık Programı, tam zamanlı / yarı zamanlı (Belli bir uzmanlık programı kapsamında eğitim veren – örneğin kadın doğum konusunda eğitim veren)
    - Eğitim Vermeyen
- Dikey Entegrasyonuna Göre
    - İlk Bakım (poliklinik temel servisini sunan)
    - İkinci bakım (belli bir yatma süresiyle hasta kabul ederler – genel akut bakım hastaneleri)
    - Üçüncül Bakım (Uzmanlaşmış bakım hizmetleri sunarlar – üniversite, uzmanlık hastaneleri vb.)
- Akreditasyon Sahipliğine Göre
    - JCI Akreditasyonuna Sahip
    - ISO Belgesine Sahip
    - Herhangi Bir kalite Belgesine Sahip Değil

6. Sağlık Kuruluşlarında Biyomedikal Metroloji Faaliyet Süreçleri

Bütün sağlık kuruluşlarında tıbbi cihazlar bakım/onarım sürecinden geçtikten sonra veya metroloji periyoduna 10 iş gününden az bir zaman kaldığında bahsi geçen tıbbi cihazın biyomedikal metroloji faaliyet süreci başlatılması gerekmektedir. Ancak bunun için öncelikle sağlık kuruluşunun güncel bir tıbbi cihaz envanterine sahip olması gerekir. Tıbbi cihazların tipleri, marka/modeline göre sayıları, nerede bulundukları ve sorumlu sağlık personeli bu envanterde bulunmalıdır. Bunun yanında MR, tomografi gibi sürekli hasta sirkülasyonu olduğundan dolayı yedekleme imkanı mümkün olmayan veya yedekleme imkanı az olan cihazlar için metroloji faaliyetine göre randevu programı düzenlenmelidir. Bu cihazların metroloji faaliyetinin tarihine ve ne kadar sürdüğü önceden belirlenerek o tarihlerde hasta randevusu verilmemelidir. Sağlık kuruluşlarında biyomedikal metroloji faaliyet süreci aşağıdaki gibi gerçekleştirilmesi gerekmektedir:

- Biyomedikal Metroloji faaliyeti gerçekleştirilmesi gereken tıbbi cihaz, ilgili birim sorumluları ile iletişime geçirilerek cihazın uygunluk durumu kontrol edilir. Eğer bir hasta üzerinde kullanım durumunda ise cihazın kullanımda olmayan başka bir cihaz ile değiştirilmesi sağlanmalıdır. Tıbbi cihaz ilgili birim sorumlusundan cihazla ilgi bilgilerin yer aldığı tutanakla alınmalıdır.
- Tıbbi cihazın durumuna göre Biyomedikal Metroloji Atölyesinde veya tıbbi cihazın bulunduğu mahalde süreç en az 5 tekrar ölçüm yapılacak şekilde gerçekleştirilir.
- Tıbbi cihazın kullanımına devam edilebilmesi için yapılan ölçümlerin ortalaması cihazın ölçüm belirsizliği ile hesaplanan alt/üst limitlerinin arasında olması gerekmektedir. Ölçümlerin ortalaması ölçüm belirsizliğin arasında değil ise, tıbbi cihazın ilgili birim sorumlusu da bilgilendirilerek rapor tutulması suretiyle bakım/onarım prosedürü uygulanması için klinik mühendislik merkezinin tıbbi cihaz bakım/onarım kısmına sevk edilmelidir.
- Yapılan ölçümlerin her biri okunaklı ve anlaşılır bir şekilde not edilir veya eş zamanlı olarak biyomedikal metroloji raporuna yazılır.
- Tıbbi cihazın özelliklerine göre gerekirse elektriksel güvenlik testi de gerçekleştirilir.
- Biyomedikal metroloji raporu ve iki kopya etiketi hazırlanır. Etiketlerden birisi rapora birisi de kullanımı engellemeyecek, ancak kullanım sırasında çıkmayacak şekilde görünür bir yere yapıştırılması gerekmektedir.
- Tutanakla alınan tıbbi cihaz, yine tutanakla ilgili sağlık personeline teslim edilmelidir.
- Biyomedikal metroloji faaliyeti biten tıbbi cihazın, raporu ve bir sonraki tavsiye edilen kalibrasyon tarihi sağlık kuruluşunda bulunan tıbbi cihaz takip yazılım programına işlenmelidir.

Yukarıda tanımlanan biyomedikal metroloji faaliyetlerinin gerçekleştirileceği klinik mühendislik merkezinin altında bulunması gereken "kalibrasyon atölyesi" ülkemizdeki birçok sağlık kuruluşunda bulunmamaktadır. Mevcut kalibrasyon atölyeleri de genellikle zemin altında bulunan yeterli fiziki altyapıya sahip olmayan yerlerde gerçekleştirilmekte veya hizmet alınarak gerçekleştirilmektedir. Ancak her iki durumda da sağlık kuruluşlarında düzgün bir tıbbi cihaz envanteri bulunmadığından ve yetkin kişilerle işlemler gerçekleştirilemediğinden uluslararası normlara uygun biyomedikal metroloji faaliyeti gerçekleştirilememektedir.

Sağlık kuruluşlarında biyomedikal metroloji faaliyetleri için "*Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik*" e göre eğitim sürecini başarıyla tamamlamış ve görev yapma belgesini alan kişiler görevlendirilmelidir. Sağlık kuruluşlarında biyomedikal metroloji faaliyetlerinde görev yapacak kişi yalnız bu alanda görev yapmalı, klinik mühendislik merkezinin diğer alanlarından sorumlu olmamalıdır. Bu alanda görev yapacak kişi sayısı sağlık kuruluşunda bulunan tıbbi cihaz sayısına ve çeşidine göre belirlenmelidir.

6.1. Yatak Sayısı 500'ün Üzerindeki Sağlık Kuruluşlarında Uygulanması Gereken Biyomedikal Metroloji Uygulamaları

Sağlık Bakanlığı son yıllarda yatak sayısı 500'ün üzerinde olan ve halk arasında şehir hastanesi olarak bilinen 30 adet genel hastane, kadın-doğum hastanesi, psikiyatri hastanesi vb. içinde barındıran entegre sağlık eğitim araştırma kampüslerini gerçekleştirmektedir. Bu entegre sağlık kampüslerinden Mersin, Yozgat, Isparta ve Adana 'da bulunanlar 2018 yılı öncesinde açılmıştır. 2018 yılında ise Ankara 'da bulunan Bilkent ve Etlik ile Elazığ, Manisa ve Eskişehir'de bulunanların açılması beklenmektedir. Bu kampüsler 1 ana bina ve bu ana binaya bağlı en az 2 adet çok katlı kulelerden meydana gelmektedir.

Ankara'da 2018 yılı itibariyle hizmete girecek Bilkent ve Etlik bölgelerinde sağlık kampüslerinin toplam yatak sayıları sırasıyla 3.660 ve 3.566'dir. Bilkent Entegre Sağlık Kampüsünde 8 dal hastanesi bulunacaktır. Bunlar:

- Bölge Hastanesi (580 yatak kapasiteli)
- Kalp Damar Hastalıkları Hastanesi (425 yatak kapasiteli)
- Kadın Doğum Hastanesi (574 yatak kapasiteli)
- Çocuk Hastanesi (514 yatak kapasiteli)
- Ortopedi ve Nörolojik Bilimler Hastanesi (412 yatak kapasiteli)
- Rehabilitasyon Hastanesi (300 yatak kapasiteli)
- Psikiyatri Hastanesi (198 yatak kapasiteli)
- Yüksek Güvenlikli Psikiyatri Hastanesi (100 yatak kapasiteli)

Ankara Etlik Entegre Sağlık Kampüsünde ise 9 dal hastanesi içermektedir. Bunlar:

- Bölge Hastanesi (718 yatak kapasiteli)
- Kalp Damar Hastalıkları Hastanesi (362 yatak kapasiteli)
- Kadın Doğum Hastanesi (500 yatak kapasiteli)
- Çocuk Hastanesi (508 yatak kapasiteli)
- Onkoloji Hastanesi (494 yatak kapasiteli)
- Ortopedi ve Nörolojik Bilimler Hastanesi (478 yatak kapasiteli)
- Rehabilitasyon Hastanesi (300 yatak kapasiteli)
- Psikiyatri Hastanesi (106 yatak kapasiteli)
- Yüksek Güvenlikli Psikiyatri Hastanesi (100 yatak kapasiteli)

Ankara'da bulunacak entegre sağlık kampüsleri alan bakımdan çok büyük ve yalnızca acil servis, görüntüleme merkezi ve merkezi laboratuvar kısımları ortak kullanımda olacağından dolayı ortak tıbbi cihaz kullanımı çok az olacaktır. Branşlar arasında veya hastaneler arasında ortak kullanılan tıbbi cihazlar olamayacaktır. Bu da her hastane için ayrı tıbbi cihaz alımını getireceğinden aynı tipte birçok tıbbi cihazın bulunmasını getirecektir. Ayrıca büyük bir hastanenin acil servisi, görüntüleme merkezi ve merkezi laboratuvar için alınacak tıbbi cihazların adetleri daha fazla olacaktır. Bundan dolayı entegre sağlık kampüslerine alınan tıbbi cihazların:

- Envanterinin uluslararası normlara göre tutulması,
- Temin edilen tıbbi cihazlara entegre sağlık kampüsü içinde anlık takibinin sağlanması için rf-id sistemi bağlanması,
- Tıbbi cihazın temin işleminden sonra biyomedikal metroloji faaliyetinin gerçekleştirilmesi ve bu raporun cihazın fabrika ayarları ile karşılaştırılarak uygunluk durumuna göre kabul işleminin gerçekleştirilmesi,
- Bu raporun tıbbi cihazın burada kullanım sürecindeki raporlara dayanak oluşturması gerekmektedir.

