



İZMİR DEMOKRASİ UNIVERSITY

**NATURAL & APPLIED
SCIENCES JOURNAL**

IDUNAS

**Volume 3, Special Issue: Full Papers of
2nd International Congress of Updates in
Biomedical Engineering
September 18-19, 2020**

FULL PAPERS BOOKLET



2nd International Congress of Updates in Biomedical Engineering

September 18-19, 2020

FULL PAPERS BOOKLET

Ocak 2021

Editors:

Prof. Dr. Bedriye TUNÇSİPER

Rector of İzmir Demokrasi University

Prof. Dr. Mustafa KOCAKULAK

Vice Rector of İzmir Demokrasi University / Department of Biomedical Engineering

Dr. Öğr. Üyesi GİZEM KALELİ CAN

İzmir Demokrasi University / Department of Biomedical Engineering

Dr. Öğr. Üyesi Engin BAYSOY

İzmir Demokrasi University / Department of Biomedical Engineering

E-ISSN: 2645-9000

Year: 2021



CONTENTS

MEETING COMMITTEE.....	3
SCIENTIFIC COMMITTEE.....	4
MESSAGE OF ORGANIZING COMMITTEE.....	6
FULL PAPERS	7
1-Ahşap ve Sağlık İlişkisi.....	8
2-Nerve Guidance Conduits for Spinal Cord Injury.....	20
3-PACS Sistemlerinin İncelenmesi, Değerlendirilmesi ve Pazar Analizinin Yapılması.....	26
4-Uyku Apnesi Tespitinde Yenilikler	32
5-Beyin Manyetik Rezonans Görüntülerindeki Tümörlü Dilimlerin Özellik Mühendisliği ile Optimize Edilen Transfer Öğrenmesiyle Tespiti	40
6-Tıbbi Cihaz Alanında Kullanılan Tek Kullanımlık Steril İğnelerin Penetrasyon Kuvvetine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi.....	53
7-Automatic Assessment of Human Sperm Images with Capsule Networks	62
8-Characterization of a 3D Neuronal-Culture Using Alginate Hydrogels and Optimize For Neuronal Survival and Axon Growth.....	71
9-Ultrasound Signals For Temperature Measurement In a Tissue Model.....	81
10-Multi-Sensor Glove Design and Bio-Signal Data Collection.....	87
11-Magnetic Resonance Imaging Compatible Biomaterials For Realization of Interventional Operations.....	94
12-The Effect of Plasma Treatment Parameters on Antibacterial and Antifungal Activity of Plasma Polymerized Diethyl Phosphite Thin Films	102
13-Affinity Biosensors For Phenylketonuria Diagnosis: A Review of Bioreceptors and Transducers Strategies.....	112
14-Dokularda Ultrasonla Sıcaklık Ölçümü ve Çok Katmanlı Dokularda Dönüş Sinyallerinin Sıcaklıkla Değişimi	122
15-Biyomedikal Mühendislerinin Tıbbi Cihaz Süreçlerindeki Yeri Ve Önemi	132

<i>HONORARY PRESIDENT</i>	
Prof. Dr. Bedriye TUNÇSİPER	Rector of İzmir Demokrasi University
<i>PRESIDENT OF THE CONGRESS</i>	
Prof. Dr. Mustafa KOCAKULAK	Vice Rector of İzmir Demokrasi University
<i>MEETING COMMITTEE</i>	
Assoc. Prof. Dr. Metin YILDIZ	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Kemal ŞERBETÇİ	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Gizem KALELİ CAN	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Engin BAYSOY	İzmir Demokrasi University
Dr. Tuncay BAYRAK	Turkish Medicines and Medical Devices Agency
Uğur CÜNEDİOĞLU	Association of Biomedical Engineers
Research Assistant Umut DEĞİRMENCİ	İzmir Demokrasi University

SCIENTIFIC COMMITTEE

Prof. Dr. Mustafa KOCAKULAK	İzmir Demokrasi University
Prof. Dr. Alpay ÖZCAN	Acıbadem University
Prof. Dr. Erhan PİŞKİN	Hacettepe University
Prof. Dr. Berna Dirim METE	İzmir Demokrasi University
Prof. Dr. Barış BOZKURT	İzmir Demokrasi University
Assoc. Prof. Dr. Bora GARİPCAN	Boğaziçi University
Assoc. Prof. Dr. Özgür KOCATÜRK	Boğaziçi University
Assoc. Prof. Dr. Ali AKPEK	Gebze Teknik University
Assoc. Prof. Dr. Metin YILDIZ	İzmir Demokrasi University
Assoc. Prof. Dr. Devrim ÜNAY	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Tuğba Keskin GÜNDOĞDU	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Ömer AYDIN	Erciyes University
Assist.Prof.Dr. Bora BÜYÜKSARAÇ	Bahçeşehir University
Assist. Prof. Dr. Nermin Toplaoğlu AVŞAR	İzmir Katip Çelebi University
Assist. Prof. Dr. Burcu TUNÇ	Bahçeşehir University
Assist. Prof. Dr. Murat ŞİMŞEK	İnönü University
Assist. Prof. Dr. Evren KILINÇ	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University
Assist. Prof. Dr. Buğrahan BAYRAM	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University

Dr. Onur KOÇAK	Başkent University
Assist. Prof. Dr. Orhan Erdem HABERAL	Başkent University
Assist. Prof. Dr. Kemal ŞERBETÇİ	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Gizem KALELİ CAN	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Başak Esin KÖKTÜRK GÜZEL	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Melda BÜYÜKÖZ	İzmir Demokrasi University
Assist. Prof. Dr. Engin BAYSOY	İzmir Demokrasi University
Dr. Tuncay BAYRAK	Turkish Medicines and Medical Devices Agency
Dr. Buğra AYAN	Penn State University
Dr. Mustafa Kemal RUHİ	University of North Carolina at Chapel Hill
M.Sc. Uğur CÜNEDİOĞLU	Association of Biomedical Engineers

Congress Main Sponsor Firm: Erdoğmuş Parfüm Sanayi (EPS) - Mithatpaşa Mah. Göksin Sk. No:33/A
34075, Kemerburgaz - İstanbul / Türkiye

MESSAGE OF ORGANIZING COMMITTEE

Dear Respectful Academicians, Scientists and all Participants,

On behalf of the Organizing Committee, we want to thank you for attending the 2nd INTERNATIONAL CONGRESS OF UPDATES IN BIOMEDICAL ENGINEERING on September 18 – 19, 2020 held with the collaboration of both İzmir Demokrasi University and Association of Biomedical Engineers with the sponsorship of EPS Fragrances.

Due to situation with Covid 19 pandemic, this year the 2nd Congress of Updates in Biomedical Engineering was performed in a virtual format, that aimed to informing our attendee about invited speaker's substantial works and paper presentations of researchers using Microsoft Teams communication platform.

We hope that you found the conference informative and worthwhile. Please note that, if there are any sessions you'd like to look over again, you may reach all sessions via the congress Youtube channel given below;

Youtube Channel Name and Address: İDU Biyomedikal Mühendisliğinde Yenilikler Kongresi
<https://www.youtube.com/channel/UCPMYJqq4EAwSH9h3kqhvv6w/>

Thank you very much again for your interest and contribution. We hope to meet you next year in İzmir physically.

Kind Regards,

Congress of Updates in Biomedical Engineering Organizing Committee

FULL PAPERS

Note: Full Papers are accepted both in English and Turkish languages.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:1
--------	---------------------------------------	--------------------------------------------

Ahşap ve Sağlık İlişkisi

İlker Usta^{1*} 

¹ Hacettepe Üniversitesi, Ağaçşileri Endüstri Mühendisliği, 06532 Beytepe, Ankara, Türkiye

Author E-mails

iusta@hacettepe.edu.tr

*Correspondance to: İlker Usta, Hacettepe Üniversitesi, Ağaçşileri Endüstri Mühendisliği, 06532

Beytepe, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 297 68 85

Özet

Ahşap, sürdürülebilir ormancılık faaliyetleriyle özenle yetiştirilen ağaçlardan titizlikle temin edilen kaynağı yenilenebilir tükenmez bir doğal malzeme olup lifli ve gözenekli yapısıyla organik bir malzemedir. İnsanlık tarihi boyunca günlük hayatın olağan akışı içerisinde ortaya çıkan ihtiyaçların karşılanmasında ve gereksinimlerin giderilmesinde, doğrudan veya dolaylı olarak, tek başına ya da başka malzemelerle birlikte tüm toplumlarda aynı veya benzer şekilde kullanılan çok yönlü ve işlevsel bir malzeme olan ahşap, anatomik yapısı ile kimyasal bileşimi ve fiziksel özellikleri ile mekanik özellikleri dahilinde, medeniyetin gelişip yaygınlaşmasına ve insanlığın ilerlemesine büyük katkı sağlamıştır. Özde sürdürülebilir bir doğal malzeme olarak ihtiva ettiği estetik kurgusuyla doğanın bir yansıması olan ahşap, kendine özgü malzeme özellikleriyle değişik amaçlar için oldukça geniş bir ürün yelpazesine eşya ve araç-gereç ile uygulama tipleneşimiyle farklı çözüm seçenekleri sağlayarak hayatı kolaylaştıran ve yaşam kalitesini arttıran değerli bir nesnedir, iletişim-etkileşim örgüsü uyarınca birbirleriyle iletişim halinde bulunan insanların birbirlerinden etkilenerek benzeşik bir yaşam algısı oluşturmalarında bağdaştırıcı ve pekiştirici rol oynayan önemli bir varlıktır, insanların tutum ve davranışları ile duygu ve düşüncelerini olumlu yönde etkileyen seçkin bir kültürlerarası etkileşim aracıdır. Böyle bakıldığında, şurası açık ki, ahşap; çok yönlülüğü ve işlevselliği itibarıyla bireysel ve toplumsal kullanışlılık potansiyeliyle, doğası gereği sahip olduğu eşsiz mevcudiyetiyle, sıcaklığıyla, çevre dostu dokusuyla, güzelliğiyle, albenisiyle, gündelik yaşamı destekleyen öznelliğiyle, organik yaşam tarzı mantalitesi perspektifinde gerçekleştirilmesi öngörülen düzenlemelere

elverişli içsellığıyle herkesin eşdeğer bir yaklaşımla içtenlikle benimseyip kanıksadığı evrensel bir değerdir. Sonsuzluğa uzanan derinlikli ve kapsamlı kurgusuyla geçmişten günümüze bütün insanlığa yadsınamayacak faydalar sağlayan ahşap, sağlık ve sağlıklı yaşam konularında da insanların kendisinden istifade ettiği bir malzeme olarak öne çıkmıştır. Ahşap, öyle bir varlıktır ki, doğallığıyla ve organik yapısıyla memnuniyeti esas alan sıhhat ve mutluluk odağında hayatı anlamlandırarak ve güzelleştirerek insanların refahını sağlar ve toplumun kalkınmasına katkıda bulunur. İnsanlığın temel gayesinin “hayatı anlamlı hale getirmek” olduğu göz önüne alındığında, ahşabın tamamlayıcı ve bütünleyici misyonuyla insanların her zaman yanı başında durduğu aşikardır. Bu noktada, kendine özgü özellikleriyle hayatımıza sürekli katkılar sağlayan ahşabın, doğallığı ve sürdürülebilirliği ile herkesin mutluluğuna imkan tanıyan biricikliğinin açıkça ortaya koyularak ahşap konusunda farkındalığın oluşturulması ve toplum bilincinin artırılması gerekir. Bu çalışmada, ahşap ve sağlık ilişkisi nedensellik ilişkilendirmesi yapılarak açıklanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ahşap, Doğal ve Organik Malzeme, Kültürlerarası Etkileşim, Sağlık.

Abstract

Wood is an inexhaustible natural material that is meticulously procured from trees that are carefully grown with sustainable forestry activities, and it is an organic material with its fibrous and porous structure. Wood, which is a versatile and functional material that is used in the same or similar way in all societies, directly or indirectly, alone or in combination with other materials, in meeting the needs and requirements that arise in the ordinary course of daily life throughout human history, made a great contribution to the development and spread of civilization and the progress of humanity within the scope of its anatomical structure, chemical composition, physical properties and mechanical properties. In essence, wood, which is a reflection of nature with its aesthetics as a sustainable natural material, is a valuable object that facilitates life and improves the quality of life by providing a wide range of products for different purposes with a wide range of goods and equipment and applications, is an important entity that plays an integrating and reinforcing role in the interaction of people who are in communication with each other creating a similar perception of life by influencing each other in accordance with the communication-interaction pattern, and is a distinguished intercultural interaction tool that positively affects people's attitudes and behaviors, as well as their feelings and thoughts. Looking like this, it is abundantly clear that wood, with its individual and social usefulness potential referring to its versatility and functionality, with its inherently unique presence, with its warmth, with its environmentally friendly texture, with its beauty, with its charm, with its subjectivity that supports daily life, with its inheritress suitable for the regulations envisaged to be realized in the perspective of organic lifestyle mentality, is a universal value that everyone sincerely adopts and takes for granted with an identical approach. Providing undeniable benefits to all humanity from past to present with its deep and comprehensive identity extending to eternity, wood has also come to the fore as a material that people benefit from in health and healthy life issues. Wood is such an entity that it ensures

the welfare of people and contributes to the development of society by making meaning and beautifying life in the focus of health and happiness based on satisfaction with its naturalness and organic structure. Considering that the main purpose of humanity is “to make life meaningful”, it is obvious that wood always stands by people with its complementary and integrative mission. At this point, it is necessary to create awareness about wood and increase public awareness by clearly demonstrating the uniqueness of wood, which makes continuous contributions to our lives with its unique features, which allows everyone to be happy with its naturalness and sustainability. In this study, the relationship between wood and health is tried to be explained by making causality association.

Keywords: Wood, Natural and Organic Material, Intercultural Interaction, Health.

1. GİRİŞ

Esas itibarıyla, insanlık tarihi boyunca, birbiriyle bütünleşik iki kavram olan ahşap ve sağlık, birbiriyle örtüşen ve birbirini pekiştiren bir bütünlükle ele alınması gereken önemli bir konudur.

Ahşap; lignoselülozik bir malzeme olarak ağaçlardan temin edilen doğal ve organik bir malzeme olup kolay işlenebilir lifli ve gözenekli yapısına atfen çok yönlülüğü ve işlevselliği ile dünya kuruldu kurulalı ihtiyaçların karşılanması ve gereksinimlerin giderilmesi mahiyetinde, sayısız amaçlar için, tüm insanlar tarafından yaygın şekilde kullanılagelen önemli bir malzemedir. Buna göre, sürdürülebilir ormancılık faaliyetleriyle yetiştirilen ağaçlardan elde edilen kaynağı yenilenebilir tükenmez bir doğal malzeme olan ahşap, anatomik yapısı ve kimyasal bileşimi ile fiziksel özellikleri ve mekanik özellikleri sayesinde sahip olduğu kendine özgü mevcudiyetiyle medeniyetin gelişip yaygınlaşmasına ve insanlığın ilerlemesine büyük katkılar sağlayan eşsiz bir malzemedir.

Sağlık, insanlığın başlangıcından itibaren her şeyin temelinde yer alan biricik bir olgudur. Öyle ki, bireylerin sağlıklı olması ve sağlıklı bir çevre içinde yaşaması, bireysel ve toplumsal yaşam kalitesinin temel göstergelerinden biri olarak değerlendirilir. Sağlık; genel geçer bir ifadeyle söylenecek olursa, bedensel ve ruhsal yönden bireyin tam bir iyilik durumunda olması demek olup kişisel mahiyette vücudun ve ruhun dünyada huzur ve esenlik içinde oluşunu gösterir. Bu çerçevede, hastalık veya rahatsızlık karşıtı bir konu olan sağlık; sıhhat, afiyet, saadet ve selamet pekiştirmesiyle birey önceliğinde öne çıkan çok boyutlu içselliğe sahip bir kavram olarak kabul edilir. Böyle bakıldığında, sağlık; “esen olma” veya “esenlik içinde bulunma” ilkesiyle, bireysel emniyeti ve mutluluğu bünyesinde barındıran mutlak bir gerçeklik olup rahat ve huzurlu bir hayat yaşamayı sağlamak üzere gerçekleştirilen faaliyetler bütünüdür ve toplumu oluşturan bütün bireyler için her türlü endişe ve tehlikeden uzak olmayı sürekli temin etmeye yönelik çabalar ile iç içedir.

Yukarıdaki açıklamalara göre, doğanın yansıması olan “ahşap” malzeme ile yaşamın özünü oluşturan “sağlık” olgusunun insan(lar)ın refahını merkeze alan bir anlayışta kesiştiği dikkate alındığında, yaşam boyu süren bir birliktelik olan ahşap ve sağlık ilişkisinin bağlamsal unsurlarla ilişkilendirilerek

bütüncül ve derinlemesine bir incelemeyle değerlendirilmesi gereği açıktır. Dolayısıyla, bu yazıda, ihtiyaçların karşılanmasında ve gereksinimlerin giderilmesinde insan(lar)a sonsuz faydalar sağlayan doğal ve organik bir malzeme olan “ahşap” ile bedensel ve ruhsal bakımdan birey(ler)in tam iyilik içerisinde bulunması demek olan “sağlık” arasındaki nedensellik ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır.

Bu perspektifte, ahşap ve sağlık temasına odaklanmış olan bu makale, Usta (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019)’nın çalışmaları kapsamında hazırlanmıştır.

2. AHŞAP VE SAĞLIK İLİŞKİSİ

Ahşap, lifli ve gözenekli yapısıyla doğayı hayatın içine taşıyan harikulade bir malzemedir ve kendine özgü doğasıyla ihtiyaçların karşılanması ve gereksinimlerin giderilmesi bağlamında tarih boyunca çok geniş bir yelpazede kullanım alanına sahip olan ender malzemelerden biridir. Ahşabın ihtiyaçlar ve gereksinimler gözetilerek eşya veya araç-gereç ya da uygulama tiplmesiyle kurgulanmasında, yüz binlerce yıldır aynı veya benzer şekilde kullanılmakta olduğunu gösteren sayılamayacak kadar örnek vardır. Bunlardan sadece birkaçının bile neden-sonuç ilişkisine göre açıklanmaya çalışılması için sayfalarca yazı yazılabilir, ahşabın bir olgu veya bir kuram ya da bir konu ile olan olası muhtemel nedensellik ilişkilendirmesi hakkında saatlerce konuşulabilir. Çünkü mahiyeti itibariyle disiplinlerarası bir bakış gerektiren ahşabın çok yönlü ve işlevsel bir malzeme olarak sınırsız çözüm olanaklarıyla birey(ler)e ve toplum(lar)a sağladığı faydaları yadsınamayacak kadar fazladır. Bu açıdan bakıldığında, ahşap ve sağlık ilişkisi, üzerinde durulması gereken müstakil bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnsanlığın başlangıcıyla birlikte tecrübelerle veyahut bilim ve teknolojiye ilaveten eğitim ve kültürle birlikte sanat ve edebiyat eşliğinde gerçekleşen evrilme sürecinde, açığa çıkarılan veya üretilen bilginin teknolojiye dönüştürülüp topluma aktarılmasıyla gelişen medeniyet çevrimi içinde hem sürdürülebilirliğiyle ve doğallığıyla hem de birbirleriyle iletişim halinde bulunan insanlar arasında kültürlerarası etkileşimi sağlayan içselliğiyle önemli bir malzeme olarak öne çıkan ahşap, ihtiyaçlarını karşılayarak ve gereksinimlerini gidererek hayatın kolaylaşmasına ve yaşam kalitesinin artmasına odaklanmış insan(lar)ın her zaman en büyük yardımcısı olmuştur. Böylece, insanlık tarihinin başlangıcından beri ahşap ile yaşam hiçbir zaman ayrılmayacak şekilde birbirine kenetlenirken, yaşamın özünü oluşturan sağlık ve doğanın yansıması olan ahşap, bireylerin ve toplumun huzur ve mutluluğunu önceleyen sağlıklı yaşam ve kaliteli bir hayat odağında kesişmiştir. Bu noktada, insanların hayat kalitesini bilinçli bir çabayla yükseltmek üzere, ahşapsever yaklaşım ile gerçekleştirilen tasarım ve imalat faaliyetleriyle ortaya konulan envaiçeşit ahşap ürün itibariyle, doğal ve organik bir malzeme olan ahşabın huzur ve refah dolu bir hayat olgusunu geliştiren ve pekiştiren değerli bir varlık hüviyetiyle belirgin şekilde öne çıktığı gün gibi aşikardır. Zira, ihtiyaçlar ve gereksinimler çerçevesinde doğal ve organik bir malzeme olan ahşabı itina ile kullanarak hayatı kolaylaştırmayı ve insanların mutlu olmasını amaçlayan bütüncül bir anlayış olarak ahşapseverlik, doğa ve çevre eşliğinde insanların refahını esas almak suretiyle, hayatın

tamamıyla ilgili evrensel bir bakış açısını içerir ve tüm insanlığın yararına yönelik sonsuz çözümleri bünyesinde barındırır.

Şurası muhakkak ki, sürdürülebilir ormancılık yaklaşımıyla yetiştirilen ağaçlardan elde edilen kaynağı yenilenebilir tükenmez bir doğal malzeme olan ahşap, eşya/araç-gereç/uygulama biçiminde muazzam çeşitlilikte ürün tiplmesiyle tüm insanlık tarihinde çok mühim bir konuma sahiptir. Nitekim, doğası gereği sahip olduğu anatomik yapısı ile kimyasal bileşimi ve fiziksel özellikleri ile mekanik özellikleri çerçevesinde, günlük hayatın olağan akışı içerisinde ortaya çıkan ihtiyaçların karşılanması ve gereksinimlerin giderilmesi bağlamında, sonsuz ürün seçenekleriyle çeşitli biçimlerde kurgulanıp takdim edilmek suretiyle bireysel ve/veya toplumsal mahiyette farklı amaçlarla değişik şekillerde kullanılabilen ahşap, çok yönlülüğüyle ve işlevselliğiyle bütün insanlığa sayısız faydalar sağladığı için, dünden bugüne ve yarına, tüm insanlığın biricik malzemesidir. Esasen lifli ve gözenekli doğasıyla kolay işlenebilir doğal ve organik bir malzeme olan ahşap, insanların birbirleriyle iletişim kurarak hayat tarzı ve yaşamı anlamlandırma bakımından birbirlerinden etkilenmelerinde seçkin bir kültürlerarası etkileşim aracı hüviyetiyle oldukça önemli bir rol oynarken, bilim ve teknoloji önde gelmek üzere tüm disiplinlerle doğrudan doğruya veya dolaylı bir şekilde bağdaşarak uygarlığın gelişmesine ve yayılmasına büyük katkı sağlamıştır. Bu perspektifte, bireysel ve kitlesel açıdan sağladığı yararlar itibariyle beynelmilel boyutta “önemli bir malzeme ve değerli bir varlık” ifadelendirmesiyle nitelendirilen ahşabın farklılığı ve eşsizliği, kendine özgü özellikleriyle yakından ilişkilidir. Ahşap, geçmişten günümüze devam edegelen sürekliliğiyle, hemen her türlü olguyla ve kuramla öyle ya da böyle bir şekilde bağdaşırken, tüm insanlığa hitap eden geniş ölçekli bir olgu durumundaki sağlıkla ayrılmaz bir bütünlük içinde bulunur. Öyle ki, ahşap, günümüzün önde gelen doğacı ve çevreci yaklaşımı olan organik yaşam felsefesinin temel bileşenlerinden biridir ve hayatın bütünü içerisinde doğallığı gerçekleştirme çabasının temelini oluşturur. Ahşabın derinlikli doğasıyla ve pek çok konuyu kapsayan kullanım çeşitliliğiyle, sağlıklı yaşamı pekiştirdiği açıktır.

İnsanlığın başlangıcından beri yaşam örgüsü dahilinde tek ve yegane ideal olan kesintisiz huzur ve mutluluk, sevgi-saygı-hoşgörü duygusuyla kendi varlığını fark eden birey(ler)in öz farkındalığına erişerek doğanın bütünleştirici gücüyle var olmanın hazzını yaşaması olduğu için, doğayla özdeşim kurmak ve devamında dostluk-kardeşlik-barış haykırmasıyla evrensel değerlerin ışığında herkesi kucaklayarak bütün evrenle özdeşleşmek bitmez tükenmez bir çaba olarak insan(lar)ın özünde vardır. Nihayetinde, günlük yaşamda doğayla iç içe olmak ve doğayı hayatın içine taşımak bunun somut bir göstergesi olarak görülebilir. Hayatı güzelleştiren ve anlamlı hale getiren temel dayanak noktası, hayatın olabildiğince doğayla bezenmesi ve doğayla desteklenmesi olduğuna göre, doğal ve organik içselliğiyle doğanın tipik bir yansıması olan ahşabın hayatın bizzat içinde yer alması, bu açıdan önemli bir husustur. Buradan bakıldığında, doğallığıyla ve organik mevcudiyetiyle ahşabın organik yaşam tarzını sembolize eden varlığının, huzur ve mutluluk ile esenliğin temin edilmesinde ve insan(lar)ın refahının sağlanmasında hatırı sayılır bir katkısı söz konusudur.

Özü itibariyle umumi bir kabul olarak bakıldığında, bir mekandaki veya bir ortamdaki ahşap görsel yoğunluğu ya da ahşap eşya ile araç-gereç ve uygulama miktarı, orası için doğayla olan yakınsaklık

mesafesine işaret eder ve tabii ki doğallığın ne kadar özümsemiş kanıksandığı hakkında bir fikir verir. Buna dair herkesçe bilinen genel geçer bir örnekleme yapılacak olursa; mutfaktaki bazı alet edevatın saplarının/tutamaklarının veya kulplarının ahşap oluşu, bir çok kap kazağın kısmen veya tamamen ahşaptan imal edilmiş oluşu, çalışma üçgeni içerisinde bulunan yemek hazırlama alanında, soğan önde gelmek üzere sebze doğrama ile ekmek kesme ve et-balık-tavuk hazırlama/harmanlama işlemlerinin ahşap kesme tahtası üzerinde yapılıyor oluşu, kapaklarıyla ve çekmeceleriyle mutfak dolaplarının ve ayrıca çoğu kez mutfak tezgahının ahşap [veya ahşap esaslı malzeme(ler)den] yapılmış oluşu, lifli ve gözenekli dokusunun yanı sıra pürüzlü ve harelî/damarlı deseniyle ahşap malzeme yüzeylerinin mutfaklarda çokça yer alışı, öylesine rastgele oluşan tesadüfi bir durum değildir. Ahşap, buradaki kurgusuyla, ağaçlardan temin edilen doğal ve organik bir malzeme olarak, kolay işlenebilir lifli ve gözenekli yapısıyla, sıcak ve çevre dostu oluşuyla, güzelliğiyle ve estetik duruşuyla, mutfağı doğayla bütünleştirirken, sağlıklı yaşamın mutfakla bütünleşmesinde öncü bir görev üstlenmektedir. Benzer şekilde, manavlarda ve marketlerin sebze-meyve reyonlarında meyvelerin ve sebzelerin ahşap kutular/sandıklar/sepetler içerisinde veya ahşap tepsiler üzerinde sergileniyor oluşu, fırınlarda ekmeklerin ve böreklerin, pastanelerde tatlıların ve unlu mamullerin ahşap raflarda veya ahşap yüzeylerde sunuluyor oluşu, kafelerde ve restoranlarda/lokantalarda yiyecek-içecek ve yemeklerin ahşap eşliğinde takdim ediliyor oluşu, her türlü gıda maddesinin tanıtımını içeren üretici veya satıcı broşürleri ile reklamlarının ahşap görsellerle birlikte düzenleniyor oluşu, sağlıklı yaşamı sembolize eden organik yaşam tarzının doğayla ve doğallıkla ilişkilendirilmesinde ahşabın ne denli heybetli olduğunu gözler önüne seren bariz bir husus olarak ortadır. Bu hususiyeti, dünden bugüne intikal eden ve bugünden yarıya aktarılacak kararlı bir tutum ve davranış olarak, hayatın bütününe içine alacak biçimde, oldukça farklı alanlarda ve çok değişik boyutlarda nice sayısız örnekle açıklayabiliriz.

Bir yemek hazırlama sürecinde yaygın biçimde kullanılan kesme tablasının ahşap oluşu, onun esasen kesme tahtası olarak adlandırılmasına neden olurken, yemeğe dahil edilmek üzere kesilecek olan şeyin özellikle ahşap tabla üzerinde kesilmesi olağan bir yaklaşım olup hem bünyesinde bakteri barındırmayan ahşabın hijyeni sağlayıcı yönüyle ilişkilendirilir hem de kesme işleminin kaçınılmaz bir sonucu olarak ahşaptan yapılmış kesme tahtası yüzeyinde oluşan kesiklere istinaden ortaya çıkan kırıntıların ahşabın selüloz ihtiva etmesi nedeniyle doğallığı destekleyici boyutuyla değerlendirilir.

Bir hamur açma işleminde hamurun ahşaptan yapılmış oklava veya merdane ile inceltirilerek şekillendirilmesinde, hamur açmanın ve hamur şekillendirme işleminin kolayca yapılması hem lifli ve gözenekli yapısıyla doğal ve organik bir malzeme olan ahşaptan yapılmış oklavaya/merdaneye hamurun yapışmıyor oluşuyla ilgilidir hem de ahşabın öz kütlesi itibariyle düşük yoğunluklu hafif bir malzeme olmasına istinaden el yordamıyla uygulanan kuvvete bağlı olarak oklavanın/merdanenin eksenel yönde hareket ettirilmesinin çok kolay oluşuyla alakalıdır.

Bir unlu mamulün taş fırında pişirilmesinde ahşaptan yapılmış fırıncı küreğinin kullanılması hem lifli ve gözenekli yapısına atfen öz kütlesi düşük bir malzeme olan ahşap küreğe hamurun yapışmamasıyla ve ahşap esaslı küreğin hafif oluşuyla hem de diğer malzemelerle kıyaslandığında öz ısıısının yüksek

olmasına binaen ısıyı soğurma yetkinliğine sahip sıcak bir doğal malzeme olan ahşabın lifli ve gözenekli doğasıyla yeknesak bir dokuya sahip olmayışından ötürü çabuk ısınmıyor oluşuyla ilgili bir durumdur.

Bir içli ekmeğin veya pidenin pişirilmesi akabinde fırından çıkartılarak bir ahşap tabla üzerinde veya ahşaptan imal edilmiş bir tabağa konularak ikram edilmesi hem doğal ve organik içsellikte bir ikramın ahşap yordamıyla yapılmasının tabii bir hadise olarak kabul edilmesiyle hem de içli ekmeğin veya pidenin fırın dışına alınmasını müteakip pişirme sıcaklığının tesiriyle kızgın buhar içeren hamurun oda sıcaklığı ile bağlı nem koşullandırmasına maruz kalarak buharlaşma etkisiyle yüzeyden içeriye doğru kurumaya başlamasıyla yiyeceğin alt tarafında oluşan yoğuşmaya bağlı ıslanma ve cıvıma riskinin lifli ve gözenekli yapısıyla ahşap tarafından önlenebilir oluşuyla ve ahşabın ısıyı soğuran bünyesiyle sıcak haldeki yiyeceğin çabucak soğumasına engel oluşuyla açıklanabilir.

Bir ağız muayenesinde ahşap bir çubuk eşliğinde dilin ağız boşluğunda alt damağa doğru iteklenerek boğazın ve bademciklerin gözle tetkik edilmesi tıbbi bir yaklaşım olup ağız muayene çubuğu veya dil bası çubuğu adlandırılmasıyla tek kullanımlık bir gereç olan bu çubuk yordamıyla ağız muayenesinin yapılması hem dilin epitel dokusunun vücut ısısına yakın bir sıcaklıkta bulunan ahşabın liflerine tutunup gözeneklerine dolarak istem dışı irkilme refleksiyle gerilip boğazın kapatılmasının ahşap sayesinde önlenişiyle hem de ahşapla bütünleşen dilin parmak kuvvetiyle bası uygulanarak bir miktar dışarıya çıkartılıp ağızın incelenmesinin ahşapla olanaklı hale gelişiyle izah edilebilir.

Bir çubuklu dondurma uygulamasında dondurmanın saplı veya tutamaklı olarak bir ahşap çubukla tedarik edilmesi hem dondurma maddesinin organik bir malzeme olan ahşabın liflerine tutunarak ve gözeneklerine yerleşerek çubuk yüzeyinden kaymamasını temin edişiyle hem de saplı/tutamaklı kısımdan tutularak dondurmanın yenilmesinde yüksek öz ısıısıyla sıcak bir doğal malzeme olan ahşabın parmakları üşütmeşiyle ilişkilendirilebilir.

Bir eğitici araç olarak, 0-6 yaş (0-72 ay) arası okul öncesi dönem önde gelmek üzere, ahşap oyuncak ile çocuğun oynaması hem vücutta biriken statik elektrik yükünün lifli ve gözenekli yapısıyla doğal ve organik bir malzeme olan ahşap tarafından nötrleştirilmesiyle etkisiz hale getirilerek ortadan kaldırılması suretiyle çocukta bir rahatlamanın meydana gelişiyle hem de doğanın tipik bir yansıması durumunda olan ahşabın albeni içeren lifli ve gözenekli estetik dokusuyla çocuğun binbir çeşit güzelliği bünyesinde barındıran doğayı fark etmesine katkı sağlayışıyla değerlendirilebilir.

Bir saç tarama işleminde saçların ahşap tarak veya ahşap fırça ile taranması hem ahşabın lifli ve gözenekli yapısı sayesinde statik elektriğin nötrleştirilerek saçların düz bir şekilde kolaylıkla taranmasını sağlayışıyla hem de ağaçlardan temin edilen doğal ve organik bir malzeme olan ahşap tarağın/fırçanın sapının elle tutulmasına bağlı olarak ahşabın doğallığıyla ve organik içeriğiyle vücutta biriken negatif enerjiyi kendi bünyesine almak suretiyle kişiyi rahatlatışıyla açıklanabilir.

Bir istenmeyen durumun/olayın olma olasılığı karşısında güçlü bir tepki göstermek amacıyla “tahtaya vur” söyleyişle bir elin kulağa götürülüp getirilerek parmakların avuç içine kıvrılıp tersiyle işaret parmağının veya orta parmağın bir tokmak gibi ahşap yüzeyine üç kez vurulması, parmakların yerine sert ve hızlı olmak üzere avuç içiyle vurmanın da örneklendiği evrensel bir davranış tiplemesi olup üçleme

yapılarak ahşabın yüzeyinin örşelenmesi hem doğal ve organik nüvesi itibariyle esasen bir ahşap olan tahtanın öncelerek istenmeyen bir duruma ilişkin ihtimal endişesinin ahşabın lifli ve gözenekli mevcudiyetiyle ortadan kaldırılacağına yönelik inanışın etkisiyle psikolojik bir rahatlamanın gerçekleşiyor oluşuyla hem de avuç içi veya parmaklar yordamıyla ahşapla temasa geçilmesine atfen vücutta biriken mevcut statik enerji yükünün tensel dokunuşla nötrleşmesi ve dolayısıyla negatif enerjinin yok olmasıyla fizyolojik yönden bir rahatlayışın ortaya çıkışıyla betimlenebilir.

Bir bahçe düzenleme ve/veya çiçek yetiştirme faaliyetinde değişik amaçlarla kullanılan farklı el aletlerinin neredeyse tamamına yakınının ahşap saplı olması hem bahçe düzenleme ve/veya çiçek yetiştirme sürecinde halihazırdaki el aletinin aynı elde uzunca bir süre tutulmasına bağlı olarak avuç içinin terlemesi nedeniyle ortaya çıkan eldeki ter ıslaklığının doğal ve organik bir malzeme olan ahşabın lifli ve gözenekli yapısı tarafından mümkün olduğunca emilerek eldeki ıslanma miktarının azaltılması sonucunda mevzu bahis bahçe düzenleme ve/veya çiçek yetiştirme aletinin parmaklarla daha iyi kavranarak tutulabiliyor oluşuyla hem ahşaba temas etmenin tabii bir neticesi olarak vücutta biriken statik elektrik yükünün ahşabın lifli ve gözenekli dokusuyla nötrleştirilmesiyle vücuttaki elektriğin boşaltılmasına istinaden gerçekleşen rahatlamayla birlikte yenilenme ve tazelenme hissiyle iç huzura erişilmesinin ahşap vasıtasıyla kendiliğinden meydana gelişiyle hem de mevcut el aletinin toplam ağırlığı kapsamında lifli ve gözenekli doğasıyla yoğunluğu düşük bir doğal malzeme olan ahşabın yekün ağırlığı arttırıcı bir etki yapmayışından ötürü söz konusu aletin ağırlıkça hafif olmasını teminen bahçe düzenleme ve/veya çiçek yetiştirme ile ilgili iş ve işlemlerin bir yorulma ve bıkkınlık olmadan keyifle gerçekleştirilen faaliyetler olarak mutluluğa katkı sağlayışıyla örneklenebilir.

Burada sadece birkaçı kısaca zikredilen örneklere bakıldığında, kendine özgü lifli ve gözenekli doğasıyla doğal ve organik bir malzeme olan ahşabın hayatı kolaylaştıran ve yaşam kalitesini yükselten özellikleriyle insanların huzurlu ve mutlu yaşamasına katkıda bulunduğu apaçık ortadadır. Günlük hayatın olağan akışı içerisinde birbirinden farklı binlerce kullanım alanı bulunan ahşabın, ihtiyaçların karşılanması ve gereksinimlerin giderilmesi mahiyetinde, tarih boyunca sınırsız çözümler sunan içselliliğiyle hayal gücü ve yaratıcılığı kucaklayan alelade gerçekliği göz önüne alındığında, huzur ve mutluluk odağında sağlık ile bütünleşerek organik yaşam tarzını temsil ettiği aşikardır. Nihayetinde ahşap, lifli ve gözenekli mevcudiyetiyle doğayla özdeşim kurmak suretiyle, hayata sıkıca tutunarak yaşıyor olma sevincinin ve sürdürülebilirlik odağında yaşamla bağ kurmanın dışı vurumudur.

Tabii ki bu gerçekliğin ahşabı birey(ler)in huzur ve refahı ile mutluluğunu teminen esenlikle bütünleşik bir olgu olan sağlıklı yaşamı destekleyici ve pekiştirici bir konuma getirdiği ortadadır.

3. SONUÇ

İnsanlığın başlangıcından beri günlük hayatın içinde var olan ahşap, anatomik yapısı ile kimyasal bileşimi ve fiziksel özellikleri ile mekanik özellikleri çerçevesinde sahip olduğu eşsiz doğasıyla ve benzersiz varlığıyla, bireysel ve toplumsal fayda sağlayan niteliğiyle, insanlığın ilerlemesinde ve medeniyetin gelişip yaygınlaşmasında büyük rol oynayan doğal ve organik bir malzeme olup bireylerin ve toplumun esenlik içinde yaşaması gayesiyle huzuru ve mutluluğu merkezine alan sağlık ile mükemmel bir şekilde bütünleşen ve sağlıklı yaşama çabasını destekleyen önemli bir varlıktır. Böyle bakıldığında, günümüzde yaygın şekilde kendini gösteren bir anlayış olan organik yaşam tarzı mantalitesi uyarınca insan(lar)ın doğayla bütünleşmesinde, doğallığıyla ve organik yapısıyla oldukça önemli bir pekiştirici olarak öne çıkan ahşap, lifli ve gözenekli yapısına atfen kendine has doğasıyla hayatın tüm evrelerinde zengin bir ürün çeşitliliğiyle değişik amaçlarla kullanılmaya müsait seçkin bir malzemedir ve yaşamın her alanında kullanılabilirliğiyle bütün insanlık için değerli bir varlıktır.

“Ahşap ve Sağlık İlişkisi” teması dahilinde hazırlanmış olan bu yazı, Hacettepe Üniversitesi Seçmeli Dersler Birimi nezdinde, Prof. Dr. İlker Usta tarafından verilmekte olan “Kültürlerarası Etkileşimde Ahşabın Önemi” dersi kapsamında yapılan ahşap tasvirlerini içermekte olup özgün betimlemelerle pekiştirilmiş kompozisyonlarda bahsi geçen mesleki ve/veya teknik konular hakkında, aşağıdaki kaynaklara ilaveten pek çok değişik kaynaktan ayrıntılı biçimde bilgi temin edilebilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, 18-19 Eylül 2020 tarihleri arasında İzmir’de düzenlenen 2. Uluslararası Biyomedikal Mühendisliği’nde Yenilikler Kongresi’nde sunulmuştur. “Ahşap ve Sağlık İlişkisi” konusunda tematik konuşma yapmak üzere, bizi bu kongreye davet eden İzmir Demokrasi Üniversitesi’ne teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne Olarak Kabul Edilip Özümsemesi” (Ahşap Doğaldır)”. *Yapı Dünyası*, 224-225 (2014): 12-25.
2. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Güzeldir)”. *Mesleki Bilimler Dergisi*, 4/2 (2015): 39-54.
3. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Vazgeçilmez bir Tutkudur)”. *Yapı Dünyası*, 228-229 (2015): 19-32.

4. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşabın Evrenselliği)”. *Selçuk Teknik Dergisi*, UMK Özel Sayısı-1 (2015): 185-212.
5. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşabın Önemi)”. *Orman'dan Endüstriye*, Ağustos-Eylül-Ekim (2015): 15-19.
6. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Kültürü)”. *Yapı Dünyası*, 236-237 (2015): 12-20.
7. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an intercultural interaction tool, as “A Valuable Object” (Wood is Good)”. Paper presented at the 46th Annual Meeting of the International Research Group on Wood Protection, Document No: IRG/WP 15-40694, Viña del Mar, Chile, May 10-14, 2015.
8. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an intercultural interaction tool, as “A Valuable Object” (Wood is Beautiful and Versatile Material)”. Paper presented at the 27th International Conference Research For Furniture Industry, Ankara, Turkey, September 17-18, 2015.
9. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşapsever Olmak)”. *Yapı Dünyası*, 240-241 (2016): 8-16.
10. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Lifli ve Gözenekli Yapısıyla Ahşap Mükemmeldir)”. *Yapı Dünyası*, 244-245 (2016): 8-16.
11. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Geleceğin Malzemesidir)”. *Yapı Dünyası*, 246-247 (2016): 8-16.
12. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Medeniyettir)”. *Yapı Dünyası*, 248-249 (2016): 15-23.
13. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an intercultural interaction tool, as “A Valuable Object” (Wood is Life)”. Paper presented at the 47th Annual Meeting of the International Research Group on Wood Protection, Document No: IRG/WP 16-40719, Lisbon, Portugal, May 15-19, 2016.
14. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an intercultural interaction tool, as “A Valuable Object” (Wood Lover Approach)”. Paper presented at the 47th Annual Meeting of the International Research Group on Wood Protection, Document No: IRG/WP 16-40720, Lisbon, Portugal, May 15-19, 2016.

15. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an Intercultural Interaction Tool, as “A Valuable Object” (Wood is Valuable)”. *Muğla Journal of Science and Technology*, 2/2 (2016): 139-149.
16. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Katıksız Bir Dosttur)”. *Yapı Dünyası*, 250-251 (2017): 17-25.
17. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Sürdürülebilir ve Yenilenebilir Malzemedir)”. *Yapı Dünyası*, 252-253 (2017): 8-14.
18. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap ile Yaratıcılıkta Sınır Yoktur)”. *Mesleki Bilimler Dergisi*, 6/3 (2017): 588-599.
19. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap hemen her şey için Tercih Edilen bir Malzemedir)”. *İleri Teknoloji Bilimleri Dergisi*, 6/3 (2017): 61-72.
20. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Her Şeydir)”. *Yapı Dünyası*, 260-261 (2017): 9-14.
21. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an intercultural interaction tool, as “A Valuable Object” (Wood is a Symbol of Civilization)”. Paper presented at the 48th Annual Meeting of the International Research Group on Wood Protection, Document No: IRG/WP 17-40776, Ghent, Belgium, June 04-08, 2017.
22. Usta, İlker. “Gençlerin Ahşap Hakkındaki Algıları”. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2/2 (2017): 568-609.
23. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Soyut ve Somut Etkileyicilik Performansıyları Olağanüstüdür)”. *Yapı Dünyası*, 262-263-264-265 (2018): 9-18.
24. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an intercultural interaction tool, as “A Valuable Object” (Wood is the Material of Endless Possibilities)”. Paper presented at the 49th Annual Meeting of the International Research Group on Wood Protection, Document No: IRG/WP 18-40837, Johannesburg, South Africa, April 29 & May 03, 2018.
25. Usta, İlker. “Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşabı Tanımak Gerekir)”. *Yapı Dünyası*, 266-267-268-269 (2018): 8-13.
26. Usta, İlker. “Depictions on Wood: Acceptation and Internalization of Wood, which is an intercultural interaction tool, as “A Valuable Object” (The Discovery of Wood is not Over Yet)”.

Paper presented at the International Forest Products Congress [ORENKO 2018], Trabzon, Turkey, September 26-29, 2018.

