

İNCELEME YAZILARI

ULTRASONOGRAFİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

BIOEFFECTS OF ULTRASONOGRAPHY

Önder ÇELİK

SUMMARY

The passage of sound through a medium involves acceleration and displacement of particles in the medium as well as localize forces and stresses. When sound wave transmission is through tissues, the possibilities of biologic effects, no matter how remote, come into question. It is well known that ultrasound beams of sufficient intensity can modify and even damage biologic tissues. It is not known, however, whether diagnostic ultrasound beams of sufficient intensity can modify and even damage biologic tissues. It is not known, however, whether diagnostic ultrasound beams produced during clinical studies can cause harmful effects. The vast experience that has been gained with clinical ultrasound equipment has been accompanied by no known tissue damage.

(Key Words: Safety of Ultrasound, Tissue damage, Ultrasound emission)

ÖZET

Sesin bir ortamdan geçişi, bu ortam içersindeki partiküllerin hızlanması ve yer değiştirmesine bağlıdır. Ses dalgalarının geçtiği ortam bir doku ise, olasılık küçük de olsa yaratacağı biyolojik etkiler gündeme gelmektedir. Eğer yeterli yoğunluğa ulaşırsa ultrasonik dalgalar biyolojik dokuların etkileyebildiği ve zararlı olabildiği bilinmektedir. Bununla beraber tanınal ultrasonun etkilerinin ne olduğu tam bilinmemektedir. Klinik ultrason cihazının bugüne değin irtaya konmuş doku hasarı söz konusu değildir.

(Anahtar Sözcükler: Ultrasound, Biyolojik etkiler, Doku hasarı)

Ultrasonografi (US) tıpta tanı ve tedavi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. US üniteleri, genellikle büyük küçük tüm hastane ve kliniklerde bulunmaktadır. Çok sayıda doktor ve hemşire çalıştıkları yerde el temasıyla US dalgalarına maruz kalmaktadır. US cihazını kullanan, tıbbi sahada çalışan yeni meslek grupları (tanısal, cerrahi, sterilizasyon ve fizyoterapi) US dalgalarıyla temas halindedir. Kontakt US'de, enerji kaynağıyla biyolojik doku arasında bir hava boşluğu yoktur. Bu durum hava yoluyla yayılan US'den daha tehlikelidir. Çünkü hava enerjinin bu çeşidini bir kat daha az iletir. İyonize olmayan radyasyonun oldukça güvenli bir yöntem olduğu kaydedilmesine rağmen US etkilediği organda çeşitli değişimleri başlatmaktadır.¹⁻²

Ultrason dalgasının ortaya çıkışında transduser frekansı ve gücü önemlidir. Transduser frekansları 2.25 MHz ile 10 MHz arasında değişmektedir. Fetal tetkiklerde 3.5 MHz lik problemler kullanılmaktadır. Transduser gücü mW/cm^2 olarak ifade edilmektedir. Fetus için emin olarak kabul edilen üst sınır $100 mW/cm^2$ dir.³⁻⁴ Bir çok dinamik ultrason cihazının gücü 10-20 mW/cm^2 arasında değişmektedir. Doppler cihazlarından çıkan güç B mod'dan daha fazladır. Tanısal amaçlı ultrasonografide kullanılan daha yüksek şiddetteki ses dalgaları esas olarak ısı yapıcı etkileri (Termal) ve mikrokavitasyonu uyarıcı etkileri nedeni ile bazı biyolojik etkiler yapabilirler.⁵ Tanısal amaçlı yapılan sonografik incelemelerde çoğu kez ısının $1^{\circ}C$ den daha az yükseldiği gösterilmiştir. BU kadarlık ısı yükselmesi normal insan yaşamı sırasında ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle beden ısısında bu denli küçük artışlar doku hasarına yol açmamaktadır.⁶

Güvenlikle ilgili günümüze değin yapılan bir çok araştırmada birbirinden farklı, tutarlı olmayan yöntemler kullanıldığı için sonuçların yorumlanması güçleşmektedir. Bu çalışmaların bir kısmı küçük memeliler üzerinde yapılmış, bir kısmında da böcekler, bitkiler ve hücre

süspansiyonları kullanılmıştır⁷ (Tablo 1).