Bundan dolayı bu entegre sağlık kampüsleri için klinik mühendislik merkezi içinde yalnızca biyomedikal metroloji faaliyetlerinin gerçekleştirildiği "kalibrasyon atölyesinin" bir yer olmalıdır. Bu atölyenin yukarıda belirtilen şartların yanı sıra aşağıdaki kriterlere de sahip olması gerekir:

- Ulusalarası akreditasyona sahip olması için çalışmaların gerçekleştirilmesi (TS EN ISO/IEC 17025:2017- Deney ve kalibrasyon laboratuvarlarının yeterliliği için genel şartlar).
- Gerekli fiziki altyapısının sağlanması.
- Yürürlükteki yönetmeliklere uygun, yetkin ve yeterli sayıda personel istihdam edilerek iş gücü dağılımının eşit olarak gerçekleştirilmesi.

- Bu cihazların klinik mühendislik merkezi iş birliği ile önleyici bakım/onarım planın çıkartılması.
- Uluslararası standartlara uygun raporlama gerçekleştirmesi.
- Entegre sağlık kampüsü yönetim ve kalite planına uygun bir kalite çevrime sahip olması gerekmektedir.

Entegre sağlık kampüsleri ile daha da gelişecek olan biyomedikal metroloji faaliyetlerinde yerli malı biyomedikal metroloji sistemleri kullanılmalıdır. Bunun için günümüzde yerli malı tıbbi cihaz üretimi için başlatılan çalışmalarda da kullanılan ofset modeli uygulanabilir. Ülkemizde son yıllarda yerli malı biyomedikal metroloji sistemleri üretilmesi için çalışmalar gerçekleştiren TÜBİTAK UME'nin yönlendirmesi ve destekleri ile yerli üreticilerimiz bu çalışmaları gerçekleştirilebilirler. Entegre sağlık kampüslerini hayata geçiren Sağlık Bakanlığı 'da bu konuda başat bir rol üstlenmelidir. Gerçekleştirilecek bu çalışmalar, hem yerli üretimi destekleyecek hem tıbbi cihazların daha verimli kullanılmasını sağlayacak hem de biyomedikal metroloji faaliyetlerini destekleyecektir.

7. Kaynaklar

Atakan, B. "Türkiye'de Akreditasyon ve Belgelendirme", TÜRKAK, 2006, Ankara

Bošnjaković A.; Badnjević A.& Džemić Z. "Legal Metrology System—Past, Present,

Future", Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018 (https://doi.org/10.1007/978-981-10-6650-4_3)

EURAMET, "Kısaca Metroloji", 2008 (ISBN:978-87-988154-5-7)

Dyro, Joseph F. Clinical Engineering Handbook. Amsterdam: Elsevier Academic Press, (ISBN:0-12-226570-X), 2014

Koçoğlu A. & Koçak O. "An Active Learning Model of Biomedical Calibration Course: Hospital Calibrator Applications", ICEMST 2015 – International Conference on Education in Mathematics Science and Technology, Antalya, 2015

Koçoğlu A. & Koçak O. "Tıbbi Cihaz Teknik Servis ve Malzeme İşletiminde Kurumsal Verimlilik: Biyomedikal Mühendisleri Sağlık Kurumlarında İstihdamı", EEBB Mühendisliği 13 Ulusal Kongre, Ankara, 2009

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, "Hastane Yönetimi Eğitimi Referans Notları", https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/hasyonegt%20(1).pdf,

Erişim Tarihi: 17.03.2018

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Yatırımları Genel Müdürlüğü, http://www.saglikyatirimlari.gov.tr/TabId/263/ArtMID/916/ArticleID/66/Ankara-Bilkent-Entegre-Sa%C4%9Fl%C4%B1k-Kamp252s252.aspx

"Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik", Resmi Gazete No:29397, 25 Haziran 2015,

https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/325ce2c038185.pdf

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Yatırımları Genel Müdürlüğü, http://www.saglikyatirimlari.gov.tr/TabId/92/ArtMID/857/ArticleID/67/Ankara-Etlik-Entegre-Sa%C4%9Fl%C4%B1k-Kamp252s252.aspx

TÜBİTAK UME, "Uluslararası Metroloji Sözlüğü – Temel Genel Kavramlar İlgili Terimler (VIM)", 2008

TÜBİTAK UME, "Metroloji", 2013 (ISBN:978-975-403-731-9)

TÜBİTAK UME, "Medikal Metroloji Projesi Fizibilite Raporu", Proje Kodu: G2AK-E1-06-I, Gebze, 2013

Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, "Biyomedikal Metroloji Faaliyetleri Kılavuzu", Ankara, 2016

UKAS, "Laboratory Accommodation and Environment in the Measurement of Length, Angle and Form", 2008

Biyomedikal Mühendisliğinde Kullanılabilirlik Kavramı

Müge KABAKÇI[1,2]

[1].*Medical University of Vienna, Department of Medical Physics & Biomedical Technic.*

[2].*UseGood Group*

Austria

1.Giriş

Bölüm Kullanılabilirlik kavramının biyomedikal mühendisligindeki önemi üzerine yazılmıştır. Tanım olarak normlarda ve standartlarda da vurgulanmakta olan "Kullanılabilirlik Kavramı " ve Biyomedikal cihaz araştırma ve geliştirme aşamalarındaki önemi anlatılmaya çalışılmıştır. Dünyada hemen hemen her ürün tasarımında yerini almış "Kullanılabilirlik Kavramı"nın medikal mühendislikteki yeri halen gelişime açık ve tamamlanmamış bir durumdadır. Ancak, özellikle tıp mühendisligi alanında kullanılabilirlik kavramı göz önünde bulundurularak yapılan tasarımlara duyulan gereksinim giderek artan bir talep oluşturmaktadır.

2. Kullanılabilirlik Kavramının Biyomedikal Mühendisliğindeki Etkileri (Usability in Medical Engineering)

Kullanılabilirlik kavramı biyomedikal mühendisliğinin gelişimi üzerinde artan bir öneme sahiptir. Sürekli gelişen teknoloji medikal alanda birçok yeniliğe olanak sağlamakla birlikte, hasta ve hekimlere daha iyi bir tedavi ve teşhis yapma imkânı sunmaktadır. Ancak, buradaki amaç gelişen teknolojiyi fonksiyonları karmaşıklaşmasına rağmen; anlaşılabilir kılarak, günlük çalışma yükünü artırmadan akılda kalabilecek, kolay öğrenilebilir ve sade bir şekilde kullanıcıya sunmaktır. Bu da sistem tasarımı ile başlamaktadır. Burada kullanıcı ile cihaz arasında iletişimi sağlayan en önemli parça; cihaza ait operatörün kullanıcıya ulaşmasını sağlayan ara

yüzdür. Bu nedenle ara yüzün daha önce birçok araştırmacı tarafından literatürlerde tanımlanan kullanılabilirlik kurallarına göre tasarlanması esastır. Bu konuya yönelik olarak yapılacak olan çalışmalar ve optimizasyonlar ile hasta güvenliğinin korunup arttırılması yanı sıra, medikal alanda çalışan personelin yaşam kalitesinin de yükseltilmesi hedef alınmaktadır. Buna ek olarak, tasarım ve geliştirme maliyetlerinin azaltılmasının yanında satış sonrası hizmetlerinin verilmesi, üretici firmaya ekstra yük getirmektedir. Eğitim ve bakım maliyetlerinin de azaltılması cihazın tasarım aşamasında yapılan "Kullanılabilirlik Çalışmalarıyla" gerçekleşebilmektedir.

3. Kullanılabilirliğin Tanımı

Kullanılabilirlik birçok araştırmacı tarafından pek çok farklı şekilde tanımlanmıştır.

1980'lerde, kullanılabilirlik, ara yüz ve bileşenler açısından tanımlandı. "Kullanım kolaylığı", ürünlerin ve performansın değerlendirilmesi için kritik bir önem taşımaktadır. 1990'lı yıllarda, tıbbi cihazlar, uçaklar, haritalar, işyerleri ve insanların etkileşime girdiği neredeyse her şeyi içeren birçok farklı uygulama alanında daha önemli hale geldi. Shackel, belirli ortamlarda belirli türdeki görevlerle ürünün kolaylıkla ve etkin bir şekilde kullanımına yönelik bir yaklaşım önerdi. (Shackel vd., 1991).

Kullanılabilirlik için en yaygın şekilde uygulanan tanımlama, etkileşimli sistemlerin geliştirilmesi için insan merkezli tasarım ilkelerine değinen 2010 yılında yayınlanan ISO 9241-210 standardı tarafından önerilmektedir:Bir sistem etkinlik, verimlilik ve memnuniyet ile belirli hedeflere ulaşabilmelidir. Bir ürün veya hizmet, belirli bir kullanıcı kitlesi, etkinlik ve çevre için kullanılabilirliği tanımlayacak belirli niteliklere ve özelliklere sahip olmalıdır (ISO Standartları, 2010).

ISO standartlarına göre kullanılabilirlik bağlamı, zihinsel veya duygusal durum, eğitim düzeyi veya kullanıcının bulunduğu ortam gibi öğeleri içerir ve hatta politik veya kültürel düzeye kadar uzayabilir.

Kullanılabilirlik ölçütlerinin sınıflandırılması için sunulan ISO standardı genellikle tanımlamaları 3 ana başlık üstünde toplanmaktadır. Kullanılabilirlik (usability) kavramının anlaşılması için bu üç tanımın iyi bir şekilde sentezlenmesi gerekmektedir; etkinlik (efectiveness), verimlilik (efficiency) ve kullanıcı memnuniyeti (satisfaction).

Etkililik (Effectiveness): Verilen hedeflerin kesinliği ve bütünlüğünü ifade eder. Kullanılabilirlik kavramını ölçmek için kullanılan önemli ölçütlerden biridir. Verilen görevin başarıyla tamamlanıp tamamlanmadığı veya hangi derecede tamamlandığı etkinliğin belirli ölçütü olarak kullanılabilir (Hornbæk vd., 2006).

Verimlilik (Efficiency): Verimliliğin değerlendirilmesinde en önemli etken verilen görevin gerçekleştirme hızı, görevin tamamlanma hızı, kullanım şekilleri (belirli eylemlerin tekrarı), kullanıcı ve ara yüzle kurulan iletişim olarak tanımlanabilir (Hornbæk vd., 2006).

