İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKULARDAKİ ISIL DEĞİŞİMLERİN OCT YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet ADEMOĞLU

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Biyomedikal Mühendisliği Programı

HAZİRAN 2012

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKULARDAKİ ISIL DEĞİŞİMLERİN OCT YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet ADEMOĞLU
504091414

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Biyomedikal Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci ÇİLESİZ

HAZİRAN 2012

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 504091414 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Mehmet ADEMOĞLU,** ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı **"DOKULARDAKİ ISIL DEĞİŞİMLERİN OCT YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI"** başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı :	**Prof. Dr. İnci ÇİLESİZ** İstanbul Teknik Üniversitesi	.....
Jüri Üyeleri :	**Doç. Dr. Murat GÜLSOY** Boğaziçi Üniversitesi	.....
	Yrd. Doç. Dr. İlker BAYRAM İstanbul Teknik Üniversitesi	.....

Teslim Tarihi : **04 Mayıs 2012**
Savunma Tarihi : **05 Haziran 2012**

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bana yol gösteren ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. İnci Çilesiz'e göstermiş olduğu ilgi ve sabır için teşekkürü borç bilirim.
Desteklerini her zaman hissettiğim arkadaşlarıma teşekkür ederim.
Hayatım boyunca bana güvenen, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Haziran 2012 Mehmet Ademoğlu

EK ÖNSÖZ

Danışmanlığımda tez çalışmasını tamamlayan Mehmet ADEMOĞLU'nun kullandığı tüm veriler ABD'nin Minnesota Üniversitesi'nde Güz 2007 döneminde yaptığım bilimsel araştırma çalışmaları sırasında elde edilmiştir. Veriler üniversitenin Minneapolis/St Paul kampüsünde Y.Doç.Dr. Taner Akkın'ın "Biyomedikal Optik Laboratuvarı"ndaki OCT düzeneğiyle alınmış olup, "Dokuların fiziksel özelliklerinin sıcaklıkla değişiminin izgesel boyutta OCT yöntemi ile araştırılması" başlıklı araştırmalarım bir 2219 projesi ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.
Beni hala çok heyecanlandıran bu araştırmayı yapmamı sağlayan TÜBİTAK BİDEB'e, beni davet ederek evinde ağırlayan Dr. Taner AKKIN'a ve eşi Zeliha'ya, laboratuvarda yardımlarını esirgemeyen Aarthi SIVAPRAKASAM ve (artık Dr.) Muhammad K. AL-QAISI ile hayvan laboratuvarı teknisyeni Diana M. FREEMAN'a teşekkür borçluyum.
Aldığım verilerin işlenmesi ve çözümlenmesi için görevlendirdiğim lisansüstü öğrencilerinin konuya fazla ilgi duymaması bu çalışmaların bir tez haline getirilmesini bu kadar geciktirdiği için TÜBİTAK BİDEB'e özürlerimi sunuyorum.

Haziran 2012

Prof.Dr. İnci ÇİLESİZ
Danışman

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
KISALTMALAR ..... **ix**
ÇİZELGE LİSTESİ ..... **xi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xiii**
ÖZET ..... **xvii**
SUMMARY ..... **xix**
1. GİRİŞ **1**
2. ISIL OLAYLAR, SICAKLIĞIN İLETİMİ VE HARAPLAMA **5**
2.1 Isı Kapasitesi 5
2.2 Isı Transferi 6
2.2.1 Taşınım (konveksiyon) 6
2.2.2 Işınım (radyasyon) 6
2.2.3 İletim (kondüksiyon) 7
2.3 Isı Doku Etkileşimleri 9
2.3.1 Koagülasyon 9
2.3.2 Buharlaşma 9
2.3.3 Karbonlaşma 10
2.3.4 Erime 10
2.4 Doku İçerisindeki Isıl Değişimlerin Modellenmesi 11
3. OPTİK UYUM TOMOGRAFİSİ **15**
3.1 Giriş 15
3.2 Zaman Boyutunda OCT (Time Domain OCT=TD-OCT) 17
3.3 İzge Boyutunda OCT (Spectral Domain OCT=SD-OCT) 19
3.4 Matematiksel Yaklaşım 19
3.5 Çözünürlük 21
3.6 Gürültü 22
3.7 Medikal Uygulama Alanları 23
4. İZLENİMLER VE GÖZLEMLER **29**
4.1 Fantom Doku Olarak Yumurta Akı (Albümin) 29
4.2 Deneyler Sırasında Kullanılan OCT Sistemi 31
4.3 Deney Sonuçları 32
5. GÖZLEMLERİN YORUMLANMASI VE SONUÇLARIN İRDELENMESİ **35**
5.1 Birinci Örnek Videonun İncelenmesi 36
5.2 İkinci Örnek Videonun İncelenmesi 37
5.3 Üçüncü Örnek Videonun İncelenmesi 39
5.4 Dördüncü Örnek Videonun İncelenmesi 40
5.5 Beşinci Örnek Videonun İncelenmesi 41
5.6 Altıncı Örnek Videonun İncelenmesi 43
5.7 Simülasyon 44

6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER 49
KAYNAKLAR 51
EKLER 53
ÖZGEÇMİŞ 107

KISALTMALAR

OCT	**:** Optical Coherence Tomography (Optik uyum tomografisi)
LCI	**:** Low Coherence Interferometry (Düşük uyum girişimölçümü)
EM	**:** Elektromagnetik
WTI	**:** Wavelength tuning interferometry (Dalgaboyu ayarlamalı girişimölçümü)
TD	**:** Time Domain (Zaman boyutu)
2B	**:** İki boyutlu
SD	**:** Spectral Domain (İzgesel boyut)
AC	**:** Alternating Current (Alternatif akım)
PSF	**:** Point spread function (Nokta dağılım fonksiyonu)
FWHM	**:** Full width at half maximum (Yarı genlikte genişlik)
SNR	**:** Signal to noise ratio (İşaret gürültü oranı)
NEB	**:** Noise equivalent bandwidth (Gürültü eşdeğeri band genişliği)
DR	**:** Dynamic range (Dinamik aralık)
PS	**:** Polarization sensitive (Polarizasyon duyarlı)

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.4 : Dokudaki ısıl etkiler 12
Çizelge 5.1 : Birinci Örnek Video Değer Çizelgesi 36
Çizelge 5.2 : İkinci Örnek Video Değer Çizelgesi. 38
Çizelge 5.3 : Üçüncü Örnek Video Değer Çizelgesi 39
Çizelge 5.4 : Dördüncü Örnek Video Değer Çizelgesi..... 41
Çizelge 5.5 : Beşinci Örnek Video Değer Çizelgesi 42
Çizelge 5.6 : Altıncı Örnek Video Değer Çizelgesi 43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Tez kapsamında yürütülen çalışmanın akış şeması 2
Şekil 2.1 : İletim yoluyla ısı transferi 7
Şekil 2.2 : İnsan retinası koagülasyonu. 9
Şekil 2.3 : (a) İnsan diş dokusu buharlaşması (b) Diş dokusundaki mikro patlamaların ardından oluşan kraterlerin gösterimi 10
Şekil 2.4 : Deri dokusunun kömürleşmesi 11
Şekil 2.5 : Diş yüzeyinde erime 11
Şekil 3.1 : Görüntüleme sistemlerinin karşılaştırılması 16
Şekil 3.2 : Zaman boyutunda OCT sisteminin genel gösterimi 17
Şekil 3.3 : OCT tarama eksenleri ve örnek görüntüsü 18
Şekil 3.4 : İzge boyutunda OCT sisteminin genel gösterimi. 19
Şekil 3.5 : Optik girişim zarfı 22
Şekil 3.6 : İnsan retinasının OCT görüntüsü 24
Şekil 3.7 : Asteromatöz plak OCT görüntüsü ve histolojik karşılaştırması 25
Şekil 3.8 : İnsan meme dokusunun OCT görüntüsü ve histolojik karşılaştırması 25
Şekil 3.9 : Normal bir tırnağın 3 boyutlu OCT görüntüsü 26
Şekil 3.10 : Domuz özfadusunun OCT görüntüsü (izge boyutunda) 26
Şekil 3.11 : Yumurta akının OCT görüntüsü (zaman boyutunda) 27
Şekil 4.1 : Deney düzeneğine ait fotoğraf 29
Şekil 4.2 : *Yang'ın "Rate Process Parameters of Albumin"* makalesinde elde edilen sıcaklık koagülasyon zamanı grafiği 31
Şekil 4.3 : Fiberoptik tabanlı SD-OCT düzeneğinin şematik gösterilimi. 32
Şekil 4.4 : SD-OCT ile yumurta akının koagülasyonunun görselleştirilmesi 33
Şekil 5.1 : Haraplama Simülasyonu 45
Şekil 5.2 : 4,5 ve 6. Videolar için oluşturulan haraplama simülasyonu 47
Şekil A.1 : 1. Video Örnekleme Noktaları 55
Şekil A.2 : 2. Video Örnekleme Noktaları 55
Şekil A.3 : 3. Video Örnekleme Noktaları 56
Şekil A.4 : 4. Video Örnekleme Noktaları 56
Şekil A.5 : 5. Video Örnekleme Noktaları 57
Şekil A.6 : 6. Video Örnekleme Noktaları 57
Şekil B1.1 : 1. Video 1. Örnek Noktası 59
Şekil B1.2 : 1. Video 2. Örnek Noktası 59
Şekil B1.3 : 1. Video 3. Örnek Noktası 60
Şekil B1.4 : 1. Video 4. Örnek Noktası 60
Şekil B1.5 : 1. Video 5. Örnek Noktası 61
Şekil B1.6 : 1. Video 6. Örnek Noktası 61
Şekil B1.7 : 1. Video 7. Örnek Noktası 62
Şekil B1.8 : 1. Video 8. Örnek Noktası 62
Şekil B1.9 : 1. Video 9. Örnek Noktası 63

Şekil B1.10 : 1. Video 10. Örnek Noktası 63
Şekil B1.11 : 1. Video 11. Örnek Noktası 64
Şekil B1.12 : 1. Video 12. Örnek Noktası 64
Şekil B1.13 : 1. Video 13. Örnek Noktası 65
Şekil B1.14 : 1. Video 14. Örnek Noktası 65
Şekil B1.15 : 1. Video 15. Örnek Noktası 66
Şekil B2.1 : 2. Video 1. Örnek Noktası 67
Şekil B2.2 : 2. Video 2. Örnek Noktası 67
Şekil B2.3 : 2. Video 3. Örnek Noktası 68
Şekil B2.4 : 2. Video 4. Örnek Noktası 68
Şekil B2.5 : 2. Video 5. Örnek Noktası 69
Şekil B2.6 : 2. Video 6. Örnek Noktası 69
Şekil B2.7 : 2. Video 7. Örnek Noktası 70
Şekil B2.8 : 2. Video 8. Örnek Noktası 70
Şekil B2.9 : 2. Video 9. Örnek Noktası 71
Şekil B2.10 : 2. Video 10. Örnek Noktası 71
Şekil B2.11 : 2. Video 11. Örnek Noktası 72
Şekil B2.12 : 2. Video 12. Örnek Noktası 72
Şekil B2.13 : 2. Video 13. Örnek Noktası 73
Şekil B2.14 : 2. Video 14. Örnek Noktası 73
Şekil B2.15 : 2. Video 15. Örnek Noktası 74
Şekil B3.1 : 3. Video 1. Örnek Noktası 75
Şekil B3.2 : 3. Video 2. Örnek Noktası 75
Şekil B3.3 : 3. Video 3. Örnek Noktası 76
Şekil B3.4 : 3. Video 4. Örnek Noktası 76
Şekil B3.5 : 3. Video 5. Örnek Noktası 77
Şekil B3.6 : 3. Video 6. Örnek Noktası 77
Şekil B3.7 : 3. Video 7. Örnek Noktası 78
Şekil B3.8 : 3. Video 8. Örnek Noktası 78
Şekil B3.9 : 3. Video 9. Örnek Noktası 79
Şekil B3.10 : 3. Video 10. Örnek Noktası 79
Şekil B3.11 : 3. Video 11. Örnek Noktası 80
Şekil B3.12 : 3. Video 12. Örnek Noktası 80
Şekil B3.13 : 3. Video 13. Örnek Noktası 81
Şekil B3.14 : 3. Video 14. Örnek Noktası 81
Şekil B3.15 : 3. Video 15. Örnek Noktası 82
Şekil B4.1 : 4. Video 1. Örnek Noktası 83
Şekil B4.2 : 4. Video 2. Örnek Noktası 83
Şekil B4.3 : 4. Video 3. Örnek Noktası 84
Şekil B4.4 : 4. Video 4. Örnek Noktası 84
Şekil B4.5 : 4. Video 5. Örnek Noktası 85
Şekil B4.6 : 4. Video 6. Örnek Noktası 85
Şekil B4.7 : 4. Video 7. Örnek Noktası 86
Şekil B4.8 : 4. Video 8. Örnek Noktası 86
Şekil B4.9 : 4. Video 9. Örnek Noktası 87
Şekil B4.10 : 4. Video 10. Örnek Noktası 87
Şekil B4.11 : 4. Video 11. Örnek Noktası 88
Şekil B4.12 : 4. Video 12. Örnek Noktası 88
Şekil B4.13 : 4. Video 13. Örnek Noktası 89
Şekil B4.14 : 4. Video 14. Örnek Noktası 89

Şekil B4.15 : 4. Video 15. Örnek Noktası 90
Şekil B5.1 : 5. Video 1. Örnek Noktası 91
Şekil B5.2 : 5. Video 2. Örnek Noktası 91
Şekil B5.3 : 5. Video 3. Örnek Noktası 92
Şekil B5.4 : 5. Video 4. Örnek Noktası 92
Şekil B5.5 : 5. Video 5. Örnek Noktası 93
Şekil B5.6 : 5. Video 6. Örnek Noktası 93
Şekil B5.7 : 5. Video 7. Örnek Noktası 94
Şekil B5.8 : 5. Video 8. Örnek Noktası 94
Şekil B5.9 : 5. Video 9. Örnek Noktası 95
Şekil B5.10 : 5. Video 10. Örnek Noktası 95
Şekil B5.11 : 5. Video 11. Örnek Noktası 96
Şekil B5.12 : 5. Video 12. Örnek Noktası 96
Şekil B5.13 : 5. Video 13. Örnek Noktası 97
Şekil B5.14 : 5. Video 14. Örnek Noktası 97
Şekil B5.15 : 5. Video 15. Örnek Noktası 98
Şekil B6.1 : 6. Video 1. Örnek Noktası 99
Şekil B6.2 : 6. Video 2. Örnek Noktası 99
Şekil B6.3 : 6. Video 3. Örnek Noktası 100
Şekil B6.4 : 6. Video 4. Örnek Noktası 100
Şekil B6.5 : 6. Video 5. Örnek Noktası 101
Şekil B6.6 : 6. Video 6. Örnek Noktası 101
Şekil B6.8 : 6. Video 8. Örnek Noktası 102
Şekil B6.9 : 6. Video 9. Örnek Noktası 102
Şekil B6.10 : 6. Video 10. Örnek Noktası 103
Şekil B6.11 : 6. Video 11. Örnek Noktası 103
Şekil B6.12 : 6. Video 12. Örnek Noktası 104
Şekil B6.13 : 6. Video 13. Örnek Noktası 104
Şekil B6.14 : 6. Video 14. Örnek Noktası 105
Şekil B6.15 : 6. Video 15. Örnek Noktası 105

DOKULARDAKİ ISIL DEĞİŞİMLERİN OCT YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

ÖZET

İnsan vücudunun normal ısısı 37ºC'dir. Vücut ısısının 43ºC ve üstüne yükselmesi durumunda hipertermi oluşur. 50ºC'nin üzerindeki durumlarda hücre içi enzim aktivasyonu ve buna bağlı olarak hücresel enerji transferi azalır. Ayrıca dokuda geri dönüşümü olmayan etkiler gözlemlenir, hücrelerin kendini yenileme mekanizması devre dışı kalır. Canlı hücre sayısı azalır. 60ºC'nin üzerindeki durumlarda ise protein denatürasyonu sonucu proteinler fonksiyonunu kaybeder.

Doku ısı etkileşimi kapsamında, yaptığımız çalışmada protein denatürasyon sürecinin ayrıntılı incelemesi yapılmıştır. Protein denatürasyonu sırasında kontrol yapılmaksızın, sıcaklığın belirli bir süre sabit kaldığı düşünülmüş ve ispatlanmaya çalışılmıştır. Bu amaçla daha önce birçok ısıl haraplama çalışmalarında da fantom doku örneği olarak kullanılan doğal yumurta akı kullanılmıştır.

Doku içerisinde sıcaklığın nasıl yükseldiğini anlayabilmek için doku içerisindeki ısı transferinin nasıl gerçekleştiğini anlamak gerekir. Çalışmamızda yumurta akının alt kısmında sıcaklık gradyanı oluşturularak ısı iletiminin nasıl gerçekleştiği anlaşılmaya çalışılmış buna bağlı olarak protein denatürasyonunun oluşumu ve ilerleyişi gözlemlenmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda doku ısıtılırken sıcaklık kontrolü yapılmış, ancak ısıl haraplama gerçek zamanlı görüntülenmemiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise, dolaylı olarak sıcaklık kontrolü yapılmaya çalışılmış, haraplamanın görüntülenmesi ise yüksek çözünürlükte, histolojiye yakın, gerçek zamanlı görüntüleme yapılmasını sağlayan optik uyum tomografisiyle (Optical Coherence Tomography = OCT) ile gerçekleştirilmiştir. Bu sayede dokunun gerçek koşullarda verdiği tepkiler gözlemlenmeye çalışılmıştır.

Bir doğrultu boyunca oluşturulan sıcaklık gradyanıyla yumurta akının koagülasyonu OCT ile görüntülenmiştir. Altı adet videoda koagülasyon cephesinin doğrusal bir hızla ilerlediği gözlemlenmiştir. Videolardan alınan görüntü çerçeveleri incelenmiş, sonuç olarak üç videoda sıcaklığın doğrusal hızla ilerlediği, iki videoda bu ilerleyişin kısmen doğrusal hızda ilerlediği nitel olarak gözlemlenmiştir. Bir videoda oluşan yansıma problemleri nedeniyle sonuç elde edilememiştir.

Dokudaki haraplamanın dokunun sıcaklığına ve o sıcaklığın uygulanma süresine bağlı bir fonksiyon olduğu, haraplama miktarını gösteren Arrhenius denklemiyle gösterilmiştir. Denklemde kullanılan katsayılar Yang'ın yapmış olduğu çalışmadan ("Rate Process Parameters of Albumen") alınmıştır. Elde edilen sonuçlar Arrhenius denklemine göre Matlab ortamında oluşturulan simülasyonlarla karşılaştırılmıştır.

OCT görüntülerine dayanarak, yapılan çalışmada protein denatürasyonu sırasında sıcaklık gradyanı oluşturabildiğimiz sonucuna varılmıştır.

MONITORING THERMAL EFFECTS IN TISSUE WITH OCT

SUMMARY

Heat-tissue interactions are essential for treatment of several diseases and during the progression of the treatment. Therapeutic methods utilizing lasers are becoming more popular. In general tissues are treated photo-thermally with laser or photo-therapy. It is known that the application of uncontrolled heat can cause cellular destruction and even necrosis. Therefore For such treatment it is crucial to estimate the reactions of the tissue against laser induced heat.

Normal human body temperature is usually stated as 37ºC. Hyperthermia occurs as a result of an increase above 40ºC. Above 50ºC, intercellular enzymatic activations as well as intracellular energy transfer decreases. Besides, irreversible damage is observed and self-renewable mechanism of cells is interrupted. As a result the total number of living cells decreases. Above 60ºC, the protein denaturation starts and the proteins become dysfunctional leading to total necrosis.

In this study, heat-tissue interactions during protein denaturation was monitored and analysed in detail. It was first assumed and then substantially proved that if the temperature remained constant at any point in tissue during the process of protein denaturation, heat-tissue interactions could be controlled within certain limits. For this purpose natural egg albumen was used as a phantom subject. It was kept and monitored in a controlled temperature-gradient bath.

Inside the tissue the heat transfer process is important to understand the increase of the temperature. The heat flow inside the tissue and therefore the amount of increase of the temperature depends on two physical factors. The first one is the heat capacity of the tissue which is the heat absorption capacity and the second one is the thermal conductivity of the tissue which is the heat transmission property of the tissue.

Heat transfer in tissues generally occurs in three ways: conduction, convection and radiation. Convection is heat exchange between bodily fluids at different temperatures, while radiation is heat exchange between the tissue and air. In our study the major heat exchange process was thermal conduction and photothermal damage was created by the moving heat front inside the constant thermal gradient thermal bath. The heat gradient was created using two different heat sources mounted under the two ends of a custom made thermal bath.

Temperature gradient occurs in conduction type heat transfer. If this gradient is time dependent then heat flow rate is also time dependent. This type of heat flow is called heat transfer. This type of heat transfer, the change of the temperature as a function of time and position of tissue, is called unstable heat transfer. If the temperature at the random regions of the substance is not time dependent it is called the stable heat transfer.

The amount of the heat flow is determined with the temperature gradient and thermal conductivity. The stable heat transfer in a rectangular homogen substance is explained by Fourier equation.

To solve even stable heat transfer; the initial temperature gradient, tissue thickness, density, thermal capacity, thermal conductivity and time dependent tissue surface temperature are the parameters have to be known. Fourier heat equation is useful for this problem. There are many physical parameters which makes it complicated to understand the calculation of unstable heat transfer. In this study we tried to understand the mechanism of unstable heat transfer and formation of protein denaturation and progression is observed by a temperature gradient underside of egg albumen.

In earlier studies temperature was controlled during heating process and thermal destruction was monitored in real time while tissue was being heated. In this study temperature was controlled indirectly by creating the constant thermal gradient inside the sample volume and the thermal destruction was monitored by Optical Coherence Tomography (OCT).

Spectral domain OCT provided high-resolution down to 4 microns and enabled a quasi-real time display at a frame rate of 1/sec. All experiments were carried out at the room temperature.

OCT is a method which is developed to monitor the tissue in cellular resolution that has only one surface outside. The principle of the OCT is like B-mode ultrasound application. The difference between them is the light beams that are sent to the tissue in OCT instead of the sound. It is impossible to measure the reflection of the light without a delay because the radiation of the light is too high compared to the ultrasound. Therefore to measure the reflected light precisely Low Coherence Interferometry (LCI) is used.

As a light source our Fourier domain OCT system used a super luminescent diode operating at 835 nm with a bandwidth of 75 nm. Cross spectral density was measured using a fibre based low coherence interferometer in Dr. Taner AKKIN's Biomedical Optics Laboratory at the University of Minnesota.

Experiments were carried out in LabVIEW environment with 1000 A-scans per frame. To create the B-mode OCT image A-scans were obtained along a line of about 3 mm. To reduce noise in the OCT images and videos the data was averaged over sample regions of 16 by 16 pixels. 15 sampling regions were observed in all the videos and the data were analysed accordingly.

Six videos were created from the acquired OCT data. From the analysis of those videos velocity of coagulation front was observed linear. Frames obtained from the videos were analysed in detail.

In three videos the thermal damage front moved at a linear rate and in two of the videos that movement was partially linear. Due to excessive specular reflection in one of the videos, no meaningful data could be obtained. There were also in some of the videos trapped air bubbles in egg white that made it difficult to analyse those images beyond a certain point. Nonetheless, qualitative and quantitative observations made clear that tissue "colour" changes, i.e., changes in reflectance of tissue, were directly related to the thermal damage.

Arrhenius equation is known to express thermal destruction in tissue is a function of time varying temperature of tissue and duration of the heat. Our experimental results were compared and contrasted to the Arrhenius rate processes using simulations written in MATLAB environment. Coagulation constants were obtained from the literature.

In interferometry both the amplitude and the phase of the interference fringes have information about the physical features of the tissue. The images obtained from the experiments are the reflection images from the amplitude date of the OCT signals. In this study 6 heat damage videos which are 150 seconds and have a frame of 650*1000 pixel size are obtained from 6 different albumens.

It is observed that coagulation side has a linear rate in thermal damage videos. To understand this linearity, visually from the videos, 15 sample regions per each video is chosen. To decrease the noise of the obtained videos sample regions are selected to be 16x16 pixels and averaged. Thus in each video, there are 15 sample points and with the gray level of the points through each video graphics are obtained and analysed quantitatively.

From the analysis of experimental data, it was deduced that temperature must have been constant during the process of protein denaturation as tissue damage increased linearly.

Arrhenius equation says that during the coagulation thermal damage increases linearly if the temperature is constant. This experiment was realized in room temperature (20 - 25ºC), and the heat transfer was continuous until the end of the coagulation of the tissue.

It is known that the coagulation of the protein occurs at 60 - 70ºC. The experiment was completed before the carbonization of the tissue. The tissue carbonization occurs above 80ºC. Therefore the temperatures of the start and end of the experiment can be estimated.

It is observed both from the videos and the graphs that the coagulation side is linear and correspondingly the temperature is stable for a while and heat conduction is thought to have a linear rate. Depending on the OCT images, it is deduced that we can generate a temperature gradient from the data during the protein denaturation.

The trouble with the evaluation of the results arises from the absence of the control of whole temperature and obtaining the images frame per second. Since the natural tissues are not same exactly (the water contained in is different) the results of the experiments cannot be one to one to each video and sample. Reflection errors that occurred at some parts of the videos during the experiment and air bubbles in some tissues affected the results.

The amplitude of the OCT signal is used to form the videos in this study. The tissue microstructure and process are monitored from phase of the signal. In further studies it may be more helpful to get images from phase of the signal to understand the denaturation dynamics. During the experiment the temperature measurements can be done to compare the experiment results.

1. GİRİŞ

Bu çalışmada fantom doku olarak yumurta akı kullanılarak, sıcaklık kontrolü yapılmadan, protein koagülasyonunun optik uyum tomografisiyle (Optical Cohrenece Tomography = OCT) gerçek zamanlı görüntülenmesi yapılmıştır.

Günümüzde ısıl tedavi yöntemleri ve tedavide laser kullanımı giderek artmaktadır. Isıl tedavi yöntemlerinde dokunun ısınmaya karşı göstermiş olduğu tepki, yapılan tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktördür. Dokunun ısıl haraplaması bu tür tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biridir. Dokuya verilen yüksek miktardaki ısı, ısının uygulanma süresine de bağlı olarak, dokunun ölümüne ve dokunun fiziksel özelliklerinin geri dönüşsüz bir biçimde değişmesine neden olabilir. Laser doku etkileşiminde kullanılan laser ışınım dozunun ayarlanması dokunun optik özelliklerinin ve ışımanın doku üzerindeki etkilerinin bilinmesiyle mümkün olur. Bu amaçla önceki çalışmalarda doku örnekleri belirli bir süre sabit ısıya maruz bırakılmış daha sonra optik özelliklerindeki değişim incelenmiş ve dokunun ısıl haraplaması gözlemlenmiştir [1-5].

Yumurta akı (albümin), dokuların ısıl haraplaması ve ısıya bağlı optik özelliklerin geri dönüşsüz değişiminin gözlenmesinde kullanılan önemli bir fantom doku örneğidir. Yumurta akı büyük miktarda su ve protein içerir. Bileşimi, kolay bulunabilirliği, homojen olması yumurta akının ısıl haraplama ile ilgili çalışmalarda sık kullanılan bir fantom doku olmasını sağlamıştır. Yumurta akının sıcaklığı 60ºC - 70ºC üzerinde sıcaklıklara çıkarıldığında yapısındaki proteinler denatürasyona uğrar. Proteinin denatürasyonunun fiziksel olarak tam anlaşılması dokuda ısıl etki yaratan tedavi yöntemlerinin başarısını belirler. Bu bağlamda birçok araştırmacı yumurta akının koagülasyonunu (proteinlerin denatürasyonu) çeşitli görüntüleme teknolojileriyle görüntülemeye çalışmıştır [1-5].

Optik uyum tomografisi dokuların yüzeyden 2mm derinliğe kadar yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Temel çalışma prensibi B kipi sesötesi görüntüleme sistemlerine benzemektedir. OCT, dokuların iki

boyutlu yapısal kesitlerinin hücre boyutu düzeyinde çıkarılmasına olanak vererek dokuların histolojiye eşdeğer yakınlıkta gerçek zamanlı görüntülenmesini sağlar. Sesötesi görüntüleme sistemlerinde görüntü dokuya ses gönderilip dokudan geri dönen ekosuyla oluşturulurken, OCT sistemlerinde dokuya ses yerine ışık gönderilip, dokudan yansıyan ışığın algılanmasına çalışır. Bu zamana kadar ısıl haraplama ile ilgili çalışmalarda fantom doku önceden sabit bir sıcaklıkta bekletilmiş, görüntüleme geri dönüşsüz değişimlerin tamamlanmasının ardından yapılmış, denatürasyonu izlemek için hızlı fotoğraflama teknikleri kullanılmıştır [6,7].

Çalışmamızda fantom doku olarak kullanılmış olan yumurta akı bugüne kadar birçok çalışmada yapılanın aksine sabit bir sıcaklıkta bekletildikten sonra değil, kullanılan deney düzeneğinin alt kısmında oluşturulan sıcaklık gradyanı etkisinde, ısıtılarak izlenmiştir. Bu sayede yumurta akının koagülasyonu gerçek koşullara oldukça yakın bir şekilde gözlemlenmiştir. Önceki çalışmalarda gerçek zamanlı görüntüleme yapılmamış, bazılarında ise hızlı fotoğraflama tekniği kullanılmıştır. OCT teknolojisiyle elde ettiğimiz görüntülerle yumurta akının koagülasyonu yüksek çözünürlükte gerçek zamanlı olarak gözlemlenebilmektedir [6,7].

Yürütmüş olduğumuz çalışmanın akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir. 2007 yılında TÜBİTAK ARDEB desteğiyle *University of Minnesota at Minneapolis St Paul'*de *Biomedical Optics Laboratory*'de yapılan kısa süreli deneysel çalışmaların sonuçları bu tez kapsamında analiz edilmiştir. Oluşturulan sıcaklık değişimi ile dokuya ısı verilerek sıcaklığın artması sağlanmıştır. Dokunun ısıl özelliklerinin belirlediği hızda ısı transferi gerçekleşmiştir. Isı etkisiyle yumurta akı örneğinde haraplama meydana gelmiş, OCT görüntüleme sistemiyle ısıl haraplama gerçek zamanlı olarak gözlemlenmiş ve haraplama videoları kaydedilmiştir.



Şekil 1.1: Tez kapsamında yürütülen çalışmanın akış şeması.

Tez kapsamında ilk olarak ısı oluşumu ve ısıl olaylar anlatılmıştır. Laser doku etkileşimlerine değinilmiş, yapılan çalışmalara örnekler verilmiştir. Üçüncü bölümde OCT teknoloji çeşitleri, çalışma prensipleri anlatılmış, medikal uygulamalarına örnekler verilmiştir. Dördüncü bölümde deney düzeneği kullanılan fantom doku özellikleri anlatılmıştır. Beşinci bölümde deney sonuçları anlatılmıştır. Altıncı bölümde deney sonuçları irdelenmiş sonuçlar tartışılmıştır. Oluşturulan haraplama videolarından alınan örnekleme noktalarının konumları EK A.'da gösterilmiştir. Örnekleme noktalarından elde edilen grafikler EK B.'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak OCT ile elde edilen yumurta akı ısıl haraplama videolarında sıcaklık geri kontrolü yapılmamasına rağmen, sadece doku içerisinde bir sıcaklık gradyanı oluşturulmasıyla koagülasyon başladıktan sonra koagülasyon cephesinin doğrusal bir hızla ilerlediği gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak *Arrhenius* denklemine (denklem 2.12) göre protein denatürasyonu sırasında sıcaklığın sabit kaldığı ispatlanmıştır. Yapılan çalışma Matlab ortamında yapılan simülasyonlarla karşılaştırılmış sonuçlar tutarlı çıkmıştır.

2. ISIL OLAYLAR, SICAKLIĞIN İLETİMİ VE HARAPLAMA

Isıl tedavi yöntemlerinin kardiyoloji, jinekoloji, dermatoloji, nöroşirurji, onkoloji, ortopedi, oftalmoloji ve ortopedi alanlarında kullanımı hızla artmaktadır. Laserli tedavi yöntemleri dokunun ısınmasını ve optik özelliklerinin değişmesini sağlamaktadır. Dokunun ısınması sırasında, dokunun verilen ısıya tepkisinin gözlemlenmesi gerekmektedir. Verilen ısı dokunun bozulmasına sebep olabilmektedir. Dokunun ısıl haraplamasının tahmin edilebilmesi tedavinin başarısı açısından hayati önem taşımaktadır. Bu nedenlerle dokunun ısıl özelliklerinin bilinmesi ve doku haraplamasının kestirilmesi gerekmektedir [1,3,4].

Sıcaklık kavramı, sıcaklık soğukluk hissiyle ortaya çıkmıştır. Sıcaklıkları farklı bir grup madde bir araya getirildiğinde sıcak olanların sıcaklıklarının azalıp, soğuk olanların sıcaklıklarının artması ile bir denge sıcaklığında sıcaklıklarının eşitlendiği herkesçe bilinmektedir. Bu durumda sıcaklığı yüksek olan madde ısı kaybetmiş, sıcaklığı düşük olan madde ise ısı kazanmıştır. Isı enerjisinin birimi kaloridir. Atmosferik basınç altındaki 1 gram suyun sıcaklığının 14,5ºC'den 15,5 ºC'ye çıkartılması için verilmesi gereken ısı enerjisi 1 kaloridir [5].

Isı, molekül hareketinin sonucu olarak, madde içinde saklanan enerjidir. Kazanılan ısı enerjisi, molekül içi ve moleküller arası hareketi arttırıp sıcaklığın yükselmesini sağlar. Isı transferi ve ısı kapasitesi gibi fiziksel kavramlar kalorinin yanı sıra ısıl haraplama problemlerini anlamak için gerekli kavramlardır [5].

2.1. Isı Kapasitesi

Isı kapasitesi (ısı sığası) bir maddenin sıcaklığını 1ºC arttırmak için gereken ısı enerjisini ifade eder (Denklem 2.1). Birimi Joule/Kelvin'dir.

$$C = \frac{Q}{\Delta T} \tag{2.1}$$

Isı kapasitesinin ısıl haraplama açısından önemi, 100ºC'deki 1 gram suyun (ısı kapasitesi, $C_p = 1{,}00\ J/K$) ve 100ºC'deki 1 gram gümüşün ($C_p = 0{,}06\ J/K$),

35ºC'de ısısal olarak izole edilmiş 1 gram cilt dokusuyla ($C_p \approx 0{,}7\ J/K$) teması sonrasında gözlemlenen ısıl haraplama ile anlaşılabilir. Isıl denge sağlandığında su ile temas durumunda dokunun sıcaklığı 73ºC'ye yükselirken gümüş ile temas durumda dokunun sıcaklığı 42ºC'ye yükselmektedir. 100ºC'deki gümüşün yanına konulan doku hızlı bir şekilde denge sıcaklığına ulaşamamakla birlikte gümüşte dokuyu haraplayacak yeterli ısı yoktur. Isıl haraplama ile ilgili diğer önemli fiziksel kavram ısı transferidir [5].

2.2. Isı Transferi

Isıl haraplama ile ilgili diğer önemli fiziksel kavram ısı transferidir. Isı doku içerisinde taşınım, ışıma ve iletim yolu ile taşınır. Taşınım ve ışımada dokuya ulaşan ısı bir ısı kaynağından elde edilirken, iletimde ısı kaynağı dokunun daha önce soğurduğu ısı yani dokunun kendisidir. İletim ile ısı transferinde ısı dokunun bir tarafından diğer tarafına doğru yayılır.

2.2.1. Taşınım (konveksiyon)

Farklı sıcaklıklarda olan bir yüzey ve akışkan arasında gerçekleşen ısı transferidir. Akışkan içerisindeki sıcaklık farkı yoğunluk farkına sebep olur. Yoğunluk farkından dolayı nispeten sıcak olan hava ile soğuk hava yer değiştirir. Bu sırada akışkan ısı verir üzerinden geçtiği cismin ise ısı alır.

$$q = h(T_\alpha - T) \qquad \textbf{(2.2)}$$

Denklem 2.2'de ifade edilen q, taşınımsal ısı akısıdır(W/m^2). T_α akışkanın santigrat derece cinsinden sıcaklığı, T maddenin yüzey sıcaklığı, h ise ısı transfer katsayısıdır. Kan dolaşımı ile dokularda oluşan sıcaklık taşınım ile ısı transferine örnektir [5,9].

2.2.2. Işınım (radyasyon)

Her cisim yüzey sıcaklığına bağlı olarak çevresine bir miktar enerji yayar. Isı yayan cisim yanındaki cismi etkiler. Farklı sıcaklıktaki iki cisim yan yana konulduğunda sıcak olan cisim aldığı enerjiden daha fazlasını yayar, soğuk olan cisim ise yaydığı enerjiden daha fazlasını alır. Işınım ile ısı transferi *Stefan-Boltzmann* yasası ile tanımlanır.

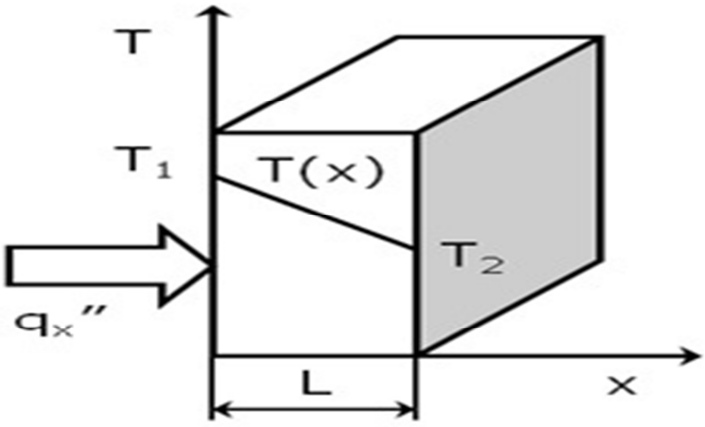
$$\dot{q} = \varepsilon\sigma T_s^4 \qquad \textbf{(2.3)}$$

Denklemdeki $\dot{q}$ gerçek bir cismin yaydığı ışınım akısını ifade eder $(W/m^2).\varepsilon$ yayma oranı, σ *Stefan-Boltzmann* sabiti, T_S yüzey sıcaklığıdır. Laser doku etkileşimde elde edilen sıcaklıklar nedeni ile ısının ışınımla taşınması ihmal edilir [9,10].

2.2.3. İletim (kondüksiyon)

Isı iletimi ile ısı transferini, ışınım ve taşınım yoluyla ısı transferinden ayıran özellik ısının aynı madde içerisinde sıcak olan taraftan soğuk olan tarafa doğru iletilmesi veya birbirine değen iki madde arasındaki transferidir. Isı kaynağı dokunun veya cismin kendisidir. İletim ile ısı transferinde dokuda sıcaklık gradyanı oluşur. Bu sıcaklık gradyanı zamana bağlı olarak değişiyorsa ısı akış oranı da zamana bağlı olarak değişir. Bu tip, sıcaklık değişiminin zamana ve dokunun pozisyonuna bağlı bir foksiyon olduğu, ısı akışı durumlarına kararsız durumdaki ısı iletimi denir. Maddenin herhangi bir yerindeki sıcaklık zamana bağlı değilse bu duruma kararlı durumda ısı iletimi denir. Madde içerisindeki ısı akış miktarı sıcaklık gradyanı ve maddenin ısıl iletkenliği (thermal conductivity) ile belirlenir [5].

Dikdörtgensel homojen bir maddenin içerisindeki kararlı ısı iletimi Fourier kanunu ile açıklanır. Şekil 2.1'de ısı iletimi gösterilmiştir. T(x) fonksiyonu ile gösterilen bir sıcaklık dağılımı olan bir maddenin bir boyutlu ısı transferi:



Şekil 2.1: İletim yoluyla ısı transferi.

$$q'' = -k\frac{dT}{dx} \qquad \textbf{(2.4)}$$

Isı akışı q'' (W/m^2) ısının transfer yönüne dik birim alan için x doğrultusundaki ısı transferidir. Isı akışı bu doğrultudaki sıcaklık gradyeni dT/dx ile doğru orantılıdır.

Orantı katsayısı k (W/m^2) ısıl iletkenlik katsayısıdır. Negatif işaret ısının azalan sıcaklık yönünde transfer edilmesi gerçeğinin bir sonucudur [11].