27. Usta, İlker. Ahşap Üzerine Betimlemeler: Kültürlerarası Etkileşim Aracı Olan Ahşabın “Değerli Bir Nesne” Olarak Kabul Edilip Özümsemesi (Ahşap Organik bir Malzemedir)”. V. Uluslararası Mobilya Kongresi’nde Sunulan Bildiri, Eskişehir, Türkiye, Kasım 01-04, 2018.
28. Usta, İlker. “Üçüncü Kişi Etkisi Bağlamında “Ahşap Gibisi Var mı?” Söyleminin Değerlendirilmesi”. *Bitlis Eren Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 7/2 (2018): 898-906.
29. Usta, İlker. “Ahşap Tasvirleri: Ahşap Herkesindir”. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 6/2 (2019): 171-178.
30. Usta, İlker. “Ahşabın İşlenmesi Ve Bir Faydaya Dönüştürülmesi İçin Gerçekleştirilen Özgün Bir Faaliyet Olarak Marangozluk”. *Mesleki Bilimler Dergisi*, 8/1 (2019): 41-49.
31. Usta, İlker. “Ahşap Gibisi Var mı?” Söylemi Bağlamında Ahşabın Evrenselliği ve Benzersizliği”. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 6/5 (2019): 445-463.
32. Usta, İlker. “Ahşapsever Yaklaşım Temelinde Ahşapseverlik Olgusu”. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 6/8 (2019): 179-195.
33. Usta, İlker. “Ahşapseverlik”. *Mesleki Bilimler Dergisi*, 8/2 (2019): 92-115.
34. Usta, İlker. “Wood is Present for all Humanity with Its Unique Existence”. *The Eurasia Proceedings of Educational & Social Sciences*, 15 (2019): 114-120.
35. Usta, İlker. “The Value and Functionality of Wood as a Sustainable and Inexhaustible Renewable Natural Material”. Paper presented at the 29th International Conference Research for Furniture Industry, Ankara, Turkey, September 19-20, 2019.
36. Usta, İlker. “Kültürlerarası Etkileşimde Ahşabın Önemi”. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 6/12 (2019): 275-284.
37. Google. “Culture”. Erişim 28 Nisan, 2017. <https://en.wikipedia.org/wiki/Culture>.
38. Google. “Intercultural Communication”. Erişim 28 Nisan, 2017. https://en.wikipedia.org/wiki/Intercultural_communication.
39. Google. “Wood”. Erişim 28 Nisan, 2017. <https://en.wikipedia.org/wiki/Wood>.
40. Türk Dil Kurumu. “Türk Dil Kurumu Sözlükleri”. Erişim 21 Şubat, 2020. <https://sozluk.gov.tr>.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:2
--------	---------------------------------------	--------------------------------------------

Nerve Guidance Conduits for Spinal Cord Injury

Melda Büyüköz¹ 

¹ Care of Elderly Program, Health Services Vocational School, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

Author E-mails

melda.buyukoz@idu.edu.tr

*Correspondance to: Melda Büyüköz, Care of Elderly Program, Health Services Vocational School, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

Abstract

Every year, between 250,000 and 500,000 people become spinal cord injured worldwide. Since no effective therapeutic plan, injuries result in life-long disability and a broad range of secondary complications. The spinal cord as a part of the central nervous system (CNS) has a limited regeneration capacity compared with that of the peripheral nervous system. CNS axons do not regenerate appreciably in their native environment because of an impermeable glial scar formation and blocked synaptic target. The current therapeutic approach to SCI patients mainly aims at eliminating further damage to the spinal cord. Much of the research effort in this area has focused on nerve guidance conduits to enhance regeneration across nerve gaps. Nerve guidance conduits are predominantly fabricated as hollow tubes or as porous foam rods because of the ease in the manufacturing of these devices. Recently, multi-channeled conduit is very promising because of its guidance capacity and mimicking natural tissue. A combination of multi-channel structure with nanofibrous matrix was also shown that the physical structure of the basement membrane of the neural matrix and nanofibrous structure of the nerve conduit has facilitated the differentiation of NSCs into neurons. However, very attractive innovative technologies were adapted in the nerve guidance conduits production, significant improvements are still required for the advancement of therapeutic strategy to clinical practice.

Keywords: nerve tissue engineering, multi-channel conduit, nanofibrous matrix.

1. INTRODUCTION

A spinal cord injury can be described as damage to the spinal cord that causes loss of sensation and motor control which affect the social, personal, professional, and psychological life of patients (Anon n.d.). The reasons for spinal cord injury can be listed as auto and motorcycle accidents (50%), falls (31%), acts of violence (13%), and sports injury (10%), and some diseases like tumors (Chen et al. 2013). Injuries result in life-long disability and a broad range of secondary complications. In the spinal cord injury, timing, location, and severity of the injury are important parameters. After damage, SCI has stages like the acute phase (seconds to minutes), subacute phase (minutes to weeks), and chronic phase (months to years). In subacute and chronic phases, the central part of the spinal cord contains cyst filled with fluid, astrocytes. Astrocytes are the capability of releasing some extracellular matrix and inhibitory molecules and leads to glial scar formation. A glial scar is a complicated form of cells and inhibitory molecules which is known as a barrier for neuroregeneration and synaptic transmission to the target cells (Tsintou, Dalamagkas, and Seifalian 2015).

2. TREATMENT STRATEGIES FOR SCI

The current therapeutic approach for SCI is conditioning the injury site with the strategies that aim to reduce cell death and minimize the extent of the injury and to eliminate further damage to the spinal cord (Tsintou, Dalamagkas, and Seifalian 2015). Recently, there are some promising approaches to SCI. One of them is cell-based therapy compromise the stem cells transplantation or injection to the injured site (Mothe and Tator 2012). In this concept, stem cells seem very promising because of their differentiation potential to the desired cell types. As a part of the central nervous system, neural stem/progenitor cells have been used as treatment investigation frequently. The other cell types investigated in SCI are mesenchymal stem cells, embryonic stem cells, and induced pluripotent stem cells. All types of cells have their own advantages and disadvantages for the treatment. The limiting factor for stem cell transplantation for SCI is based on inhospital environment around the injury and the absence of an integration surface for the stem cell attachment. It was also determined that free injection to the cells inside to the lesion causes unexpected results like tumor formation, rosettes, teratomas, and cellular masses because of the host response (Li and Lepski 2013). Another strategy for SCI treatment is biomolecular delivery with bioactive molecules. One of the examples of the bioactive molecules is the growth factor which has a trophic effect on the cells (Tsintou, Dalamagkas, and Seifalian 2015). Besides, cell-based and bioactive molecule-based strategies, scaffold-based or/and combinational based therapies seem very promising in nerve tissue regeneration. In the case of SCI, scaffold-based treatment concentrated on hydrogels and nerve guidance conduits. The investigation on hydrogel for SCI is based on their injectable and resorbable nature with the advantages of application and fill the cavity of the injured site (Courtine and Sofroniew 2019). The hydrogels also support the axonal growth inside of them but their poor mechanical properties after a certain time and in the case of

collapse forms of the degraded material can be destructive for the newly regenerated axons and axonal outgrowth (Tang-Schomer et al. 2014). Guidance is an important parameter for nerve tissue engineering because of the support the nerve tissue regeneration to the end of the regeneration process.

3. NERVE GUIDANCE CONDUITS

Nerve guidance conduits are another scaffold-based strategy used in SCI. The nerve guidance channels are very attractive forms of biomaterials in peripheral nerve tissue regeneration. Some commercial form of them was also used in the clinic. In the case of SCI treatment, there was no clinically approved form of nerve guidance channels. Various bioengineered nerve conduits have been developed different biomaterials approved for clinical use, such as type I collagen, polyglycolic acid (PGA), poly-DL-lactide-cocaprolactone (PLCL), and polyvinyl alcohol (PVA) (Nectow, Marra, and Kaplan 2012). Much of the research effort has focused on nerve guidance conduits to enhance regeneration across nerve gaps. The ideal properties of a nerve guidance channel can be summarized as nerve guidance channel should promote axonal growth, neurotrophic factor release, target tissue innervation and also prevent scar tissue formation (Manoukian et al. 2020). Up to now, different forms of the nerve guidance conduit were prepared with their specific properties like biodegradability and porosity, controlled release of some bioactive components, electrical activity, intraluminal channel structure, cell incorporated conduits, and oriented matrix structure (Straley, Foo, and Heilshorn 2010).

The methods for the production nerve guidance conduits are generally traditional methods like electrospinning, injection molding, phase separation, freeze-dry, and lyophilizing and wire heating processes which are adapted to the form of conduit (Huang and Huang 2006). Investigation showed that multi-channeled conduit was very promising because of their guidance capacity of mimicking natural tissue and advantages of axonal growth and functional restoration after spinal cord injury (SCI) (Sun et al. 2019). In the next section, some successful approaches to the multi-channel conduit investigation were summarized.

4. MULTI-CHANNEL NERVE GUIDANCE CONDUITS DESIGNED FOR SPINAL CORD INJURY

The most important properties of the multi-channel conduit are its mimicking tubular microstructure of the spinal cord. Based on this advantage, in spinal cord injury treatment, researches were concentrated on optimizing the best conduit structure. For this aim, (Thomas et al. 2013) were investigated the effect of the channel density and porosity of micro-channeled conduit on axonal growth after spinal cord injury. They were determined that the axon density within the bridge increased with the increase in the channel number. Increasing the bridge porosity increased the number of axons, which correlated with the extent of cell infiltration throughout the bridge. Channels and bridge porosity influence the re-growth of axons through the injury.

Another investigation was performed with the combination of the methods of phase separation and molding techniques to mimic micro/nano architecture of the spinal cord with the using synthetic polymer poly-(L-Lactic acid) (Sun et al. 2019). In this approach, molding was used to mimic the tubular microstructure of the spinal cord, and phase separation was used to obtain a nanofiber matrix which was the properties of the natural extracellular matrix. The combination of a multichannel structure with a nanofibrous matrix was shown that the physical structure of the basement membrane of the neural matrix and nanofibrous structure of the nerve conduit was facilitated the differentiation of NSCs into neurons. Compared to the ladder-like nerve conduits, the extracellular matrix (ECM)–mimicry nanostructures in the NNCs promoted directional nerve fiber growth within the channels. The *in vivo* performance of nanofibrous and multichannel conduits showed that nanofibrous nerve conduit implants possess great potential in the future application for SCI treatment and nerve regeneration (Zeng et al. 2014).

The usage of the natural polymer collagen to mimic the nanofibrous architecture of the extracellular matrix was performed with electrospinning technique (Liu et al. 2012). They obtained an electrospinning membrane and rolled around it and insert membrane inside a tubular membrane and obtained multi-channel collagen conduit with aligned fibers. The *in vitro* experiments showed that aligned fibers resulted in elongated astrocytes and directed the orientation of neurite outgrowth from DRGs along fiber axes. *In vivo* performance of this conduit with a rat hemisection model was shown that cellular penetration was regardless of fiber orientation but aligned fibers appeared more structurally intact to surrounding tissue on day 30. In the treatment strategy with this collagen electrospun conduit, astrocytes were found only at the boundary of the lesion site, and no astrocyte accumulation was observed in the implantation area at any time point. They concluded that this finding indicates the feasibility of fabricating 3D spiral constructs using electrospun collagen fibers and demonstrated the potential of these scaffolds for SCI repair.

Another combinational approach is the addition of some bioactive factors to functionalize conduit since it was known that bioactive factors have a specific effect on cell behavior. One of them was the addition of the laminin to an electrospun silk nano-fibers matrix (You et al. 2020). *In vitro* performance of the bioactive factor, laminin and nanofiber silk combination were observed as directional neurite extension of PC12 cells which was provided by bioactive stimulus and physical guidance, respectively. In a spinal cord injury model *in vivo*, showed that bio-functionalized conduits displayed superior integration with the host tissue due to enhanced cell infiltration and tissue ingrowth. Compared to a single-channel conduit, the multichannel conduit improved spinal cord regeneration by tissue ingrowth and axonal regeneration which indicated that the conduit architectures play critical roles in spinal cord regeneration.

As a new technique, a 3D printed multi-channel conduit model was also adopted to spinal cord regeneration studies (Koffler et al. 2019). With the using microscale continuous projection printing method, a complex CNS structure for the spinal cord injury was created from polyethylene glycol–gelatin methacrylate (PEG–GelMA). In this study, also the combination of the neural progenitor cells (NPCs) inside the conduit was performed to support axon regeneration and form new ‘neural relays’ across sites of complete spinal cord injury *in vivo* in rodents. Results were showed that injured host axons regenerate into

3D biomimetic scaffolds and synapse onto NPCs implanted into the device. With the implantation of the NPCs, the extensions of axons out of the scaffold and into the host spinal cord were observed which were important for synaptic transmission and functional outcomes.

5. CONCLUSION

Spinal cord injury is a complex and life-quality-disrupting condition. Today, there is no effective treatment strategy; the best choice is to aim to reduce cell death and minimize the extent of the injury and to eliminate further damage to the spinal cord. Biomaterial approaches to SCI repair are slowly but steadily advancing. Although the combinational approach seems very promising, significant improvements are still required to apply in clinical practice.

6. REFERENCES

1. Anon. n.d. 'Spinal Cord Injury - Symptoms and Causes'. Mayo Clinic. Retrieved 15 October 2020 (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/spinal-cord-injury/symptoms-causes/syc-20377890>).
2. Chen, Yuying, Ying Tang, Lawrence C. Vogel, and Michael J. Devivo. 'Causes of Spinal Cord Injury'. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*, 19 (2013) pp.1–8.
3. Courtine, Grégoire, and Michael V. Sofroniew. 'Spinal Cord Repair: Advances in Biology and Technology'. *Nature Medicine*, 25 (2019) pp.898–908.
4. Huang, Yi-Cheng, and Yi-You Huang. 'Biomaterials and Strategies for Nerve Regeneration'. *Artificial Organs*, 30 (2006) pp.514–22.
5. Koffler, Jacob, Wei Zhu, Xin Qu, Oleksandr Platoshyn, Jennifer N. Dulin, John Brock, Lori Graham, et al. 'Biomimetic 3D-Printed Scaffolds for Spinal Cord Injury Repair'. *Nature Medicine*, 25 (2019) pp.263–69.
6. Li, Jun, and Guilherme Lepski. 'Cell Transplantation for Spinal Cord Injury: A Systematic Review'. *BioMed Research International*, 2013 (2013) pp. 786475.
7. Liu, Ting, John D. Houle, Jinye Xu, Barbara P. Chan, and Sing Yian Chew. 'Nanofibrous Collagen Nerve Conduits for Spinal Cord Repair'. *Tissue Engineering. Part A*, 18 (2012) pp.1057–66.
8. Manoukian, Ohan S., Jiana T. Baker, Swetha Rudraiah, Michael R. Arul, Anthony T. Vella, Abraham J. Domb, and Sangamesh G. Kumbar. 'Functional Polymeric Nerve Guidance Conduits and Drug Delivery Strategies for Peripheral Nerve Repair and Regeneration'. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 317 (2020) pp.78–95.
9. Mothe, Andrea J., and Charles H. Tator. 'Advances in Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury'. *The Journal of Clinical Investigation*, 122 (2012) pp.3824–34.

10. Nectow, Alexander R., Kacey G. Marra, and David L. Kaplan. 'Biomaterials for the Development of Peripheral Nerve Guidance Conduits'. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, 18 (2012) pp.40–50.
11. Straley, Karin S., Cheryl Wong Po Foo, and Sarah C. Heilshorn. 'Biomaterial Design Strategies for the Treatment of Spinal Cord Injuries'. *Journal of Neurotrauma*, 27 (2010) pp.1–19.
12. Sun, Xiumin, Ying Bai, Hong Zhai, Sheng Liu, Chi Zhang, Yiwei Xu, Jianlong Zou, et al. 'Devising Micro/Nano-Architectures in Multi-Channel Nerve Conduits towards a pro-Regenerative Matrix for the Repair of Spinal Cord Injury'. *Acta Biomaterialia*, 86 (2019) pp.194–206.
13. Tang-Schomer, Min D., James D. White, Lee W. Tien, L. Ian Schmitt, Thomas M. Valentin, Daniel J. Graziano, Amy M. Hopkins, Fiorenzo G. Omenetto, Philip G. Haydon, and David L. Kaplan. 'Bioengineered Functional Brain-like Cortical Tissue'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111 (2014) pp.13811–16.
14. Thomas, Aline M., Matthew B. Kubiak, Samantha J. Holland, Stephanie K. Seidlitz, Ryan M. Boehler, Aileen J. Anderson, Brian J. Cummings, and Lonnie D. Shea. 'Channel Density and Porosity of Degradable Bridging Scaffolds on Axon Growth after Spinal Injury'. *Biomaterials* 34 (2013) pp.2213–20.
15. Tsintou, Magdalini, Kyriakos Dalamagkas, and Alexander Marcus Seifalian. 'Advances in Regenerative Therapies for Spinal Cord Injury: A Biomaterials Approach'. *Neural Regeneration Research*, 10 (2015) pp.726–42.
16. You, Renchuan, Qiang Zhang, Xiufang Li, Shuqin Yan, Zuwei Luo, Jing Qu, and Mingzhong Li. 'Multichannel Bioactive Silk Nanofiber Conduits Direct and Enhance Axonal Regeneration after Spinal Cord Injury'. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6 (2020) pp.4677–86.
17. Zeng, Chen-guang, Yi Xiong, Gaoyi Xie, Peng Dong, and Daping Quan. 'Fabrication and Evaluation of PLLA Multichannel Conduits with Nanofibrous Microstructure for the Differentiation of NSCs In Vitro'. *Tissue Engineering. Part A*, 20 (2014) pp.1038.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:3
--------	---------------------------------------	--------------------------------------------

PACS Sistemlerinin İncelenmesi, Değerlendirilmesi ve Pazar Analizinin Yapılması

Merve Dereli^{1*}, Özcan Gündoğdu^{1*}

¹ Kocaeli University, Biomedical Engineering, Natural and Applied Sciences, Umuttepe, 41380, Kocaeli, Turkey

Author E-mails
mrvedereli@gmail.com

*Correspondance to: Merve Dereli, Kocaeli University, Biomedical Engineering, Natural and Applied Sciences, Umuttepe, 41380, Kocaeli, Turkey

Özet

Ali Rıza ve arkadaşları (2013) yürükleri bu çalışmada farklı birimlerdeki görüntüleme sistemlerinin elde ettiği görsel verilerin bir mekânda arşivlenmesine ve gerektiğinde farklı noktalardaki kullanıcılara aktarılmasına olanak sağlayan bir arşivleme sistemi olan PACS'ın bir süreç iyileştirme tekniği olarak bir hastane uygulaması ile etkinliğini irdelemiştir. Bu sistemin uygulanması ve sonuçları ile ilgili değerlendirmede önemli bir süreç iyileştirme örneği olarak hastane ve müşterilere olumlu katkılar sağladığı sonucuna ulaşılmıştır.

Ali Rıza ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada bir hizmet işletmesi olarak hastanede gerçekleştirilen süreç iyileştirme çalışması maliyet, zaman, teknik, kalite ve müşteri memnuniyeti boyutlarında ele almışlardır. Maliyet olarak süreç iyileştirme çalışması, en başta sabit maliyet getirmiş ancak 9 yıl veya daha kısa bir süre içinde yapılan yatırımı karşılayacağını tespit edilmiştir. Zaman açısından vakit kayıplarını önlediğini görülmüştür. Kalite açısından sistemin uygulanması ile birlikte hem çekilmiş olan filmler direkt olarak bilgisayar ortamına aktarıldığından kalite kayıpları yaşanmamış hem de görünürlük kalitesinden kaynaklanan film tekrarlarında büyük bir azalma olduğunu tespit edilmiştir.

Teknoloji anlamında büyük gelişme sağladığı bilgisine açıkça ulaşılmıştır. PACS sayesinde çevrimiçi sistemdeki veriler, kolay işlenebilir, veri kaybı olmadan aktarılabilir, bozulmadan yıllarca saklanabilir hale geldiği çalışmalar sonucunda söylenmiştir. Müşteri beklentileri boyutunda ise önceki sisteme oranla daha memnun olduğunu çalışmalar sonucunda görülmüştür.

Ali Rıza ve arkadaşlarını yürüttükleri bu çalışmada sonucunda PACS gibi farklı yeni uygulamalar ve iş süreçlerinin iyileştirilmesi ile filmin depolanması bunların kaybolmasını engelleyebilir; hastanelerin bilgi sistemlerinin birleştirilmesi yolu ile de bir hastanın değişik zamanlarda çekilmiş olan filmleri sistemde görülebilir hale geldiği görülmüştür. Bu yolla hem gereksiz çekimleri ortadan kaldırmak, hem bunların zaman ve maliyetlerini en alt seviyeye düşürmek mümkün olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: PACS, Hastane, IHE

1. GİRİŞ

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte sağlık çalışanlarının hastalıkları teşhisi kolaylaşmıştır. Bu gelişmeyi sağlık sektöründe önemli bir yere sahip tıbbi cihazlar sayesinde sağlamışlardır. Bu cihazların başında teşhisi kolaylaştıran, doktorların erken müdahale etmesini sağlayan görüntüleme cihazları gelmektedir. MR, röntgen, tomografi gibi cihazların hastalıkların teşhisinde kullanılmasıyla hastalık erken teşhisi sağlanmış ve ölüm oranlarında gözle görülen azalmalar gerçekleşmiştir.

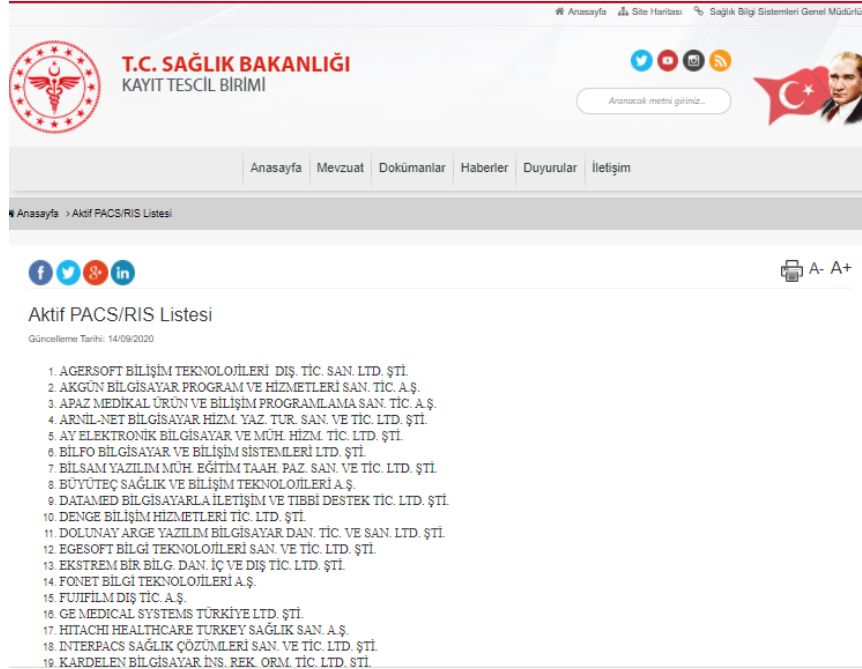
Tıbbi görüntüleme cihazlarının sağlık sektöründe yer almasıyla beraber bu cihazlardan elde edilen görüntülerin işlenmesi, arşivlenmesi ve sağlık çalışanlarına aktarılması gerekli olmuştur. Bu ihtiyaç doğrultusunda PACS yazılımı ortaya çıkmıştır. PACS (Picture Archiving and Communication System), sağlık merkezlerindeki görüntüleme cihazlarında çekilen röntgen, MR (Manyetik Rezonans), BT (Bilgisayarlı Tomografi) gibi tıbbi görüntülerin sayısal olarak saklanması ve doktorlar, radyologlar gibi kullanıcıların bu görüntüleri istasyonlarında görüntülenmesini sağlayan sistemlerin bütününe verilen addır. PACS sistemleri, dijital veri formatı olarak DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)'u kullanmaktadır. Ayrıca PACS ile hastane enformasyon sistemi, klinik laboratuvar sistemleri, kurumsal sistemler gibi sağlık bakım sistemleri için geliştirilmiş bağımsız bir standart bulunmaktadır. HL7 protokolü olarak adlandırılan bu standart, PACS dünyasında HIS (Hospital Information System)/RIS (Radiological Information System) ile PACS arasındaki iletişim için kullanılmaktadır.

PACS üzerine yazılım yapmakta olan firmaların, uluslararası standartlara uygun olarak yazılımlarını geliştirmesi ve sağlık kuruluşları arasındaki bilgi paylaşımını sağlamak amacıyla kurulmuş olan Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) organizasyonu ile PACS yazılımları belirli bir standarda kavuşmuştur. IHE'ye uygun olarak geliştirilen sistemler birbirleriyle daha iyi iletişim kurar, uygulaması daha kolaydır ve bakım sağlayıcıların, bilgileri daha etkin kullanmalarını sağlamış olur.

Bu çalışmada; Türkiye'de IHE Standartlarına uygun olarak PACS yazılımı geliştiren farklı firmaların yazılımlarının incelenmesi, pazar analizlerinin yapılması ve bakım sağlayıcılarından alınan geri bildirimlerinin değerlendirilmesi üzerine çalışılmakta, bu çalışmalar doğrultusunda PACS sistemlerinin geliştirilmesine yardımcı olacak verilerin toplanması amaçlanmaktadır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bakanlığı Kayıt Tescil Birimi'ne kayıtlı, PACS yazılım üreticileri aktif yazılım listesinde bulunan 34 adet kayıtlı firma arasından kamu ve özel kuruluşlarda yazılımı kullanılmakta olan başlıca 3 firma seçilmiştir. Bu firmaların tercih edilmesi aşamasında 7 bölgenin her birinden rastgele 2 farklı ildeki bir adet özel ve bir adet kamu hastanesi seçilmiş ve kullandıkları PACS sistemi yazılımı tercihleri öğrenilmiştir ve bakım sağlayıcıların verdikleri cevaplar doğrultusunda üzerinde çalışılacağı firma tercihi yapılmıştır.

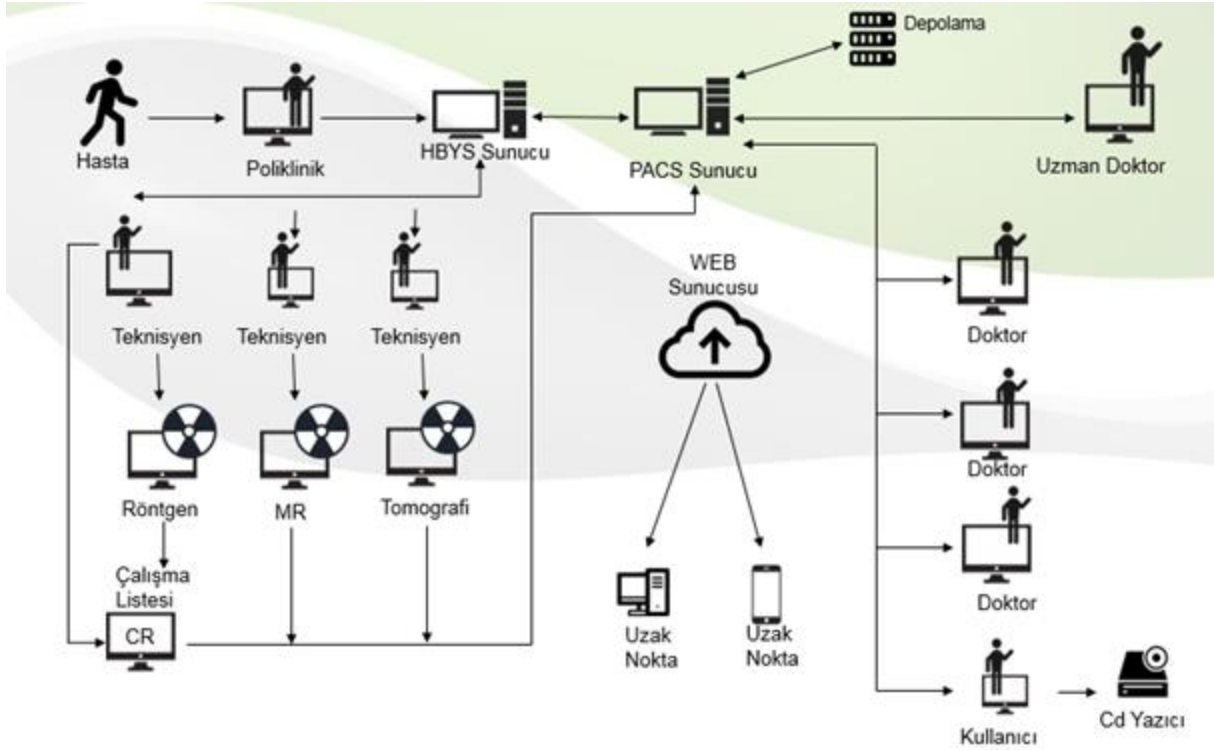


Şekil 1. T.C. Sağlık Bakanlığı Kayıt Tescil Birimi Aktif PACS Yazılım Üretici Ekranı.

Seçilen firmaların ilk olarak IHE'de kayıtlı olup olmadığı kontrol edilmiştir. Kontroller sonrası firmaların IHE'de kayıtlı olduğu görülmüştür. Firmaların yazılımları incelendiğinde çoğu standartlarının aynı olduğu görülmüştür. Firmaların yazılımları arasında ufak tefek farklılıklar tespit edilmiştir.

Firma tercihi yapıldıktan sonra, ilk olarak Türkiye genelinde firmaların PACS yazılımlarının hangi hastanelerde kullanıldığı tespit edilmiştir. Bunun için uygun olunan şehirlerde hastaneler birebir ziyaret edilmiş ve hangi firmanın yazılımını kullandıkları tespit edilmiştir. Birebir ziyaret edilemeyen hastanelerde bakım sağlayıcıları telefon ile aranarak kullandıkları yazılımlar öğrenilmiştir. Böylelikle seçilen 3 firmanın yazılımlarının Türkiye genelinde tercih edildiği şehirler ve hastane sayıları tespit edilmiştir.

Hastaneler tespit edildikten sonra bakım sağlayıcıları ile tekrar iletişime geçilmiş ve kullandıkları PACS yazılımları hakkında geri dönüşler alınmıştır. Bu geri dönüşler olumlu ve olumsuz olarak kategorize edilmiştir. IHE Standartlarını karşılayan firmaların değerlendirilmesi yapılmış ve kullanıcıların bu yazılımları neden tercih ettikleri hakkında veriler toplanmıştır.



Şekil 2. İletişim Bağlantı Noktaları ve İş Akışı Topolojisi.

3. SONUÇ

Yürütülen bu çalışma sonucunda da 3 farklı firmanın IHE standartlarına göre farklılıklarının olduğu görülmüştür. Buna rağmen Türkiye’de yaklaşık olarak eşit dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. Bakım sağlayıcıların tercihlerini standartlardan çok sistemin kullanım kolaylığı ve kullanıcı alışkanlıklarına göre şekillendiği görülmüştür. Firmaların tercih edilme nedenleri arasında firmanın kurulduğu ve iletişim olarak güçlü olduğu bölgelerde daha fazla kullanıldığına dikkat edilmiştir. Yani kullanıcıların tercihlerini yazılımların özelliklerinden çok duygusal yaklaşımlarının etkilediği sonucuna varılmıştır. Yapılan bu çalışma sonucunda elde edilen PACS sistemlerine ait pozitif ve negatif geri dönüşlerin incelenen firmalara geri bildirim olarak verilmesi ve böylelikle Türkiye’de PACS sistemi yazılımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

Urfa	1Sisoft KHB	15	Kayseri	2 Akgün KHB	16	Balikesir	3 Fonet KHB	20
Erzurum	1Sisoft KHB	15	Giresun	2 Akgün KHB	13	Bilecik	3 Fonet KHB	5
Ordu	1Sisoft KHB	13	Trabzon	2 Akgün KHB	13	Burdur	3 Fonet KHB	5
Afyonkarahi	1Sisoft KHB	10	Bayburt	2 Akgün KHB	11	Denizli	3 Fonet KHB	11
Çanakkale	1Sisoft KHB	10	Konya	2 Akgün KHB 1/2	10	Eskişehir	3 Fonet KHB	5
Tokat	1Sisoft KHB	8	Çorum	2 Akgün KHB	9	Hatay	3 Fonet KHB	14
Kütahya	1Sisoft KHB	7	Artvin	2 Akgün KHB	7	Malatya	3 Fonet KHB	9
Muş	1Sisoft KHB	7	Yozgat	2 Akgün KHB	7	Kahraman	3 Fonet KHB	5
Amasya	1Sisoft KHB	5	Samsun	2 Akgün KHB 1/2	7	Samsun	3 Fonet 1/2	7
Kars	1Sisoft KHB	5	Osmaniye	2 Akgün KHB	6	Uşak	3 Fonet KHB	5
Bitlis	1Sisoft KHB	7	Elazığ	2 Akgün KHB	4	Aksaray	3 Fonet KHB	5
Neşehir	1Sisoft KHB	3	Erzincan	2 Akgün KHB	4	Batman	3 Fonet KHB	3
Ardahan	1Sisoft KHB	3	Gümüşhan	2 Akgün KHB	4	Bilecik	3 Fonet KHB	5
Kilis	1Sisoft KHB	2	Rize	2 Akgün KHB	4	Sivas	3 Fonet	7
Yalova	1Sisoft KHB	4	Çankırı	2 Akgün KHB	2	Ankara	Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasy	1
Kastamonu	1Sisoft KHB	12	Karabük	2 Akgün KHB	1	Ankara	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma	1
Tekirdağ	1Sisoft KHB	3	İzmir	M.Enver Şenerdem Torbalı Dev	1	Ankara	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hasta	1
Bitlis	1Sisoft	8	İzmir	Bayındır Devlet Hastanesi	1	Ankara	Beypazarı Devlet Hastanesi	1
Şırnak	1Sisoft	7	İzmir	Gaziemir Nevvar Salih İşgören	1	Ankara	Dr Hulusi Alataş Elmadag devlet Ha	1
Siirt	1Sisoft	6	İzmir	Kiraz Devlet Hastanesi	1	Ankara	Kızılcahamam Devlet Hastanesi	1
Tunceli	1Sisoft	2	Ankara	Ankara Keçiören Eğitim ve	1	Ankara	Nallıhan devlet Hastanesi	1
Bingöl	1Sisoft	5	Ankara	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve	1	Ankara	Gölbaşı Hasvak Devlet Hastanesi	1
Muğla	Bodrum Devlet Hastanesi	1	Ankara	Yıldırım Beyazıt Hastanesi	1	İstanbul	İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İh	1
Muğla	Fethiye Devlet Hastanesi	1	Ankara	Polatlı devlet Hastanesi	1			
Ankara	Ankara Gazi Mustafa Kema	1	İstanbul	İstanbul Bayrampaşa Devlet H	1			
Ankara	Ankara Ulucanlar Göz	1	Manisa	Akhisar devlet Hastanesi	1			
Ankara	Kazan hamdi Eriş devlet H	1	Antalya	Kumluca Devlet Hastanesi	1			
Ankara	Kızılcahamam devlet Has	1	Manisa	Akhisar devlet Hastanesi	1			
Aydın	Didim devlet	1	Muğla	Aydın Atatürk Devlet Hastanes	1			
Aydın	Nazilli Devlet	1	Muğla	Çine Devlet	1			
Karaman	Karaman Devlet Hastanesi	1	Karaman	Ermeneik DevMet Hastanesi	1			
			İsparta	İsparta Şehir Hastanesi	1			
			Yozgat	Yozgat şehir Hastnesi	1			
			Aydın	Aydın Atatürk Devlet Hastanes	1			
			Aydın	Çine Devlet	1			
			Karaman	Ermeneik DevMet Hastanesi	1			
	Sisoft hastane Toplamı	166			138		Fonet Hastane Toplamı	115
	Hastne Firma ilk 3	419						

Şekil 3. 3 Farklı Firmanın Türkiye’de Şehir Bazlı Dağılımı.

4. TARTIŞMA

Tıbbi görüntüleme cihazlarından bağımsız düşünülmemeyen PACS yazılımlarının incelendiği bu çalışmada Türkiye’de yazılım üretici olan 3 firma ele alınarak yazılımlar standartlara uygunluk ve kullanıcı memnuniyeti açısından değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışma sonucunda araştırmanın Türkiye geneline yayılarak daha geniş çaplı verilerin toplanması ile daha sağlıklı sonuçlara ulaşılacağı sonucunu varılmaktadır. Aynı zamanda seçilen üç firmanın aktif liste yer alan firmalar göz önüne alınarak genişletilmesinin daha doğru verileri elde etmede önemli bir rol oynayacağı saptanmıştır.

Araştırma sonucunda toplanan veriler sayesinde firmalara geri dönütler verilerek Türkiye’de PACS yazılımının standartlarının artırılabilmesine ve dünya geleninde IHE standartlarına daha da yaklaşılabilmesi görülmüştür.

Doğru PACS sistemlerinin tercih edilmesiyle hem hastanelerde bakım sağlayıcılarına kolaylık sağlanacak hem de doktorların doğru teşhis koymasının kolaylaşması sağlanacağı tespit edilmiştir.

5. KAYNAKLAR

1. Bal, Vedat. “Bilgi Sistemlerinin Sağlık İşletmeleri Performansına Etkilerinin Veri Zarflama Analizi İle Ölçümü: Türkiye’deki Devlet Hastanelerinde Bir Araştırma”, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Isparta, 2010.
2. Bryan. S, GC Weatherburn , JRWatkins , MJ Buxton. “The benefits of hospital-wide picture archiving and communication system: A survey of clinical users of radiology services”. *Br J Radiol*, 72 (1999): 469-78.
3. DICOM. Son güncelleme 1 Şubat,2009, <https://tr.wikipedia.org/wiki/DICOM>
4. Duerinckx, Andre J., E.J Pisa. “Filmless picture archiving and communication system (PACS) in diagnostic radiology”. *Proc SPIE*. 318(1982): 9-18.
5. İnce, Ali Rıza , Erol Yüce, Naim Karagöz. “Bir Süreç İyileştirme Örneği Olarak Görüntü Arşivleme ve İletişim Sisteminin (Pacs) Değerlendirilmesi”,(2013): 243-257.
6. PACS. Son güncelleme 22 Ocak,2009. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Pacs>

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:4
---------------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------

Uyku Apnesi Tespitinde Yenilikler

Metin Yıldız^{1*} 

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, İzmir, Türkiye

Author E-mails
metin.yildiz@idu.edu.tr

*Correspondance to: Metin Yıldız, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, İzmir, Türkiye

Özet

Yeme içme alışkanlıklarına bağlı olarak giderek artan obezite ve aşırı kilo günümüzde birçok kişinin uykuda solunum yollarının tıkanarak, horlama şeklinde kendini gösteren uyku apnesi sendromuna yakalanmasına yol açmaktadır. Klinik ve radyolojik muayene gibi teşhis araçları bulunmasına rağmen bu hastalığa teşhis koymada altın standart ölçüm yöntem, polisomnografidir. Polisomnografide; kişi hastanedeki uyku laboratuvarında bir gece misafir edilerek, EKG, EEG, EMG, EOG, ağız veya burundaki hava akımı, göğüs kafesi ve diyaframındaki genişleyip daralmalar gibi birçok fizyolojik parametrenin ölçümü ve uzman bir doktor tarafından değerlendirilmesi ile teşhis konmaktadır. Kişinin hastane ortamında uyumakta zorlanması, tetkiki yapan laboratuvarların sayısının az, tetkikin pahalı olması gibi dezavantajları sebebi ile yeni arayışlara girilmiştir. Bu çalışmada polisomnografiye alternatif olarak geliştirilen yeni yöntemlerin gözden geçirilmesi ve kıyaslanması yapılmıştır. Polisomnografiye alternatif olarak önce kişinin kendi evinde sadece birkaç parametreyi kendisinin ölçmesine dayanan yöntemler önerilmiştir. Sadece solunum sinyallerinin, EKG'nin, foto pletismografik veya pals oksimetrik sinyallerinin bir veya birkaçının kaydı ile apne tespitine dönük birçok çalışma yapılmıştır. Bu yöntemler hastanın kendi kendine kayıt yapmasındaki zorluklar sebebi ile beklenen klinik kullanım seviyesine ulaşmamıştır. Bu sorunun üstesinden gelmek üzere, kişiye elektriksel bir temas gerektirmeyen kişinin termal görüntüleme veya ultrasonik sensorlar ile takibine dayanan yöntemler önerilmiştir. Tüm gece boyunca hastanın takibini gerektiren bu yöntemlere alternatif olarak, kişi uyanırken hastane ortamında alınan birkaç dakikalık konuşma sesi kayıtlarından apne tespiti konusundaki çalışmalar ortaya çıkmıştır. İncelenen makalelerin

çoğundaki ortak çalışma protokolü; kaydedilen sinyallerden öz nitelik denilen apne tespitinde kullanılacak ayırt edici parametrelerin tespiti ve bunların sınıflandırıcı adı verilen yapay zeka uygulamalarına öğretilmesi ve bu uygulamaların apne tespiti yapılmak istenen kişinin verilerine göre apne var/yok veya apnenin seviyesinin tespiti şeklinde karar üretmesidir. Polisomnografiye alternatif olarak önerilen, kişinin kendi evinde uyuması sırasındaki kayıtları kullanılan yöntemler ile %90'ın, hasta uyanıkken yapılan ses kayıtlarından ise %80'in üzerinde bir başarı ile apne tespiti yapılabildiği görülmüştür. Sonuç olarak, kişi uyanıkken yapılacak birkaç dakikalık ses kaydından apnenin saptanmasının alanda büyük kolaylık sağlayacağı ancak yöntemin performansının artırılması ve kapsamlı klinik çalışmalarla doğrulanması gerektiği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Uyku apnesi, polisomnografi, elektrofizyolojik sinyaller, konuşa sesleri

Abstract

Nowadays, increasing obesity and overweight due to eating and drinking habits cause many people to have sleep apnea syndrome, which manifests itself in the form of snoring, by obstructing the airways during sleep. Although there are diagnostic tools such as clinical and radiological examination, the gold standard measurement method for diagnosing this disease is PolySomnoGraphy (PSG). For the diagnosis of sleep apnea with polysomnography, while the patient is sleeping in the sleep laboratory in the hospital, many physiological parameters such as ECG, EEG, EMG, EOG, air flow in the mouth or nose, the chest and diaphragm circumference should be measured and evaluated by a specialist. Due to disadvantages such as patients who have difficulty sleeping in the hospital environment, small number of laboratories performing the test and the cost of the test, a new quest has begun. In this study, new methods developed as an alternative to polysomnography were reviewed and compared. As an alternative to polysomnography, Firstly, the methods based on measuring only a few physiological parameters in one's own home have been proposed. Many studies have been conducted to detect apnea by recording one or more of the respiratory signals, ECG, photoplethysmography, or pulse oximetry signals. These methods did not reach the expected clinical usage level due to the difficulties in the patient's self-enrollment. To overcome this problem, methods based on thermal camera or ultrasonic tracking, of the person that do not require electrical contact to the person have been proposed. As an alternative to these methods that require follow-up of the patient throughout the night, studies on apnea detection from speech voice recordings taken in the hospital environment for a few minutes while the person is awake have emerged. Similar study protocols were conducted in most of the articles reviewed. The methods generally include determination of features from the recorded signals, applying them to classifiers, deciding as to whether the person has apnea or the level of apnea. Among the alternative methods to polysomnography; it has been observed that apnea detection can be achieved with a success rate of over 90% with the methods that use physiological signal recordings during the person's sleep at home. On the other hand, a success of around 80% has been achieved in apnea

detection studies from voice recordings made when the person was awake. As a result, it was evaluated that the detection of apnea from voice recordings of a few minutes while the person was awake would provide great convenience for the field, but its performance should be increased, and it should be confirmed by extensive clinical studies.

Keywords: Sleep apnea, polysomnography, electrophysiologic signals, speak sounds

1. GİRİŞ

Modern toplumlardaki bireylerin yeme alışkanlıklarındaki bozulmalara bağlı olarak daha sık görülmeye başlayan uyku apnesi çağımızın önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir. Temel olarak uykuda solunumun en az 10 sn süre ile durması şeklinde tanımlayabileceğimiz uyku apnesinin birçok çeşidi mevcuttur. Uyku apnesinden mustarip hastaların çoğunda sonunum yolu üzerindeki kasların gevşeyerek solunum yolunu tıkadığı, tıkayıcı uyku apnesi görülmektedir. Uyku apnesinin daha az görülen çeşitleri ise merkezi ve mikst apne denilen apne çeşitleridir. Merkezi apnede solunumu kontrol eden sinir sistemi bileşenleri devre dışı kalıp solunumu sağlayan kas hareketleri (göğüs kafesi ve diyafram) durur veya iyice azalır. Mikst apne ise merkezi apne gibi başlayan, tıkayıcı apne şeklinde devam eden apne çeşididir.

Özellikle tıkayıcı uyku apnesi genellikle horlama ile kendini gösterir. Geceleri solunum tıkanmasına bağlı sık uyanmalar, hastaların günlük hayatta sürekli uykusuzluk çekmelerini ve buna bağlı çeşitli kazaları beraberinde getirebilmektedir. Bu hastaların çoğunda zamanla kalp ile ilgili sorunlar gelişmekte, hastalığın en ciddi sonucu olan uykuda ölümler görülebilmektedir.