Memnuniyet (Satisfaction): Kullanıcının kolaylığı ve cihazın olumlu bir şekilde kabul görmesidir. Memnun kalma, görevlerin yerine getirilmesi sırasında kullanıcıların yüksek sesle düşüncelerini ifade etme yoluyla veya bir survey ile değerlendirilebilir. (Van Velsen vd., 2008).

Tasarımcılar, ürünlerini tasarlarken kullanıcıların memnun edilmesi gerektiğinin bilincini taşımalıdırlar, cihazın sadece fonksiyonel olması sağlıklı bir şekilde kullanılmasını sağlayamamaktadır. Cihazın kullanıcıya ulaşan ve iletişim kuran kısmının cihazın fonksiyonelliğini arttırdığı bilinmelidir. Bu nedenle, tıp mühendisliği alanında tasarımcılar, tıbbi cihazların tasarım evrelerinde kullanılabilirlik testi yapmayı hedeflemelidir. Bu, hasta güvenliği ve yaşam kalitesi için daha iyi bir yaklaşım sunmaktadır.

Kullanılabilirlik kavramının biyomedikal mühendisliği ile özel olarak ilişkili olarak tanımlanması, üç temel öğe ile daha iyi açıklanabilmektedir. (Viitanen vd., 2011). Bu hususlar şöyledir:

Klinik sistemler ile kullanıcıların görevleri arasındaki uyumluluk: Hekimler ve diğer sağlık çalışanların ana amacı, hastalıkları teşhis etmek ve tedavi etmekdir. Bu yoğun tempoda, cihazın nasıl çalıştığı veya nasıl çalışması gerektiği onun ilgi alanlarından biri olamayacak ve fonksiyonlari çok önemli veya hastaya çok faydalı olabilecek bir cihaz bile olsa kullanımı verimli olarak sağlanamayacaktır. Bu amaçla, kullanılabilirlik çalışmalarının en önemli perspektiflerinden birisi, tıbbi mühendislik alanında klinik sistemler ile sağlık mensuplarının hedefleri arasındaki ilişkiyi değerlendirip kuvvetlendirmektdir. "Bu bakış açısı, kullanıcı odaklı tasarımın iyi bilinen iki ilkesiyle yakından ilişkilidir: kullanıcı özelliklerini ve sistem göreve uygunluğunu anlama" (Viitanen vd., 2011). Sistemler, hekimlerin tıbbı prosedürleri uygularken zorlamak ya da işlerini güçleştirmek yerine günlük çalışma prosedürlerine kolaylık ile entegre edebilmelidir (Viitanen vd., 2011). Sistemler, hekimlerin kilit görevlerini yerine getirebilmelerini kolaylaştırmalı ve hastanın durumunu analiz edebilmelidir. Medikal alanda yapılan tasarımlar, personel, eylemler hakkında karar alırken veya gerekli uygulamaları gerçekleştirirken zorluk çekmeyecek şekilde planlanmalıdır (Viitanen vd., 2011). Kullanıcı ile arabirimin uyumluluğu, kullanıcı arabirimi tasarımının kendini açıklama ve optimizasyonuna dayanır. Sistemler ve hekimler arasında sağlanacak uyumluluk, hasta güvenliği ve sağlık hizmetinin kalitesini artıracaktır. Spesifik görevleri yerine getirmek için sistemler, özel eğitime gerek duyulmadan doğrudan anlaşılabilir olmalıdır (Bærentsen vd., 2000, & Kirakowski vd., 1994).

Klinik çalışmada destek ve iş birliği: Sağlık hizmetleri ile uğraşan profesyonellerin verimli sonuçlar elde etmeleri icin bilgi alışverişinde bulunulması, aktivitelerin düzenlenmesi ve sağlık mensupları arasındaki iletişimin iyi bir şekilde sağlanması gerekir (Viitanen vd., 2011). Sağlık uzmanlarıyla iletişim sağlayan ve hasta bakımı için doğru ve hızlı kararlar almalarına yardımcı olan verilerin sunulma şekli, sistemin başarısını (Häyrinen vd., 2008) artırmaktadır.

• Birlikte Çalışabilirlik (Interoperability) ve Güvenilirlik: Tıbbi cihazlarda yeterli miktarda "birlikte çalışabilirlik" bulunmaması durumunda, sağlık profesyonelleri tarafından görevlerin uygulanması karmaşıklaşabilir. Güvenilirlik ve işlevsellik, hayatı tehdit eden kritik ortamlarda kesinlikle önemlidir. Kullanıcının bakış açısından, güvenilirlik ve uyumluluk tıbbi cihaz teknolojisinde son derece önemli bir role sahiptir. Sonuç olarak, teknik olarak uygulanabilirlik talebi, bir dizi farklı teknolojiye sahip sistemler arasındaki uyumluluğun yanı sıra entegre bilgi akışını sağlamak için gereklidir; klinik bilgi sistemleri, iletişim teknolojileri vb. (Viitanen vd., 2011).

4. Kullanıcı Merkezli Tasarımın Önemi

Sağlık sistemlerinde bulunan kullanılabilirlik sorunları, potansiyel olarak tıbbi hataların kaynağı olabileceği için yaşamı tehdit eden durumlara neden olabilmektedir (Khajouei vd., 2011). Özellikle tıbbi olay raporları gibi çok sayıda araştırma raporu, kullanılabilirlik ve kullanıcı hataları arasında nedensel bir ilişki olabileceğini göstermektedir (Zhang vd., 2003). Yetersiz kullanılabilirlik ile tasarlanan sistemler ciddi sorunlara yol açabilmektedir, örneğin hangi önemli bilginin etkin bir şekilde sunulup sunulmadığı bilgisi bile sorun olabilmektedir. Bilinmesi gereken önemli bir husustur ki tıbbi mühendislik alanında "geliştirilmiş kullanılabilirlik gereksinimlerinin" anlaşılması hem sağlık sektörü hem de tıbbi cihaz endüstrisi için öncelik taşımaktadir. Harvard Medical Practice çalışması, hastaların yaralanmalarının %69'unun kullanıcı hatalarından kaynaklanabileceğini saptamıştır (Leape vd., 1993). Weinger tarafından yapılan bir başka araştırma, anestezi sırasında kullanıcı hatalarının %69 ila %82 arasında sorun çıkartabildiğini belirtmiştir (Weinger vd., 1999). Raporlar, tıbbi mühendislik alanında kullanılabilirlik eksikliklerin kullanıcı hatalarından kaynaklanan sorunları artırabileceğine işaret etmektedir (Hyman vd. 1994). Bazı sistemler, kompleks kontroller içerip, karmaşık çalışma döngüleri nedeniyle veya belli belirsiz alarm mesajları ve anlaşılmayan geri bildirimleri yüzünden çok karmaşık olabilir (Liljegren vd, 2006).

Sonunda, kullanılabilirlik değerlendirmesi, etkileşimli sağlık sistemi elde etmek için önemli bir unsur olarak kabul edilmelidir.

Oldukça kullanışlı sistemlerin avantajları, ürün eğitimini de içeren satış sonrası hizmetler için artan farkındalık, ürüne pazarda yönelen arz ve talebin artması gibi sıralanabilmektedir. Buna ek olarak üretkenlik, kullanıcı hatalarının azaltılması veya tamamen yok edilmesi anlamına gelmektedir. Kullanılabilirliği arttırılmış bir sistem, hastalar için daha iyi bakım sağlamanın yanı sıra kullanıcılar tarafından daha hoş bir şekilde kabul edilebilir hale gelmektedir. Tüm bunlar kullanıcılara daha iyi yaşam kalitesi sağlar.

Kullanıcı merkezli tasarım son yıllarda çeşitli alanlardan, ör. "İnsan faktörleri mühendisliği, ergonomi ve kullanılabilirlik mühendisliği". "İnsan faktörleri mühendisliği ve ergonomi" tanımı yaklaşık eş anlamlıdır. Asıl fark, uygulamadaki gerçek farklılıklar yerine telaffuz edileceği bölgeden kaynaklanmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerde daha yaygın olarak kullanılan terim "İnsan Faktörleri Mühendisliği"

ve diğer ülkelerde, özellikle Avrupa'da, "Ergonomi veya Kullanılabilirlik Mühendisliği" terimleri daha sık kullanılmaktadır (Rubin vd.,2008).

Kullanılabilirlik mühendisliği, güvenli, sağlıklı ve verimli teknolojilerin geliştirilmesini kolaylaştıracak metodolojileri geliştirmek için yenilikçi teoriler sunmaktadır (Nuutinen vd., 2005). Kullanıcı merkezli tasarım, kullanışlı ürün ve sistemleri geliştirmek için ciddi süreçleri kullanmaktadır (Rubin vd., 2008).

Kullanıcı merkezli tasarımda, kullanıcının ürünle ilgili doğrudan deneyimi olması gerekir. Kullanıcı, altta yatan teknolojinin ve altyapısının yetenekleri ve sınırlamaları tarafından yönlendirilmek yerine odak noktası olarak alınmalıdır. Tasarım prosedürü sırasında, son kullanıcılara gereksiz uyarlamalar yapmalarını vurgulamak yerine günlük rutin işlerinde yardımcı olmayı hedeflemektedir. "Kullanıcı merkezli tasarım, kullanıcıların aktif katılımını ve kullanıcı ve görev gereksinimlerini, kullanıcılar ve teknoloji arasında uygun bir dağılım ve tasarım çözümlerinin yinelenmesi, ve anlaşılabilmesi için Uluslararası Standartlar Organizasyonu (ISO) içinde tanımlanmıştır ‹› (Rubin vd.,2008).

Bu şekilde kullanılabilirlik mühendisliği, son kullanıcıların, müşterilerin, ürün tasarımcılarının ve yazılım geliştiricilerinin belirli hedeflere ulaşmasında başarıyı körükleyen etkili bir parametredir. Bu amaçla, kullanılabilirlik testi için sayısız değerlendirme teknikleri ve ölçüm yöntemleri geliştirilmiş ve önerilmiştir.