Zamanla değişmeyen sıcaklık dağılımı lineer olduğunda sıcaklık gradyeni:

$$\frac{dT}{dx} = \frac{(T_2 - T_1)}{L} \quad \textbf{(2.5)}$$

Isı akış miktarı

$$q^{"} = -k\frac{(T_2 - T_1)}{L} = k\frac{(T_1 - T_2)}{L} = k\frac{\Delta T}{L} \quad \textbf{(2.6)}$$

Birim zamanda iletilen ısı miktarı için ısı akış miktarı transferin gerçekleştiği alan ile çarpılmalıdır [11].

$$q = q^{"}A \quad \textbf{(2.7)}$$

Dokunun yüzey sıcaklığı ışınım, taşınım ve iletim yoluyla taşınan ısı arttıkça dokunun yüzey sıcaklığı da artar. Sıcaklık gradyanı yeterince yükseldiğinde ısı doku içerisinde taşınmaya devam eder ve sıcaklık artar. Doku içerisindeki ısı akışı ve buna bağlı sıcaklık yükselme oranı iki fiziksel etmene bağlıdır. Birincisi dokunun ısı kapasitesi, verilen ısıyı soğurma kapasitesi, ikincisi ise dokunun termal iletkenliği yani dokunun ısıyı iletme özelliğidir [5].

Dokuya gönderilen ısı ile dokunun yaydığı ısı belirli bir süre sonra dengelenir ve doku doygunluğa ulaşır. Bu durumda doku içerisinde yeni sıcaklık dağılımı neredeyse sabitlenir ve ısı akışı dokunun ısıl iletkenliğine bağlı olarak değişir. Anlatılan fiziksel kavramlar bu kararlı durumun dışında kararsız durumlardaki ısı akışının anlaşılması içinde kullanılır. Kararlı durumdaki ideal ısı aktarımını çözebilmek için bile doku içerisindeki başlangıç sıcaklık gradyanının, doku kalınlığının, yoğunluğunun, ısı kapasitesinin, ısıl iletkenliğinin ve zamana bağlı doku yüzey sıcaklığının bilinmesi gerekmektedir. Bu gibi problemlerin çözümü için Fourier ısı denklemi kullanılır [5].

$$\frac{k}{\rho C_p L^2}\left(\frac{d^2 T_{xt}}{dx^2}\right) = \frac{dT_{xt}}{dt} \quad \textbf{(2.8)}$$

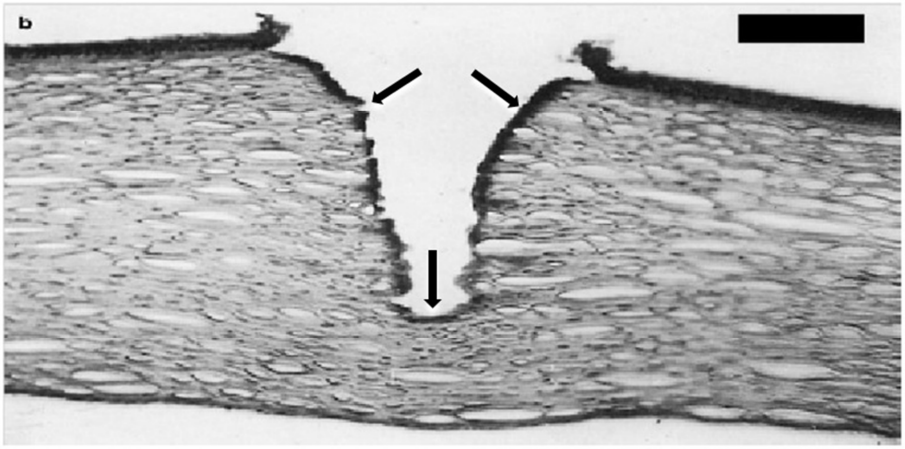
Denklemde T_{xt} t anında x konumundaki sıcaklık, ρ yoğunluk, k ısıl iletkenlik katsayısı, L ısı akışının olduğu mesafe, C_p ısı kapasitesidir [5].

2.3. Isı Doku Etkileşimleri

Dokuya gönderilen ısı sonucunda dokunun ulaştığı sıcaklık değerine ve ısı verme süresine bağlı olarak karbonlaşma, koagülasyon, buharlaşma, erime gibi etkiler gözlemlenebilir [10].

2.3.2. Koagülasyon

Şekil 2.2'de insan retinası üzerine Er:YAG laseri ile 120 atım gönderilip, doku kaldırma işleminin sonrasında kalan dokudaki koagülasyonu göstermektedir. Koagülasyona uğrayan doku her zaman daha koyu görülür. Koagülasyon işlemi sırasında sıcaklık 60ºC'nin üzerindedir ve koagüle olan dokuda nekroz (çürüyerek ölme) gözlemlenir [10].



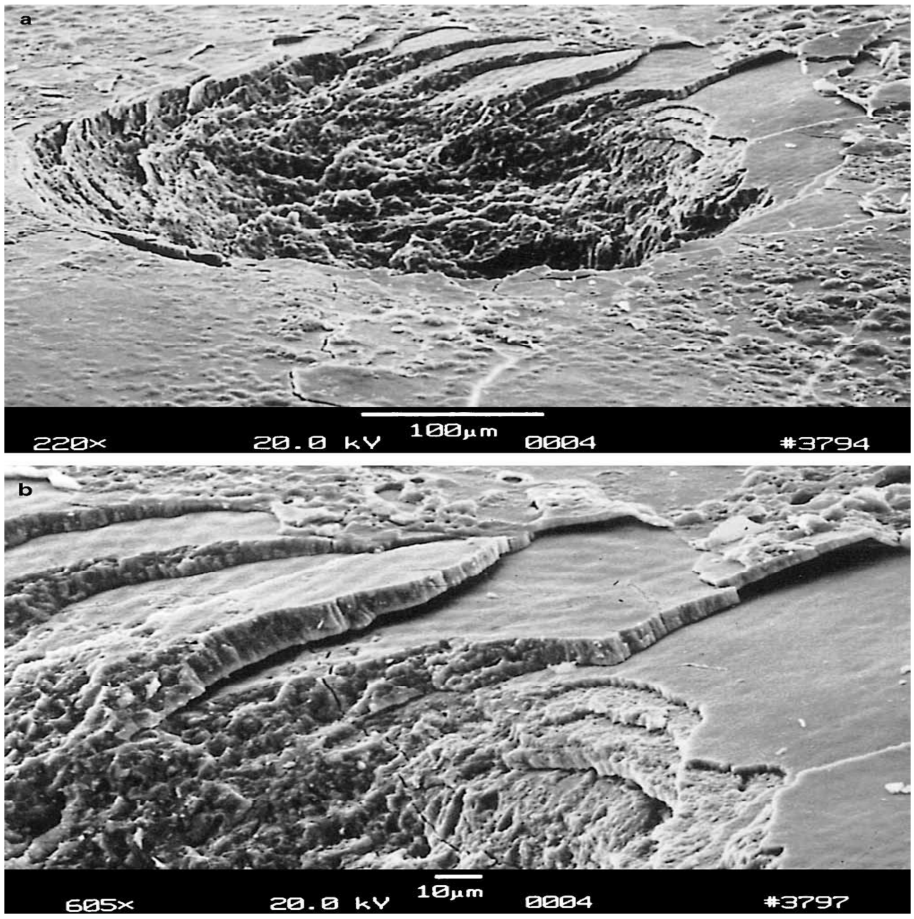
Şekil 2.2: İnsan retinası koagülasyonu [12].

2.3.3. Buharlaşma

Önemli bir ısıl etki örneği olan vaporizasyona örnek olarak Şekil 2.3 (a)'da insan diş dokusu üzerine Er:YAG laseri ile 20 atım gönderilmiş, dokunun buharlaşması gösterilmiştir. Yüksek miktarda su içeren dokuda su 2,94 µm dalga boyundaki Er:YAG laseri atımlarını soğurur ve bu katmanlarda vaporizasyona, buharlaşmaya, neden olur. Su molekülleri buhalaşırken genişlemek istemesi basıncı arttır ve yerel mikro patlamalara neden olur. Şekil 2.3 (b) bu mikro patlamaların büyütülmüş gösterimidir. Literatürde buharlaşmanın oluşturduğu basınç dolayısıyla termomekanik etki olarak da adlandırılır [10].

2.3.4. Karbonlaşma

Şekil 2.4'te metastaz (kanserin yayılım evresi) tedavisi amaçlı sürekli atımlı CO_2 laserin deri dokusunda kullanılması gözlemlenmektedir. Dokuya çok yüksek miktarda enerji gönderilmesi sonucunda ısının ve dolayısıyla sıcaklığın 100 ºC'nin üzerine çıkmasıyla karbonlaşma oluşmuştur. Karbonlaşma dokunun siyahlaşmasıyla belirginleşir. Medikal laser uygulamalarında doku daha düşük sıcaklıklarda nekrotik duruma gelebildiğinden karbonlaşmadan kaçınılmaktadır. Karbonlaşma sadece operasyon sırasında görüşü azaltır [10].

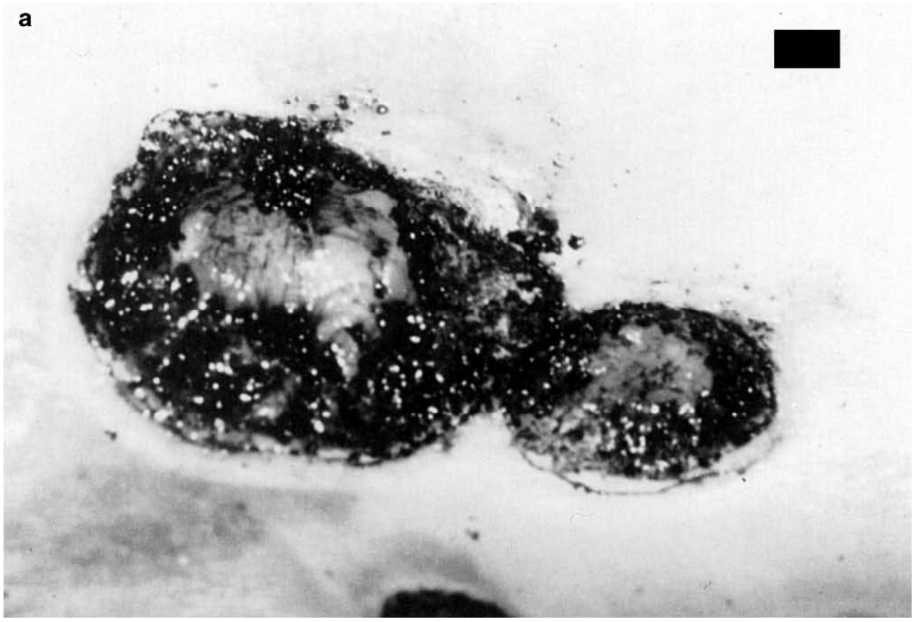


Şekil 2.3: (a) İnsan diş dokusu buharlaşması **(b)** Diş dokusundaki mikro patlamaların ardından oluşan kraterlerin gösterimi [12].

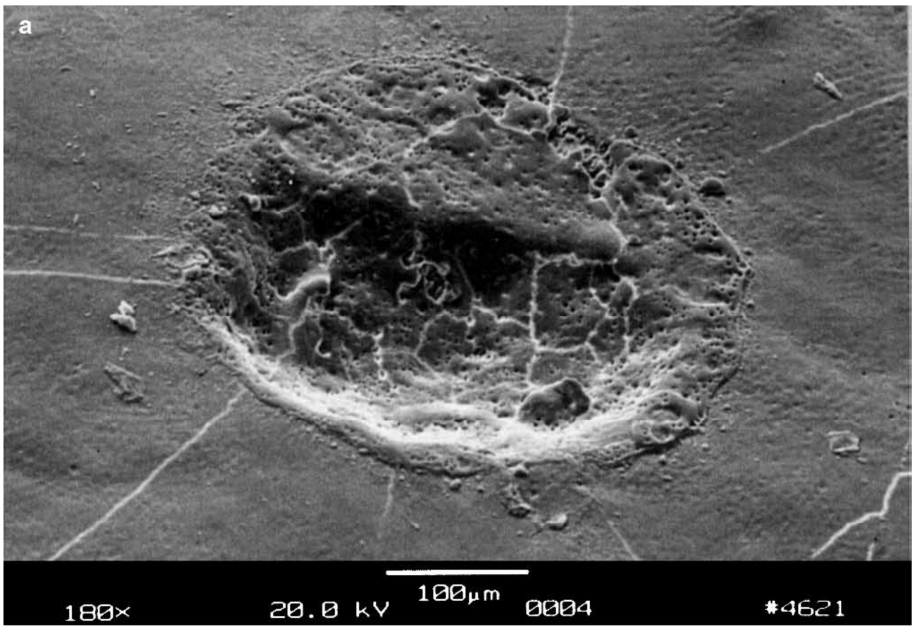
2.3.5. Erime

Şekil 2.5'te diş yüzeyine Ho:YAG laseri ile 100 atım gönderilmiş ve neticesinde erime gözlemlenmiştir. Dişte erimenin gözlemlenebilmesi için sıcaklığın birkaç yüz santigrad derece mertebelerine çıkması gerekmektedir. Şekil 2.5'te gözlenen

çatlaklar diş yüzeyindeki sıcaklık gradyanına bağlı olarak oluşan ısıl stresten oluşmuştur [10].



Şekil 2.4: Deri dokusunun kömürleşmesi [12].



Şekil 2.5: Diş yüzeyinde erime [12]

2.4. Doku İçerisindeki Isıl Değişimlerin Modellenmesi

Dokudaki ısıl haraplama dokunun ulaştığı en yüksek sıcaklık ve sıcaklığa maruz kaldığı süreyle ilişkilidir. İnsan vücudunun normal sıcaklığı olan 37ºC ve onun 5ºC üzerindeki durumlarda herhangi bir ısıl etki gözlemlenmemiştir. Isıl olarak etkilenen

dokuda öncelikle moleküllerin yapısal olarak hareketi gözlemlenir. Bu etkileri 42-50ºC'de hipertermi olarak özetlenebilecek bağ yapısındaki ve hücre zarındaki bozulmalar takip eder. Hipertermi durumu birkaç dakika içerisinde sonlanmazsa dokunun büyük bir bölümü nekroz durumuna geçer. Bu durum *Arrhenius* denklemiyle (Denklem 2.12) açıklanabilir. 50ºC'nin üzerindeki durumlarda enzim aktivasyonu azalır buna bağlı olarak hücresel enerji transferi azalır. Ayrıca dokuda geri dönüşümü olmayan etkiler gözlemlenir, hücrelerin kendini yenileme mekanizması devre dışı kalır. Canlı hücre sayısı azalır. 60ºC'de hücrelerin nekroz durumuna geçmesini ve koagüle olmasına öncülük eden proteinlerin ve kollajenlerin denatürasyonu gerçekleşir. Birçok ısıl tedavi yöntemi 60ºC'nin hemen üzerinde uygulanır. Daha yüksek sıcaklıklarda (>80ºC), hücre zarı geçirgenliği hızla artar.

100ºC'de birçok doku içerisindeki su molekülleri buharlaşmaya başlar. Bu buharlaşma belirli bir süre sıcaklığı sabit tutacağından dokunun sıcaklığının daha fazla yükselmesini azaltır. Faz geçişleri sırasında hacim artışı olacağından, gaz baloncukları mekanik yırtılmalara ve doku parçacıklarının ısıl bozulmalarına neden olabilir.

Su moleküllerinin tamamının buharlaşmasından sonra dokuya ısı verilmeye devam edilirse sıcaklık 100ºC'yi aşar karbonlaşma, dokunun kararması ve duman çıkışı gözlemlenebilir. Karbonlaşmadan kaçınmak için doku ısıtılması süresince su veya hava vasıtasıyla soğutulabilir.

300ºC'nin üzerinde dokuda erime gözlemlenir. Çizelge 2.4. dokudaki ısıl etkileri özetlemektedir [10].

Çizelge 2.4 : Dokudaki ısıl etkiler

Sıcaklık	Biyolojik etki
37ºC	Normal
45ºC	Hipertermi
50ºC	Enzim aktivitesinin azalması
60ºC	Protein ve kollajenlerin denatürasyonu, koagülasyon
80ºC	Hücre zarının tam geçirgen olması
100ºC	Buharlaşma, ısıl bozulma (ablasyon)
>100ºC	Karbonlaşma
>300ºC	Erime

Isıl etkileşim sonucu oluşan koagülasyon, vücudun inflamatuvar tepki vermesine neden olabilir. Bunun sonucunda operasyon sonrası iyileşmeyi geciktirmesi ve enfeksiyon riskini arttırması nedeniyle önemlidir. Diğer taraftan kollajen denatürasyonuyla sağlanan büzüşme küçük damarın kapatılmasında kullanılabilir (*Gorich* ve *Boergen* 1982). Aynı zamanda koagülasyon kötü huylu dokuların öldürülmesi içinde kullanılabilir. Genel olarak protein denatürasyonu, koagülasyon, için gerekli eşik sıcaklık 60-70ºC olarak bilinse de ısıl haraplamanın derecesi sıcaklığın uygulanma süresiyle de ilişkilidir.

Denatürasyon, *Flory* ve *Garrett* (1958) tarafından faz değişimi olarak ifade edilmiş, *Benham* ve *Kozak* tarafından katastrof teorisiyle ("catastrophe theory") (1976) açıklanmıştır. Ancak en başarılı çalışma, denatürasyonun yayılımının sıcaklık geçmişine bağlı oldugu termo-kimyasal hız denklemlerinin (*thermal-chemical rate equations*) düşünüldüğü süreçte yapılmıştır. *Glasstone* (1941) ısıl haraplamanın toplanmasını istatistiksel bir model ile açıklamış, ondan sonra gelenler (*Joly* 1965, *Johnson* 1954) bu yaklaşımı geliştirmişlerdir. *Wood* (1956) ve *Birngruber* (1980) gibi bazı çalışmalarda da basit deneysel bir tanımlama yapılmıştır. Bu çalışmalarda haraplanmamış moleküllerin haraplama oranı basit bir hız sabiti (*rate constant, ω*) ile tanımlanmıştır. Buna göre;

$$\frac{dc_x}{dt} = -\omega c_x \qquad \textbf{(2.9)}$$

c_x, haraplanmamış moleküllerin konsantrasyonudur.

Birngruber (1980), hız sabitini (*rate constant, ω*), haraplanmamış moleküller ile uyarılmış ortam arasındaki enerji farkını (ΔE), kullanarak ifade etmiştir.

$$\omega = Aexp(\Delta E/RT) \qquad \textbf{(2.10)}$$

Denklemdeki 2.10'daki sıcaklığa bağlı bir katsayı (frekans faktörü, moleküllerin çarpışma frekansı), R gaz sabiti, T Kelvin cinsinden sıcaklıktır. Bu denklem *Arrhenius* (1889) tarafından geliştirilerek ısının kimyasal tepkime hızına etkisi olarak açıklanmıştır. Denklem 2.11 bize haraplamayı (Ω) verir

$$\ln(c_x(0)/c_x(t)) = \int_0^t \omega dt' = \Omega \qquad \textbf{(2.11)}$$

$c_x(0)$ moleküllerin başlangıçtaki konstantrasyonu, $c_x(t)$ bir t anındaki molekül konsantrasyonudur. Böylece bir t anındaki haraplamayı bulmak için kullanılan *Arrhenius* denklemi:

$$\Omega = \int_0^t Ae^{-\frac{E}{RT}}dt \qquad \textbf{(2.12)}$$

İşlemdeki A ve E katsayıları pratikte kullanılmak için deneysel olarak hesaplanmaktadır. Haraplamanın $\Omega = 1$ olduğu durum, normal durumdaki moleküllerin % 63,2 oranında haraplama durumuna geçtiğini gösterir. Ω yükseldikçe haraplama artar. $\Omega = 10$, haraplanmamış moleküllerin oranının sadece % 0,0045 olduğunu gösteren durumdur [3,4,12].

3. OPTİK UYUM TOMOGRAFİSİ

3.1. Giriş

OCT biyolojik sistemlerde düşük-uyum girişimölçeri (Low Coherence Interferometry = LCI) kullanılarak doku içerisinden geri yansıyan ışığın, ses-ötesi eko görüntüsüne benzer görüntüsünü elde etmeye yarayan girişimsel olmayan bir sistemdir [13].

Tomografi bir cisme elektromagnetik (EM) ışın gönderip elde edilen projeksiyonlardan görüntü oluşturma tekniğidir. Temelleri 1917 yılında Radon tarafından atılmıştır. Tomografik teknikler kullanılan ışıma çeşidi, yansıyan veya geçirilen ışımanın incelenmesine bağlı olarak 3 boyutlu cismin 2 boyutlu görüntüsünün dilimler biçiminde elde edilmesini sağlar.

OCT, yalnız yüzeyi görülen dokunun altındaki yapıların, hücre boyutlarında çözünürlükle görüntülenmesi için geliştirilmiş bir yöntemdir. OCT ilke olarak B kipi ses ötesi uygulamalara benzemektedir. Aralarındaki fark OCT sisteminde ses dalgaları yerine ışığın dokuya gönderilmesi ve yansıyan dalgaların algılanarak işlenmesidir [14].

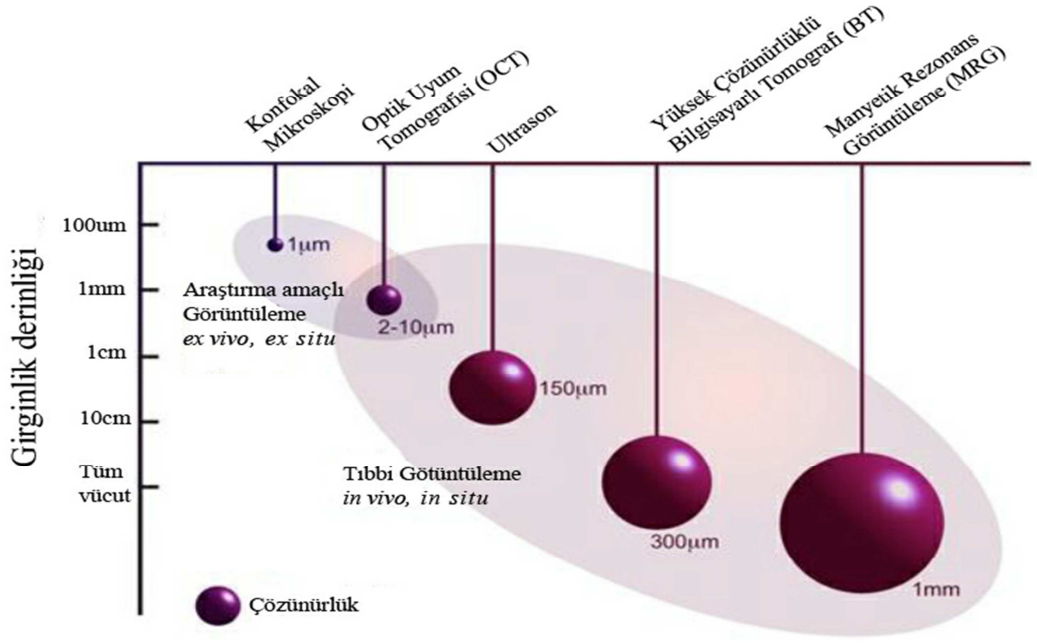
Optik tomografi teknikleri girişimsel olmayan tanısal görüntüleme yöntemleridir. İyonizasyona yol açmayan EM dalgalarla çalışması, incelenen örneğin bir ön-hazırlanma süreci gerektirmeden gerçek zamanlı in situ incelenmesi, anında doğrudan morfolojik inceleme yapılmasını sağlaması ve yüksek çözünürlük sağlaması (1-15 µm) ile medikal alanda önemli bir yer edinmiştir [14].

Başlangıçta zaman boyutunda derinlik görüntülemesi sağlayan OCT'nin temeli düşük uyumlu girişimölçümüne dayanır. LCI yolu ile ilk kesit tomografik görüntü örneği olan insan göz retinal pigment epitelinin in vivo görüntülenmesi 1991 yılında Fercher tarafından ICO-15 SAT konferansında sunulmuş, 1991 yılında Hitzenberger yayınlanmıştır. Fiber optik Michelson LCI kullanılan OCT çalışmalarının öncülüğünü 1991 yılında Fujimoto ve Huang yapmışlardır. İnsan retinasının ilk in vivo tomogramı 1993 yılında Fercher ve Swanson tarafından yayınlanmıştır. 1997

yılında Chinn OCT görüntülerini oluşturmak için dalgaboyu ayarlamalı girişimölçer (wavelength tuning interferometry = WTI) kullanmıştır. 1998 yılında H*äusler* ve *Lindner* izgesel girişimölçer geliştirmiştir.

İki temel optik tomografi tekniği bulunmaktadır. Bunlardan ilki fotonların yayılarak ilerlemesini kullanan diffüz optik tomografi tekniğidir. Bu teknikte ışık dokuya gönderilir ve yayılır. Geri çatım metotları, nonlineer optimizasyon metotlarıyla geri yansıyan ışıktan tomografik görüntü oluşturulur. İkinci teknik ise OCT'yi de oluşturan optik difraksiyon tomografisidir. Bu teknikte ışığın saçılmasını kullanarak, Fourier Difraksiyon Teoremi vasıtasıyla tomografik görüntüyü oluşturur [15].

Diğer görüntüleme sistemleri ile girginlik ve çözünürlük bakımından karşılaştırılması Şekil 3.1'deki gibidir. Teknik olarak benzerlik gösteren ultrason sistemleriyle karşılaştırıldığında 30 MHz'de çalışan endoskopik ses ötesi proplarıyla elde edilen görüntü çözünürlüğü 100 µm'den iyi değilken OCT sistemleriyle 15 µm'den daha iyi çözünürlük elde edilebilmektedir. Bu özelliği dokudan örnek almadan "optik biyopsi" yapılmasını sağlar. Bu özelliği sayesinde birçok hastalığın erken evrelerde tanısı olanaklıdır [6].



Şekil 3.1 : Görüntüleme sistemlerinin karşılaştırılması [23].

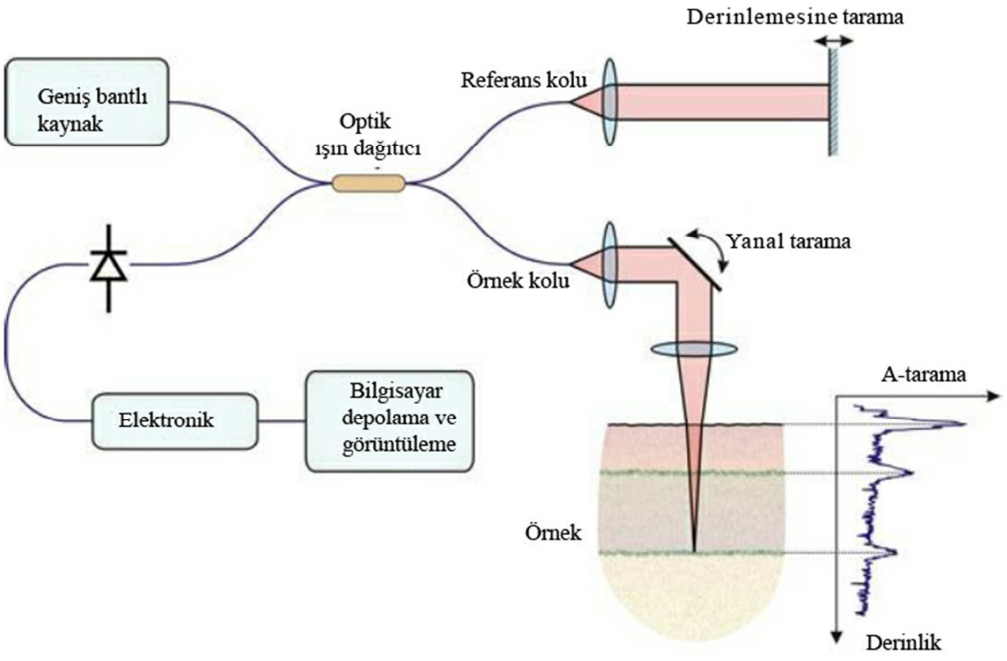
İki temel OCT sisteminden birisi daha eski ve anlaşılması daha kolay olan zaman boyutunda (time domain) OCT'dir. Diğeri ise duyarlık ve görüntüleme hızı

bakımından daha avantajlı olduğu için zaman boyutunda OCT'nin yerini alan izge boyutunda (spectral domain) OCT'dir.

3.2. Zaman Boyutunda OCT (Time Domain OCT=TD-OCT)

OCT dokuya gönderilen ışığın doku içinden geri yansıyan yeğinliğinin ölçülmesi prensibine dayanarak çalışmaktadır. Işığın yayılma hızı sesötesi dalgaların yayılma hızıyla karşılaştırıldığında çok yüksek olduğundan ışığın yansımasını gecikmesiz olarak ölçmek imkansızdır. Bu yüzden LCI tekniği kullanılarak doku içine gönderilen ışığın yansıması büyük bir doğrulukla ölçülebilmektedir.

LCI geri yansıyan ışığın yeğinliğini ve gecikmesini, kat ettiği toplam yol bilinen bir referans ışık demetiyle doku içine gönderilen ışığın karışmasıyla, girişime uğramasıyla, ölçüm yapar. Bu işlem için Michelson tipi girişimölçerler kullanılır. Şekil 3.2'de OCT sistemi genel hatlarıyla görülmektedir.



Şekil 3.2 : Zaman boyutunda OCT sisteminin genel gösterimi [23].

Dokuya gönderilen ışık sistemde bulunan demet bölücüde iki kola bölünür. Bir taraftan referans koluna diğer taraftan örnek dokuya aynı optik özelliklere sahip ışık demetleri gönderilir. Referans kolunda bulunan ve doğrusal bir hız ile ileri geri (aşağı yukarı) hareket edebilen aynadan yansıyan ışık ile dokudan geri yansıyan ışık demet

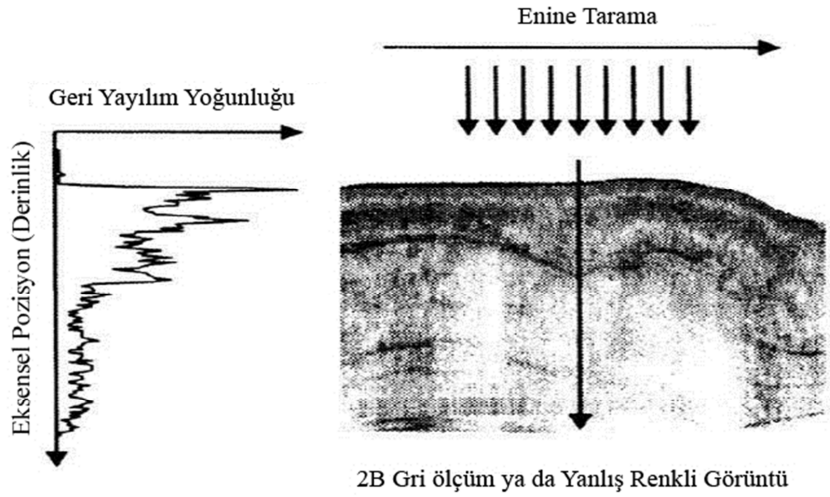
bölücüye geri dönerler ve birbirlerine karışarak girişime uğrarlar. Dedektör tarafından algılanan yeni işaret işlenerek görüntü oluşturulur.

Kullanılan kaynak laser gibi yüksek faz uyumlu bir kaynaksa periyodik girişim saçakları oluşur ve birbirini izleyen iki tepe arasındaki ara dalga boyunun yarısı kadardır. Düşük faz uyumlu bir ışık kaynağı veya düşük faz uyumlu ışık atımları kullanılırsa, Gausiyan dağılımlı girişim saçaklarının oluşması için her iki kat edilen yol arasında uyum uzunluğu veya daha az bir fark olması gerekmektedir. Belirtilen uyum uzunluğu;

$$\Delta z = \Delta l_c = \frac{2.\ln(2).\lambda_0^2}{\pi.\Delta\lambda} \qquad \textbf{(3.1)}$$

biçiminde tanımlanmıştır. Buradaki Δz ve Δl_c değerleri tepe değerlerin yarısındaki genişliktir (FWHM: full width at half maximum) olarak tanımlanmıştır. $\Delta\lambda$ düşük uyumlu ışık kaynağının izgesinin (spektrum) FWHM değeri, λ_0 ise kaynağın merkez dalga boyudur. Formülde de görüldüğü gibi derinlemesine çözünürlük ışık kaynağının izgesiyle sınırlıdır. Optik band ne kadar geniş ise ölçümler o kadar iyi çözünürlükte yapılabilir.

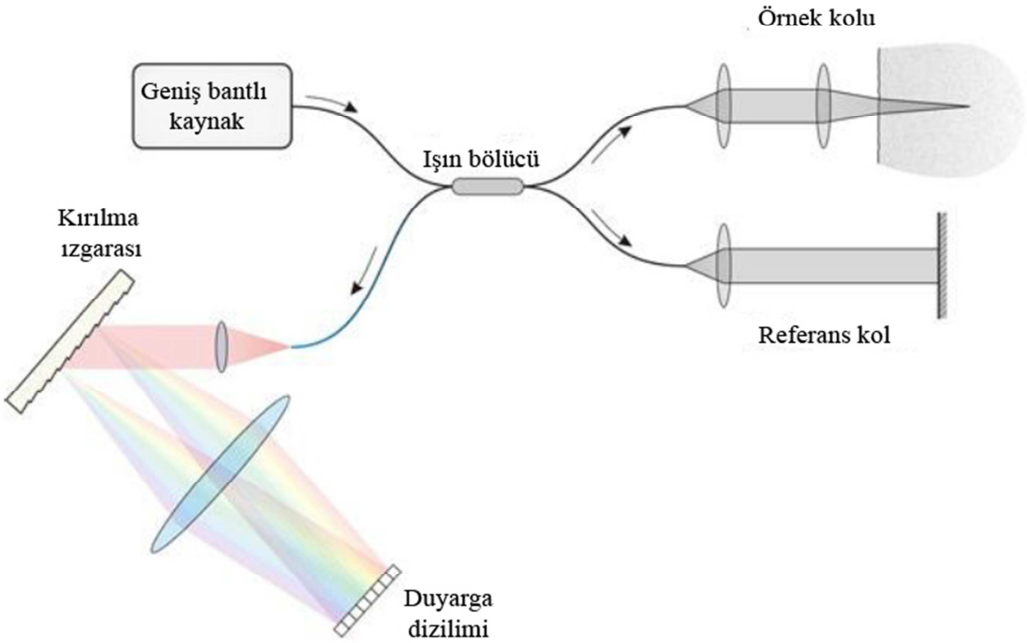
OCT'de iki temel tarama tipi bulunmaktadır. Birincisi referans aynası ile derinlik (eksenel) tarama ikincisi ise ışımanın örnek doku üzerinde enine ilerletilmesiyle elde edilen yanal (lateral) taramadır. Eksenel taramayla A kipi ses ötesine benzer işaret elde edilirken, enine tarama ile B kipi ses ötesine benzer işaret elde edilir. Şekil 3.3'te tarama eksenleri gösterilmiştir [13-17].



Şekil 3.3 : OCT tarama eksenleri ve örnek görüntüsü [16].

3.3. İzge Boyutunda OCT (Spectral Domain OCT=SD-OCT)

Genel yapısı itibariyle zaman boyutunda OCT'ye benzemekle birlikte temel farkı sistemin referans kolunda hareketli ayna yerine sabit ayna kullanılmasıdır. Eksenel bilgi hareket eden ayna yerine sistemin çıkışına konulan bir spektrometre ile elde edilmektedir. Optik izgenin üzerindeki modülasyonun Fourier dönüşümü eksenel yönde karmaşık uzaysal bilgiyi de taşır. Bu sayede görüntünün daha hassas bir şekilde ve daha hızlı oluşturulması sağlanır. Şekil 3.4'de izge boyutunda OCT'nin temel yapısı gösterilmektedir [13-17].



Şekil 3.4 : İzge boyutunda OCT sisteminin genel gösterimi [23].

3.4. Matematiksel Yaklaşım

Elektrik alanın Fourier dönüşümü

$$\hat{E} = \int_{-\infty}^{\infty} E(t)\exp(2\pi ivt)\,dv = FT\{E(t)\} \qquad \textbf{(3.1)}$$

Şeklindedir. Buna bağlı olarak kaynaktan gelen analitik sinyalimiz V(t) aşağıdaki gibidir.

$$V(t) = 2\int_{0}^{\infty} \hat{E}(v)\exp(-2\pi ivt)\,dv = A(t)\exp[i\Phi(\mathrm{t}) - 2\pi\mathrm{i}\bar{\nu}\mathrm{t}] \qquad \textbf{(3.2)}$$

Yukarıda ki denklemde $A(t)e^{i\Phi(t)}$, V(t)'nin karmaşık zarfı iken $A(t) = |V(t)|$ reel zarfıdır; $\bar{v}$ ise ortalama frekansıdır.

Anlık yeğinlik ise;

$$I(t) = V^*(t)V(t) \quad \textbf{(3.3)}$$

şeklinde ifade edilir. Işık dalgalarının girişimi ikinci dereceden korelasyon ile ifade edilebilir. Gönderilen ışık dalgalarının, V_S (örnek kolunda ki dalga bileşeni) V_R(referans kolunda ki dalga bileşeni), ortak ikinci dereceden çapraz korelasyon fonksiyonu aşağıdaki gibidir.

$$\Gamma_{SR}(\tau) = \langle V_S^* V_R(t+\tau)\rangle \quad \textbf{(3.4)}$$

Ortalama yeğinlik otokorelasyon $ACF_V(\tau)$'nin $\tau = 0$'da ki durumudur.

$$\bar{I} = \langle I(t)\rangle = \langle V^*(t)V(t+\tau)\rangle|_{\tau=0} = ACF_V(\tau)|_{\tau=0} = \Gamma(\tau)|_{\tau=0} \quad \textbf{(3.5)}$$

Kollardan giden bu sinyaller Δt kadar bir gecikmeye uğrarlar. Bu gecikme sonrası girişim ölçerin çıkışındaki sinyal aşağıdaki gibidir.

$$V_E(t;\Delta t) = V_S(t) + V_R(t+\Delta t) \quad \textbf{(3.6)}$$

Girişim ölçerin çıkışında ki ortalama yeğinlik ise Denklem 3.7'deki gibidir.

$$\bar{I}_E(\Delta t) = \langle I_E(t;\Delta t)\rangle = \Gamma_{EE}(0;\Delta t) = \langle V_E^*(t,\Delta t)V_E(t,\Delta t)\rangle = \langle I_S(t)\rangle + \langle I_E(t)\rangle + G_{SR}(\Delta t) \quad \textbf{(3.7)}$$

şeklindedir. $G_{SR}(\Delta t)$ girişim eğrisidir (interferogram). Girişim eğrisi girişime uğramış iki analitik sinyalin reel kısmının iki katına eşittir.

$$G_{SR}(\Delta t) = 2Re\{\langle V_S^*(t)V_R(t+\Delta t)\rangle\} = 2Re\{\Gamma_{SR}(\Delta t)\} = 2\sqrt{\langle I_S(t)\rangle\langle I_E(t)\rangle}|\gamma_{SR}(\Delta t)|\cos[\alpha_{SR} - \delta_{SR}(\Delta t)] \quad \textbf{(3.8)}$$

$\gamma_{SR}(\Delta t)$ girişime uğramış iki işaretin karmaşıklık derecesi, $|\gamma_{SR}(\Delta t)|$ ise uyum derecesidir. $\delta_{SR}(\Delta t) = 2\pi i\bar{v}\Delta t$ faz gecikmesidir. $\Delta t = (\frac{\Delta z}{c})$ zaman gecikmesi, Δz ise ışık demetleri arası yol farkıdır, c ışık hızıdır. α_{SR} sabit fazdır.

LCI ve OCT, düşük uyumlu girişim ölçerde elde edilen G_{SR} girişim eğrisinin (interferogram) fotoelektrik işaret $U_G(t)$yi temel alır. Foto diyotlar OCT sistemlerinde dedektör olarak kullanılırlar. Foto diyot, gerilim ölçümüyle karşılaştırıldığında, daha iyi doğrusallık, daha geniş bant genişliği sağlar ve işareti akım olarak hesaplanmasını sağlar. Oluşturulan foto akım gelen ışığın gücüyle

orantılıdır ve geçiş empedansı elektronik yükselteç devresi vasıtasıyla gerilime dönüştürülür. $U_G(t)$ bazen sadece "LCI işareti" veya "OCT işareti" olarak adlandırılabilir (Denklem 3.9).

$$U_G(t) \propto i_G(t) = \frac{q_e \eta}{h\bar{v}} \int_{Ar(r)} G_{SR}(r,t)\, d^2 r \qquad \textbf{(3.9)}$$

$i_G(t)$ fotoelektrik akım, q_e elektronik yük, η dedektörün kuantum verimi, h Plank sabiti, $\bar{v}$ ortalama optik frekans ve $Ar(r)$ hassas dedektör alanıdır.

Genellikle, LCI işaretinin zarfı, fotoelektrik AC işaretinin düşük geçirici süzgeç (low pass filter) doğrultulmasıyla oluşturulur. Fotoelektrik AC işaret, işaretin faz kilitlemeli yükselteç (lock-in amplifier) yolu ile de belirlenebilir [15,17].