Hastalığın tespitindeki altın standart yöntem olarak polisomnografi kabul görmüştür. Gece boyu hastalardan elektrokardiogram (EKG), elektromiyogram (EMG), elektrookülogram (EOG), elektroensefelogram (EEG) yanında uyku apnesi tespiti için büyük önem taşıyan, ağız veya burundaki hava akımı, göğüs kafesi ve diyaframındaki genişleyip daralmalar, horlama sinyalleri kaydedilmektedir. Ayrıca vücut pozisyonu ve video kaydı da yapılabilmektedir. Önceleri uyku tıbbı konusunda uzmanlaşmış doktorların bu kayıtları epok (30 sn sinyal parçaları) inceleyerek, koydukları uyku apnesi teşhisi, sinyal işleme ve yapay zeka tekniklerindeki gelişmeler ile otomatik teşhis koyup bu teşhislerin sonuçlarının doktor tarafından hızla kontrol edilmesini sağlayan karar destek sistemlerine dönüşmüştür.

Geliştirilen yeni teknolojiler doktorların işlerini kolaylaştırıp birkaç saatte koydukları teşhisi birkaç 10 dakikada koyma olanağı sunsa da polisomnografi testine giren kişilerin yaşadığı zorluklara bir çözüm getirmemiştir. Kişi gece boyunca alışık olmadığı hastane ortamında bulunmak ve üzerinde ilgili fizyolojik ölçümleri gerçekleştirmek üzere pek çok kablo bağlantısı yapılmasından dolayı iyi uyuyamamakta, tetkikin tekrarlanmasına gerek duyulabilmektedir. Sürekli bir teknisyenin gözetiminde olmayı gerektirdiğinden oldukça pahalı olan tetkik az sayıda klinik tarafından yapıldığı için uzunca bir beklemeden sonra tetkike girilebilmektedir.

Polisomnografinin hasta açısından bu dezavantajları yüzünden; son yıllarda daha az sayıda fizyolojik parametrenin hastaya minimum rahatsızlık verecek şekilde hastanın kendi evinde kendi kendine uygulayabileceği çözümler önerilmiştir [1]. Bu yöntemlerin oldukça başarılı sonuçlar vermesi, hastaya temas gerektirmeyen hatta birkaç dakika içinde uyanırken gerçekleştirilen uyku apnesi tespit yöntemlerinin önerilmesine ön ayak olmuştur. Bu çalışmada uyku apnesi tespiti için önerilen yeni yaklaşımlar gözden geçirilmiş, başarımları ve uygulama kolaylıkları açısından genel bir değerlendirme yapılmıştır.

2. UYKU APNESİ TESPİTİNDE YENİLİKLER

Hastaya Temas Gerektiren Ölçüm Yöntemleri ile APNE Tespit Çalışmaları

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde önceleri daha az fizyolojik parametre ile polisomnografinin ev ortamına taşınmasının hedeflendiği görülmektedir [1]. Ancak polisomnografi ile yapılan karşılaştırma sonuçları, polisomnografinin sağladığı uyku safhalarının belirlenmesi ve uykuda görülebilen diğer hastalıkların tespitinde evde kullanılacak cihazların yeterince başarı sağlamadığını göstermiştir. Bunun üzerinde çalışmalar polisomnografi incelemelerinin çoğunluğunu oluşturan uyku apnesi tespitini evde yapabilecek sistemlerin geliştirilmesi yönündeki çabalara dönüşmüştür.

Uyku apnesi tespiti için ilk akla gelen solunumla ilgili polisomnografi tarafından ölçülen parametrelerin, havayolu akışı, solunum eforu, pals oksimetri sinyallerinden uyku apnesi tespiti koymak olmuştur [2-7]. Çeşitli gruplar tarafından yapılan çalışmalar sonucunda, sadece solunum parametrelerinin ölçümü ile tıkayıcı, merkezi ve mikst apne tespitinde %90 civarında bir başarı sağlandığı görülmüştür. Ancak kişilerin sensörleri kendi kendilerine bağlaması ve gece çıkan sensörler sebebi ile ciddi veri kayıpları olup, bu durum araştırmacıları yeni arayışlara itmiştir.

Solunumdaki değişiklikler direkt olarak kalp ve damar sisteminden takip edilebilecek değişimler oluşturur. Bu değişimlerin kişinin konforunu bozmadan parmağına takılan bir prob vasıtası ile tespitine dayanan, arteriel tonometri yöntemi klinik olarak çok sayıda denemesinin de yapıldığı başarılı bir apne tespit sistemi olarak göze çarpmaktadır [8-11]. Bu yöntem ve sistemle oldukça büyük popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda PSG ile karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda sistemle Apne hipoanne indeksinin % 90 nın üzerinde bir doğruluk ile tespit edilebildiği gösterilmiştir [11].

Bu çalışma kardiovasküler parametrelerin daha basit ve ucuz yöntemler ile ölçümüne dayalı olarak apne tespiti yapmaya odaklanan çalışmalar ortaya çıkmasına yol açmıştır. Tek kanallı EKG den elde edilen kalp hızı değişkenliği parametrelerini ve çeşitli sınıflandırıcılar kullanan çeşitli çalışmalarda, apne tespit başarımları % 95'lerin üzerine çıkmıştır [12-14]. Bazı çalışmalarda sinyal işleme teknikleri kullanılarak EKG'den elde edilen solunum sinyalleri de, apne tespitine yardımcı olmak için kullanılmıştır [15].

Bazı araştırmacılar hastaya elektriksel olarak temas gerektirmeyen çeşitli sensörler ile apne tespiti üzerine yoğunlaşmışlardır. Solunum yolundaki hava akış hızı, solunum eforu ve parmağın ölçülen oksijen doygunluğu ile %79 hassasiyet ve % 79 özgüllük ile apne tespit edilebilmiştir [16]. Hastanın yatacağı yere

Polyvinylidene fluoride(PVDF) film sensor yerleştirilerek, solunumu ve kalp atım hızının takip edildiği çalışmada Hwang S.H. ve ark.2014 birer dakikalık sinyaller şeklinde ayırdıkları uyku sırasında kaydedilmiş sinyallerden apneli kısımları % 72.9 hassasiyet ve % 90.6 lık duyarlık ile tespit etmeyi başarmışlardır [17]. Son yıllarda boyun bölgesinden bir mikrofon ile kaydedilen seslerden apne tespitine yönelik çalışmalar görülmektedir. Önceleri solunum seslerinden apne tespiti hedeflenirken [18] an bir grup araştırmacı solunum ve kalp seslerini birlikte kullanarak, 10 kişi üzerinde yapılan denemelerde %93 hassasiyet %100 duyarlıkla apne tespiti yapabilmışlerdir [19]. Bu alanda son olarak, Bu alanda son olarak Nakano ve ark. 2019 derin öğrenme yapıları ile yaptıkları sınıflandırma sonucunda özellikle AHI indeksi 15 üstü olan hastalar için apneli ve apnesiz ses sinyali bölgelerini %90 nın üzerinde doğruluk ve hassasiyetle tespit edebilmiştir [20].

Hastaya Temas Etmeyen Ölçüm Yöntemleri ile APNE Tespit Çalışmaları

Özellikle tıkayıcı uyku apnesi horlama ile birlikte görüldüğünden hastaya herhangi bir temas gerektirmeden uyku ortamı seslerini kaydederek apne tespitine dönük bazı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Önceleri apne olan ve olmayan bölgelerin tespitine çalışılırken[21], daha sonraları horlama seslerinden apne tespiti yönünde çalışmalar yapılmıştır. Sınırlı hasta grupları üzerinde de olsa Karunajeewa ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışma ile % 89.3 hassasiyet, % 92.3 doğruluk ile apnesi olan ve olmayan kişiler ayrılabilmiştir [22]. Bazı çalışmalarda ise horlama yerine solunum seslerine odaklanılmış, Almazaydeh ve ark 2013 solunum seslerinden apne tespiti yapmaya çalışmıştır. Epok tabanlı yaptıkları değerlendirmede apneli bölgeleri %97 oranında belirleyebildiklerini belirtmişlerdir [23].

Solunum sırasındaki göğüs kafesi hareketlerinin dopler radar ile tespit etmeye çalışan Bamoli ve ark. 2020, apne ve hipoapneleri %86 duyarlık, % 91 özgüllük ve %92 doğruluk ile tespit edebilmişlerdir [24].

Diğer bir grup araştırmacı ise kişinin uykusu sırasındaki solunum hareketlerinin video görüntüleri ile algılamaya çalışmıştır. Hu ve ark. 2018 yakın kızıl ötesi ve kızıl ötesi kameraları birlikte kullanarak uyku sırasında kişinin solunum hızı ve kalp atım hızını tespiti çalışmışlardır [25]. Zhu ve ark, 2019 ise solunum ve kalp atım hızı tespitinin apne tespitinde kullanılabileceğini belirterek, kızıl ötesi kamera görüntüleri ile solunumu 2.1 solunum/dakika, kalp atım hızını 7.47 atım/dakika civarında bir hata ile tespit edebildiklerini belirtmişlerdir [26].

Şimdiye kadar ele alınan tüm çalışmalar gece boyunca kaydedilen parametrelerin analizine dayanmaktadır. Buna alternatif olarak bazı araştırmacılar solunum sistemi ile eşgüdüm içerisinde çalışan ses üretme sisteminin apneden ve apne şiddetinden etkilenebileceği varsayımından hareketle kişi uyanırken alınan konuşma sesi kayıtlarından apne tespiti konulup konulamayacağı üzerinde çalışmışlardır. Bu konudaki ilk yayın 1993 yılında yapılmış ve OSA'lı hastalar ile sağlıklı kişilerin ürettikleri sesli harflerin temel bazı ses analiz parametreleri karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel farklar olduğu tespit edilmiştir [27]. Konu hakkında çalışan bir grup, 2009 ile 2017 yılları arasındaki çalışmalarda otomatik konuşma ve

konusmacı tespitinde kullanılan yöntemler ve çeşitli sınıflandırıcılar kullanarak OSA ve AHI indeksi belirleme ile ilgili pek çok çalışma yapmışlardır [28]. Son olarak ses ve görüntü analizlerini birleştirdikleri çalışmaları ile OSA tespit hassasiyetini arttırmayı (%92.92) başarmışlardır [29]. Ancak özgüllük değerleri %20'lerde, doğru tanıma oranları %70'lerde kalmıştır. Goldshtein ve ark., 2011, a, e, i, o, u ünlü harfleri ve n ile m nazal sessizlerinin, ses analizi alanında hesaplanan pek çok parametresini özellik vektörü olarak alıp, aslında sesin modellenmesinde kullanılan Gaussian Mixture Model'i kullanarak sağlıklı ve apneli kişileri %79 hassasiyet ve %83 özgüllük ile tespit edebilmişler [30]. Aynı çalışma grubu çalışmalarına devam ederek, değişik sınıflandırıcıların başarımlar üzerindeki etkisini [31] ve kayıt pozisyonunun başarımlar üzerindeki etkisini [32] incelemişlerdir. Ayrıca AHI indeksi belirleme ve son olarak da 2018 yılında solunum sesleri ile konuşma seslerinin bileşiminden OSA tespiti üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada en iyi sonuçta, Linear Discriminant Analysis (LDA) sınıflandırıcısı kullanarak, %92.7 hassasiyet ve %80.0 özgüllük ile ulaşılmıştır [33].

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Apnenin daha az fizyolojik parametre ile ev ortamında tespitine yönelik çalışmaların klinik araştırmalar ile daha çok desteklenmiş olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda PSG ile %90'ların üzerinde bir başarımlar sağlansa da, kişilerin ölçümleri kendi başlarına almaları sorunlar yaratmış, evde apne tespit cihazları geniş kitlelerce kullanılamamıştır. Bu sorunları ortadan kaldıracak hastaya temas etmeden çalışan yöntem ve sistemler ise henüz sınırlı sayıda denek gruplarında denenmiş olup daha geniş denek grupları üzerinde denenmelerine ihtiyaç vardır. Kişi uyanırken alınan birkaç dakikalık ses kayıtlarından yapılan apne tespit çalışmalarının ise apne şiddeti ve apne türlerinin belirlenmesi yönünde geliştirilmesi, başarımlarının klinik olarak kabul edilebilir seviyelere ulaştırılması gerekmektedir. Bunlar gerçekleştirilebildiği takdirde bu yöntem klinikte kullanım olanağı bulabilir.

4. KAYNAKLAR

1. Kapoor, Mukesh, and Glen Greenough. "Home sleep tests for obstructive sleep apnea (OSA)." *The Journal of the American Board of Family Medicine* 28.4 (2015): 504-509.
2. Mulgrew, Alan T., et al. "Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study." *Annals of internal medicine* 146.3 (2007): 157-166.
3. Collop, Nancy A. "Portable monitoring for the diagnosis of obstructive sleep apnea." *Current opinion in pulmonary medicine* 14.6 (2008): 525-529.
4. Shah, Parina, and Indira Gurubhagavatula. "Portable monitoring: practical aspects and case examples." *Sleep Medicine Clinics* 6.3 (2011): 355-366.

5. Masa, Juan F., et al. "Effectiveness of sequential automatic-manual home respiratory polygraphy scoring." *European Respiratory Journal* 41.4 (2013): 879-887.
6. Garg, Natasha, et al. "Home-based diagnosis of obstructive sleep apnea in an urban population." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 10.8 (2014): 879-885.
7. Tan, Hui-Leng, et al. "Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea." *Sleep* 37.2 (2014): 255-260.
8. Pittman, Stephen D., et al. "Using a wrist-worn device based on peripheral arterial tonometry to diagnose obstructive sleep apnea: in-laboratory and ambulatory validation." *Sleep* 27.5 (2004): 923-933.
9. Hedner, Jan, et al. "Sleep staging based on autonomic signals: a multi-center validation study." *Journal of clinical sleep medicine* (2011). 7:301– 6.
10. Yalamanchali, Sreeya, et al. "Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis." *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 139.12 (2013): 1343-1350.
11. Hairston, Ilana S. "The Use of WatchPAT™ for Home Sleep Testing Assessment of Sleep-Related Disordered Breathing (SDB) in Heart Disease Patients—Clinical & Operational Benefits."
12. Yılmaz, Bülent, et al. "Sleep stage and obstructive apneic epoch classification using single-lead ECG." *Biomedical engineering online* 9.1 (2010): 39.
13. Babaeizadeh, Saeed, et al. "Automatic detection and quantification of sleep apnea using heart rate variability." *Journal of electrocardiology* 43.6 (2010): 535-541.
14. Almazaydeh, Laiali, Khaled Elleithy, and Miad Faezipour. "Detection of obstructive sleep apnea through ECG signal features." *2012 IEEE International Conference on Electro/Information Technology*. IEEE, 2012.
15. Babaeizadeh, Saeed, et al. "Electrocardiogram-derived respiration in screening of sleep-disordered breathing." *Journal of electrocardiology* 44.6 (2011): 700-706.
16. Gottlieb, Daniel J., and Naresh M. Punjabi. "Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review." *Jama* 323.14 (2020): 1389-1400.
17. Hwang, Su Hwan, et al. "Unconstrained sleep apnea monitoring using polyvinylidene fluoride film-based sensor." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 61.7 (2014): 2125-2134.
18. Penzel, Thomas, and AbdelKebir Sabil. "The use of tracheal sounds for the diagnosis of sleep apnoea." *Breathe* 13.2 (2017): e37-e45.
19. Kalkbrenner, Christoph, et al. "Apnea and heart rate detection from tracheal body sounds for the diagnosis of sleep-related breathing disorders." *Medical & biological engineering & computing* 56.4 (2018): 671-681.
20. Nakano, Hiroshi, Tomokazu Furukawa, and Takeshi Tanigawa. "Tracheal sound analysis using a deep neural network to detect sleep apnea." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 15.8 (2019): 1125-1133.

21. Duckitt, W. D., S. K. Tuomi, and T. R. Niesler. "Automatic detection, segmentation and assessment of snoring from ambient acoustic data." *Physiological measurement* 27.10 (2006): 1047.
22. Karunajeewa, Asela S., Udantha R. Abeyratne, and Craig Hukins. "Multi-feature snore sound analysis in obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome." *Physiological measurement* 32.1 (2010): 83.
23. Almazaydeh, Laiali, et al. "Apnea detection based on respiratory signal classification." *Procedia Computer Science* 21 (2013): 310-316.
24. Baboli, Mehran, et al. "Wireless Sleep Apnea Detection Using Continuous Wave Quadrature Doppler Radar." *IEEE Sensors Journal* 20.1 (2019): 538-545.
25. Hu, Menghan, et al. "Combination of near-infrared and thermal imaging techniques for the remote and simultaneous measurements of breathing and heart rates under sleep situation." *PloS one* 13.1 (2018): e0190466.
26. Zhu, Kaiyin, et al. "Vision-Based Heart and Respiratory Rate Monitoring During Sleep—A Validation Study for the Population at Risk of Sleep Apnea." *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine* 7 (2019): 1-8.
27. Fiz, José A., et al. "Acoustic analysis of vowel emission in obstructive sleep apnea." *Chest* 104.4 (1993): 1093-1096.
28. Fernández Pozo, Rubén, et al. "Assessment of severe apnoea through voice analysis, automatic speech, and speaker recognition techniques." *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing* 2009 (2009): 1-11.
29. Espinoza-Cuadros, Fernando, et al. "Speech signal and facial image processing for obstructive sleep apnea assessment." *Computational and mathematical methods in medicine* 2015 (2015).
30. Goldshtein, Evgenia, Ariel Tarasiuk, and Yaniv Zigel. "Automatic detection of obstructive sleep apnea using speech signals." *IEEE Transactions on biomedical engineering* 58.5 (2010): 1373-1382.
31. Kriboy, Maya, Ariel Tarasiuk, and Yaniv Zigel. "A novel method for obstructive sleep apnea severity estimation using speech signals." *2014 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. IEEE, 2014.
32. Kriboy, Maya, Ariel Tarasiuk, and Yaniv Zigel. "Detection of Obstructive sleep apnea in awake subjects by exploiting body posture effects on the speech signal." *2014 36th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society*. IEEE, 2014.
33. Simply, Ruby M., Eliran Dafna, and Yaniv Zigel. "Obstructive sleep apnea (OSA) classification using analysis of breathing sounds during speech." *2018 26th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*. IEEE, 2018.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:5
---------------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------

Beyin Manyetik Rezonans Görüntülerindeki Tümörlü Dilimlerin Özellik Mühendisliği ile Optimize Edilen Transfer Öğrenmesiyle Tespiti

Salih Çelik^{1*} , Ömer Kasım^{1*} 

¹ Dumlupınar Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Kütahya, Türkiye.

Author E-mails

msalihhcelikk@gmail.com

*Correspondance to: Salih Çelik, Dumlupınar Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Kütahya, Türkiye.

Özet

Bilgisayar destekli tanı (BDT), uzmanlara klinik süreçteki anormalliklerin tespitinde destek olmaktadır. Tümör, kontrolsüz hücre bölünmesi ile büyüyen bir yapı olarak, anormal bir durumdur. Tıbbi görüntü elde etmek için birçok yöntem vardır. Bunlardan başlıca olanları; Bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyonlu tomografi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. BDT alanında en çok çalışma yapılan alanların başında MRG gelmektedir. MRG dilimler halinde elde edildiğinden uzmanların bu görüntüleri incelemesi zaman alıcı olmaktadır. Derin öğrenme modellerinden olan transfer öğrenmesi, görüntüdeki özelliklerin doğrudan elde edilmesini sağlamaktadır. Bu motivasyonla, çalışmada özellik mühendisliği ile transfer öğrenmesi algoritmalarından olan Resnet50 ve Alexnet, Relieff ve Komşuluk Temel Bileşen Analizi algoritmaları ile optimize edilmiştir. Çalışmada veri seti olarak Rembrandt veri seti kullanılmıştır. Bu veri setinde 130 hastaya ait 610 adet axial bölge MRG kullanılarak altı farklı transfer öğrenmesi modeli üzerinde en başarılı modeli belirlemek amacı ile performans analizi yapılmıştır. 610 adet görüntünün %60'ı (366 adet MR görüntüsü) eğitim için kullanılmıştır. Geri kalan %20'si ise doğrulama ve kalan %20'si ise test için kullanılmıştır. Yapılan deneylerde Alexnet ve SVM kullanıldığında 0,28 saniyede MRG dilimi analiz edilmiştir. Başarı ise %95,9 olarak hesaplanmıştır. Alexnet, komşuluk temel bileşen analizi ve SVM birlikte kullanıldığında tümörlü dilim 0,36 saniyede belirlenmiştir. Başarı %95 olarak hesaplanmıştır. Resnet50 ağı ile SVM kullanıldığında tümörlü dilim 0,30 saniyede belirlenmiştir. Başarı ise %93 olarak bulunmuştur. Resnet50, Relieff ve SVM kullandığında süre 0,318 saniyeye çıkmıştır. Başarı ise %96'ya yükselmiştir. Resnet50 komşuluk temel

bileşen analizi ve SVM kullanıldığında 0,31 saniyede tümörlü dilim tespit edilmiştir. Başarı ise %96 olarak bulunmuştur. En optimize sonuç ise Alexnet Relieff ve SVM'nin birlikte kullanılmasıyla elde edilmiştir. Bu yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla analiz süresi 0.27 saniye ve başarı %98,4 olarak hesaplanmıştır. Alexnet (SVM) modeline Relieff özellik seçme algoritması uygulanarak başarı oranı %4 oranda artarak %98,4'e yükselmiş; sistemin test edilmesi için geçen süre ise 0.01 saniye azalarak 0,27 saniyeye gerilemiştir. Önerilen yöntemin beyin tümörünü sınıflandırma konusunda etkili olduğu için, geliştirilecek bilgisayar destekli tespit sistemlerinde uzmana destek mahiyetinde kullanılabileceği ön görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Transfer Öğrenmesi, Özellik Mühendisliği, Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Abstract

Computer-aided diagnosis (CBT) supports experts in detecting abnormalities in the clinical process. A tumor is an abnormal condition as a structure that grows by uncontrolled cell division. There are many methods to obtain medical images. The main ones are; Computed tomography, positron emission tomography, single photon emission computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI). MRI is one of the most studied areas in the field of CIS. Since MRI is obtained in slices, it is time-consuming for experts to examine these images. Transfer learning, which is one of the deep learning models, enables the features in the image to be obtained directly. With this motivation, Resnet50 and Alexnet, which are feature engineering and transfer learning algorithms, were optimized with Relieff and Neighborhood Principal Component Analysis algorithms. Rembrandt data set was used as the data set in the study. In this data set, performance analysis was performed to determine the most successful model on six different transfer learning models using 610 axial region MRIs of 130 patients. 60% of 610 images (366 MR images) were used for training. The remaining 20% was used for verification and the remaining 20% for testing. In the experiments, when Alexnet and SVM were used, MRI slices were analyzed in 0.28 seconds. Success was calculated as 95.9%. When Alexnet, neighborhood principal component analysis and SVM were used in combination, the tumor slice was determined in 0.36 seconds. Success was calculated as 95%. Using SVM with the Resnet50 network, the tumor slice was detected at 0.30 seconds. Success was found to be 93%. When using Resnet50, Relieff and SVM, the time increased to 0.318 seconds. Success has increased to 96%. Using the Resnet50 neighborhood principal component analysis and SVM, tumor slices were detected in 0.31 seconds. Success was found to be 96%. The most optimized result was obtained by using Alexnet Relieff and SVM together. By using these methods together, analysis time was calculated as 0.27 seconds and success was calculated as 98.4%. By applying the Relieff feature selection algorithm to the Alexnet (SVM) model, the success rate increased by 4% to 98.4%; the time taken to test the system decreased by 0.01 seconds to 0.27 seconds. Since the proposed method is effective in classifying brain tumors, it is anticipated that it can be used to support the expert in computer-aided detection systems to be developed.

Keywords: Transfer Learning, Feature Engineering, Brain Magnetic Resonance Imaging.

1. GİRİŞ

Bilgisayar Destekli Tespit Sistemleri (BDT) MR görüntülerinden (MRG) beyin tümörlerini tespit etmede sıkça kullanılmaktadır. Uzmanların direkt olarak MRG'leri incelemekte olduğu manuel tespit sistemlerinde, görüntülerdeki tümör uzman tarafından tespit edilerek, tümörün büyüklüğüne, yapısına ve türüne göre tedavi planlanmaktadır. Manuel incelemeler, direkt olarak uzman hekimin tecrübesine ve yorumlamasına bağlı olduğu için erken teşhis ve teşhisin güvenilirliği açısından problemlidir. Bunlara ek olarak belirli bir büyüklüğün altındaki tümörler de teşhis sırasında gözden kaçabilmektedir. Arakeri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, radyologlar tarafından yapılan doğru teşhis başarısının %75 oranında olduğu vurgulanmaktadır. Bu sebeple doktorlar ve radyologların özellikle tümörlü MRG dilimlerini yüksek başarı ile tespit edebilecek bir BDT sisteme ihtiyaç duymaktadır.

Bu çalışmada, beyin MR görüntülerindeki dilimlerin sınıflandırılmasında derin öğrenme tabanlı bir bilgisayar destekli tespit sistemi geliştirilmiştir. Çalışmada transfer öğrenmesi algoritmalarından olan Resnet50 ve Alexnet, Relieff ve Komşuluk Bileşen Analizi (NCA) algoritmaları ile optimize edilmiştir. Veri seti olarak REMRANDT veri seti kullanılmıştır [1]. Bu veri setinde bulunan 130 hastaya ait 610 adet axial bölge sağlıklı ve tümörlü MRG kullanılarak altı farklı transfer öğrenmesi modeli üzerinde en başarılı modeli belirlemek amacı ile performans analizi yapılmıştır Yapılan deneylerde; sağlıklı ve tümörlü sınıflara ait öznelikler, Alexnet ve Resnet50 modelleri ile elde edilmiştir.

Deneysel sonuçlarda elde edilen en başarılı sistem ise; Alexnet, Relieff ve SVM'nin birlikte kullanıldığı sistem olarak saptanmıştır. Alexnet ve SVM modeline, Relieff özellik seçme algoritması entegre edilerek oluşturulan bu sınıflandırma sisteminde başarı oranı; %98,4; sınıflandırma süresi ise 0,2851 saniye olarak elde edilmiştir.

Geliştirilen modelde, diğer akademik çalışmalardan farklı olarak, Alexnet transfer öğrenmesi ve SVM metodunun kullanıldığı sınıflandırma sistemi, Relieff özellik seçme algoritması kullanılarak optimize edilerek hibrit bir sınıflandırma algoritması ortaya konulmuştur. Geliştirilen model ile elde edilen MRG sınıflandırma sonucu uzmana sunulurken, uzmanın, sadece patolojik birer bulgu olan MR görüntülerinde, tümörlü bölgenin yerini en doğru ve kısa sürede tespit etmesi amaçlanmıştır. Bu sayede; yüksek başarı oranında ve kısa sürede tespit edilip sınıflandırılan MR görüntüleri ile tümör teşhisinde zaman kazanarak, gözden kaçabilecek durumlar ortadan kaldırılıp, erken teşhis sürecine katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

2. İLGİLİ ÇALIŞMALAR

MRG tümörlerin varlığını veya özelliklerini belirlemek için doktorlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır [2]. Tümör teşhis süresi ve sınıflandırılma doğruluğu doktorun deneyimine ve bilgisine

bağlıdır [3]. Bu nedenle, otomatik ve kusursuz çalışan bir tümör tespit sistemi kullanmak, uzmana yardımcı olmak için son derece önemlidir. Bu sebeple son yıllarda bu alanda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sompong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada [4], hibrit bir sistem olarak bulanık c-ortalama kümeleme algoritması ve hücresele otomat temelli beyin tümörü bölütleme yöntemi sunulmuştur. Performans değerlendirmesi için Brats2013 veri kümesi kullanılan çalışmada, öz nitelik çıkarımı için gri seviye ortak oluşum matrisi (GLCM) ve geleneksel segmentasyon algoritmaları kullanılmıştır.

Muhammed Nazir ve arkadaşları beyin MRG'lerini öncelikle filtreleyerek gürültüden temizlemişlerdir. Daha sonra, her görüntünün ortalama renk momenti üzerindeki öz niteliklerini elde etmişlerdir. Çıkarılan özellikleri yapay sinir ağı (YSA) ile sınıflandırmışlardır. Çalışmalarında sınıflandırma başarı oranı %91.8 olarak elde edilmiştir [5]. Muhammed Sajjad ve ark. Yaptıkları çalışmada beyin tümörünün sınıflandırılması için öncelikle MRG'lerden bölütleme ile tümör bölgesi seçilmiştir. Daha sonra, önerilen Evrişimsel Sinir Ağı (CNN) modeli ile sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırmadaki başarı %94.58 olarak elde edilmiştir [6].

Kanmani ve diğerleri MRG'leri sınıflandırmak için eşik tabanlı bölge optimizasyonu (TBRO) yöntemini kullanmışlardır. TBRO ile yapılan segmentasyon işlemi sonrasında başarı oranı %96.57 olarak elde edilmiştir [7].

Praveen ve arkadaşları MRG'den tümör tespiti için çok aşamalı bir yaklaşım önermişlerdir. Bu yaklaşımın ilk adımı, görüntü filtrelemeyi içermektedir. Bu işlem sırasıyla görüntü kırpmaya, ölçekleme ve histogram eşitleme yöntemlerini içermektedir. Daha sonra özellik çıkarma işlemi, GLCM kullanılarak yapılmıştır. Ön işleme adımından sonra tümörlü görüntüler Rastgele Orman yöntemiyle sınıflandırılmıştır. Değerlendirmede toplam 120 hasta verisi kullanılmış ve geliştirilen modelin sınıflandırma doğruluğu %87,62 olarak saptanmıştır [8].

İbrahim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MR görüntüleri, CNN kullanılarak sınıflandırılmıştır. Eğitim verileri olarak CIPR veri tabanındaki veriler kullanılmıştır. Geliştirilen modelde kullanılan her bir görüntünün boyutu 3x58'dir. Elde edilen sonuçlar ile birlikte, Sınıflandırma doğruluğu % 96.33 olarak ortaya konmuştur [9].

Shiu Kumar ve diğerleri beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı ve makine öğrenme yöntemleri kullanmışlardır. Çalışmalarında en iyi sınıflandırma başarıları %78.33 olarak elde edilmiştir [10].

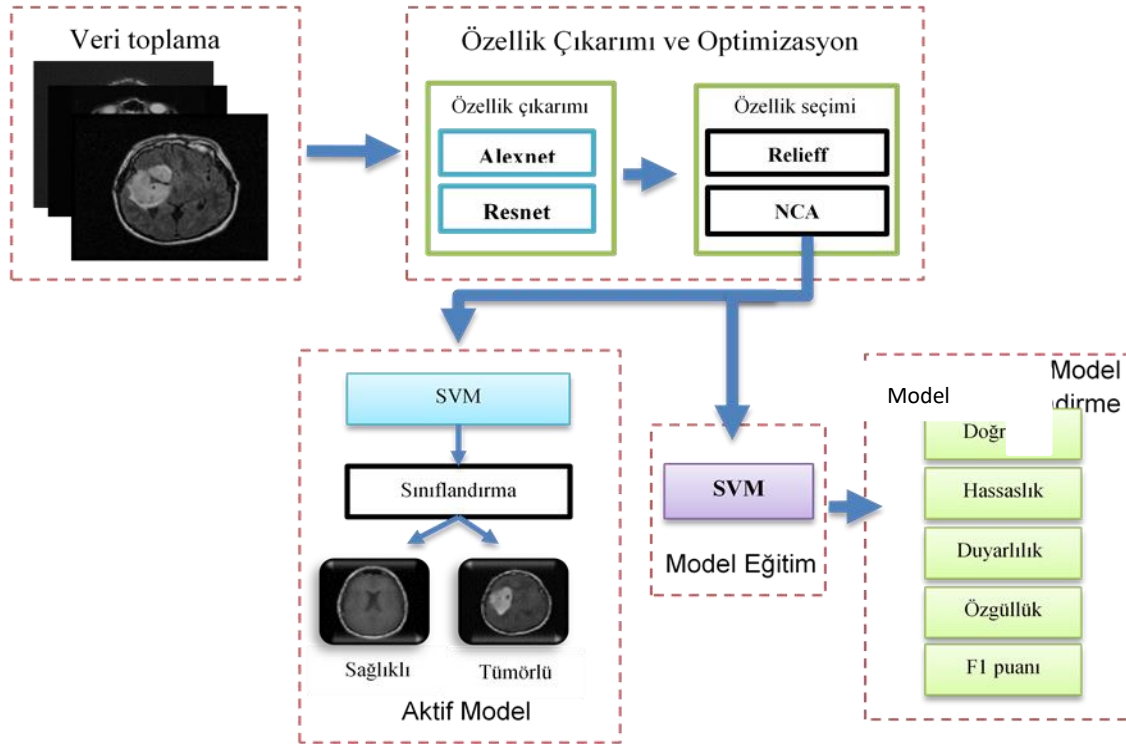
Yalçın ve Razavi, önerdikleri CNN modeli ile bitkileri sınıflandırmışlardır. Önerilen mimari 5 katmanlı konvülsiyon ve 3 tam bağlantı katmanlarından oluşmaktadır. Modellerde önceden eğitilmiş bir ağı kullanılmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre önerilen model %97.04 oranında bir başarıya ulaşmıştır [11].

Önerilen yöntemde ise 610 adet axial bölge beyin MRG'leri sağlıklı ve tümörlü olmak üzere sınıflandırılmak istenmiştir. Bu sebeple kullanılan Alexnet ve Resnet50 transfer algoritmalarına entegre edilen Relieff ve NCA özellik seçme algoritmaları sayesinde altı farklı sınıflandırma sistemi modeli oluşturulmuş, sistemlerin başarılarına ait performans analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre Alexnet transfer öğrenmesi algoritmasının, Relieff özellik seçme algoritması ile optimize edilmesiyle

oluşturulan sistem en başarılı model olarak saptanmıştır. Bu modelde sınıflandırıcı olarak SVM kullanılmıştır. Sisteme ait başarı oranı %98,4 olarak saptanmıştır. Test için harcanan süre ise 0,28 saniye olarak tespit edilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

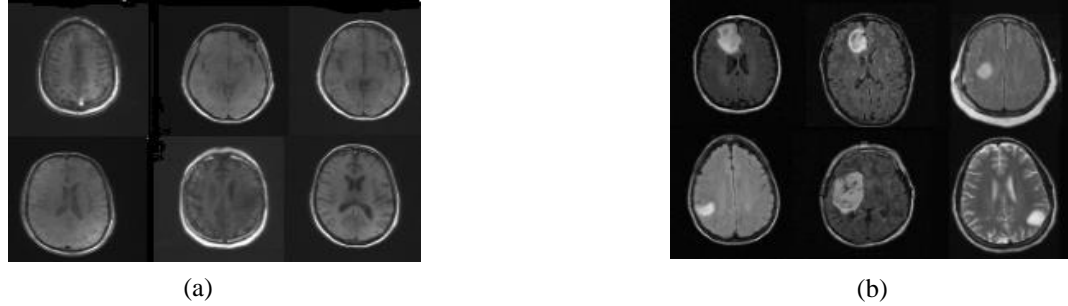
BDT sistemleri, özellikle medikal alanda birçok uygulama için görüntü anlama, özellik çıkarma, analiz ve yorumlamada önemli bir rol oynar. Tıp biliminde doku sınıflandırması, tümörlerin lokalizasyonu, tümör hacmi tahmini, kan hücrelerinin tanımlanması, cerrahi planlama ve görüntü kaydı gibi yaygın uygulamalara sahiptir. Bu çalışmada kullanılan Alexnet ve Resnet50 transfer öğrenmesi algoritmaları, Relieff ve NCA özellik seçim algoritmaları kullanılarak optimize edilmiş ve MRG'ler sağlıklı ve tümörlü olmak üzere sınıflandırılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışmanın akış diyagramı şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaya ait akış diyagramı.

MR görüntülerini içeren veri seti, iki farklı yöntem olan AlexNet ve Resnet50 modelinde kullanılmaktadır. Her bir modelde öncelik olarak, AlexNet ve Resnet50 modellerinden elde edilen öznelik vektörleri ile sınıflandırma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırıcı olarak her modelde SVM sınıflandırıcısı kullanılmıştır. Ardından elde edilen öznelik vektörleri öncelikle Relieff, ardından NCA özellik seçme algoritmalarına uygulanarak, ortaya çıkan sınıflandırma sonuçları karşılaştırılmıştır.

Çalışmada kullanılan veri seti, literatürde kullanılan ve bilimsel araştırmalara açık National Institutes of Health (NIH) kanser görüntüleme arşivinde bulunan Rembrandt veri setinden elde edilmiştir. Şekil 2’de veri setine ait örnek görüntüler verilmiştir.

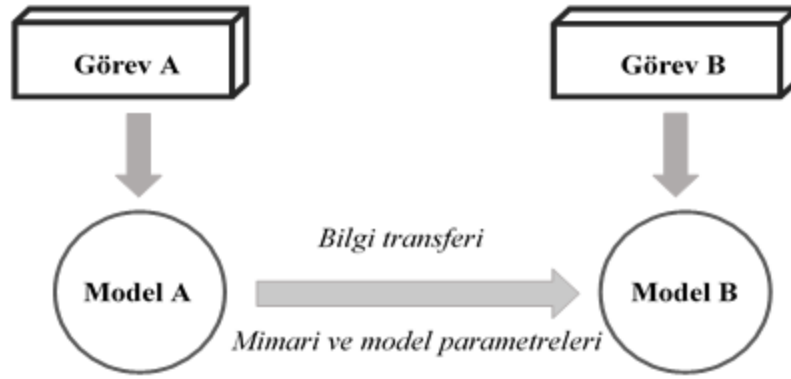


Şekil 2. Çalışmada kullanılan veri setine ait sağlıklı (a) ve tümörlü (b) beyin MR görüntüleri.

Veri setinde 130 hastaya ait 610 adet (295 sağlıklı ve 315 tümörlü) aksiyal bölge beyin MRG’si bulunmaktadır. MRG verileri, hold-out yöntemi ile %60’ı eğitim (366 adet MR görüntüsü), %20’si doğrulama (122 adet MR görüntüsü) ve %20’si test (122 adet MR görüntüsü) olmak üzere rastgele bölünmüştür. Özellikle test için kullanılacak verilerin, daha önce sistemin karşılaşmadığı veriler olmasına dikkat edilmiş, bu sayede geliştirilen derin öğrenme modellerinde ortaya çıkacak overfitting (ezberleme) ihtimali ortadan kaldırılmıştır.

Çalışmada Kullanılan Derin Öğrenme Mimarileri ve Optimizasyon Algoritmaları **Alexnet ve Resnet50 Transfer Öğrenimi Algoritmaları**

Transfer öğrenmesi (Transfer Learning), daha önceden bir problem çözümü için eğitilen derin öğrenme modelinin, temel yapısını koruyarak; yeni bir problem için uyarlanmasını inceleyen öğrenme yaklaşımıdır. Gerçek hayatta bir insan karşısına çıkan bir problemin çözümü için nasıl geçmiş tecrübelerinden yardım alıyorsa, transfer öğrenmesi de temelde insanın bu yeteneğini taklit etme amacıyla ortaya çıkmıştır. Şekil 3’de transfer öğrenmesine ait akış şeması verilmiştir.

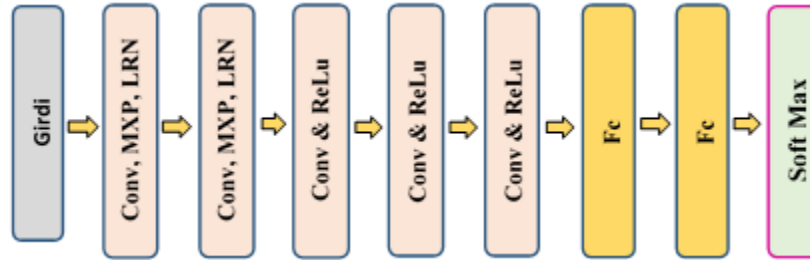


Şekil 3. Transfer öğrenimi akış diyagramı.

Şekil 3’de gösterildiği gibi, transfer öğrenmenin geleneksel makine öğrenme algoritmalarından farkı; bir problemi çözmek için, daha önce benzer problemi çözmeye kullanılan mimariden kazanılan bilgiler kullanılır. Çalışmada daha önceden özellikle sınıflandırma problemleri için eğitilmiş ve başarılı sonuçlar elde etmiş; Alexnet ve Resnet50 transfer öğrenme algoritmaları kullanılmıştır.

Alexnet Transfer Öğrenimi Algoritması

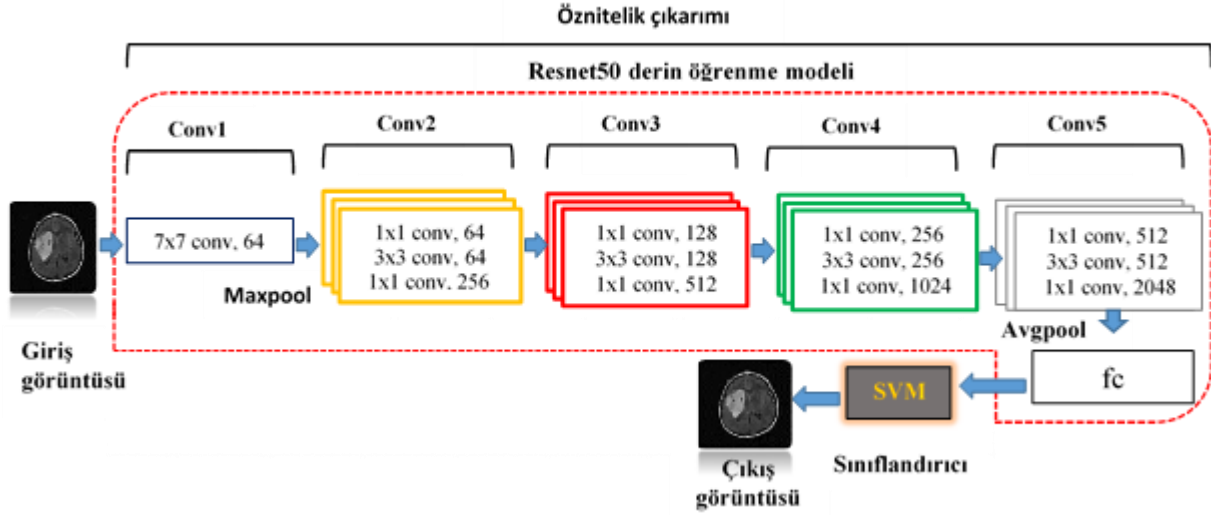
Alexnet, Krizhevsky ve arkadaşları tarafından 2012 yılında oluşturulmuştur. Görüntü sınıflandırma alanında kullanılan ilk büyük ölçekli derin ağ modelidir. Diğer derin öğrenme modellerinin aksine, bu mimaride; konvolüsyon ve havuzlama katmanları paralel olarak birbirine bağlı modüller şeklinde kullanılmıştır. Bu sayede katmanları yığılarak ve çok sayıda filtre ekleyerek meydana gelen mimarilerde ortaya çıkan bellek maliyetlerinin önüne geçilmiştir [12]. Alexnet ILSVRC 2012’de ImageNet veri setinde %16.4’lük ilk 5 hata oranı ile en başarılı sonucu elde etmiştir. Şekil 4’de AlexNet’in ağ mimarisi verilmiştir.



Şekil 4. Alexnet’in ağ mimarisi.

Resnet50 Transfer Öğrenimi Algoritması

Çalışmada kullanılan ResNet50 [13] şuna kadarki tüm mimarilerden daha derin olarak tasarlanan bir mimaridir. 152 katmandan oluşmaktadır. Bu mimari Residual bloklardan oluşmaktadır. Şekil 5'te Resnet50 derin öğrenme modeline ait ağ mimarisi verilmiştir.



Şekil 5. Resnet50 derin öğrenme modeli ağ mimarisi

Relieff ve NCA Özellik Seçme Algoritmaları

Özellik seçimi kısaca, bir sınıfa ait olan ve derin öğrenme modelleri ile elde edilen özelliklerin alt kümesini oluşturarak, temel özellik vektörüne eşdeğer ve daha işlevsel, boyut olarak daha küçük bir öznitelik vektörünün oluşturulmasıdır. Özellik seçim algoritmaları genel olarak; filtre tipi, sarıcı tip ve gömülü tip olmak üzere üç farklı türe sahiptir. Bu çalışmada kullanılan Relieff ve NCA özellik seçim algoritmaları filtre tipi özellik seçim algoritmasıdır.

Relieff özellik seçim algoritması, yanıtı tahmin etmek için gözlemler arasında çift mesafeler kullanan, mesafeye dayalı denetimli modeller için, özellik önemini tahmin etmekte en iyi sonucu verir [14]. Bu algoritma, y çok sınıflı kategori içeren bir değişken olduğu durumda; özellik belirleyicilerinin ağırlıklarını bulur. Algoritma, aynı sınıfa ait komşu değişkenlere farklı değerler atayan tahminçileri devre dışı bırakır. Buna karşılık farklı sınıflara ait değişkenlere farklı değerler atayan tahminçileri ise eğitime dahil eder.

Komşuluk bileşeni analizi (NCA) özellik seçim algoritması, regresyon ve sınıflandırma algoritmalarının tahmin doğruluğunu en üst düzeye çıkarmak amacıyla özellikleri seçmek için parametrik olmayan bir yöntemdir.

Bu çalışmada, Alexnet ve Resnet50 derin öğrenme ağlarından elde edilen öznelik vektörlerine uygulanacak özellik seçim algoritmaları olarak, özellikle gürültülü görüntülerdeki yüksek başarıları göz önüne alınmasından dolayı Relieff ve NCA algoritmaları uygun görülmüştür (Kononenko ve Igor, 1994). Bu sayede tahmin performansını iyileştirmek ve daha hızlı bir sonuç elde edebilmek amaçlanmıştır.