Kullanılabilirliğin avantajlarını göz önüne almak için daha önemli hale gelen iki önemli husus vardır:

• Tıp endüstrisindeki meslek mensupları, tasarım aşamasında kullanıcının becerilerini, alışkanlıklarını ve yatkınlıklarını göz önüne almalıdır. Kullanılabilirlik araştırmasından elde edilen bulgular, ürün döngüsüne çeşitli avantajlar sağlamak yanında verimliliği de artırabilir. Artan beklenti, insan faktörlerinin tıbbi cihaz tasarımında birçok katkıda bulunmasıdır (Klatzky vd., 1995).

Satın almadan sorumlu olan profesyonellerin ve tıbbi teknoloji ekipmanının kullanımından sorumlu olan personelin, seçilecek yeni sistemlerin kullanılabilirliğini değerlendirmesi tavsiye edilmektedir. Satın almadan önce herhangi bir sistemin kullanılabilirliğini değerlendirmek önemli olmakla birlikte, resmi kullanılabilirlik değerlendirmelerinin hastanelerde de yapılması da tavsiye edilmektedir (Chapanis vd., 1991).

Kullanılabilirliği ön planda olan bir sistem, sistemin etkin bir şekilde çalışmasına katkıda bulunacak ve kullanıcıların verimliliğini artıracak; kullanıcıları, kullanıcı arayüzünün teknik ayrıntılarıyla mücadele etmek yerine, kullanıcıyı daha iyi bir şekilde destekleyecektir. Bu, kesinlikle kullanıcı hatalarının sayısının azalmasına ve öğrenme sürecinin hızlandırılmasına neden olacak ve ayrıca, kullanıcı eğitimi ve desteği için gereken süreyi azaltacaktır (Horsky vd., 2010).

Daha az teknik kullanıcı tarafından kullanılacak çok karmaşık ürünlerin tasarımı sırasında dikkate alınması gereken çok sayıda parametre vardır. Ekip üyelerini, farklı meslek alanlarından takım seçmek, ör. teknik servis ve eğitim, satış ve pazarlama, kullanıcı ara birimi tasarımı, insan faktörleri, kalite yönetimi ve multimedya gibi pek çok farklı perspektifin toplanması anahtar rolü oynayabilir. Bu profesyonellerin birçoğu farklı ek uygulama alanlarındaki uzmanlıklarından katkıda bulunabilir, bu nedenle çok disiplinli ekiplerle çalışmak daha kolay ve daha dinamik bir çözüm sağlayacaktır (Rubin vd., 2008). Kullanılabilirlik mühendisliği, tasarım süreci farklı düzeyde kullanıcı ve makine arasındaki arabirimi değerlendirmek için güçlü bir araç sunarak, tüm bu multidisipliner terimleri kapsayabilir.

5. Yüksek Kullanılabilirlik Oranına Sahip Bir Sistem Tasarlamanın Yolları

Kullanılabilirlik çalışmaları, birçok farklı ürün türünün ara yüzlerinin kullanılabilirlik oranını ölçmek ve geliştirmek için sıklıkla uygulanır. Genellikle, bu çalışmalar sırasında kullanıcılar gözlemlenir veya belirli görevleri yerine getirmeye telkin edilerek performansları değerlendirilir. Cihazları kullanırken düşüncelerini öğrenmek amacıyla onlarla röportaj yapılabilir. Bu çalışmalar, çok sayıda test katılımcısı ve uzman bulmak, zaman, buna paralel yatırımları içeren pahalı, zaman alıcı ve karmaşık görevler içerebilmektedir. Sonuç olarak, maliyet etkinliği olan kullanılabilirlik çalışmalarının planlanması ve projeksiyonu günümüzde bile bir zorluk teşkil etmektedir. Kullanılabilir bir arayüz tasarlamanın bu kadar zor olmasının sebepleri şu argümanlarla açıklanabilir:

I. Sadece sistem üzerinde yoğunlaşmak yeterli değildir: Ürün tasarımı esnasında, operatör (sistemin ana kullanıcısı) yerine makine veya sistem, ilgi odağı olmamalıdır. Bu, temel kullanıcı için kullanılabilen bir cihazı elde etmek için yeterli olmayacaktır. Bununla birlikte, her türlü insan performans durumunun farkına varılması için kritik önem taşıyan üç önemli faktör vardır (Rubin vd., 2008). Ürünü iyileştirmek için tasarımcı, görev, kişi ve arayüz gibi bu üç bileşeni dikkate almalıdır. Çoğunlukla tasarımcılar, mühendisler ve programcılar sadece insan unsurları üzerinde düşünülmeden cihaza veya yaptığı göreve odaklanmıştır. Çoğunlukla, bu üç unsur arasındaki ilişki ve etkileşim de yok sayılmıştır ki bu çoğunlukla performansın kilit noktasıdır.

II. Hedef kitleye yapılan değişiklikler daha yakından izlenmelidir: Birçok alanda hedef kitle teknoloji kadar hızla ve dramatik bir şekilde değişmektedirki üreticiler bu evrime tepki vermek için çoğu zaman geç kalabilmektedir. Bu nedenle, kullanıcıların ve tasarımcıların bir bütün olarak düşünmek en iyisidir. Bu analojiye bağlı olarak, tasarımcılar şimdi ''next bench'' metoduyla tasarım yapabilirler. Bu, geliştirme laboratuvarında tasarımcının yanında oturan bir kullanıcının iletişimiyle gerçekleşen bir dizayn metodudur. Bu yaklaşım başarılı bulunmuş olacak ki kullanıcılardan zorluklarla ilgili şikâyet gelmemiştir (Rubin vd., 2008).

III. Tasarım süreçleri sadece sağduyudan daha fazlasına ihtiyaç duyar: Ne

yazık ki birçok organizasyon, kullanımı kolay sistemlerin tasarımının zor, ön görülemeyen bir çaba olduğunu ve kullanışlılığın sadece bir "sağ duyudan" ibaret olduğunu ön görmektedir. Kullanılabilirlik süreci, bir ürünün kesin bir ölçümü ve operasyonel açıklaması yapmak için zaman ve insan gücüne dayanılarak yapılan bir analiz sürecidir. Birçok kişi kullanılabilirliği daha az önemli gördüğü için kullanımı kolay olmayan ürünlerin tehlikeli, riskli koşullarıyla karşılaşmak zorunda kalmaktadır. Bu, özellikle hayati önem taşıyan çalışma alanlarında kabullenilemeyecek kadar ciddi sorunlara neden olabilen ciddi bir problemdir. Tasarımcıların büyük bir çoğunluğu, kullanılabilirliğin kendi mesleki sorumluluğunun bir parçası olmadığını ve ürünlerin bu anlamda geliştirilmesi için alternatif yollar aramaya başladığı görüşünü dile belirtmiştir. Tavsiye edilen de tasarımdan sorumlu ekiple kullanılabilirlik kavramının değerlendirilmesini yapacak ekibin aynı olmaması özellikle tavsiye edilen önemli bir husustur. Birçok üretici firmada, kullanılabilirlik mühendisliğinin, "sağduyu" dan daha fazla şeyi ifade ettiği değerlendirilmelidir (Rubin vd., 2008). Bu, kullanılabilirlik değerlendirmelerini etkili bir şekilde gerceklestirilmesini engeller.

IV. Tasarım ekibi birbiriyle daima etkileşime giremez: Ekiplerin çeşitli bölümlerinin birbirleriyle entegrasyonu sorun olabilir. Verimliliği artırmak için birçok işletme, ürün geliştirme sürecinin çeşitli bölümlerini ayırmak durumunda kalmıştır. Örneğin, basit bir ürünün parçaları, temelde kullanıcı arabirimini ve kodları içerir. Başlangıçta, bu bileşenler farklı kişilerce veya başka bir deyişle tasarım ekibinin farklı üyeleri tarafından geliştirilir. Uzmanlık burada sorun olmamakla birlikte asıl sorun, ayrılmış bu ayrılmış parçaların entegrasyonuna ve farklı ekip üyeleri tarafından tasarlanan diğer parçalar arasında verimli bir iletişime ihtiyaç duyulduğunda ortaya çıkar. Beklenti, kolayca birbirleriyle uyumlu ve birbirine uygun parçaları üretmektir ve iyi bir iletişim ihtiyacı duyar. Bununla birlikte, son kullanıcı, bu yeni ürünün eksiksiz, homojen bir ürün gibi çalışmasını beklemektedir. Ürün, bu şekilde çalışmadığında, kullanıcının beklentileri ile çatışma oluşturur (Rubin vd., 2008). Kullanılabilirlik değerlendirme süreci, bu sorunlardan bazılarını önlemek için dışarıdan tedarik edilebilir.

V. Tasarım ve uygulama her zaman eşzamanlı değildir: Tasarım ve uygulama farklı türde hizmetlerdir. Bu birbiriyle ilişkili iki öğenin başarıyla ayrılması yalnızca çeşitlendirilmiş beceri ve yeteneklere dayanarak yapılabilir. Önceden, tasarım ve uygulama arasındaki bu ilişki birbirine çok yakın olarak düşünülmemiştir. Tasarımdan sorumlu olan mühendisler özellikle teknik becerileri için programlama ve kod analizini içeren işler istihdam edilmekteydi. Onların asıl görevi, projeyi, işlevsel ve kullanımı kolay bir cihaz yerine "sadece çalışan bir cihaz olarak" tamamlamaktı. Buna ek olarak, daha geniş, daha az karmaşık kullanıcı nüfusuna ulaşma ihtiyacı ve kullanım kolaylığı için onları tatmin etmek ve benzeri zorluklar tasarımcıların ürün döngüsünde işin içinden çıkmasını engelleyen zorluklar yaratmaya başladı. Ancak, bugün teknolojinin günlük hayattaki öneminin artışıyla birlikte odak noktası oldukça değişti. Başka bir deyişle Rubin'in belirttiği gibi, "odağın makine içinden (nasıl çalıştığından), son kullanıcının bulunduğu yere (haberleşme biçimine) taşındı" (Rubin vd., 2008). Kullanılabilirlik değerlendirme süreci, bu sorunlardan arınılarak bir ürün tasarlanmasına hizmet etmektedir.