3.5. Çözünürlük

OCT sistemlerinde derinlemesine ve yanal çözünürlük birbirinden bağımsızdır. Optik görüntülemede yanal çözünürlük çoğunlukla Rayleigh kriteriyle tanımlanır. Bir objenin birbirine yakın iki noktasının ayrı ayrı görüntülenebilmesi için birinci noktanın, nokta yayılım fonksiyonun (point spread function=PSF) merkezindeyken ikinci nokta tarafından oluşturulan noktasal dağılımın ilk boşluğunun dışında olması gerekmektedir. Bu durum OCT'de de geçerli olmakla beraber derinlemesine çözünürlük uyum uzaklığına bağlıdır.

Girişimölçerin referans kolundan giden ışık ile örnek kolundan giden ışığın kat ettiği yollar arasındaki fark uyum uzaklığı kadar ise Gausiyan girişim saçaklarının oluşacağını önceki bölümde belirtmiştik. Şekil 3.5'de optik girişim zarfı gösterilmiştir.

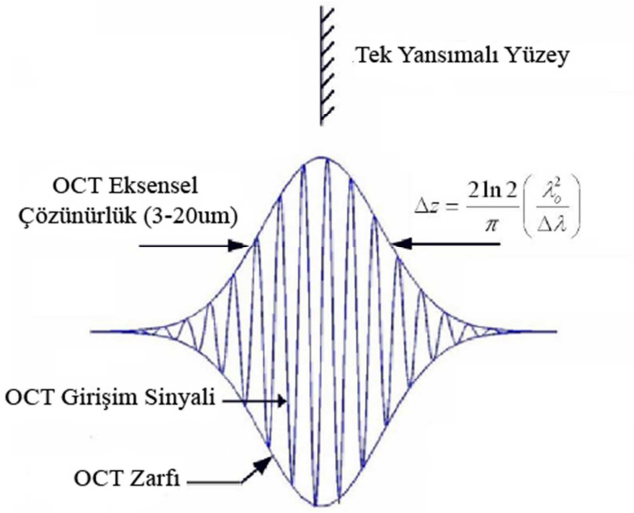
OCT'de enine çözünürlük geleneksel mikroskopide olduğu gibi ışık demetinin doku üzerine odaklanma boyutuna bağlıdır. Eksenel çözünürlük Denklem 3.10'da gösterilmiştir.

Formülde belirtilen f odaklama için kullanılan merceğin odak boyutu, d ise optik mercek üzerine gönderilen ışık demetinin boyutudur. Buna ek olarak enine çözünürlük odak derinliği veya eş odak parametresi b'ye bağlıdır.

$$\Delta x = \left(\frac{4\lambda}{\pi}\right)\left(\frac{f}{d}\right) \qquad \textbf{(3.10)}$$

$$b = \frac{\pi \Delta x^2}{2\lambda} \qquad \textbf{(3.11)}$$

Geleneksel mikroskopide olduğu gibi enine çözünürlüğün arttırılması (daha küçük Δx) odak derinliğini azaltır [6,15,17].



Şekil 3.5 : Optik girişim zarfı.

3.6. Gürültü

Sistemin en büyük gürültü kaynaklarından biri gözlenen işaretin frekansı ile ters orantılı olan gürültüdür (1/f'dir). Bu gürültünün giderilebilmesi için faz kilitlemeli algılama (lock-in detection) şarttır. Buna ek olarak elektronik gürültü, kuantum gürültüsü gibi gürültü kaynakları da bulunmaktadır. Bu gürültülerin bastırılabilmesi için işaret gürültü oranının (signal to noise ratio=SNR) olabildiğince yüksek olması gerekmektedir.

SNR standart optik haberleşme tekniklerinde olduğu gibidir, ortalama beklenen fotoakım gücünün standart sapmasına oranıdır, Denklem 3.12'deki gibi ifade edilir.

$$SNR = 10Log(\frac{\eta P}{2h\nu NEB}) \quad \textbf{(3.12)}$$

P algılanan güç, NEB algılanan gürültü bant genişliği (noise equivalent bandwidth), η kuantum verimi, son olarak $h\nu$ foton enerjisidir.

Bir sistemin dinamik işaret aralığı (dynamic range=DR) interferometri işareti S'deki hesaplanabilir maksimum ve minimum fotoakım yeğinliklerinin oranıdır Dinamik işaret aralığı denklem 3.13'de gösterilmiştir.

$$DR = 10.\log(\frac{\square P\square max}{Pmin}) = 10.\log(SNR_{max}) \quad \textbf{(3.13)}$$

Fotoakım yeğinliği foto dedektörde algılanan ışık yeğinliklerinin karesiyle orantılı olduğundan Denklem 3.14'deki gibi gösterilir.

$$\frac{P_{max}}{P_{min}} = \frac{R_{max}^2}{R_{min}^2} = \frac{1}{R_{min}^2} \quad \textbf{(3.14)}$$

$$DR = -20.\log(Rmin) \quad \textbf{(3.15)}$$

Denklem 3.15'de $Rmin$ örnek kolundan gelen ve dedektörde işaret oluşturabilen en küçük yansıtırlıktır. Girişim ölçümü yasalarına göre foto dedektörde algılanan işaret yeğinliği girişim saçaklarının yeğinliğinin karekköküne eşit olduğu için DR Denklem 3.16'daki gibi açıklanır.

$$DR = -10.\log(Rmin) \quad \textbf{(3.16)}$$

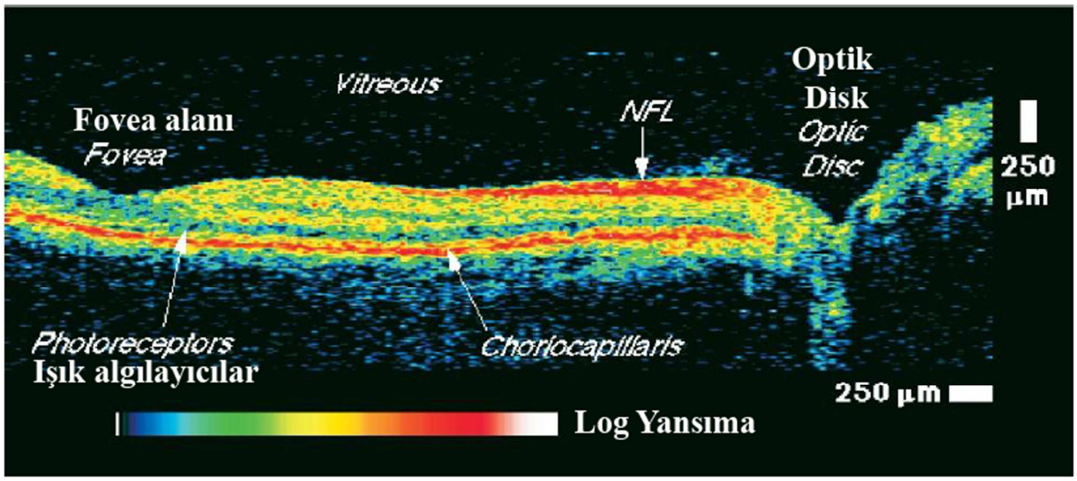
Yapılan araştırmalarda dinamik işaret aralığı 90-140 dB arasında belirtilmiştir [6,15,17].

3.7. Medikal Uygulama Alanları

Bilimsel geçmişi 21. yılını dolduran OCT ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. Bu bölümde birçok çeşidi bulunan ve farklı disiplenlerde çok geniş kullanım alanı olan OCT teknolojisinin medikal alanındaki uygulamalarına ait birkaç örnek verilmiştir. OCT teknolojileri oftalmik görüntüleme, endeskopik görüntüleme, şeffaf olmayan dokuların görüntülenmesi, erken neoplastik degişimlerin görüntülenmesi, hücresel boyutta görüntüleme ve optik biyopsi için kullanılmaktadır [16].

OCT sistemleri oftalmoloji alanında vazgeçilmez bir tanı cihazı olmuştur. OCT'nin ilk uygulaması gözün iç yapısının görüntülenmesidir. Tıpta en sık ve en çok kullanıldığı alan oftalmolojidir. Retina hasarlarının belirlenmesi ve glukoma tanısında kilit bir rol oynamaktadır. OCT, makular ödem, santral seröz koryotinopati, yaşlılığa bağlı makular dejenerasyon, epiretinal zar, optik disk çukuru ve koroidal tümörlerin görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Retinanın oldukça geçirgen olması ve geri yansıyan ışığın az olmasına rağmen OCT teknolojisiyle yüksek duyarlılıkta görüntüler elde edilebilmektedir. Şekil 3.6 İnsan retinasının OCT görüntüsüdür [16].

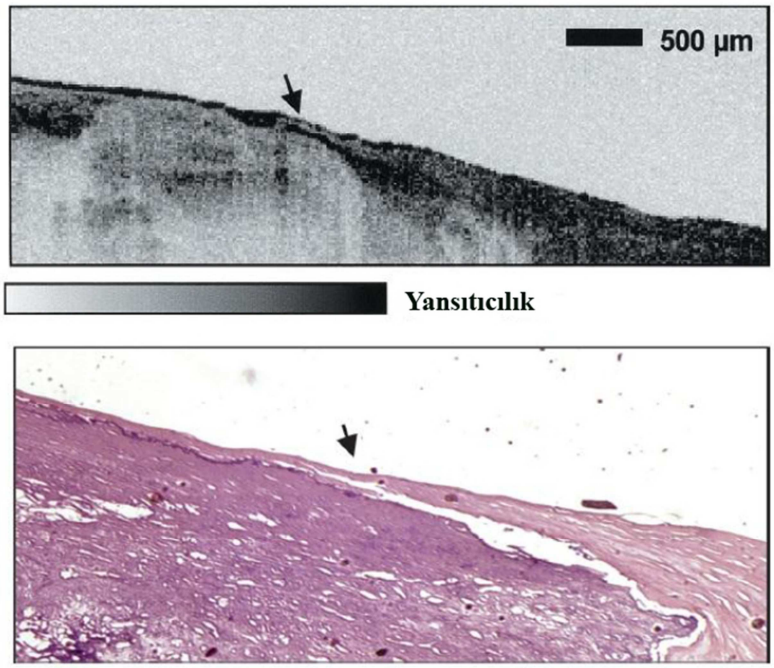
Son yıllarda OCT teknolojilerinin kardiyoloji alanında da kullanımı artmıştır. İlk zamanlar koroner arterdeki vaskülatürün yapısal bütünlüğünü incelenirken, sonraları spektroskopik (izgesel) OCT ve polarizasyon duyarlı OCT (PS-OCT) kullanılarak moleküler ve hücresel analizler yapılmaya başlanmıştır. Kardiyovaskülatür görüntülemeye uyum sağlaması için dönel kateter bazlı proplar, veri edinme süresinde iyileştirmeler, işlevsel OCT yöntemleri gibi çeşitli geliştirmeler yapılmıştır. Şekil 3.7'de asteromatöz plak OCT görüntüsü ve histolojik olarak incelenmesi görülmektedir [18].



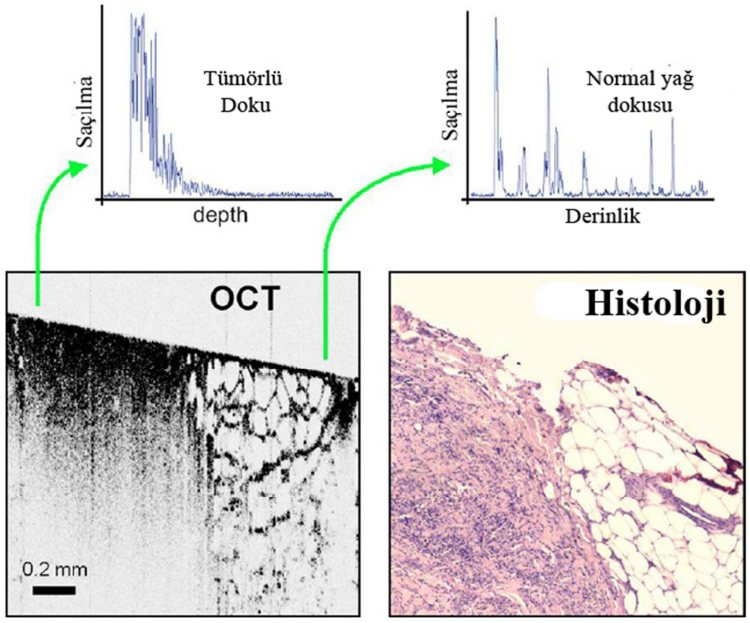
Şekil 3.6 : İnsan retinasının OCT görüntüsü [16].

Günümüzde kanser vakaları hızla artarken kanser tedavisinde erken tanının önemi herkesçe bilinmektedir. Bu alanda OCT teknolojisi ile yürütülen çalışmalar devam etmekle beraber kısa süre içerisinde meme, beyin, cilt, solunum, boğaz ile ilgili kanserlerin tanısında önemli yol alınmıştır. Yapılan büyük testlerde görülmeyen kanser başlangıcı sayılabilecek küçük lezyonların görüntülenmesinde OCT teknolojisi kullanılmaktadır ve bu konuda çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Şekil 3.8'de insan meme dokusunun OCT görüntüsü görülmektedir. Tümörlü dokuda ki saçılma normal dokuya göre çok fazladır. Doku içindeki saçılmanın analizi yapılarak duyarlı inceleme yapılmıştır. Birçok meme kanserinde tümörün yeri OCT kullanımını sınırlar bunun için açık cerrahi veya iğne temelli medikal cihazlar OCT sistemine yardımcı olmaktadır [18].

OCT teknolojisinin büyük kullanım alanlarından birisi de dermatolojidir. OCT teknolojisi, normal epidermal tabaka ve tırnaklardaki değişimleri gözlemlemek için de kullanılır. Şekil 3.9'de normal bir insan tırnağının 3 boyutlu OCT görüntüsüdür.



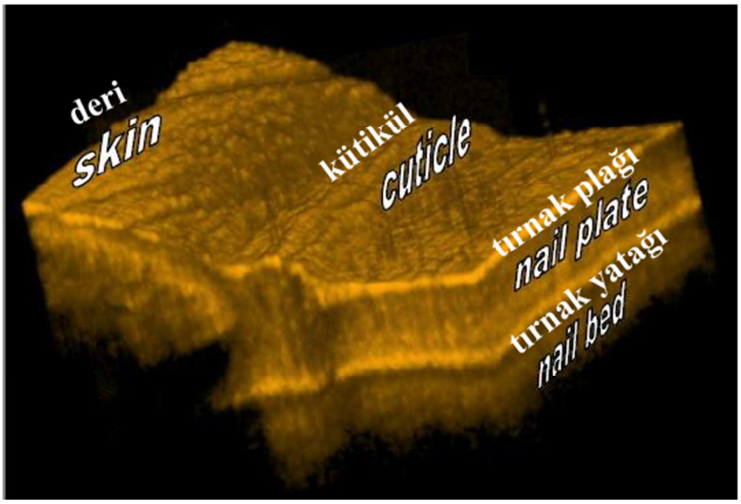
Şekil 3.7 : Asteromatöz plak OCT görüntüsü ve histolojik karşılaştırması [16].



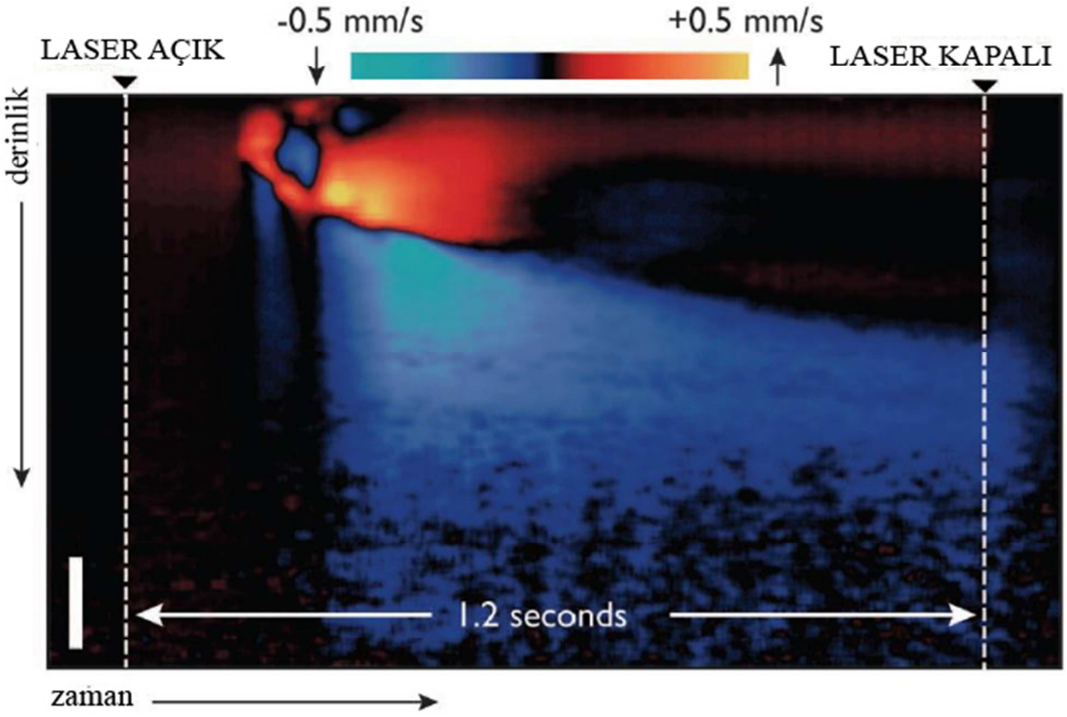
Şekil 3.8 : İnsan meme dokusunun OCT görüntüsü ve histolojik karşılaştırması [16].

Cilt kanseri, diğer tümörler ve inflamatuar doku üzerine yapılan çalışmalarda, histolojik incelemeler ve OCT görüntüler arasında iyi uyum olduğu gözlemlenmiştir [18,19].

Görüntülemede elde ettiği yüksek çözünürlük sayesinde deneysel çalımalarda kullanımı da oldukça yaygındır. Şekil 3.10 Vakoc'un 2007 yılında yayınladığı, domuz yutağı (özefagus) laser terapiye verdiği tepkinin izgesel boyutta incelenip gerçek zamanlı mikroskopik görüntülenmesidir [21].

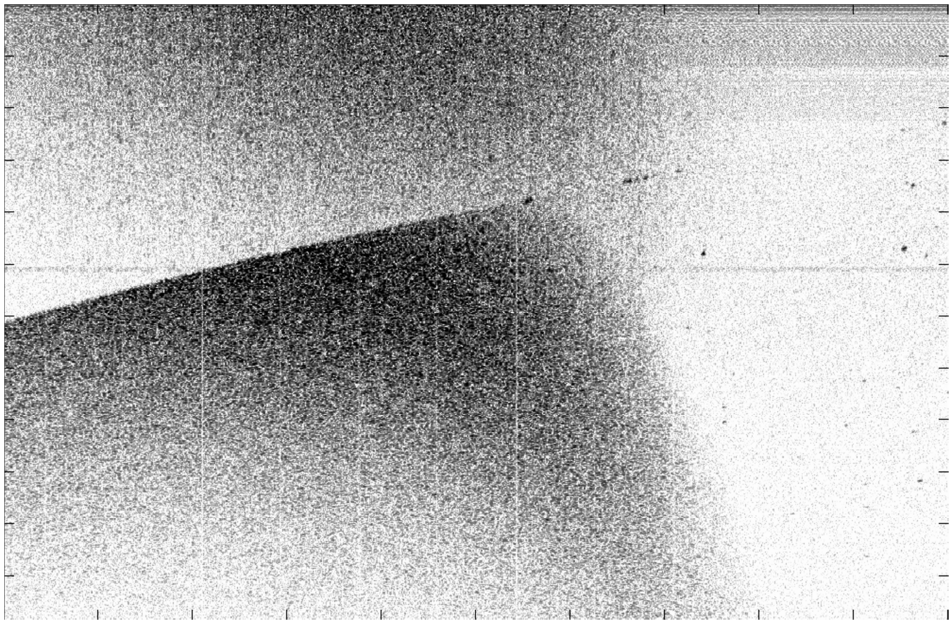


Şekil 3.9 : Normal bir tırnağın 3 boyutlu OCT görüntüsü [19].



Şekil 3.10 : Domuz özefagusunun OCT görüntüsü (izge boyutunda) [21].

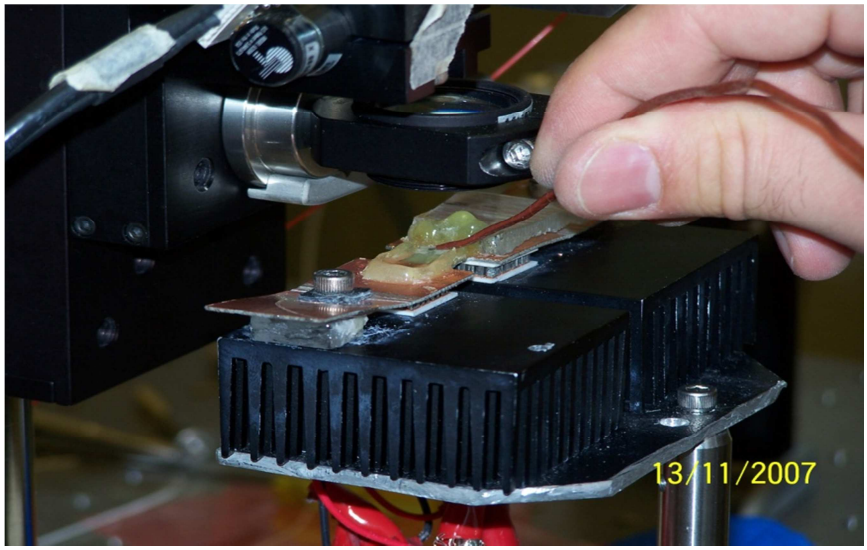
Bu tez kapsamında yapılan çalışmada, birçok deneyde fantom doku olarak kullanılmış yumurta akının oluşturulan sıcaklık gradiyanına verdiği tepkinin ve sıcaklığın örnek içerisinde ilerleyişi izgesel boyutta OCT (genlik bilgisi görüntüsü) ile gerçek zamanlı görüntülenmiştir. Şekil 3.11 çalışmamıza ait bir örnek videodan alınmıştır ve haraplama cephesinin yerini göstermektedir.



Şekil 3.11 : Yumurta akının OCT görüntüsü (zaman boyutunda).

4. İZLENİMLER VE GÖZLEMLER

Bu bölümde, yürütülen çalışmada kullanılan fantom dokunun, yumurta akının, fiziksel özellikleri anlatılmış, önceki kullanıldığı çalışmalara değinilmiş, çalışma için seçilme nedeni açıklanmıştır. Deneyde kullanılan görüntüleme teknolojisi hakkında bilgi verilmiştir. Kullanılan örnek sayısı, elde edilen sonuçların niteliği hakkında bilgi verilmiştir. Kullanılan deney düzeneğine ait bir fotoğraf Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 : Deney düzeneğine ait fotoğraf.

4.1. Fantom Doku Olarak Yumurta Akı (Albümin)

Yumurta akı (albümin), yüksek miktarda su (%86), önemli miktarda protein (ovalbümin, %15) içermektedir. Homojen olması ve kolay bulunabilmesi nedeniyle ısıl haraplama, laser doku etkileşimleri ile ilgili çalışmalarda fantom doku olarak kullanılmaktadır.

Yumurta akı içindeki moleküller, doğal halinde suda çözünmüş olarak bulunur ve dokuya gönderilen ışık saçılmaya uğramadan yoluna devam eder. Dokuya ısı verilmesiyle birlikte, albümin içerisindeki globüler (yuvarlak) proteinlerin etrafındaki, yuvarlak yapıyı sağlayan, moleküller arası hidrojen bağlar yıkılır.

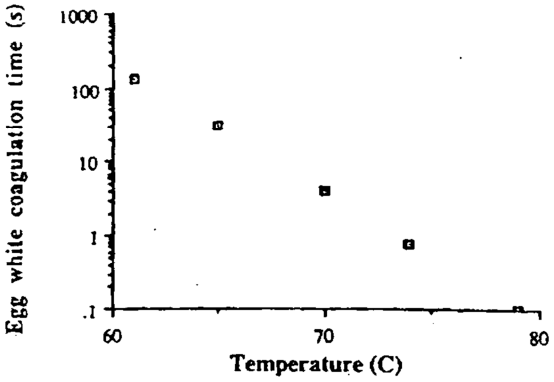
Hidrojen bağlarının yıkılmasıyla bir arada bulunan proteinler çökelir. Bu çökelme ışığın saçılmasına ve yumurta akının beyaz görülmesine neden olur.

Yumurta akı, 1991 yılında *Yang*, 1995 yılında *Meijerink* tarafından biyolojik dokuların ısıtılması üzerine yapılan çalışmalarda fantom doku olarak kullanılmıştır. Yumurta akı laser doku etkileşiminin incelenmesinde de fantom doku olarak çok sık kullanılmaktadır. 1981 yılında *Halldorsson*, Nd:YAG laser ışımasıyla yumurta akının koagüle olma sürecini hızlı fotoğraflama tekniği (fast flash photography) ile görüntülemiştir. 1996 yılında *Asshauer*, benzer fotoğraflama tekniğiyle, 0,13 - 1,0 ms Ho:YAG laser ışımasından sonra albüminde ısıl haraplamanın 40 ms süresince yayılımını gözlemlemiş ve yayınlamıştır. *Asshauer* çalışmasında laser ışıması kesildikten sonrada yumurta akının haraplamasının devam ettiğini ve hız sürecine (*rate process*) uygun olduğunu gözlemlemiştir.

Laser doku etkileşiminin yanı sıra albümin, 1994 ve 1996 yıllarında *Menovsky*, 1998 yılında ise *Fried* ve *Walsh*'ın yapmış olduğu çalışmalarda doku adhesyonunda (yapıştırma) yapıştırma malzemesi olarak kullanılmıştır. 1996 yılında Menovsky'nin çalışmasında albuminde saçılmayı arttıran denatürasyonun yapışma kuvvetini arttırdığı gözlemlenmiştir.

1992 yılında *Pickering*, ısıl etkileşim sonucu doku içerisindeki optik özelliklerin değişimini araştırmış, çalışmasında fantom doku olarak yumurta akı kullanmıştır. 1999 yılında *Pfefer*, *Chan*, *Hammer* ve *Welch*, Ho:YAG laser kullanarak yumurta akının fotokoagülasyonunu incelemiştir. 2001 yılında, *Çilesiz* ve *Katzir* CO_2 laser kullanarak ısıl geri besleme kontrollü olarak yumurta akının koagülasyonunu incelemiştir. Yumurta akı ile yapılan çalışmalarda haraplamanın hız sürecine (*rate process*) uygun olduğu ve *Arrhenius* denklemiyle (Denklem 2.12) ifade edilebileceği gösterilmiştir. Yang, Welch ve Rylander'in 1991 yılında yaptığı çalışmada yumurta akının fotokoagülasyon çalışmalarında çok iyi bir fantom doku örneği olduğu belirtilmiş, deneysel olarak hız süreci (*rate process*) haraplama katsayıları bulunmuştur. Isıl haraplamanın dokunun sıcaklığına ve o sıcaklığa maruz kaldığı zamana bağlı bir fonksiyon olduğu bilinmektedir. Çalışmada yumurta akı, sıcaklıkları yaklaşık 4ºC artışlarla artan 60ºC ile 90ºC arasında sabit sıcaklıktaki su havuzlarında, bekletilmiş, haraplanması gözlemlenmiştir. Çalışmada ısıl haraplama için eşik değer *Arrhenius* denkleminde (Denklem 2.12) belirtilen haraplama katsayısının bire eşit olduğu değer olarak kabul edilmiş (Ω=1), deneysel olarak her

sıcaklık için haraplama eşik süresi belirlenmiştir. Belirlenen sıcaklık zaman çiftleri grafik üzerinde gösterilmiş, *Arrhenius* denklemi (Denklem 2.12) kullanılarak hız süreci (*rate process*) katsayıları A (frekans faktörü, moleküllerin çarpışma frekansı) ve E (reaksiyon için gerekli aktivasyon enerjisi) elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre yumurta akı için $A = 3{,}76 * 10^{57}$ (1/s) ve $E = 92000$ (cal/M*K)'dir [22].



Şekil 4.2 : *Yang'ın "Rate Process Parameters of Albumin"* makalesinde elde edilen sıcaklık koagülasyon zamanı grafiği [22].

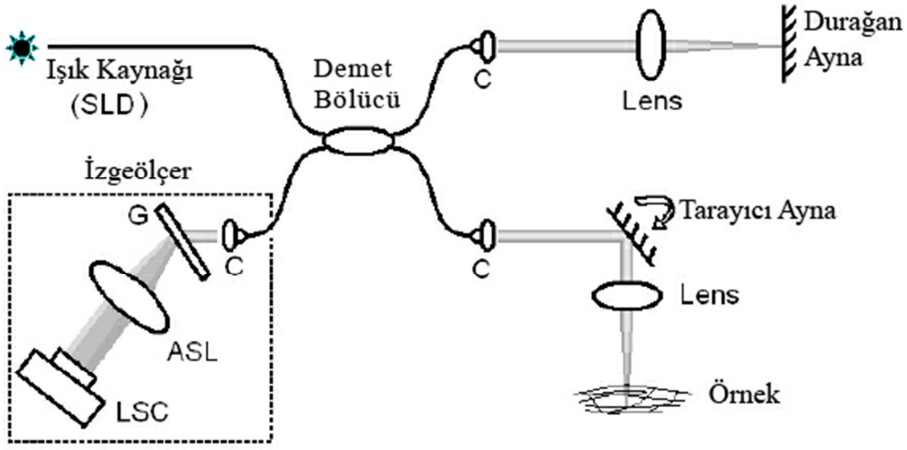
Arrhenius denklemine (Denklem 2.12) göre Şekil 4.1'deki grafik elde edilmiştir. Örnek verecek olursak, 60ºC'de 1000 saniye ısıtılan yumurta akındaki haraplama 80ºC'de 0,39 saniye ısıtılan yumurta akıyla eşit miktarda haraplamaya uğramıştır.

Anlatılan çalışmalarda, yumurta akı örnekleri sabit sıcaklıktaki su havuzlarında bekletildikten sonra koagülasyon gözlemlenmiş ve yumurta akının koagülasyonu hızlı fotoğraflama teknikleriyle görüntülenmiştir. Bu tez kapsamında yapılan çalışmada yumurta akı örneklerinin oluşturulan sıcaklık gradyanı sonucundaki koagülasyonu gözlemlenmiştir. Koagülasyon OCT görüntüleme sistemiyle görüntülenmiştir. Böylece sabit olmayan bir sıcaklıkta yumurta akının koagülasyonunun ilerleyişi yüksek çözünürlükte gerçek zamanlı görüntülenmiş, proteinlerin normal koşullarda ısıya karşı gösterdiği tepki gerçek koşullara daha yakın bir ortamda anlaşılmaya çalışılmıştır.

4.2. Deneyler Sırasında Kullanılan OCT Sistemi

Deneyler sırasında, Fourier boyutunda OCT olarak da adlandırılan, izge boyutunda OCT (SD-OCT) kullanılmıştır. Girişimölçerin algılama kolunda bir izgeölçer (spectrometer) bulunur. Böylece çapraz-izgesel yoğunluğun (cross-spectral density)

ölçümü yapılır. SD-OCT'de girişimölçerin referans kolunda mekanik bir tarayıcı olmasına gerek yoktur. Optik izgeye uygulanan Fourier dönüşümü algoritmasıyla, eksenel (derinlik) karmaşık (complex) uzaysal bilgi algılanır. Bu karmaşık işaretin genlik ve fazından, doku mikroyapısını ve işlevlerini görüntülemek için yararlanılır. Şekil 4.2'de fiberoptik tabanlı bir SD-OCT sistemi görülmektedir [7].



Şekil 4.3 : Fiberoptik tabanlı SD-OCT düzeneğinin şematik gösterilimi [7].

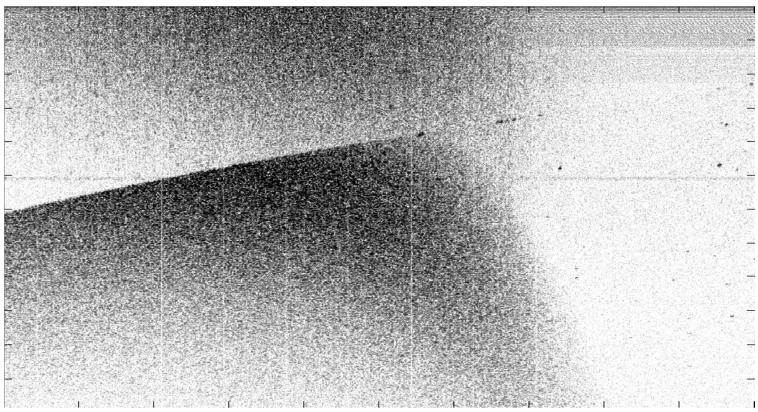
Işık kaynağı olarak ($\lambda_0 = 835nm, \Delta\lambda = 75nm$) süper ışımalı (superluminescent) diyot; (SLD) kullanılmıştır. Yumurta akı örnekleri, alt kısmında sıcaklık gradyanı oluşturulan bir kaba konulmuş, sıcaklık ölçümü ve geri kontrolü yapılmadan ısıtılırken SD-OCT ile görüntülenmiştir [7].

4.3. Deney Sonuçları

SD-OCT ile yumurta akının koagülasyonunun görselleştirilmesi Şekil 4.3'de verilmiştir. Yüksek hızlı çizgi taramalı bir kamera kullanılarak, LabVIEW ortamında, çerçeve başına 1000 derinlik profili ile gerçek zamanda yapısal görüntüler elde edilmiştir. Elde edilen tüm veriler daha sonra işlenerek saniyede 1 çerçeve hızı ile gösteren video filmler yapılmıştır. Girişimölçümünde (interferometry) girişim saçaklarının (interference fringes) gerek genliği gerekse de fazı incelenen dokunun fiziksel özellikleri hakkında bilgi taşırlar. Deneyimizde elde edilen görüntüler, OCT ile elde edilen işaretlerin genlik bilgisiyle elde edilmiş, yansıma (reflectance) görüntüleridir.

Tez kapsamında yürütülen çalışma sonucunda 6 farklı yumurta akı örneğinden 6 adet, 150'şer saniyelik, 650*1000 piksel boyutlarında çerçeveye sahip, ısıl haraplama

videosu elde ettik. Video üzerinde yumurta akı koagülasyonunun sıcaklık gradyanının yüksek olduğu taraftan düşük olduğu tarafa ilerleyişini gözlemledik.



Şekil 4.4 : SD-OCT ile yumurta akının koagülasyonunun görselleştirilmesi.

Video üzerinden gözle gözlem yapıldığında, lineer olarak ilerlediği düşünülen kolagülasyonun ilerleyişini daha iyi anlayabilmek için her bir video üzerinde 15 örnekleme bölgesi aldık. Elde ettiğimiz videolardaki gürültüyü azaltmak için aldığımız örnekleme bölgelerini 16*16'lık bir piksel aralığı olarak belirleyip piksel değerlerinin ortalamasını aldık. Böylece her bir videoda 15 örnekleme noktası oluşturduk. Örnekleme noktalarının video çerçeveleri üzerinde konumları EK A.'da gösterilmiştir.

Video üzerinden elde ettiğimiz çerçevelerle, her bir örnekleme noktasının piksel değerleri ile zamana bağlı bir grafik oluşturduk. Oluşturduğumuz yansıma (reflectance) grafiklerinin x-ekseni zamanı gösterirken, y-ekseni beyazdan (255) siyaha (0) doğru giden pikselin değerini göstermektedir. Başlangıçta doğal halinde saçılma olmadığı için saydam olan (piksel değeri 255) örnekleme noktası koagülasyona uğramasıyla siyahlaşmıştır (piksel değeri 0). Grafik üzerinde her bir noktanın siyahlaşması (koagülasyona uğraması) zamana bağlı olarak gözlemlenebilmektedir.

5. GÖZLEMLERİN YORUMLANMASI VE SONUÇLARIN İRDELENMESİ

Bu bölümde OCT ile elde edilen 6 haraplama videosu yorumlanmıştır. 6 videodan alınan 15 örnekleme noktasının konumu videodan videoya değişebilmektedir. Yumurta akı örneklerinin ısıtılma süreleri de doku örneklerinin birebir aynı olmaması, miktarlarının farklı olması nedeniyle örnekten örneğe farklılık göstermektedir. Bütün videoların süresi 150 saniyedir.

Oda sıcaklığındaki doku örneklerine farkı sürelerde, doku tamamen koagüle olana kadar ısı verilmeye devam edilmiştir. Isının kesilmesiyle koagülasyonla birlikte kabaran dokunun sönümlendiği açıkca gözlenmiştir. 15 örnekleme noktasının video süresince aldığı gri düzey (gray level) değerleriyle grafikler oluşturulmuş bu şekilde koagülasyonun ilerleyişi nicel olarak gösterilmeye çalışılmıştır.

Koagülasyonun doğrusal hızla ilerlemesi, haraplamanın doğrusal olarak artması gerektiğini düşündürür. Haraplamanın doğrusal olarak artması ancak sıcaklığın sabit kalmasıyla mümkündür. Deneylerimizde ispatlanmaya çalışılan olgu koagülasyon sırasında sıcaklığın bir süre sabit kaldığını göstermektir.

Videolar ile ilgili grafikler Ek1'de gösterilmiştir. Grafiklerin x-ekseni noktaların piksel değerlerini göstermektedir. En büyük değer 255 (beyaz), en küçük değer 0'dır (siyah). Diğer eksende elde edilen değerler normalize edilmiştir, bu eksen ile ifade edilen değerler yeşil noktalar ile ifade edilmektedir. Normalize eksen geçirgenlik olarakta ifade edilebilir. X-ekseni zaman eksenidir, 150 saniyelik zaman dilimini gösterir.

Haraplama videoları saniyede bir çerçeve gösterecek şekilde oluşturulmuştur. Her örnek noktasının normalleştirilmiş değerleri incelenmiş, koagülasyon süresince değerin 0,5'in altına düştüğü ilk saniyeler bir çizelgede toplanmıştır. Her noktanın degerinin aynı değere düşüşün gözlemlenmesi hem saniyede bir çerçeve gösterilmesi hem de videoda yansımaların olabilmesi nedeniyle mümkün değildir. Bu nedenle her noktanın değerin 0,5'in altına düştüğü ilk saniyeler alınmıştır.

Sıcaklık gradyanı yumurta akının içine konulduğu kabın tabanında oluşturulduğu için koagülasyon sırasında videolarda siyah cephe ilk önce alt taraflarda başlamış, ısı transferi sonucunda, sıcaklığın üst bölgelerde de artmasıyla yayılmaya devam etmiştir. Yapılan gözlemde koagülasyon cephesi doğrusal bir hızla dokunu örneğinin sol tarafından sağ tarafına doğru ilerlemiştir.

Çizelgelerin ilk satır ve sutunları alınan noktaların koordinatlarını, hücrelerin içindeki küçük rakamlar noktaların numaralandırmasını, parantez içindeki değerler noktaların değerlerinin %50'nin altına düşmeden önceki son değerini göstermektedir.

5.1. Birinci Örnek Videonun İncelenmesi

İlk örnek videoda, doku örneği 10. saniyede ısıtılmaya başlamıştır. 30. saniyede yumurta akının koagülasyonu başlamıştır. Dokunun tamamının koagüle olduğu ana, 50. saniyeye, kadar ısı verilmeye devam edilmiştir.

Çizelge 5.1 : Birinci Örnek Video Değer Çizelgesi

(Video1) %50'den azalma Çizelgesi					
	420:435	**520:535**	**620:635**	**720:735**	**820:835**
365:380	1 0,3058 41sn (Önceki değer 0,6683)	2 0,4708 42sn (Önceki değer 0,8663)	3 0,2846 44sn (Önceki değer 0,7609)	4 0,3328 46sn (Önceki değer 0,6428)	5 0,4829 48sn (Önceki değer 0,8117)
465:480	6 0,1594 40sn (Önceki değer 0,6369)	7 0,4236 41sn (Önceki değer 0,8854)	8 0,3387 43sn (Önceki değer 0,8214)	9 0,3775 45sn (Önceki değer 0,8151)	10 0,4407 47sn (Önceki değer 0,8522)
565:580	11 0,4549 39sn (Önceki değer 0,6699)	12 0,4732 40sn (Önceki değer 0,9393)	13 0,4027 42sn (Önceki değer 0,8093)	14 0,0717 45sn (Önceki değer 0,5830)	15 0,4947 46sn (Önceki değer 0,9175)

Çizelge 5.1 incelendiğinde aşağıdan yukarı doğru bakıldığında;

- 11. nokta ile 1 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 12. nokta ile 2 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.

- 13. nokta ile 3. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 14. nokta ile 4. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 1 saniyedir.
- 15. nokta ile 5. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.