Bu nedenle elde edilen olumlu bulguları insanlara uyarlamak olanaksızdır. Hayvan deneylerinde ve tedavi amaçlı uygulamalarda yeterince yüksek şiddetteki ses dalgalarının biyolojik yapıları ve işlevleri değiştirebileceği gösterilmiştir. Fakat Tablo 2'de görüldüğü gibi tanısal amaçlı ultrasonografide bu denli yüksek şiddette ses enerjisi kullanılmaktadır. Bu yüzden tanısal amaçlı ultrasonografinin biyolojik etkilerini araştıran çoğu çalışmada fetus için kötü etkilerden bahsedilmemektedir.⁸

Son zamanlardaki bazı çalışmalar; uzun süre çalıştıkları yerlerde US'a maruz kalan hastane çalışanlarında, periferik sinir sisteminde doza bağlı olarak nörovasküler bozuklukların gelişebileceğini (ellerde vejetatif polinevrit; anjiyodistonik sendrom) göstermektedir.⁹ Bazı İskandinav çalışmalarında, bayan fizyoterapistler (US ve kısa dalgalara maruz kalan) düşük ve doğuştan anomali oranları açısından artış göstermişlerdir. Yine de bu sonuçlar temel alınarak kesin bir yargıya varılamaz. Son 20 yıldır tanısal US cihazları ile yayılma maruz kalma, sürekli bir artış göstermiştir. Bu nedenle hastane çalışanlarının gereksiz ultrason teması önlenmelidir.⁴

Akustik güç, yoğunluk ve basınç

Bir ultrason kaynağı temasta bulunduğu ortama enerji nakleder. Bu enerjinin miktarını anlamak için dalgadaki akustik güç ve yoğunluk ölçülmektedir. Güç, transduserden ortama aktarılan enerji oranıdır. Birim olarak watt (W) ya da miliwatt (mW) kullanılır. Tanısal bir ultrasonun dokuya gönderdiği enerji klasik olarak 1-10 mW oranındadır. Yoğunluk, birim alana düşen güç anlamındadır. Birim olarak W/m^2 ya da daha sık olarak mW/cm^2 kullanılır. Bazen akustik alandaki basınç amplitüdünü de bilmek kavitasyon oluşturma riskini değerlendirme açısından yararlı olabilir.¹⁰⁻¹¹