6. Bir Ürünü Neler Daha Kullanılabilir Yapar?

Rubin'e göre, başarılı bir kullanılabilir ürünün temel gereksinimleri şunlardır:

- Daha önce başka araştırmacılar tarafından da belirtildiği gibi ilgi merkezi, projenin başında kullanıcılar ve görevleri üzerinde yoğunlaşmış olmalıdır.
- Ürün nasıl kullanılıyor araştırılmalı ve değerlendirilmelidir.
- Yenilenmesi gereken tasarım gereksinimleri sistematik bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

Odak noktası ana kullanıcı profili faaliyetler ve içinde bulunan çevre olarak özetlenebilir:

Kullanılabilirlik Mühendisliği, özellikle kullanıcı ile tasarımcı (ekip) arasında belirli bir iş birliğinin olması gerektiğini ifade etmektedir. Bu etkileşim, tasarımın daha sezgisel, kullanımı kolay ve daha az kullanılabilirlik kusuruyla sonuçlanmasına yardımcı olmaktadır (Rubin vd., 2008).

" FDA Kılavuz Belgelerinde 2011" de, veri elde etmek için güvenilir ve etkileşimli yol üzerinde nasıl odaklanılacağı aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır:

- Cihaza ait kullanıcı grupları tanımlanmalıdır: Sistemin ana kullanıcılarını örneğin; hasta, çocuk, yaşlı, hekim, hemşire, diğer sağlık personeli).
- Kullanıcılara verilecek eğitim düzeyini belirtilmelidir.
- Kullanıcıların niteliklerini örn. fonksiyonel kapasite, konum ve eylem emniyet ve etkinliği etkiler.
- Cihazın kullanımında sorunlara neden olabilecek durumlar belirlenmelidir.
- Sistemin kullanıldığı ortam tanımlanmalıdır; Sanayi, hastane, nükleer santral evleri, acil durum kullanımı, açık alanlar vs.
- Kritik ortamlar tanımlanmalıdır (örn., Acil nakil, ameliyathaneler, radyoaktif alanlar, steril ve izole edilmiş odalar, yoğun bakım ünitesi)
- Diğer sistemlerle uyumluluk da uğraşılan cihaz veya sisteme göre bir analize tabii tutulmalıdır.
- Cihaz ile kullanıcı arasında kullanılan ara birimin ana fonksiyonu belirlenmelidir.
- İşlevsellik, beceri, karakterizasyon, koruyucu bakım gereksinimleri, alarmlar vs.

Kullanıcı-cihaz etkileşiminin değerlendirilmesini içeren insan faktörü mühendisliği alanında, kullanılabilirliği değerlendirmek üzere çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar "Kullanılabilirlik Değerlendirme Yöntemleri" terimi altında toplanmaktadır. Kullanılabilirlik değerlendirme yöntemi temelde kullanıcı merkezli bir tasarım sürecinde önemli bir bileşen oluşturmaktadır. Bu temel ilkeler, asıl görevi yerine getiren ana kullanıcılar ile ürünün arasındaki etkileşime dayanmaktadır.

Kullanılabilirlik Değerlendirme Metodu, geliştirme sürecinin herhangi bir aşamasında kullanıcı tarafından etkileşimli tasarımın kullanılabilirliğini değerlendirmek için çeşitli test yöntemlerini uygulayarak ürünün veya sistemin değerlendirilmesi olarak tanımlanabilir. Kullanılabilirlik değerlendirmesi, teorik sürümlerin ve tasarım fikrinin kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi ve yeniden değerlendirilmesi ve test edilmesi için bir fırsat sağlayan yinelemeli bir tasarım prosedürüdür (Rubin vd.,2008).

7. Kullanılabilirlik Değerlendirme Yöntemleri

"Kullanılabilirlik Değerlendirme Yöntemleri" tanımlara göre farklı kategorilere ayrılabilir; ör. kullanıcılarla laboratuvar tabanlı kullanılabilirlik testi, uzman tabanlı kullanılabilirlik denetleme yöntemleri, orijinal rtamdaki kullanıcılar ile alan kullanımı testler ve vb. gibi.

Kullanılabilirlik Değerlendirme Yöntemleri'nin evrensel olarak kabul edilmiş bir sınıflandırması olmamakla birlikte ve araştırmacıdan araştırmacıya göre değişir. Bazı durumlarda, analiz amaçlarına göre test yöntemlerini değiştirmek gerekebilir. Test yöntemleri ağırlıklı olarak geliştirme evrelerine göre uygulanabilir.

Değerlendirme yöntemleri altındaki testlerin açıklamaları kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Bağlamsal Soruşturma Metodu: Kullanıcılar cihazı nasıl kullandıklarını gösterirler ve uzman, ne yaptıklarını ve neden bunu yaptıklarını araştırmak üzere sorular sorar.

- Mülakatlar ve Odak Grupları: Kullanıcıların algıları, görüşleri, inançları ve tutumları ile ilgili bilgilerin elde edilmesine yardımcı olmak amacıyla yapılır.

- İşlevsel Görev Analizi: Cihazda bir arıza oluşturulur ve potansiyel kullanım hatalarını analiz etmek için rejeneratif testler kullanır.

- Sezgisel Değerlendirme: Arayüzü, kullanılabilirlik ilkelerini (buluşsal yöntemler) sistematik bir şekilde hesaba katarak analiz eder. İki aşamalı olarak uygulanır: Bu iki aşama bilginin analizi ve entegrasyonunu içerir. Analiz aşamasında, uzman analizdeki önyargıları önlemek için ürünün arayüzünü bağımsız olarak araştırır. Pratik olarak, üç ila beş değerlendirici uzman kullanılır ve normal olarak, araştırmacı başına bir ila iki saat çalışma gerekmektedir (Nielsen vd., 1994). Uzmanlar arayüzün bir bölümünü inceleyebilir, bu analiz, çoğunlukla altın kurallar olarak tanımlanan kullanılabilirlik yöntemlerine dayanır. Entegrasyon aşamasında değerlendiricilerin endikasyonları derlenmektedir. Böyle bir analizin sonucu kullanılabilirlik problemlerinin belirlenmesi ve bu problemlerin etkisinin analiz edilmesidir (Monique vd.,2009).

- Bilişsel Yürüme: Testlere katılan deneklere, kullanım sırasında yaşadıkları temel sorunlar hakkında sorular sorularak geri bildirim almak üzere yapılır. Müfettişler, sistemin kullanılabilirliği ilgili kullanıcıların katkılarıyla "öznel

bilgi" toplamaktadır.

- Kullanılabilirlik Testi: Gerçekçi durumlarda standart bir protokol kullanarak kullanıcılardan bilgi toplama şeklindedir. Bu teknik üç aşamada uygulanır: "hazırlama, test etme ve takip etme" (Nielsen vd. 1994).

Hazırlık aşaması aşağıdaki parametrelerden oluşur:

-Katılımcıların organize edilmesi: test grubunun doğru verilere dayanarak oluşturulması; amaçlanan hedef, kullanıcı grubu ile aynı özelliklere sahip olmalıdır.

- Görevler, kullanıcıların günlük rutininden uygun, önemli ve temsilci olan eylemler şeklinde seçilmelidir.

-Görev için geçen zamanı ölçerek veya düzeltilmemiş veya düzeltilmiş hata sayısını sayarak veri toplanması nesnel olur. Test yapılırken, katılımcılar düşüncelerinden konuşmaya destek verilir. Test daha sonra analiz için kaydedilir.

- **Hiyerarşik Görev Analizi:** Bir organizasyonun eğitim ihtiyaçlarını araştırır ve planlama, analiz etme ve karar verme gibi karmaşık görevler için temsili davranışları inceler (Annett vd., 1998). Bir hedefe ulaşmak için görevleri ayrıntılı ve kapsamlı olarak analiz eder.

- **Yüksek Sesle Düşünme Yöntemi:** Test oturumları sırasında katılımcılar bir (prototip veya alıştırma) sistem veya son kullanıcı ürünü ile verilen görev yardımı ile "etkileşimde bulunmak" ve yorumlarını sözlü yorumlarlar. Bu teknik bir sistemin tasarımla ilgili kullanılabilirlik sorunlarını tanımlamak için önemli bir rol oynamaktadır ve bu nedenle kullanılabilirlik mühendisliğinde veri elde etmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

- **Anket:** Bu teknik çoğunlukla büyük bir kullanıcı grubunun gerçeklerini araştırmak için uygulanmaktadır.

8. Kullanılabilirlik Değerlendirme Yöntemlerinin Performans Kriterleri

Kullanılabilirlik sorunu, kullanıcıların günlük rutin çalışma sırasında karşılaşacakları ve kullanımını etkileyebilecek bir sorunu işaret edebiliyorsa bu sorunun gerçek ve ciddi olduğu anlamına gelir. Bu tanımın anlaşılması, gerçek aktörler üzerinde çok az etki yaratan ufak sorunlarda harcanmış çabayı ortadan kaldırmaya yardımcı olacaktır. Gerçek kullanıcı üzerinde odaklanma da önemli bir noktadır; çünkü değerlendirme yöntemlerinin bazılarında müfettişin araştırdığı gerçek aktörler için bir sorunun nedeni değildir.

Bastien bir değerlendirme yöntemini araştırmak için üç önlemli kriteri aşağıda belirtmektedir (Bastien vd., 1995):

- **Güvenilirlik:** Müfettişler, kullanılabilirlik değerlendirmesini yapan nesnel bir kişiden rasyonel olarak tekrarlanabilir sonuçlar ister.

- **Doğruluk:** Değerlendiriciler, mümkün olan en fazla kullanılabilirliği bulmak için konsantre olurlar.