Sıcaklık gradyanı dolayısıyla sıcaklığın soldan sağa doğru artması ve koagülasyon cephesinin çapraz olarak ilerlemesi nedeniyle çizelge çapraz olarak sağdan sola incelendiğinde;

- 11. nokta ile 3. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 5 saniyedir.
- 12. nokta ile 4. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 6 saniyedir.
- 13. nokta ile 5. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 6 saniyedir

Çizelgenin incelenmesi sonucunda nicel olarak gözlemlenen koagülasyon cepesinin doğrusal hızla ilerlemesi, nitel olarakta ispatlanmıştır.

5.2. İkinci Örnek Videonun İncelenmesi

İkinci örnek videoda, doku örneği 10. saniyede ısıtılmaya başlamıştır. 30. saniyede yumurta akının koagülasyonu başlamıştır. 45. saniyede hava kabarcığı oluşmuş sıcaklığı azaltmış ve koagülasyonun ilerleyişini yavaşlatmıştır. Videonun alt kısımlarında yansımadan kaynaklı gürültü vardır. Dokunun tamamının koagüle olduğu ana, 50. saniyeye, kadar ısı verilmeye devam edilmiştir.

Çizelge 5.2 incelendiğinde aşağıdan yukarı doğru bakıldığında;

- 11. nokta ile 1 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 12. nokta ile 2 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.
- 13. nokta ile 3. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.

- 14. nokta ile 4. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.
- 15. nokta ile 5. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.

Çizelge 5.2 : İkinci Örnek Video Değer Çizelgesi

(Video 2) %50'den azalma Çizelgesi					
	460:475	560:575	660:675	760:775	860:875
365:380	1 0,4813 43sn (Önceki değer 0,7206)	2 0,3739 44sn (Önceki değer 0,5591)	3 0,4723 44sn (Önceki değer 0,5976)	4 0,4930 44sn (Önceki değer 0,7413)	5 0,3781 45sn (Önceki değer 0,6410)
465:480	6 0,2618 42sn (Önceki değer 0,6967)	7 0,3587 42sn (Önceki değer 0,6964)	8 0,1587 43sn (Önceki değer 0,5421)	9 0,2569 43sn (Önceki değer 0,5715)	10 0,4642 43sn (Önceki değer 0,7677)
565:580	11 0,2951 41sn (Önceki değer 0,6215)	12 0,2300 41sn (Önceki değer 0,6926)	13 0,2185 41sn (Önceki değer 0,7322)	14 0,3940 41sn (Önceki değer 0,9093)	15 0,2892 42sn (Önceki değer 0,7074)

Sıcaklık gradyanı dolayısıyla sıcaklığın soldan sağa doğru artması ve koagülasyon cephesinin çapraz olarak ilerlemesi nedeniyle çizelge çapraz olarak sağdan sola incelendiğinde;

- 11. nokta ile 3. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.
- 12. nokta ile 4. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.
- 13. nokta ile 5. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 4 saniyedir

Çizelgenin incelenmesi sonucunda nicel olarak gözlemlenen koagülasyon cepesinin doğrusal hızla ilerlemesi, nitel olarakta ispatlanmıştır.

5.3. Üçüncü Örnek Videonun İncelenmesi

Üçüncü örnek videoda, doku örneği 10. saniyede ısıtılmaya başlamıştır. 40. saniyede yumurta akının koagülasyonu başlamıştır. Hava kabarcığı bu videoda da etkili olmuş sıcaklığı azaltmış ve koagülasyonun sürecini 10 saniye kadar yavaşlatmıştır. Dokunun tamamının koagüle olduğu ana, 60. saniyeye, kadar ısı verilmeye devam edilmiştir.

Çizelge 5.3 : Üçüncü Örnek Video Değer Çizelgesi

(Video 3) %50'den azalma Çizelgesi					
	470:485	570:585	670:685	770:785	870:885
365:380	1 0,3440 50sn (Önceki değer 0,5528)	2 0,4254 50sn (Önceki değer 0,7733)	3 0,4905 50sn (Önceki değer 0,8655)	4 0,4012 51sn (Önceki değer 0,6909)	5 0,1869 52sn (Önceki değer 0,5064)
465:480	6 0,2151 49sn (Önceki değer 0,6277)	7 0,4358 49sn (Önceki değer 0,7405)	8 0,2777 51sn (Önceki değer 0,5202)	9 0,3782 50sn (Önceki değer 0,6729)	10 0,4952 50sn (Önceki değer 0,8667)
565:580	11 0,1504 48sn (Önceki değer 0,6507)	12 0,4052 48sn (Önceki değer 0,7021)	13 0,4321 48sn (Önceki değer 0,8690)	14 0,0360 49sn (Önceki değer 0,5748)	15 0,4214 49sn (Önceki değer 0,8080)

Çizelge 5.3 incelendiğinde aşağıdan yukarı doğru bakıldığında;

- 11. nokta ile 1 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 12. nokta ile 2 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 13. nokta ile 3. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 14. nokta ile 4. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 15. nokta ile 5. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.

Sıcaklık gradyanı dolayısıyla sıcaklığın soldan sağa doğru artması ve koagülasyon cephesinin çapraz olarak ilerlemesi nedeniyle çizelge çapraz olarak sağdan sola incelendiğinde;

- 11. nokta ile 3. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 12. nokta ile 4. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.
- 13. nokta ile 5. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 4 saniyedir

Çapraz olarak incelemede hava kabarcığına bağlı koagülasyon cephesinin ilerlemesinde gecikme gözlemlenmiştir. Çizelgede aşağıdan yukarı doğru yapılan incelemede ise sıcaklığın doğrusal bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir.

5.4. Dördüncü Örnek Videonun İncelenmesi

Dördüncü örnek videoda, doku örneği 10. saniyede ısıtılmaya başlamıştır. 60. saniyede yumurta akının koagülasyonu başlamıştır. Videonun sonlarına doğru sağ kısımlarında yansımadan kaynaklı gürültü vardır. Dokunun tamamının koagüle olduğu ana, 90. saniyeye, kadar ısı verilmeye devam edilmiştir. İlk üç videoya göre daha fazla ısı verilmesinin, koagülasyonun geç tamamlanmasının nedeni, doku kalınlığının ilk üç videodan daha fazla olmasıdır.

Çizelge 5.4 incelendiğinde aşağıdan yukarı doğru bakıldığında;

- 11. nokta ile 1 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 1 saniyedir.
- 12. nokta ile 2 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 13. nokta ile 3. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.
- 14. nokta ile 4. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 1 saniyedir.
- 15. nokta ile 5. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 13 saniyedir.

Çizelge 5.4 : Dördüncü Örnek Video Değer Çizelgesi

(Video 4) %50'den azalma Çizelgesi					
	425:440	525:540	625:640	725:740	825:840
380:395	1 0,380879sn (Önceki değer 0,5587)	2 0,344583sn (Önceki değer 0,5317)	3 0,460489sn (Önceki değer 0,5255)	4 0,449897sn (Önceki değer 0,5957)	5 0,4756105sn (Önceki değer 0,5965)
480:495	6 0,481977sn (Önceki değer 0,6396)	7 0,404281sn (Önceki değer 0,5067)	8 0,443985sn (Önceki değer 0,6495)	9 0,496489sn (Önceki değer 0,5921)	10 0,373899sn (Önceki değer 0,5651)
580:595	11 0,315778sn (Önceki değer 0,5316)	12 0,455781sn (Önceki değer 0,5427)	13 0,474286sn (Önceki değer 0,5538)	14 0,308996sn (Önceki değer 0,7553)	15 0,499592sn (Önceki değer 0,5374)

Sıcaklık gradyanı dolayısıyla sıcaklığın soldan sağa doğru artması ve koagülasyon cephesinin çapraz olarak ilerlemesi nedeniyle çizelge çapraz olarak sağdan sola incelendiğinde;

- 11. nokta ile 3. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 11 saniyedir.
- 12. nokta ile 4. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 16 saniyedir.
- 13. nokta ile 5. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 19 saniyedir

Yansıma hataları çok fazla olduğu için bu videodan elde ettiğimiz sonuçlar yanıltıcıdır

5.5. Beşinci Örnek Videonun İncelenmesi

Beşinci örnek videoda, doku örneği 10. saniyede ısıtılmaya başlamıştır. 45. saniyede yumurta akının koagülasyonu başlamıştır. Videoda yansımadan kaynaklı gürültü vardır. Dokunun tamamının koagüle olduğu ana, 80. saniyeye, kadar ısı verilmeye devam edilmiştir. İlk üç videoya göre daha fazla ısı verilmesinin, koagülasyonun geç tamamlanmasının nedeni, doku kalınlığının ilk üç videodan daha fazla olmasıdır.

Çizelge 5.5 incelendiğinde aşağıdan yukarı doğru bakıldığında;

- 11. nokta ile 1 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 1 saniyedir.
- 12. nokta ile 2 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.
- 13. nokta ile 3. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 4 saniyedir.
- 14. nokta ile 4. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 5 saniyedir.
- 15. nokta ile 5. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 3 saniyedir.

Çizelge 5.5 : Beşinci Örnek Video Değer Çizelgesi

(Video 5) %50'den azalma Çizelgesi					
	420:435	520:535	620:635	720:735	820:825
365:380	1 0,3961 62sn (Önceki değer 0,5753)	2 0,3794 65sn (Önceki değer 0,5026)	3 0,4812 69sn (Önceki değer 0,5251)	4 0,4934 73sn (Önceki değer 0,6369)	5 0,4847 76sn (Önceki değer 0,6464)
465:480	6 0,4757 61sn (Önceki değer 0,7259)	7 0,4542 63sn (Önceki değer 0,6010)	8 0,4880 66sn (Önceki değer 0,6665)	9 0,3988 70sn (Önceki değer 0,5340)	10 0,4159 75sn (Önceki değer 0,5183)
565:580	11 0,4594 61sn (Önceki değer 0,6249)	12 0,4637 62sn (Önceki değer 0,8220)	13 0,4561 65sn (Önceki değer 0,6815)	14 0,4383 68sn (Önceki değer 0,7725)	15 0,3500 73sn (Önceki değer 0,6084)

Sıcaklık gradyanı dolayısıyla sıcaklığın soldan sağa doğru artması ve koagülasyon cephesinin çapraz olarak ilerlemesi nedeniyle çizelge çapraz olarak sağdan sola incelendiğinde;

- 11. nokta ile 3. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 8 saniyedir.

- 12. nokta ile 4. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 11 saniyedir.
- 13. nokta ile 5. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 11 saniyedir

Videonun sağ tarafında oluşan yansıma hatası sağ tarafa yakın olan noktaların değerlerini etkilemiştir. Yansımadan hatalı kısımdan sonra çapraz olarak ilerleyişte eşit süreler elde edilmiştir fakat koagülasyonun cepesinin doğrusal hızla ilerlemesi nitel olarak ispatlamak için yeterli değildir. İstediğimiz sonuç kısmen elde edilmiştir.

5.6. Altıncı Örnek Videonun İncelenmesi

Altıncı örnek videoda, doku örneği 10. saniyede ısıtılmaya başlamıştır. 45. saniyede yumurta akının koagülasyonu başlamıştır. Dokunun tamamının koagüle olduğu ana, 80. saniyeye, kadar ısı verilmeye devam edilmiştir

.

Çizelge 5.6 : Altıncı Örnek Video Değer Çizelgesi

(Video 6) %50'den azalma Çizelgesi					
	470:485	570:585	670:685	770:785	870:885
365:380	1 0,4902 58sn (Önceki değer 0,7526)	2 0,4354 61sn (Önceki değer 0,6546)	3 0,4161 63sn (Önceki değer 0,6720)	4 0,4047 69sn (Önceki değer 0,5082)	5 0,4328 73sn (Önceki değer 0,6187)
465:480	6 0,2526 57sn (Önceki değer 0,5356)	7 0,4104 59sn (Önceki değer 0,6642)	8 0,3681 62sn (Önceki değer 0,6260)	9 0,4478 67sn (Önceki değer 0,7056)	10 0,4860 71sn (Önceki değer 0,5536)
565:580	11 0,3816 56sn (Önceki değer 0,6944)	12 0,1642 59sn (Önceki değer 0,5968)	13 0,3994 61sn (Önceki değer 0,5148)	14 0,3351 67sn (Önceki değer 0,6586)	15 0,4727 68sn (Önceki değer 0,5250)

Çizelge 5.6 incelendiğinde aşağıdan yukarı doğru bakıldığında;

- 11. nokta ile 1 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.

- 12. nokta ile 2 noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 13. nokta ile 3. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 14. nokta ile 4. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 2 saniyedir.
- 15. nokta ile 5. noktanın değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 5 saniyedir.

Sıcaklık gradyanı dolayısıyla sıcaklığın soldan sağa doğru artması ve koagülasyon cephesinin çapraz olarak ilerlemesi nedeniyle çizelge çapraz olarak sağdan sola incelendiğinde;

- 11. nokta ile 3. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 7 saniyedir.
- 12. nokta ile 4. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 10 saniyedir.
- 13. nokta ile 5. noktaların değerlerinin %50'nin altına düştüğü sürelerin farkı 12 saniyedir

Çapraz olarak yapılan inceleme istenilen şekilde çıkmamasına rağmen ısının alt kısımdan üst kısıma iletimi son noktaya kadar eşit sürelerde gerçekleşmiştir. İstediğimiz sonuç kısmen elde edilmiştir.

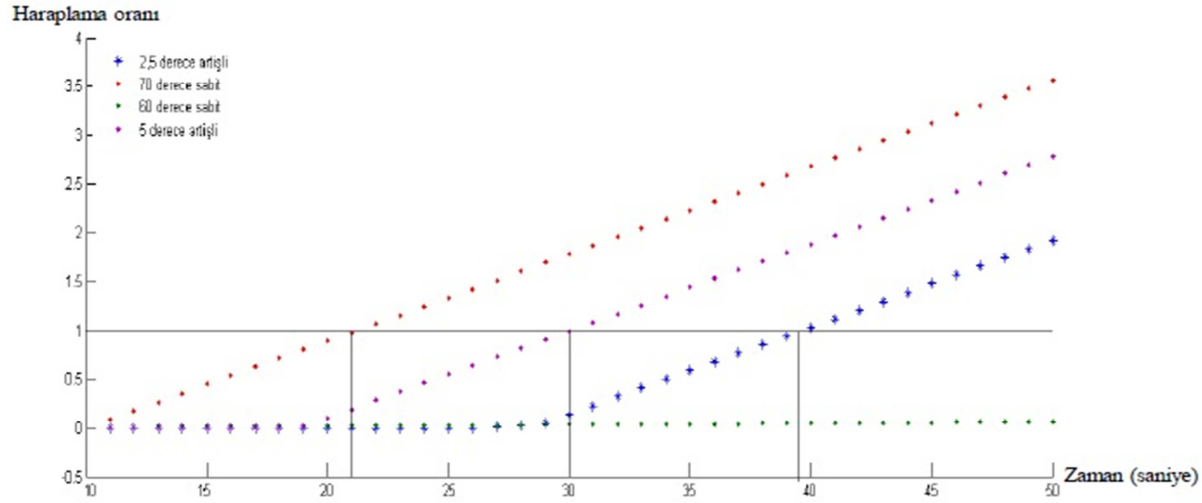
5.7.Simülasyon

Matlab programında, *Arrhenius* denklemine (Denklem 2.12) ve *Yang*'ın *"Rate Process Parameters of Albumin"* makalesinde yayınladığı yumurta akı hız süreci (*rate process*) katsayılarına göre çeşitli haraplama senaryoları oluşturulmuş bunlarla ilgili grafikler çizilmiştir. Amaç deneysel olarak bulduğumuz sonuçları gerçekte olabilecek durumlarla karşılaştırmaktır. Şekil 5.1'de oluşturulan grafikler toplu halde gösterilmiştir. Deneylerde verdiğimiz sıcaklıklar 10. saniyelerden başladığı için grafiklerimizinde 10. saniyeden sonraki durumları göstermektedir.

Yaptığımız deneylerin oda koşullarında yapılmasından dolayı başlangıç sıcaklığının 20^{o}C olduğu düşünülmüştür. Proteinlerin 60^{o}C'de denatüre olduğuna daha önce

bölümlerde değinilmiştir. Haraplamanın bire eşit olduğu durum (Ω=1), moleküllerin %63'ünün koagüle oldugu durumu ifade etmektedir.

Bu koşullara göre oluşturduğumuz birinci durum sıcaklığın deneyin başından sonuna kadar 60ºC'de sabit kaldığı senaryodur. Şekil 5.1'de yeşil noktaların gösterdiği 60ºC sabit sıcaklığın olduğu durumda, 50 saniyelik sürenin haraplama için yeterli olmadığı görülmektedir. Bütün örneklerimizin koagüle olduğunu bildiğimiz için bu durum deneyimiz için uygun değildir.



Şekil 5.1 : Haraplama Simülasyonu.

İkinci durum deneyin başından sonuna kadar 70ºC'de sabit kaldığı senaryodur. Şekil 5.1'de kırmızı noktaların gösterdiği, 70ºC sabit sıcaklığın olduğu durumda, haraplamanın bire eşit olduğu durum (Ω=1), moleküllerin %63'ünün koagüle oldugu durum 21. saniyede gözlemlenmiştir. Videolarımızda koagülasyon en erken 30. saniyelerde başlamıştır. 21. saniyede, moleküllerin %63'ünün koagüle oldugu durumu mümkün değildir.

Üçüncü grafiğimiz sıcaklık gradyanıyla sıcaklığın 20ºC'den belirli bir artışla 70ºC'ye yükselip, 70ºC'de yani koagülasyonun başladığını düşündüğümüz anda sabit kaldığı durumdur. Şekil 5.1'de mor noktalar, sıcaklığın 20ºC'den başlayıp 70ºC'ye kadar her saniye 5ºC'lik sıcaklık artışının olacağını düşündüğümüz, sonrasında sıcaklığın 70ºC'de sabit kaldığı durumu göstermektedir. Bu durumda moleküllerin %63'ünün koagüle oldugu durum 30. saniyede gözlemlenmiştir. Bizim videolarımızda ise koagülasyon en erken 30. saniyede başlamıştır. Videolardaki koagülasyon ilerleyişi

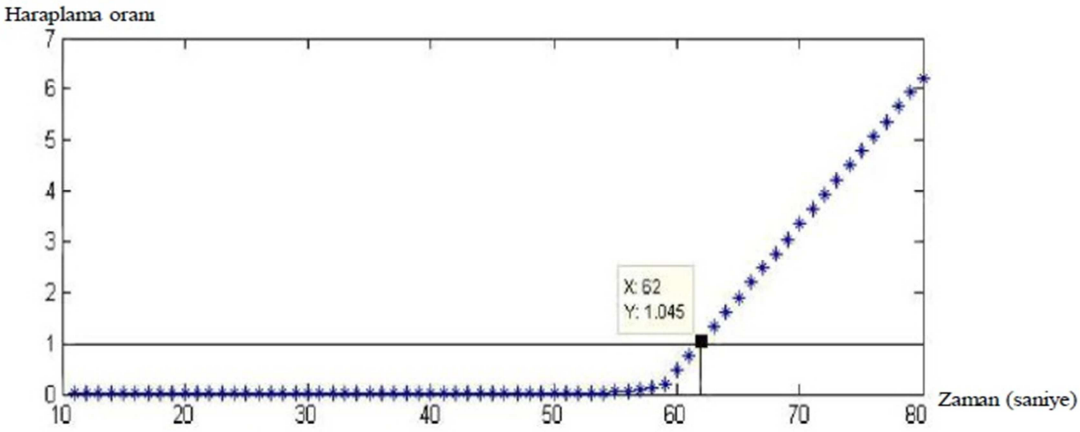
bu grafik ile karşılaştırıldığında grafigin bizim deney koşullarına uymadığı görülmektedir.

Dördüncü grafiğimiz sıcaklık gradyanıyla sıcaklığın 20ºC'den belirli bir artışla 70ºC'ye yükselip, 70ºC'de yani koagülasyonun başladığını düşündüğümüz anda sabit kaldığı diğer bir durumdur. Şekil 5.1'de mavi yıldız noktalar, sıcaklığın 20ºC'den başlayıp 70ºC'ye kadar her saniye 2,5ºC'lik sıcaklık artışının olacağını düşündüğümüz, sonrasında sıcaklığın 70ºC'de sabit kaldığı durumu göstermektedir. Bu durumda moleküllerin %63'ünün koagüle oldugu durum 39. saniyelerde gözlemlenmiştir. Bu durum ilk iki videomuza tamamen uymaktadır. Üçüncü videomuzda hava kabarcığından kaynaklanan ısı iletim gecikmesinden dolayı koagülasyonun başlangıcında gecikme olmuş toplam ısı verilme süresi 10 saniye uzamıştır. Bu durumun etkilerinin olmadığı düşünüldüğünde 2,5ºC'lik sıcaklık artışının olduğu grafik 3. videomuza da uymaktadır.

2,5ºC'lik sıcaklık artışının olduğu grafikte 50. saniye, ısı vermeyi kestiğimiz koagülasyonun tamamlandığı durum, sonunda haraplama katsayısı 1.5-2 arasında bir değer almaktadır. Bu sonuç koagülasyonun tamamlanması için yeterli bir katsayıdır, bu bakımdan da simülasyon ile videolarımız uyuşmaktadır.

4,5 ve 6. Videolarımızın doku kalınlığı ilk üç videodan daha fazla olduğu için dokunun tamamen koagüle olma süresi dolayısıyla ısı verilme süresi daha uzundur. Bu grafiğin 4,5 ve 6. Videolara uyması beklenemez. Ancak grafikler incelendiğinde sabit 60ºC ve 70ºC'lik grafiklerin bu videolara hiçbir şekilde uymayacağı açıkça görülmektedir. Dokunun bu videolarda daha kalın olması ısı iletimini azaltmış sıcaklığın yükselmesi zayıflamıştır.

Bu videolar için sıcaklığın 20ºC'den başlayıp 70ºC'ye kadar her saniye 1ºC'lik sıcaklık artışının olacağını düşündüğümüz, sonrasında sıcaklığın 70ºC'de sabit kaldığı durumu gösteren bir grafik daha oluşturduk (Şekil 5.2). Bu grafikte haraplamanın bire eşit olduğu durum (Ω=1), moleküllerin %63'ünün koagüle oldugu durum 62. saniyede gözlemlenmiştir. Sonuç 5 ve 6. videolarımızla uyumludur.



Şekil 5.2 : 4,5 ve 6. Videolar için oluşturulan haraplama simülasyonu.

6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Deneyin ve simülasyonun sonucunda savunduğumuz proteinlerin denatürasyon olurken sıcaklıklarının belirli bir süre sabit kaldığı düşüncesi altı videonun üçünde (1, 2 ve 3. videolar) güçlü bir şekilde, ikisinde (5 ve 6. videolar) kısmen ispatlanmıştır. Elde edilen videoların bir tanesinde (4. video) büyük yansıma hataları nedeniyle sonuç elde edilememiştir.

Kararsız kondüksiyon tipi ısı transferlerinde, taransferin nasıl gerçekleştiğini tam anlamıyla anlamak için bir çok parametreye ihtiyaç vardır. Yapmış olduğumuz deneyle alt tarafında sıcaklık gradyanı oluşturulan yumurta akı örneklerinde kararsız kondüksiyon tipi ısı transferinin nasıl gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Haraplama videolarından yapılan gözlem ve videolardan elde edilen tablolar sayesinde ısı transferinin doğrusal bir hızla ilerlediği buna bağlı olarak haraplama cephesininde doğrusal bir hızla ilerlediği ve sonuç olarak sıcaklığın sabit kaldığı kanısı oluşmuştur.

Deneyin sıcaklık kontrolünün yapılmaması ve elde edilen görüntülerin saniyede bir çerçeve olarak elde edilmesi deney sonuçlarının yorumlanmasında zorlandığımız noktaların başında gelmiştir. Doğal dokuların bire bir aynı olamaması nedeniyle (içerdikleri su miktarları farklı) deney sonuçlarının her video ve örnek için için bire bir olması beklenemez. Deney sırasında videoların bazı bölümlerinde oluşan yansıma hataları, bazı dokularda oluşan hava kabarcıkları sonuçların bir kısmını etkilemiştir.

Bu çalışma kapsamında oluşturulan videolar OCT ile elde edilen işaretin genlik bilgisiyle oluşturulmuştur. Önceki bölümlerde bahsedildiği gibi işaretin faz bilgisinden de doku mikroyapısını ve işlevlerini görüntülemek için yararlanılır. Bundan sonraki yapılan çalışmalarda faz bilgisiyle elde edilen görüntüler oluşturulması denatürasyon dinamiklerini anlamak için daha faydalı olabilir. Deney sırasında deney sonuçlarıyla karşılaştırma amaçlı sıcaklık ölçümleri yapılabilir.

KAYNAKLAR

[1] Wright N.T., Humphrey J.D. (2002). Denaturation of Collagen via Heating: An Irreversible Rate Process. *Annu Rev Biomed Eng. 2002;4:109-28. Epub 2002 Mar 22.*

[2] Halldórsson T., Langerholc J., Senatori L., Funk H. (1981). Thermal action of laser irradiation in biological material monitored by egg-white coagulation. *Appl Opt. 1981 Mar 1;20(5):822-5.*

[3] Diller K.R., Pearce J. A. (1999). Issues in Modelling Thermal Alterations in Tissues. *Ann N Y Acad Sci. 1999 Oct 30;888:153-64.*

[4] Welch A, J. (1984). The Thermal Response of Laser Irradiated Tissue. *IEEE Journal Of Quantum Electronics, Vol. QE-20, No:12, December 1984*

[5] Moritz A.R., Henriques F.C. (1947). Studies of Thermal Injury. *Am J Pathol. 1947 July; 23(4): 530–549.*

[6] Çilesiz İ., Faber D., Leeuwen T. (2002). Optik Uyum Tomografisi (Optical Coherence Tomography). *Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı BIYOMUT 2002 Bildiriler kitabı, Boğaziçi Üniversitesi*.

[7] Akkın T., Landowne D. ve Sivaprakasam A. (2009). OCT Measurement of Neural Structure and Function. *LEOS Annual Meeting Conference Proceedings, 2009. LEOS '09. IEEE* (Sf. 203 – 204)

[8] Hitit A. (2010). Isı Transferi (Ders Notu). Alındığı tarih: 04.05.2012 adres: http://www2.aku.edu.tr/~hitit/DERSLER/BAHAR/METALIK%20MALZEMELER/ISI%20TRANSFERI.pdf

[9] Günerhan H. (t.y.). Isı Transferi I (Ders Notu). Alındığı tarih: 04.05.2012 adres: http://eng.ege.edu.tr/~gunerhan/IsiTransferiOZET01.pdf

[10] Niemz M.H. (2003). Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications. *ISBN-10: 3540405534, ISBN-13: 978-3540405535, Springer; 3rd enlarged ed. edition (December 5, 2003)*

[11] Url-1 <http://www.obitet.gazi.edu.tr/sunular/25.ppt> Alındığı tarih: 04.05.2012.

[12] McKenzie A. L. (1990). Thermal Process in Laser-Tissue Interaction. *Phys. Med. Biol. 35 1175 Vol. 35, No 9, (Sf. 1175-120)*

[13] Huang, D., Swanson, E.A., Lin, C.P., Schuman, J.S., Stinson, W.G., Chang, W., He, M.R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C.A., Fujimoto, J.G. (1991). Optical Coherence Tomography. Science, *1991: 254(5035): 1178-1181.*

[14] Fujimoto J. (2001). Optical Coherence Tomography. *C.R. Acad. Sci. Paris, t. 2, Série IV, Sf. 1099-1111*

[15] Fercher A. F., Drexler W., Hitzenberger C. K. ve Lasser T. (2003). Optical Coherence Tomography-principles and applications. *Institute of Physics Publishing Rep. Prog. Phys. 66 (2003) 239-303, 2003*

[16] Fujimoto J., Pitris C., Boppart S. ve Brezinski M. E. (2000). Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. *Neoplasia Vol. 2, Nos. 1-2, January-April 2000 (Sf. 9-25).*

[17] Fercher A. F. (1996). Optical Coherence Tomography. *Juarnal of Biomedical Optics1(2), 157-173, April 1996*

[18] Zysk A.M.,Nguyen F.T., Oldenburg A.L., Marks D. L., Boppart A.S., Optical Coherence Tomography: a Review of Clinical Development from Bench to Bendside. *Juarnal of Biomedical Optics12(5), 051403, September/October 2007.*

[19] Mogensen M., Thrane L., Joergensen T.M., Andersen P.E., ve Jemec G.B.E. (2009). Optical Coherence Tomography for Imaging of Skin and Skin Diseases. *Semin Cutan Med Surg 28:196-202.*

[20] Andersen E. P., Lecture Notes, Optics and Plasma Research Department Risø National Laboratory, Denmark

[21] Vakoc B. J., Tearney G. J., ve Bouma B. E. (2007). Real-time microscopic visualization of tissue response to laser thermal therapy. *J. Biomed. Opt. 12, 02050.*

[22] Yang Y, Welch AJ, Rylander HG 3rd. (1991). Rate process parameters of albumen. *Lasers Surg Med. 1991;11(2):188-90.*

[23] Introduction to Optical Coherence Tomography (OCT). Optical Biomedical Engineering Laboratory School of Electrical, Electronic and Computer Engineering, The University of Western Australia. Alındığı tarih: 04.05.2012 adres: http://obel.ee.uwa.edu.au/research/oct/intro/

EKLER

EK A : Video çerçeveleri üzerinde örnekleme noktalarının konumlarının gösterimi

EK B1 : 1. Video Örnek Grafikleri

EK B2 : 2. Video Örnek Grafikleri

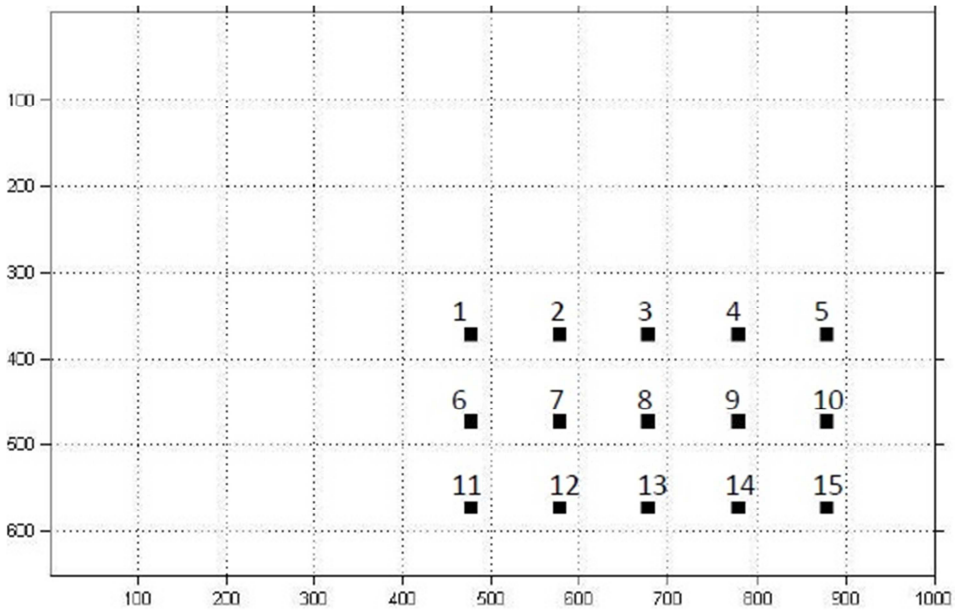
EK B3 : 3. Video Örnek Grafikleri

EK B4 : 4. Video Örnek Grafikleri

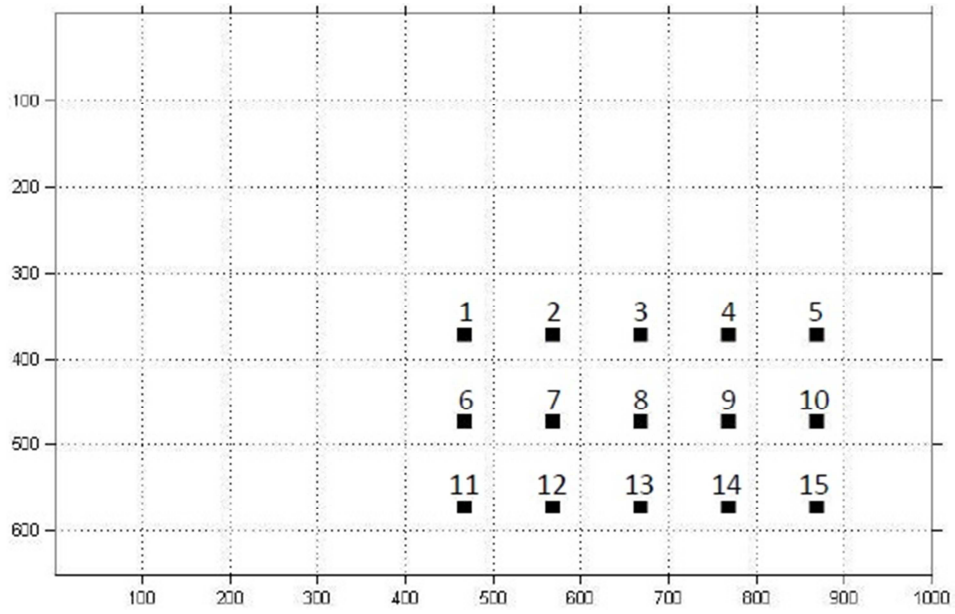
EK B5 : 5. Video Örnek Grafikleri

EK B6 : 6. Video Örnek Grafikleri

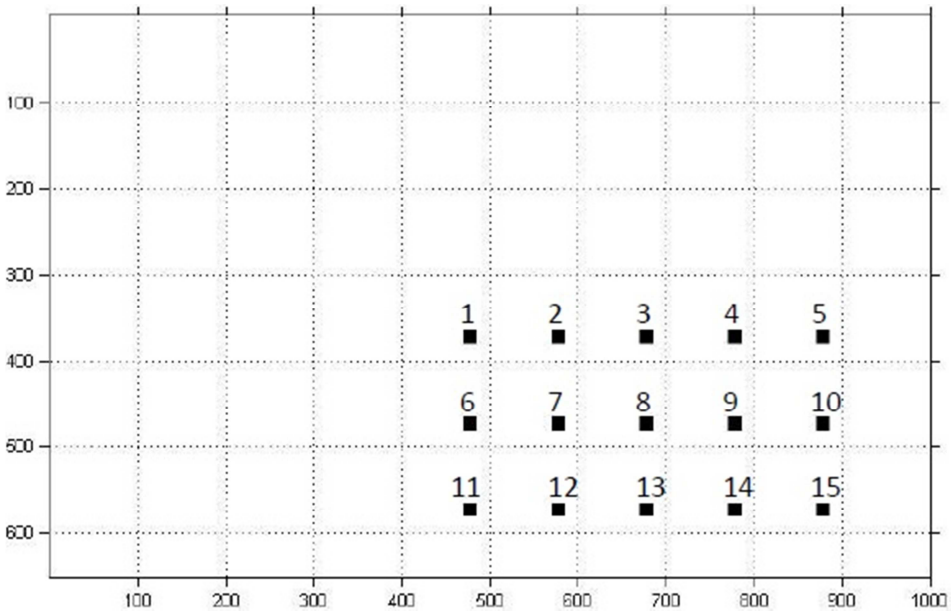
EK A



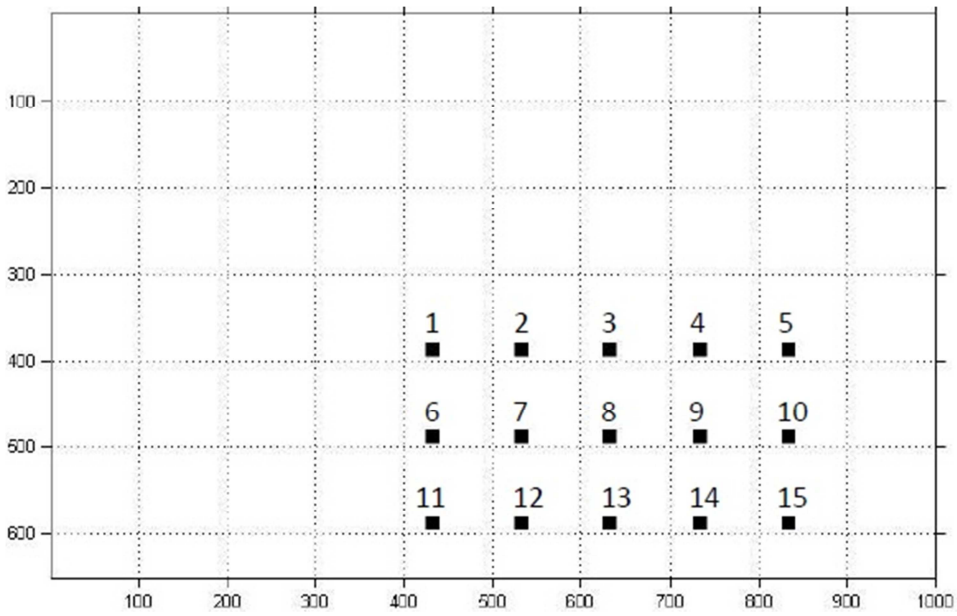
Şekil A.1 : 1. Video Örnekleme Noktaları



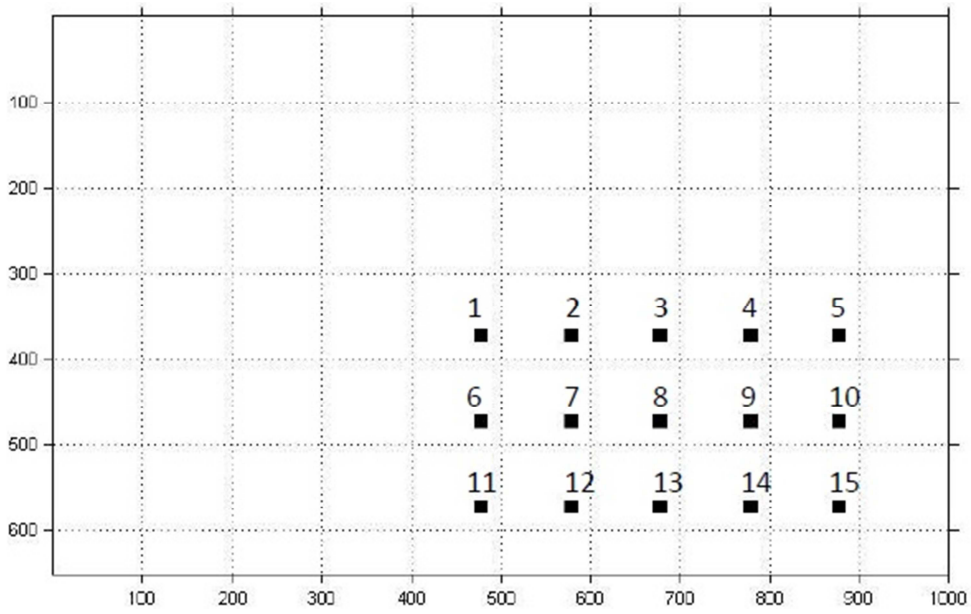
Şekil A.2 : 2. Video Örnekleme Noktaları



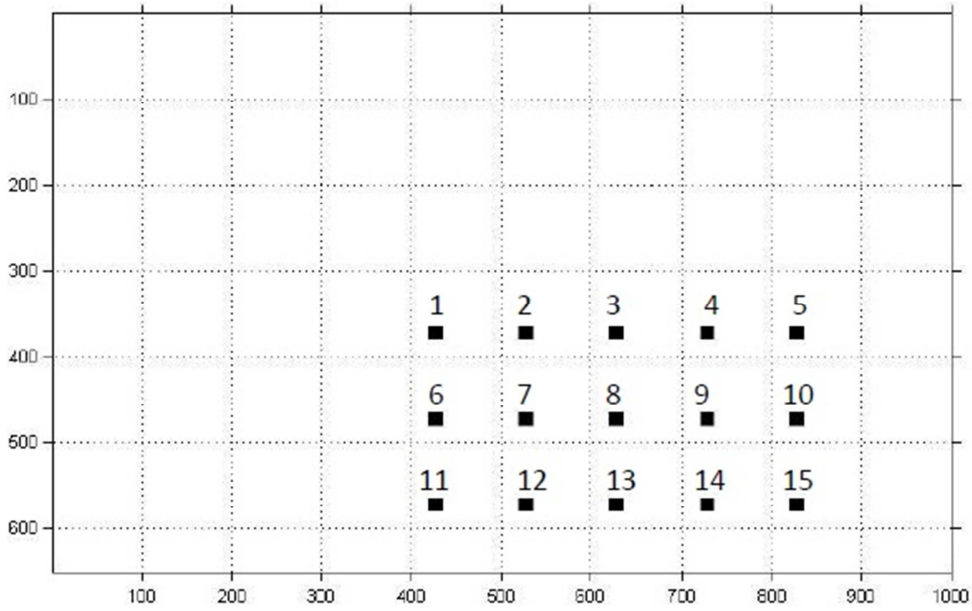
Şekil A.3 : 3. Video Örnekleme Noktaları



Şekil A.4 : 4. Video Örnekleme Noktaları

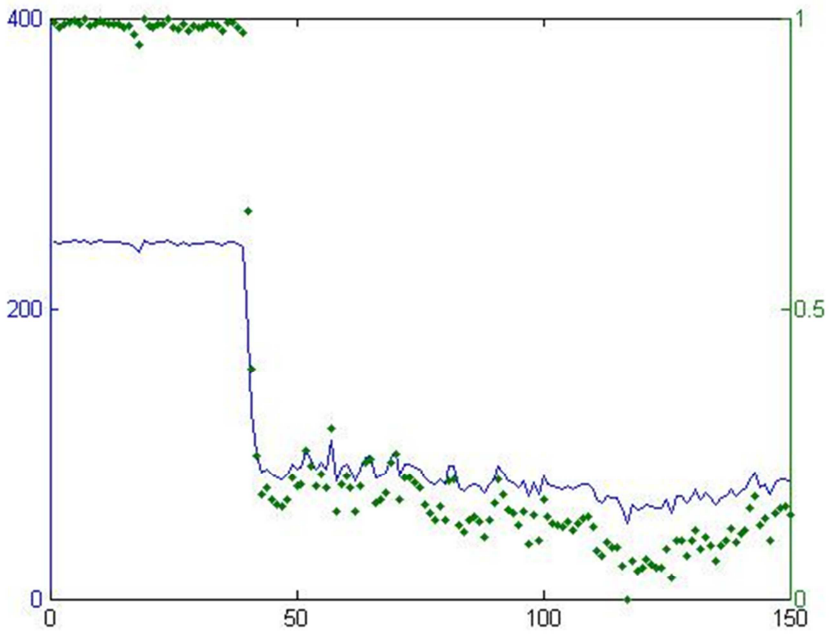


Şekil A.5 : 5. Video Örnekleme Noktaları.