Güç ve Yoğunluğun Ölçümü

Tanısal aletlerce oluşturulan çok düşük

TABLO 1: Ultrasonun değişik ortamlardaki etkileri

İncelenen biyolojik düzey	US Frekans yoğunluğu	Sonuç	Yorum
	Yüksek yoğunlukta	Hücre lizisi	Yüksek yoğunlukta meydana gelen kavitasyon invivo ve in vitro ortamlarda hücreleri tahrip eder. Bu etkilerin oluşması için gereken eşik değer sınırları geniştir.
	(x-Ray ile sinerjizm gösterir) Sürekli, 2Mhz, >0.8W/cm ² Aralıklı, 2Mhz >60mW/cm ²	Proliferasyon Yeteneğinde azalma	Pulsun özellikleri sonucu etkileyebilir. Bu nedenle proliferasyonun azalması ile ilgili çelişkili sonuçları vardır.
Hayvan ve insan hücrelerinde invivo ve invitro etkiler	Aralıklı, 2Mhz 2,7-5.0mW/cm ² 3,5Mhz, 0,021mW/cm ² 5Mhz 37-73mW/cm ² 0.86 MHZ, 1W/cm ²	lenfosit ve lenfoblast hücrelerinde kromatid değişim sıklığında	Sonuçlar arasında farklılıklar vardır. Çoğu çalışma negatiftir. Pozitif çalışmalar aralıklı dalgaları kullanılmış ve hücre bölünmesi sırasında uygulanmıştır
	Yüksek Yoğunlukta	Kromozal abersasyonlar	Bu etki özellikle bitkilerde görülmüştür (Aynı etki x ışını ile de memeli hücrelerinde görülür)
In vitro makromoleküller (Protein, DNA)	Sürekli, 1MHz, 200mW/cm ² 400mW/cm ²	Moleküler yıkım	Hasarın kavitasyon nedeniyle olması olasıdır. Invitro sonuçlar invivo ortama uygulanmaz.
Invitro izole hücreler (Hücre kültürleri ve süspansiyonu)	Sürekli aralıklı 3Mhz 0,5-2W/cm ² , 870 KHZ 1,1W/cm ² Sürekli, 1 MHz 1,8 W/cm ² 870KHz, 4W/cm ² Aralıklı 2,5 MHz, 17 mW/cm ²	Protein sentezi değişir (genellikle artar) DNA sentezi artar	İzole hücrelerin US ile etkileşimi doku veya bütün organizmalarinkinden farklıdır. Artmış protein sentezi ultrastrüktürdeki zedelenme yani kavitasyon nedeniyle olabilir
	Sürekli aralıklı 0,5-3,2 MHz 0,5-4 W/cm ²	hücre membranında değişiklik	Diagnostik düzeydeki etkiler bile fetal gelişim ile ilişkili olabilir. Ancak bazı etkiler tartışmalıdır.
	Aralıklı, 2-3 Mhz, 15-1500 MW/cm ² 0.8 MHz, 800-2600 mW/cm ²	Elektron mikroskopla görülebilen yapısal değişiklikler (Aynı değişiklikler invivo da ortaya çıkabilir)	Mitokondri en duyarlı yapılarıdır. Bazı etkiler düzeltilir.
	Aralıklı 5Mhz, 2,5mW/cm ² Sürekli 870 KHz 4W/cm ²	Mikrotübül disorganizasyonu mitolik ekseninde bozukluk	Kromozom diziliminde bozukluk
Çok hücreli (İnsan olmayan) organizmalar		Drosophilada gelişimsel	Böceklerde daha fazla gaz kabarcığı ve kavitasyon ortaya çıkmaktadır. malformasyonlar
	Aralıklı 2Mhz, 50mW/cm ² 600mW/cm ² Sürekli 2Mhz, 1,4 W/cm ² 10-3000 mW/cm ² 75-5000mW/cm ²	Konjenital malformasyon (fare, sıçan, kurbağa)	Çoğu etki hipertermi nedeniyle fazla yoğunlukta US uygulandığı zaman ortaya çıkar
	Sürekli 1Mhz, 0.075-5,5 W/cm ² 2Mhz, 0.005, 1W/cm ² Aralıklı	Doğum kilosunda azalma	Hipertermi nedeniyle gelişme geriliği olabilir. Pek çok çalışma bu etkinin sürekli dalgalarla olduğunu göstermektedir.

ultrasonik güç seviyelerinin pratik ölçümü bir ses dalgasının yansması ya da emici bir yüzeye rastlaması esnasında oluşan küçük sürekli bir kuvvet olan radyasyon kuvvetinin ölçülmesi ile sağlanabilir. Bu bir laboratuvar güç dengesi ile ölçülebilir. Gücün ölçülmesinin diğer bir yolu ise ses ışınının içinden geçtiği düzlemin değişik noktalarındaki ortalama akustik yoğunluk zamanını ölçmektir. Hidrofon denilen cihaz bir noktadaki ortalama yoğunluk zamanını ölçmede kullanılır.¹²

TABLO 2: Tipta kullanılan ses enerjisinin şiddeti

(Spatial-peak-temporal-average intensity)

Tipta kullanımı	Şiddeti (Intensity) (W/cm ²)
Cerrahi Tedavi Tanı	>10
a- Pulse Echo	0.5-3.0
b- Doppler	0.001-0.1
	0.01-1.0

Biyolojik Etkileri Oluşturma Şekilleri

Ultrason yeterince yüksek yoğunluklarda ve uzun süre maruz kaldığında ölçülebilen bazı etkiler yapabilmektedir. Etki küçük bir ısı yükselmesinden ya da dokunun tam bozulmasına kadar giden değişik şekillerde olabilir. Bu etkiler temelde tanısal ultrasonun akustik salınının aşıldığı durumlarda söz konusudur.¹³

Isınma

Ses dalgası doku içinden geçerken zayıflar. Bu zayıflamanın belli bir kısmı emilme ya da aslında ultrasonik enerjinin ısıya dönüşmesi yüzündendir. Çok düşük ultrasonik güç seviyelerinde bu ısı çabucak dağılır ve ölçülemez. Diğer taraftan ultrasonik tedavi cihazları ki bunlar 100 mW/cm² lik veya daha büyük yoğunluğa ulaşabilirler, dokularda belirgin ısı yükselmelerine sebep olabilirler, hatta bu tedavi şeklinin esası da derin dokularda ısı oluşturabilmesidir⁶ Tablo (3). 2⁰C veya daha az ısı artışı biyolojik etkiye yol açmaz. Bu nedenle FDA fetusun karşılaşabileceği ısı artışı sınırını

2⁰C olarak belirtmiştir.