- **Geçerlik:** Gözlemciler yalnızca "doğru sonuçlar" elde etmeye isteklidirler ve yalnızca gerçek sorunları değerlendirmeye odaklanırlar.

Hangi yöntem seçilmiş olursa olsun, amaç; tasarım ve kullanıcı-cihaz etkileşimlerinde kullanılabilirlik problemlerini tanımlamak, değerlendirmek ve açıklamaktır (ve mümkünse, telafileri belirlemektir) (Hartson vd., 2003). Yapılan araştırmalar, kullanılabilirlik analizinde henüz yeterince kabul görmüş standart yöntemlerin bulunmadığına dikkat çekmiştir (Gray vd., 1998). Bu nedenle, bu çalışmanın uzmanlar tarafından cihazin belirlenen özelliklerine göre bir temele dayandırılması önemlidir:

- Hedeflerin açık bir tanımı,
- Niteliksel çalışmalar, sözel verilere dayalı olması,
- Veri toplama kritik olarak yapılmalıdır.

Planlanmış kullanılabilirlik analizinde en iyi sonucu elde etmek için birden fazla değerlendirme yönteminin kullanılması önerilir.

9. Kullanılabilirliğin Ürün Geliştirme Üzerine Pazarlama ve Ekonomik Etkileri

Kullanılabilirlik, ürün geliştirmenin yanı sıra ürün yönetimi için bir tanım sunmaktadır. Kullanılabilir bir ürün müşteriyi tatmin etmenin yanı sıra satışları da artırıcı bir etkiye sahiptir. Ürünün pazardaki yerini kuvvetlendirecek önemli bir parametre olarak kabul gördüğü takdirde arz ve talep dengesindeki etkiside hissedilir derecede kendini göstermektedir.

Öneriler getirmek için memnuniyet özellikle doğrudan tüketiciye yönelik ürün gruplarında büyük önem kazanmaktadır. İyi bir kullanılabilirlik ürünün tercih edilmesini sağlayacaktır (Scerbo vd., 1995). Sonuç olarak, firmaların ürünün kullanılabilirliği üzerine daha fazla yatırım yapmaları ürünün pazarda daha iyi bir yer bulmasını destekleyecektir.

Şirketler bunu bir rekabet aracı olarak da kullanabilirler. Norman'a göre, kullanıcılar kullanışlı ürünleri daha yüksek oranda seçerler (Norman vd., 1999). Buna ek olarak, kullanılabilirlik; fiyatlandırma, hizmet ve perakende satış ile birlikte pazarlama stratejisinin bir bileşeni olarak düşünülmelidir (Roberts vd., 1998).

Kullanılabilirliğin, pazarlama özelliklerine ek olarak, kalkınma bütçesindeki maliyet azaltımı üzerinde etkisi de dikkate alınmalıdır. Yetersiz ve kullanıcıyı zorlayan kullanıcı ara birimleri artan maliyetlere neden olabilir. Araştırma ve geliştirme

odaklı şirketler için bu tür artan maliyetler, gerekli destek, dokümantasyon sıklıkla saklanan ek bir yüktür ve ürün geliştirme döneminde finansal bir sorun oluşturabilir (Donahue vd., 2001). Pek çok geliştirme maliyeti, yalnızca ürün geliştirmenin son adımlarında görülebilen kullanılabilirlik sorunlarından kaynaklanabilmektedir. Bu tür bütçeyi zorlayan sorunlar, geliştirme sırasında kullanılabilirlik testlerini tutarlı bir şekilde uygulanmasıyla azaltılabilecek ek maliyetlerdir. Üretici firmalar genellikle her şey bittikten sonra "kullanılabilirlik kontrolü" nü tercih eder: konsept kararlaştırılır, modeller test edilir, prototipler yapılır ve hatta pazarlama stratejisi geliştirilebilir. Bu aşamada, kullanılabilirlik sebebiyle sorunlar saptandığında, tüm proje büyük bir revizyona tabi tutulmak zorunda kalabilmektedir.

Tasarım sürecinin başlangıcında kullanılabilirlik araştırmalarının kullanılması, projelerin bütçesinin ve süresinin aşılmasını önleyebilir (Donahue vd., 2001). Yazılım projelerinin %63'ü bütçelerini aşmakta (Bias vd., 1994).

Kullanılabilirlik kusurlarının büyük bir nedeni vardır (Bias vd., 1994):

- Kullanıcı tarafından istenen sık yapılan değişiklikler
- Daha önce gözlenmemiş olan kullanıcının eylemleri
- Kullanıcı gereksinimlerinin yetersiz şekilde anlaşılması
- Yetersiz kullanıcı tasarımcı iletişimi ve anlama kıtlığı

Kullanılabilirlik sorunları, toplam giderlerde önemli bir artış yaratarak kâr marjlarını zayıflatabilir. Bu bağlamda, bir araştırma (Bevan vd., 2000) olaya şu şekilde bir nitelendirme getirmektedir: Örnek olarak yapılan bir araştırmada teknik olmayan işçiler, bilgisayarla ilgili teknik sorunları açıklığa kavuşturmak için zamanlarının yılda %4-10'unu tüketmişlerdir. Bundan dolayı, kullanılabilirliğin eksikliğinin "bilgisayar kullanımının verimliliği" üzerinde büyük bir etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (Gibbs vd., 1997). Günümüzde, mali zorluklar pek çok alanda açıkça görülmektedir. Kullanıcıları desteklemekten sorumlu olan birçok farklı sistemin geliştirilmesi, en büyük yatırımlardan biri olarak adlandırılabilir. Gibbs tarafından yayınlanan bir başka araştırmada, bilgisayar sistemlerinin %31'inin, çoğunlukla yetersiz kullanıcı-tasarımcı ara yüzü nedeniyle kabul edilemez olduğu belirtildi (Gibbs vd., 1997). Conklin'e göre, erken tasarım sürecinde kullanılabilirlik araştırmalarının uygulanması bir avantaj ve ürün geliştirme döngüsünün etkinliğini de artırmaktadır. (Conklin vd., 1991). American Airlines'ın, ürün geliştirilmesi sırasında kullanılabilirlik sorunlarının proje başında saptanıp üstesinden gelmek suretiyle proje giderlerinin % 60-90 aralığında azalttığı bildirilmiştir (Bias vd., 1994).

Bosert, kullanılabilirlik değerlendirme yöntemlerinin kullanıcı ara yüzünün tasarımına doğru şekilde entegrasyonunun, geliştirme süresinin yaklaşık %33-50'sini azaltma fırsatı sağlayabileceğini belirtmiştir (Bosert vd., 1991).

INUSE (Bilgi Mühendisliği Kullanılabilirlik Destek Merkezleri), kullanıcı merkezli yaklaşımın başlıca avantajlarını aşağıdaki gibi açıklamaktadır:

Kullanıcı merkezli ürün geliştirme sürecinin faydaları:

- Ürün geliştirme süresinin azalması,
- Azalan ürün geliştirme maliyetleri,
- Gelecekteki tasarımlar için kullanıcı bilgisinin artışı.

Satış ve pazarlama için kullanılabilecek parametreler:

- Azalan eğitim maliyetleri,
- Satış sonrası bakım süresinin ve maliyetlerinin azalması,
- Artan rekabetçi üstünlük.

Son kullanıcılara yönelik kullanışlı ürünlerin faydaları:

- Artan yaşam kalitesi,
- Artan verimlilik,
- Artan kullanıcı konforu ve hasta güvenliği.

Kullanıcı odaklı tasarıma uygun önem verildiğinde, şirketler, ürünün piyasaya sunulmasından önce sorun keşfedilebildiğinden dolayı, tasarım süreçlerinin tekrarlanmasına gerek kalmayacaktır. Yani, buna göre, ürün geliştirme süreci boyunca analiz, tasarım ve uygulanmanın birden fazla kez tekrarlanma riskinin ortadan kalkması ürün geliştirme süresini ve maliyetini düşürecektir. Tasarruf, basitleştirilmiş ürün belgelerinin yanı sıra eğitim maliyetlerini de içerir (Wiklund vd., 1994). Bununla birlikte, sağlık alanında Kullanılabilirlik Mühendisliği prensiplerinin başarılı bir şekilde uygulanmasına ilişkin sayılı birkaç örnek bulunmaktadır. Çeşitli kullanılabilirlik değerlendirme teknikleri birkaç uzman tarafından geliştirilmiş ve uygulanmasına rağmen, tıbbi cihazların geliştirilmesine etkisi hala sınırlı kalmıştır.

Araştırmacılara, özellikle tıbbi cihaz imalatı endüstrisi için anlaşılabilir bir dizi kullanılabilirlik yönteminin uygulanması, değerlendirilmesi ve iyileştirilmesinde desteklenmesi için artan bir ihtiyaç vardır ve bu, hasta güvenliği üzerindeki etkileri nedeniyle tıp mühendisliğinde kritik öneme sahiptir.

Kullanılabilir ürünler daha verimli ve böylece üretken kullanıcılar yaratacaktır; bu bir bütün olarak örgütlerin operasyonel verimliliğine yansıyacaktır. Çalışanlar bir aracı kullanamaz veya kullanmazsa, verimlilik düşer ve işin başarısı riske girer (Scerbo vd., 1995). Kullanılabilirlik tüketici pazarında bir rekabet aracı olarak kurulurken, iş dünyasında pazar yönetimi açısından da önem kazanmaktadır.

Kullanılabilir ürünlerle, kullanıcı sağlığı ve güvenliği konusundaki gelişmeler elde edilecektir.

10. Tıbbi Mühendislikte Risk Analizinin ve Kullanılabilirliğinin Kritik İlişkisi

Hasta güvenliği, halk sağlığı için yapılan düzenlemelerinde önemli ve kritik bir role sahiptir. Bir ürünün geliştirilmesi sırasında risklerin önlenmesi, tıbbi cihazlar için hayati önem taşıyan bir konudur. Farklı gereklilikler vardır ve bu konuda birçok uluslararası kabul gören yönetmelikte çeşitli normlar yayınlanmıştır. Tıbbi cihazların kullanılabilirliği ile ilgili en önemli direktif IEC 62366'dır. Tıbbi cihaz kullanılabilirliği için temel standart "IEC 62366 Kullanılabilirlik mühendisliğinin tıbbi cihazlara uygulanması» kullanılabilirlik mühendisliği yöntemlerini tıbbi cihazlara nasıl uygulanmasi gerektigini ve risk yönetim süreci ile birlikte kullanılabilirlik uygulamalarının nasıl yönetilmesi gerektigini açıklamaktadır (IEC 62366 Tıbbi Cihazlar Bölüm 1, 2015).