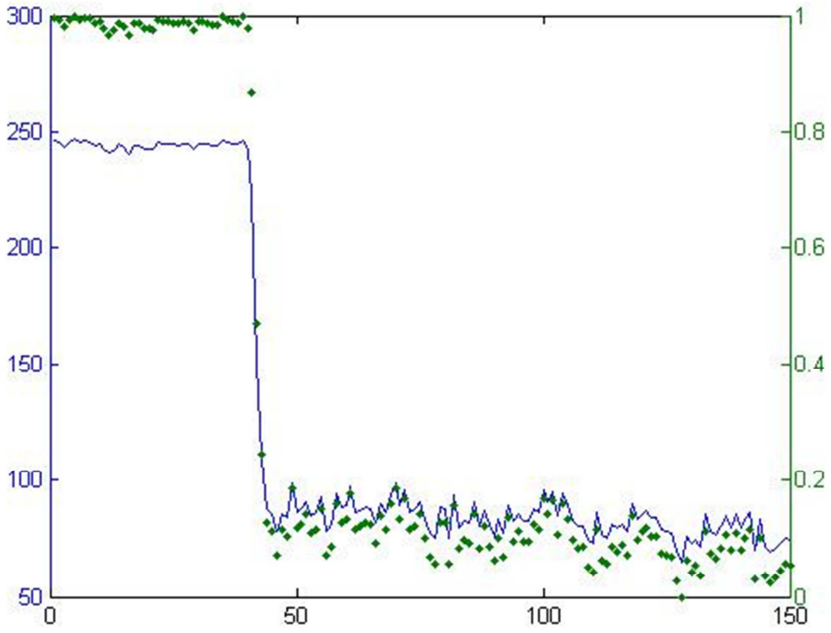


Şekil A.6 : 6. Video Örnekleme Noktaları.

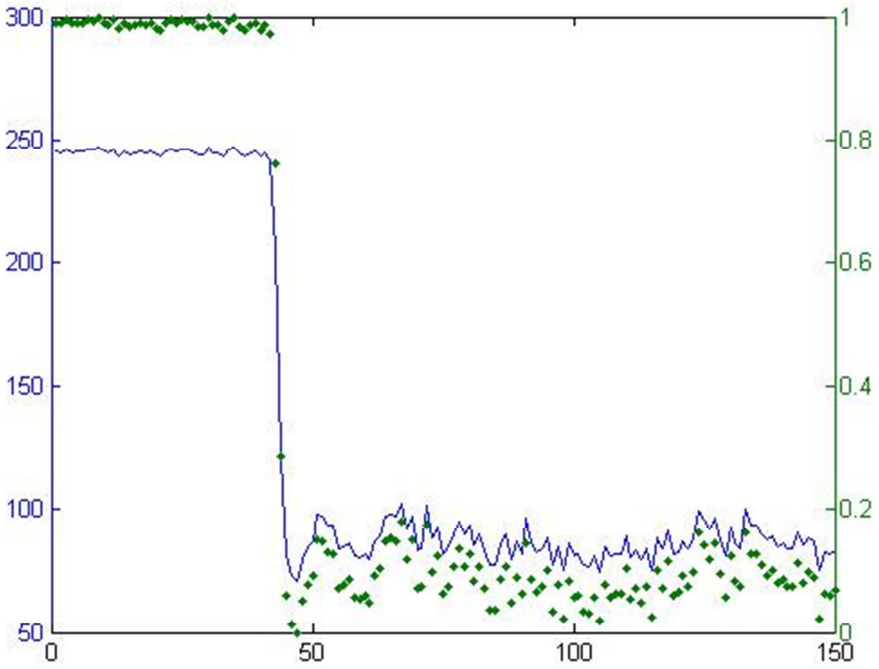
EK B1



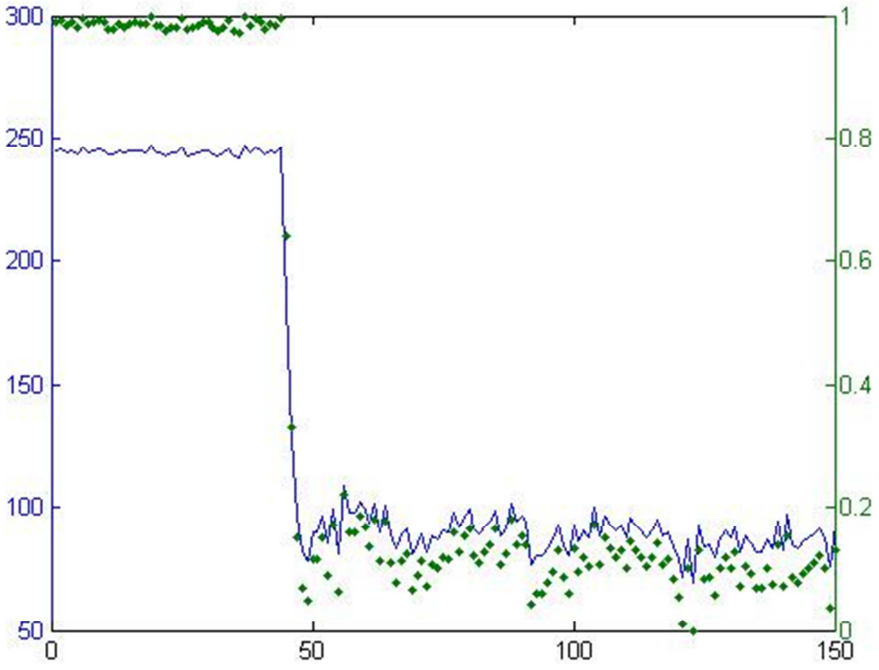
Şekil B1.1 : 1. Video 1. Örnek Noktası



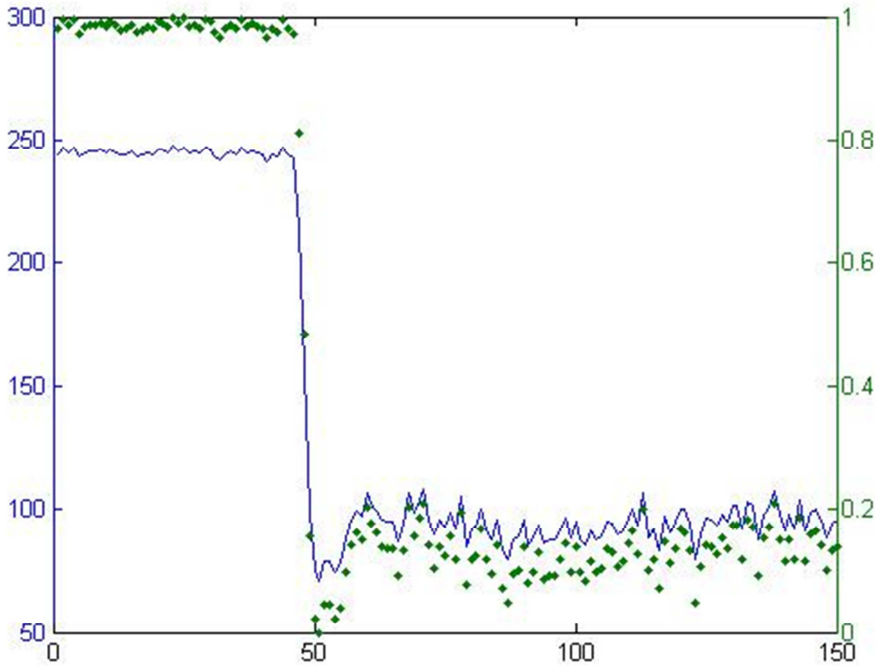
Şekil B1.2 : 1. Video 2. Örnek Noktası



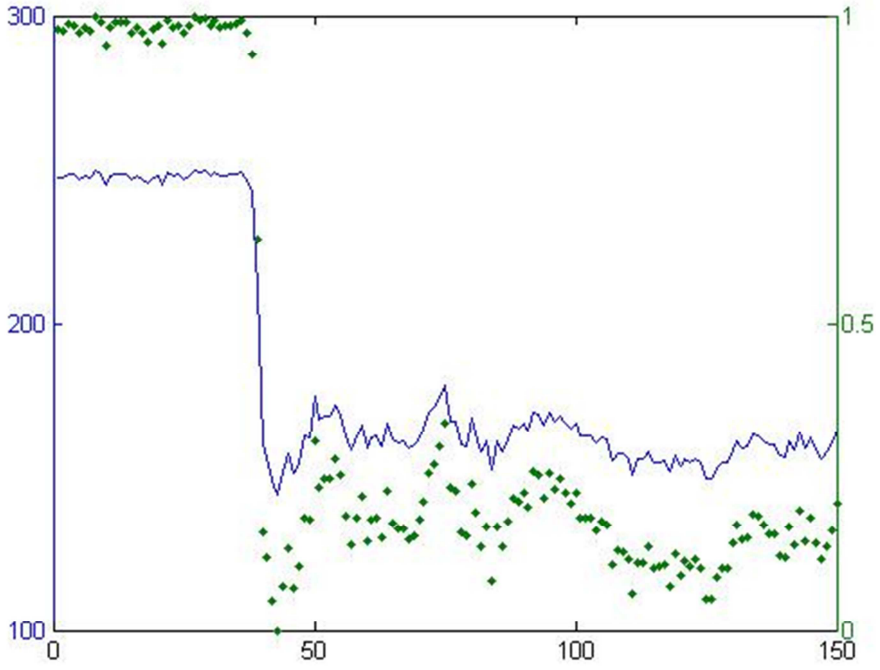
Şekil B1.3 : 1. Video 3. Örnek Noktası



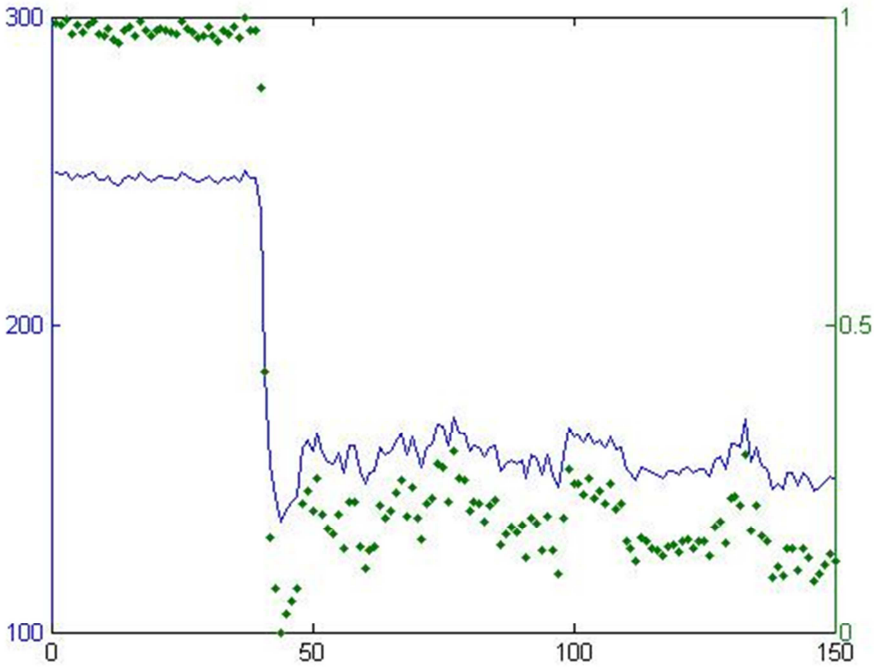
Şekil B1.4 : 1. Video 4. Örnek Noktası



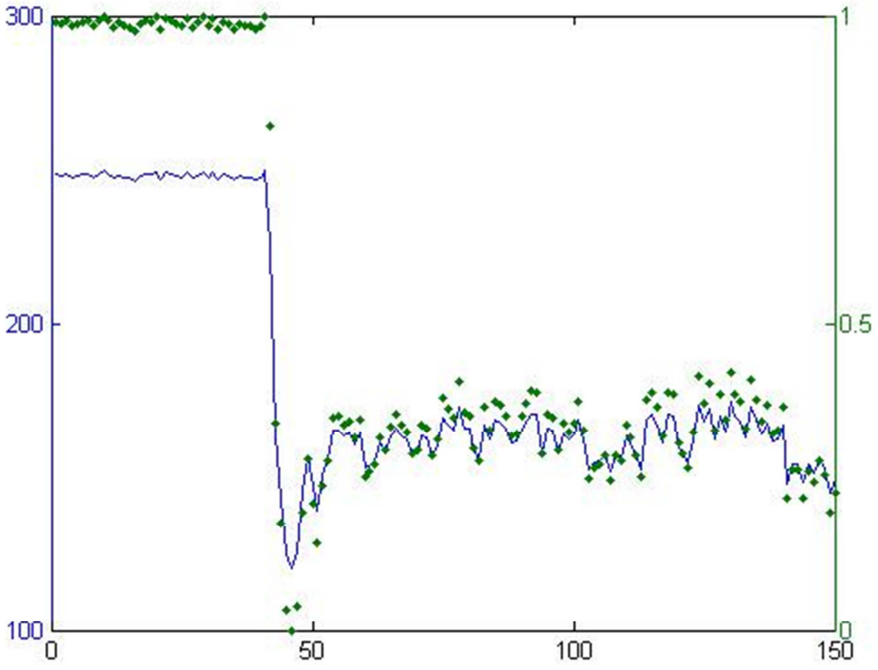
Şekil B1.5 : 1. Video 5. Örnek Noktası



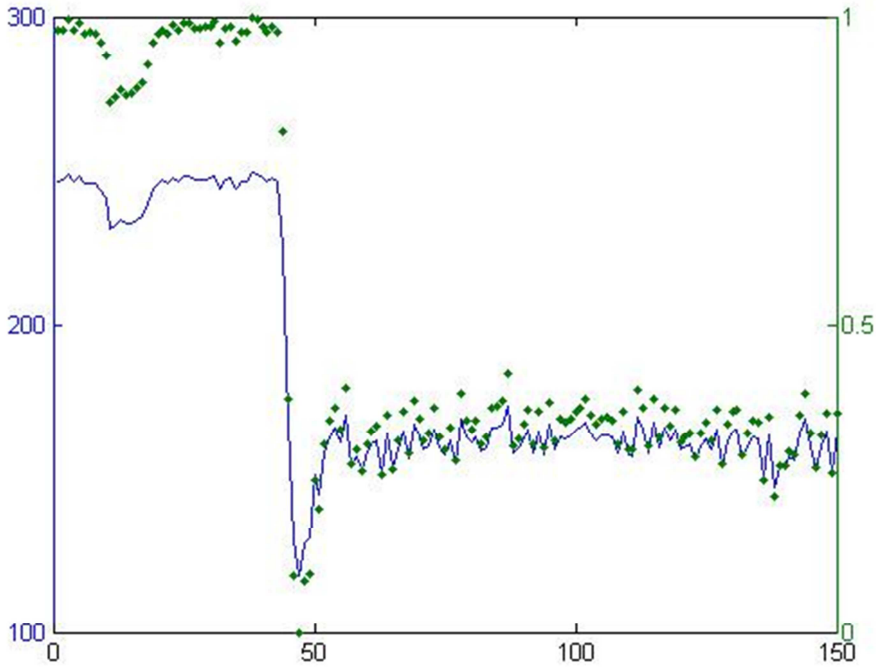
Şekil B1.6 : 1. Video 6. Örnek Noktası



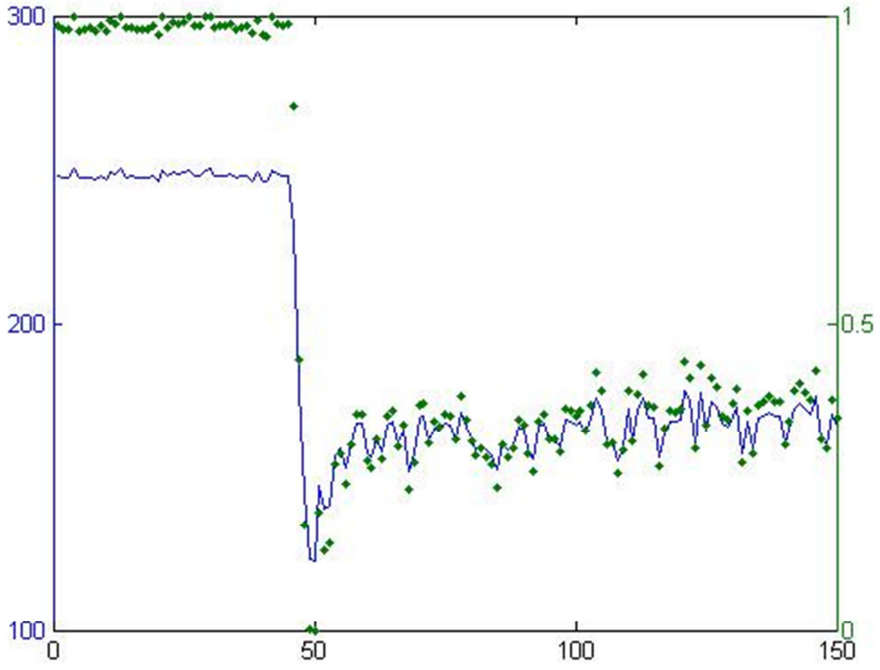
Şekil B1.7 : 1. Video 7. Örnek Noktası



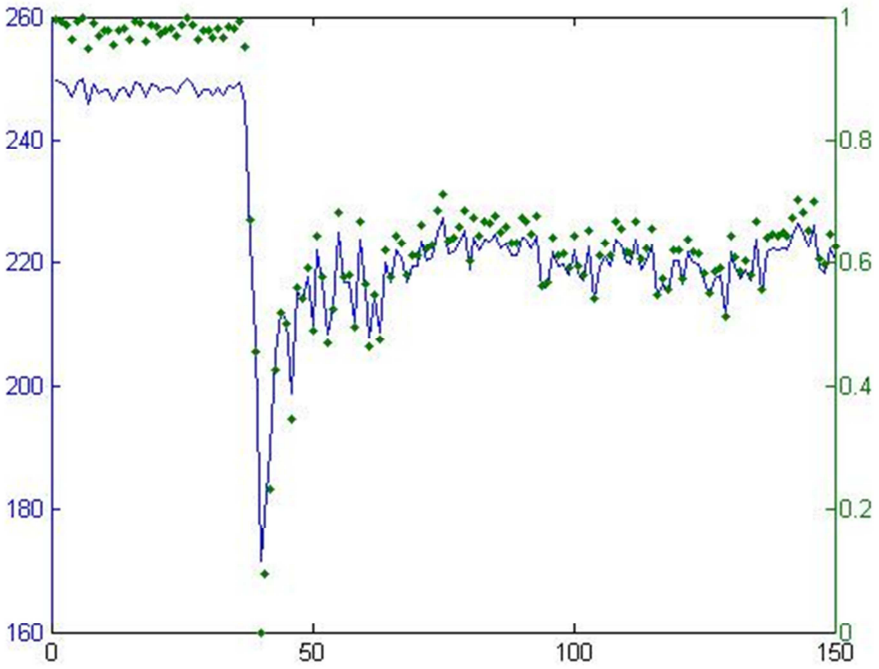
Şekil B1.8 : 1. Video 8. Örnek Noktası



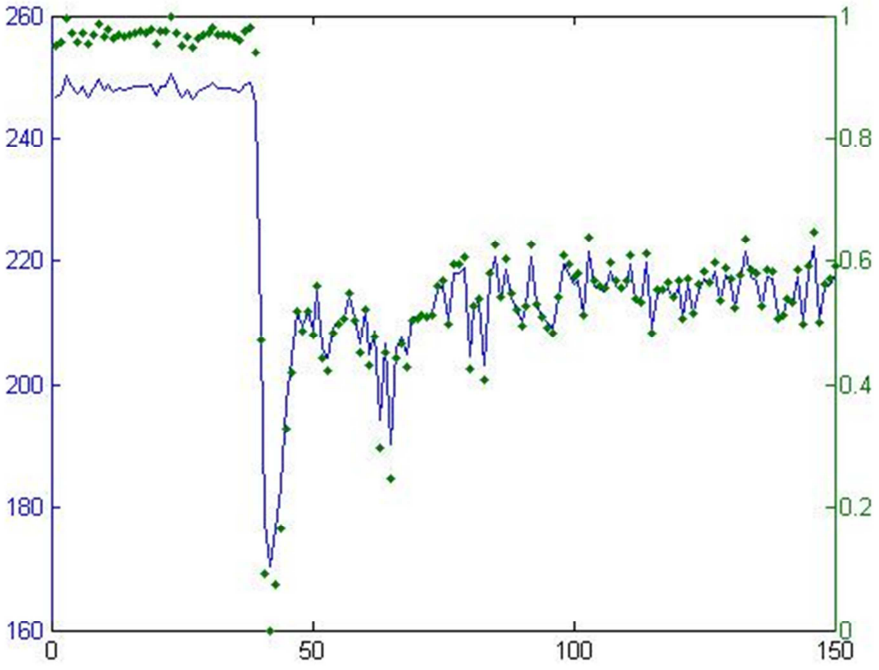
Şekil B1.9 : 1. Video 9. Örnek Noktası



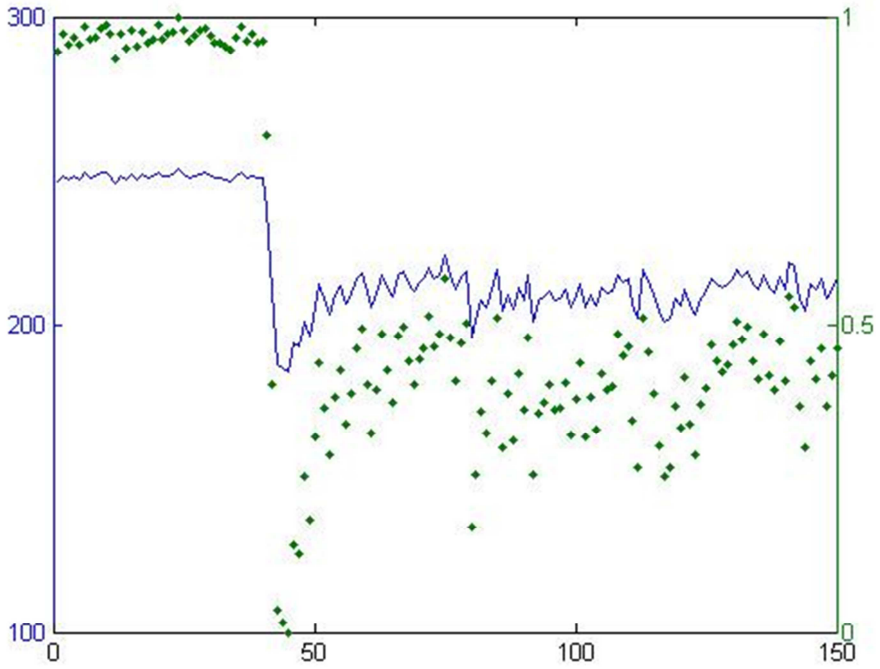
Şekil B1.10 : 1. Video 10. Örnek Noktası



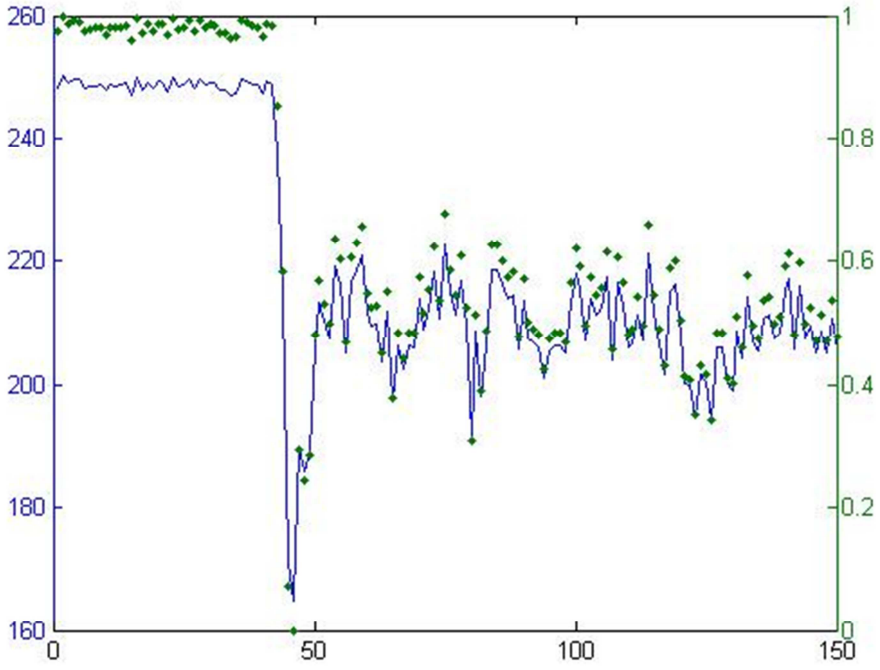
Şekil B1.11 : 1. Video 11. Örnek Noktası



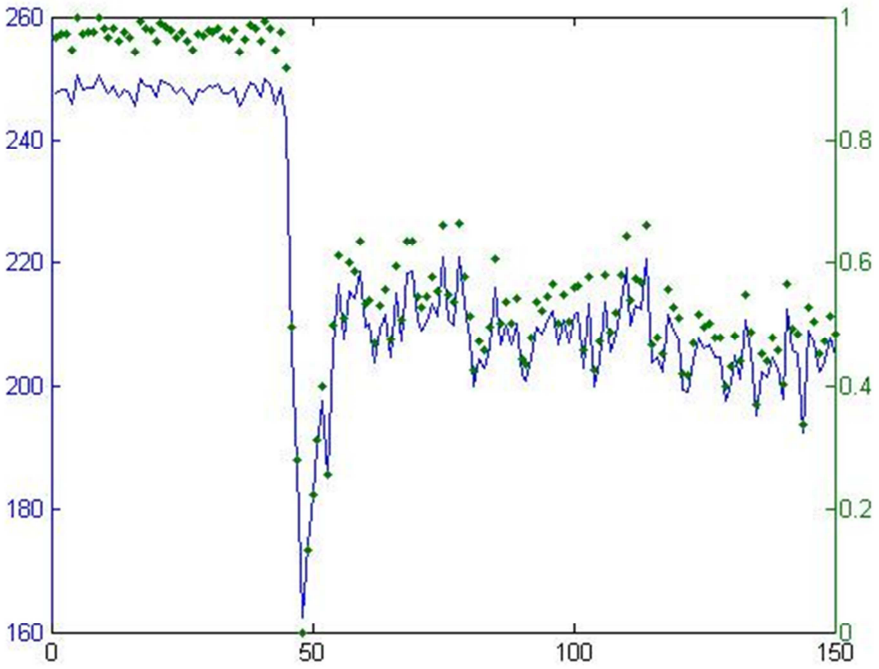
Şekil B1.12 : 1. Video 12. Örnek Noktası