SVM ile Sınıflandırma

Önerilen modelde sınıflandırıcı olarak SVM(Support Vector Machine) kullanılmıştır. SVM sınıflandırma konusunda kullanılan oldukça etkili ve basit yöntemlerden birisidir. Sınıflandırma için bir düzlemde bulunan iki grup arasında bir sınır çizilerek iki grubu ayırmak mümkündür. Bu sınırın çizileceği yer ise iki grubun da üyelerine en uzak olan yer olmalıdır. İşte SVM bu sınırın nasıl çizileceğini belirler. SVM'ler hiçbir parametre almayan sınıflayıcıdır. Dağılım hakkında herhangi bir ön bilgi veya varsayım yoktur. Eğitim setlerinde girdi ve çıktılar eşlenir. Eşler aracılığıyla test setlerinde ve yeni veri setlerinde girdi değişkenini sınıflayacak karar fonksiyonları elde edilir.

Çalışmada Geliştirilen Derin Öğrenme Modellerinin Test Edilmesi

Derin öğrenme modellerinin eğitiminde kullanılan veri setlerinin kaliteli, çeşitli, geniş ve sayısal anlamda yeterli olması; ağ başarımını doğrudan etkilemektedir. Geliştirilen modelin güvenilirliği, probleme uygun seçilen derin öğrenme modelinin eğitilmesi ve ardından eğitilen modelin test edilmesi ile ölçülebilmektedir. Test işlemleri sonucunda elde edilen başarı oranları, hem modelin güvenilirliği hem de eğitilen modelde var olan temel problemler hakkında kullanıcıya bilgi aktarabilmektedir.

Geliştirilen modelde, test seti içinde bulunan görüntülerin sistemin daha önce hiç karşılaşmadığı görüntülerden oluşmasına dikkat edilerek, ezberleme (overfitting) ihtimalinin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Bu sebeple derin öğrenme modellerinde kullanılacak olan veri seti hold-out yöntemi ile eğitim, doğrulama ve test olmak üzere 3'e ayrılmıştır. Test işlemleri sonucunda modellerin performanslarını karşılaştırmak için karmaşıklık matrisleri kullanılmıştır.

Karmaşıklık matrisleri, sınıflandırma modellerinin performans temsilidir. Matris, test edilen verilerin gerçek sonuçlara kıyasla doğru veya yanlış sınıflandırılmış veri sayısını gösterir. Karmaşıklık matrisini değerlendirme aracı olarak kullanmanın avantajlarından birisi de daha ayrıntılı analizlere izin vermesidir. Çalışmada elde edilen karmaşıklık matrisleri 2x2 şeklindedir. Burada 2 sınıf sayısını belirtmektedir. Elde edilen test sonuçlarına ait karmaşıklık matrisleri şekil 6'da verilmiştir.

Çıktı sınıfı	Hedef sınıf			Çıktı sınıfı	Hedef sınıf			Çıktı sınıfı	Hedef sınıf			
	Sağlıklı	Tümörlü			Sağlıklı	Tümörlü			Sağlıklı	Tümörlü		
Sağlıklı	57 %46,7	4 %3,3	%93,4 %6,6	Sağlıklı	58 %47,5	1 %0,8	%98,3 %1,7	Sağlıklı	58 %47,5	3 %2,5	%95,1 %4,9	
Tümörlü	2 %1,6	59 %48,4	%96,6 %3,3	Tümörlü	1 %0,8	62 %50,8	%98,4 %1,6	Tümörlü	1 %0,8	60 %49,2	%98,4 %1,6	
	%96,6 %3,4	%93,7 %6,3	%95,1 %4,9		%98,3 %1,7	%98,3 %1,6	%98,4 %1,6		%98,3 %1,7	%95,2 %4,8	%96,7 %3,3	
	Sağlıklı	Tümörlü		Sağlıklı	Tümörlü		Sağlıklı	Tümörlü				
	Alexnet (SVM)			Alexnet (Relieff+SVM)			Alexnet (NCA+SVM)					
Çıktı sınıfı	Hedef sınıf			Çıktı sınıfı	Hedef sınıf			Çıktı sınıfı	Hedef sınıf			
	Sağlıklı	Tümörlü			Sağlıklı	Tümörlü			Sağlıklı	Tümörlü		
Sağlıklı	57 %46,7	4 %3,3	%93,4 %6,6	Sağlıklı	57 %46,7	2 %1,6	%96,6 %3,4	Sağlıklı	57 %46,7	4 %3,3	%93,4 %6,6	
Tümörlü	2 %1,6	59 %48,4	%96,6 %3,3	Tümörlü	2 %1,6	61 %50,0	%96,8 %3,2	Tümörlü	2 %1,6	59 %48,4	%96,6 %3,3	
	%96,6 %3,4	%93,7 %6,3	%95,1 %4,9		%96,6 %3,4	%96,8 %3,2	%96,7 %3,3		%96,6 %3,4	%93,7 %6,3	%95,1 %4,9	
	Sağlıklı	Tümörlü		Sağlıklı	Tümörlü		Sağlıklı	Tümörlü				
	Resnet50 (SVM)			Resnet50 (Relieff+SVM)			Resnet50 (NCA+SVM)					

Şekil 6. Deneysel çalışmalara ait elde edilen karmaşıklık matrisleri.

Şekil 6 da verildiği gibi, altı farklı transfer öğrenmesi modelinin sınıflandırma performansları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre en başarılı model Alexnet (Relieff+SVM) modeli olarak saptanmıştır. Modele ait başarılı sınıflandırma oranı %98,4 olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlar ile birlikte Alexnet derin öğrenme modelinin Relieff özellik seçme algoritması ile optimize edilerek elde edilen başarı oranı, temel Alexnet transfer öğrenimi algoritması ve SVM kullanılarak sınıflandırılması ile elde edilen başarı oranından yaklaşık %3,5 daha başarılı bir sınıflandırma elde edilmiştir. Çizelge 1’de çalışmalara ait doğrulama değerleri ve test süreleri verilmiştir.

Çizelge 1. Elde edilen deneysel sonuçlara ait doğrulama değerleri ve test süreleri.

	Dışarıda tutma (Hold-out)	Çapraz doğrulama (Cross-validation)	Test süresi (Saniye)
Alexnet(SVM)	0,959	0,9481	0,3204
Alexnet(Relieff+SVM)	0,9754	0,9757	0,2851
Alexnet(NCA+SVM)	0,9672	0,959	0,3337
Resnet50(SVM)	0,9486	0,9309	0,5769
Resnet50(Relieff+SVM)	0,9672	0,9372	0,3124
Resnet50(NCA+SVM)	0,9508	0,9563	0,3614

Çizelge 1’de verildiği gibi, deneysel sonuçlar ile birlikte, test işlemleri için geçen süreler göz önünde bulundurulduğunda en başarılı model Alexnet (Relieff+SVM) olarak belirlenmiştir. Modele ait test için geçen süre 0,2851 saniyedir.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada geliştirilen derin öğrenme tabanlı sınıflandırma sistemi ile literatür çalışmaları da incelendiğinde başarılı ve hızlı bir sistem önerilmiştir. Mevcut transfer öğrenmesi algoritmalarından olan Alexnet ve Resnet50 modelleri, Relieff ve NCA özellik seçme algoritmaları ile optimize edilmiştir. Optimize edilen modellerden elde edilen özellik vektörleri soft-max katmanı yerine SVM sınıflandırıcısına uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Altı farklı deneysel sonuca ait elde edilen sonuçlar karmaşıklık matrisleri ve onlara bağlı değişkenler ile değerlendirilip analiz edilmiştir. Ortaya çıkan deneysel sonuçlar ile birlikte optimizasyon işlemi özellikle Alexnet transfer öğrenimi algoritması ve Relieff özellik seçme algoritmasının birlikte kullanıldığı model ile en başarılı sonuç elde edilmiştir.

Özellik optimizasyon işlemi gerçekleştirilen derin öğrenme modelinden elde edilen öznelikler SVM sınıflandırıcısı kullanılarak sınıflandırılmıştır. Sisteme ait başarımlar temel Alexnet ve SVM modeline göre yaklaşık %3,5 artarak %98,4’e yükselmiş; test işlemi için geçen süre ise yaklaşık 0.04 saniye kısalarak

0.28 saniyeye gerilemiştir. Çizelge 2’de literatürde yapılan çalışmalara ait örnekler ve önerilen yöntemin karşılaştırılması verilmiştir.

Çizelge 2. Literatürde yapılan çalışmalar ve başarı oranları.

Çalışma	Kullanılan Metodoloji	Kullanıcı etkileşim düzeyi	Tümör algılama başarısı
Muhammed nazir vd.	Yapay sinir ağları	Otomatik	%91,8
Kanmani vd.	Eşik tabanlı bölge optimizasyonu	Otomatik	%96,57
Praveen vd.	GLCM ve Rastgele orman	Otomatik	%87,62
İbrahim vd.	CNN	Otomatik	%96,33
Shiu Kumar	LSTM	Otomatik	%78,33
Yalçın ve Razavi	CNN	Otomatik	%97,04
Önerilen yöntem	Alexnet ve Relieff özellik seçme algoritması	Otomatik	%98,4

Çizelge 2’de verilen çalışmaları ile birlikte özellikle derin öğrenme modelleri ile önerilen yöntemin karşılaştırıldığında; geliştirilen modelin başarısı görülmektedir.

Bu sonuçlar ile birlikte geliştirilen sistem, uzmana MRG dilimlerini incelemede ve yorumlamada destek olabilecek bir sistemdir. İleride geliştirilecek BDT sistemlerinde kullanılarak yüksek başarı oranı ve düşük hızda teşhisi ile birlikte uzmana yardımcı olarak hem tedavinin doğru planlanması hem de erken teşhis konusunda oluşabilecek zaman kayıplarının önüne geçilmesi öngörülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, Moore S, Phillips S, Maffitt D, Pringle M, Tarbox L, Prior F. “The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository”, *Journal of Digital Imaging*, Volume 26 (2013), s. 1045-1057
2. Pereira S, Pinto A, Alves V, Silva CA. “Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images”. *IEEE T Med Imaging*, 35 (2016), s. 1240-1251.
3. Dandil E, Çakıroğlu M, Ekşi Z. “Computer-aided diagnosis of malignant and benign brain tumors on MR images” ICT Innovations, Skopje, Macedonia, 18-23 September, 2017.

4. Sompong C, Wongthanavas S. “Brain tumor segmentation using cellular automata-based fuzzy c-means” 13th International Joint Conference on Computer Science and Software Engineering (JCSSE), Khon Kaen, Thailand, 13-15 July 2016.
5. Nazir M, Wahid F, Ali Khan S. “A simple and intelligent approach for brain MRI classification”, *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems*, 28(3), 1127-1135, 2015.
6. Sajjad M, Khan S, Muhammad K, Wu W, Ullah A, Baik, S. W. “Multi-grade brain tumor classification using deep CNN with extensive data augmentation” *Journal of computational science*, 30, 174-182, 2019.
7. Kanmani P, Marikkannu P. “MRI Brain Images Classification: a multi-level threshold based region optimization technique”, *Journal of medical systems*, 42(4), 62, 2018.
8. Praveen GB, Agrawal A. “Multi stage classification and segmentation of brain tumor” 3rd International Conference on Computing for Sustainable Global Development (INDIACom), New Delhi, India, 16-18 March 2016.
9. Ibrahim, W. H., Osman, A., and Mohamed Y. I., 2013."MRI Brain Image Classification Using Neural Networks" IEEE International Conference on Computing, Electrical and Electronics Engineering, ICCEEE.
10. Kumar S, Sharma A, Tsunoda T. “Brain wave classification using long short-term memory network based OPTICAL predictor”, *Scientific reports*, 9(1), 1-13, 2019.
11. Yalçın, H., Razavi, S., “Plant Classification using Convolutional Neural Network” Fifth International Conference on Agro-Geoinformatics (Agro-Geoinformatics), 1-5, 2016.
12. A. Krizhevsky and G.E. Hinton, “Using Very Deep Autoencoders for Content Based Image Retrivel” European Symposium on Artificial Neural Networks, s.489-494, 2011.
13. He KM, XY Zhang, SQ Ren, J Sun, "Deep Residual Learning for Image Recognition". IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, s.770-778, 2016.
14. Kira, Kenji ve Rendell, Larry, “Özellik Seçimi Problemi: Geleneksel Yöntemler ve Yeni Bir Algoritma” AAAI, 1992.Kononenko, Igor, “Özniteliklerin tahmin edilmesi: RELIEF'in analizi ve uzantıları. Makine Öğrenimi” ECML Bilgisayar Bilimlerinde Ders Notları, 784. Bahar, Berlin, Heidelberg. s.171–182, 1994.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:6
---------------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------

Tıbbi Cihaz Alanında Kullanılan Tek Kullanımlık Steril İğnelerin Penetrasyon Kuvvetine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Uğur Kösa^{1*} , Ersin Kayahan^{2*} 

¹ Kocaeli University, Biomedical Engineering, Natural and Applied Sciences, Umuttepe, 41380, Kocaeli, Turkey

² Kocaeli University, Laser Technologies Research and Application Center (LATARUM), 41275, Yeniköy, Kocaeli, Turkey

Author E-mails

ugrkosa@gmail.com

*Correspondance to: Uğur Kösa, Kocaeli University, Biomedical Engineering, Natural and Applied Sciences, Umuttepe, 41380, Kocaeli, Turkey

Özet

Yirminci yüzyılda teknoloji alanında birçok atılım gerçekleşmiş olup bu atılımlar sağlık sektörünü de etkilemiştir. İnsanlığın sağlık alanına taleplerinin artmasıyla hızlı ve güvenilir bulgular elde etme gerekliliği de artarak ihtiyaç haline gelmiştir. Bu nedenle yeni tıbbi cihaz ve çeşitleri üretilmeye başlanmıştır. Tıbbi cihazlar; sağlık alanında içerisinde kullanılabilecek, insan sağlığına katkısı olan teknolojik araç, gereç ve yapılarıdır. Tıbbi cihazlar birçok kuruluşa göre farklı tanımlara sahiptir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'nde yer alan tanımına göre; Tıbbi cihaz: “İnsanda kullanıldıklarında aslı fonksiyonunu farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve insan üzerinde; Hastalığın tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi ya da yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi ya da anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması ve yahut doğum kontrolü amacıyla kullanılmak üzere imal edilmiş, tek başına veya birlikte kullanılabilen, imalatçısı tarafından özellikle tanı ve/veya tedavi amaçlı kullanılmak üzere imal edilmiş ve tıbbi cihazın amaçlanan işlevini yerine getirebilmesi için gerekli olan yazılımlar da dahil, her türlü araç, alet, teçhizat, yazılım, aksesuar veya diğer malzemeler olarak”, aksesuar ise “Kendi başına tıbbi cihaz sayılmayan ancak tıbbi cihazın amacına uygun bir şekilde kullanılmasını temin etmek için bu cihaz ile birlikte kullanılmak üzere imal edilen parçayı veya parçalar” olarak tanımlanmaktadır. [1] Tıbbi cihazlar sağlık sektörünün her pozisyonunda kullanımı mevcut hale gelmiştir. Bu kullanımla birlikte tıbbi cihazların

çeşitliliği de artmaya başlamıştır. Bu çeşitlilik daha sonra tıbbi cihazların çeşitli şekillerde sınıflandırılmasını sağlamıştır. Genel olarak tıbbi cihazlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

- Tıbbi Görüntüleme Sistemleri
- Ameliyathane ve Solunum Cihazları
- Biyokimya, Moleküler Biyoloji, Hematoloji, Genetik ve Mikrobiyoloji Cihazları
- Biyolojik Sinyal İzleme Cihazları
- Radyoterapi Sistemleri
- Fizik Tedavi Cihazları
- Optik Tıbbi Cihazlar
- Sterilizatör ve Etüv Cihazları
- Diş, KBB ve Göz Üniteleri
- Ses ve İşitme Cihazları (Odyometre, Empedansmetre)
- Mekanik Cihazlar ve Cerrahi Aletler
- Tıbbi Gaz Sistemleri
- Hemodiyaliz Cihazları, Su Sistemleri (Deiyonize, Distile, Revers Ozmoz)
- Tek Kullanımlık Sarf Malzemeleri
- Protez ve Ortezler

Tek kullanımlık sarf malzemeleri tıbbi cihazlar içerisinde önemli yere sahiptir. Ülkemizde en çok kullanılan tıbbi cihazlar arasında üst sıralarda yer almaktadır. Yine ülkemizde üretilen tıbbi cihazların büyük çoğunluğu sarf malzemelerden oluşmaktadır. İğneler de tıbbi cihazlar içerisinde tek kullanımlık sarf malzemeleri içerisinde yer almaktadır.

İğneler, günlük kullanım içerisinde hastaneler, klinikler veya bireysel kullanım amacıyla tıbbi cihaz sektöründe önemli bir yere sahiptir ve oldukça fazla tüketilen ürünlerdir. İğneler genellikle tek kullanımlık paslanmaz metalden yapılmış, steril paket içerisinde disposable halde, enjektör ile birlikte ya da tek bulunur. Farklı çap, farklı iğne ucu kesim açısı veya farklı uzunluklarda üretilebilirler. Üretilen iğneler TS EN ISO 7864 standardın da belirtilen gereklilikleri yerine getirmelidir. Farklı çaplara sahip olan iğneler spinal uygulamalar, dental tedaviler, biyopsi uygulamaları, kateterlerle birlikte kullanımın yanı sıra insülin kalem ucu olarak kullanımları mevcuttur. İğneler gauge sistemine göre tasarlanmış olup gauge büyüdükçe iğne çapı küçülür. X gauge demek 1/X pound (453 g) ağırlığındaki saf kurşundan yapılmış sferik yapıda bir saçmanın ölçümlenen çapını (42,4 mm x 1/√3 X) ifade eder. İğneler boyutlarına göre kabaca küçük çaplı (20-25 gauge) ve büyük çaplı (14-19 gauge) olarak ayrılabilir. Küçük çaplı iğneler yeterli sitolojik materyal ve çoğu zaman yeterli histolojik materyal sağlar. Çoklu örneklem gerektiğinde güvenle kullanılabilir ve hedef lezyona ulaşırken oluşabilecek komplikasyonları en aza indirir. Ama küçük çaplı iğneler, özellikle derin yerleşimli lezyonlara ulaşırken hedeften sapma eğiliminde olduğundan bu iğnelerle lezyona direkt ulaşmak daha zordur. Büyük çaplı iğneler ile lezyona direkt ulaşmak daha kolaydır ve genellikle daha az

sayıda girişle sitoloji ve histoloji için daha iyi örnek sağlar. Ancak kanama riski iğne çapı arttıkça artar [2-6]. İğneden beklenen en temel fonksiyonlardan biri kolay penetrasyon yapabilmesidir. İğnelerde penetrasyon, insan veya hayvan cildine girişim anlamına gelir. Cildin bu girişime karşı göstermiş olduğu direnç penetrasyon kuvvetini ifade eder. İğnenin çapı, kesim, uzunluğu, giriş açısı, batma hızı ve yüzeyin yapısı penetrasyon kuvvetine etki edebilecek parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi Cihaz, Tek Kullanımlık İğne, Penetrasyon Kuvveti

1. GİRİŞ

İnsanlığın gelişimi ile sağlık alanı da giderek gelişen bir değişim içine girmiştir. Bu gelişim beraberinde birçok cihaz, alet, ilaç ve malzeme üretimini getirmiştir. Bu gelişmeler ile hastalıkların teşhisi kolaylaşmış, erken müdahaleye imkân tanınmış ve ölüm riskleri daha aza inmiştir. Tıbbi cihazlar da sağlık alanı içerisinde yer alan en önemli ürün gruplarından biri haline gelmiştir. Sağlık alanı içerisinde birçok yerde kullanımları mevcuttur. Tek kullanımlık steril iğneler de tıbbi cihazlar içerisinde önemli bir yere sahiptir.

İğneler, günlük kullanım içerisinde hastaneler, klinikler veya bireysel kullanım amacıyla tıbbi cihaz sektöründe önemli bir yere sahiptir ve oldukça fazla tüketilen ürünlerdir. İğneler TS EN ISO 7864 Standardında yer alan gerekliliklere göre üretilmiş olmalıdırlar. Bu standart iğnenin üretimiyle alakalı gerekli birçok fiziksel, kimyasal parametreyi belirler ayrıca fiziksel olarak karşılaması gereken zorunluluklar için de birçok tolerans değeri içerir. Tek kullanımlık steril iğneler için penetrasyon (nüfus etme), en büyük risk faktörlerinden biri olup yaralanmaların temel kaynaklarından biridir. Tek kullanımlık steril iğneler için TS EN ISO 7864 standardında penetrasyon testi yer almakla birlikte belirlenmiş asgari limit değeri veya bir tolerans değeri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada tek kullanımlık steril iğnelerin penetrasyon kuvvetine etki edebilecek değişkenlerin kuvvet profili üzerindeki değişimi araştırılmıştır. İğneye ait boyutların ve iğnenin farklı hareket hızlarının penetrasyon kuvvet profiline etkisinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma içerisinde penetrasyon kuvvetine etki edebilecek diğer değişkenlerle alakalı öneriler de ayrıca verilmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada tek kullanımlık steril iğnelerin penetrasyon kuvvetine etki edebilecek 2 farklı değişkenin kuvvet profili üzerindeki değişimi incelendi. İğneye ait boyutların ve iğnenin farklı hareket hızlarının penetrasyon kuvvet profili üzerindeki etkileri ve değişimleri araştırıldı.

Yapılan çalışmalarda TS EN ISO 7864 Standardı referans alınarak deneyler gerçekleştirildi. Deneylerde 6 farklı çapa sahip iğne kullanıldı. Kuvvet değerlerini görebilmek amacıyla Instron marka test ölçüm cihazı kullanıldı. Cihazda gerçekleştirilen deneylerde 100 N'luk yük hücresi ile deneyler uygulandı. Numuneler

öncelikli olarak cihaza ait sabit tutucular arasına yerleştirildi ve belirlenen hareket hızıyla poliüretan film üzerine batırılarak penetrasyon kuvvetleri belirlendi. Numunelerin çaplarının ve hareket hızlarının penetrasyon kuvvetine etkileri deneysel çalışmalarla gözlemlendi. İlk olarak numunelerin çaplarının etkisi araştırıldı. Altı farklı çap değerine sahip her bir çap grubunda 10 adet iğne ile çalışma toplamda 60 adet iğne kullanıldı. Daha sonra 2 farklı hareket hızı ve 6 farklı çap grubunda 10'ar adet iğne ile toplamda 120 adet iğnenin kullanımıyla gerçekleştirilen deneylerle hareket hızının penetrasyon kuvvetine etkisi her bir çap gurubu içerisinde ayrı şekilde incelenerek belirlendi.

Penetrasyon Kuvvetine İğne Çap Boyutunun Etkisi

Gerçekleştirilen çalışmada penetrasyon kuvvetine iğne çaplarının etkisinin incelenmesi için 6 farklı çaptaki; 18G(1,2-1,3 mm dış çap), 20G(0,860- 0,920 mm dış çap), 21G(0,800-0,830 mm dış çap), 25G(0,500-0,530 mm dış çap), 27G(0,400-0,420 mm dış çap) ve 31G(0,254-0,267 mm dış çap) iğneler kullanıldı. Deney işleminde farklı çaplardaki iğneler için 0,4 mm kalınlığa sahip poliüretan malzeme yüzey olarak kullanıldı. Yüzey malzemesinin aynı kullanılmasıyla kuvvet üzerinde yalnızca çapların değişimi gözlemlendi.

Penetrasyon Kuvvetine İğne Hareket Hızının Etkisinin İncelenmesi

Gerçekleştirilen bu çalışmada da penetrasyon kuvvetine iğne hareket hızı etkisinin incelenmesi için 6 farklı çaptaki; 18G(1,2-1,3 mm dış çap), 20G(0,860- 0,920 mm dış çap), 21G(0,800-0,830 mm dış çap), 25G(0,500-0,530 mm dış çap), 27G(0,400-0,420 mm dış çap) ve 31G(0,254-0,267 mm dış çap) iğneler kullanıldı. Deney işleminde farklı çaplardaki iğneler için 0,4 mm kalınlığa sahip poliüretan malzeme yüzey olarak kullanıldı. Farklı çaplara sahip numunelerde 200 ve 400 mm/dak hareket hızlarında deneyler gerçekleştirildi. Bu sayede aynı numune için 2 farklı hareket hızının penetrasyon kuvvet profiline etkisi gözlemlendi.

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gerçekleştirilen deneylerle 2 farklı etkenin penetrasyon kuvvet profiline etkisi incelenmiştir. İncelenen ilk etken olan penetrasyon kuvvetine iğne çaplarının etkisinin araştırıldığı deney sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 1. Penetrasyon kuvvetine iğne çap boyutunun etkisi.

Penetrasyon Direnci (N)	İğne Çapı [GAUGE(G)]					
	18	20	21	25	27	31
Numune 1	3,08	0,89	0,89	0,82	0,82	0,49
Numune 2	3,51	0,93	0,99	0,75	0,84	0,48
Numune 3	2,86	0,91	0,80	0,81	0,82	0,49
Numune 4	2,86	1,22	0,78	0,76	0,70	0,48
Numune 5	4,30	0,89	1,09	0,85	0,80	0,55
Numune 6	3,71	0,93	0,99	0,76	0,83	0,45
Numune 7	3,11	1,45	1,15	0,84	0,73	0,55
Numune 8	4,28	0,80	0,80	0,80	0,63	0,48
Numune 9	3,19	0,98	0,79	0,84	0,71	0,53
Numune 10	2,79	0,93	0,81	0,75	0,79	0,59
Minimum Değer	2,79	0,80	0,78	0,75	0,63	0,45
Maksimum Değer	4,30	1,45	1,15	0,85	0,84	0,59
Ortalama Değer	3,37	0,99	0,91	0,80	0,77	0,51

İncelenen ilk etken olan çapların değişiminin penetrasyon kuvvetine etkisine bakıldığında, Numunelerin çapları arttıkça penetrasyon dirençlerinin azaldığı gözlemlendi. 18 G iğnelerin penetrasyon kuvveti ortalama 3,37 N değeriyle en yüksek değer olarak görüldü. 20 G iğnelerde çapın azalmasıyla birlikte penetrasyon kuvvetinde de azalma olduğu görüldü ortalama 0,99 N kuvvet değeriyle 18 G iğnelere göre 2,38 N azalma gerçekleşti. 20 G iğneler çap boyutu olarak 18 G iğnelerden ortalama olarak %28 daha ince olmalarına karşın penetrasyon kuvvetinde gerçekleşen düşüş ise ortalama %71 olarak gerçekleşti. 21 G iğnelerde ise penetrasyon kuvveti ortalama 0,91 N olarak gerçekleşti. 21 G iğneler çap boyutu olarak 20 G iğnelere göre ortalama %9 incedirler bu iki numune arasında ise penetrasyon kuvveti ortalama %8 azalma göstermiştir. 25 G iğnelerde ortalama penetrasyon direnci 0,80 N olarak gerçekleşmiştir. 25 G iğnenin çapı

21 G iğneye göre ortalama %37 daha incedir bununla birlikte penetrasyon kuvvetindeki azalma ise %12 olarak gerçekleşmiştir. 27 G iğnelerde penetrasyon kuvveti ortalama 0,77 N olarak ölçülmüştür. 27 G iğnelerin çapı 25 G iğnelere göre ortalama olarak %20 daha ince olmasına karşılık penetrasyon kuvvetindeki azalma %4 olarak gerçekleşmiştir. 31 G iğnelere numune grubu içerisindeki en ufak çaplı iğnelere ve yapılan deneyler sonucunda penetrasyon direnci ortalama 0,51 N olarak ölçülmüştür. 31 G iğnelerin çap ortalaması 27 G iğnelere göre ortalama olarak %37 daha küçüktür bunun yanı sıra penetrasyon kuvvetindeki azalma ise %34 olarak gerçekleşmiştir. Bu değişimler bize çap değerlerinin azalmasıyla birlikte penetrasyon kuvvetinde bir azalma gerçekleştiğini göstermekle birlikte bu değişimlerin doğru orantılı bir şekilde gerçekleşmediğini de ortaya koymaktadır.

İncelenen ikinci etken olan penetrasyon kuvvetine iğne hareket hızlarının etkisinin araştırıldığı deney sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 2. Penetrasyon kuvvetine iğne hareket hızının etkisi.

Penetrasyon Direnci (N)	İğne Çapı [GAUGE(G)]											
	18		20		21		25		27		31	
Hareket Hızı (mm/dk)	200	400	200	400	200	400	200	400	200	400	200	400
Numune 1	2,71	2,77	1,03	0,83	1,04	0,97	0,85	0,83	0,77	0,83	0,54	0,50
Numune 2	2,75	3,21	1,26	0,94	0,94	0,80	0,81	0,86	0,78	0,81	0,47	0,47
Numune 3	3,35	3,14	0,91	0,82	0,86	0,95	0,83	0,80	0,76	0,78	0,48	0,46
Numune 4	3,44	3,37	0,88	0,93	0,85	0,98	0,88	0,77	0,82	0,82	0,49	0,52
Numune 5	3,09	3,27	0,76	0,99	0,91	0,74	0,82	0,85	0,79	0,83	0,48	0,48
Numune 6	2,73	2,59	0,93	0,91	0,78	0,93	0,79	0,82	0,81	0,82	0,49	0,50
Numune 7	2,87	2,63	0,85	1,11	0,87	0,85	0,75	0,89	0,78	0,74	0,54	0,53
Numune 8	3,04	2,85	0,87	0,91	0,77	0,84	0,84	0,93	0,81	0,77	0,45	0,51
Numune 9	3,38	2,73	0,89	0,82	0,81	0,92	0,81	0,77	0,80	0,82	0,51	0,48
Numune 10	2,77	2,76	1,01	0,83	0,85	0,88	0,71	0,79	0,81	0,83	0,50	0,46
Minimum Değer	2,72	2,59	0,76	0,82	0,77	0,74	0,71	0,77	0,76	0,74	0,45	0,46
Maksimum Değer	3,44	3,37	1,26	1,11	1,04	0,98	0,88	0,93	0,82	0,83	0,54	0,53
Ortalama Değer	3,01	2,93	0,94	0,90	0,87	0,89	0,81	0,83	0,79	0,81	0,50	0,49

Penetrasyon kuvvet profili üzerindeki etkisi incelenen bir diğer etken olan iğnenin hareket hızı için yapılan deney sonuçları incelendiğinde farklı iğne çeşitlerin de hareket hızlarının değişiminin doğrusal bir ivme göstermediği gözlenmiştir. Bazı iğnelerde hareket hızıyla birlikte penetrasyon kuvveti azalırken

bazılarında bu durumun tam tersi gözlenmiştir. Farklı hareket hızlarında penetrasyon kuvveti değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlemlendi.

3. TARTIŞMA

Tıbbi cihaz sektörü içerisinde yaygın kullanıma sahip iğnelerin çap ve hareket hızlarının penetrasyon kuvvetine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada çap faktörünün penetrasyon kuvvetini etkileyen önemli bir parametre olduğu gözlemlendi. İğnelerin çapları küçüldükçe penetrasyon direncinin de azaldığı fakat bu değişimlerin doğru orantılı bir şekilde gerçekleşmediği gözlemlendi. Çap değişiminin bazı noktalarında penetrasyon direncinin fazla azaldığı bazı noktalarında ise anlamlı bir azalma göstermediği belirlendi. Bazı noktalarda gerçekleşen bu farklı değişimlerin çapla birlikte başka parametrelerinde de penetrasyon direncine etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu değişimin daha detaylı incelenmesi adına değişik çap değerlerine sahip iğnelerin çeper kalınlıkları, kimyasal içerikleri, lazer kesimleri gibi farklı parametlerin çap üzerinde oluşturacağı etkilerin araştırılması bu çalışmaya eklenerek daha geniş bir sonuca varılabilir.

Penetrasyon direnci üzerine hareket hızının değerlendirildiği çalışma da; iğne hareket hızı artarken bazı noktalarda penetrasyon direnci de artış göstermesine rağmen bazı noktalarda ise bu artışla birlikte penetrasyon direnci azalmıştır. Bu çalışma penetrasyon kuvveti ve iğne hareket hızı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucunu göstermektedir.

Penetrasyon kuvveti iğnenin birçok özelliğine bağlı olarak değişim gösterebilecek bir değerdir. Bu çalışma ile gerçekleştirilmiş olan 2 parametreye ek olarak farklı parametrelerin penetrasyon direncine etkileri de araştırılabilir. Örneğin iğne ucu kesim açısı penetrasyon kuvvetine etki edebileceği düşünülen parametreler arasındadır bununla birlikte iğne batma açısı da penetrasyon kuvvetinde anlamlı bir değişime sebep olabilir. Bu çalışma geliştirilerek bahsedilen parametreler araştırılabilir. Bütün bu çalışmaların sonucunda TS EN ISO 7864 Standardında belirtilen penetrasyon kuvveti için bir limit değerinin oluşturulmasına zemin hazırlanabilir. Böyle bir limit değerinin belirlenmesi ürün güvenliği, iş kazaları ve yaralanmalar açısından daha güvenilir ürünlerin üretilmesi ve tercih edilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca bu çalışmanın ileride iğneler ve penetrasyon direnciyle ilgili gerçekleştirilecek diğer çalışmalara da kaynak oluşturabileceği düşünülmektedir.

4. KAYNAKLAR

1. T.C. Resmi Gazete. Tıbbi cihaz yönetmeliği 07.06.2011 Sayı: 27957
2. Akpınar, İhsan Nuri ve Taha Yusuf Kuzan, Perkütan Biyopsi: İğne seçimi ve Görüntüleme Klavuzları, Türk Rdyoloji Seminerleri, 3(2015):159-168.
3. Charboneau William Joseph, Carl Reading and Timothy Welch. CT and sonographically guided needle biopsy: current techniques and new innovations. AJR Am J Roentgenol 154 (1990): 1-10.
4. 4. Hopper Kenneth, Catherine Abendroth, Kraig Sturtz, Yvonne Matthews, Laurie Stevens, Susan Shirk, Automated biopsy devices: a blinded evaluation. Radiology, 187(1993),: 653-60.
5. 5. Hopper Kenneth, Denis Baird, Reddy VV, Richard Landis, Steve Parker, Harry Tyler, et all., Efficacy of automated biopsy guns versus conventional biopsy needles in the pygmy pig. Radiology, 176(1990): 671-6.
6. 6. Reading Carl, William Joseph Charboneau, James Watson, Mark Hurt, Sonographically guided percutaneous biopsy of small (3 cm or less) masses. AJR Am J Roentgenol, 151(1988): 189-92.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:7
--------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------

Automatic Assessment of Human Sperm Images with Capsule Networks

Mert Şen^{1*} , Hatice Doğan¹ 

¹ Department of Electrical and Electronics Engineering, Dokuz Eylul University, Turkey

Author E-mails
mertsen.deu@gmail.com

*Correspondence to: Mert Şen, Department of Electrical and Electronics Engineering, Dokuz Eylul University, Turkey

Abstract

Infertility which is a psychologically threatening and emotionally stressful problem is seen approximately 15% of couples in worldwide. Recent studies have shown that in 40-50% of couples evaluated for infertility, the problem is caused by the male individual. Sperm morphology analysis that provides separation of normal and abnormal sperm is very important in evaluating male infertility and showing the causes. Since manual evaluation of sperm morphology is time consuming and subjective, automatic assessment methods are needed. In this study, Capsule Networks, a special model of Deep Neural Networks (DNN), are used for the classification of human sperm head images. The classification performances of capsule networks are measured using the Modified Human Sperm Morphology Analysis dataset (MHSMA). The results show that the best classification accuracy is achieved as 73%.

Keywords: Capsule networks, infertility, sperm morphology.

1. INTRODUCTION

Sperm morphology analysis, which refers to the analysis of the size and shape of a sperm, is a very important tool in the diagnosis of male infertility. Problems in the maturation phase of the sperm cause abnormalities in sperm morphology and egg fertilization function [6]. In sperm morphology analysis, sperms with normal and abnormal morphology are detected by examining semen samples under a microscope. Normal sperm has a long tail and an oval head as shown in Figure 1. Sperm with abnormal

morphology may have tail defects such as a cracked or double tail, or head defects such as a large or misshapen head [6-8].

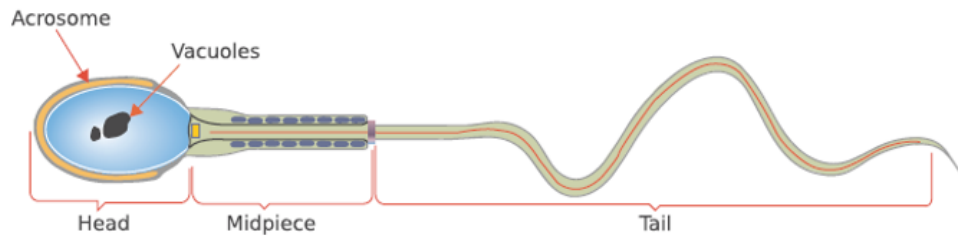


Figure 1. Parts of a human sperm cell [6].

Since manual evaluation of sperm morphology is time-consuming and subjective, different techniques have been developed in the literature for the automatic assessment of human sperm cells. In [1], both normal and abnormal sperm images are converted into grayscale images and noises are removed using filters. Then, edge detection and segmentation algorithms are performed to segment the sperm images into different parts and classify them with statistical measurement methods. In [3], sperm images are segmented using Bayesian classifier and entropy based expectation and maximization algorithm. In [2], digital image processing and learning vector quantization is used to classify the acrosome part of the sperm cell. Chang et al. utilizes statistical histogram analysis and clustering methods in different color ranges for the segmentation of acrosome and nucleus of the sperm cell [4]. In [7], principal component analysis is used to extract the features from the sperm images while K-nearest neighbors technique is used to determine whether the sperm cell is normal or not.

In recent studies, deep learning methods in which features are automatically extracted are used for the sperm assessment [6]. The best known of the deep learning methods are the convolutional neural networks (CNN). Although CNN methods have been proven to perform better than traditional methods in machine learning problems, CNNs have disadvantages, such as inability to tolerate perspective variations and losing spatial information between features. To overcome these drawbacks, Capsule Networks have been proposed by Hinton. In this study, the classification performance of capsule networks are evaluated on the Modified Human Sperm Morphology Analysis (MHSMA) dataset whose images were captured by a microscope occupied with a CCD camera. MHSMA set has several challenging points: the number of total sperm images is not sufficient for training phase, hence image data augmentation techniques must be used, the dataset is imbalanced and images of the sperm cells are unclear and too noisy.

The rest of the paper is organized as follows. In Section 2, capsule networks and MHSMA dataset are introduced, In Section 3, results are presented and in Section 4 the conclusions are given.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Capsule Networks

Capsule networks have been proposed to overcome the disadvantages of the convolutional neural networks. A capsule is a set of neurons with activity vector that contains the information about an object. The length of the activity vector of a capsule represents the probability of the object’s existence while the direction of the vector represents the instantiation parameters such as pose, velocity, and albedo, etc. [10]. The activity vectors of each capsule are marked in red and blue in Figure 2.

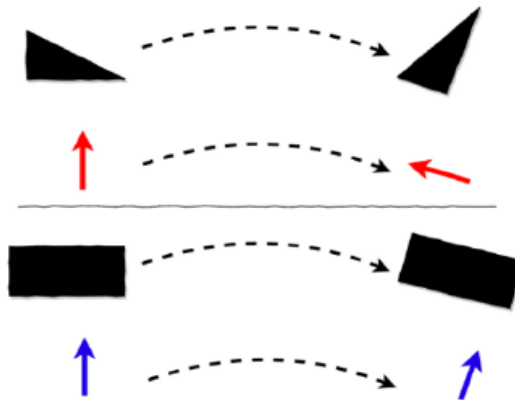


Figure 2. Representation of the activity vector of capsule networks [10].

The differences between a capsule and a traditional neuron are shown in Table 1. One of the crucial differences is that capsule network performs affine transformation before the weighted sum [9].

Table 1. Comparison of a capsule to a traditional neuron [9].

Operation Type	Capsule	Traditional Neuron
Input Shape	$vector(\mathbf{u}_i)$	$scalar(x_i)$
Affine Transform	$\hat{\mathbf{u}}_{j i} = \mathbf{W}_{ij}\mathbf{u}_i$	-
Weighting & Sum	$\mathbf{s}_j = \sum_i c_{ij}\hat{\mathbf{u}}_{j i}$	$a_j = \sum_i w_i x_i$
Non-linear Activation	$\mathbf{v}_j = \frac{\ \mathbf{s}_j\ ^2}{1+\ \mathbf{s}_j\ ^2} \frac{\mathbf{s}_j}{\ \mathbf{s}_j\ }$	$h_j = f(a_j)$
Output Shape	$vector(\mathbf{v}_j)$	$scalar(h_j)$

In affine transform step, the vectors \mathbf{u}_1 , \mathbf{u}_2 and \mathbf{u}_3 coming from a lower level layer are considered as input vectors. These vectors are multiplied by a weight matrix denoted as \mathbf{W} in order to store important spatial and other relationships between lower level features and higher level features. In fact, the estimated position of the high level feature is found [9].

In the weighting and sum step, the lower level capsules send their outputs to the higher level capsules. The critical point is to determine which input of the higher level capsule is connected to the lower level capsule. The weights c_1 , c_2 and c_3 determined by using routing algorithm are used for the connection between capsules. Summing step is the same as in a traditional neuron. Namely, it represents the combination of vectors [9].

In squashing (non-linear activation) step, the non-linear activation function takes an input as a vector and squashes it without changing its direction. With this procedure, it is guaranteed that the vectors have a length between 0 and 1 [9].

2.2. Routing-by-agreement Technique

The routing by agreement algorithm described by Hinton is given in Figure 3. The operation of each step in the algorithm can be examined step by step [9].

Step #1 : Algorithm takes the number of routing iteration (r), number of lower layer (l) and the outputs of all capsules in that layer ($\hat{\mathbf{u}}$).

Step #2 : At first, b_{ij} is set to 0. The temporary coefficient b_{ij} is iteratively updated until the procedure is completed. Then, it is finally stored in c_{ij} .

Step #3 : Repeat the dynamic routing algorithm with respect to the iteration number.

```

1: procedure ROUTING( $\hat{\mathbf{u}}_{j|i}, r, l$ )
2:   for all capsule  $i$  in layer  $l$  and capsule  $j$  in layer  $(l + 1)$ :  $b_{ij} \leftarrow 0$ .
3:   for  $r$  iterations do
4:     for all capsule  $i$  in layer  $l$ :  $\mathbf{c}_i \leftarrow \text{softmax}(\mathbf{b}_i)$ 
5:     for all capsule  $j$  in layer  $(l + 1)$ :  $\mathbf{s}_j \leftarrow \sum_i c_{ij} \hat{\mathbf{u}}_{j|i}$ 
6:     for all capsule  $j$  in layer  $(l + 1)$ :  $\mathbf{v}_j \leftarrow \text{squash}(\mathbf{s}_j)$ 
7:     for all capsule  $i$  in layer  $l$  and capsule  $j$  in layer  $(l + 1)$ :  $b_{ij} \leftarrow b_{ij} + \hat{\mathbf{u}}_{j|i} \cdot \mathbf{v}_j$ 
   return  $\mathbf{v}_j$ 

```

Figure 3. Routing algorithm [11].

Step #4 : Compute the values of the vector c_i for all lower level capsules. All coefficients c_{ij} are equal in the first iteration since $b_{ij} = 0$. It means that algorithm shows *maximum confusion and uncertainty*. In other words, the appropriate output of higher level capsule can't be determined by lower level capsule.

Step #5 : After all computations of c_{ij} for lower layer capsules, a linear combination of input vectors that are weighted by c_{ij} is computed for higher level capsules. Then s_j is calculated.

Step #6 : The vector computed in previous step is squashed for non-linearity. The direction of the vector is not changed and its length is scaled. Then, output vector v_j is produced for all higher level capsules.

Step #7 : This step examines each input and updates the corresponding weight b_{ij} for each higher level capsule j . The similarity between inputs and outputs of the capsule is evaluated by the *dot product*.

2.3. MHSMA Dataset

The MHSMA dataset includes 1540 grayscale human sperm cell images with dimension of 128 x 128 pixels and 64 x 64 pixels. Each image represents a single sperm and sperm is always centered in the image. Data partition is performed as: Randomly-selected 1000 images as training set, 300 images as test set and the remaining 240 images as validation set. All data is shuffled. Each part of the sperm cell (acrosome, vacuole, head and tail-neck) can be examined as a different class. The image distribution of the dataset is given in Table 2 [6]. In this study, *head class* is selected in order to investigate the male infertility problem with capsule networks. Image data augmentation methods such as flipping, shifting, rotating and changing brightness are performed to avoid class imbalance. In Figure 4, several examples of sperm head images in the dataset can be seen.