TABLO 3: Doku ısınmasını artıran faktörler

Yüksek transdüser frekansı
Uzun karşılaşma zamanı
Yoğun tipi (Kemik > yumuşak doku)
Unscanned mod (pulse > renkli Doppler)

Kavitasyon

Bir sıvı içerisindeki yoğun ultrasonik ışınlar çözülmüş gazlardan oluşan küçük kabarcıklar oluşturabilirler. Bu olaya kavitasyon denir. Kavitasyon kabarcıkları ses alınındaki basınç titreşimleri ile eşzamanlı olarak genişler ve daralır. Bu da ses ışınının tek başına oluşturduğu partikül yer değiştirmesinin daha fazla oluşmasına sebep olur. İki tür kavitasyon söz konusudur.¹⁴ Dengeli kavitasyon, sesle birlikte titreşen kabarcıkların oluşumudur. Buna karşın geçici kavitasyon titreşimlerin çok güçlenmesi ile beraber kabarcıkların çok yoğun ve yerel etkiler oluşturduğu kaviteasyondur. Bu tip olan kavitasyon tanı cihazının oluşturduğunun üzerinde basınç ve genlik gerektirir.¹⁴

Kavitasyonun bazı in vitro etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İn vivo olarak hangi tip kavitasyonun doku hasarından sorumlu olabileceği henüz gösterilememiştir. Kavitasyon için eşik değer ortamdaki akustik basınç genlikleri ile doğrudan alakalıdır. Bu yüzden ultrason cihazı üreticileri tepe (peak) ve tepe basınç değerleri ölçer ve bildirirler.¹⁵

Şimdiki US sistemleri hayvan modellerinde hem in vivo hem de invitro kaviteasyona yol açarak, kanın ekstrevasiyonuna neden olurlar. Mekanik indeks kaviteasyonu saptamada diğer parametrelerden daha duyarlıdır. Gaz kabarcıkları oluşmadığı zaman doku hasarı oluşturacak kaviteasyon eşiği artmaktadır. Ancak insanda gösterilmemiş olmakla beraber hayvan deneylerinde düşük kaviteasyon miktarlarında akciğer zedelenmesi bildirilmiştir.

Doğrudan Mekanik Etkiler

Ses iletimi ortamdaki parçacıkların yer değişimi, hızlanması ve gerilimine yol açar. Dolayısıyla ses dalgaları doğrudan etki oluşturabilirler. Bazı deneysel çalışmalarda bitki ve hücrelerde ısı yüksekliği ve kaviteasyon oluşmamasına karşın biyolojik etkiler oluşmuştur. Bu da mekanik etkilere bir kanıttır.¹⁶

Hemen hemen her klinik çalışma ve tedavi girişimi hasta için bir risk oluşturur. Hastaya uygulanacak bir tetkik hakkında karar vermek için klinisyen yarar-zarar oranını hesaplamak zorundadır. Tanısal US için ne kadar küçük olursa olsun bir miktar risk olduğunu kabul etmeliyiz. Çalışmalar ilerledikçe zaman içerisinde değişik düzeyde ultrasonla karşılaşma konusunda riskler daha iyi belirlenecektir. Şu ana kadar yüzbinlerce kişi tanısal US muayenesinde geçmiştir ve ortaya konulmuş kötü bir etki yoktur. Bu bilgi oldukça rahatlatıcı olmakla beraber tanısal ultrason için bir risk faktörü belirlemenin zor bir iş olduğunu da ifade etmektedir. Bu araştırmalarda değişik yöntemler kullanılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar tıbbi kayıtlarla in utero ultrasonla karşılaşan ve karşılaşmayan benzer grupları kıyaslamaktadır.¹⁷