Şekil B1.13 : 1. Video 13. Örnek Noktası

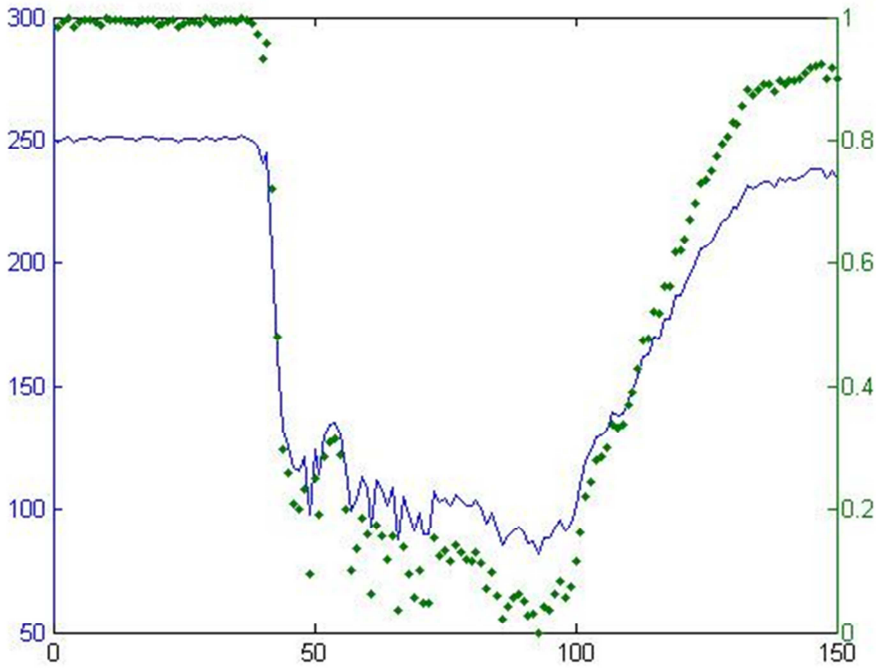


Şekil B1.14 : 1. Video 14. Örnek Noktası

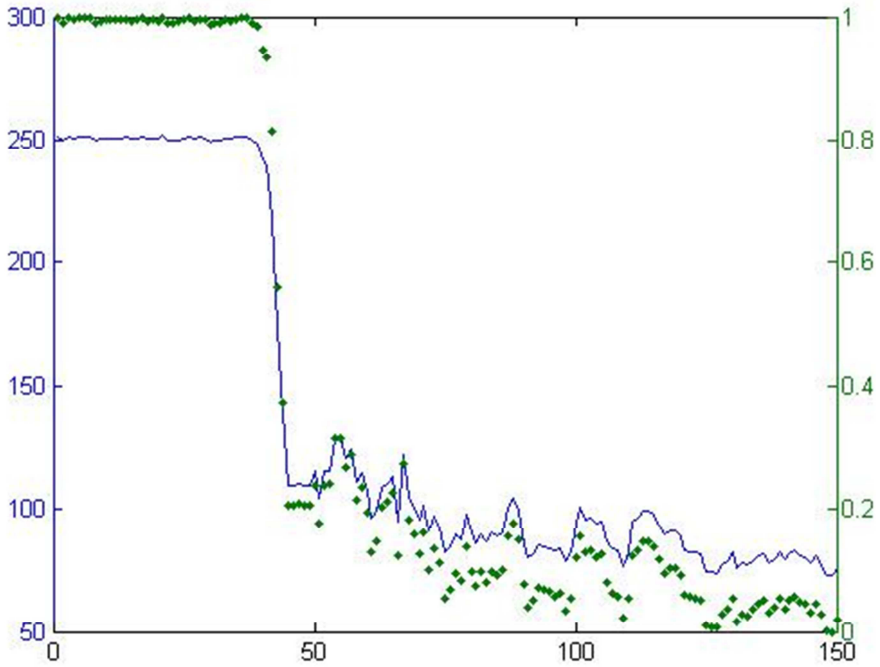


Şekil B1.15 : 1. Video 15. Örnek Noktası

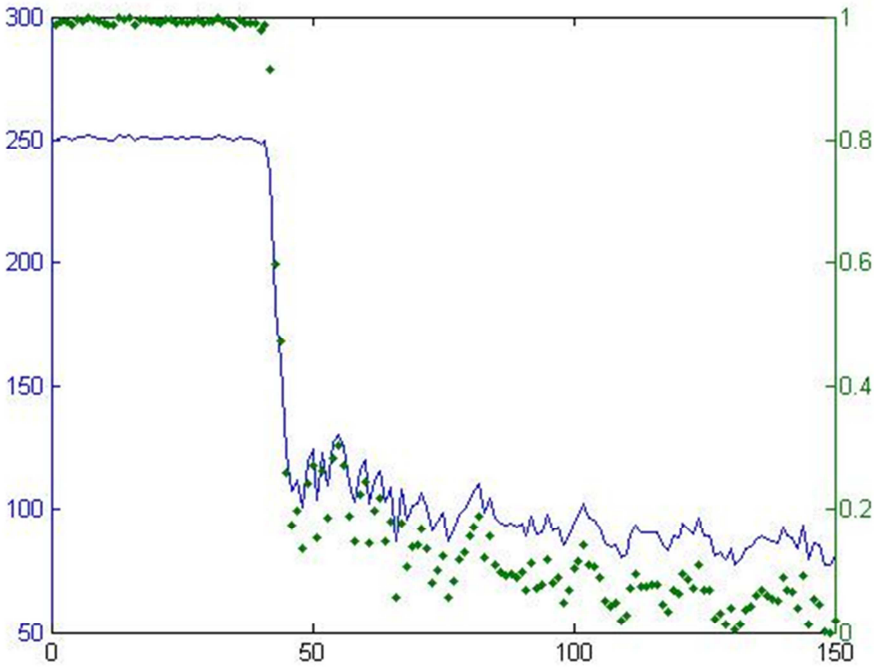
EK B2



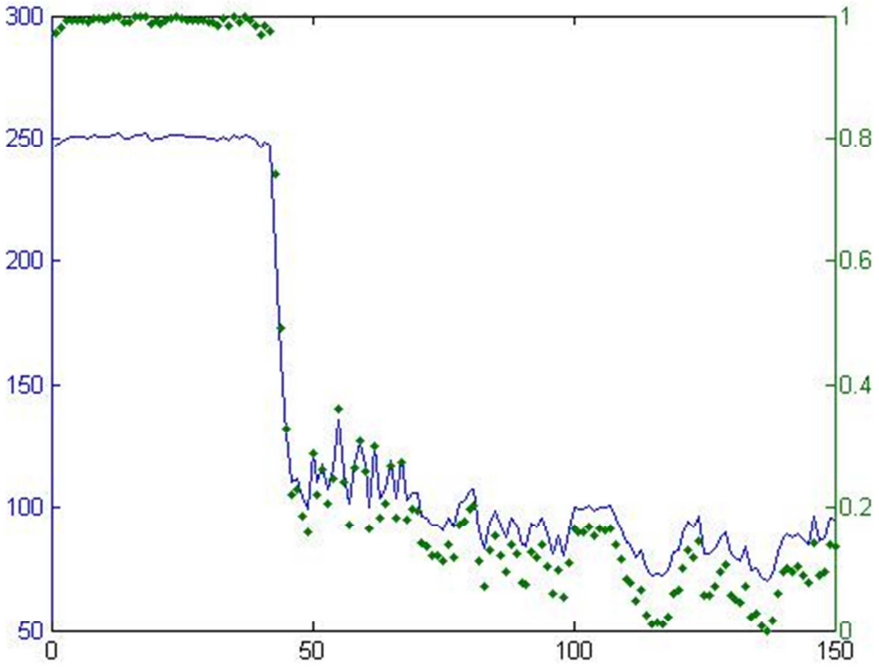
Şekil B2.1 : 2. Video 1. Örnek Noktası



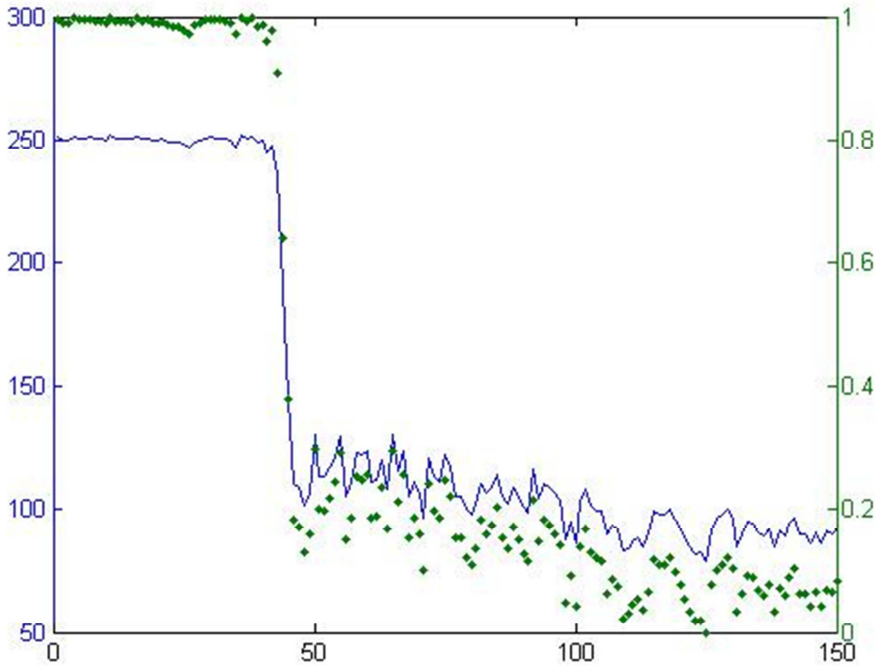
Şekil B2.2 : 2. Video 2. Örnek Noktası



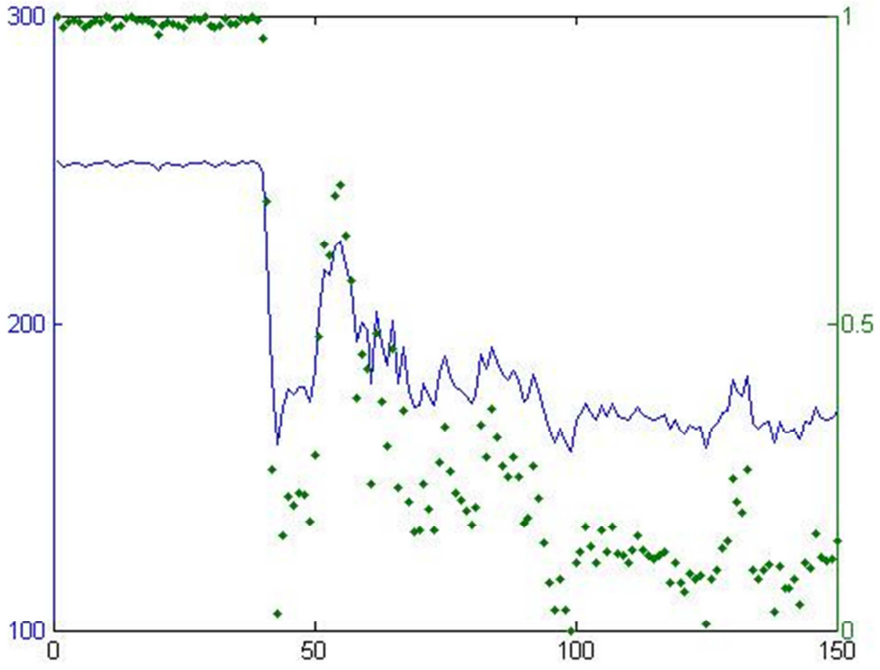
Şekil B2.3 : 2. Video 3. Örnek Noktası



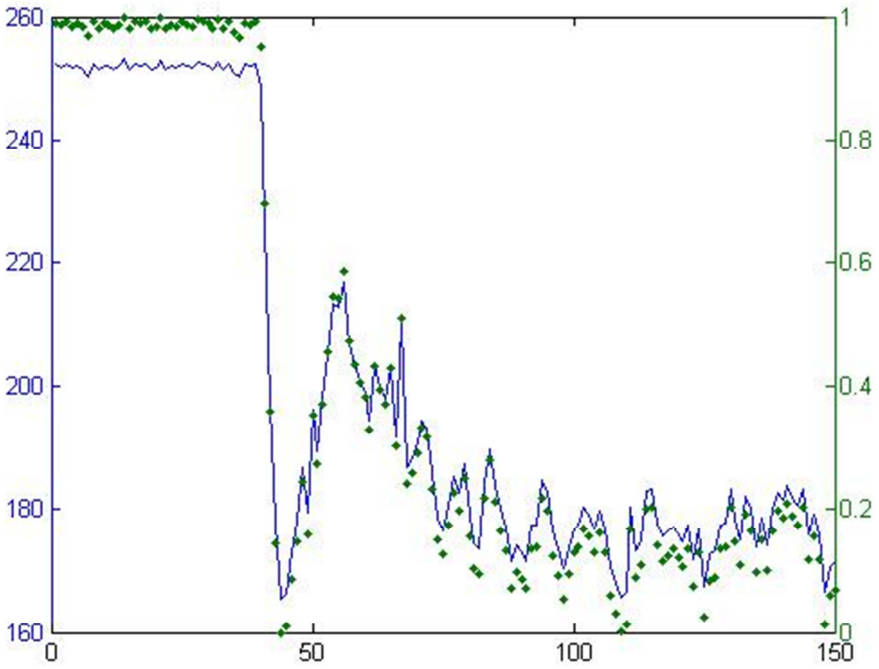
Şekil B2.4 : 2. Video 4. Örnek Noktası



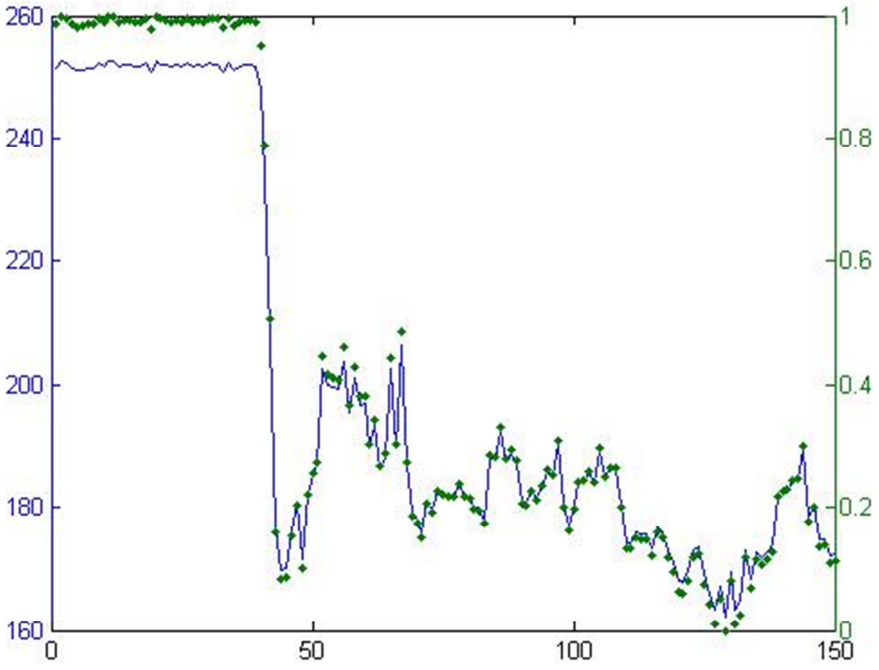
Şekil B2.5 : 2. Video 5. Örnek Noktası



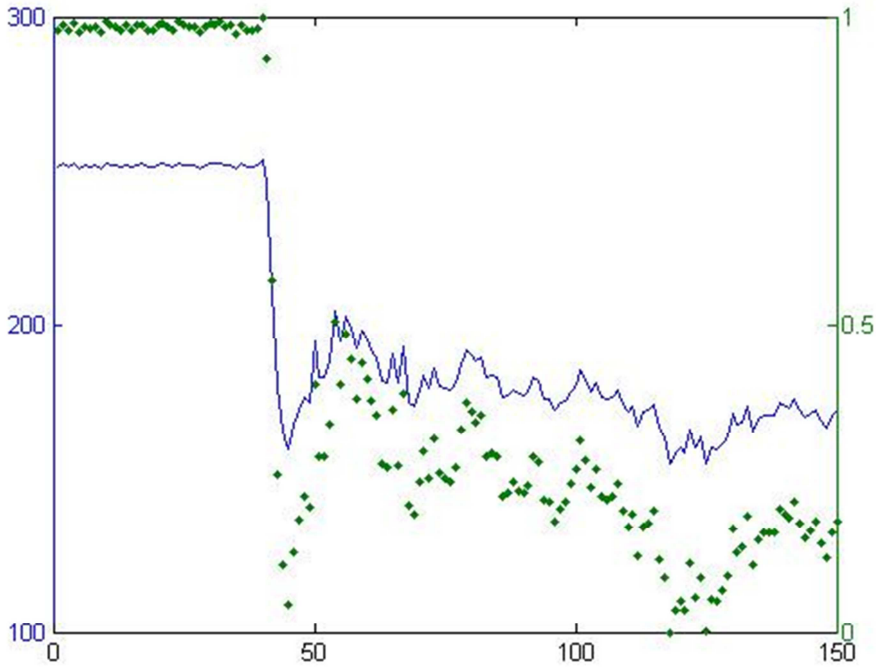
Şekil B2.6 : 2. Video 6. Örnek Noktası



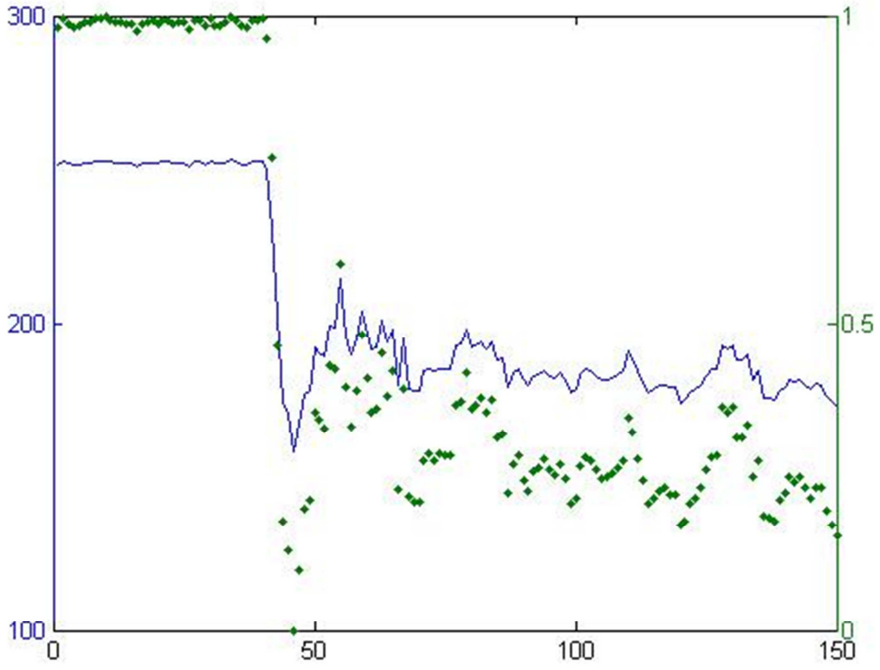
Şekil B2.7 : 2. Video 7. Örnek Noktası



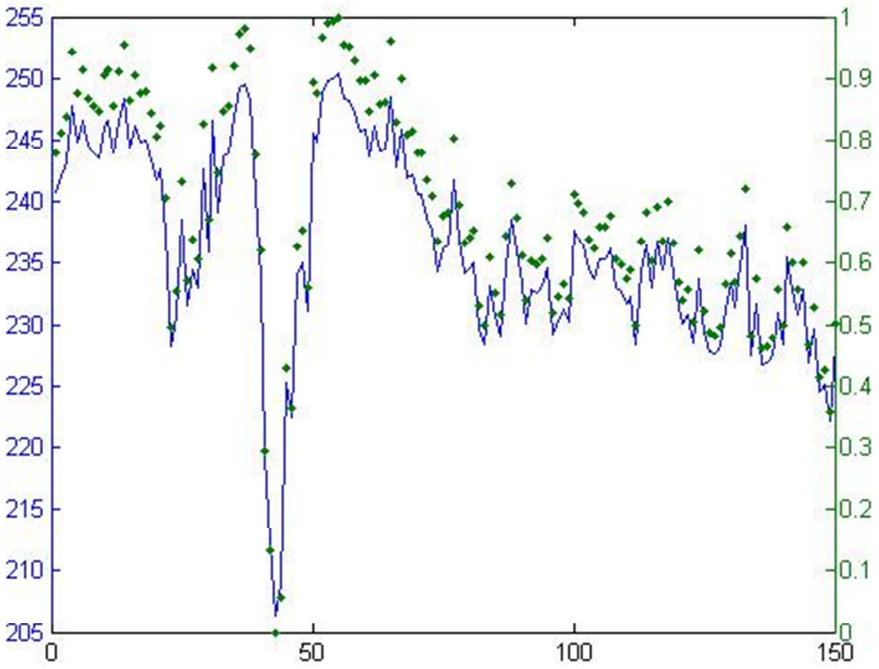
Şekil B2.8 : 2. Video 8. Örnek Noktası



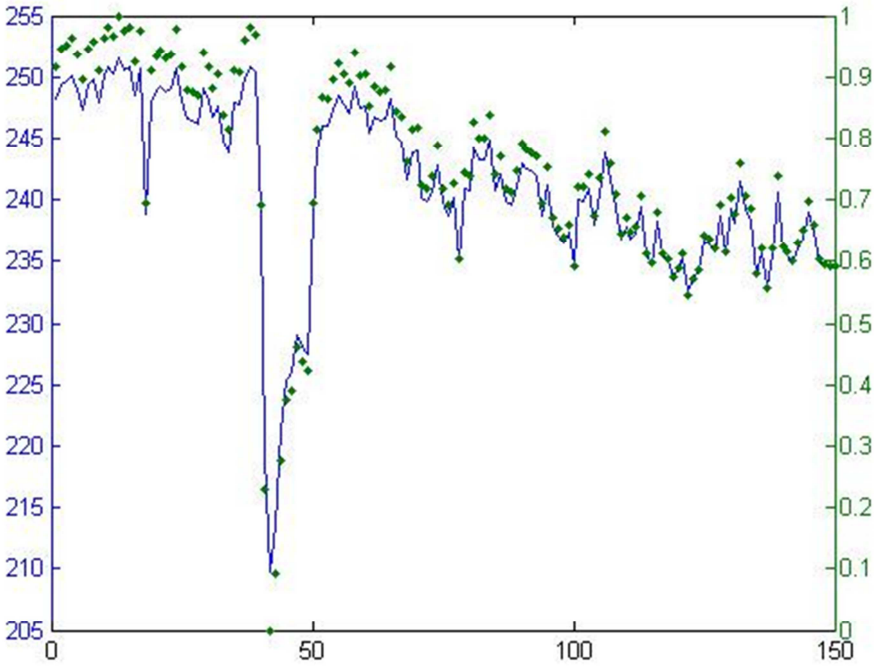
Şekil B2.9 : 2. Video 9. Örnek Noktası



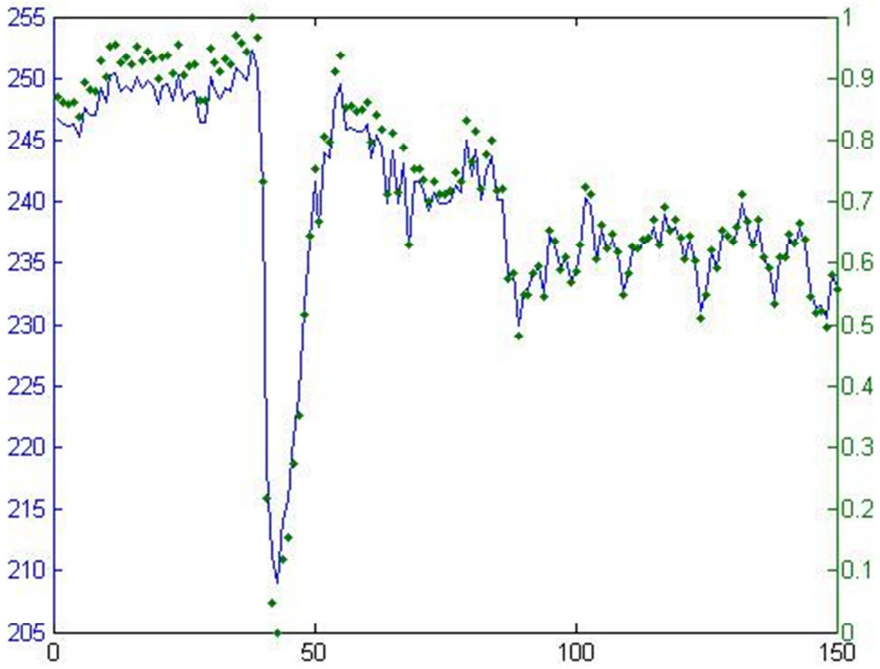
Şekil B2.10 : 2. Video 10. Örnek Noktası



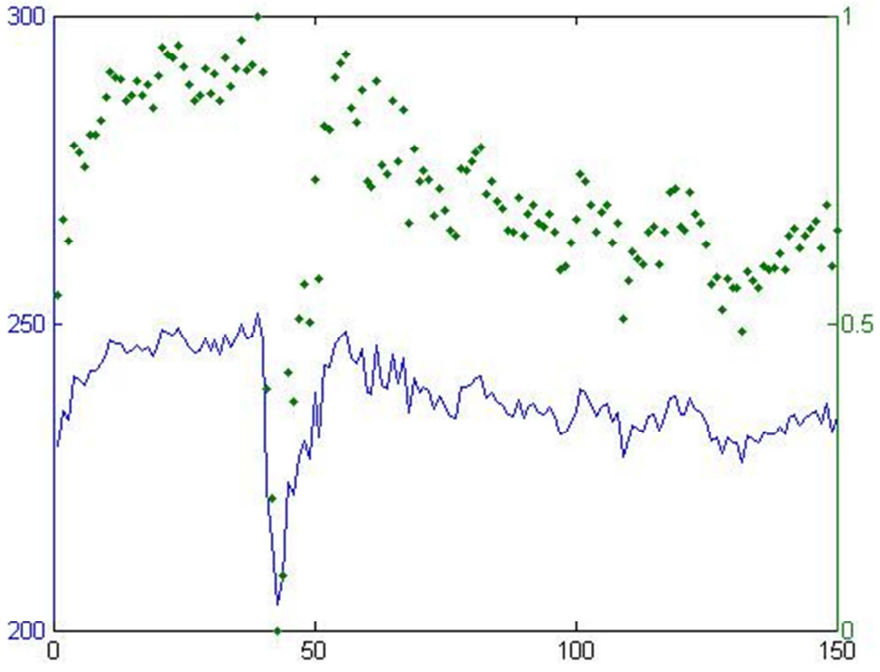
Şekil B2.11 : 2. Video 11. Örnek Noktası



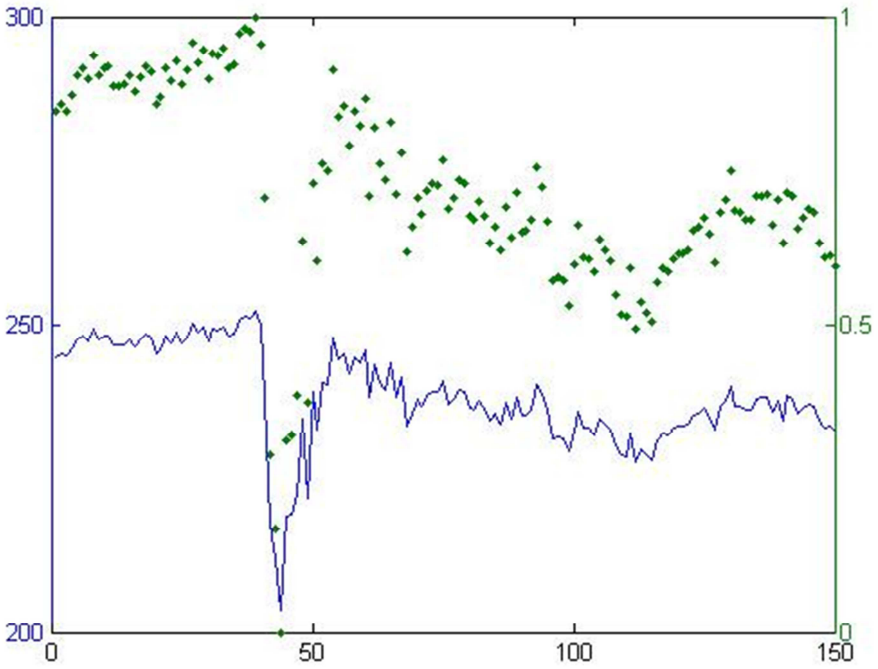
Şekil B2.12 : 2. Video 12. Örnek Noktası



Şekil B2.13 : 2. Video 13. Örnek Noktası

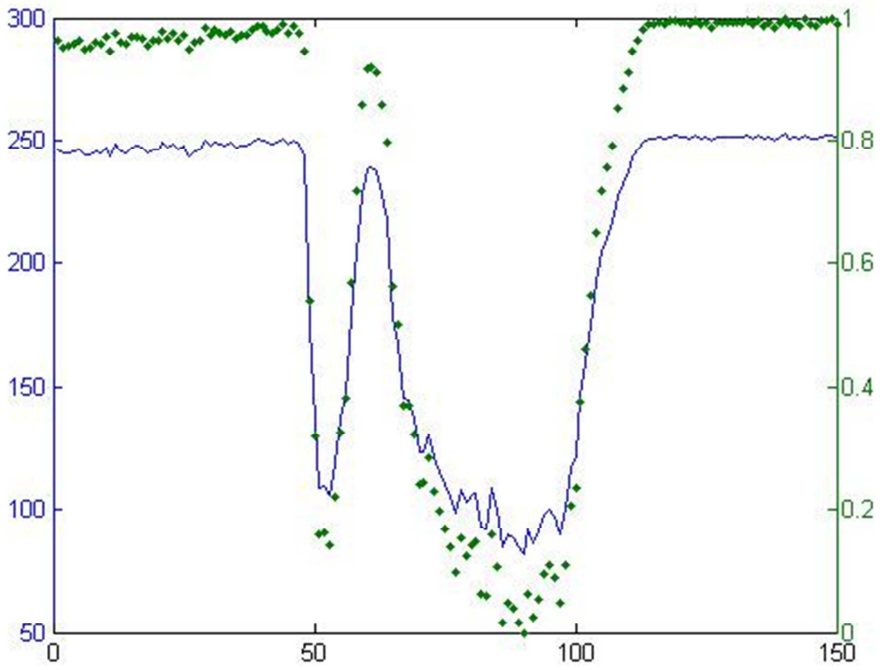


Şekil B2.14 : 2. Video 14. Örnek Noktası

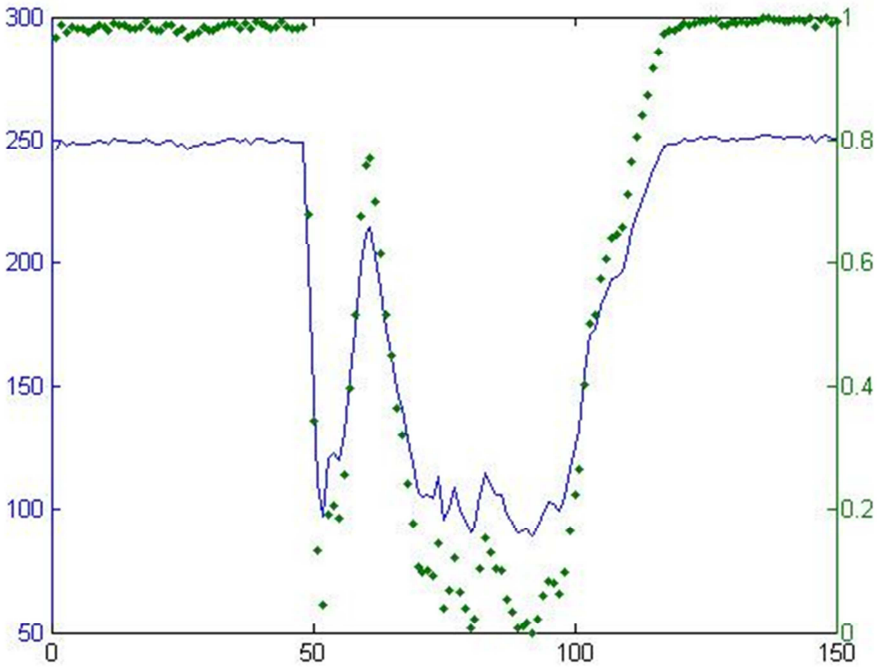


Şekil B2.15 : 2. Video 15. Örnek Noktası

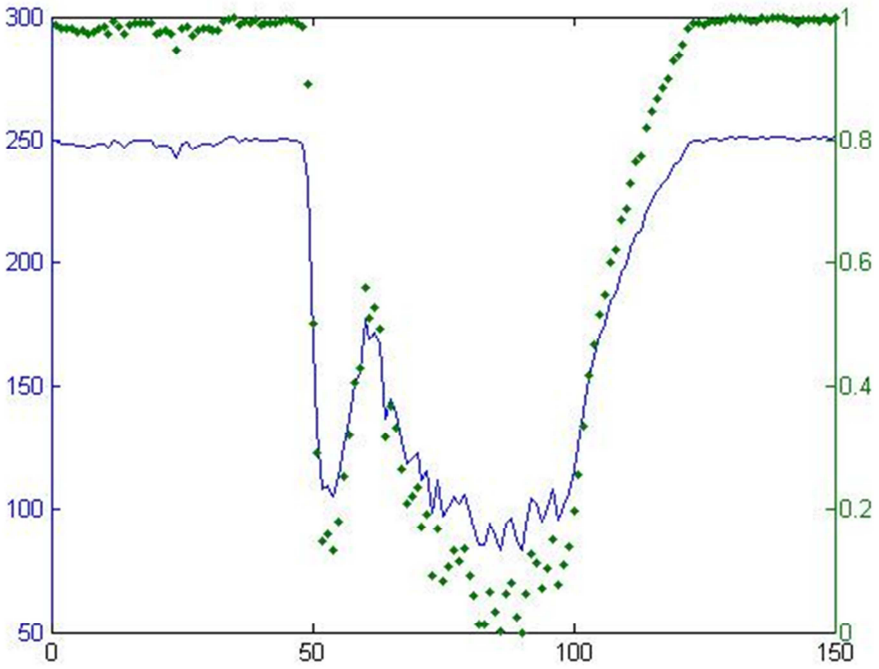
EK B3



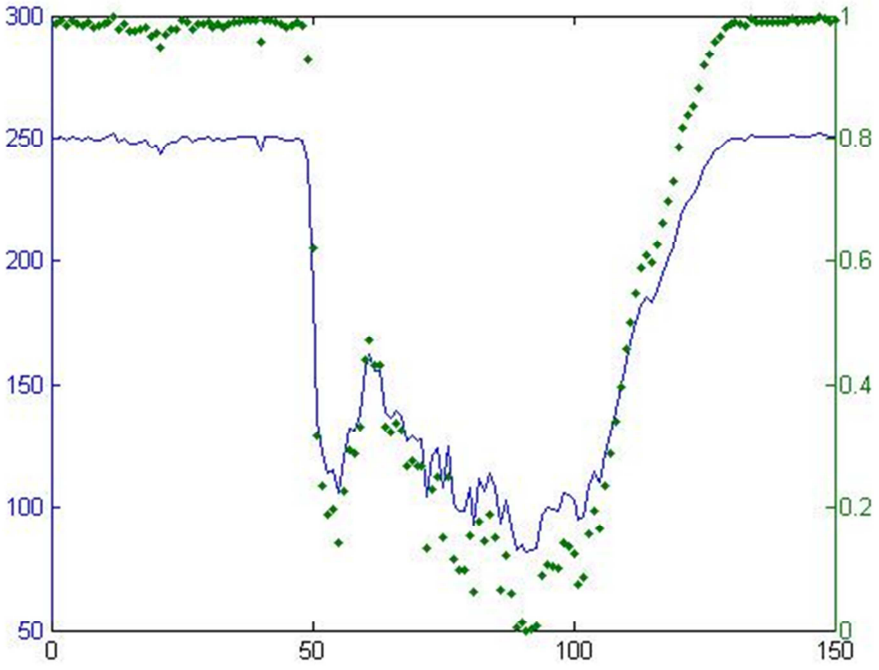
Şekil B3.1 : 3. Video 1. Örnek Noktası



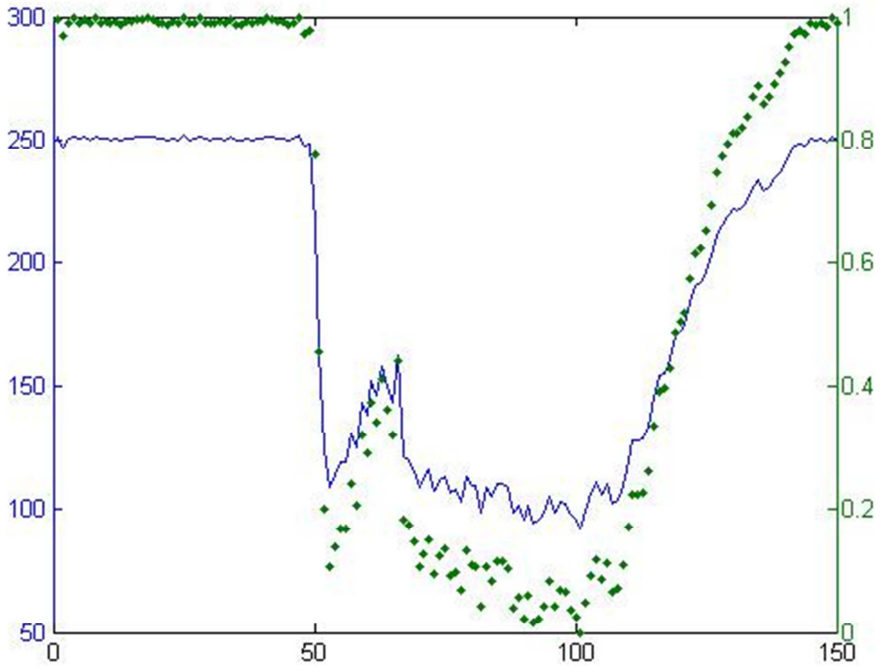
Şekil B3.2 : 3. Video 2. Örnek Noktası



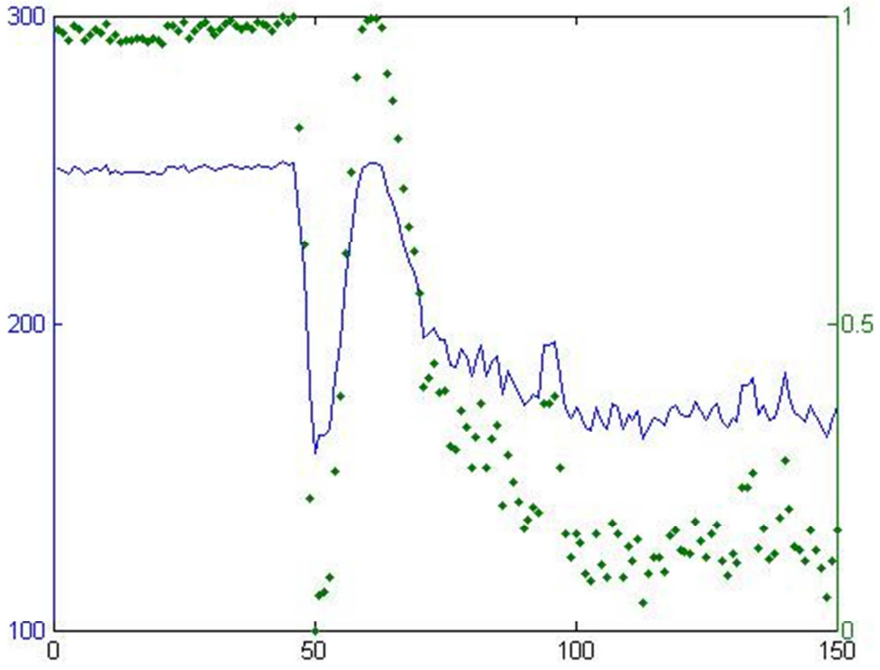
Şekil B3.3 : 3. Video 3. Örnek Noktası



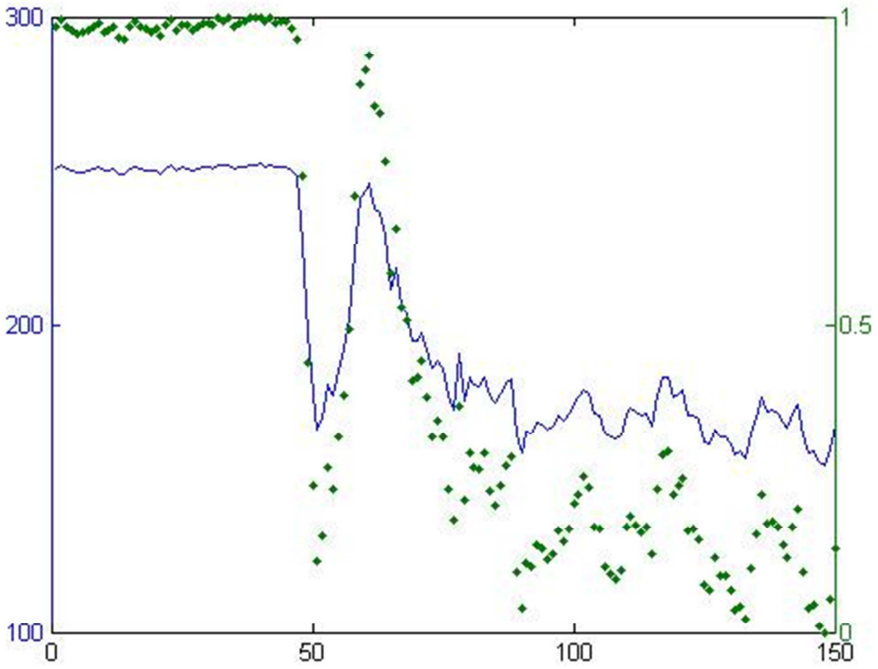
Şekil B3.4 : 3. Video 4. Örnek Noktası



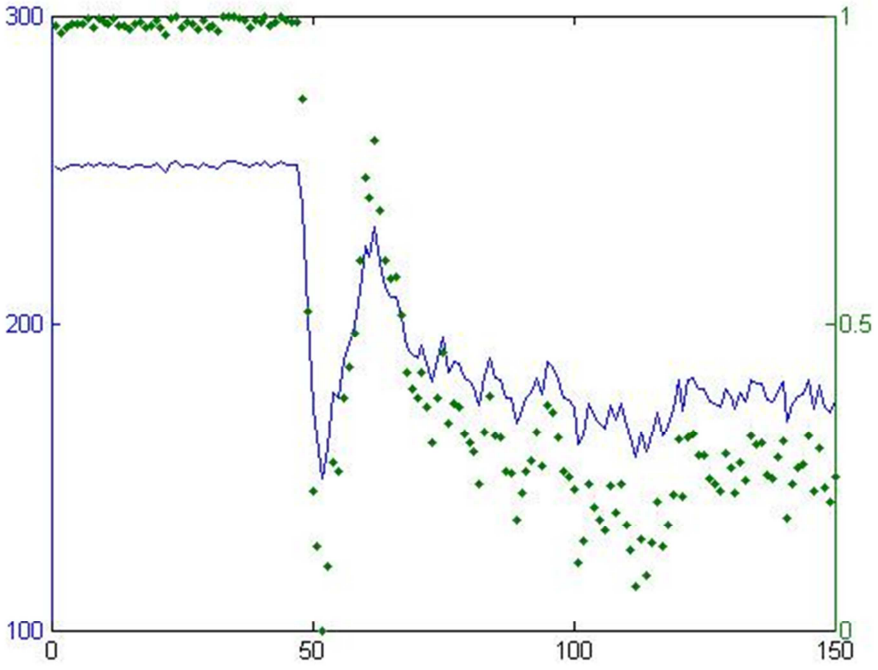
Şekil B3.5 : 3. Video 5. Örnek Noktası



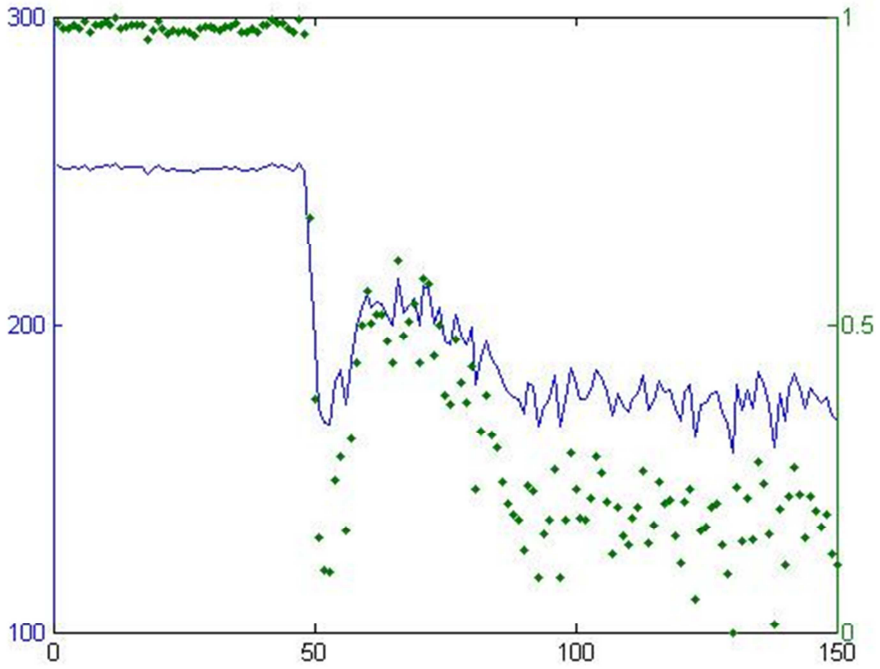
Şekil B3.6 : 3. Video 6. Örnek Noktası



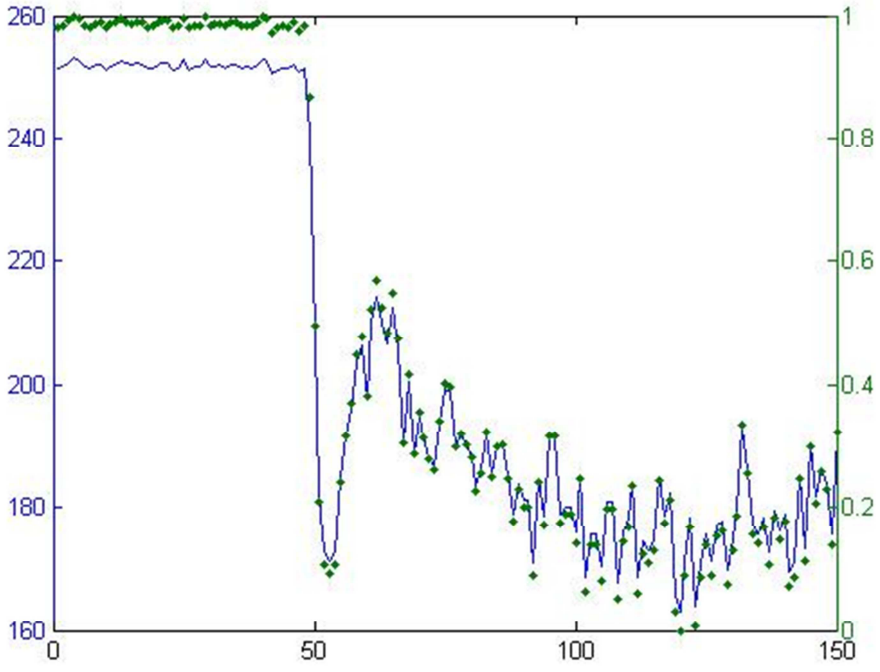
Şekil B3.7 : 3. Video 7. Örnek Noktası



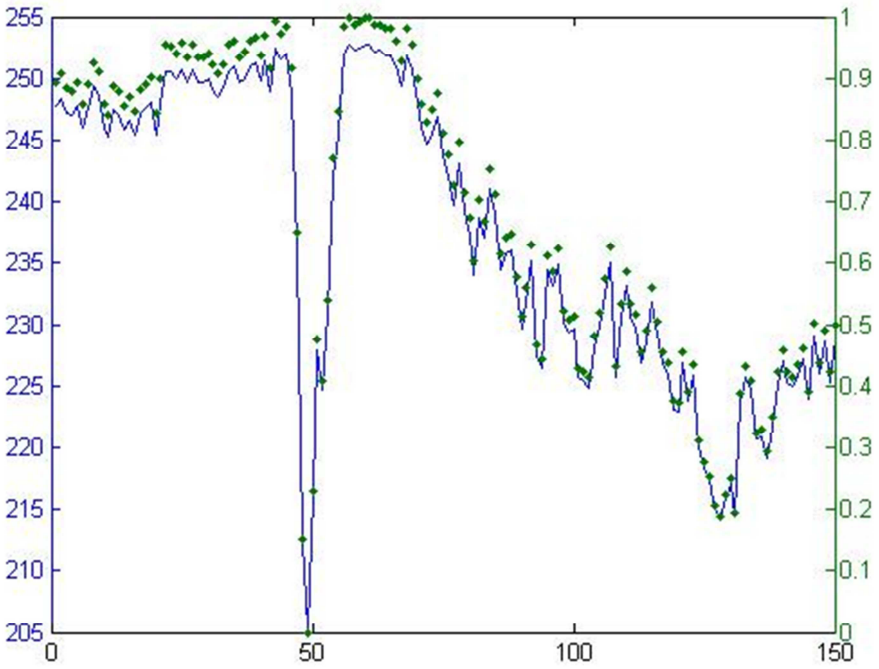
Şekil B3.8 : 3. Video 8. Örnek Noktası



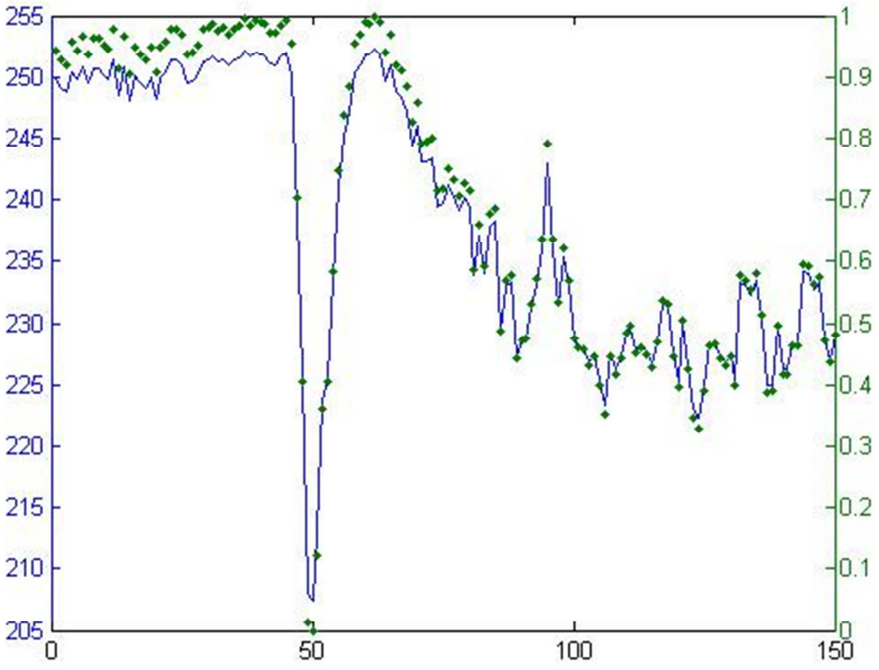
Şekil B3.9 : 3. Video 9. Örnek Noktası



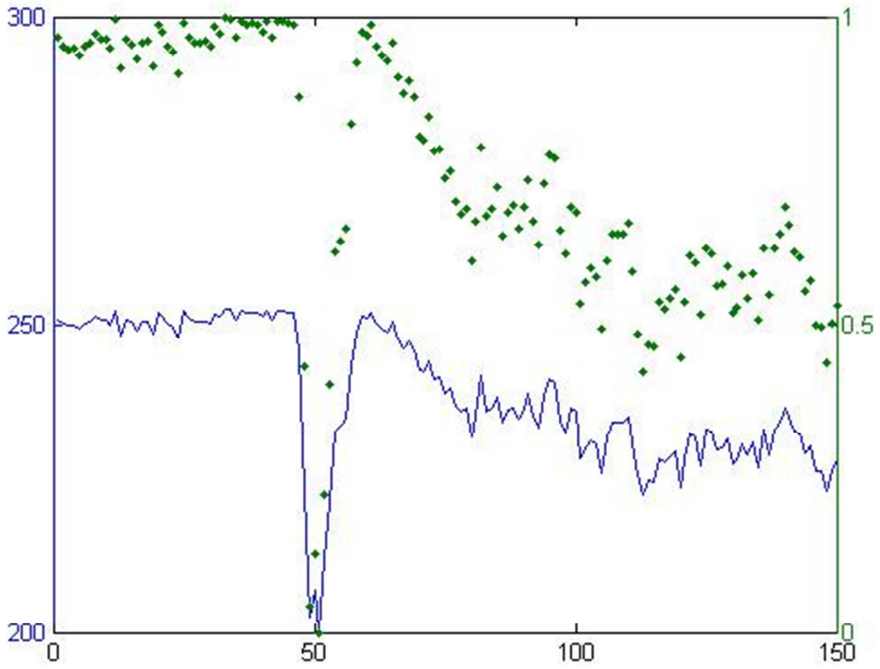
Şekil B3.10 : 3. Video 10. Örnek Noktası