Table 2. Sample distribution of the dataset

Set	Label	# Positive	# Negative	% Positive
Whole dataset	Acrosome	1,086	454	70.52
	Head	1,122	418	72.86
	Vacuole	1,301	239	84.48
	Tail and neck	1,471	69	95.52
	Acrosome	699	301	69.90
Training set	Head	727	273	72.70
	Vacuole	830	170	83.00
	Tail and neck	954	46	95.40
	Acrosome	174	66	72.50
	Head	176	64	73.33
Validation set	Vacuole	209	31	87.08
	Tail and neck	233	7	97.08
	Acrosome	213	87	71.00
	Head	219	81	73.00
Test set	Vacuole	262	38	87.33
	Tail and neck	284	16	94.67

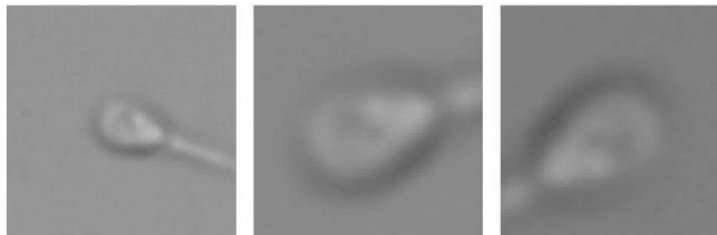


Figure 4. Instances of sperm head images [6].

3. RESULTS AND DISCUSSION

Capsule network used in the study has a convolutional layer with resized 32 x 32 input size for grayscale sperm head images. In this structure, the convolution layer used for feature extraction has 256 filters with stride of 1 and output shape of the convolutional layer is one dimensional. Due to 1D output, there is no orientation. PrimaryCaps layer is another convolution layer that applies squashing. The Caps layer is used for classification and total loss is the sum of individual capsule loss. The critical point is that the routing algorithm is performed between PrimaryCaps and Caps layers. Different simulations are performed on MHSMA dataset. In order to discover the effect of model modifications, the classification performances of capsule networks with different number of convolution layers and primary capsule dimension are evaluated. The results are given in Table 3. All simulations are done with CapsNet software at Google Collaboratory providing Tesla K80 GPU [5].

Table 3. Performance comparison of different models of Capsule Networks on MHSMA.

Class Type	Image Size	Data Augmentation	# of Conv Layer	Dim of Capsule	Test Accuracy (%)
Head	32 × 32	Yes	1	8	73
Head	32 × 32	Yes	2	8	72.32
Head	32 × 32	Yes	2	16	72.34
Head	32 × 32	Yes	1	16	72.67

According to Table 3, capsule networks that have different convolution and primary capsule layers demonstrate similar performances on MHSMA dataset. The capsule network that has one convolutional layer and 8 Dimensional capsule shows the best assessment performance for the evaluation of the male infertility.

The input-output connection of the capsule network that has the best performance on MHSMA dataset can be seen in Table 4.

Table 4. The input-output connection of Capsule Network.

Layer (type)	Output Shape	Param #	Connected to
input_1 (InputLayer)	(None, 32, 32, 1)	0	
conv1 (Conv2D)	(None, 24, 24, 256)	20992	input_1[0][0]
primarycap_conv2d (Conv2D)	(None, 8, 8, 256)	5308672	conv1[0][0]
primarycap_reshape (Reshape)	(None, 2048, 8)	0	primarycap_conv2d[0][0]
primarycap_squash (Lambda)	(None, 2048, 8)	0	primarycap_reshape[0][0]
caps (CapsuleLayer)	(None, 2, 16)	524288	primarycap_squash[0][0]
input_2 (InputLayer)	(None, 2)	0	
mask_1 (Mask)	(None, 32)	0	caps[0][0] input_2[0][0]
capsnet (Length)	(None, 2)	0	digitcaps[0][0]
decoder (Sequential)	(None, 32, 32, 1)	1591808	mask_1[0][0]
Total params: 7,445,760			
Trainable params: 7,445,760			
Non-trainable params: 0			

The training and validation performance of the simulated networks can be seen in Figure 5.

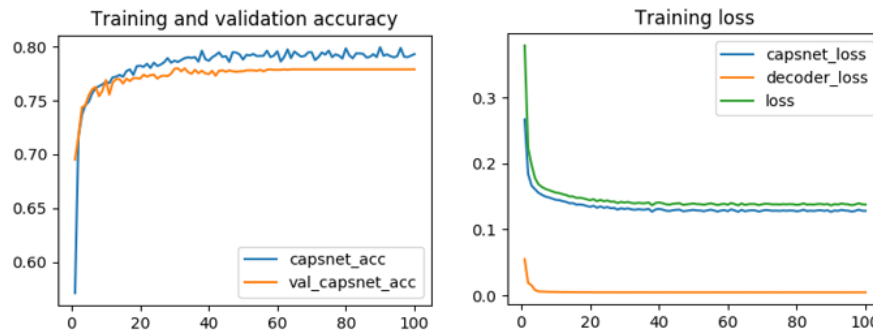


Figure 5. Simulation graphs.

As seen in Figure 5, training and validation accuracy of the network can't exceed 80% due to the similarity of sperm images. The network classifies abnormal sperm with 85% accuracy, but the classification accuracy of normal sperm is less than this ratio.

4. CONCLUSION

In this study, the classification performance of capsule networks is evaluated on a data set containing grayscale human sperm head images and the best classification performance is found as 73%. According to the simulation results, although the performance of the capsule network in the MHSMA dataset is promising, the capsule networks do not exceed the performance of CNN, which was 76.88%. This may be because sperm head images are similar and capsule networks have difficulty distinguishing two objects with similar characteristics.

REFERENCES

1. Abbirany, V., V. Shanti. "Spermatozoa segmentation and morphological parameter analysis based detection of teratozoospermia". *Int. J. Comput. Appl.* 3(2010): 19-23.
2. Alegre, E., M. Biehl, N. Petkov, L. Sanchez. "Automatic classification of the acrosome status of boar spermatozoa using digital image processing and LVQ". *Comput. Biol. Med.* 38(2008): 461-468.

3. Bijar, A., A. P. Benavent, M. Mikaeili, R. Khayati. "Fully automatic identification and discrimination of sperm's parts in microscopic images of stained human semen smear". *J. Biomed. Sci. Eng.* 5(2012): 384.
4. Chang, V., M. Saavedra, V. Castañeda, L. Sarabia, N. Hirschfeld, S. Härtel. "Gold-standard and improved framework for sperm head segmentation". *Comput. Methods Progr. Biomed.* 117(2014): 225-237.
5. Google. "CapsNet-Keras". Last update 5 August 2009. <https://github.com/XifengGuo/CapsNet-Keras>
6. Javadi, S., S. A. Mirroshandel. "A novel deep learning method for automatic assessment of human sperm images". *Computers in Biology and Medicine* 109(2019): 182-194.
7. Li, J., K. K. Tseng, H. Dong, Y. Li, M. Zhao, M. Ding. "Human sperm health diagnosis with principal component analysis and k-nearest neighbor algorithm". *Medical Biometrics, 2014 International Conference on IEEE*, (2014): 108-113.
8. R. Menkveld, C. A. Holleboom, , J. P. Rhemrev. "Measurement and significance of sperm morphology". *Asian J. Androl.* 13(2011): 59.
9. Google. "Understanding Hinton's capsule networks. part I: intuition". Last update 22 December 2019. <https://medium.com/ai%C2%B3-theory-practice-business/under-standing-hintons-capsule-networks-part-i-intuition-b4b559d1159b>
10. Google. "Understanding capsule network architecture". Last update 15 December 2019. <https://software.intel.com/en-us/articles/understanding-capsule-network-architecture>
11. Sabour, S., N. Frosst, G. Hinton. "Dynamic routing between capsules". *31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS)*, (2017): 1-11.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:8
--------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------

Characterization of a 3D Neuronal-Culture Using Alginate Hydrogels and Optimize For Neuronal Survival and Axon Growth

Başak Dalbayrak^{1,2*} , Ekin Sönmez² , Habibe Kurt² , Müge İşleten Hoşoğlu² , İsrail Küçük³ , Hale Saybaşı¹ , Işıl Kurnaz^{2,4} 

¹ Institute of Biomedical Engineering, Bogazici University, İstanbul, Turkey

² Institute of Biotechnology, Gebze Technical University, Kocaeli, Turkey

³ Institute of Nanotechnology, Gebze Technical University, Kocaeli, Turkey

⁴ Department of Molecular Biology and Genetics, Gebze Technical University, Kocaeli, Turkey

Author E-mails

bdalbayrak@gmail.com

*Correspondence to: Başak Dalbayrak, Institute of Biomedical Engineering, Bogazici University, İstanbul, Turkey, Institute of Biotechnology, Gebze Technical University, Kocaeli, Turkey

Abstract

Alginate is a polysaccharide that found in the brown algae, the main function of the alginate in the algae is structure-forming like strength and flexibility. Alginate has wide range of uses in textile, food, pharmaceutical, and biomedical industries. It is preferred because of its properties such as biocompatibility, nontoxicity, biodegradability. Alginate chemical properties can be varied by collection time, weather, and the type of algae.

Alginate can be used as a hydrogel because of cross-linking capability with divalent cations. There are two main residues of alginate, mannuronic acid (M) and guluronic acid (G). The ratio of M/G is one of the most important features, if M/G is bigger than 1, hydrogel would be more elastic and if G residues are more than M residues, the hydrogel is become stiffer.

The algae in this study are collected from Tuzla seaside, İstanbul, and alginate extraction is performed. The extracted alginate is used for 3D cell culture. Characterization of the alginate is essential before making it hydrogel by using divalent cations. Before cellular experiments the chemical analysis,

purity test, and viscosity of alginate are checked by using Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), fluorescence spectroscopy, and viscometer. Extracted alginates M/G ratio is found 0.6, there is no fluorescence is observed and the viscosity is 29 mPas. All these results are compared with alginic acid, sodium salt (SigmaAldrich, 180947), and the results are similar with each other. For cellular experiments, the alginic acid, sodium salt (SigmaAldrich, 180947), and extracted alginate are used.

Alginate can be used as a 3D environment for cells, but the neuronal model cells used in this study did not exhibit differentiation, which may be due to these cells not having integrins that recognize and bind the alginate. To improve cellular growth and differentiation in the alginate hydrogel, extracellular matrix (ECM) proteins can be used.

Motor neuron cells (NSC-34) are used for cell encapsulation, the alginate concentration is optimized 1% after trying the concentrations of 0.5%, 1%, 2.2%, 2.5%. Cells are imaged every 24h and after 72nd hour the cells undergo necrosis, and there is observed cellular growth, barely. Non-growth is one of the expected results. To extend the lifetime and the growth of neurons, the collagen is added but the optimization step continues.

The expectations for these experiments are to create an environment for neurons and optimize the alginate hydrogel and collagen. These alginate and alginate-collagen platform can be used for implantation after optimizations and the physical properties are improved.

Keywords: Alginate, Hydrogel, 3D cell culture

1. INTRODUCTION

Alginate is a polysaccharide found in the brown algae, and the function in the algae is structure-forming. Alginate is located in the intracellular space and the cell wall.¹ Alginate can be used in different sectors, such as pharmaceutical, textile, food, etc. Alginate is biocompatible and biodegradable, these properties make alginate favorable material in biomedicine and biotechnology like wound dressing, gastric reflux, cell carrier, cell therapy, drug delivery.²

Alginate is composed of 2 residues, 1-4 linked β -D-mannuronic acid (M), and α -L-guluronic acid (G), also these residues can be located homogenously or heterogeneously. Alginate composition is directly affected by seasonal and growth conditions of the algae.³ Alginate that collected from bacteria has 100% mannuronic acid blocks.³ If alginate has more G-residue, the gelation property becomes stiffer. When M-residue is more than G-residue, the hydrogel is more elastic.⁴

¹ Inger-Lill Andresen et al., "Some Biological Functions of Matrix Components in Benthic Algae in Relation to Their Chemistry and the Composition of Seawater," *ACS Symposium Series Cellulose Chemistry and Technology*, (1977), p. 361.

² Jerome P. Paques, "Alginate Nanospheres Prepared by Internal or External Gelation with Nanoparticles," *Microencapsulation and Microspheres for Food Applications*, 2015, p. 39. *Biopolymers Online*, (2002), p. 811.

³ Kurt Ingar Draget, Olav Smidsrød, and Gudmund Skjåk-Bræk, "Alginates from Algae," *Biopolymers Online*, (2002), p. 811.

⁴ Paques, Alginate Nanospheres, p. 43

When alginate is obtained from nature, some impurities can be found in the alginate like endotoxins, phenolic compounds, proteins.^{1,2,3} These impurities can be problem for pharmaceutical or biotechnological application, so it is important to removed impurities from alginate.⁵

Alginate can cross-link easily when divalent cations are found in the environment, depending on the divalent cation and density of ion the gelation quality may be changeable.^{6,4}

Cross-linking is occurred between guluronic acid and the divalent ions, this structure is called egg-box. Neurons are lack of attachment part to alginate, to improve attachment extracellular matrix (ECM) proteins can be used to modify the alginate hydrogels.⁵ Alginate hydrogel is a good tool to mimic brain environment even though there is no integrin to recognize.

The aim of this project was to characterize the alginate extracted from *Cytoseira barbata* that was collected from Tuzla, Istanbul seaside and compare extracted alginate with commercial alginate for cellular experiments by using neuronal cell line.

2. MATERIALS AND METHODS

Alginate Characterization

Alginate's chemical analysis is vital before starting the cellular experiments since different chemical properties can vary the alginate hydrogel characterization. The extraction method and the type of algae that extracted alginate can be affected by alginate properties. Characterizing the alginate and finding the appropriate commercial alginate is one of the essential parts of this study. Besides the chemical analysis, purity is necessary to ensure the non-toxic effect of the alginate. The alginate's viscosity can affect the hydrogel properties, so the alginate's viscosity was controlled.

Alginate chemical characterization was done using Fourier Transform Raman Spectroscopy; for a purity test, fluorescence spectrometer was used.

The aim was to find the commercial alginate with similar properties with the extracted alginate and compare them in terms of the cellular experiment (Figure 1a). The commercial alginate was procured from the Institute of Nanotechnology at Gebze Technical University, alginic acid, sodium salt SigmaAldrich, 180947 (Figure 1b).

¹ Anu Shilpa, S. S. Agrawal, and Alok R. Ray, "Controlled Delivery of Drugs from Alginate Matrix," *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews* 43/2 (2003), p. 189.

² Paques, Alginate Nanospheres, p. 41

³ M.l Hans and A.m Lowman, "Biodegradable Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting," *Current Opinion in Solid State and Materials Science* 6/4 (2002), p.319.

⁴ Draget, Smidsrød, Skjåk-Bræk, Alginates from, p.818

¹ Marina Matyash et al., "Novel Soft Alginate Hydrogel Strongly Supports Neurite Growth and Protects Neurons Against Oxidative Stress," *Tissue Engineering Part A* 18/1-2 (2012), p. 56.

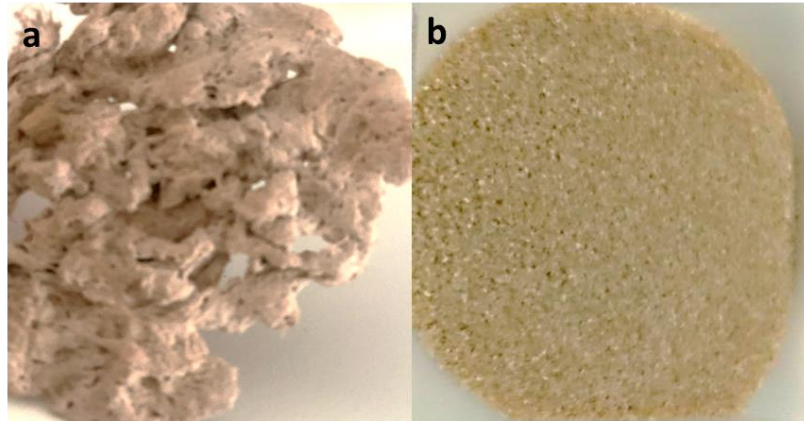


Figure 1. Sodium alginate a. extracted and b. commercial, SigmaAldrich 180947.

The cell experiments were done with mouse motor neuron cell line NSC-34. The cells were maintained in the pyruvate free medium, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) with L-glutamine and 4.5g/L Glucose, without Pyruvate, Gibco 2007829, with 10% FBS, Fetal Bovine Serum, Gibco 10270, and 1% Penicillin, Streptomycin, PAN Biotech P06-07100. The medium in the flask where the cells are located was removed, and the flask was washed with DPBS, Dulbecco's Phosphate Buffered Saline 1X Gibco 14190-94 to remove all medium. After PBS, cells were detached by 0.05% Trypsin/EDTA, Gibco 25300-54. When the detachment was done trypsin, the cells were diluted with DMEM by the ratio of 1:5 and centrifuged at 1,500 rpm for 5 minutes. The supernatant was discarded, and the medium was added to dissolve the pellet. The medium amount is depending on the cell number and cell seeding density. After cells were ready to encapsulate, they were mixed with alginate.

CaCl₂, calcium chloride, 96%, extra pure, powder, anhydrous, Acros Organics 10043-52-4, was prepared for 0.1 M, and alginate solutions were designed with 0.9% NaCl, sodium chloride, Merck 7647-14-5, and 4.5% alginate, on the magnetic stir (Figure 2). The extracted alginate was dissolved at 40°C, and commercial one was dissolved at room temperature for 30 minutes. The stock solution of alginates and CaCl₂ were autoclaved for 20 minutes at 121°C. After autoclave, these solutions were stored at 4°C. Before using solutions, 0.45 µm syringe filters were used to filter. Every experimental set up was set with new alginate solutions to prevent pigmentation. Alginate solutions were diluted by using the appropriate medium and the cell amount. The critical part for dilution is to calculate the correct amount considering the cell solution.

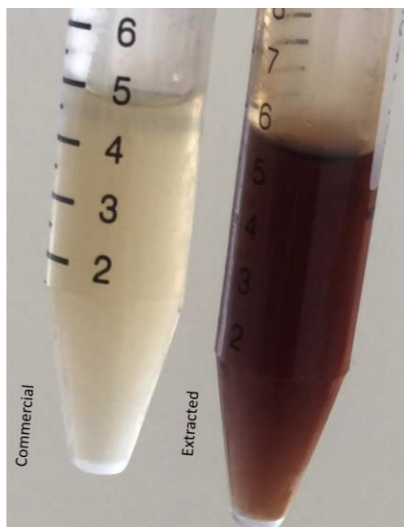


Figure 2. Extracted and commercial alginate solutions, the left falcon has a commercial alginate solution, and the left one is extracted alginate solution. The concentrations of the solutions are the same, and 4.5% alginate in 0.9% NaCl solution.

Cellular Experimental Setup

After cells are collected and mixed with an alginate solution to the desired concentration, for this study, the alginate concentrations were 1%, 2.2%, and 2.5%. The cell-alginate solution is added into the CaCl_2 as quickly as possible. This step should be quick because when the alginate contacts with the Ca^{2+} ion, the cross-linking starts. After 10 minutes of incubation at room temperature, the CaCl_2 is removed, and the gel is washed two times with PBS, then adding DMEM onto the alginate hydrogel. Removing the CaCl_2 is essential for this step. The hydrogels are incubated at 37°C with 5% CO_2 (Figure 3). The medium was changed every two days.

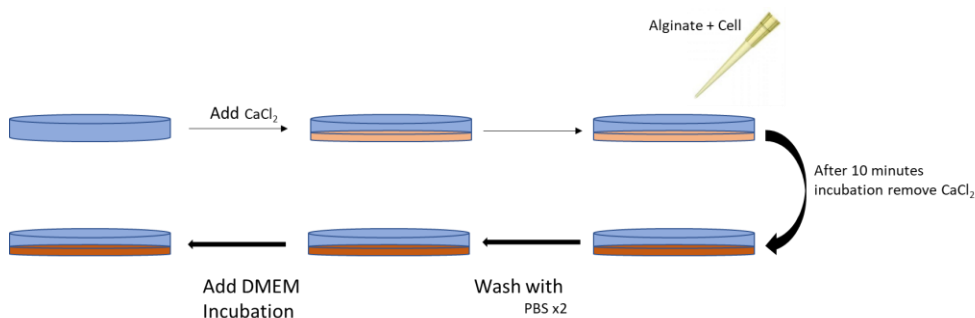


Figure 3. Experimental setup.

3. RESULTS

Chemical analysis/FT-RAMAN Spectroscopy

To analyze and calculate the ration between mannanuronic acid and guluronic acid is the priority for this study, for that the FT-RAMAN was used. There are some binding specific wavenumbers such as 950 cm⁻¹, 1000-1025 cm⁻¹, 1200-1290 cm⁻¹, and 1400 cm⁻¹ for O-H to understand the FT-RAMAN results C-OH, C-O-C, and CH₂, respectively.¹ In the literature, around 1025 cm⁻¹ and 1100 cm⁻¹ are specified for guluronic acid and mannanuronic acid, respectively.

The samples were put into the spectrometer chamber, and the results were analyzed using EXCEL, and the graph was plotted by ORIGIN PRO (Figure 4). After plotting the extracted and commercial alginates wavenumbers versus %Transmission, the areas under the curve for 1025 and 1100 cm⁻¹ were calculated, and the M/G ratio for extracted alginate was found to 0.6. This ratio for commercial alginate was 0.71. These numbers are coherent with not only each other but also literature value.² Also, the extracted and commercial alginates have guluronic acid-rich properties.

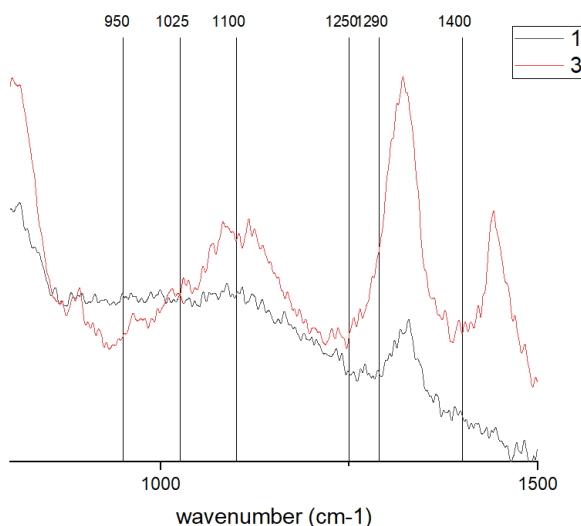


Figure 4. FT-Raman spectroscopy results, 3 on the graph (red line) represents commercial, and 1 on graph (black line) is for extracted alginate.

¹ Leonel Pereira et al., “Use of FTIR, FT-Raman and 13C-NMR Spectroscopy for Identification of Some Seaweed Phycocolloids,” *Biomolecular Engineering* 20/4-6 (2003), p.226.

² Trica et al., “Extraction and Characterization of Alginate from an Edible Brown Seaweed (*Cystoseira Barbata*) Harvested in the Romanian Black Sea,” *Marine Drugs* 17/7 (2019), p.5.

Purity Control-Fluorescence Spectroscopy

Alginate has phenolic compounds due to its growth area.^{1,2} These phenolic compounds can have toxic effects, understand how toxic extracted alginate is, and ensure its purity before experiments fluorescence spectroscopy was used. The excitation wavelength was set to 320 nm; due to extracted alginate pigmentation, the solution's concentration was decreased by ten-fold. The results show that extracted alginate and commercial alginate have ignorable emission at 320 nm excitation wavenumber (Figure 5).

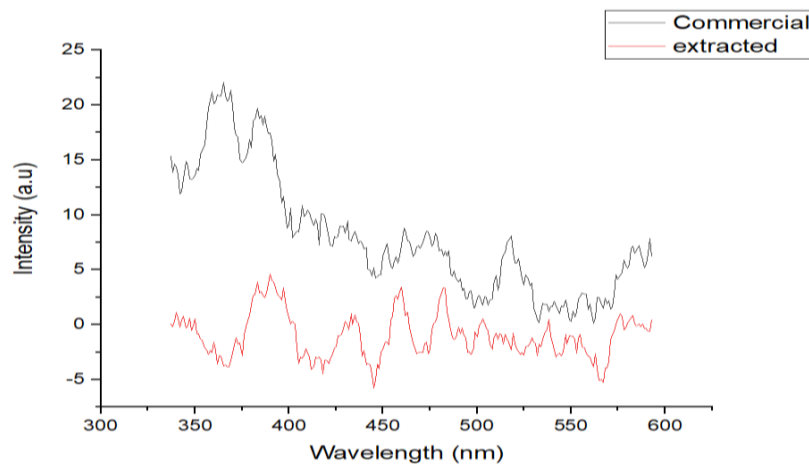


Figure 5. Fluorescence spectroscopy, excitation wavelength set to 320 nm. The red line represents extracted alginate, and the black line is for commercial.

Cellular Experiments

Cells were imaged for five days; after the fourth day, the cells started to undergo cellular debris in the alginate hydrogel. These results were the same as extracted and commercial alginate (Figure 6). Depending on alginate concentration, cellular behavior showed differences. On the third day, some cellular movements were observed in both 1% extracted and alginate hydrogels. After observations, it can be said that increasing the alginate concentration causes cellular debris earlier. Due to cellular behaviors, 1% alginate concentration was optimized for both extracted and commercial alginate.

¹ Sabrine Sellimi et al., "Structural, Physicochemical and Antioxidant Properties of Sodium Alginate Isolated from a Tunisian Brown Seaweed," *International Journal of Biological Macromolecules* 72, (2015), p. 1359

² Shilpa, Agrawal, Ray, *Controlled Delivery*, p. 189.

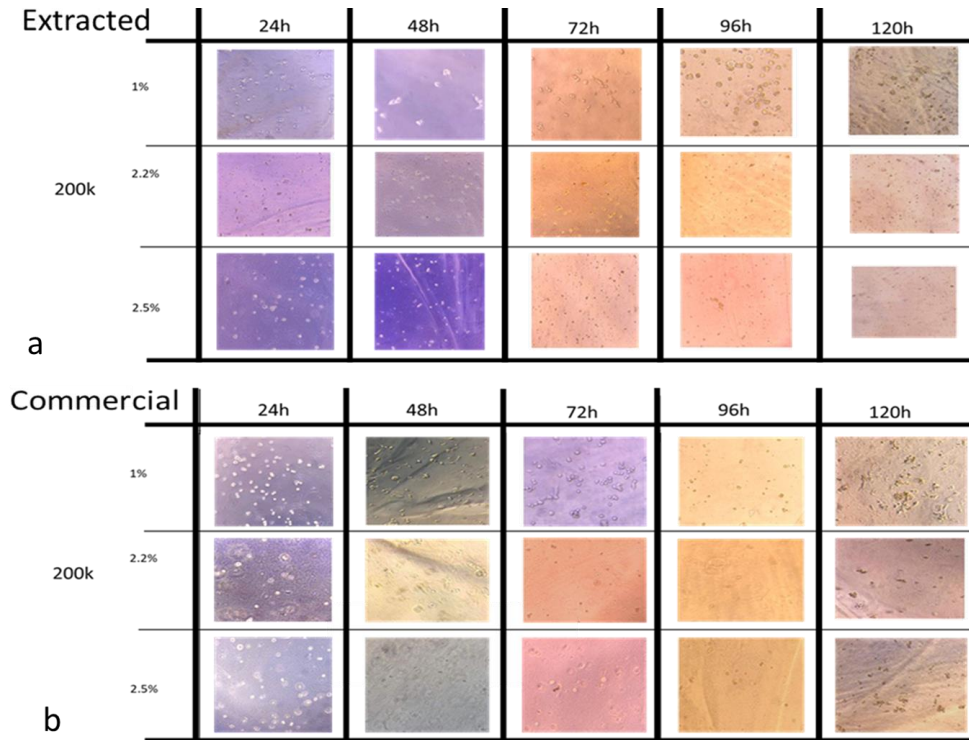


Figure 6. Cellular experiment results. a. extracted alginate b. commercial alginate.

During the experiments, it was observed some pigmentation problems with extracted alginate (Figure 7). The pigmentation increased with alginate concentration and with time.

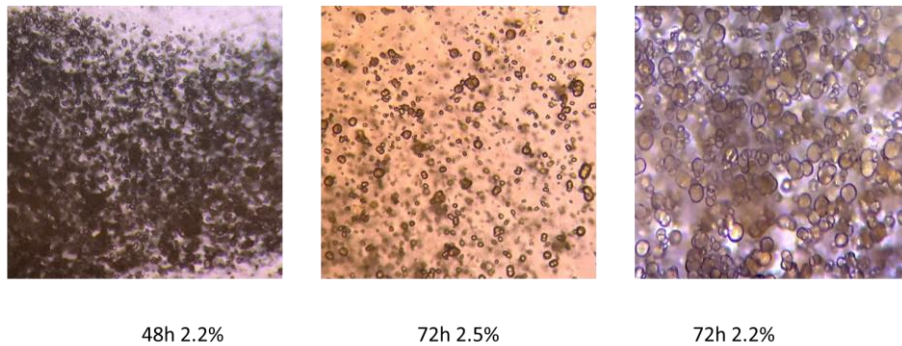


Figure 7. Extracted alginates pigmentation problems in 2.2% second day, 2.5% fourth day, and 2.2% fourth day.

4. DISCUSSION

F-RAMAN spectroscopy results showed that extracted and alginate have the same properties considering the M/G ratio. Both are guluronic acid-rich, which means extracted and commercial alginate are stiffer hydrogel when they are cross-linked with divalent cations. The fluorescence emissions for extracted and commercial alginate were ignorable, so there are no significant impurities for these samples.

Cellular experiments showed that the alginate concentration is important for cellular behavior and increasing alginate concentration caused decreasing with cellular migration. Before starting the experiments, it was expected that 2.2% alginate concentration should provide better growth and differentiation for neuronal cell models than the other concentrations. But in the 2.2% alginate hydrogel especially with extracted alginate exhibited some pigmentation problems. To prevent the pigmentations, alginate can be further filtered by using 0.45 or 0.22 μm syringe filters; also, extraction method can be modified to decrease the pigmentation. CaCl_2 amount and the adding method can affect the hydrogels homogeneity, after trying different techniques and ratio, it can be said that 1:1.5 ratio for alginate solution: CaCl_2 ratio is better than other ratios. For bigger surface areas, adding the alginate solution onto CaCl_2 is better than reversed method.

Cell seeding density is a different essential part of this study because the layer structure of the hydrogel can cause some imaged difficulties. To find the cell and image it is harder when the cell density is less. Furthermore, when cells and seeded too sparsely, they tend to form clusters or migrate, most likely in an attempt to benefit from growth factors secreted by other cells in a paracrine manner. This can also benefit these model cells since they do not have the integrin subtypes to attach the alginate, further forcing them to cluster together.



Modifying alginate hydrogels with ECM proteins could improve cellular growth using extracted alginate hydrogel. Alginate-collagen mixtures were not found to improve neuronal growth and survival; however, addition of growth factors could mimic paracrine stimulation thus decrease the clustering of the cells, allowing for differentiation.

REFERENCES

1. Andresen, Inger-Lill, Olav Skipnes, Olav Smidsrød, Kjetill Ostgaard, and Per Chr. Hemmer. "Some Biological Functions of Matrix Components in Benthic Algae in Relation to Their Chemistry and the Composition of Seawater." *ACS Symposium Series Cellulose Chemistry and Technology*. (1977): 361–81.
2. Paques, Jerome P. "Alginate Nanospheres Prepared by Internal or External Gelation with Nanoparticles." *Microencapsulation and Microspheres for Food Applications*. (2015): 39–55.
3. Draget, Kurt Ingar, Olav Smidsrød, and Gudmund Skjåk-Bræk. "Alginates from Algae." *Biopolymers Online*. (2002): 807-828
4. Shilpa, Anu, S. S. Agrawal, and Alok R. Ray. "Controlled Delivery of Drugs from Alginate Matrix." *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*. 43/2 (2003): 187–221.
5. Hans, M.l, and A.m Lowman. "Biodegradable Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting." *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. 6/4 (2002): 319–27.
6. Matyash, Marina, Florian Despang, Rakesh Mandal, Diccon Fiore, Michael Gelinsky, and Chrysanthy Ikonomidou. "Novel Soft Alginate Hydrogel Strongly Supports Neurite Growth and Protects Neurons Against Oxidative Stress." *Tissue Engineering Part A*. 18/1-2 (2012): 55–66.
7. Pereira, Leonel, Ana Sousa, Helena Coelho, Ana M. Amado, and Paulo J.a. Ribeiro-Claro. "Use of FTIR, FT-Raman and 13C-NMR Spectroscopy for Identification of Some Seaweed Phycocolloids." *Biomolecular Engineering*. 20/4-6 (2003): 223–28.
8. Trica, Delattre, Gros, Ursu, Dobre, Djelveh, Michaud, and Oancea. "Extraction and Characterization of Alginate from an Edible Brown Seaweed (*Cystoseira Barbata*) Harvested in the Romanian Black Sea." *Marine Drugs*. 17/ 7 (2019): 405.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:9
--------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------

Ultrasound Signals For Temperature Measurement In a Tissue Model

Dilan YILMAZ^{1*} , M. Serhan KUCUKA^{2*} 

¹ Department of Biomedical Technologies, İzmir Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

² Department of Mechanical Engineering, İzmir Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Author E-mails

dilan010762@gmail.com

*Correspondence to: Dilan Yılmaz, Department of Biomedical Technologies, İzmir Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

serhan.kucuka@deu.edu.tr

* Correspondence to: M. Serhan KUCUKA, Department of Mechanical Engineering, İzmir Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Abstract

In hyperthermia applications, the modality of ultrasound signal treatment is used to eliminate tumor areas in tissue clinically. According to the other techniques, ultrasound is less costly and has simple signal processing methods. Therefore, the usage of ultrasound modality increases in temperature evaluation. By applying ultrasound signals to the tissue, it is expected that temperature will increase according to the specific properties of the tissue. To observe and evaluate this temperature increasing, general knowledge will be provided by basic sound waves and ultrasound properties in this study. In the next steps, a tissue model/ phantom will be created by a simulation programme with defining the tissue properties. The temperature change will be examined by applying ultrasound signals to this model.

Keywords: Hyperthermia, temperature, tissue model, ultrasound.

1. INTRODUCTION

Ultrasound is an attractive modality for temperature monitoring because it is non-ionizing, convenient, inexpensive, and has relatively simple signal requirements [1].

Ultrasound is an imaging modality that utilizes high-frequency sound waves to produce cross-sectional images of the body. In addition to the usage of ultrasound in imaging, we have known that it is used to destroy tumor areas in thermal therapy.

Hyperthermia is a cancer treatment in which tumors are elevated to cytotoxic temperatures (41-45 °C) in order to aid in their control. A clinically useful method is needed to measure 3D temperature distributions to within 0.5 °C in 1 cm³ volume [1].

When ultrasound waves are applied to the tissue, that tissue expands according to its specific properties. The aim of this study is to review the scientific literature researching ultrasound wave properties, transducers, tissue models, hyperthermia applications, and temperature estimation.

2. LITERATURE REVIEW

The ultrasound wave is a kind of sound wave that is a longitudinal and mechanical wave. The ultrasound frequency range is greater than the human hearing frequency range and also medical ultrasound produces sound waves between the range of 2 MHz to 10 MHz (Fig. 1).

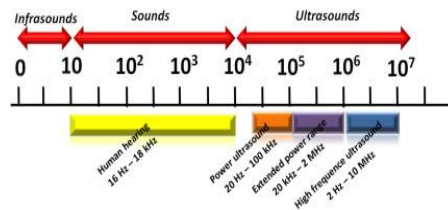


Figure 1. Sound wave types of frequency range [2].

The characteristic of a sound wave can be described by some parameters. Period (T), the wave period is the time it takes to complete one cycle. Frequency (f) is the speed of vibration. Wavelength (λ) means the distance between two waves. Amplitude (A) is the maximum height of a wave. Velocity (c) means the speed of sound. Also, these terms are used for ultrasound wave terminology. Frequency and wavelength terms are known as important parameters for wave: terminology and they have an inverse relationship formula.

$$c = f \cdot \lambda \quad (1)$$

In this formula, the c term means the speed of sound and this term has different values for each tissue. It can be called a specific value. Although different speed of sound values, in practice, it should be an average constant value in soft tissue, 1540 m/s. The other values are shown in (Fig. 2 and Fig. 3).

<u>Material</u>	<u>Speed of Sound</u>
Air	330 metres/second
Metal	5000 m/sec
Pure Water	1430 m/sec

Figure 2. Speed of sound in different materials [3].

<u>Soft Tissue Type</u>	<u>Speed of Sound</u>
Fat	1450m/sec
Liver	1550m/sec
Blood	1570m/sec
Muscle	1585m/sec
Bone	4080m/sec

Figure 3. Speed of sound in different tissue types [3].

Ultrasound waves are produced by a transducer also known as the beam. The transducer has many types depends on their display modes. Transducer's working principle based on piezoelectricity. According to this principle, transducers are made of special ceramic crystal, piezoelectric. In this process, when an electric field is applied to the crystal, it vibrates and produces sound waves. In reverse, when mechanical pressure is applied to the crystal, it produces electric energy. The working principle of the transducer is based on two basic principles. These are known as emit ultrasound waves and detect reflected ultrasound from tissue boundary by using the speed of sound and the time of each echo's return (Fig. 4).

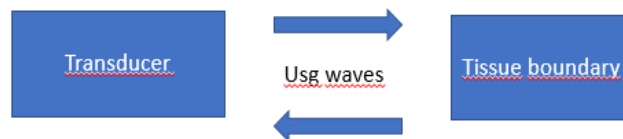


Figure 4. Transducer and tissue boundary scheme.

When used in an ultrasound scanner, the transducer sends out a beam of sound waves into the body. The sound waves are reflected back to the transducer by boundaries between tissues in the path of the beam. When echoes hit the transducer, they generate electrical signals that are sent to the ultrasound scanner. Using

the speed of sound and the time of each echo's return, the scanner calculates the distance from the transducer to the tissue boundary. These distances are then used to generate two-dimensional images of tissues and organs.

Temperature-dependent ultrasonic parameters are based on the phenomenon of a thermo-acoustic coupling. The acoustic parameters used in order to monitoring temperature include some terms. Echo-shifts due to changes in tissue thermal expansion and speed of sound. These terms are depending on the tissue's specific properties. Variations in acoustics attenuation. Changes in the backscattered energy of ultrasound. Then, changes in parameters of statistics of the backscattered signal envelope. The acoustic absorption coefficient, density, specific heat and thermal conductivity terms are the medium's physical properties. When an ultrasound beam passes through a volume of tissue, some of the energy of the primary acoustic field is absorbed locally by the tissue and turned into heat according to the medium's physical properties [4].

3. MATERIALS AND METHODS

k-Wave is an open-source MATLAB toolbox designed for the time-domain simulation of propagating acoustic waves in 1D, 2D, or 3D. The toolbox has a wide range of functionality, but at its heart is an advanced numerical model that can account for both linear and nonlinear wave propagation, an arbitrary distribution of heterogeneous material parameters, and power-law acoustic absorption. The software is designed for time domain acoustic and ultrasound simulations in complex and tissue-realistic media [5].

The simulation functions in k-Wave require four input structures. These define the properties of the computational grid, the material properties of the medium, the properties and locations of any acoustic sources, and the properties and locations of the sensor points used to record the evolution of the pressure and velocity fields over time. The other parameters are shown in Table 1.

Table 1. Phantom parameters values.

Property	Density (kg/m ³)	Speed of sound (m/s)	Attenuation (Np/m/MHz)	Specific heat (J/(kg·K))	Thermal conductivity (W/(m·K))
Water (at 293.7 K)	1000	1483	0.025	N/A	N/A
Tissue phantom	1044	1568	8.55	3710	0.59
Human tissue	1000-1100	1450-1640	4.03-17.27	3600-3890	0.45-0.56

In the simulation program, heat diffusion is observed in the homogeneous medium. In this study, only the diffusion properties are set. These can be defined in two ways, either by defining a single diffusion coefficient or by defining the density, specific heat capacity, and thermal conductivity of the tissue. All parameters can be specified as single scalar values in SI units. The initial temperature is specified by assigning a single scalar value or a matrix to source T0. Different frequencies of ultrasound waves were applied to the

tissue model which was based on the two-dimensional model. With applying the ultrasound waves temperature changes were examined in the tissue model. Methodically, a k-wave toolbox was used to simulate this model.

4. RESULTS AND DISCUSSIONS

The result from this study is that there are different parameters that can be affect temperature in a tissue phantom. After all these methods, temperature and acoustic pressure changes in the tissue model were observed in Fig 6- Fig7- Fig8.

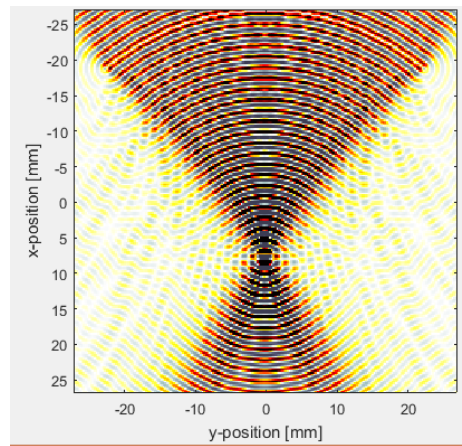


Figure 6. Acoustic pressure after heating.

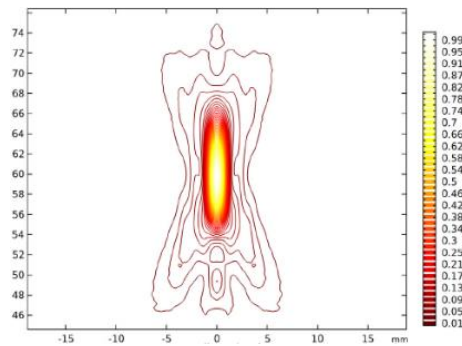


Figure 7. Temperature rise at 1°C.

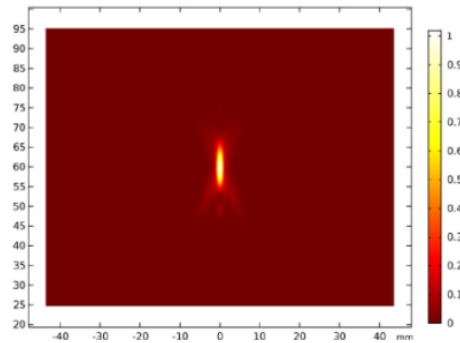


Figure 8. Temperature rise at 1°C.

In the study, the absorbed acoustic energy is calculated and used as the heat source for the Bioheat Transfer interface model. Frequency domain interface is used to model simulation. Besides, the transducer is driven at the frequency of 1 MHz. and turned for 1 second. The model example shows how to model tissue heating induced by focused ultrasound. After running to the simulation, heating results are obtained in the tissue model. In this model, blood perfusion is not considered. If it can be considered, there will be different simulation results.

According to this review study, ultrasound wave properties are studied. Moreover, basic simulation ability is gained by using the k-wave toolbox.

REFERENCES

1. Arthur, R. Martin. , Straube, W. L., Trobaugh, J.W., Moros, E.G. ‘‘Non-invasive estimation of hyperthermia temperatures with ultrasound.’’ *International Journal of Hyperthermia* 21, no. 6 (2005): 589-600.
2. Konieczka, Piotr, Malgorzata Rutkowska, Jacek Namiesnik. *The application of green solvents in separation processes*. London: Elsevier, 2017.
3. Feldman, M.K. , Katyal, S., Blackwood, M.S. ‘‘US artifacts.’’ *Radiographics* 29, no. 4 (2009): 1179-89.
4. Bowen, T., Nasoni, R.L, Connor, W.G, Sholes, R.R. ‘‘Measurement of the temperature dependence of the velocity of ultrasound in soft tissues.’’ *Ultrasonic tissue characterization* 1, no. 1 (1979): 57-61.
5. Treeby, B.E., Cox, B.T. "k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave-fields." *Journal of Biomedical Optics* 15 , no. 2, (2010): 13-14

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:10
--------	---------------------------------------------------	---------------------------------------------

Multi-Sensor Glove Design and Bio-Signal Data Collection

Ahmet Çağdaş Seçkin¹ 

¹Department of Computer Engineering, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

Author E-mails

seckin.ac@gmail.com

*Correspondence to: Ahmet Çağdaş Seçkin, Department of Computer Engineering, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

Abstract

In many fields such as biomedical, robotics, mobile devices, multi-sensor systems are used to solve problems that have low performance when performed with a single sensor. These systems are used in many applications like pedometers, emotion recognition and navigation. In this paper a multi-sensor glove system is proposed to measure stress and effort parameters of a person. The multi-system includes sensors for galvanic skin response (GSR), oximeter and inertial measurement unit (IMU). The GSR sensor simply measures the electrical conductivity of the skin, which increases when sweating due to the salt in the sweat. The GSR sensor is placed on the glove with the index finger. The oximeter sensor is used to measure the heart rate and blood oxygen saturation. It is an infrared sensor and measures the reflecting infrared light from the blood cells. The heart rate sensor is used to detect both effort and stress levels based on the heart pulse rate. The IMU is a ready-to-use multi-sensor sensor that includes a gyroscope and an accelerometer. In this study an IMU sensor with 6 degrees of freedom was used to measure acceleration and angular rotation values generated by hand movements. All these sensors are connected to a microcontroller. Due to the lowest sampling rate of the multi-sensor system, the IMU sensor, includes the entire system configured for measurement at 100Hz. These measurements are combined on the microcontroller and sent to the computer via Bluetooth. The computer program stores the incoming data and visualizes the individual channels simultaneously. Measurements were taken during standing, walking, climbing and jumping activities performed by wearing a multi-sensor glove. It has been observed that measurements can be taken successfully from all sensors on the system.

Keywords: Multi-Sensor, Signal Collection, Glove.