Hem aktif hem de aktif olmayan tıbbi cihazları kapsayan bu standard, bir tıbbi cihazın (IEC 62366 Tıbbi Cihazlar Bölüm 1, 2015) emniyet konusuyla ilgili olarak, ürün tasarımının incelenmesi, sınıflandırılması ve doğrulanması ve daha sonra onaylanması için bir ortam sunar.

"Risk Yönetiminde Avrupa Uyumlaştırılmış Standart, EN ISO 14971, Tıbbi Cihazlar"; Risk Yönetiminin Tıbbi Cihazlara Uygulanması "IEC 62366" ile yakından ilişkilidir ve kullanılabilirlik standardıyla uyum sağlamak için iki standart arasındaki ilişki dikkate alınmalıdır.

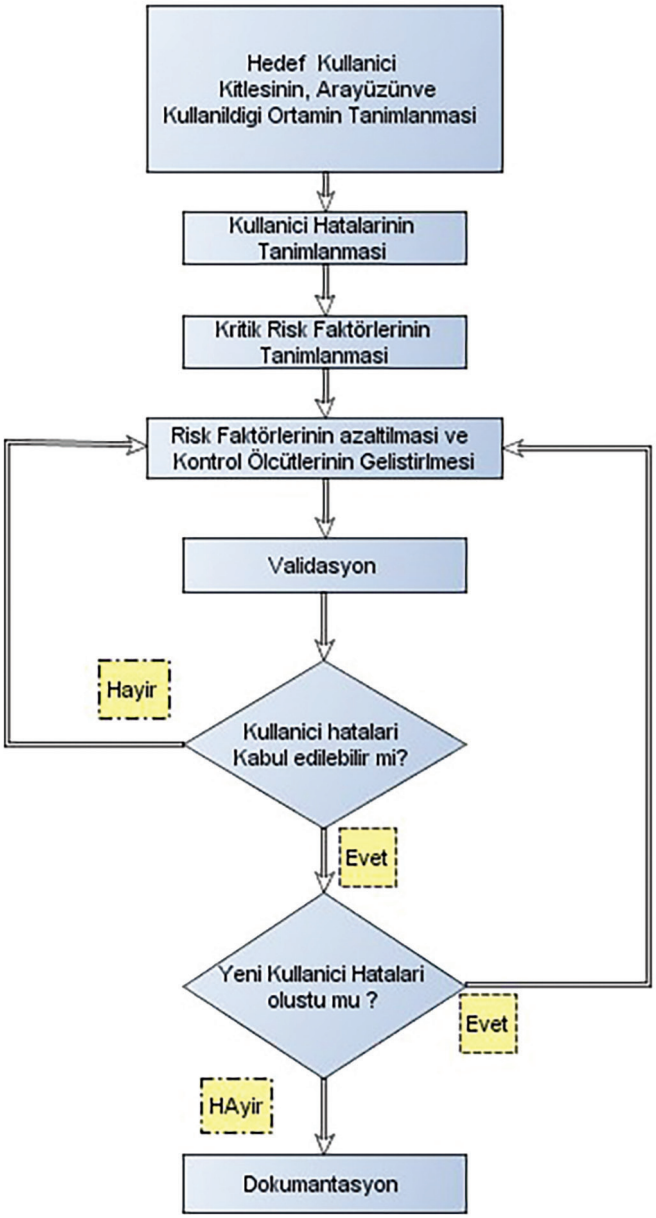
IEC 62366'ya göre, kullanılabilirlik mühendisliği ve uygulamaları bir dizi önemli faktörü içermektedir:

- Tıbbi cihazın kullanılabilirlik yönünden araştırılması, planlanan tıbbi müdahale, odaklanan hasta grubu dikkate alınarak yürütülmelidir. Kullanılabilirlik açısından cihazın temel görev tanımında olası tehdit riskleri ve tehlikeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Süreç, "EN ISO 14971" e göre Risk Yönetimi prosesi de göz önünde bulundurularak yönetilmelidir.

- Cihazın çalışması ile ilgili esaslar da açıkça tanımlanmalıdır. Doğrulama süreci, cihazın performans özelliklerini içermeli ve dolayısıyla kullanılabilirlik testlerinin sonuçları cihaza uyarlanmalıdır. Olası riskler bu aşamada da tekrar kontrol edilmelidir. Kullanılabilirliği artırılmış cihaz, risk yönetimi sürecinin dogru kontrolü yardımıyla başarılabilir (IEC 62366 Tıbbi Cihazlar Bölüm 1, 2015).

  Kullanılabilirlik ve risk yönetimi etkileşim süreci Tablo 1'de sunulmuştur:

Tablo 1. Risk Yönetimi ile kullanılabilirlik sürecinin etkileşimi (FDA guidance,2011)



Cihaz kullanıcılarının, kullanılacak ortamın ve arayüzün analizi

Ön analiz ve değerlendirmenin kullanılabilirlik testlerine göre yapılması

Kullanıcı hatalarından kaynaklanan hataların ortadan kaldırılması ve ürünün Kullanılabilirlik Testleri ile pazara çıkacak hale getirilmesi

11. Kaynaklar

Andrews D, Nonnecke B & Preece J (2003) Electronic Survey Methodology: A Case Study in Reaching Hard-to-Involve Internet Users. International Journal of Human-Computer Interaction 16: 185–210.

Annett J, Stanton NA (1998) Special issue: in task analysis. Ergonomics 41: 1529-1536.

Baecker RM (1995) Readings in human-computer interaction: toward the year 2000, Morgan Kaufmann Publishers.

Bærentsen KB (2000) Intuitive user interfaces, Scandinavian Journal of Information Systems,12: s.29–60.

Bastien J, Scapin D (1995) Evaluating a user interface with ergonomic criteria. International Journal of Human-Computer Interaction 7: 105-121.

Bastien JMC (2008) Usability testing: some current practices and research questions, International Journal of Medical Informatics, Isevier, 79: 1-18.

Bennett J (1984) Visual Display Terminals: Usability Issues and Health Concerns, Englewood Cliffs New Jersey: Prentice-Hall.

Bevan N (2000) „Trial Usability Maturity Process - Cost Benefit Analysis," ESPRIT Project 28015 TRUMP.

Bias (1994) „Pluralistic Walkthroughs," in Usability Inspection Methods, J. Nielsen and RL Mack, Eds. NY: Wiley.

Bias R, Mayhew D (1994) Cost Justifying Usability: Morgan Kaufman Publishers, Chapter 2.

Bosert JL (1991) „Quality Function Deployment: A practitioner's approach," in Cost Justifying Usability, R. G. Bias and D. J. Mayhew, Eds. Boston: Academic Press.

Chapanis A (1991) Evaluating usability. Human factors for informatics usability, Cambridge University Press, s.359-398.

Chin JP, Diehl VA, Norman KL (1988) Development of an instrument measuring user satisfaction of the human-computer interface, In Proceedings of the SIGCHI conference on Human factors in computing systems, s.213-218.

Conklin P (1991) Bringing Usability Effectively into Product Development, Rudisell M, Lewise

C, Polson PB, Mc Kay TD (Eds), Human-Computer Interface Design: Success Stories, Emerging Methods, and Real-World Context, s.367-374.

Constantine LL, Lockward LAD (1999) Software for use: a practical guide to the models and methods of usage-centered design, ACM Press/Addison-Wesley Publishing, Part 3, pp 157.

Donahue GM (2001) Usability and The Bottom Line, IEEE Software 18: 31-37.

IEC 62366 Medical Devices Part 1: Applications of Usability Engineering Medical Devices 1:2015available at https://www.iso.org/standard/63179, [Accessed July 4, 2017]

FDA Guidance Documents (2011) Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices - US Food and Drug Administration Home Page Available at:https://www.fda.gov/medicaldevices/newsevents/workshopsconferences/ucm484392.htm [Accessed June 15, 2017].

Frøkjær E, Hertzum M, Hornbæk K (2000) Measuring usability: are effectiveness, efficiency, and satisfaction really correlated, Proceedings of ACM Conference on Human Factors in Computer Systems. ACM Press, New York, NY, s.345–352.

Gibbs WW (1997) „Taking computers to task," Scientific American, MIT Press, s.57-68.

Gray WD, Salzman MC (1998) Damaged merchandise? A review of experiments that compare usability evaluation methods, Human-Computer Interaction 13: 203-261.

Green D, Pearson JM, (2004) J Michael, A Confirmatory Factor Analysis of Two Web Site Usability Instruments, Proceedings of the Third Annual Workshop on HCI Research in MIS, s. 35-39.

Hartson R, Andre TS, Williges RC (2003) Criteria for evaluating usability evaluation methods, International Journal of Human Computer Interaction 15: 145-181.

Häyrinen K, Saranto K, Nykänen P (2008) Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of the research literature, International Journal of Medical Informatics 77: 291-304.

Holzinger A, Kickmeier-Rust M, Wassertheurer S, Hessinger M (2009) Learning performance with interactive simulations in medical education: lessons learned from results of learning complex physiological models with the HAEMOdynamics SIMulator. Computers & Education, s.292-301.

Hornbæk K (2006) Current practice in measuring usability: Challenges to usability studies and research. International Journal of Human-Computer Studies 64: 79-102.

Horsky J, McColgan K, Pang J, Melnikas A, Linder J, Schnipper J, Middleton B (2010) Complementary methods of system usability evaluation: Surveys and observations during software design and development cycles. Journal of Biomedical Informatics 43: 782-790.