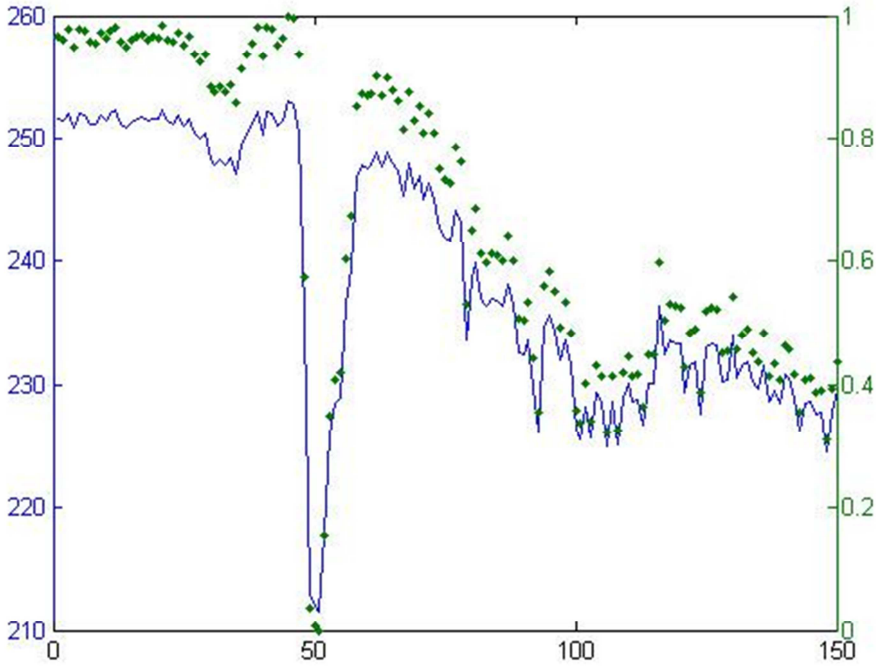
Şekil B3.11 : 3. Video 11. Örnek Noktası



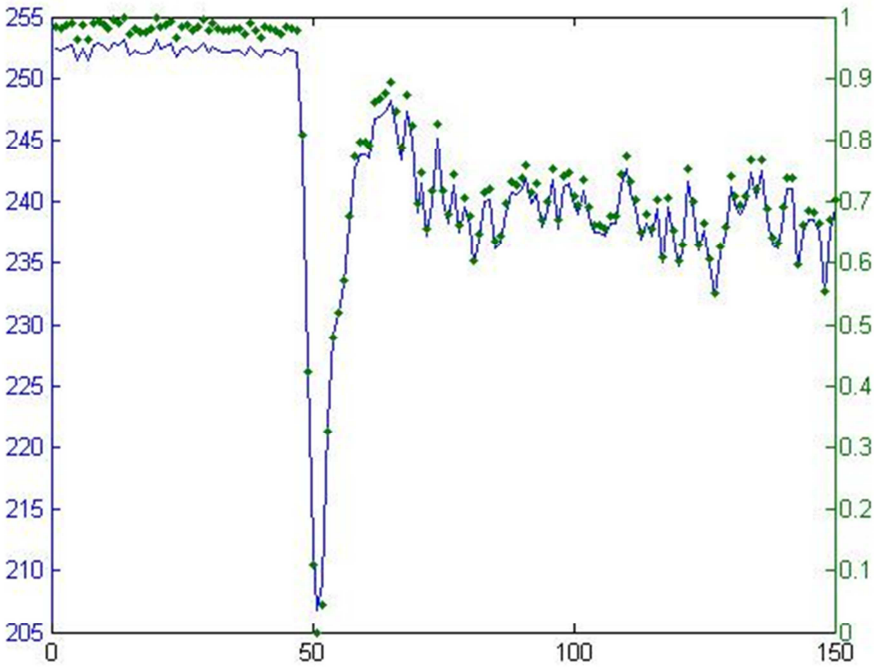
Şekil B3.12 : 3. Video 12. Örnek Noktası



Şekil B3.13 : 3. Video 13. Örnek Noktası

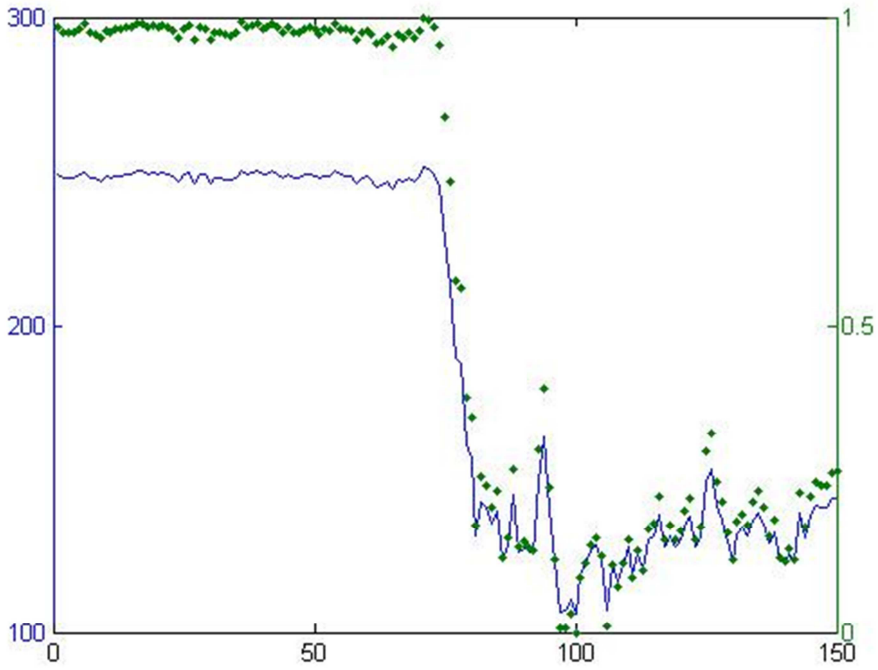


Şekil B3.14 : 3. Video 14. Örnek Noktası

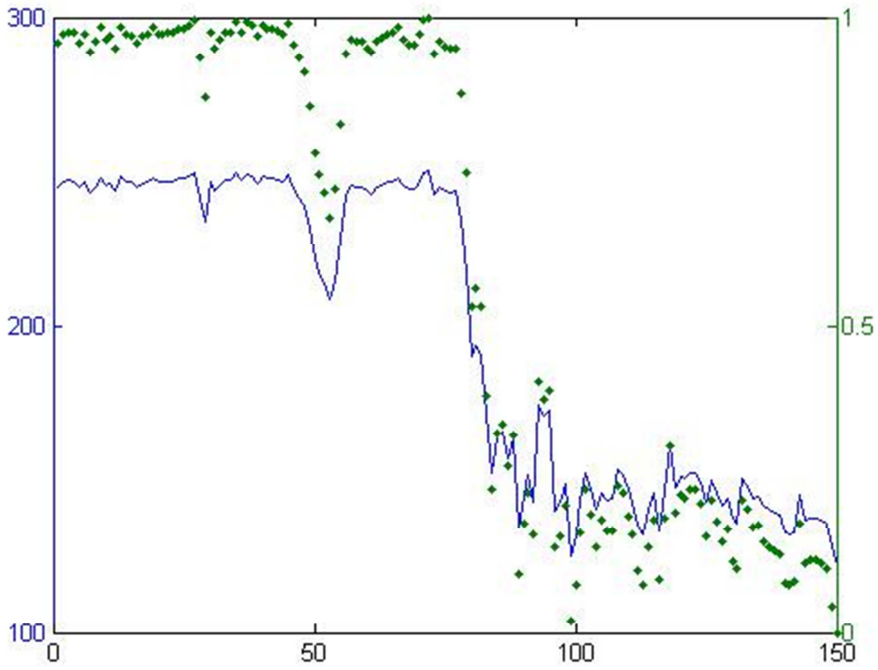


Şekil B3.15 : 3. Video 15. Örnek Noktası

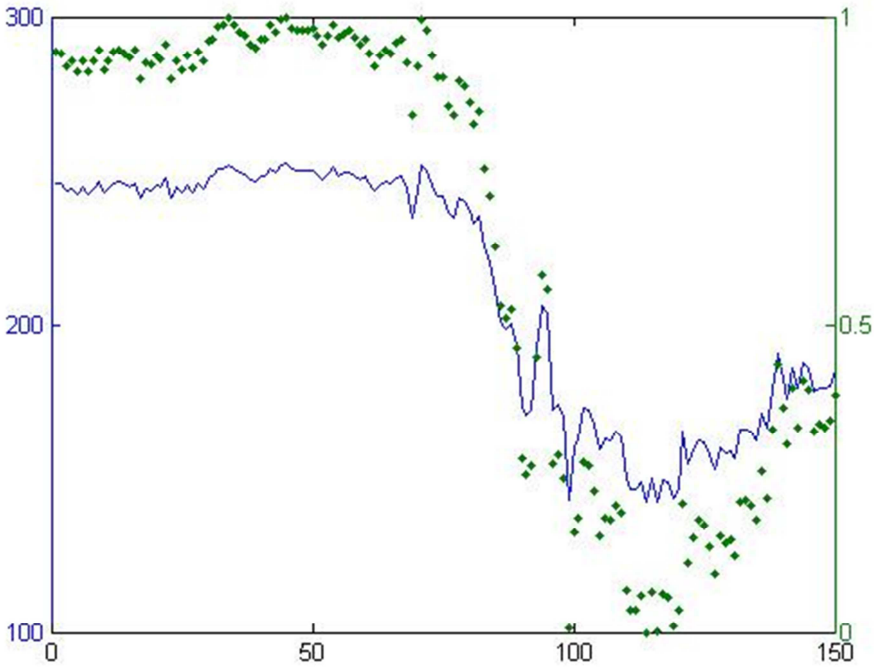
EK B4



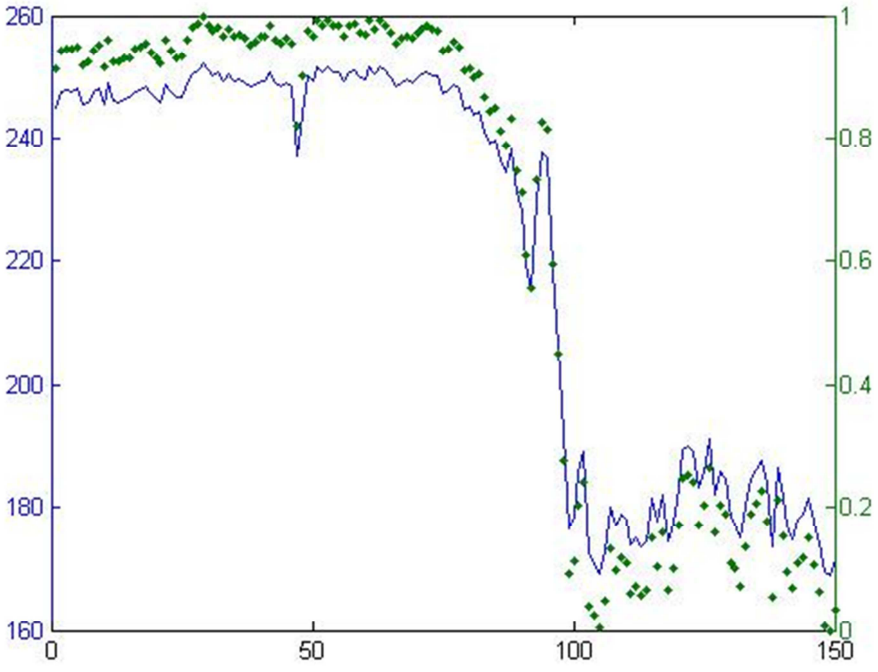
Şekil B4.1 : 4. Video 1. Örnek Noktası



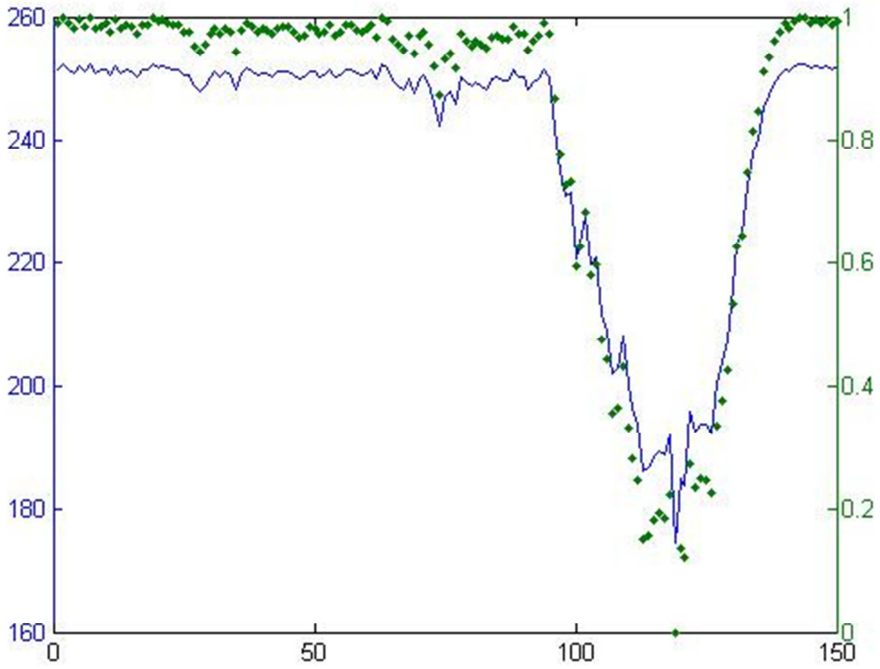
Şekil B4.2 : 4. Video 2. Örnek Noktası



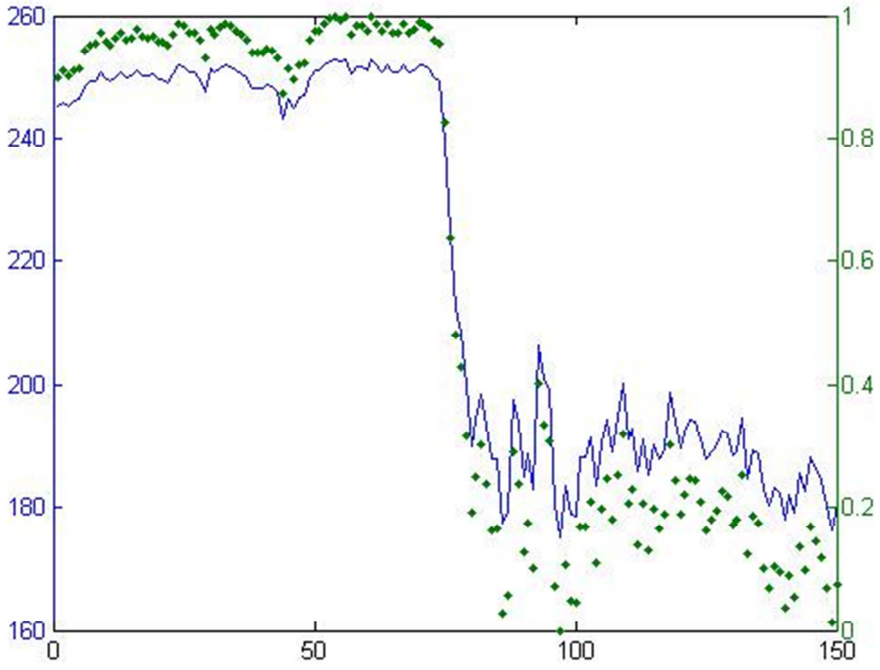
Şekil B4.3 : 4. Video 3. Örnek Noktası



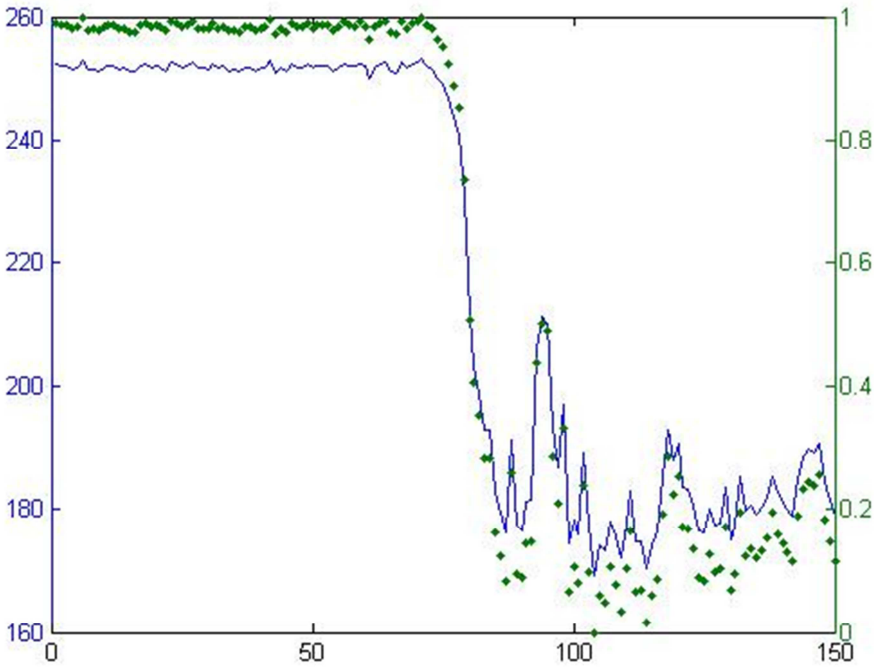
Şekil B4.4 : 4. Video 4. Örnek Noktası



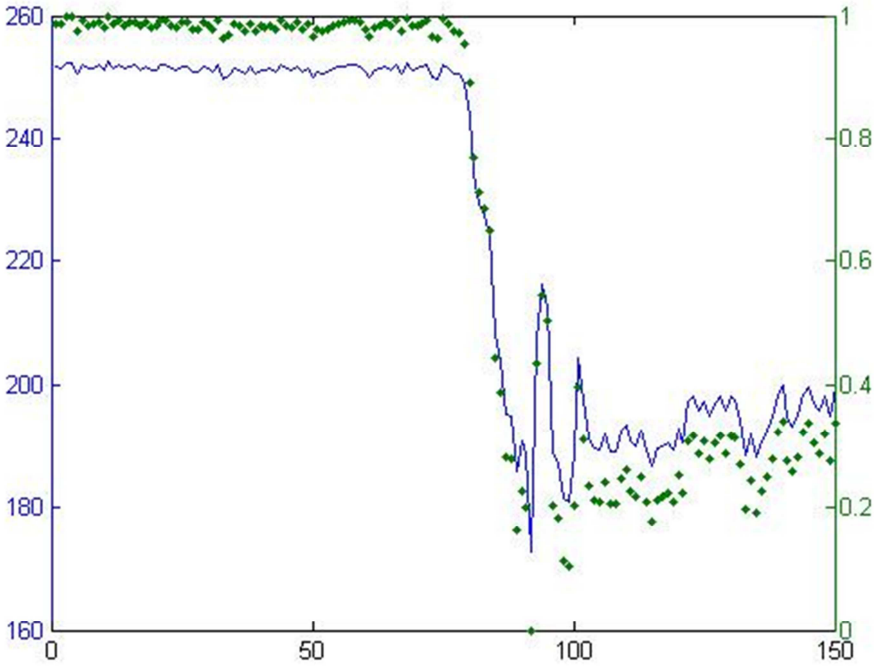
Şekil B4.5 : 4. Video 5. Örnek Noktası



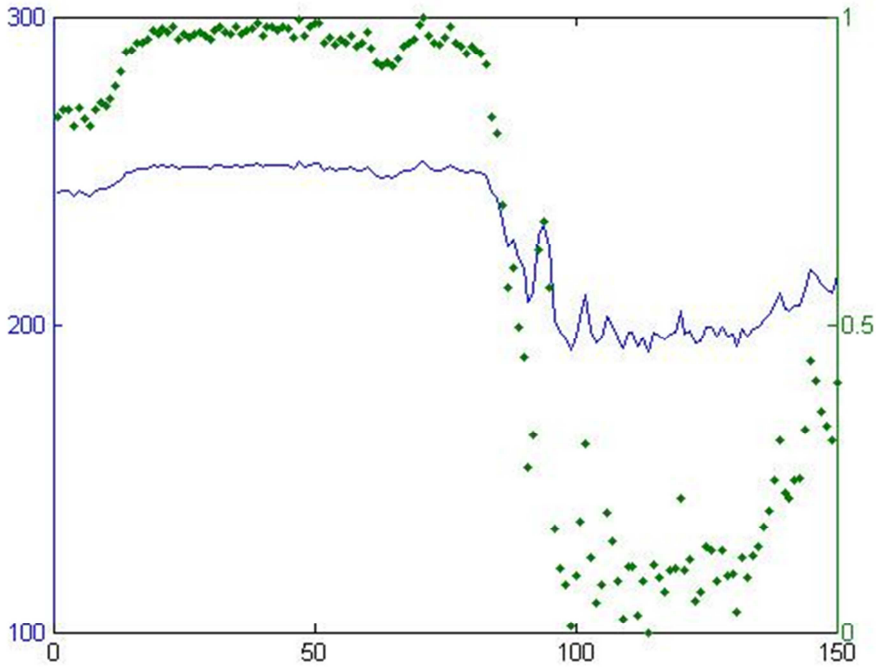
Şekil B4.6 : 4. Video 6. Örnek Noktası



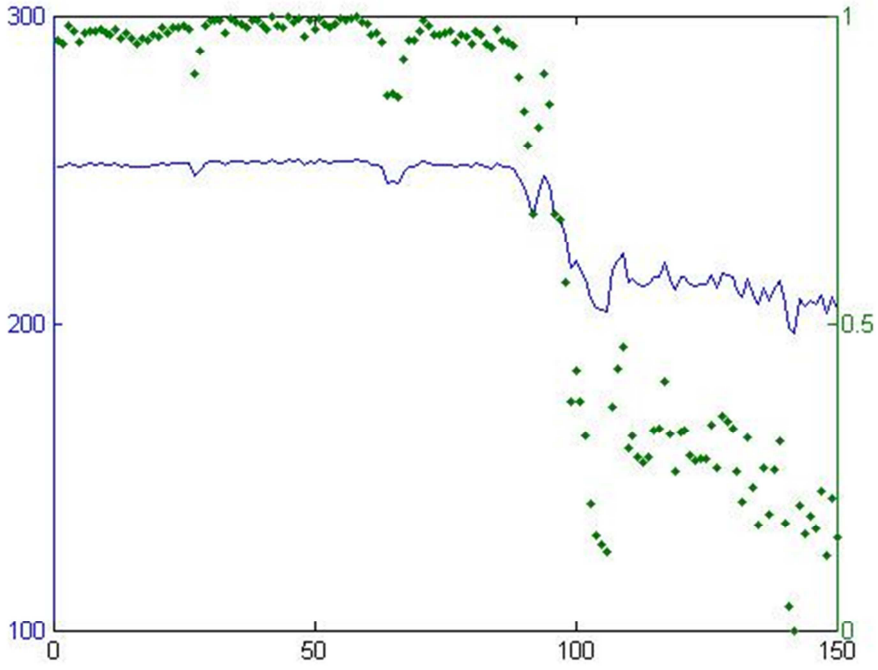
Şekil B4.7 : 4. Video 7. Örnek Noktası



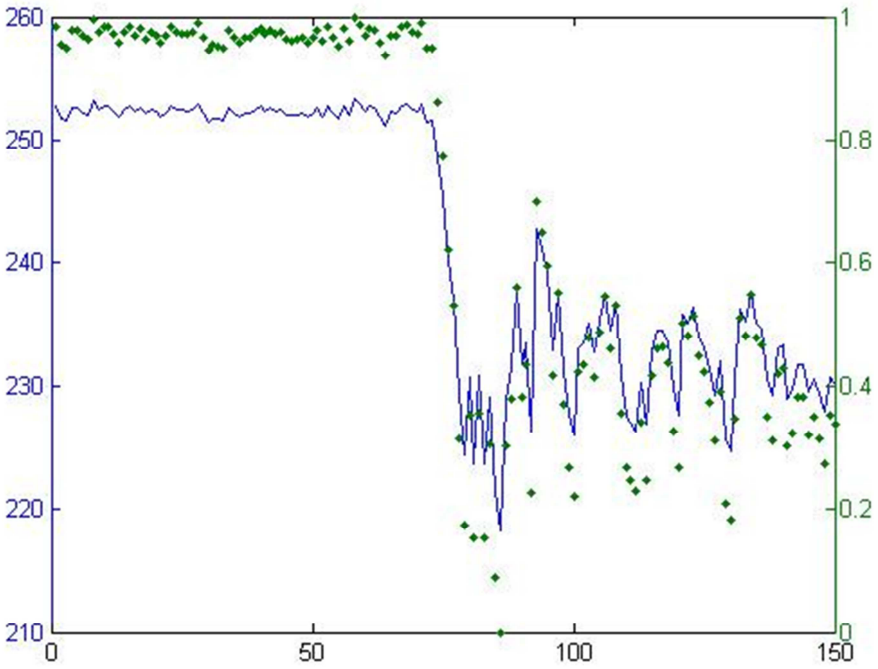
Şekil B4.8 : 4. Video 8. Örnek Noktası



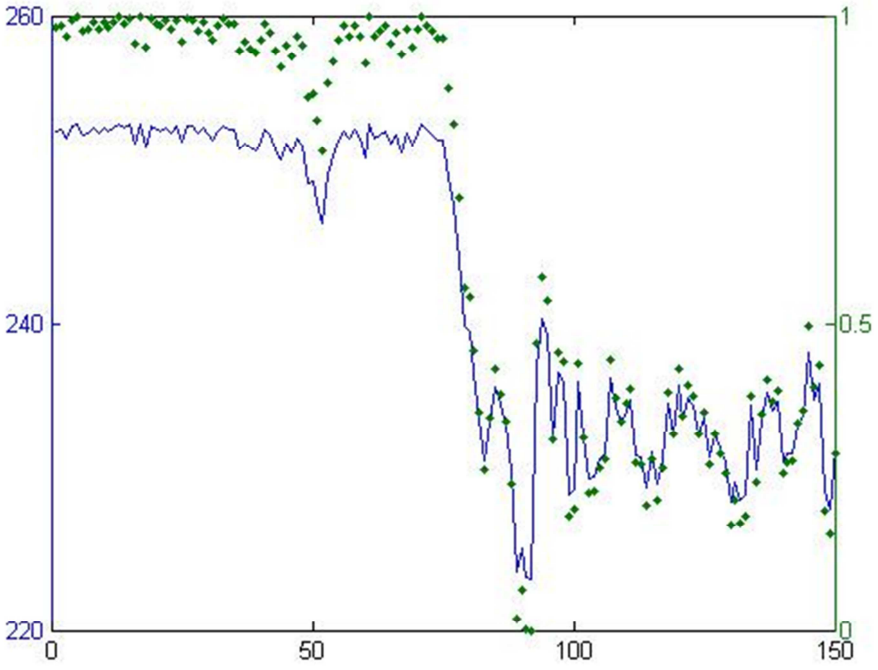
Şekil B4.9 : 4. Video 9. Örnek Noktası



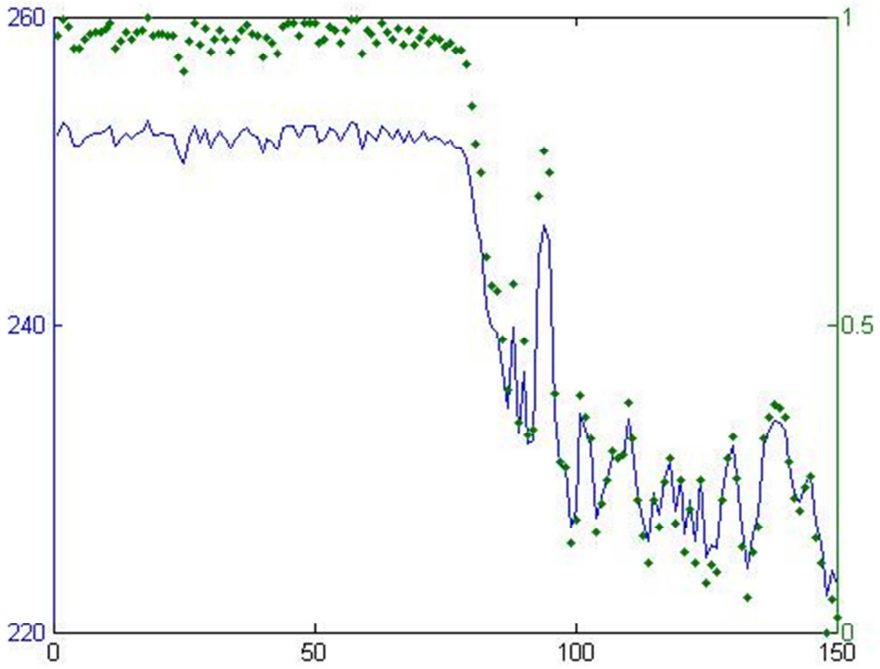
Şekil B4.10 : 4. Video 10. Örnek Noktası



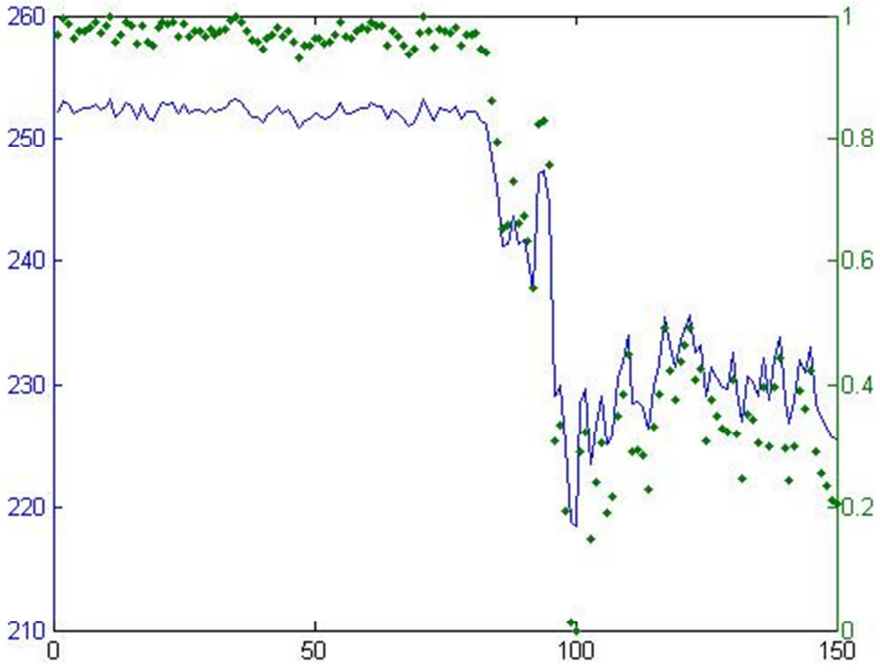
Şekil B4.11 : 4. Video 11. Örnek Noktası



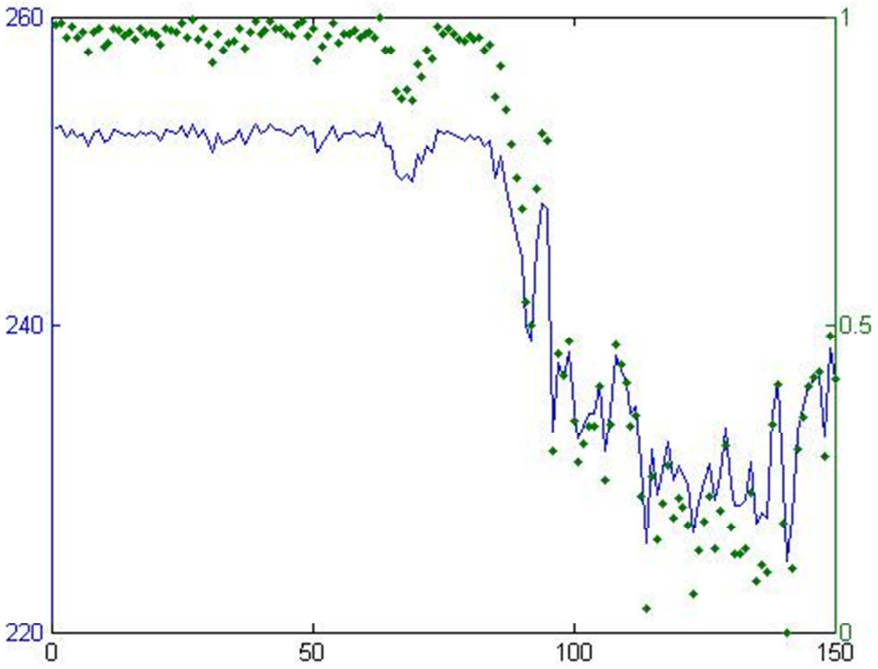
Şekil B4.12 : 4. Video 12. Örnek Noktası