1. INTRODUCTION

Techniques for how to combine data from multiple and various sensors to make inferences about a physical event, activity or situation are defined as multi-sensor data fusion [1]. Sensor Fusion is defined as a method of combining sensor data or data derived from these data and thus obtaining a more successful system [2]. In many fields such as biomedical [3], sports [4], robotics [5], mobile devices [6], multi-sensor systems are used in many applications such as pedometer, emotion recognition and navigation. With multi-sensor systems, different quantities and qualities of data are obtained and these data are analyzed with sensor fusion methods and analyzed with emotional, physiological, mechanical, etc. deductions can be made together.

Multi-sensor studies on wearables are divided into head, body, foot and hand. Studies in the head region have examples of brain activism, sweating and head movements [7-9]. In body applications, there are samples in which information such as heart, effort measurement and posture are collected [10-12]. Studies in the foot area are pedometer, footprint analysis applications are intense [13-15]. However, today, both scientific and commercial applications are most common in the hand / arm area. There are works such as smart watches, wristbands and gloves. Most of the studies in the hand area are on hand gesture recognition [16, 17], Heart Pulse Rate (HPR) measurement [18] and human computer interaction [19, 20] applications.

In this study, different from existing studies, it is aimed to design a multi-sensor glove system to collect data on heart rate, blood oxygen level, sweating and physical activity. It is aimed to develop a system that can simultaneously collect data from the sensors and transfer this data to a computer and monitor it. Thanks to the targeted system, it is aimed to collect data about effort, sweating and physical activity by wearing a single glove. The targeted system is to be a system that can contribute to scientific, sports and health investigations by collecting information about effort, sweating and physical activity of the person simultaneously with a single glove instead of using multiple devices such as a GSR sensor, pedometer, smart watch or oximeter.

2. MATERIALS AND METHODS

The main circuit that constitutes the system, the wearing of the glove and the general structure of the system are presented in Figure 1. The system consists of two main parts, computer and glove. The computer part is responsible for processing, displaying and storing data coming from the multi-sensor glove. The multi-sensor glove listens the different data from the sensors sequentially and sends them to the computer periodically. In the main circuit shown in Figure-1, the microcontroller, inertial measurement unit (IMU), Bluetooth module and Galvanic Skin Response (GSR) sensor are located on the circuit. Among the sensors in the system, only the oximeter sensor circuit module is placed at the fingertip and is connected

to the main circuit with the help of cables placed in gloves. The microcontroller used in the circuit is Arduino Pro-Mini and collects data from the sensors via IMU, Oximeter and GSR respectively. The data collected as a result of reading the sensors once is transferred wirelessly to the computer via the Bluetooth module (HC-05).

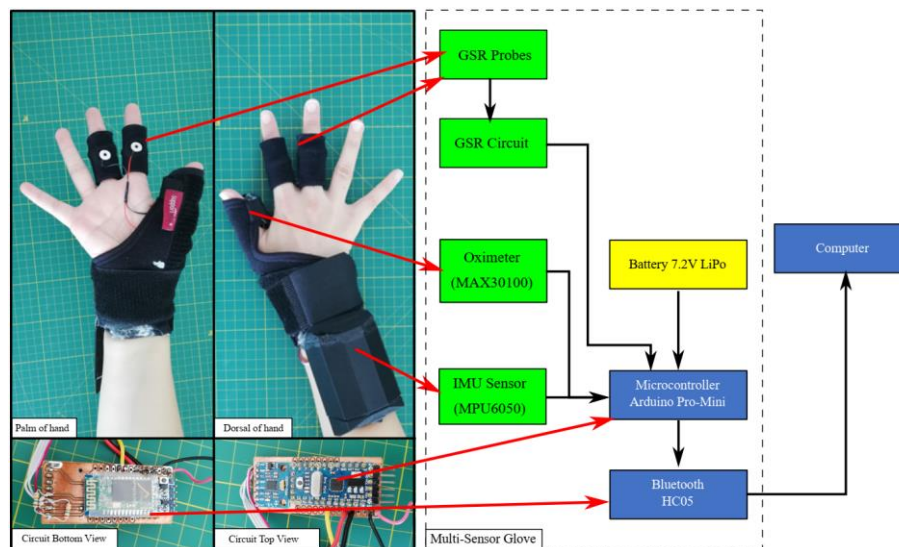


Figure 1. General System Design.

The IMU is actually a microelectromechanical sensor made up of multiple sensors. With IMU sensors, very successful applications have been made in detecting body movement, especially actions such as walking and hand-arm movements [21]. The MPU6050 IMU sensor used in this study is 6 degree of freedom, there is an accelerometer that measures acceleration against force in three axes and a gyroscope used to determine the amount of angular rotation in three axes. Data was de-noised using a Kalman filter. The device with the slowest sampling rate in the circuit is the IMU sensor (100Hz). Therefore, other sensor data is accumulated at this interval and sent along with the IMU sensor data.

Oximeters are sensors that provide information about heart rate and oxygen saturation (SPO_2) in the blood. Oximeters are sensors that work with the principle of sending infrared light to the body and measuring the reflected light intensity. Light can reach the veins under the skin. The infrared LEDs used in these sensors emit light at a wavelength of 700-900 nm. The emitted light reflects according to the oxygen level carried by the blood cells. Oxygen saturation in the blood is measured according to the amount of reflected light. In addition, the amount of light reflected changes with the heartbeat and the pulse per minute is measured by counting the time between heart beat waves [22].

GSR is a method used to observe the continuous change of an electrical characteristic of human skin. Sweating is controlled by the sympathetic nervous system, not conscious control, and skin conductivity is an indicator of psychological or physiological arousal [23]. In the study, the circuit shown in Figure 2 was used for GSR measurement. In this circuit, the reference resistance and the skin resistance

comparison principle of unknown value is used to measure the change of skin resistance. R6 resistance of the circuit is the reference resistance. R1 and R2 are the resistors to be divided into voltage and have the same value. JP1 shows the tips of the probes that measure the resistance on the finger. R6 is set to 100 KΩ to display the change of JP1 value more easily. After the applied supply voltage (VCC) passes through the reference resistor and the GSR probe voltage divider, it reaches two separate voltage followers and a typical differential amplifier circuit. After the difference between the two voltages is taken, it is given to the analog input end of the microcontroller. The resistance calculation from the value reaching the microcontroller is calculated according to Equation 1. In this equation, R is the resistance in ohms and x is the value read from the analog pin of the microcontroller. According to this system, the voltage value reaching the analog end varies between 0-5 V and on the analog pin, this is measured with 10-bit (0-1024) resolution. A low pass filter with 5 Hz cutoff frequency is applied to the GSR signals after reaching the computer.

$$R = \frac{(1024 + 2x) * 10000}{512 - x} \tag{1}$$

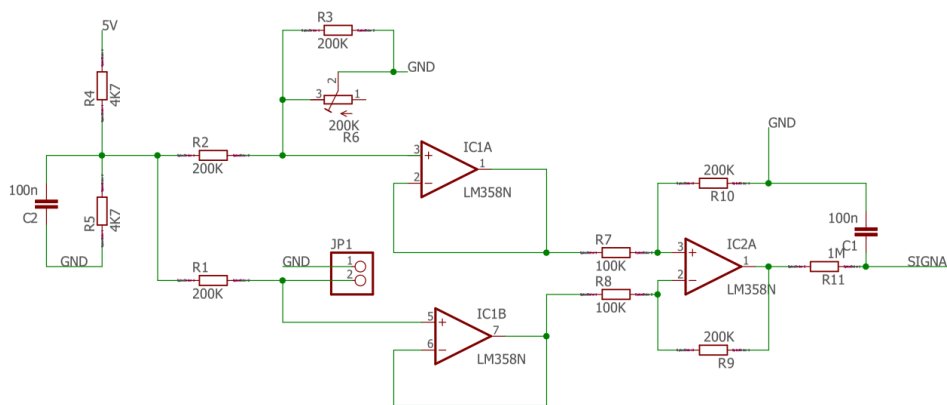


Figure 2. GSR Circuit.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The system has been tested while standing, walking, jumping and climbing stairs. Data were collected in two consecutive rounds of gloves. Time-action marking was done manually during data collection. Walking, jumping and stair climbing actions in the measurements are marked as red, blue and green regions in Figure 3, respectively. Average GSR value, Heart rate and SpO₂ values corresponding to the obtained IMU signals are presented in Figure 3. According to these values, it is seen that the increase in heart rate, the amount of oxygen in the blood and sweating data can be measured with the prepared system according to the change in the amount of movement. It is observed that as the amount of physical activity increases in the system, the conductivity and HPR increase.

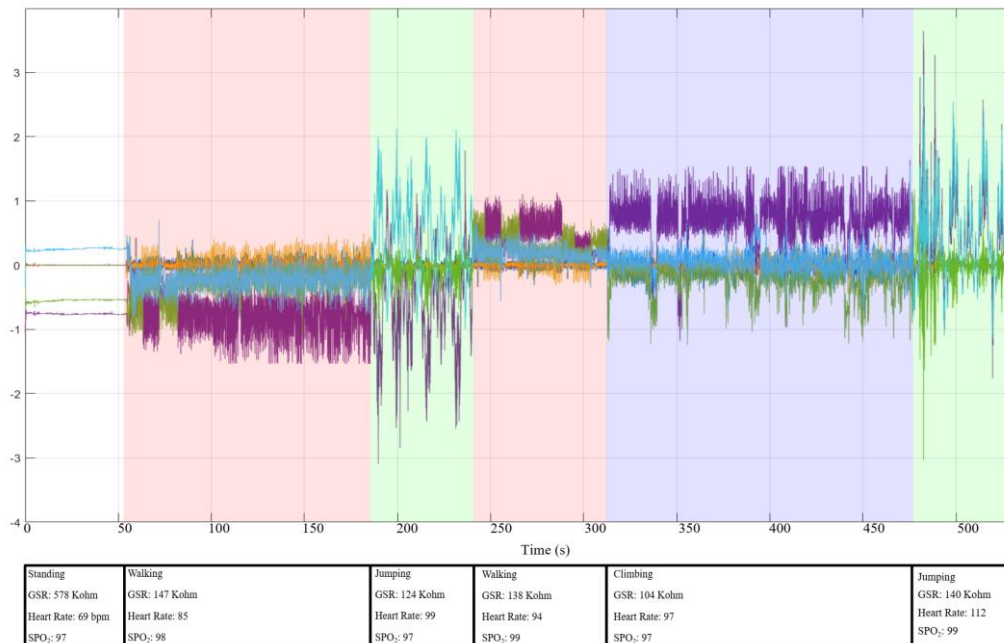


Figure 3. Multi-Sensor Glove Signals.

4. CONCLUSION

The aim of the study is to develop a multi-sensor glove system and collect data on effort, sweat and physical activity by wearing only this glove. In system experiments, the relationship between increased physical activity and conductivity and HPR can be easily determined. Instead of using multiple devices with the targeted system, it has been observed that a single glove can successfully collect information about a person's effort, sweating and physical activity at the same time. The proposed system can contribute to future studies in scientific, sports and health data collection research.

REFERENCES

1. D. L. Hall ve S. A. McMullen, *Mathematical techniques in multisensor data fusion*. Artech House, 2004.
2. W. Elmenreich, "An introduction to sensor fusion", *Vienna University of Technology, Austria*, c. 502, ss. 1–28, 2002.
3. B. R. Bracio, W. Horn, ve D. P. Moller, "Sensor fusion in biomedical systems", içinde *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 'Magnificent Milestones and Emerging Opportunities in Medical Engineering'* (Cat. No. 97CH36136), 1997, c. 3, ss. 1387–1390.

4. J. J. A. Mendes Jr, M. E. M. Vieira, M. B. Pires, ve S. L. Stevan Jr, “Sensor fusion and smart sensor in sports and biomedical applications”, *Sensors*, c. 16, sy 10, s. 1569, 2016.
5. J. A. Castellanos ve J. D. Tardos, *Mobile robot localization and map building: A multisensor fusion approach*. Springer Science & Business Media, 2012.
6. G. Retscher, “Multi-sensor systems for pedestrian navigation”, içinde *Proceedings of the 17th International Technical Meeting of the Satellite Division of The Institute of Navigation (ION GNSS 2004)*, 2004, ss. 1076–1087.
7. P. Li, R. Meziane, M. J.-D. Otis, H. Ezzaidi, ve P. Cardou, “A Smart Safety Helmet using IMU and EEG sensors for worker fatigue detection”, içinde *2014 IEEE International Symposium on Robot and Sensors Environments (ROSE) Proceedings*, 2014, ss. 55–60.
8. H. Weiqi, F. Y. Kai, C. Zhi-En, A. A. P. Wai, ve C. Sher-Yi, “Multimodal Sensory Headband for Personalized Relaxation Management”, içinde *Proceedings of the international Convention on Rehabilitation Engineering & Assistive Technology*, 2015, ss. 1–4.
9. J. Khan, M. U. G. Khan, R. Iqbal, ve O. Riaz, “Robust Multi-sensor Fusion for the Development of EEG Controlled Vehicle”, *IEEE Sensors Journal*, 2020.
10. M. Derawi ve I. Voitenko, “Fusion of gait and ECG for biometric user authentication”, içinde *2014 International Conference of the Biometrics Special Interest Group (BIOSIG)*, 2014, ss. 1–4.
11. A. El Ali vd., “ThermalWear: Exploring Wearable On-chest Thermal Displays to Augment Voice Messages with Affect”, içinde *Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*, 2020, ss. 1–14.
12. G. Cosoli, S. Spinsante, ve L. Scalise, “Wrist-worn and chest-strap wearable devices: Systematic review on accuracy and metrological characteristics”, *Measurement*, s. 107789, 2020.
13. J. C. Alvarez, R. C. González, D. Alvarez, A. M. López, ve J. Rodríguez-Uría, “Multisensor approach to walking distance estimation with foot inertial sensing”, içinde *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2007, ss. 5719–5722.
14. B. Zhou vd., “Smart soccer shoe: monitoring foot-ball interaction with shoe integrated textile pressure sensor matrix”, içinde *Proceedings of the 2016 ACM International Symposium on Wearable Computers*, 2016, ss. 64–71.
15. B. N. Balmain vd., “Using smart socks to detect step-count at slow walking speeds in healthy adults”, *International journal of sports medicine*, c. 40, sy 02, ss. 133–138, 2019.
16. K. S. Abhishek, L. C. K. Qubeley, ve D. Ho, “Glove-based hand gesture recognition sign language translator using capacitive touch sensor”, içinde *2016 IEEE International Conference on Electron Devices and Solid-State Circuits (EDSSC)*, 2016, ss. 334–337.
17. C. Eckhardt, J. Sullivan, ve K. Pietroszek, “Flex: hand gesture recognition using muscle flexing sensors”, içinde *Proceedings of the 5th Symposium on Spatial User Interaction*, 2017, ss. 164–164.
18. D. Phan, L. Y. Siong, P. N. Pathirana, ve A. Seneviratne, “Smartwatch: Performance evaluation for long-term heart rate monitoring”, içinde *2015 International symposium on bioelectronics and bioinformatics (ISBB)*, 2015, ss. 144–147.

19. M. R. Ahsan, M. I. Ibrahimy, ve O. O. Khalifa, “EMG signal classification for human computer interaction: a review”, *European Journal of Scientific Research*, c. 33, sy 3, ss. 480–501, 2009.
20. T. Subba ve T. S. Chingtham, “A Survey: EMG Signal-Based Controller for Human–Computer Interaction”, içinde *Advances in Communication, Cloud, and Big Data*, Springer, 2019, ss. 117–125.
21. J. Ryu, J. Seo, H. Jebelli, ve S. Lee, “Automated action recognition using an accelerometer-embedded wristband-type activity tracker”, *Journal of construction engineering and management*, c. 145, sy 1, s. 04018114, 2019.
22. S. Zang, Q. Wang, Q. Mi, J. Zhang, ve X. Ren, “A facile, precise radial artery pulse sensor based on stretchable graphene-coated fiber”, *Sensors and Actuators A: Physical*, c. 267, ss. 532–537, 2017.
23. W. Boucsein, *Electrodermal Activity*. Springer Science & Business Media, 2012.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:11
--------	---------------------------------------	---------------------------------------------

Magnetic Resonance Imaging Compatible Biomaterials For Realization of Interventional Operations

Seval Uğurlu^{1*} , Engin Baysoy¹ , Mustafa Kocakulak¹ 

¹ Institute of Natural and Applied Sciences, Biomedical Science and Engineering, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

Author E-mails

sevalugurlu11@gmail.com

*Correspondence to: Seval Uğurlu, Institute of Natural and Applied Sciences, Biomedical Science and Engineering, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Realization of interventional therapeutic procedures with guidance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a promising novelty in area of interventional surgery because of eliminating x-ray exposure to patient body. Together with radiation free nature, advances in MRI techniques present superior soft tissue contrast and real time physiologic parameters from related tissue. However, the strong static magnetic field, magnetic radiofrequency (RF) pulses, and time-varying gradient fields applied during MRI, may result in exceeded heating risk over interventional instruments and adjacent tissue inside patient body. Additionally, since real time tracking and determination of device position inside patient body is critical for operators, sufficient visibility under MRI is another challenging issue to overcome. Therefore, proper biomaterials must be utilized for designing and development of MRI compatible interventional instruments by considering many factors including biocompatibility, MRI safety, MRI visibility, and other mechanical needing.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI); MRI Compatible Biomaterials; Biocompatibility; MRI Safety; Nanoparticles.

1. INTRODUCTION

Interventional therapeutic procedures of varied diseases generally benefits of x-ray based imaging modalities including fluoroscopy, computed tomography (CT), angiography and etc. Together with well-known deleterious effects of ionizing radiation on human body, infants are theoretically more vulnerable to the carcinogenic effects of ionizing radiation than adults, and new borns have a greater cancer risk as the long term chromosomal damage [1]. On the other hand x-ray based imaging modalities do not provide sufficient image contrast especially for the soft tissues that are generally necessary for tracking of implanted device inside the related tissue or vessel. Interventional therapeutic procedures under x ray-based modalities do not only suffer from poor soft tissue contrast, but also are not feasible due to the nephrotoxic effects of radio-contrast materials injected to the patient during imaging [2]. X-ray exposures during surgery also increases the risk of cataract [3] and protective lead clothes increase the risk of orthopedic injuries [4] for the personnel occupied in surgery room.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) guidance was intended to be a new platform by operators to realize imaging of implanted devices or materials for therapeutic procedures without usage of x-ray. Additionally, operators favor MRI to perform complex interventional operations because of many advantages of MRI including superior intrinsic soft tissue contrast and multi slice imaging technique [5]. Accordingly, it is possible to collect reliable and real time physiologic parameters from related tissue via MRI such as flow, volume, pressure, diffusion, perfusion, temperature, motion, etc. [6].

Biomaterials are natural or synthetic materials utilized for treating or replacing of all kind of damaged tissues, vessels, or organs to increase functionality in patient body. A biomaterial not only have to be non-toxic and compatible with the tissue, but also must keep mechanical properties without causing injuring or perforating the tissue structures. Biomaterials can be generally classified as metallic biomaterials, bioceramics, polymer biomaterials and biocomposites [7].

Since MRI physical nature has a high magnetic field inside operation room, there is a constraint to application of metallic based biomaterials for instruments and devices under MRI. Beside of MRI safety concerns with magnetic field effect and RF induced heating problems, medical devices implanted into patient body must be visible and possible for tracking while operator locating a specific material through a tissue or an organ.

2. VISUALIZATION OF DEVICES UNDER MRI

For the realization of invasive operations under MRI scanner, MRI safety is the most challenging issue to overcome. Presence of any kind of metal is not safe in the strong magnetic field environment of a

MRI scanner. Metallic biomaterial-based instruments have the potential to interact with the activated RF transmitter that result in amplified RF heating at vicinity tissue of the instrument [8].

RF induced heating problem under MRI is characterized by the specific absorption rate (SAR), which is expressed as the power dissipated in specific volume [9]:

$$SAR = \frac{\sigma E^2}{2\rho} \quad (1)$$

where σ is the electric conductivity, ρ is the tissue density and E is the magnitude of the electric field. For all metallic components and conductive lines that interact with body under MRI, SAR must be examined because the electric field is maximum at the adjacent tissue.

Limited energy dissipation at adjacent tissue of biomaterials is possible under MRI by considering many factors including strength of the static magnetic field, the strength of the spatial gradient, the mass of the object, the shape of the object, and the magnetic susceptibility of the object [10]. For the detection of these conditions, electrical and magnetic computational analysis of biomaterials can be performed by using a computer environment based finite element method analysis [11].

Visualization of instruments and devices inside human body with the guidance of MRI is a place of interest by researchers for many years. While the interventionist locates an implant properly through a tissue or navigates vascular structures by using guidewires or catheters, a conspicuous distal tip and a detectable shaft under MRI is necessary during operation.

Because metallic materials result in artifacts on image or cause heating risk under MRI, studies focus on plastic and polymer based materials, surfaces and coatings to develop invasive instruments, guidewires and catheters, that is difficult to visualize in MR imaging [10-13].

Considering both safety and visualization issues, 3 main approaches have been presented for tracking of instruments under MRI so far.

A. Passive Imaging Techniques Using Biomaterials

Passive device imaging corresponds to interventional instrument is directly visualized in the acquired image by its own effect on the spins in the specific area of the implant, catheter, or guidewire. Passive imaging techniques are based on markers with specific contrast agents or biomaterials mounted on instrument distal tip and/or shaft without any external connections to the MRI scanner. Since passive devices comprise paramagnetic, ferromagnetic and ferrimagnetic materials that result in distortion effect on T1 and T2 relaxation times of MRI signal, it is possible to obtain a positive or negative contrast between implanted instruments and background anatomy. Accordingly, passive devices do not incorporate metal components and conductive parts, therefore MRI safety concerns and many mechanical problems can be eliminated inherently [14].

The presence of biomaterials and markers with a magnetic susceptibility that are different from the magnetic susceptibility of background tissue distorts the uniform main magnetic field, B_0 . As a result of the difference in magnetic susceptibility with respect to the surrounding anatomy, the paramagnetic markers produce a local magnetic field inhomogeneity. This inhomogeneity results in magnetic field variations within voxels that cause spins to precess at different frequencies with respect to Larmor frequency of MRI scanner [14, 15].

Simplest way for implantation of passive tracking is contrast-enhanced MRI tools applied by utilizing implants, catheters or guidewires filled with some contrast agents such as ^{19}F [16] and hyperpolarized ^{13}C [17].

Positive contrast tracking technique may also consists of ring shaped paramagnetic markers such as dysprosium oxide (Dy_2O_3) [18], iron oxide particles [19], gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA) [20-23] placed within the lumen or on the surface of an instrument that cause T1 shortening and bright signal spots (positive contrast) relative to adjacent tissue. The plastic multi chamber cylinders can be used for positioning of both titanium (paramagnetic) and graphite (diamagnetic) pieces over invasive implant within different layers to develop a positive contrast tracking device [24].

Similarly, negative contrast tracking usually benefits high magnetic susceptibility property of some ferromagnetic materials such as stainless steel, nickel, and copper zinc ferrite. These materials are utilized to impair magnetic homogeneity of main magnetic field under MRI and that result with local signal loss (void) due to intra-voxel dephasing [25-26].

Despite many advantages of passive approaches such as cost effectiveness, resistance to health hazards, and practical to manufacture compared to other methods, generating sufficient contrast between the implanted instruments and adjacent tissue is still a problematic issue. For better depiction of markers and suppression of background signals, additional subtraction sequences or post processing reconstruction methods can be needed that result with additional time consumption. Besides, susceptibility artifact of markers that is necessary for imaging also result in obstruction at surrounding anatomy that hampered to in vivo diagnostic or therapeutic procedures [17, 18, 27].

B. Active Imaging Techniques

The active visualization methods rely on hardware components connected to the MRI scanner via a coaxial cable or a fiber optic cable. Active tracking techniques comprise small receiver coils or antennas placed into the interventional instruments for receiving and/or transmitting the signal via separate channels to the MRI scanner. The implantation can be performed independently from the imaging and so more detailed imaging can be achieved together with accurate coordinates of interventional devices through tissue or vessels. Contrary to passive techniques, long conductive lines used in active approaches for transporting electrical signals between the catheter and MRI scanner, result in significant heating that is

induced during RF transmission [28]. Active catheterization may also suffer from limited ability to steer and flexibility in tortuous blood vessels and cardiac chambers due to the rigid and nonflexible mechanical properties of incorporated RF receiver coils and antennas [29].

C. Semi-Active (Hybrid) Imaging Techniques

Semi-active imaging techniques can also be named as hybrid imaging technique since it embodies some of the specific properties of both passive and active imaging techniques. Semi-active methods benefit wireless resonant circuits (RC) as a fiducial RF marker that inductively couples the standard transmitter/receiver coil of MRI scanner without any connection hardware in between. Excitation of RF signal by transmit coil results in locally induced B_1 field over the RF coil and thus substantially enhancing the excitation angle in the directly adjacent surroundings of the RF marker [30]. For semi-active designs since the RF coil is completely activated by RF coupling, heating hazards caused by long conductive lines will be avoided inherently.

Two of the most recent and promising studies presented ultra-thin, flexible and MRI compatible RF markers that provide a robust localization under MRI [31, 32]. As a result of evaluations in phantom and in vitro experiments, the proposed structures may be accepted as feasible for anatomic marking, miniaturization of device and safety. However, the coupling between RF resonator and transmitter and so the visualization of the RF marker is still directly depending on resonator's orientation with respect to the standard transmitter of the MRI scanner [32].

D. Nanoparticles For MRI

Many studies were presented for biomedical applications that benefit nanoparticles with specific electrical (semiconductor etc), optical and magnetic (metal, etc.) properties [33]. Nanoparticles are generally utilized with varied medical imaging modalities as contrast agents and signaling molecules that increase diagnostic capability, drug delivery carriers and therapeutic elements [7]. Radiocontrast agents comprise iron oxide nanoparticles are novel agents for MRI to advance imaging contrast. Semiconducting quantum dots act as optical labels for imaging cells under MRI [33].

3. DISCUSSION

In this review, approaches to develop MRI safe and compatible interventional devices composed of biomaterials has been discussed that will provide sufficient image contrast without impairing effect of mechanical properties and visibility under MRI. Fabrication of interventional instruments that will be used under MRI guidance should be realized by considering many factors involving B_0 magnetic strength, B_1 field orientation, minimization of RF heating, re-manufacturability, biocompatibility, and mechanical properties. These parameters are directly effective on performance of MRI safe and compatible devices including induced current, tuning, Signal to Noise Ratio (SNR), and Quality factor (Q).

Although all mentioned approaches are promising for construction of safe and visible MRI compatible devices, studies should devote more time to present optimized and robust designs to overcome challenges for realization of interventional procedures under MRI.

4. REFERENCES








1. World Health Organization. Communicating Radiation Risks in Paediatric Imaging: Information to support health care discussions about benefit and risk. Switzerland, World Health Organization, 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205033>.
2. United Nations. Sources and Effects of Ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol. I: SOURCES. New York: United Nations, 2000.
3. Vano, Eliseo, Luciano Gonzalez, Jose M. Fernández and Ziv J. Haskal. "Eye Lens Exposure to Radiation In Interventional Suites: Caution Is Warranted." *Radiology*. Vol. 248, no. 3 (2008): 945-953.
4. Goldstein, James A., Stephen Balter, Michael Cowley, John Hodgson and Lloyd W. Klein. "Occupational Hazards of Interventional Cardiologists: Prevalence of Orthopedic Health Problems in Contemporary Practice." *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Vol. 63, no. 4 (2004): 407-411.
5. Lederman, Robert J. "Cardiovascular Interventional MRI", *NIH Public Access*, Vol. 112, no. 19(2005): 3009-3017.
6. Barkhausen, Jörg., Thomas Kahn, Gabriele A. Krombach, Christiane K. Kuhl, Joachim Lotz, David Maintz, Jense Ricke, Stefan O. Schönberg, Thomas J. Vogl, and Frank K. Wacker. "White Paper: Interventional MRI: Current Status and Potential for Development Considering Economic Perspectives, Part 1: General Application." *Fortschr Röntgenstr*, Vol. 189, no. 7, (2017): 611-623. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110011>
7. Ratner, Buddy, Allan Hoffman, Frederick Schoen and Jack Lemons, eds. *Biomaterials Science: An Introduction To Materials In Medicine. Third Edition*. Oxford: ELSEVIER, 2012
8. Atalar, Ergin, Paul A. Bottomley, Ogan Ocali, Luis C. L. Correia, Mark D. Kelemen, Joao A. Lima and Elias A. Zerhouni. "High Resolution Intravascular MRI and MRS by Using a Catheter Receiver Coil." *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 36, no. 4, (1996): 596-605.
9. ICNIRP, ICNIRP Guidelines for Limiting Exposure to Time Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields (Up To 300 Ghz), ICNIRP Publication , Vol. 74, no. 4, pp. 494-523, 1998.
10. .Shellock Frank G. "Magnetic Resonance Safety Update 2002: Implants and Devices." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* no.16, (2002): 485-496.
11. Istanbulu O. Burak, Gülşen Akdoğan. "Evaluation of MRI Compatibility and Safety Risks for Biomaterials." *Tip Teknolojileri Ulusal Kongresi* (2015): 368-375.

12. Settecase Fabio, Martin Alastair, Prasheel Lillaney, Aaron Losey and Steven Hetts . “Magnetic Resonance-Guided Passive Catheter Tracking for Endovascular Therapy.” *Magn Reson Imaging Clin N. Am* vol. 23, no. 4, (2015):591-605
13. Levine Glenn N. , Antoinette S. Gomes, Andrew E. Arai, David A. Bluemke, Scott D. Flamm, Emanuel Kanal, Warren J. Manning, Edward T. Martin, J. Michael Smith, Norbert Wilke and Frank S. Shellock. “Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiovascular Devices.” *Circulation*, No:116 (2007): 2878-2891
14. Seppenwoolde, Jan-Henry, Max A. Viergever, and Chris J. Bakker. “Passive Tracking Exploiting Local Signal Conservation: The White Marker Phenomenon.” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 50, no. 4 (2003): 784-790.
15. Zijlstra, Frank. Knowledge-based acceleration of MRI for metal object localization, 1985.
16. Kozerke, Sebastian, and Jeffrey Tsao. “Reduced Data Acquisition Methods in Cardiac Imaging.” *Top Magn Reson Imaging*, Vol:15 No:3 (2004): 161-168.
17. Magnusson, Peter, Edvin Johansson, Sven Månsson, J. Stefan Petersson, Chun-Ming Chai, Georg Hansson, Oskar Axelsson, and Klaes Golman. “Passive Catheter Tracking During Interventional MRI Using Hyperpolarized ¹³C.” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 57, no. 6, (2007): 1140-1147.
18. Bakker, Chris J., Romhild M. Hoogeveen, Jan Weber, Joop J. Van Vaals, Max A. Viergever, and Willem P. Mali. “Visualization of dedicated catheters using fast scanning techniques with potential for MR-guided vascular interventions.” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 36, no. 6, (1996): 816-820.
19. Nanz, Daniel, Dominik Weishaupt, Harald H. Quick, and Jörg F. Debatin. “TE-Switched Double-Contrast Enhanced Visualization of Vascular System And Instruments for MR-Guided Interventions.” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol.43, no.5 (2000): 645-648.
20. Prince, Martin R. “Gadolinium-enhanced MR Aortography.” *Radiology*, Vol. 191, no. 1 (1994): 155-164.
21. Omary, Reed A., Orhan Unal, Daniel S. Koscielski, Richard Frayne, Frank R. Korosec, Charles A. Mistretta, Charles M. Strother, and Thomas M. Grist. “Real-Time MR Imaging-Guided Passive Catheter Tracking With Use of Gadolinium-Filled Catheters.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology* Vol. 11, no. 8 (2000): 1079-1085.
22. Bakker, C. J. G., C. Bos, and H. J. Weinmann. “Passive tracking of catheters and guidewires by contrast-enhanced MR Fluoroscopy.” *Magnetic Resonance in Medicine* Vol. 45, no. 1 (2001):17-23.
23. Draper, Jonathan N., M. Louis Lauzon, and Richard Frayne. “Passive Catheter Visualization In Magnetic Resonance-Guided Endovascular Therapy Using Multicycle Projection Dephasers.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* Vol. 24, no. 1 (2006):160-167.
24. Dominguez-Viqueira, William, Hiran Karimi, Wilfred W. Lam, and Charles H. Cunningham. “A Controllable Susceptibility Marker for Passive Device Tracking.” *Magnetic Resonance in Medicine* Vol. 72, no. 1, (2014): 269-275.

25. Rubin, David A., and Bruce Kneeland. "MR imaging of the musculoskeletal system: technical considerations for enhancing image quality and diagnostic yield." *AJR American Journal of Roentgenology* Vol. 163, no. 5 (1994): 1155-1163.
26. Frericks B.B., Elgort D.R., Hillenbrand C., Duerk J.L., Lewin J.S. and Wacker F.K. "Magnetic Resonance Imaging-Guided Renal Artery Stent Placement in a Swine Model: Comparison of Two Tracking Techniques." *Acta Radiologica* Vol:50, No:1 (2009): 21-7.
27. Heunis, Christoff, Jakub Sikorski and Sarthak Misra. "Flexible Instruments for Endovascular Interventions: Improved Magnetic Steering, Actuation, and Image-Guided Surgical Instrument", *IEEE Robotics & Automation Magazine*, (2018) <https://www.researchgate.net/publication/323950185>
28. Kantor, Howard L., Richard W. Briggs, and Robert S. Balaban. "In Vivo ³¹P Nuclear Magnetic Resonance Measurements in Canine Heart Using a Catheter-Coil." *Circulation research* Vol. 55, no. 2, (1984): 261-266.
29. Glowinski, Arndt, Gerhard Adam, Arno Bückner, Jörg Neuerburg, Joop J. Van Vaals, and Rolf W. Günther. "Catheter Visualization Using Locally Induced, Actively Controlled Field Inhomogeneities." *Magnetic Resonance in Medicine* Vol. 38, no. 2 (1997): 253-258.
30. Quick, H. H., M. O. Zenge, H. Kuehl, G. M. Kaiser, S. Aker, H. Eggebrecht, S. Massing, and M. E. Ladd. "Wireless Active Catheter Visualization: Passive Decoupling Methods and Their Impact on Catheter Visibility." *ISMRM* Vol. 13, no. c (2005): 2164.
31. Alipour Akbar., Sayim Gokyar, Oktay Algin, Ergin Atalar and Hilmi Volkan Demir. "An inductively coupled ultra-thin, flexible, and passive RF resonator for MRI marking and guiding purposes: Clinical feasibility." *Magn Reson Med.* Vol.80 No.1 (2017):361-370.
32. Baysoy, Engin, Dursun Korel Yildirim, Cagla Ozsoy, Senol Mutlu and Ozgur Kocaturk. "Thin film based semi-active resonant marker design for low profile interventional cardiovascular MRI devices." *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* Vol. 30, no. 1, (2017):93-101.
33. Padmanabhan, Parasuraman, Ajay Kumar, Sundramurthy Kumar, Ravi Kumar Chaudhary and Balázs Gulyás. Nanoparticles in practice for molecular-imaging applications: an overview, *Acta Biomaterialia*, 2016.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:12
---------------	---------------------------------------------------	---------------------------------------------

The Effect of Plasma Treatment Parameters on Antibacterial and Antifungal Activity of Plasma Polymerized Diethyl Phosphite Thin Films

Gizem Kaleli Can^{1*} , Hatice Ferda Özgüzar² , Selahattin Kahrıman² , Miranda Türkal² , Julide Sedef Göçmen³ , Erkan Yurtçu⁴ , Mehmet Mutlu⁵ 

¹ Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

² Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, TOBB University of Economics and Technology, Ankara, Turkey

³ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, TOBB University of Economics and Technology, Ankara, Turkey

⁴ Department of Medical Biology, School of Medicine, Baskent University, Ankara, Turkey

⁵ Department of Mechanical Engineering, Ostim Technical University, Ankara, Turkey

Author E-mails

gizem.kalelican@idu.edu.tr

*Correspondence to: Gizem Kaleli Can, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

Abstract

In this study, plasma polymerization technique for the production of antimicrobial surfaces was studied to inhibit the formation of biofilm of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Candida albicans* (*C. albicans*) for foreign materials in biomedical application. Low pressure RF-plasma system was used to coat Ti surfaces. Ti surfaces were exposed to diethyl phosphite (DEP) plasma generated with different discharge power varying from 25-90 W for 1-10 min of exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar. Surface hydrophobicity and surface energies of unmodified and DEP modified Ti surfaces were used to enlighten surface wettability by the sessile drop method using contact angle analyser. All DEP coatings produced with different plasma conditions increased both the surface hydrophilicity from 100° to 30-48° and surface energies of Ti surfaces from 33mJ/m² to 61-71mJ/m². Aging of the DEP coatings on Ti surfaces was analyzed in terms of change in surface energies by time within 30 days. Even though the stability of phosphorus containing thin films has been problematic due to the post-plasma oxidation, thin films produced with 25 W-5 min, 50 W-5 min, 75 W-10 min and 90 W-1 min were found more stable compared to the others. The antibacterial and antifungal activity of unmodified and DEP modified Ti surfaces was studied against *S. aureus* and *C. albicans*, respectively. While the adhesion and growth of both bacteria and fungi was observed on unmodified Ti surfaces, antimicrobial activity was observed after surface

modification with DEP plasma with different plasma conditions. The highest efficiency for anti-fungal coating was obtained with 50 W-5 min, 75 W-10 min and 90 W-10 min and the highest antibacterial activity was achieved with 25 W- 1min, 50W-5 min, 50 W-10 min and 75 W-10 min. Additionally, surface modification with DEP plasma increased L929 fibroblast cell viability of Ti surfaces. The chosen precursor, DEP, solves problems in reducing the risk of infection associated with Ti implants with plasma polymerization technique.

Keywords: Plasma polymerization; Amphoteric polymer; Titanium; Antimicrobial coating; Fungicidal activity; Antibacterial activity.

1. INTRODUCTION

Increasing lifetimes significantly increase the demand for biomedical devices. Advances in nanotechnology and surface modification in recent years allow the design and development of biomedical devices with improved function or longer life span [1]. Although many products are commercially available, most of them have suffered from polymicrobial infections after implantation due to the adherence of bacteria and fungi and the multiplication of these pathogens on the surfaces. This could cause serious problems in implant surgery as well as short-term implanted biomedical devices. They often require replacing the infected device or implant, and could result in significant costs for the healthcare system [2-4].

Surface coating is one of the most effective ways to develop anti-infective biomaterial/medical devices. The fabrication of various controlled surface structuring with the use of antimicrobial peptides, enzymes, nanoparticles, quaternary ammonium compounds, anti-adhesive polymers, super hydrophobic coatings and chitosan based strategies have been used to obtain antimicrobial surfaces [5]. In addition to the aforementioned methods, various antibiotics can be immobilized to prevent the formation of biofilms on the surface, but the bioactivity and biocompatibility of most of them with host tissues is problematic. Plasma technology is a highly effective method for surface structuring with their shorter reaction times, single-step process, environmental safety and only changing the surface properties of the material without affecting the bulk properties. With proper discharge power and the chemical structure of precursors used for modification, the production of antimicrobial surfaces could be achieved [6]. Phosphorus based nanomaterials have been used as drug nanocarriers, tumor theranostics, biosensors, and bone formation in biomedical application [7]. Diethyl phosphite as a precursor during plasma polymerization has been studied by our group and others with the aim of modifying the physical, chemical, electrical, or biological properties of the silicon, titanium and polystyrene for mainly biomedical applications [8-10]. Depending upon the plasma parameters applied during plasma processing, the surface energy and/or chemical structure could be changed. Therefore, it is important to find optimum conditions which inhibit both the growth candida and bacteria while keeping their biocompatibility.

This full text explains the optimization of plasma parameters to inhibit both candida, *Candida albicans* (*C. albicans*), and bacteria, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) biofilm formation using plasma polymerized thin-film coating on Ti surfaces and to evaluate the influence of different thin films produced with varying plasma power and exposure time onto the attachment and growth of both microorganisms. Ti surfaces were chosen as a substrate due to their frequent usage in orthopedic and dental implant applications [11-12]. Furthermore, the biological response of the L929 fibroblast cells incubated with plasma modified Ti surfaces with different plasma conditions was monitored and compared with unmodified Ti.

2. METHOD

A. Coating Process

During research, commercially available Ti coated glass slide surfaces (Ti surfaces) were used as a substrate (Oncel Advanced Materials & Surface technologies, Istanbul, Turkey) and surface coating process of Ti surfaces was achieved with low pressure plasma produced with radio frequency of 13.56 MHz in a stainless-steel plasma chamber of 150 mm radius/320 mm length (Pico, Diener Electronic GmbH, Germany). A RF (13.56 MHz) generator was chosen to keep glow discharge in the plasma chamber. Before the process, Ti surfaces were placed in the plasma chamber. Before the plasma generation, air in the chamber was evacuated until 0.15 mbar with the vacuum pump (Trivac 2.5E, Leybold Vacuum GmbH, Germany). Then, precursor, DEP was degassed with the freeze-pump-thaw method. After the degassing process, the atmosphere of the plasma chamber was changed from air to DEP for 15 min. Ti surfaces were exposed to DEP plasma generated with different discharge power varying from 25-90 W for 1-10 min of exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar. Discharge power losses during the plasma process were kept minimum by the help of a matching network. After the surface modification process, plasma modified Ti surfaces were left in the vacuum medium for 15 min to passivate the active radicals.

B. Surface Characterizations

The contact angle (CA) of water and diiodomethane with the unmodified and DEP modified Ti surfaces was measured by monitoring the drop using a contact angle analyser (KSV Instruments Ltd., Finland). Five measurements were recorded to calculate the average contact angle and standard deviation (\pm SD). The solid surface free energies (SFE) of the unmodified and DEP modified Ti surfaces were calculated using the Young-Dupré's equation. Hydrophobic recovery of the DEP thin films was analyzed in terms of change in surface energies by time within 30 days to monitor air stability (aging).

C. Microbiological Testing

A modified version of the Japanese Industrial Standard Z 2801 was used to measure both the antibacterial activity of plasma polymerized films against the prokaryotic bacterium *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (29213 ATCC) and the antifungal activity against the eukaryotic fungus *Candida albicans* (*C. albicans*) (90028 ATCC) [13]. The details about both antifungal and antibacterial assay were given in previous study [9].

D. Cytotoxicity of Plasma Modified Ti Surfaces

Cytotoxicity of Ti surfaces after modification with DEP plasma with different plasma powers for 10 min exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar against mouse L929 fibroblasts (ATCC, CCL-1, Rockville, USA) were analyzed with a modified version of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay [14].

3. RESULTS

Since the surface wettability was expected to increase after plasma coating due to polar groups found in the chemical structure of DEP, the measurement of water and diiodomethane contact angles is a great way to monitor the surface modification of highly hydrophobic Ti. The water and diiodomethane contact angle results of unmodified Ti and *pp*(DEP)-Ti surfaces produced by different plasma parameters were given in Table 1. Water contact angles of unmodified and plasma modified Ti surfaces with plasma power 25W to 90 W for 10 min exposure time were found $100\pm 7^\circ$, $33\pm 1^\circ$, $33\pm 3^\circ$, $30\pm 2^\circ$ and $40\pm 13^\circ$, respectively. A sharp decrement right after DEP plasma coating was seen compared to unmodified Ti surfaces and no significant relation between the increment of plasma power applied during plasma polymerization and water contact angle was observed. The influence of exposure time on water contact angle was also investigated to observe which exposure time provides sufficient polymerization time. Although all of the coatings gave more hydrophilic results in contact angle measurements compared to unmodified one, more hydrophilic surfaces were obtained with the increment of exposure time from 1 or 5 min to 10 min as expected. Moreover, the increment of the exposure time from 1 to 5 min at all plasma power except 90 W did not change the contact angle.

Surface energies (SE) of unmodified Ti and *pp*(DEP)-Ti surfaces produced by different plasma parameters were also given in Table 1. The SE value of unmodified Ti surfaces were calculated as 33.4 mJm^2 . After DEP plasma modification with plasma power 25W to 90 W for 10 min exposure time, two times higher surface energies were seen around 70 mJ/m^2 compared to unmodified one except 90 W-10 min. The most striking increase in surface energies can be observed in surfaces which were modified with 25 W-10 min, 75 W-10 min and 90 W-5 min plasma parameters.

Table 1. Comparison of contact angles results of unmodified Ti and *pp*(DEP)-Ti surfaces with different discharge power varying from 25-90 W for 1-10 min of exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar.

Plasma Conditions		Contact Angle (°)		
Plasma Power (W)	Exposure Time (min)	Water	Diiodomethane	Surface Energy (mJ/m ²)
<i>base</i>	-	100±7	52±2	33.4
25	1	48±1	33±8	61.0
	5	46±5	38±9	60.9
	10	33±1	29±3	69.9
50	1	40±8	39±4	67.5
	5	40±4	48±3	61.8
	10	33±3	32±5	69.0
75	1	40±7	34±2	68.5
	5	40±2	43±1	62.9
	10	30±2	31±5	70.7
90	1	41±3	35±3	64.4
	5	30±2	31±4	70.8
	10	40±13	33±9	65.6

One of the main problems that affect the adaptation of plasma polymerized thin film in surface modification of implants have been the aging in ambient air. After surface modification with plasma, surfaces face with the hydrophobic recovery over time and this leads to simultaneous decrement in the surface energies [15-19]. It has been reported that re-orientation of polar groups located on the surface and/or post-oxidation of functional groups on the surface could be causing the decrease in hydrophilicity over time. Therefore, the surface energies (SE) between 1 and 30 days were also studied to understand the shelf-life of DEP plasma modified Ti surfaces with different plasma parameters and given in Figure 1. The clear change in surface energies was seen in the first 5 day due to the post-plasma oxidation except those produced with 25 W-5 min, 50 W-5 min, 75 W-10 min and 90 W-1 min [20]. The thin films produced with these parameters were found more stable compared to the others.