Bu epidemiyolojik araştırmalara ek olarak invivo olarak hayvanlarda ve en vitro olarak memeli hücrelerinde değişik çalışmalar yapılmıştır.¹⁸⁻¹⁹ Tanısal düzeyde saatler boyunca ultrasonik dalgalara maruz kalan küçük hayvanlarda yapılan deneylerde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Ancak bunun tersini düşündüren bazı çalışmalar da vardır. Örneğin Liebeskind ve ark.¹⁵ Tanısal US kullanarak in vitro hayvan hücrelerinde DNA ve büyüme modelinde değişiklik olduğunu göstermişlerdir. Belki biyolojik endikatörler ve araştırma teknikleri daha duyarlı hale geldikçe riskin boyutunu belirlemek mümkün olabilecektir.²⁰

Tanısal düzeyler aşıldığında sıçanlarda fetal gelişme geriliği, in utero ölüm ve mitoz oranlarında değişme gözlenmiştir. Bu et-

kilerin oluşturulabilmesi için belli bir zaman boyunca belli yoğunluğa ulaşmak gerekir. Eğer yoğunluk azaltılırsa karşılaşma zamanının uzaması gerekir.

Bazı çalışmalarda yüksek zirve yoğunluklarında (Y=yoğunluk), kısa süreli bir salınım (Z=maruz kalma zamanı), bile etki oluşturabilmelidir. Özgün zirve-zaman ortalama yoğunluklarının 100mW/cm²'den büyük olduğu durumlarda şu denklem ortaya çıkmaktadır:

$$Y \times Z = 50 \text{ (W/cm}^2\text{)s} \\ = 50 \text{ joules/cm}^2$$

Joule bir enerji birimidir. Watt saniye ile çarpıldığında 100mW/cm²'nin altında karşılaşma ne kadar fazla olursa olsun herhangi bir etki gözlenmemektedir.

Amerikan Tıbbi Ultrasonografi Enstitüsü bunu netleştirmek için şu bildiriye yayınlamıştır: "Düşük frekansta odaklanmış ultrason ile 100 mW/cm²'nin altındaki yoğunluklarda belirgin biyolojik etkiler gözlenmemiştir. Ayrıca 1 ile 500 saniye arasında daha yüksek yoğunluklarda da bu tip etkiler şayet yoğunluk ve maruz karşılaşma 50 joule/cm²'den az ise gözlenmez."

Çalışmaların sonucu ne gösterirse göstereceğin sağ duyu, olabilen en düşük akustik karşılaşmayı gerektirir. Tıp personeli gerekli olduğunda tanısal US'yi kullanmaktan kaçınmamalıdır. Ayrıca aletin çalışma modları ve akustik yoğunluğu hakkında bilgi sahibi olunmalıdır ve pek çok cihazda akustik gücü kontrol eden düzenekler olduğu unutulmamalıdır. Genel bir kural olarak kazanım yüksek tutulmalı güç ise düşük tutulmalıdır. Salınım zamanının mümkün olduğunca kısa tutulması sağlanmalıdır.

SONUÇLAR

Çalışmaların sonuçlarına göre tanısal US biyolojik etki oluşturma açısından düşük risk taşır. Bu risk faktörünü doyurucu bir şekilde belirleyecek yeterli veri yoktur.

Güç transducerden ortama aktarılan enerjidir. Watt ya da mW olarak tanımlanır.

Yoğunluk birim alandaki ultrasonik güçtür. W/M^2 olarak ifade edilir.

Hidrofon cihazı genellik 0,5-1 mm çaplı piezoelektrik elementli küçük çaplı bir probdan oluşur. Ultrasonik dalga önüne yerleştirildiğinde hidrofon akustik basınç amplitüdü ile orantılı bir elektrik sinyali üretir.

Yoğunluk değerleri uzaysal ortalama zaman yoğunluğu (SATA) uzaysal zirve zaman ortalama yoğunluğu (SPTA) ve uzaysal zirve dalga ortalama yoğunluğu (SPPA)'dur.

Bir US tarayıcısının değişik modlarında değişik yoğunluklar oluşabilmektedir. Aynı zamanda aynı modda işleyen değişik cihazların arasında yoğunluk ve güç farkları vardır.

Biyolojik etkiler genellikle ısınma, kavtasyon veya doğrudan etkiler şeklindedir.

Tanusal US için çok küçük de olsa bir risk olabileceği hesaba katılmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar daha önceki tanusal US etkilerini in utero olarak araştıran geriye dönük çalışmalardır.

Küçük hayvanlarda yapılan çalışmalarda biyolojik etkilerin ortaya çıkması için genellikle tanusal US yoğunluklarının üstüne çıkılması gerekir.