Hyman WA (1994) Errors in the use of medical equipment, Human Error in Medicine, Lawrence Erlbaum Associates Inc., London.

INUSE (1996) User centered design, EC Telematics Applications Programme,

ISO 9241-11 (1996) International Standard: ISO 9241 Ergonomic Requirements for Office Work with Visual Display Terminals, Part 11: Guidance on Usability, International Organization for Standardization.

ISO 9241-210, (2010 E), International Standard: Ergonomics of Human-System Interaction- Part 210: Human-Centered Design for Interactive Systems, 1st edition.

Jaspers MW (2009) A comparison of usability methods for testing interactive health technologies: Methodological aspects and empirical evidence, International journal of medical informatics 78: 340–353.

John A (2005) Hierarchical Task Analysis (HTA), Handbook of Human Factors and Ergonomics Methods, 33: s.1-7.

Karat J (1997) User-centred software evaluation methodologies. In: Helander MG, Landauer TK, Prabhu PV, editors, Handbook of human-computer interaction. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers, s.689-704.

Khajouei R, Hasman A, Jaspers M (2011) Determination of the effectiveness of two methods for

usability evaluation using a CPOE medication ordering system. International Journal of Medical Informatics 80: 341-350.

Kirakowski J (1994) The use of questionnaire methods for usability assessment, Background

Notes on the SUMI Questionnaire. Available from: http://sumi.uxp.ie/about/sumipas.html (date last visited: 31.05.2017)

Klatzky RL, Ayoub MM (1995) Health care. In: Nickerson, R.S. (Ed.), Emerging Needs and Opportunities for Human Factors Research. National Academy Press, Washington DC.

Kline RB (2011) Principles and Practice of Structural Equation Modelling, The Guilford Press, Chapter 5.

Kuniavsky M (2003) Observing The User Experience, Morgan Kaufmann an Imprint of Elsevier, Chapter 5, s.55-57.

Kushniruka AW, Patel VL (2003) Cognitive and usability engineering methods for the evaluation of clinical information systems, Journal of Biomedical Informatics 37:56–76.

Landauer TK (1995) The Trouble with Computers: Usefulness, Usability and Productivity, MIT Press.

Leape LL, Lawthers AG, Brennan TA & Johnson WG (1993) Preventing medical injury. QRB - Quality Review Bulletin 19: 144–149.

Lewis JR (1995) Ibm computer usability satisfaction questionnaire: Psychometric evaluation and instructions for use. International Journal of Human-Computer Interaction 7: 57-78.

Liljegren E (2006) Usability in a medical technology context assessment of methods for usability evaluation of medical equipment. International Journal of Industrial Ergonomics 36:345-352.

Liljegren E, Osvalder A, (2004) Cognitive engineering methods as usability evaluation tools for medical equipment, International Journal of Industrial Ergonomics, 34:49-62

Macleod M, Rengger R (1993) The Development of DRUM: A Software Tool for Video assisted Usability Evaluation, presented at BCS Conference on People and Computers VIII HCI'93, s.426.

Mantovani G (1996) Social context in HCI: a new framework for mental models, cooperation, and communication, Cognitive Science 20, s.237-269.

Marsh H, Hocevar D (1985) Application of confirmatory factor analysis to the study of self-concept: First- and higher order factor models and their invariance across groups. Psychological Bulletin 97: 562-582.

Monique WM (2009) A comparison of usability methods for testing interactive health technologies: Methodological aspects and empirical evidence, international journal of medical informatics 78: 340-353.

Nielsen J (1994) Heuristic Evaluation. In Nielsen & Mack (Eds.), Usability Inspection Methods. New York: John Wiley & Sons, ISBN 0-471-01877-5, s.25-62.

Nielsen J, Landauer TK (1993) A mathematical model of the finding of usability problems, in: Ashlund S., Mullet K., Henderson A., Hollnagel E., White T. (Eds.), Proceedings of ACM INTERCHI'93 Conference on Human Factors in Computing Systems, ACM, New York, s. 206-213.

Norman D (1999) The Invisible Computer: Why good products can fail, the personal computer is so complex, and information appliances are the solution. Cambridge, Massachusetts: MIT

Press, s.168-253.

Norman DA (1986) User centred system design, NJ: Erlbaum, s.31-61.

Nuutinen M, Luoma J (2005) Human practice in the life cycle of complex systems challenges and methods, VTT Publications, 582: s.54-91.

Persson J, Ekberg K, (1992) Work organization, work environment and the use of medical equipment: a survey study of the impact on quality and safety. Medical and Biological Engineering and Computing 31, HTA20-HTA24.

Pollock E, Chandler P Sweller J (2002) Assimilating complex information. Learning and Instruction, 12, s.61-86.

Project IE 2016 INUSE (Information Engineering Usability Support Centers).

Roberts D, Berry D, Isensee S. and Mullaly J. (1998) Designing for the user with OVID: bridging user interface design and software engineering, Macmillan Technical Pub., Indianapolis, IN.

Rubin J (1994) Handbook of usability testing. How to plan, design, and conduct effective tests. New York: Wiley, s.128.

Rubin J, Chisnell D (2008) Handbook of Usability Testing, How to Plan, Design and Conduct Effective Tests, Chapter 1: What makes something Usable, s.12-16.

Scerbo MW (1995) Usability testing. In J.Weimer (Ed.), Research techniques in human engineering Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, s.72-111.

Shackel B and Richardson SJ (1991) Usability-context, framework, definition, design and evaluation. In: Human Factors for Informatics Usability. Cambridge University Press, s.21-37

Shneiderman B (1998) Book Review Designing the user interface: strategies for effective human-computer- interaction, Addison-Wesley Longman, ACM SIGCHI Bulletin 18: 85–86.

Nielsen J (1987) Book review: Designing the User Interface: Strategies for Effective Human-Computer Interaction by Ben Shneiderman (Addison-Wesley, 1987). ACM SIGCHI Bulletin 18: 85–86

Spool J, Schroeder W (2001) Testing Web sites: five users is nowhere near enough, In: Proceedings of the Conference extended abstracts on Human Factors in Computing Systems, New York, ACM Press.

Van Velsen l, Van Der Geest T, Klaassen R, Steehouder M (2008) User-centered evaluation of adaptive and adaptable systems: a literature review. The Knowledge Engineering Review 23.

Verhoeven F, Steehouder M, Hendrix R, Van Gemert-Pijnen J (2010) From expert-driven to user-oriented communication of infection control guidelines. International Journal of Human-Computer Studies 68: 328-343.

Viitanen J, Hyppönen H, Lääveri T, Vänskä J, Reponen J, Winblad I (2011) National questionnaire study on clinical ICT systems proofs: Physicians suffer from poor usability. International Journal of Medical Informatics 80: 708-725.

Virzi RA (1992) Refining the test phase of usability evaluation: How many subjects is enough?

Human Factors 34: 457-468.

Weinger M B (1999) Anesthesia equipment and human error, Journal of Clinical Monitoring and Computing 15:319–323.

Wiklund M E (1994) Usability in Practice, Cambridge: Academic Press.

Yen P, Sousa K, Bakken S (2014) Examining construct and predictive validity of the Health-IT Usability Evaluation Scale: confirmatory factor analysis and structural equation modeling results. Journal of the American Medical Informatics Association 21: e241-e248.

Zhang J, Johnson T, Patel V, Paige D, Kubose T (2003) Using usability heuristics to evaluate patient safety of medical devices. Journal of Biomedical Informatics 36: 23-30.

YAZAR İNDEKSİ

Aydın AKAN	8,13
Cansu AKBAY	15
Kurtuluş Erinç AKDOĞAN	7,23
Mükrime Birgül AKOLPOĞLU	16
Ali AKPEK	22
Haydar ANKIŞHAN	3
Buğra AYAN	21
Şule Berna AYAN	9
R. Seda TIĞLI AYDIN	21
Engin BAYSOY	2
Faruk BEYTAR	1
Uğur BOZÜYÜK	16
Erdem İnanç BUDAK	1
Müge KABAKÇI	27
Gizem KALELİ CAN	4
Murat CANPOLAT	6
Özlem KARABİBER CURA	8,13
Enes ÇELİK	4
Barış ÇORUH	26
Eda ÇİFTÇİ DEDE	19
Merve DEMİR	4
Aykut EKEN	5
Pınar ERKEKOĞLU	17
Osman EROĞUL	1,9
Pınar FİLİZKIRAN	4
Belma KOÇER GÜMÜŞEL	17
Gonca İNANÇ	10
Yalçın İŞLER	12
Gözde KABAY	4
Selahattin KAHRİMAN	4
Cevriye KALKANDELEN	24
Berna KANKILIÇ	19
Temel KAYIKÇIOĞLU	11
Seniha KETENCİ	11
Seda KIZILEL	16
Özgür KOCATÜRK	2
İsmail Cengiz KOÇUM	18
Petek KORKUSUZ	19
Feza KORKUSUZ	19
Pelin KÖMÜRCÜ	4
Çağla Zübeyde KÖPRÜ	19
Sevil KÖSE	19
Masoud MALEKI	11
Ahmet ERSİN MEYDAN	4
Ünal Erkan MUMCUOĞLU	14
Mehmet MUTLU	4
Ali NARİN	12
Hüseyin NASIFOĞLU	9
Tuna ORHANLI	20
Adile ÖNİZ	10
I. Tarık ÖZBOLAT	21
Veli ÖZBOLAT	21
Ezgi ÖZDEMİR	18
Galip ÖZDEMİR	9
Mahmut ÖZER	12
Murat ÖZGÖREN	10
Hatice Ferda ÖZGÜZAR	4
Mine CÜNEYİTOĞLU ÖZKUL	14
Büşra ÖZLÜ	4
Dilek ÇÖKELİLER SERDAROĞLU	18
Mana SEZDİ	24,25
Nazif İlker SEZDİ	25
Gökhan ŞAHİN	4
Gamze Tilbe ŞEN	17
Üründan TUNÇ	18
Tansel UYAR	18
Yiğit Ali ÜNCÜ	6
Atila YILMAZ	7,20,23