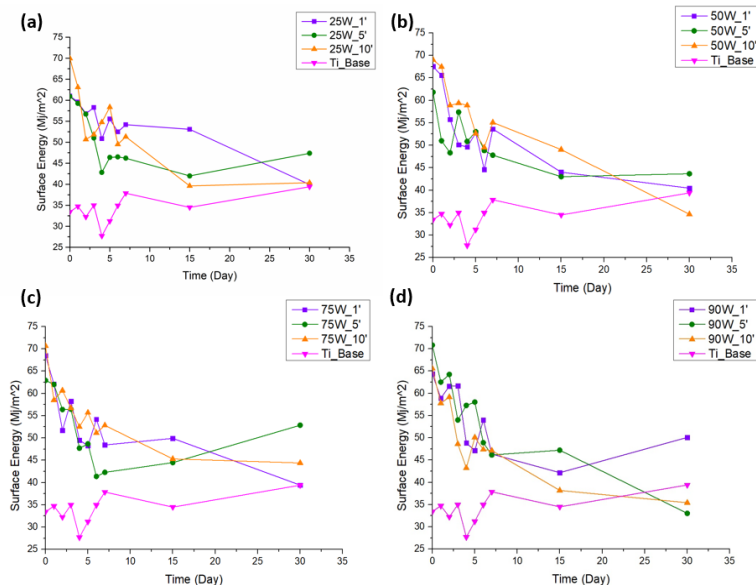


Figure 1. Aging of unmodified Ti and *pp*(DEP)-Ti surfaces with different discharge power varying from 25-90 W for 1-10 min of exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar.

The effect of different plasma parameters onto the growth of *S. aureus* on unmodified and *pp*(DEP)-Ti surfaces were studied and given in Figure 2. At the end of the 24h incubation time, surface modification with DEP plasma decreased the adhesion and growth on Ti surfaces compared to control except surfaces modified by 75 W-5 min and 25 W-10 min. The highest antibacterial activity was seen on Ti surfaces modified with 25 W-1 min, 90 W-1 min, 50 W-5 min plasma conditions. Because of the fact that incubation time could affect the antibacterial activity, bacterial biofilm formation was also evaluated for 24, 48 and 72 hrs. When DEP plasma polymer films produced with 25, 50, and 75 W of plasma power and 1, 5, and 10 min of exposure time were analyzed, it was seen that the inhibition was increased with the increment in incubation time. However, the plasma power of 90 W behaved differently with the increment of exposure time.

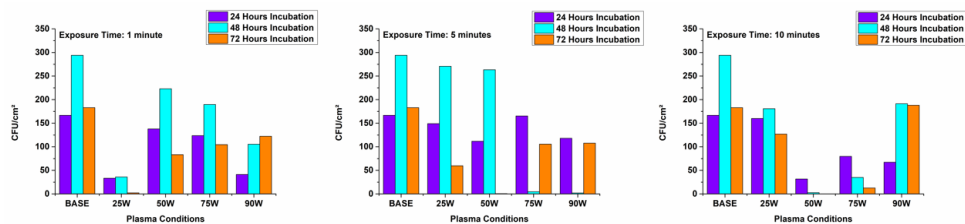


Figure 2. Growth inhibition of *pp*(DEP)-Ti surfaces with different discharge power varying from 25-90 W for 1-10 min of exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar against *S. aureus* after culturing for 24 h, 48 h and 72 h. The unmodified Ti surface was used as a control material. The results are averaged from three replicates [9].

Ti surfaces that modified with 1 min exposure times were found insufficient to gain anti-fungal properties in all plasma powers (Figure 3). Ti surfaces modified by 25 W-1 min plasma parameters showed similar trend in terms of the formation of candida colonies. When plasma power increased to 50, 75 and 90 W, higher candida biofilm formation was observed compared to unmodified Ti at their 72-hour incubation. Even though DEP plasma coating was successfully achieved as seen in surface energy results in all parameters, some conditions stimulated the formation of candida colonies such as 50 W- 1 min, 50 W-10 min, 75 W-1 and 75W-5 min. Also, some of them totally behaved like antifungal surfaces like 50W-5 min, 75W-10 min and 90W-10 min. Such a sharp diversity caused by the nature of plasma polymerization technique. According to overall results, while the highest efficiency for anti-fungal coating was obtained with 50 W-5 min, 75 W-10 min and 90 W-10 min, the antibacterial surface was produced by 25 W- 1min, 50 W-5 min, 50 W-10 min and 75 W-10 min.

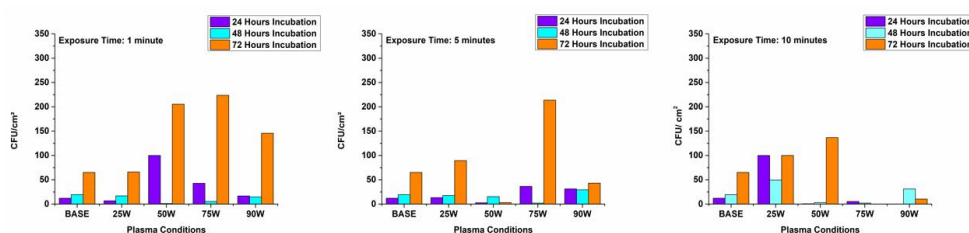


Figure 3. Growth inhibition of *pp*(DEP)-Ti surfaces with different discharge power varying from 25-90 W for 1-10 min of exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar against *C. albicans* after culturing for 24 h, 48 h and 72 h. The unmodified Ti surface was used as a control material. The results are averaged from three replicates [9].

The proliferation of L929 fibroblast cells on the Ti surfaces modified with different plasma parameters after 24, 48 and 72 hrs of culture were shown in Figure 4. The cell viability results were shown that unmodified Ti surfaces had the least biocompatibility in all days compared to the plasma modified Ti surfaces. The proliferation rate of cells on the DEP plasma modified Ti surfaces with different plasma power compared with each other was not significantly different at the end of 24 and 48 hrs. As seen in the figure, only surfaces modified with 90 W of plasma power lost their biocompatibility at the end of 72 hrs. The DEP plasma modified Ti surfaces could provide a proper surface for the viability of L929 fibroblast cells.

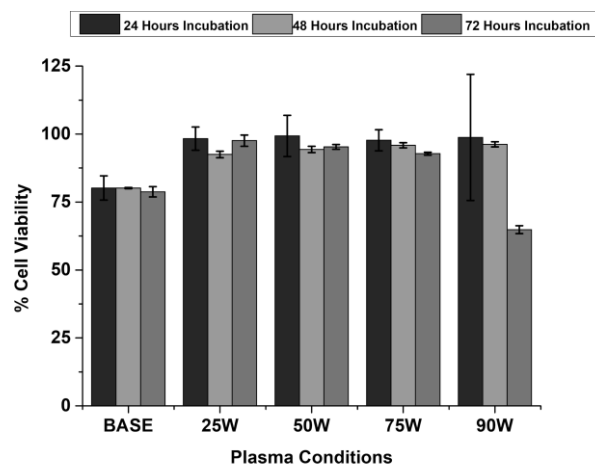


Figure 4. The biocompatibility of *pp*(DEP)-Ti surfaces with different discharge power varying from 25-90 W for 1-10 min of exposure times at a constant pressure of 0.15 mbar after culturing for 24 h, 48 h and 72 h. The unmodified Ti surface was used as a control material. The results are averaged from three replicates [9].

5. CONCLUSION

In this study, Ti surfaces were modified with DEP plasma under different plasma power for different exposure times at a 0.15 mbar pressure and the best conditions to inhibit microbial adhesion on Ti surfaces during plasma polymerization was optimized during this study. DEP plasma modified Ti surfaces were found to be hydrophilic and have higher surface energy compared to unmodified surfaces regardless of plasma power and exposure time. Antibacterial and antifungal tests indicated that dramatic decrement in the number of viable pathogen cells was seen at the Ti surfaces produced with 50 W-5 min and 75 W-10 min compared to unmodified Ti surfaces. The cell viabilities of L929 fibroblast cells on DEP plasma modified Ti with 50 W-5 min and 75 W-10 min was also increased compared to unmodified Ti regardless of plasma power.

REFERENCES

1. Holzapfel, B. M., Reichert, J. C., Schantz, J. T., Gbureck, U., Rackwitz, L., Nöth, U., ... & Hutmacher, D. W. (2013). How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Advanced drug delivery reviews*, 65(4), 581-603.
2. Donlan, R. M. (2002). Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging infectious diseases*, 8(9), 881.
3. Meyer, B. (2003). Approaches to prevention, removal and killing of biofilms. *International biodeterioration & biodegradation*, 51(4), 249-253.
4. Høiby, N., Ciofu, O., Johansen, H. K., Song, Z. J., Moser, C., Jensen, P. Ø., ... & Bjarnsholt, T. (2011). The clinical impact of bacterial biofilms. *International journal of oral science*, 3(2), 55-65.

5. Swartjes, J. J., Sharma, P. K., Kooten, T. G., van der Mei, H. C., Mahmoudi, M., Busscher, H. J., & Rochford, E. T. (2015). Current developments in antimicrobial surface coatings for biomedical applications. *Current Medicinal Chemistry*, 22(18), 2116-2129.
6. Yasuda, H., & Gazicki, M. (1982). Biomedical applications of plasma polymerization and plasma treatment of polymer surfaces. *Biomaterials*, 3(2), 68-77.
7. Tang, Z., Kong, N., Ouyang, J., Feng, C., Kim, N. Y., Ji, X., ... & Tao, W. (2020). Phosphorus science-oriented design and synthesis of multifunctional nanomaterials for biomedical applications. *Matter*, 2(2), 297-322.
8. Akdogan, E., Demirbilek, M., Sen, Y., Onur, M. A., Azap, O. K., Sonmez, E., ... & Mutlu, M. (2019). In vitro and in vivo bacterial antifouling properties of phosphite plasma-treated silicone. *Surface Innovations*, 7(2), 122-132.
9. Kaleli-Can, G., Özgüzar, H. F., Kahriman, S., Türkal, M., Göçmen, J. S., Yurtçu, E., & Mutlu, M. (2020). Improvement in antimicrobial properties of titanium by diethyl phosphite plasma-based surface modification. *Materials Today Communications*, 25, 101565.
10. Kaleli-Can, G., Hortaç-İştar, E., Özgüzar, H.F., Mutlu, M., Mirza, H.C., Başustaoğlu, A., Göçmen, J.S. (2020) Prevention of Candida biofilm formation over polystyrene by plasma polymerization technique. *MRS Communications*.
11. Elias, C. N., Lima, J. H. C., Valiev, R., & Meyers, M. A. (2008). Biomedical applications of titanium and its alloys. *Jom*, 60(3), 46-49.
12. Özcan, M., & Hämmerle, C. (2012). Titanium as a reconstruction and implant material in dentistry: advantages and pitfalls. *Materials*, 5(9), 1528-1545.
13. JIS, Z. (2000). 2801: 2000 Antimicrobial Products-Test for Antimicrobial Activity and Efficacy. *Japanese Standards Association, Akasaka, Minato-ku, Japan*.
14. Yurtcu, E., İşeri, Ö. D., & Sahin, F. I. (2014). Genotoxic and cytotoxic effects of doxorubicin and silymarin on human hepatocellular carcinoma cells. *Human & experimental toxicology*, 33(12), 1269-1276.
15. Occhiello, E., Morra, M., Cinquina, P., & Garbassi, F. (1992). Hydrophobic recovery of oxygen-plasma-treated polystyrene. *Polymer*, 33(14), 3007-3015.
16. Behnisch, J., Holländer, A., & Zimmermann, H. (1993). Factors influencing the hydrophobic recovery of oxygen-plasma-treated polyethylene. *Surface and Coatings Technology*, 59(1-3), 356-358.
17. Della Volpe, C., Fambri, L., Fenner, R., Migliaresi, C., & Pegoretti, A. (1994). Air-plasma treated polyethylene fibres: effect of time and temperature ageing on fibre surface properties and on fibre-matrix adhesion. *Journal of materials science*, 29(15), 3919-3925.
18. Jensen, C., Zhang, C., & Qiu, Y. (2003). The aging of atmospheric plasma-treated ultrahigh-modulus polyethylene fibers. *Composite Interfaces*, 10(2-3), 277-285.
19. Lawton, R. A., Price, C. R., Runge, A. F., Doherty III, W. J., & Saavedra, S. S. (2005). Air plasma treatment of submicron thick PDMS polymer films: effect of oxidation time and storage conditions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 253(1-3), 213-215.

20. Siow, K. S., Britcher, L., Kumar, S., & Griesser, H. J. (2014). Deposition and XPS and FTIR analysis of plasma polymer coatings containing phosphorus. *Plasma Processes and Polymers*, 11(2), 133-141.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:13
--------	---------------------------------------------------	---------------------------------------------

Affinity Biosensors For Phenylketonuria Diagnosis: A Review of Bioreceptors and Transducers Strategies

Atakan Acar¹ , Gizem Kaleli Can^{1*} , Mustafa Kocakulak¹ 

¹ Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

Author E-mails

gizem.kalelican@idu.edu.tr

*Correspondence to: Gizem Kaleli Can, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, İzmir Democracy University, İzmir, Turkey

Tel: +90 232 260 1001 (pbx)

Abstract

Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism which arises from the mutations in phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. PAH enzymes hydroxylate phenylalanine to tyrosine in the presence of the cofactor tetrahydrobiopterin (BH₄), molecular oxygen and iron. Mutations in PAH gene led to lack of one of the essential enzymes, phenylalanine hydroxylase (PAH). Lack of this crucial enzyme brings about the accumulation of L-phenylalanine and their metabolites in the newborns' blood, urine and other body fluids, causing skin lesions, epilepsy, microcephaly, eczema, and scleroderma and, if untreated, also cause mental retardation. The amount of serum phenylalanine of healthy individual, is expected to be measured in the range of 50-110 μ M, while phenylalanine in phenylketonuria patients is in the range of 0.6-3.8 mM in serum and 20-60 mM in urine. Metabolic diseases such as phenylketonuria are rare diseases but these types of illness reduce the quality of life at serious levels. If these diseases can be diagnosed early by the help of detection methods, mortality and morbidity can be prevented. For this reason, early diagnosis of metabolic diseases provides a better quality of life for the patients. Today, phenylketonuria could be determined using microbial inhibition, chromatographic and spectrophotometric methods. In Turkey, phenylketonuria test is performed by colorimetric method in screening centers. However, since these methods are time-consuming and expensive, complex instrumentation, preliminary preparation and special laboratory facilities are needed, the need in this area cannot be fully met. For this reason, there is an urgent need to develop simpler, faster and more economical assay methods and make them readily available at the clinic. For this reason, the development of new techniques and/or devices is a great need to be addressed urgently. In this context,

use of affinity biosensors which are known with their sensitivity, selectivity, low cost and rapid response, to the following of phenylketonuria disease will ensure that these disadvantages are overcome. This review aims at presenting the bioreceptors to selectively and sensitively diagnose phenylketonuria by using different transducers in affinity biosensors.

Keywords: Phenylketonuria, affinity biosensor, phenylalanine, bioreceptor, transducer

1. INTRODUCTION

Phenylketonuria, an inherited autosomal recessive disorder, is caused by a lack of the hepatic enzyme L-phenylalanine-4-hydroxylase, comprised of the metabolic pathway of phenylalanine (Phe). In a healthy individual, phenylalanine hydroxylase is responsible for converting L-phenylalanine to tyrosine in the presence of tetrahydrobiopterin (BH₄), oxygen and iron (JERVIS et al., 1953), (Crujeiras et al., 2015). This hereditary disorder causes the accumulation of L-phenylalanine in body fluids (Blau et al., 2010). Current treatment modalities have been based on the reduction of L-phenylalanine, as the high levels of L-phenylalanine in body fluids lead to neurocognitive problems (Gok et al., 2016). Today, the main goal of newborn and child health studies is; not only reduce mortality rates but also prevent other problems caused by health problems. For this reason, it is very important to diagnose and treat the phenylketonuria which causes serious health problems.

This review discusses the recent advances in the affinity biosensors and detection strategies for phenylketonuria diagnosis. Additionally, key challenges and opportunities in further development and applications were outlined. Emphasis is mainly pointed out the affinity biosensors which modified with different molecular recognition element (bioaffinity elements) for phenylketonuria detection.

1.1. The Diagnosis of Phenylketonuria with Affinity Biosensors

Bioaffinity biosensors, that show selective biorecognition of specific target species for triggering signals, represent a major class of modern biosensors (Cosnier, 2005; Wang, 2006; Merkoçi, 2013). Technological developments starting with the research conducted by Clark and Lyons have been contributed to the design of high-performance biosensors in different fields for biomedical purposes (Rasooly et al., 2006; Tothill, 2009; Soper et al., 2006; D’Orazio, 2011). This technology enables us to successfully detect target species with bioaffinity molecules via maximum association and minimum dissociations (Liu et al., 2012). The association and dissociations directly depends on the type of molecular recognitions (*i.e.* enzyme, antibody, DNA, RNA, aptamer) which is one of the most important components in biosensors.

1.1.1. Nucleic acid-based biosensors

As phenylketonuria is arisen from the mutations in PAH gene, successful recognition of the mutation is one of the possible ways to detect the disease. In order to achieve, there is a need for ultrasensitive detection technique which can rapidly and simply detect mutated DNA sequences by the help of low-cost technique. Whereas several analytical devices are found for DNA diagnostics, these techniques are expensive, time-consuming and needing well-equipped laboratories to operate. A variety of nucleic acid-based biosensors have been developed to meet the demand for simple portable devices for DNA diagnostics (Labuda et al., 2010). The working principle of nucleic acid-based biosensor could be summarized as the identification of biomarker with DNA or RNA based probe and the transformation of the biorecognition incident into signal after the hybridization of DNA probe and complementary sequence (Palchetti, 2014).

Aghaei et al. (2017) conducted a research about the detection of single nucleotide mutation on chromosome 12q23.2 which is arisen from G to A transition at position 546 on intron 10 of the PAH gene for the screening of the phenylketonuria. A summary of working principle of DNA biosensor based on hematoxylin tagged screen-printed gold electrode could be seen in Figure 1 (Aghaei et al., 2017). In literature, raman spectroscopy (Brauchle et al., 2014), fluorescent (Sun et al., 2015), surface plasmon resonance (SPR) (Ding et al., 2015), calorimetric (Jung et al., 2015), X-ray crystallography (Bao et al., 2015), quartz crystal microbalance (QCM) (Kargl et al., 2015), and mass spectrometry (Marrazza et al., 1999) have been studied to detect the single nucleotide DNA mutations. But Aghaei et al. were chosen electrochemical transducer due to others' disadvantages like high cost, the need to use simple processes for synthesis, and, longer analysis time. Screen printed gold electrodes were used and working electrode were decorated with thiol modified oligonucleotide probe (5'-HS-(CH₂)₆-SH-TGTGGACCCAACGTGAAAAGT-3') to detect complementary target DNA. After the hybridization, hematoxylin was accumulated on surfaces to monitor reduction signal with differential pulse voltammetry. The working ranges for the designed screen-printed gold electrode were reported to be 20 pM–150 nM, and the limit of detection (LOD) was 8.5 pM. Additionally, the recovery values in simulated real samples were found 98.12 % (Aghaei et al., 2017).

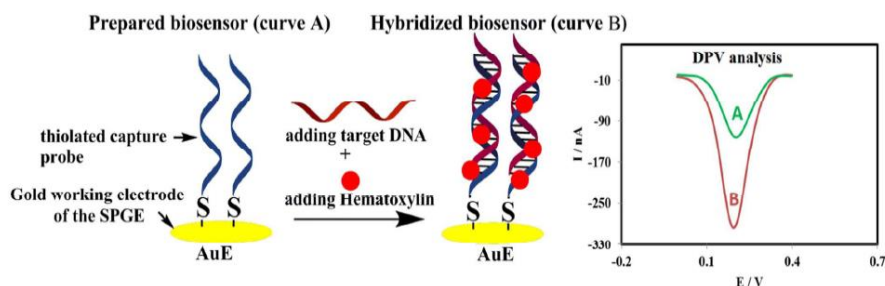


Figure 1. The development of a DNA biosensor for the diagnosis of phenylketonuria (Aghaei et al., 2017)

1.1.2. Enzyme-based biosensors

Enzyme-based biosensors have been extensively studied in qualitative and quantitative analysis of a variety of analytes in biomedical applications and some of them have been commercialized like self-monitoring of blood glucose levels (Heller et al., 2008; Ispas et al., 2012). Moreover, enzyme-based biosensors can be utilized in food freshness, analyzing of glucose content in drinks, detection of cholesterol in butter, food components of sugars, infective organisms test (Kurbanoglu et al., 2020). As it has been known that phenylketonuria is caused by the lack of phenylalanine hydroxylase enzyme which catalyzes the L-phenylalanine to convert tyrosine in the presence of molecular oxygen and tetrahydrobiopterin, the usage of phenylalanine hydroxylase as bioaffinity molecule is sensitive way to measure phenylalanine concentration, thus phenylketonuria. Therefore, several enzyme-based biosensors have been developed (Villalonga et al., 2007; Weiss et al., 2007; Naghib et al., 2012; Naghib et al., 2014).

Villalonga et al. (2007) were studied to detect the change in amperometric response after the enzymatic reaction of L-phenylalanine by the help of functionalized surfaces with phenylalanine dehydrogenase (Figure 2). Gold electrodes were chosen and modified with perthiolated-cyclodextrin to immobilize adamantane modified phenylalanine dehydrogenase. Sodium 1-adamantanecarboxylate were used to immobilize enzyme to cyclodextrin with the host-guest associations. The linear range of developed affinity biosensor were found 20 μM -3 mM and the sensitivity was observed as 21.1 nA/mM. The quite low value for limit of detection was found 15 μM (Villalonga et al., 2007).

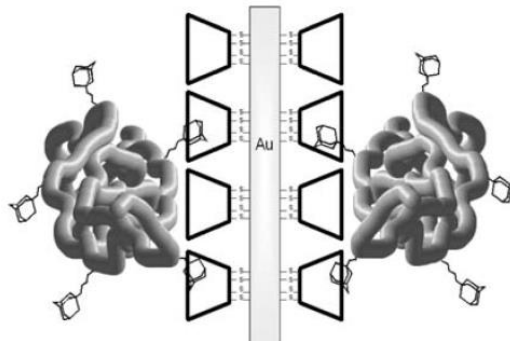


Figure 2. Supramolecular-mediated immobilization of adamantane-modified phenylalanine dehydrogenase on CD-coated Au electrodes (Villalonga et al., 2007).

Then, Weiss et al. reported a research about the development of enzyme-based biosensor for the measurement of phenylalanine in urine to diagnose phenylketonuria. During the experiment, unique electrodes comprised of a carbon paste electrode with nicotinamide a nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+), phenylalanine dehydrogenase, uricase, and 3,4-dihydroxybenzaldehyde (3,4-DHB) were used to detect phenylalanine. As a result of the studies, the detection limit of the modified sensor was found to be 0.5 mM. The selectivity studies were also performed and the biosensor response was not affected in the presence of ascorbate, urate, tyrosine and alanine (Weiss et al., 2007).

Naghieb et al. developed enzyme-based biosensor by immobilizing phenylalanine dehydrogenase on dextran-based polymer. First, polymer-blend film was coated with dextran, polyvinylpyrrolidone and carboxymethylcellulose in the presence of lysosomal protein and glutaraldehyde with spin coating to immobilize enzyme, phenylalanine dehydrogenase. Then, enzyme immobilized electrode surface was coated with the semi-permeable cellulose acetate membrane to increase stability of electrode response (Figure 3). The performance of electrodes was tested for amperometric detection of phenylalanine and the results shown that the working ranges for the electrode were in range of 0.5 mM–6 mM. The sensitivity of enzyme electrode was 12.014 mA/M cm² and the LOD was 0.5 mM (Naghieb et al., 2012).

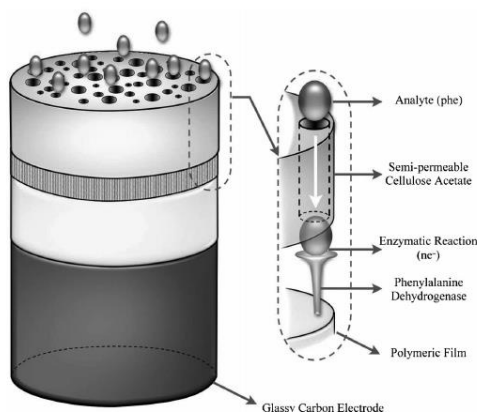


Figure 3. Schematic representation of electrode (Naghieb et al., 2012).

Naghieb et al. were again conducted research to developed affinity biosensor based on the direct detection of phenylalanine with phenylalanine dehydrogenase immobilized on graphene oxide nanosheets (GO)-chitosan modified gold electrode (Figure 4). The performance of electrodes was enlightened with differential pulse voltammetry. The linear range of enzyme electrode was found between 0.5 to 2.5 mM. The LOD value was found as 416 nM. The selectivity of enzyme electrode was also studied in the presence of glucose, estriol, dopamine, glycin, L-cysteine, ascorbic acid and ethanol and negligible increment in signal was seen in voltammogram (Naghieb et al., 2014).

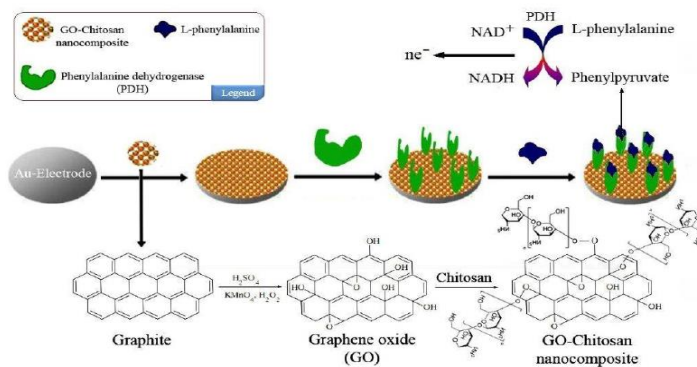


Figure 4. Schematic representation of proposed biosensor (Naghieb et al., 2014).

In 2018, electrochemical paper-based enzymatic platform coupled to screen printed graphene modified electrode was developed to monitor the level of phenylalanine (Figure 5). The performance of biosensor was measured with differential pulse amperometry. The linear range of enzyme-based biosensor was reported as 5-600 μM and the LOD value was 0.2 μM . The selectivity test conducted with bilirubin, hemoglobin, cysteine, tryptophan, tyrosine, leucine, methionine and ascorbic acid. Only ascorbic acid caused an increment about 10.2% in background signal. However, added value of ascorbic acid during selectivity test was too high compared to physiological level. Therefore, the method was found quite sensitive to phenylalanine (Moreira et al., 2018).

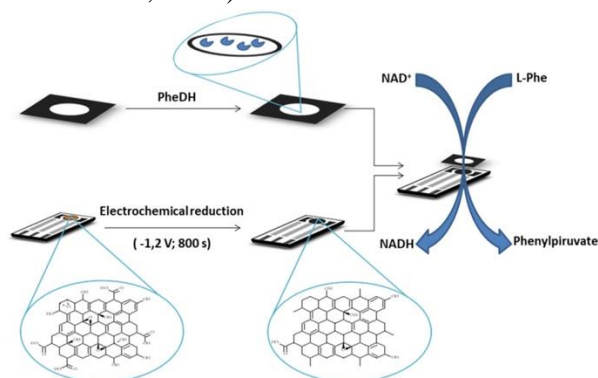


Figure 5. Schematic representation of paper-based enzymatic platform coupled to screen printed graphene modified electrode and its working principle (Moreira et al., 2018).

Recently, a new enzyme-based biosensor was developed by Arslan et al. (2020). The working principle of biosensor based on the amperometric detection of phenylalanine with phenylalanine dehydrogenase and toluidine blue O decorated platinum electrode. The linear range of biosensor was found 0.01-0.25 μM and the LOD value was estimated as 1 nM. The selectivity of proposed biosensor was shown in the presence of ascorbic acid, uric acid, ethanol, methanol, paracetamol, cystine, cysteine and glucose and no significant differences in signal after the addition of these molecules was observed (Arslan et al., 2020).

1.1.3. Aptamer biosensors

Then, aptamers are unnatural nucleic acid ligands demonstrating particular binding affinity for amino acids, drugs, proteins and other molecules which were developed in 1990s for in-vitro selection and amplification for the isolation for RNA sequences that could particularly bind to target molecules (Tuerk et al., 1990; Ellington et al., 1990). These functional RNA oligonucleotides were then named as aptamers (Jayasena, 1999). Subsequently about 20 years', DNA and RNA aptamers have been categorized as adhering firmly to a wide range of targets (for instance; proteins, peptides, amino acids, drugs, metal ions) thanks to the constructing of fast, automated, selection technologies (Song et al., 2008). In literature, only

one research which was used aptamer as bioaffinity molecule for the detection of phenylketonuria has been found. Hasanzadeh et al. were developed apta-assay based on the usage of aptamer immobilized on gold nanoparticle modified gold electrode (Apt/AuNSs/Au) (Figure 6). The performance of aptasensor was tested with differential pulse voltammetry and voltammetric results showed wide linear ranges around 0.72 μM -6mM. The LOD values were 0.23 μM . Additionally, the selectivity of the Apt/AuNSs/Au electrode was also studied in the presence of Tyrosine, Glycine, Serine, l-Valine, Tryptophane, Arginine, Proline, Aspartic acid, Methionine, and Leucine and no significant effect caused by interfering compounds was observed in voltammograms (Hasanzadeh et al., 2018).

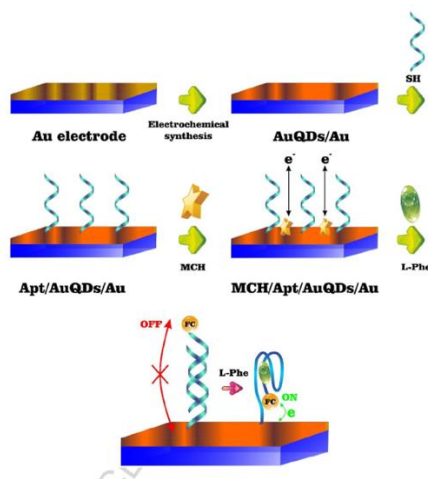


Figure 6. Schematic representation of the fabrication and working principle of Apt-AuNSs-Au electrode (Hasanzadeh et al., 2018).

2. DISCUSSION AND CONCLUSION

Many affinity biosensor-based assays for the detection of different diseases have been reported in literature up to now. This trend has been shown us the importance of affinity biosensor technology in biomedical applications.

The literature reviewed in this paper demonstrates that affinity biosensors are able of describing and measuring phenylketonuria (PKU) disease. With an importantly low detection limit (8.5 pM), wide dynamic range (20 pM to 150 nM), and good results in real sample analysis, this biosensing system can promisingly ease the analysis of DNA sequences in clinical and biomedical applications, especially for detection and early screening of the PKU.

REFERENCES

1. Aghaei, F., Seifati, S. M. and Nasirizadeh, N., Development of a DNA Biosensor for the Detection of Phenylketonuria Based on a Screen-Printed Gold Electrode and Hematoxylin, *Analytical Methods*, vol. 9, no. 6, pp. 966–73, February 2017. DOI: 10.1039/c6ay02853e
2. Arslan, H., Unal, K., Aynaci Koyuncu, E., Yildirim, E. and Arslan, F., Development of a Novel Phenylalanine Biosensor for Diagnosis of Phenylketonuria, *IEEE Sensors Journal*, vol. 20, no. 20, pp. 12127–33, October 2020. DOI: 10.1109/JSEN.2020.3008613
3. Bao, D., Gao, P., Wang, Y., Zhou, H., Chen, Y., Chen, G., Yang, P. and Zhang, X., Electrostatic Trapping of Double-Stranded DNA Based on Cd(OH)₂ Three-Side Nanobelt Architectures, *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 119, no. 4, pp. 1953–59, January 2015. DOI: 10.1021/jp511849r
4. Blau, N., Spronsen, F. J. Van and Levy, H. L., Phenylketonuria, *The Lancet*, vol. 376, no. 9750, pp. 1417–27, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0
5. Brauchle, E., Noor, S., Holtorf, E., Garbe, C., Schenke-Layland, K. and Busch, C., Raman Spectroscopy as an Analytical Tool for Melanoma Research, *Clinical and Experimental Dermatology*, vol. 39, no. 5, pp. 636–45, July 2014. DOI: 10.1111/ced.12357
6. Cosnier, S., Affinity Biosensors Based on Electropolymerized Films, *Electroanalysis*, vol. 17, no. 19, pp. 1701–15, 2005. DOI: 10.1002/elan.200503308
7. Crujeiras, V., Aldámiz-Echevarría, L., Dalmau, J., Vitoria, I., Andrade, F., Roca, I., Leis, R., Fernandez-Marmiesse, A. and Couce, M. L., Vitamin and Mineral Status in Patients with Hyperphenylalaninemia, *Molecular Genetics and Metabolism*, vol. 115, no. 4, pp. 145–50, 2015. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.010
8. D’Orazio, P., Biosensors in Clinical Chemistry - 2011 Update, *Clinica Chimica Acta*, September 2011.
9. Ding, X., Yan, Y., Li, S., Zhang, Y., Cheng, W., Cheng, Q. and Ding, S., Surface Plasmon Resonance Biosensor for Highly Sensitive Detection of MicroRNA Based on DNA Super-Sandwich Assemblies and Streptavidin Signal Amplification, *Analytica Chimica Acta*, vol. 874, pp. 59–65, May 2015. DOI: 10.1016/j.aca.2015.03.021
10. Ellington, A. D. and Szostak, J. W., In Vitro Selection of RNA Molecules That Bind Specific Ligands, *Nature*, vol. 346, no. 6287, 1990. DOI: 10.1038/346818a0
11. Gok, F., Ekin, S. and Dogan, M., Evaluation of Trace Element and Mineral Status and Related to Levels of Amino Acid in Children with Phenylketonuria, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 45, pp. 302–8, 2016. DOI: 10.1016/j.etap.2016.06.014
12. Hasanzadeh, M., Zargami, A., Baghban, H. N., Mokhtarzadeh, A., Shadjou, N. and Mahboob, S., Aptamer-Based Assay for Monitoring Genetic Disorder Phenylketonuria (PKU), *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 116, pp. 735–43, September 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.028

13. Heller, A., and Feldman, B., Electrochemical Glucose Sensors and Their Applications in Diabetes Management, *Chemical Reviews*, July 2008.
14. Ispas, C. R., Crivat, G. and Andreescu, S., Review: Recent Developments in Enzyme-Based Biosensors for Biomedical Analysis, *Analytical Letters*, vol. 45, no. 2–3, pp. 168–86, January 2012. DOI: 10.1080/00032719.2011.633188
15. Jayasena, S. D., Aptamers: An Emerging Class of Molecules That Rival Antibodies in Diagnostics, *Clinical Chemistry*, vol. 45, no. 9, pp. 1628–50, September 1999. DOI: 10.1093/clinchem/45.9.1628
16. JERVIS and GA, Phenylpyruvic Oligophrenia : Deficiency of Phenylalanine Oxidizing System, *Proc Soc Exp Biol Med*, vol. 82, pp. 514–15, 1953.
17. Jung, Y. K. and Park, H. G., Colorimetric Detection of Clinical DNA Samples Using an Intercalator-Conjugated Polydiacetylene Sensor, *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 72, pp. 127–32, October 2015. DOI: 10.1016/j.bios.2015.04.09.
18. Kargl, R., Vorraber, V., Ribitsch, V., Köstler, S., Stana-Kleinschek, K. and Mohan, T., Selective Immobilization and Detection of DNA on Biopolymer Supports for the Design of Microarrays, *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 68, pp. 437–41, June 2015. DOI: 10.1016/j.bios.2015.01.038
19. Kurbanoglu, S., Erkmen, C., and Uslu, B., *Frontiers in Electrochemical Enzyme Based Biosensors for Food and Drug Analysis*, TrAC - Trends in Analytical Chemistry, March 2020.
20. Labuda, J., Oliveira Brett, A. M., Evtugyn, G., Fojta, M., Mascini, M., Ozsoz, M., Palchetti, I., Paleček, E. and Wang, J., *Electrochemical Nucleic Acid-Based Biosensors: Concepts, Terms, and Methodology (IUPAC Technical Report)*, *Pure and Applied Chemistry*, vol. 82, no. 5, pp. 1161–87, April 2010. DOI: 10.1351/PAC-REP-09-08-16
21. Liu, Y., Matharu, Z., Howland, M. C., Revzin, A., and Simonian, A. L., *Affinity and Enzyme-Based Biosensors: Recent Advances and Emerging Applications in Cell Analysis and Point-of-Care Testing*, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, September 2012.
22. Marrazza, G., Chianella, I., and Mascini, M., *Disposable DNA Electrochemical Biosensors for Environmental Monitoring*, *Analytica Chimica Acta*, Elsevier, vol. 387, no. 3, pp. 297–307, 1999.
23. Merkoçi, A., *Nanoparticles Based Electroanalysis in Diagnostics Applications*, *Electroanalysis*, vol. 25, no. 1, pp. 15–27, 2013. DOI: 10.1002/elan.201200476
24. Moreira, C. M., Pereira, S. V., Raba, J., Bertolino, F. A. and Messina, G. A., *Paper-Based Enzymatic Platform Coupled to Screen Printed Graphene-Modified Electrode for the Fast Neonatal Screening of Phenylketonuria*, *Clinica Chimica Acta*, vol. 486, pp. 59–65, November 2018. DOI: 10.1016/j.cca.2018.07.016
25. Naghib, S. M., Rabiee, M., and Omidinia, E., *Electrochemical Biosensor for L-Phenylalanine Based on a Gold Electrode Modified with Graphene Oxide Nanosheets and Chitosan*, *Int. J. Electrochem. Sci*, 2014.
26. Naghib, S. M., Rabiee, M., Omidinia, E. and Khoshkenar, P., *Investigation of a Biosensor Based on Phenylalanine Dehydrogenase Immobilized on a Polymer-Blend Film for Phenylketonuria Diagnosis*, *Electroanalysis*, vol. 24, no. 2, pp. 407–17, February 2012. DOI: 10.1002/elan.201100391

27. Nucleic Acid Biosensors for Environmental Pollution Monitoring - Google Kitaplar, n.d. Palchetti, I., Affinity Biosensors for Tumor-Marker Analysis, Bioanalysis, December 2014.
28. Rasooly, A. and Herold, K. E., Biosensors for the Analysis of Food- and Waterborne Pathogens and Their Toxins, Journal of AOAC International, vol. 89, no. 3, pp. 873–83, 2006. DOI: 10.1093/jaoac/89.3.873
29. Song, S., Wang, L., Li, J., Fan, C. and Zhao, J., Aptamer-Based Biosensors, TrAC - Trends in Analytical Chemistry, vol. 27, no. 2, pp. 108–17, February 2008. DOI: 10.1016/j.trac.2007.12.004
30. Soper, S. A., Brown, K., Ellington, A., Frazier, B., Garcia-Manero, G., Gau, V., Gutman, S. I., et al., Point-of-Care Biosensor Systems for Cancer Diagnostics/Prognostics, Biosensors and Bioelectronics, Elsevier, vol. 21, no. 10, pp. 1932–42, 2006.
31. Sun, Y., Lu, X., Su, F., Wang, L., Liu, C., Duan, X. and Li, Z., Real-Time Fluorescence Ligase Chain Reaction for Sensitive Detection of Single Nucleotide Polymorphism Based on Fluorescence Resonance Energy Transfer, Biosensors and Bioelectronics, vol. 74, pp. 705–10, December 2015. DOI: 10.1016/j.bios.2015.07.02.
32. Tothill, I. E., Biosensors for Cancer Markers Diagnosis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2009.
33. Tuerk, C. and Gold, L., Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase, Science, vol. 249, no. 4968, pp. 505–10, August 1990. DOI: 10.1126/science.2200121
34. Villalonga, R., Tachibana, S., Cao, R., Matos, M. and Asano, Y., Glycosidation of Phenylalanine Dehydrogenase with O-Carboxymethyl-Poly- β -Cyclodextrin, Enzyme and Microbial Technology, vol. 40, no. 3, pp. 471–75, February 2007. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2006.07.023
35. Wang, J., Electrochemical Biosensors: Towards Point-of-Care Cancer Diagnostics, Biosensors and Bioelectronics, vol. 21, no. 10, pp. 1887–92, 2006. DOI: 10.1016/j.bios.2005.10.027
36. Weiss, D. J., Dorris, M., Loh, A. and Peterson, L., Dehydrogenase Based Reagentless Biosensor for Monitoring Phenylketonuria, Biosensors and Bioelectronics, vol. 22, no. 11, pp. 2436–41, May 2007. DOI: 10.1016/j.bios.2006.09.001

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:14
--------	---------------------------------------	---------------------------------------------

Dokularda Ultrasonla Sıcaklık Ölçümü ve Çok Katmanlı Dokularda Dönüş Sinyallerinin Sıcaklıkla Değişimi

Mustafa Uyğun^{1*}, M. Serhan Küçük²

¹ Biyomedikal Teknolojiler ABD, Fen Bilimleri Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

² Makina Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Author E-mails

mustafauygun9@gmail.com

*Correspondence to: Mustafa Uyğun, Biyomedikal Teknolojiler ABD, Fen Bilimleri Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

ÖZET

Tümörlü dokular ısı terapi yöntemleri ile tedavi edilebilmektedir. Ancak bu uygulamalarda dokuların gerekli ısı doza maruz bırakılması gerekmektedir. Tedavi sırasında gerekli ısı dozunu uygulanıp uygulanmadığı sıcaklık görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilir. Çalışmada ultrasonik sıcaklık ölçüm yöntemi incelenmiştir. Belirli bir sıcaklık artışı sonrasında doku ses hızı değişmekte ve ısı genleşme mekanizması devreye girmektedir. Böylelikle doku içerisindeki arayüzlerin konumu değişmekte ve ilk durum ve ikinci durumda, arayüzden meydana gelen geriye dönüş zamanları değişmektedir. Bu zaman kaymasının tespit edilmesi ve doku termoakustik özellikleri ile ilişkilendirilmesi sonucunda sıcaklık tahmini gerçekleştirilmektedir. Çalışmada çok katmanlı, katmanlar arası homojen bir model ile birlikte tek katmanlı ancak katmanlar arası heterojen bir model oluşturularak tek boyutlu ortamda akustik benzetim gerçekleştirilmiştir. Benzetim sonuçlarında elde edilen sinyaller kullanılarak sıcaklık tahmin algoritması çalıştırılmış ve yöntem sınanmıştır. Çalışma sonucunda kabul edilebilir sıcaklık değişim tahminleri yapılmış ancak bazı noktalarda zaman kayması tahmininde hatalar olduğu gözlemlenmiş ve hataların nedenleri incelenmiştir. Çalışma, ileriki çalışmalar için temel olup 1 boyutlu şemada tutarlı sonuçlar alınmıştır. İleriki çalışmalarda sanal doku fantomu gerçek bir dokuya yakınlaştırılacak, bir ve çok boyutlu ortamda sıcaklık tahmin algoritmaları bu fantom üzerinde çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ultrason, ultrason ile sıcaklık ölçümü, ultrasonik sıcak değişim benzetimi.

1. GİRİŞ

Isıl tedavi yöntemleri doku içerisinde bulunan iyi ve kötü huylu tümörlerin küçültülmesi veya yakılması amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır. Bunların yanı sıra fizik tedavide ağrı hafifletme amacıyla kullanılmaktadır. Tümör uygulamalarında tedavinin başarılı olması için ilgilenilen bölgenin belirli bir süre boyunca, belirli bir sıcaklıkta tutulması gerekmektedir. Böylelikle ablasyon ya da küçültme için gerekli ısı doz dokuya uygulanmaktadır.

Tedavi öncesinde dokunun ulaşması gereken sıcaklık dağılımı veya bu sıcaklık dağılımı için uygulanması gereken güç biyosı yaklaşımları kullanılarak tespit edilebilir. Tedavi sırasında ise dokunun istenilen sıcaklığa ulaşip ulaşmadığı sıcaklık görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilir. Doku içi sıcaklık ölçümleri ısılıçift ve optik uçlar ile girişimsel olarak yapılabildiği gibi Manyetik Rezonans (MR) veya Ultrason (US) sıcaklık ölçüm yöntemleri ile girişimsiz olarak gerçekleştirilebilir.

US sıcaklık ölçümü ile MR sıcaklık ölçümünün birbirleri üzerine üstünlükleri bulunmaktadır. MR sıcaklık ölçümü mutlak sıcaklık ölçümü sağlaması ve ultrasona göre düşük gürültü değerlerine sahip olması açısından avantajlıdır. Ancak, yöntem geniş bir donanım gerektirmektedir ve son ürün maliyetleri yüksektir. Ultrason görüntüleme ise mutlak sıcaklık yerine, bölgedeki sıcaklık değişimini tahmin etmektedir ve yüksek gürültü değerlerine sahiptir. Bunlara rağmen görece küçük hacimli donanıma sahip olması nedeniyle taşınabilir sistem olarak tasarımı yapılabilir ve görece düşük son ürün maliyetleri ile ön plana çıkmaktadır.