Ultrason kullanıcısının akustik değerlerden değişik kullanım modlarından haberi olmalıdır ve aletler en az güçte ve en az karşılaşma zamanında kullanılmalıdır.

Güç düşük tutulmalı ve uygun trandüser kullanılmalıdır.

Pulse uzunluğu azaltılmalıdır.

Spesifik derinlikte fokus yapılmalı ve yoğunluğu daha düşük olan B-mode, yoğunluğu yüksek olan M-mode'a yeğlenmelidir.

Ultrasonografide kullanılan frekanslar 13-15 MHz düzeylerinde çıkmış olup FDA fetal ultrasonografinin risk taşımadığını onaylamıştır.

KAYNAKLAR

1. American Institute of Ultrasound in Medicine: Acoustic output levels from diagnostic ultrasound equipment, Bethesda, MD, 1985 and 1988, The Institute.

2. American Institute of Ultrasound in Medicine: Safety considerations for diagnostic ultrasound, Bethesda, MD, 1980, The Institute.

3. Carson P: Diagnostic ultrasound emissions and measurement. In: Fullerton G, Zagzebski J: *Medical Physics of CT and ultrasound* New York, 1980, AAPM.

4. Magnavita-N, Fileni-A. Il rischio professionale de ultrasoni in medicina. *Radiol Med Torino*, 1194 ; 88(1-2): 107-11.

5. American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM/NEMA acoustic output measurement standart, Bethesda, Md, 1988, The Institute.

6. Dyson M: Therapeutic Applications of Ultrasound. In: Nyborg W and Ziskin M, (eds) *Clinics in diagnostic ultrasound*. Vol 16, Biological Effects of Ultrasound, New York, Churchill-Livingston, 1985 ; 121-33.

7. Carson P, Fischella P, and Oughton T: Ultrasound power and intensities produced by diagnostic ultrasound equipment, *Ultrasound Med Biol*, 1978 ; 3 : 341.

8. Lele P: "Local hyperthermia by ultrasound for cancer therapy. In Nyborg W and Ziskin M: *Clinics in Diagnostic Ultrasound*, Vol 16, Biological effects in ultrasound, New York, Churchill-Livingston, 1985 ; 135-55.

9. Nyborg W: Physical mechanisms for biological effects of ultrasound, HEW Pub No (FDA) 78-8062, Washington, DC, Food and Drug Administration, 1978.

10. O'Brien W: Biological effects of ultrasound. In Fullerton G and Zagzebski J, (eds) *Medical Physics of CT and Ultrasound*, New York, 1980 AAPM.

11. American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM/NEMA ultrasound safety standart, Washington, DC, 1981 The Institute.

12. American Institute of Ultrasound in Medicine: Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound, *J Ultrasound Med*, 1988 ; 7 (9) (suppl), 133-140.

13. Statement of mammalian in vivo ultrasonic biological effects, *Reflections*, 1978, 4: 311.

14. Nyborg W: Mechanisms for biological effects of ultrasound. In Nyborg W and Ziskin M: *Clinics in Diagnostic Ultrasound*, New York, Churchill Livingston, 1985 ; 23-33.

15. Liebeskind D, Bases R, Elequin F, et al: Diagnostic ultrasound: effects on the DNA and growth patterns of animal cells, *Radiology*, 1979 ; 131 : 177.

16. Taylor KJW: Current status of toxicity investigations, *J Clin Ultrasound*, 1974 ; 2 : 149.

17. Ziskin M: Epidemiology and human exposure. In Nyborg W and Ziskin M: *Clinics in Diagnostic Ultrasound*, vol 16, biological effects of ultrasound, New York, Churchill Livingstone, 1985 ; 111-120.

18. O'Brien W: Safety of ultrasound In: de Vleeger M, (ed) *Handbook of Clinical Ultrasound*, New York, John Wiley & Sons, Inc, 1978.

19. Smythe M: Animal toxicity studies with ultrasound at diagnostic power levels. In: Grossman CC, (ed): *Diagnostic Ultrasound*, New York, Plenum Press, 1966.

20. Cell exposures. In Nyborg W and Ziskin M, (eds). *Clinics in Diagnostic Ultrasound*, vol 16, biological effects of ultrasound New York, Churchill-Livingstone, 1985 ; 23-33.

14-20 / 8-17 ayms
kaynak