Bu çalışmada US sıcaklık görüntüleme incelenmiştir. Bu yöntemde, bir arayüzden geri dönen dalganın her iki sıcaklık dağılımındaki geri dönüş zamanları karşılaştırılmakta ve zaman kayması değerleri bulunmaktadır. Hesaplanan zaman kayması doku termoakustik profili ile ilişkilendirilerek sıcaklık tahmini gerçekleştirilmektedir. Çalışmada, bilgisayar ortamında sanal fantom modelleri oluşturulmuş ve iki farklı sıcaklık dağılımı için fantomlarda akustik benzetim gerçekleştirilmiştir. Benzetim sonuçlarından alınan sinyaller değerlendirilerek, literatürde bulunan sıcaklık tahmin modeli ile sıcaklık ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Ultrasonik sıcaklık ölçümüne dair öncül çalışmada, Seip ve Ebbini (1995) iki farklı sıcaklık dağılımında alınan sinyallerin spektrumunu çıkartmış ve bu spektrumlardaki maksimum değer veren temel frekans ve onun harmoniklerini tespit etmiştir. Temel frekanstaki kaymayı saçıcılar arasındaki ortalama uzaklığın değişimi ile ilişkilendirilerek ve ısı genleşme etkisinden yola çıkarak sıcaklık tahminleme

yapmıştır. Simon vd. (1998) genel olarak bugün kullanılan zaman kayması tabanlı sıcaklık tahmin formülasyonunu gerçekleştirmiş ve ölçüm prosedürünü ortaya koymuştur. Çalışmada ölçümde hataya neden olan ısı lens etkisini vurgulanmıştır. Zaman kaymasının yanı sıra geri dönüş enerjisindeki değişim (Arthur vd., 2003) ve fotoakustik etki dolayısıyla doku tarafından üretilen dalgadaki değişimin (Shah vd., 2008) tespit edildiği farklı ultrasonik sıcaklık tahmin yöntemleri bulunmaktadır.

Anand vd. (2007), Simon vd. (1998) deneysel olarak akustik fantomda sıcaklık tahmini yapmıştır. Ayrıca literatürde ex-vivo çalışmalar bulunmaktadır. Techavipoo vd. (2002) ex-vivo köpek dokularında sıcaklığa bağlı akustik karakterizasyon gerçekleştirmiş ve sıcaklığa bağlı zaman kaymalarını incelemiştir. Varghese vd. (2002) ısıtma uygulaması sonucunda; domuz dokusu üzerinde ex-vivo ve canlı domuz kası üzerinde in-vivo çalışma gerçekleştirmiştir. Literatürde bugüne kadar gerçekleştirilen sıcaklık ölçümleri tek bir doku katmanı için gerçekleştirilmiştir.

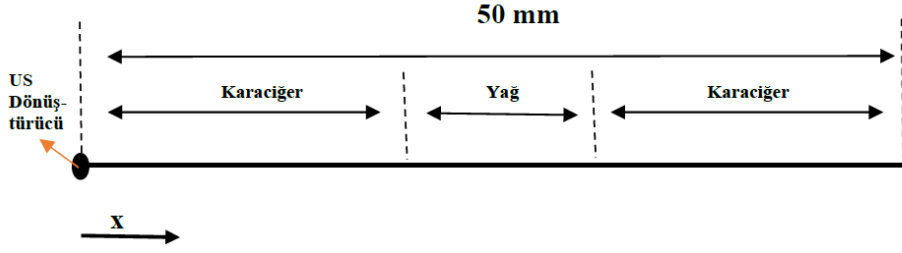
3. MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışma iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde doku benzeri bir ortamı taklit eden sanal fantom oluşturulmuş ve bu fantom üzerinde iki farklı sıcaklık dağılımına ait ultrasonik alanın bilgisayar benzetimi gerçekleştirilmiştir. İkinci bölümde, bu benzetimden elde edilen sinyaller değerlendirilmiş ve ultrasonik sıcaklık tahmini gerçekleştirilmiştir.

3.1. Ultrasonik Benzetim

Dokuyu taklit eden iki farklı sanal fantom modeli oluşturulmuş ve üzerlerinde ayrı ayrı olmak üzere benzetim gerçekleştirilmiştir. İlk sette saçıcı etkiler incelenmeden üç katmanlı, katmanlar içinde homojen bir sanal doku modeli, ikinci sette tek katmanlı ancak katman içerisinde yağ saçıcılarının olduğu heterojen sanal doku modeli oluşturulmuştur. Sanal dokuların geometri modellerinin oluşturulması ve üzerlerine termoakustik parametrelerin tanımlanması Matlab platformunda gerçekleştirilmiştir. Benzetimdeki sıcaklık dağılımları T_1 üniform olarak $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve T_2 üniform olarak $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak kabul edilmiştir.

Her iki doku modeli Matlab ortamında, 50 mm uzunluğunda hesaplama alanı olarak tasarlanmıştır (Matlab, 2020). Hesaplama alanı 2000 eşit parçaya bölünerek Δx uzunluğu 50×10^{-3} mm olmak üzere grid yapısı oluşturulmuştur. 1 numaralı grid noktasına ultrasonik dönüştürücü işlevini yapması için US kaynak ve sensör tanımlanmıştır. Üç katmanlı doku modeli Şekil 1'de verilmiştir. Burada ilk katman 20 mm uzunluğunda karaciğer dokusu, ikinci katman 10 mm uzunluğunda yağ dokusu ve üçüncü katman 20 mm uzunluğunda karaciğer dokusu olarak tanımlanmıştır.



Şekil 1. Hesaplama alanı.

Tek katmanlı heterojen doku modelinde, 50 mm hesap alanının tamamı tek bir doku katmanı olarak oluşturulmuştur. Hesaplama alanı içerisine, toplam grid sayısının yüzde onu kadar ve eşit aralıklarla yerleştirilmiş noktalar seçilmiş ve bu noktalar akustik saçıcı olarak tanımlanmıştır. Akustik saçıcı özelliği sağlanması için bu noktalara yağ dokusu özellikleri tanımlanmıştır. Geri kalan noktalara ise karaciğer dokusu özellikleri tanımlanmıştır.

Doku bölgesi ve saçıcılara ait termoakustik özellikler Tablo 1’de verilmiştir, (Duck, 1990). Grid yapısının sabit tutulması nedeniyle ısıl genleşme dolaylı yoldan dokuya tanımlanmıştır. Doku bölgesine tanımlanacak indirgenmiş ses hızı profili, ısıl genleşme etkisinin gerçek ses hızı profiline yerleştirilmesiyle oluşturulmuştur.

Tablo 1. Doku özellikleri.

Doku	Ses Hızı (37°C)	dc/dt	Yoğunluk (37°C)	dro/dt	Isıl Genleşme	Akustik Soğurma	Kaynak
Karaciğer	1578	1	1050	-0.315	10^{-4}	0.5	Duck (1990)
Yağ	1436	-3	928	-0.8909	3.2×10^{-4}	0.5	Duck (1990)
Karaciğer (indirgenmiş)	1578	0.8422	1050	-0.315	10^{-4}	0.5	Duck (1990)

Benzetimde 3 periyot uzunluğunda 1 MPa pik – pik genliğinde ve 8.5 MHz frekansında, ultrason atımı bir numaralı grid noktası üzerine uygulanmıştır. Zaman adımını belirlemek adına CFL şartı olarak 0.005 parametresi kullanılmıştır. Akustik benzetimler, Matlab üzerinde çalışan k-Wave araç kutusu kullanılarak gerçekleştirilmiştir (k -Wave, b.t.; Treeby ve Cox, 2010).

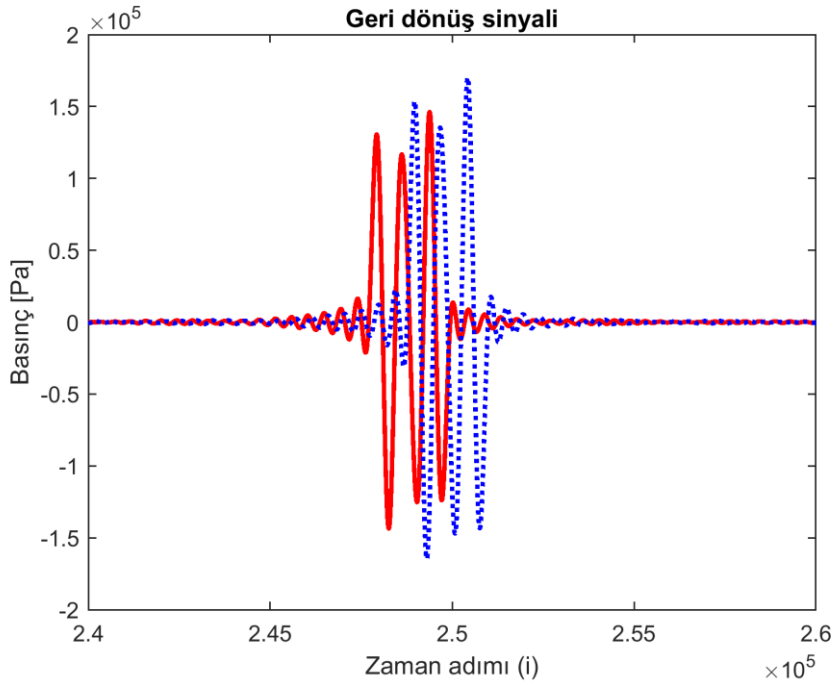
3.2. Ultrasonik Sıcaklık Tahmini

Sıcaklık değişimi sonucunda ses hızında değişim meydana gelmektedir. Ayrıca ısıl genleşme sonucunda yansıtıcı arayüzlerin konumu bir miktar değişmektedir. Bu nedenle sıcaklık değişimi sonrasında

yeniden alınan US görüntüsünde yansıtıcı arayüzlerin geri dönüş zamanları bir miktar kaymaktadır. Meydana gelen bu zaman kayması Denklem 1’de verilmiştir.

$$\delta t(z) = t_2(z) - t_1(z) \quad (1)$$

Burada $t_1(z)$, z derinliğinde bulunan bir anatomik noktanın ilk sıcaklık dağılımında alınan sinyaldeki uçuş zamanı, $t_2(z)$ ise aynı anatomik noktanın ikinci sıcaklık durumunda alınan sinyaldeki uçuş zamanıdır. Zaman kaymaları sinyal üzerinde çapraz korelasyon ya da farkların kare toplamı gibi yöntemlerle bulunmaktadır. Örnek bir zaman kayması Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Örnek Zaman kayması.

Denklem 2 kullanılarak ses hızı profil katsayısı β değerlerinin bulunması ve zaman kayması değerleri ile birlikte Denklem 3’te yerine koyulmasıyla beraber yerel noktanın sıcaklık değişim tahmini gerçekleştirilmektedir, (Simon vd., 1998).

$$\beta(z) = \frac{1}{c_0(z)} \left. \frac{\partial c(z,T)}{\partial T} \right|_{T=T_0} \quad (2)$$

$$\delta T(z) = \frac{c_0(z)}{2} \left(\frac{1}{\alpha(z) - \beta(z)} \right) \frac{\partial}{\partial z} \delta t(z) \quad (3)$$

Denklem 3’te c_0 , dokunun ilk durumdaki ses hızı değeri, α ısıl genişleme katsayısı ve β doku ses hızı değişim katsayısıdır. Ayrıık zamanda gerekli cebirsel işlemlerin yapılmasıyla birlikte sıcaklık değişim tahmin denklemi Denklem 4’teki gibi olmaktadır.

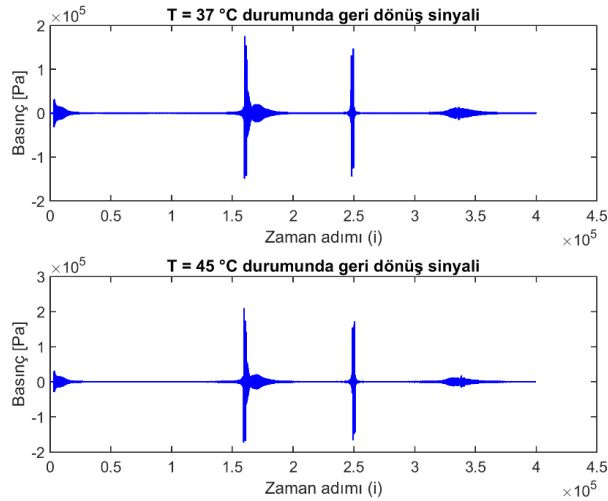
$$\Delta T(i) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\alpha(i) - \beta(i)} \right) \frac{\Delta \delta(i)}{\Delta i} \quad (4)$$

Burada en sağdaki $\Delta \delta(i)/\Delta i$ terimi, zaman kayması – zaman adımı verisinde zaman kaymasına fark şeması uygulanmasıyla bulunmaktadır. Diğer iki terim ise dokudaki bir i noktası için sabit olup termoakustik özelliklere bağlıdır.

4. SONUÇ

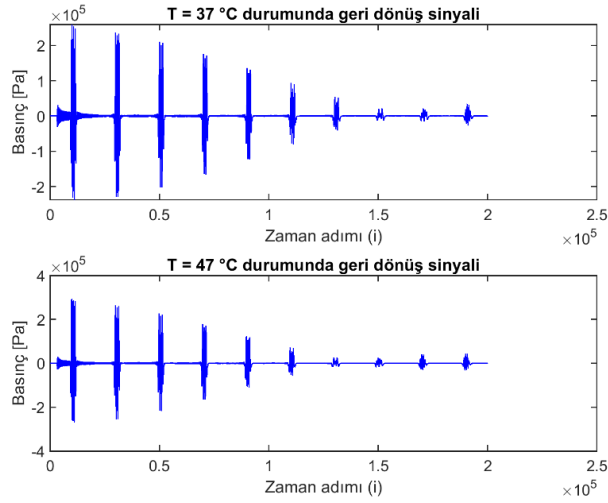
Her iki benzetim seti sonuçları 6.312 GHz örnekleme frekansında alınmıştır. Üç katmanlı, homojen doku modeli benzetimi sonucunda elde edilen sinyal Şekil 3’te verilmiştir. Sinyal üzerinde sadece pik noktaları üzerinde çapraz korelasyon gerçekleştirilmiş ve yerel zaman kaymaları sırasıyla 680 ve -1046 olarak ölçülmüştür. Teorik olarak bu bölgelerde bulunması beklenen zaman kaymaları 671.6 ve -1045.7’dir. İki saçıcı bu tahminde maksimum hata yaklaşık %1,2 mertebesindedir. Bölgelerin termoakustik özelliklerinin öncül olarak bilinmesiyle, saçıcı noktalardaki sıcaklık tahminleri 44,94 °C ve 45,15 °C olmaktadır. Teorik değerler alındığında olması gereken sıcaklık değerleri ise 44,84 °C ve 45,11 °C’dir.

Geri fark şeması uygulanıp, zaman kaymalarının eksenel türevi alındığında karaciğer ve yağ dokularının birbirlerinden farklı ve ters işaretli eğime sahip olduğu görülmektedir. Böylelikle, özellikle üniform sıcaklık dağılımlarında bu eğim farkı tespit edilerek katman bölütleme işlemi gerçekleştirilebilmektedir.



Şekil 3. Çok katmanlı doku modeli benzetim sonucu.

Tek katmanlı heterojen doku modeli benzetim sonucunda elde edilen ultrason sinyali Şekil 4’te verilmiştir. Saçıcılara denk gelen pik noktalarında çapraz korelasyon gerçekleştirilmiştir. Çapraz korelasyon sonucunda elde edilen zaman kayması değerleri teorik değerlerle karşılaştırılmış ve Tablo 1’de verilmiştir.



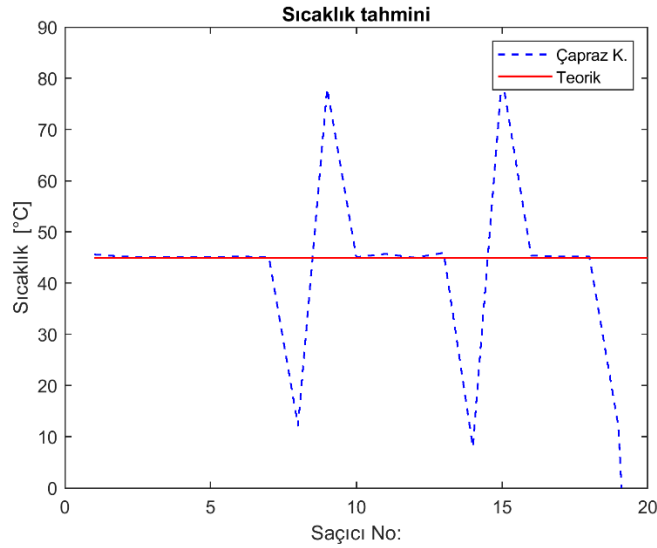
Şekil 4. Tek katmanlı heterojen doku modeli benzetim sonucu.

20. saçıcıya ait nokta çapraz korelasyon algoritmasının sağ kenar sinyalde hatalı çalışması üzerine değerlendirmede dışlanmış ancak tabloda verilmiştir. Yüzdesel hata 1. Nokta'da %7,97 ve istisnai durum olan 8, 14, 19 Noktalarda %20 üzeri olup kalan diğer noktalarda %5 altındadır. Serpiştirilmiş saçıcılar nedeniyle doku içinde çoklu yansımalar gerçekleşmektedir. Bunun sonucunda her saçıcı bölgesine denk gelen pik civarındaki sinyal parçacığında farklı girişim desenlerinin meydana geldiği görülmüştür. Ayrıca sıcaklığın değiştirilmesi sonucunda aynı bölgeden alınan sinyalde desenlerinde de farklılaşma olduğu görülmüştür. Bu nedenle 8, 14, 19. Noktalarda zaman kayması ölçümünde %20 ve üzerinde hatalar gözükmemektedir.

Tablo 2. Zaman kayması değerleri.

Saçıcı No:	1	2	3	4	5
Çapraz Kor.	-36	-114	-191	-268	-345
Teorik	-33,34	-109,20	-185,06	-260,92	-336,78
% Hata	7,97	4,39	3,21	2,71	2,44
Saçıcı No:	6	7	8	9	10
Çapraz Kor.	-423	-500	-264	-655	-732
Teorik	-412,64	-488,50	-564,36	-640,22	-716,08
% Hata	2,51	2,35	53,22	2,31	2,22
Saçıcı No:	11	12	13	14	15
Çapraz Kor.	-815	-891	-976	-700	-1113
Teorik	-791,94	-867,80	-943,66	-1.019,51	-1.095,37
% Hata	2,91	2,67	3,43	31,34	1,61
Saçıcı No:	16	17	18	19	20
Çapraz Kor.	-1193	-1271	-1349	-1110	256
Teorik	-1.171,23	-1.247,09	-1.322,95	-1.398,81	-1.474,67
% Hata	1,86	1,92	1,97	20,65	117,36

Sıcaklık tahmin algoritması sonucu elde edilen sıcaklık değerleri Şekil 5’te verilmiştir. Çapraz korelasyon sonuçları, teorik olarak hesaplanan değerler ile karşılaştırılmıştır. Zaman kayması değerleri, girişim etkilerinden dolayı 8, 14 ve 19. Noktalarda hatalı olarak elde edilmiştir. Bu nedenle bu noktalarda ve sıcaklık tahmin algoritmasında kullanılan fark şeması nedeniyle de bu noktaların bir sonraki noktalarında hatalı ölçümler alınmıştır.



Şekil 5. Sıcaklık tahmini.

5. TARTIŞMA

Çalışmada, literatürde verilen model test edilmiş ve 1 boyutlu şemada sonuçların tutarlı olduğu görülmüştür. Zaman kayması grafiği kullanılarak çok katmanlı dokularda doku ayırım noktalarının tespit edilebileceği görülmüştür. Tek katmanlı heterojen modelde geometrinin bazı noktalarında, zaman kayması değerlerinin bulunması aşamasında hatalar meydana geldiği ve bunun sonucunda sıcaklık değişim tahmininde sapmalar oluştuğu görülmüştür.

İlk sıcaklık dağılımındaki yerel girişim örüntüsü, hesaplama alanında tanımlanan saçıcı dağılımı, frekans, sinyal uzunluğu gibi değişkenlere bağlıdır. Bunun yanı sıra sıcaklık değişimi sonrasında yerel dalgacık formunda değişim meydana gelmektedir. Zaman kayması tespitindeki hata bu şekilde yerel dalga deseninde meydana gelen farklılıklar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çapraz korelasyon (ÇK) algoritması iki dalga arasındaki benzerliği, bir sinyali sabit tutup diğer sinyali kaydırırken, her kaydırma adımında sinyalleri çarparak, her kaydırma adımı için ÇK katsayısını

hesaplamaktadır. Çapraz korelasyon algoritması, ÇK katsayısının maksimum olduğu kaydırma adımını zaman kayması değeri olarak döndürmektedir. Sıcaklık artışı öncesi ve sonrasındaki sinyallerin profilleri arasındaki farklılıklar ÇK algoritmasının olması gerekenden farklı bir değer döndürmesine neden olmaktadır. Özellikle iki sinyaldeki eşdeğer bölgelerin birinin pozitif değerler alması, diğerinin de negatif değerler alması sonucunda bu kaydırma adımı için ÇK katsayısı diğer kaydırma adımlarına göre daha düşük değerler alabilmektedir. Bu nedenle dalgacık formlarındaki ÇK katsayısına etkileri algoritma içerisinde değerlendirilmelidir.

Şu ana kadar olan sonuçlar eşit aralıklı saçıcıya sahip basit bir doku modeli için olup ilgili girişim desenleri bu geometriye özgüdür. Farklı bir saçıcı modeli ve geometri sonucunda, iki sinyalin girişim desenleri arasındaki farklılıklar değişebilecektir. Öncelikle sanal doku modeli gerçek dokuya yansıtıcılık açısından daha tutarlı şekilde yaklaştırılmalıdır. Şu anki çalışma basit bir saçıcı modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlerleyen çalışmalarda dokuyu daha iyi modelleyecek bir saçıcı modeli oluşturularak sanal fantomun dokuya daha benzeyecek hale getirilmesiyle, tek ve çok boyutlu ortamda analizler gerçekleştirilecektir. Tek boyutlu benzetim hesaplama gücü için avantajlı olsa da sadece arayüze normal açıdan gelen sinyalleri modellemektedir. Çok boyutlu etkilerin değerlendirildiği benzetim sonucunda hesaplanan akustik alanda, dokunun hem benzetim hem de sıcaklık tahmin algoritması açısından daha iyi modelleneceği beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anand, A., Savery D., ve Hall, C. (2007). Three-dimensional spatial and temporal temperature imaging in gel phantoms using backscattered ultrasound, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 54(1), 23-31.
2. Arthur, R. M., Straube, W. L., Starman, J. D., ve Moros, E. G. (2003). Noninvasive temperature estimation based on the energy of backscattered ultrasound, *Medical Physics*, 30(6), 1021-1029.
3. Duck, F. A. (1990). *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book*. Londra: Academic Press. *k -Wave*. (b.t.). A MATLAB toolbox for the time-domain simulation of acoustic wave fields. <http://k-wave.org> adresinden alındı.
4. MATLAB. (2020). R2020a, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.
5. Seip, R., ve Ebbini, E. S. (1995). Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42(8), 828-839.
6. Shah, J., Park, S., Aglyamov, S. R., Larson, T., Ma, L., Sokolov, K. V., Johnston, K. P., Milner, T. E., ve Emelianov, S. Y. (2008). Photoacoustic imaging and temperature measurement for photothermal cancer therapy, *J. Biomed. Opt.* 13(3), 034024.
7. Simon, C., VanBaren, P., ve Ebbini, E. S. (1998). Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 45(4), 1088–1099.

8. Techavipoo, U., Varghese, T., Zagzebski, J. A., Stiles, T., ve Frank G. (2002). Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in canine tissue, *Ultrasonic Imaging*, 24(4), 246-260.
9. Treeby, B. E., ve Cox, B. T. (2010). k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave-fields, *J. Biomed. Opt.*, 15(2), 021314.
10. Varghese, T., Zagzebski, J. A., Chen, Q., Techavipoo, U., Frank, G., Johnson, C., Wright, A., ve Lee, F. T. (2002). Ultrasound monitoring of temperature change during radiofrequency ablation: preliminary in-vivo results, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 28(3), 321-329.

IDUNAS	NATURAL & APPLIED SCIENCES JOURNAL	2021 Volume:3 Special Issue, No:15
---------------	---------------------------------------------------	------------------------------------------

BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLERİNİN TIBBİ CİHAZ SÜREÇLERİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

Tuncay BAYRAK* 

¹Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Author E-mails

bayraktuncay@gmail.com

*Correspondance to: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mh, 2176. Sk. No:5, 06520 Çankaya/Ankara

Tel: (0312) 218 30 00

ÖZET

Türkiye’de otuzdan fazla üniversitede biyomedikal mühendisliği lisans programı bulunmaktadır. Biyomedikal mühendisleri, tıbbi cihazların piyasaya arz öncesi ve sonrası tüm süreçlerinde görev almaktadır. Bu nedenle; hasta ve kullanıcı sağlığının korunması amacıyla güvenli ürünlerin piyasaya arzı ve piyasada bulundurulması amacıyla oluşturulmuş teknik düzenlemelerin eğitim müfredatlarında yer alması önemli görülmektedir. Öğrencilerin tıbbi cihaz kavramını ve süreçlerini bilerek bu programlardan mezun olması, sektörün nitelikli personel istihdamı açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada; tıbbi cihaz süreçleri ile teknik düzenlemeler hakkında bilgi verilmekte olup biyomedikal mühendislerinin istihdamındaki rolü anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyomedikal mühendisliği, tıbbi cihazlar, mevzuat, piyasaya arz, istihdam

ABSTRACT

More than thirty universities have undergraduate biomedical engineering programs in Turkey. Biomedical engineers are part of all processes of medical devices before and after placing on the market. Therefore, it is considered that technical regulations that are introduced to protect patient and user health should be included in the training curriculums. It is very important for students to graduate from these programs knowing the concept and processes of medical device, which also meets the qualified personnel need of the medical device sector. In this study, the key points in medical device processes and technical regulations are presented and the role of biomedical engineers in the sector is explained.

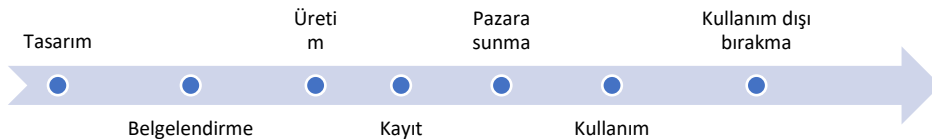
Keywords: Biomedical engineering, medical devices, legislation, placing on the market, employment

1. INTRODUCTION

Biyomedikal mühendisliğinin Amerika’da ve Avrupa’da daha köklü bir geçmişe sahip olmasına ülkemizde ilk defa 2000’li yıllarda lisans programı şeklinde ortaya çıkmıştır. Tıp ile mühendisliğin ortak bir paydada bulunduğu biyomedikal mühendisliği tıp ve mühendislik eğitiminin bir kompozisyonu olarak değerlendirilebilir. Biyomedikal mühendislerinin dünyada ve ülkemizde tıbbi cihazlara ilişkin ar-ge, üretim, kayıt, kalibrasyon, bakım-onarım, tıbbi donanım planlama ve satın alma ve geri ödeme gibi tıbbi cihaz yaşam döngüsünün tüm aşamalarında görev aldığı görülmektedir. Diğer lisans programlarında olduğu gibi mühendislik eğitim programlarındaki temel amaç sektörün kalifiye personel ihtiyacını karşılayabilecek bilgi ve beceriye sahip mühendisler yetiştirmektir. Bu bağlamda; eğitim müfredatlarının sanayi, kamu ve özel kurumlardan gelen geri bildirimler dikkate alınarak tadil edilmesi oldukça önemlidir.

1. TIBBİ CİHAZ SÜREÇLERİ

Hastalığın tanısı, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi veya doğum kontrolü amacıyla kullanılmak üzere imal edilmiş ve insanda kullanıldıklarında asli fonksiyonunu farmakolojik, immünojenik veya metabolik etkiler ile sağlamayan her türlü araç, alet, teçhizat, yazılım tıbbi cihaz olarak ele alınmaktadır. Bu tanımdan yola çıkarak geliştirilmiş olan bir ürünün tıbbi cihaz mevzuatı kapsamında değerlendirilip değerlendirilemeyeceği kullanım amacı, etki mekanizması, çalışma şekli ve tasarımı incelenerek belirlenmektedir (Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, 2011). Türkiye tıbbi cihazların piyasaya arzında AB ile tam uyumlu statüsünü devam ettirmekte olup bu kapsamda hâlihazırda üç tıbbi cihaz yönetmeliğini uyumlaştırarak yayınlamıştır. Bunlar; Tıbbi Cihaz Yönetmeliği (Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, 2011), yer çekimi veya vücudun doğal oluşturduğu enerji haricinde bir güç kaynağına sahip olup vücuda yerleştirilen kalp pili ve koklear implant gibi tıbbi cihazların gerekliliklerinin düzenlendiği Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği (Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği, 2011) ve insan numuneleri üzerinde yapılan test ve analizler için kullanılan tıbbi cihazların (örneğin covid-19 hızlı test kiti gibi) gerekliliklerinin düzenlendiği Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği (Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği, 2007)’dir. Geliştirilen bir ürünün tıbbi cihaz olarak piyasaya arzında söz konusu bu yönetmeliklerin gerekliliklerinin yerine getirilmesi gerekmektedir. Bu süreçte piyasaya arz edilen tıbbi cihazların uygunluk değerlendirmesi, klinik değerlendirmesi, CE işaretinin iliştilmesi, kayıt işlemleri ile tıbbi cihazların sağlık tesislerinde kullanımı ve kullanım dışı bırakılması süreçleri karşımıza çıkmaktadır. Şekil 1’de tıbbi cihaz yaşam döngüsünün adımları gösterilmektedir.



Şekil 1. Tıbbi cihaz yaşam döngüsü

Tıbbi cihaz yaşam döngüsünün her aşamasında cihazın imalatçısı ile pazara sunan ekonomik operatörün yerine getirmesi gereken gereklilikler bulunmakta olup ürün kullanım dışına çıkarılana kadar sorumlulukları müteselsilen devam etmektedir. Güvenli ürünlerin piyasaya arzı ile hasta ve kullanıcı sağlığının korunması açısından tıbbi cihaz süreçlerinde yetkin kişilerin görev alması oldukça önemlidir. Tıbbi cihazların tanımlı yerlerde yetkin kişilerce hastalara satılması, satış merkezinin belirli bir adreste yer alması ve gerektiğinde ilgi tarafların ulaşabilmesi ve bir cihazın hastaya uygulanmasında hekime klinikte destek olabilecek yetkin personelin tanımlanması için 15.05.2014 tarihli ve 29001 sayılı Resmi Gazetede Tıbbi Cihaz Satış, Tanıtım ve Reklam Yönetmeliği yayımlanmıştır (Tıbbi Cihaz Satış, Tanıtım ve Reklam Yönetmeliği, 2014). Bu yönetmelik ile sorumlu müdür, satış tanıtım elemanı ve klinik destek elemanı şeklinde roller tanımlanmıştır. Yönetmelikte bu görevleri üstelenebilecek meslek branşları da belirtilmiştir. Satış merkezlerinin ruhsatlandırılması için en az bir sorumlu müdür ve satış tanıtım elemanı çalıştırılması zorunlu olup özellikle kalp pili gibi klinikte uygulama gerektiren ürünleri satabilmek için de klinik destek elemanı istihdam edilmelidir.

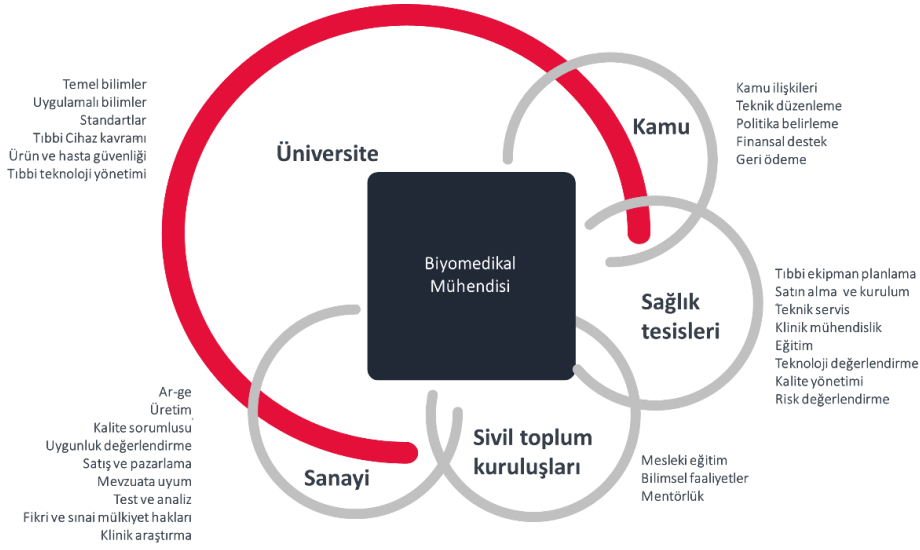
Ülkemizde tıbbi cihaz yaşam döngüsünün kayıt aşamasında, 2017 yılında hizmete sunulmuş yerli ve milli bir bilişim sistemi olan Ürün Takip Sistemi (ÜTS) kullanılmaktadır (Ürün Takip Sistemi, 2017). ÜTS tıbbi cihazların tekil takibini sağlayan bir kayıt ve izleme sistemidir. Tıbbi cihazların imalatından veya ithalatından son kullanıcıya kadar tekil takibini sağlayan bu sistem aslında tekil cihaz tanımlanmasının (unique device identification- UDI) iyi bir uygulama örneğidir (Bayrak et al, 2017). Bir tıbbi cihazın ÜTS'ye kaydının yapılabilmesi için piyasaya arz eden ilgili firmanın satış merkezi ruhsatının olması gerekmektedir.

Tıbbi cihazların piyasaya arz sonrası süreçlerinde klinik mühendisliği hizmetleri ön plana çıkmaktadır. Bu kapsamda tıbbi cihazlar için muayene kabul, kurulum, güvenli kullanım, kalibrasyon ve bakım-onarım gibi faaliyetler bulunmaktadır.

2. BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLERİNİN TIBBİ CİHAZ SÜREÇLERİNDEKİ ROLÜ

Şekil 1'de yer alan tıbbi cihaz döngüsünün her aşamasında biyomedikal mühendisleri aktif görev almaktadır. Aslında tıbbi cihazlara ilişkin teknik düzenlemelerde yeni süreçler ve roller tanımlamakta olup buna bağlı olarak eğitim ve tecrübe başta olmak üzere bazı gereklilikler belirlenmektedir. Her yeni düzenleme bazı branşlar için yeni iş alanları anlamına gelmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta bu iş alanlarındaki ihtiyacı karşılayabilecek mühendislerin yetiştirilmesidir. Tecrübe sahada kazanılmaktadır ancak bu süreçlere hızlı bir şekilde adapte olabilecek eğitim seviyesine sahip mühendislerin sahaya çıkması beklenmektedir.

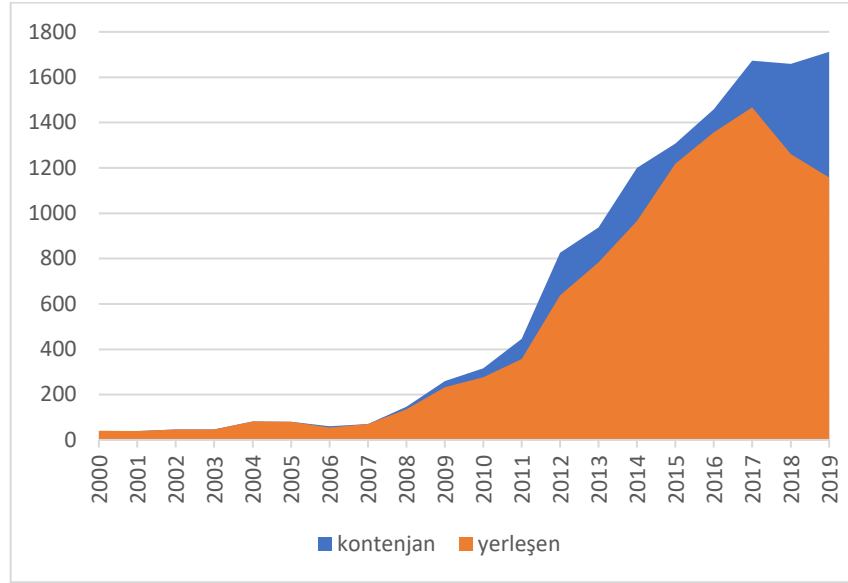
Şekil 2'de biyomedikal mühendislerinin sağlık sistemindeki rolünün şematik bir gösterimi yer almaktadır. Üniversite eğitimi ile iş alanları arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Tıbbi cihaz kavramı, piyasaya arz öncesi ve sonrası süreçler hakkında bilgi sahibi olarak mezun olan öğrencilerin sahaya daha hızlı adapte oldukları görülmektedir.



Şekil 2. Biyomedikal Mühendislerinin İş Alanları

Biyomedikal mühendisliği, Amerika’da ve Avrupa’da daha eski bir geçmişe sahip olmakla birlikte tüm dünyada kabul görmüş bir disiplindir. Özellikle aldığı eğitim nedeniyle hekim ile aynı dili konuşabilen biyomedikal mühendisleri, hekim-mühendis işbirliği ile sektöre önemli katkılar sunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından biyomedikal mühendislerinin tıbbi cihaz süreçlerindeki rolüne ilişkin yapılan bir çalışmada biyomedikal mühendislerinin eğitimi ve süreçlerdeki katkısı incelenmiş olup ayrıca dünya genelinde var olan mesleki örgütlerin yapısından ve biyomedikal mühendislerinin mesleki becerilerinin artırılmasındaki etkileri anlatılmıştır. DSÖ tarafından 2010-2015 yılları arasında yapılan bir anket çalışmasında, 10.000 kişi başına düşen biyomedikal mühendisi sayısının 0.12 olduğu Türkiye Avrupa bölgesindeki 40 ülke arasında 27. sırada yer almaktadır. Bu kritere göre Finlandiya 2.73 ve İsrail ise 2.48 ile ilk iki sırada yer almaktadır (World Health Organization,2017).

Şekil 3’te ülkemizdeki üniversitelerin biyomedikal mühendisliği bölümlerinin 2000-2019 yılları arasındaki toplam kontenjan ve yerleşen öğrenci sayıları gösterilmektedir. Son yıllarda bu iki gösterge arasındaki makasın açıldığı görülmektedir. 2019 yılında tüm üniversitelerde açılan toplam kontenjan sayısı 1.712 iken yerleşen öğrenci sayısı 1.158’dir (Yükseköğretim Program Atlası. Toplam mezun sayısının ise 10.000’in üzerinde olduğu bilinmektedir. Programlardaki doluluk oranlarının düşmesinde biyomedikal mühendislerinin istihdamındaki sorunların etkili olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3. Biyomedikal Mühendisliği lisans programlarının kontenjan ve yerleşen öğrenci sayıları

2. SONUÇ ve TARTIŞMA

Ülkemizde biyomedikal mühendisliği 20 yıllık bir geçmişe sahiptir. Önceki yıllarda tıbbi cihazlarla ilgili tüm süreçlerde diğer mühendislik bölümlerinden mezun olanlar görev almakta iken son yıllarda kamu ile birlikte tıbbi cihaz alanında üretim, satış, pazarlama veya satış sonrası hizmetler veren kuruluşların artık biyomedikal mühendislerini tercih ettiği görülmektedir. Ancak tıbbi cihaz sektörü sahip olduğu ürün portföyünün spesifik ve multidisipliner özelliklerinden dolayı diğer sektörlere kıyasla daha kısıtlı bir istihdam kapasitesine sahiptir. Sağlık meslek mensuplarının ana istihdam kanalının kamu kurumları olmasına rağmen biyomedikal mühendisleri için ise sanayide daha fazla seçeneğin mevcut olduğu bilinmektedir. Sanayinin ihtiyaçları doğrultusunda nitelikli biyomedikal mühendislerinin iyi bir eğitim alt yapısına sahip olması oldukça önemlidir. Bu açıdan sanayiden gelen geri bildirimlere göre eğitim müfredatlarının güncellenmesi oldukça önemlidir. Ayrıca biyomedikal mühendisliği programı eğitim müfredatlarına tıbbi cihaz düzenlemelerinin anlatıldığı zorunlu veya teknik seçimlik derslerin eklenmesi düşünülebilir.

Yeni istihdam alanlarının yaratılmasında kamu kurumları tarafından oluşturulan teknik düzenlemelerin etkisi kayda değerdir. Örneğin tıbbi cihazların test ve kalibrasyon işlemleri ile ilgili süreçleri tanımlayan yönetmelik (Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik, 2015) ve Tıbbi Cihaz Satış, Tanıtım ve Reklam Yönetmeliği'nde birçok meslek dalı için yeni iş tanımları ve gereklilikler belirlenmiştir. Dünyada ve ülkemizde; almış olduğu eğitimin bir sonucu olarak tıbbi cihaz süreçlerine en fazla aşına olan meslek dalının biyomedikal mühendisliği olduğu bilinmekte olup ülkemizdeki biyomedikal mühendisi sayısının ise son 10 yılda kamu, üniversite ve sanayi ihtiyaçlarını karşılayacak düzeye geldiği görülmektedir. Bu bağlamda; gerek kamu tarafından yapılan teknik

düzenlemelerde gerekse sanayide biyomedikal mühendislerinin istihdamına daha fazla hassasiyet gösterilebilir.

Mevcut tıbbi cihaz direktiflerinin yerine 2017 yılında AB tarafından yayımlanmış ve Mayıs 2021’de yürürlüğe girecek olan 2017/745 sayılı Tıbbi Cihaz Tüzüğü (Regulation 2017/745, 2017) ve Mayıs 2022’de yürürlüğe girecek olan 2017/746 sayılı İn Vitro Tanı Tıbbi Cihaz Tüzüğü (Regulation 2017/746, 2017) ile tıbbi cihaz piyasaya arz koşullarında büyük değişiklikler meydana getirilmiştir. Klinik araştırma, sınıflandırma, uygunluk değerlendirme, belgelendirme ve izlenebilirlik gibi konularda daha sıkı kuralların belirlendiği bu yeni düzenlemeler ile aslında daha yetkin personel ihtiyacı da ortaya çıkmaktadır (Kaule et al., 2020).

Biyomedikal mühendislerinin temel çalışma alanı tıbbi cihazlardır. Bir tıbbi cihaz firmasında ar-ge mühendisinden kalite sorumlusuna veya lojistik faaliyetlerden sorumlu personele kadar tüm çalışanlar yürüttükleri süreçlerde güvenli ürünlerin piyasaya arzı için mevzuatta tanımlanmış gereklilikleri yerine getirmek zorundadır. Kalite yönetim sisteminde; tüm çalışanların ortak kalite ilkeleri çerçevesinde çalıştığı, şeffaf ve sürekli iyileşme anlayışının yer aldığı süreçlerin yürütülmesi amaçlanmaktadır (Abuhav, 2018).

KAYNAKLAR

1. Tıbbi Cihaz Yönetmeliği. (2011, 7 Haziran). Resmi Gazete (Sayı: 27957). Çevrimiçi <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110607-1.htm>
2. Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği. (2011, 7 Haziran). Resmi Gazete (Sayı: 27957). Çevrimiçi <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110607-2.htm>
3. Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro)Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği. (2007, 9 Ocak).Resmi Gazete (Sayı: 26398). Çevrimiçi <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2007/01/20070109-9.htm>
4. Tıbbi Cihaz Satış, Tanıtım ve Reklam Yönetmeliği. (2014, 15 Mayıs). Resmi Gazete (Sayı: 29001). Çevrimiçi <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/05/20140515-4.htm>
5. Ürün Takip Sistemi. (2017). Çevrimiçi <https://uts.saglik.gov.tr/>
6. Bayrak, T., & Çopur, F. Ö. (2017). Evaluation of the unique device identification system and an approach for medical device tracking. Health Policy and Technology, 6(2), 234-241.
7. World Health Organization. (2017). Human resources for medical devices, the role of biomedical engineers. World Health Organization.
8. Yükseköğretim Program Atlası, Yüksek Öğretim Kurumu. Çevrimiçi <https://yokatlas.yok.gov.tr/>
9. Tıbbi Cihazların Test, Kontrol ve Kalibrasyonu Hakkında Yönetmelik. (2015, 25 Haziran). Resmi Gazete (Sayı: 29397). Çevrimiçi <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/06/20150625-4.htm>
10. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical device, European Commission. Çevrimiçi <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

11. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices, European Commission, Access url: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>
12. Kaule, S., Bock, A., Dierke, A., Siewert, S., Schmitz, K. P., Stiehm, M., ... & Schmidt, W. (2020). Medical Device Regulation and current challenges for the implementation of new technologies. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 6(3), 334-337.
13. Abuhav, I. (2018). *ISO 13485: 2016: a complete guide to quality management in the medical device industry*. CRC Press.