Şekil B4.13 : 4. Video 13. Örnek Noktası

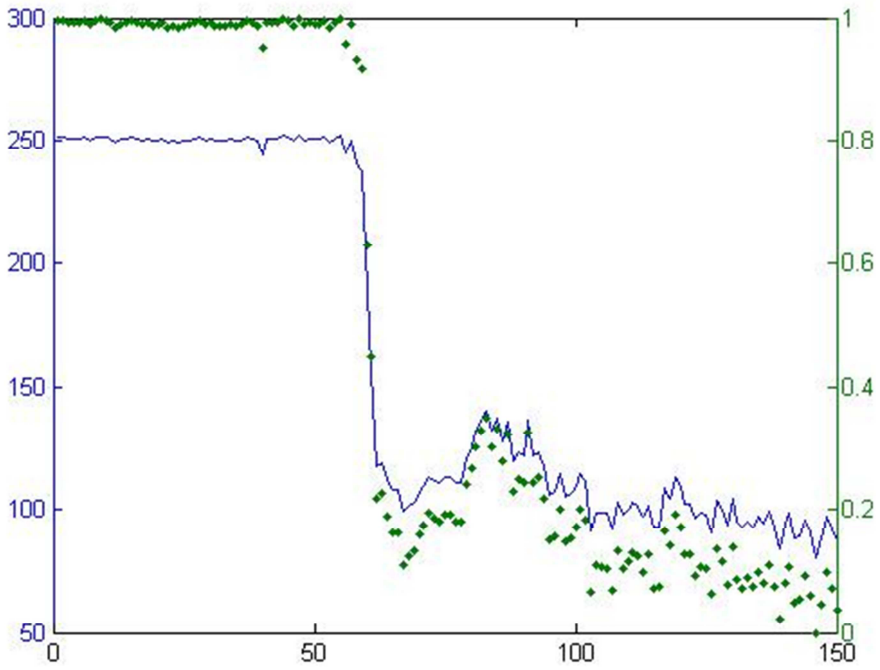


Şekil B4.14 : 4. Video 14. Örnek Noktası

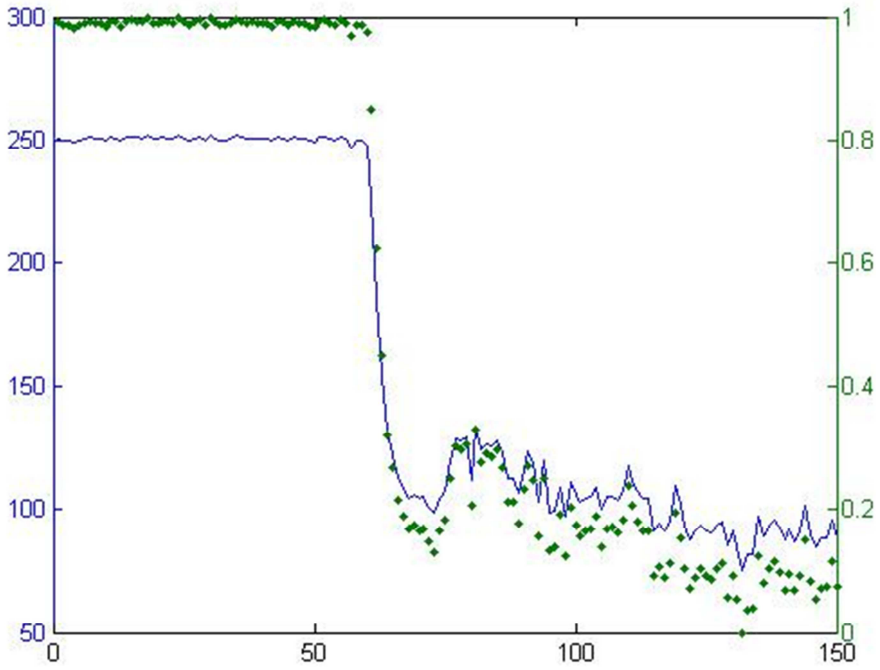


Şekil B4.15 : 4. Video 15. Örnek Noktası

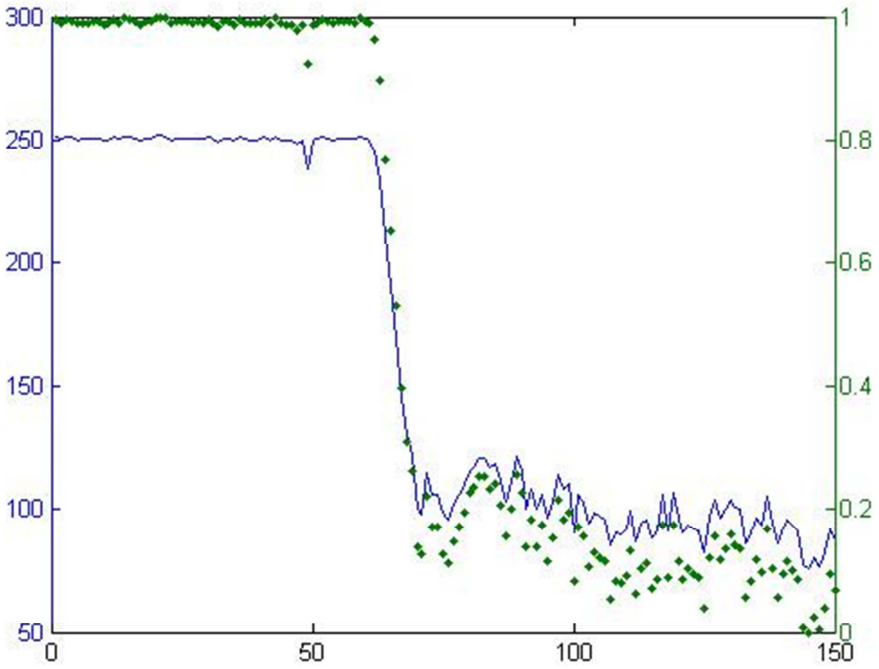
EK B5



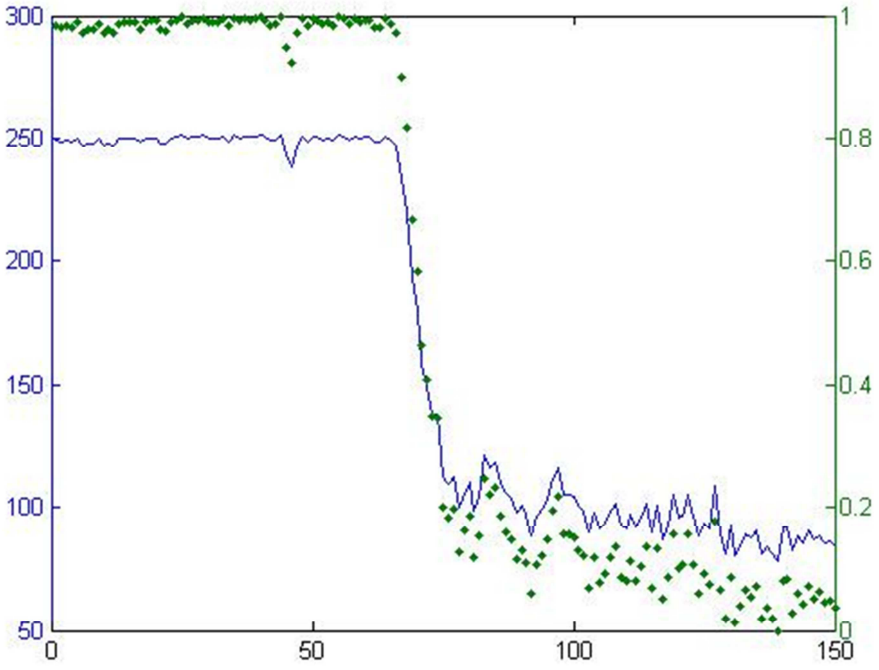
Şekil B5.1 : 5. Video 1. Örnek Noktası



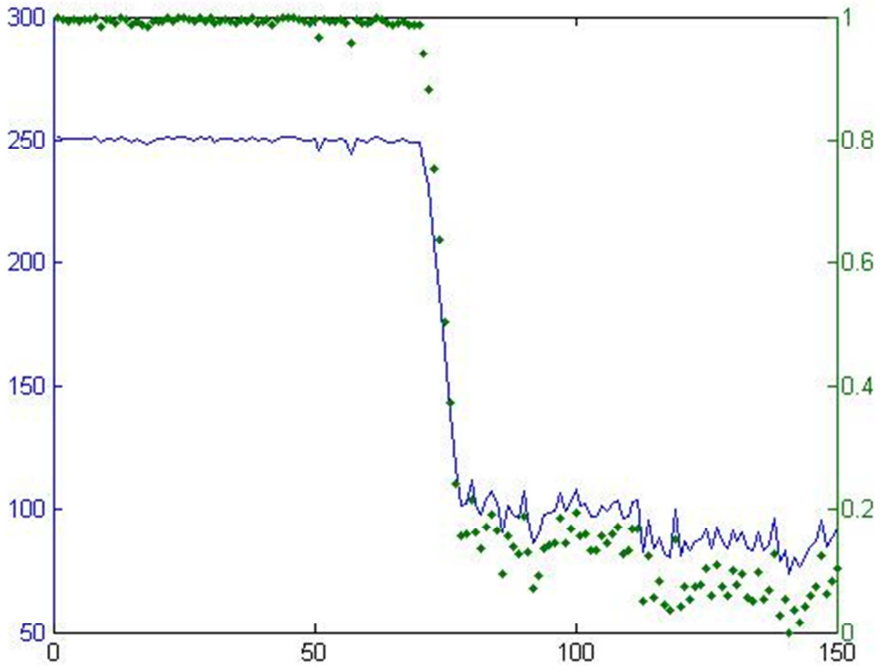
Şekil B5.2 : 5. Video 2. Örnek Noktası



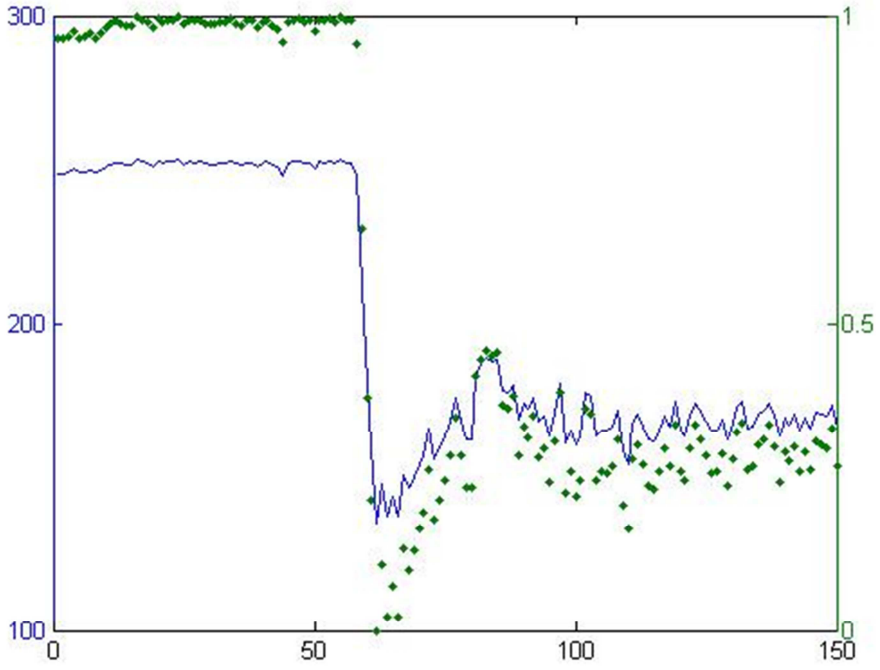
Şekil B5.3 : 5. Video 3. Örnek Noktası



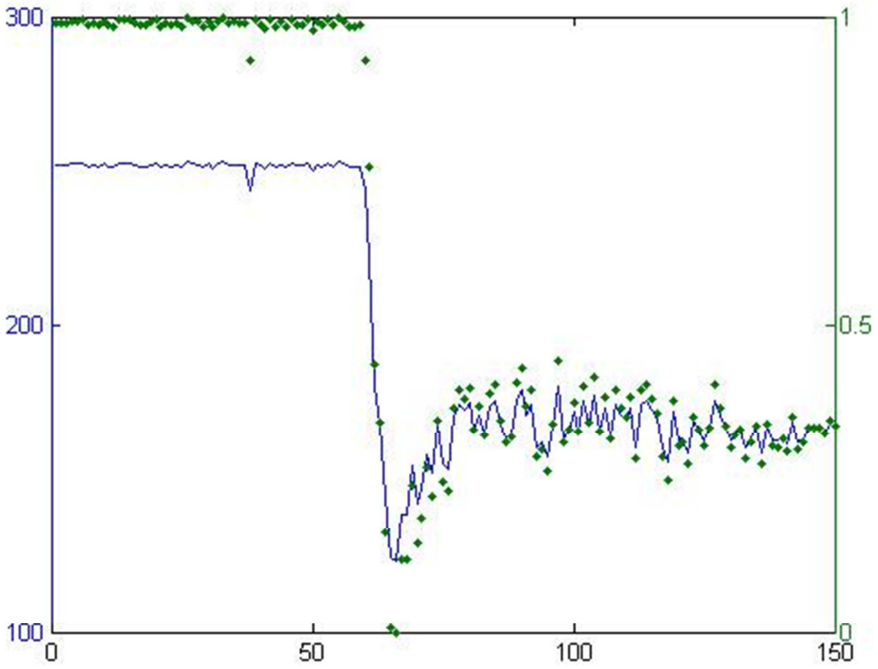
Şekil B5.4 : 5. Video 4. Örnek Noktası



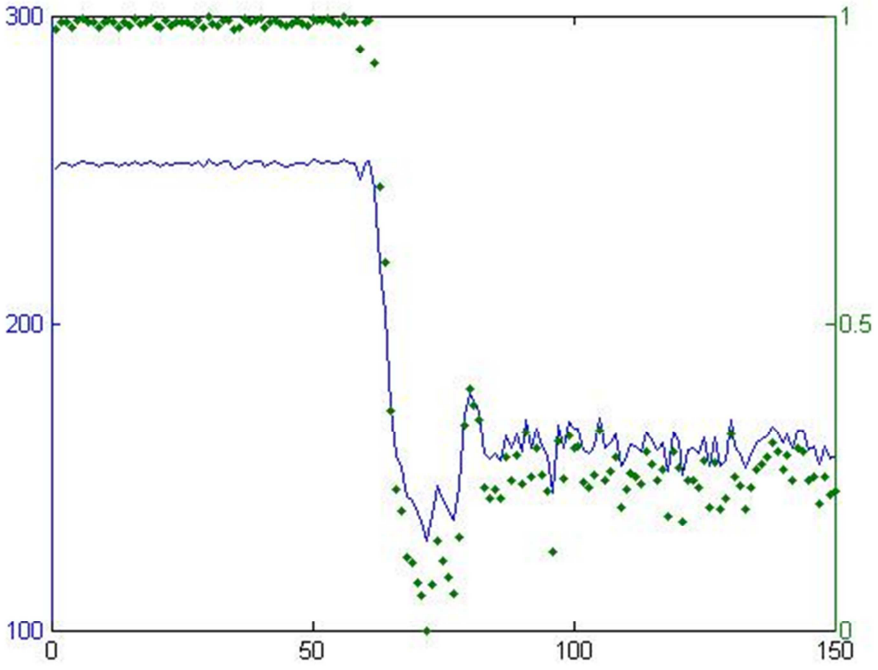
Şekil B5.5 : 5. Video 5. Örnek Noktası



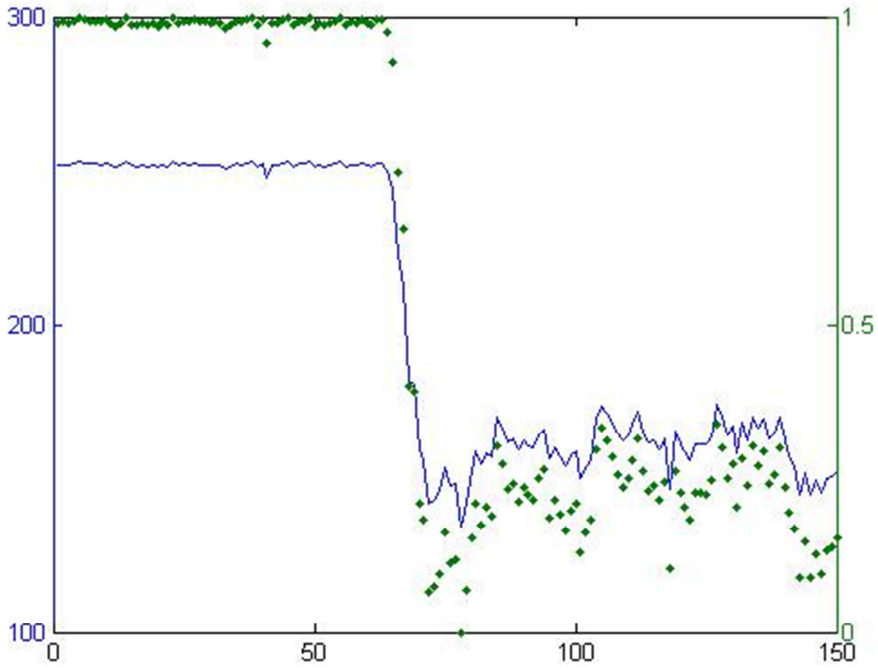
Şekil B5.6 : 5. Video 6. Örnek Noktası



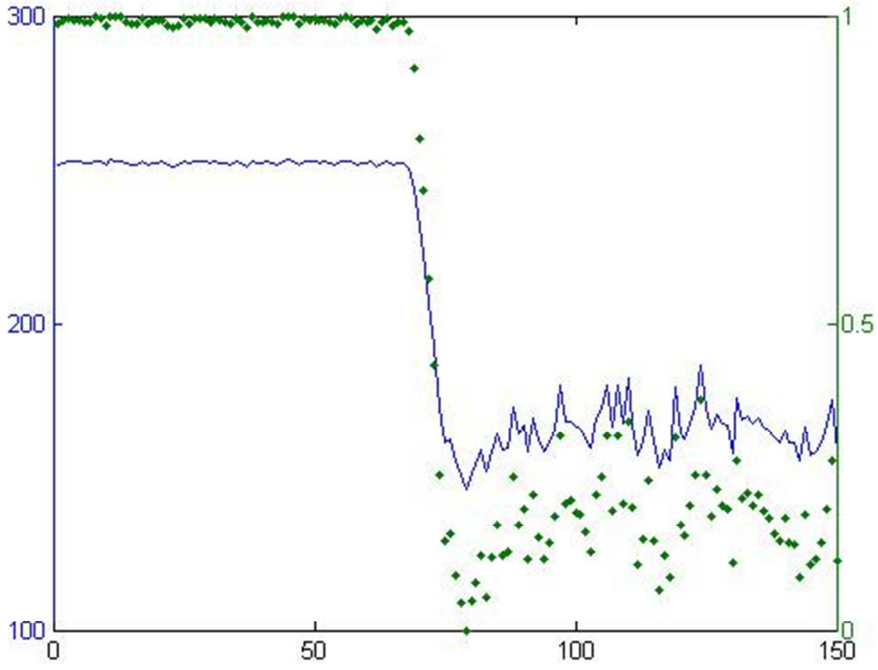
Şekil B5.7 : 5. Video 7. Örnek Noktası



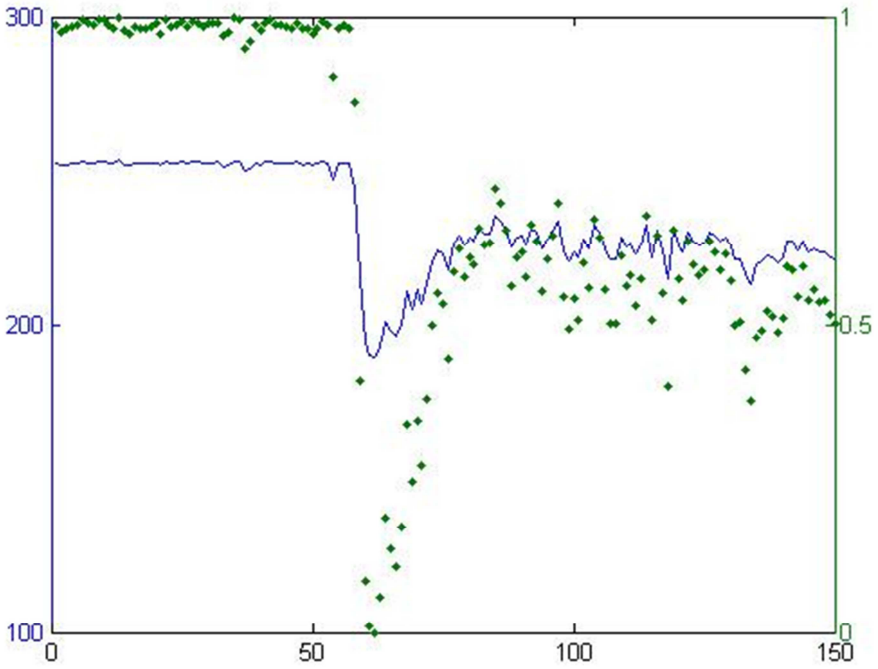
Şekil B5.8 : 5. Video 8. Örnek Noktası



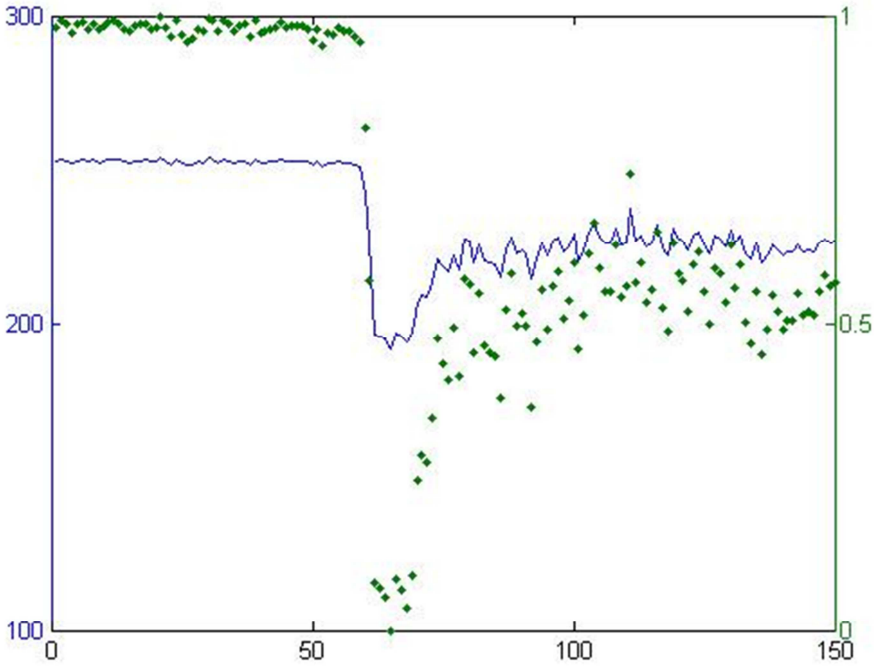
Şekil B5.9 : 5. Video 9. Örnek Noktası



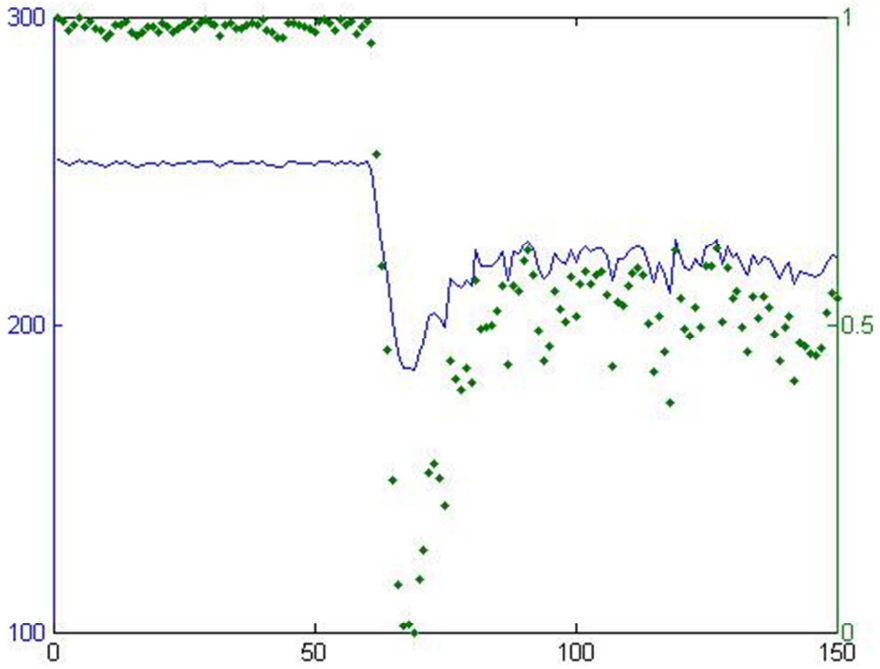
Şekil B5.10 : 5. Video 10. Örnek Noktası



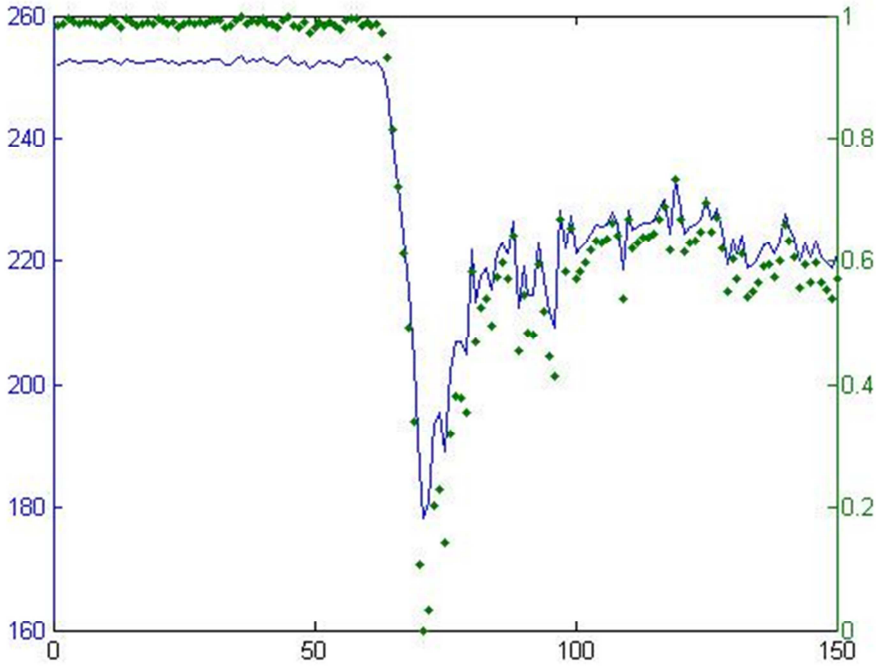
Şekil B5.11 : 5. Video 11. Örnek Noktası



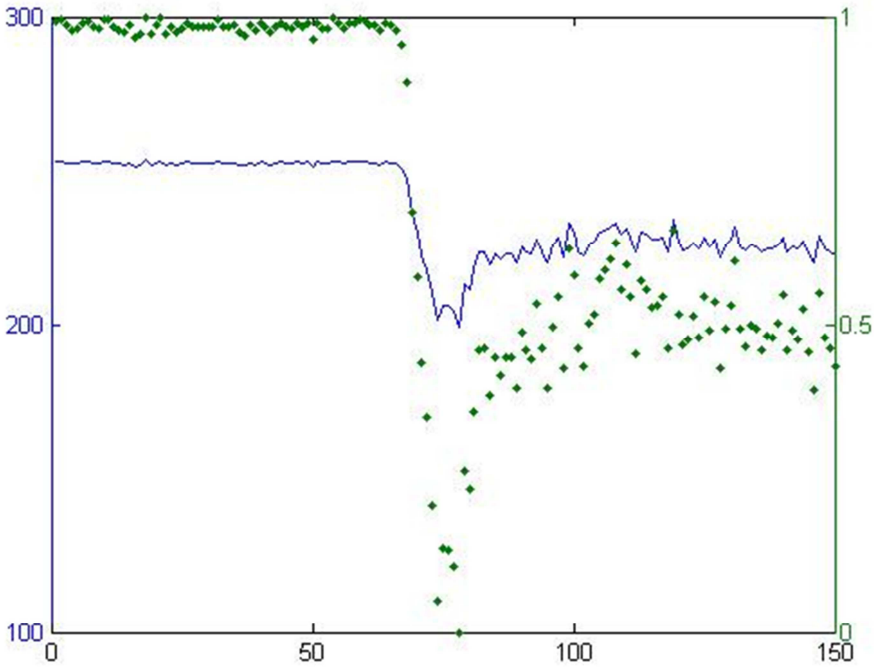
Şekil B5.12 : 5. Video 12. Örnek Noktası



Şekil B5.13 : 5. Video 13. Örnek Noktası

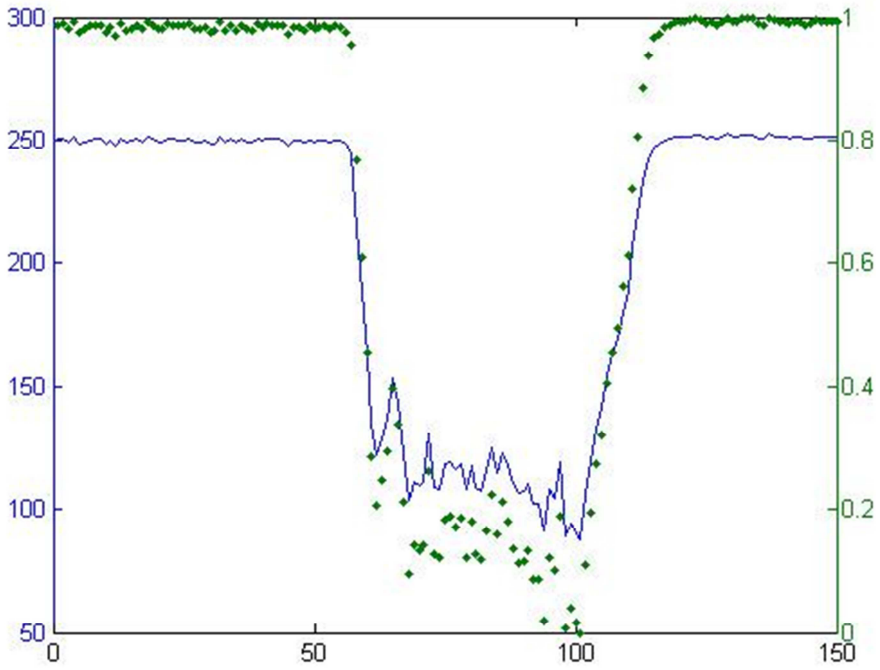


Şekil B5.14 : 5. Video 14. Örnek Noktası

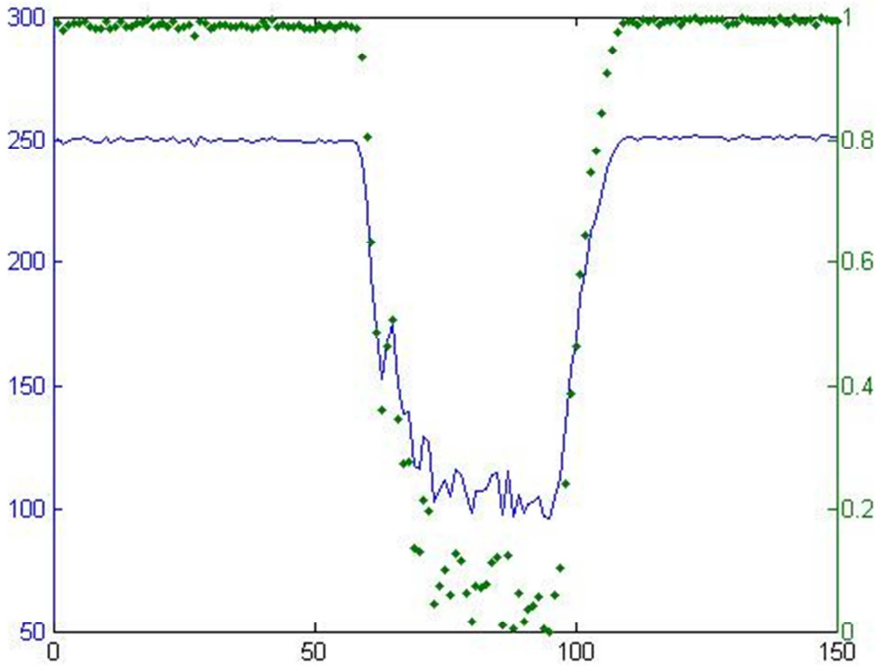


Şekil B5.15 : 5. Video 15. Örnek Noktası

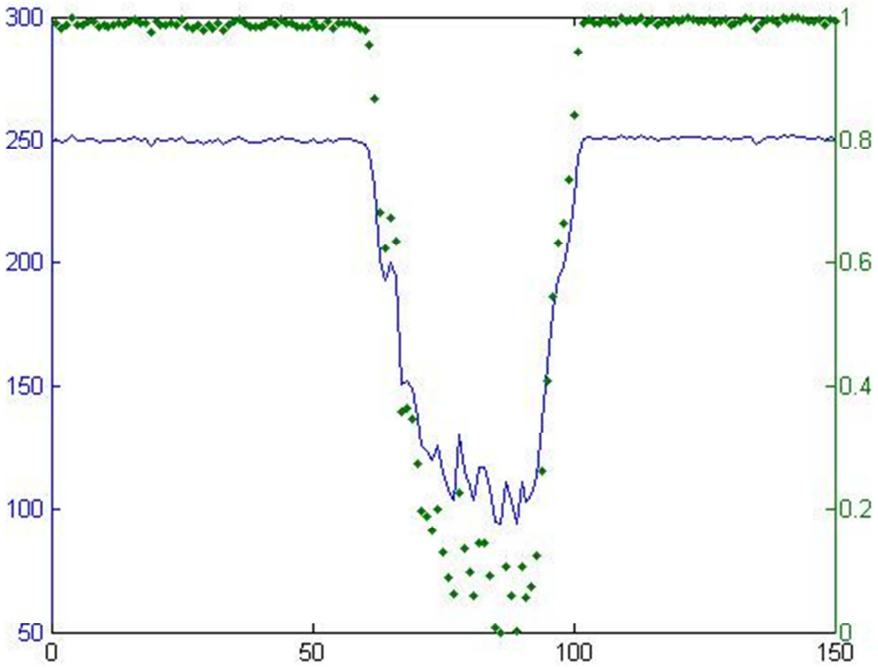
EK B6



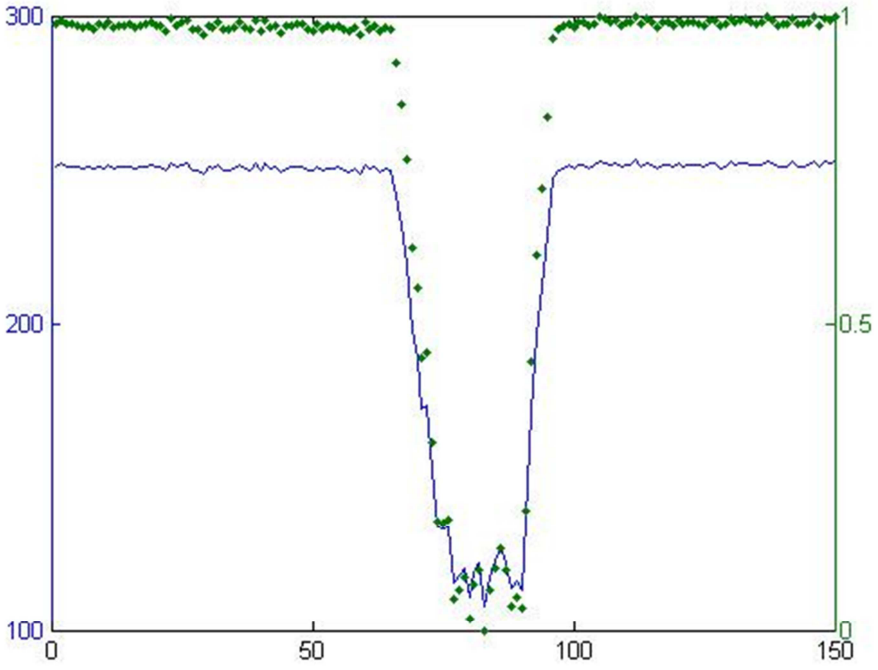
Şekil B6.1 : 6. Video 1. Örnek Noktası



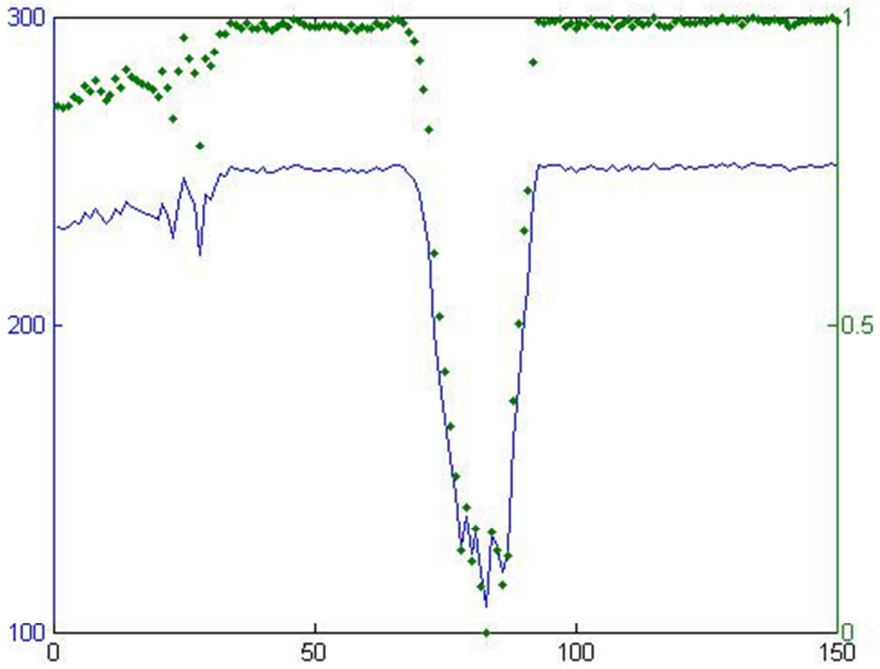
Şekil B6.2 : 6. Video 2. Örnek Noktası



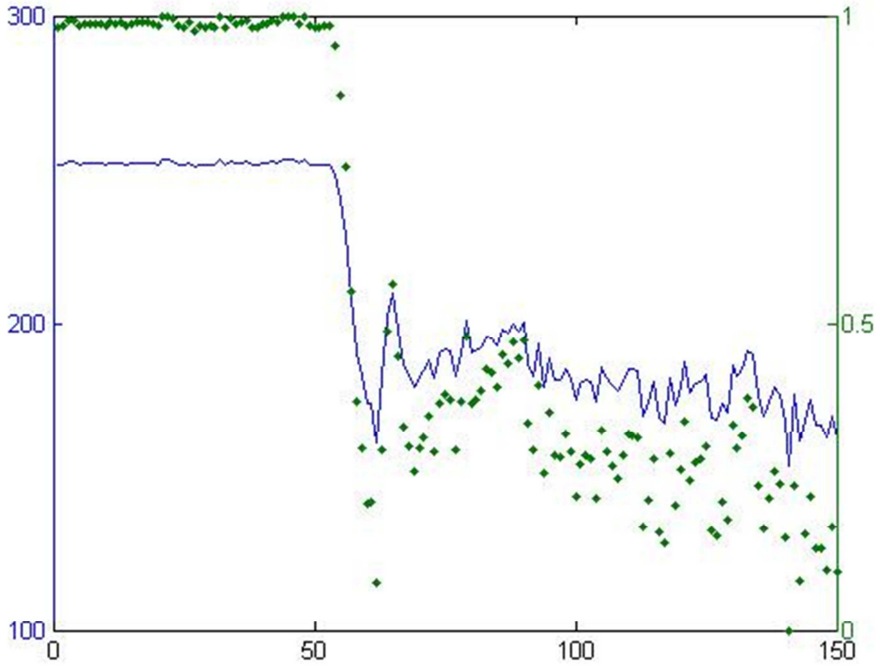
Şekil B6.3 : 6. Video 3. Örnek Noktası



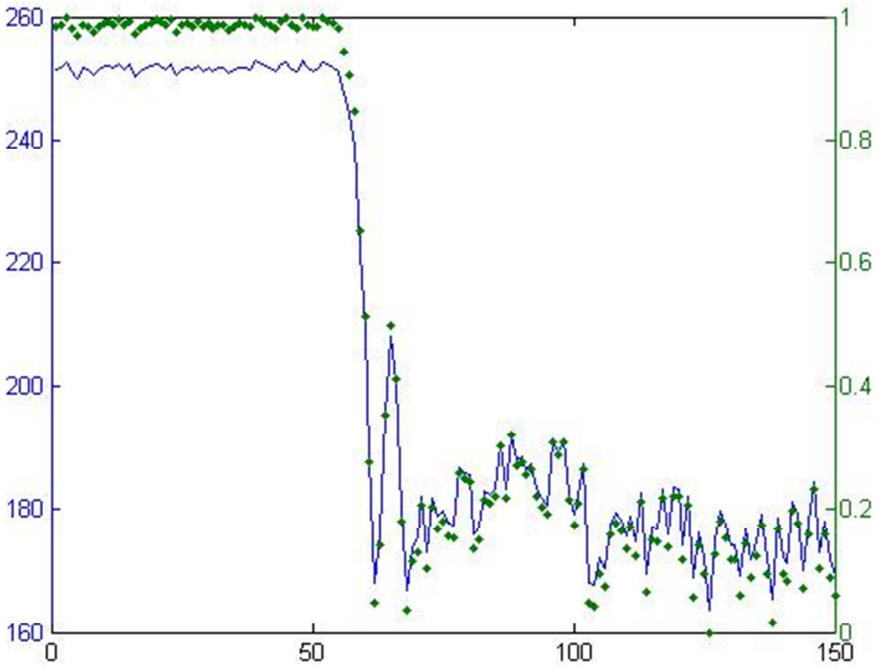
Şekil B6.4 : 6. Video 4. Örnek Noktası



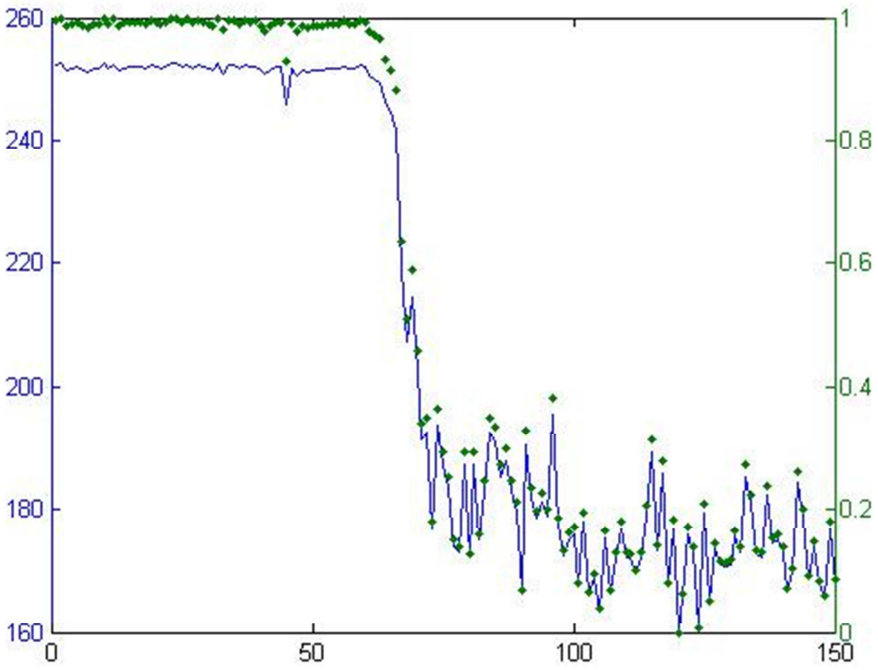
Şekil B6.5 : 6. Video 5. Örnek Noktası



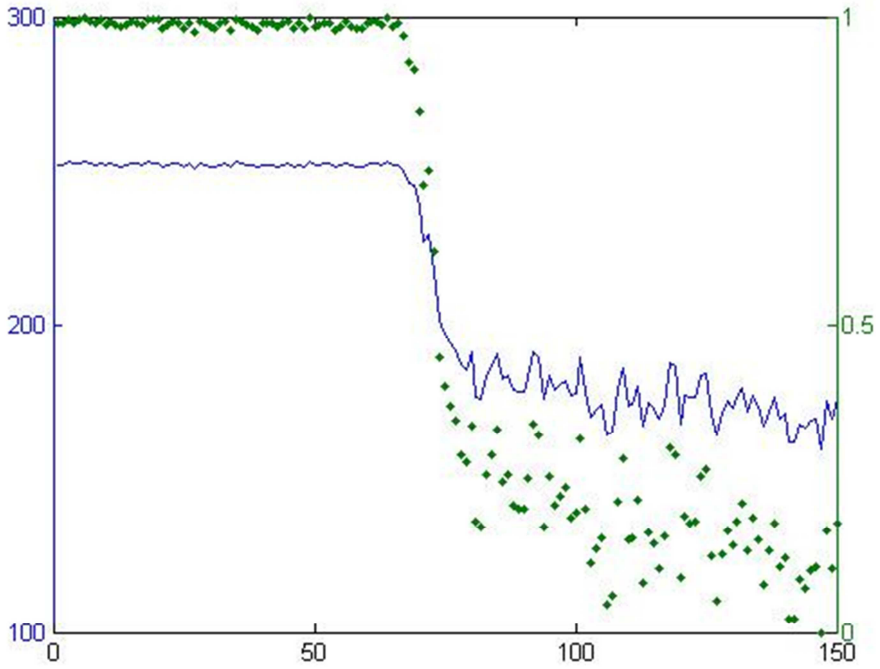
Şekil B6.6 : 6. Video 6. Örnek Noktası



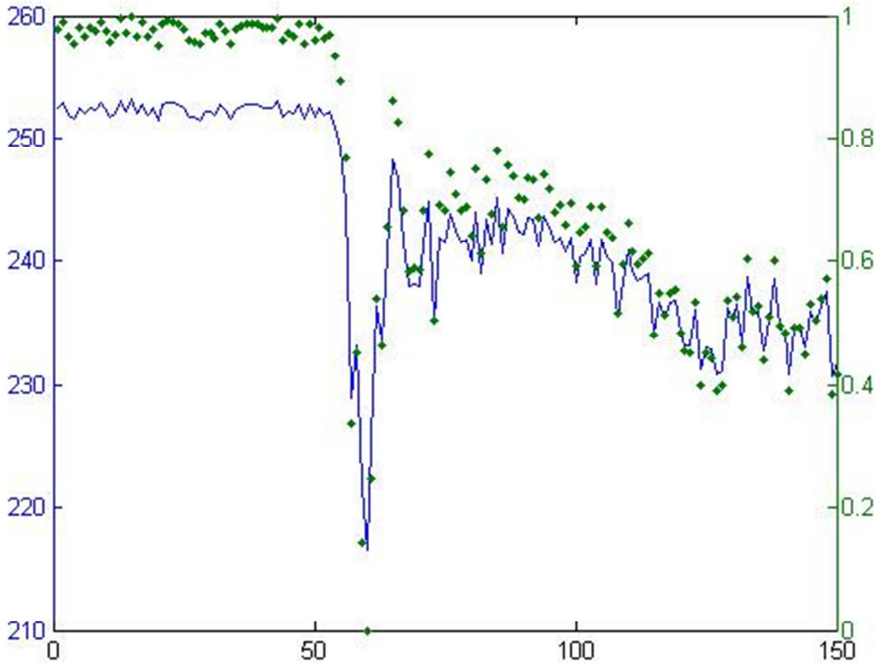
Şekil B6.8 : 6. Video 8. Örnek Noktası



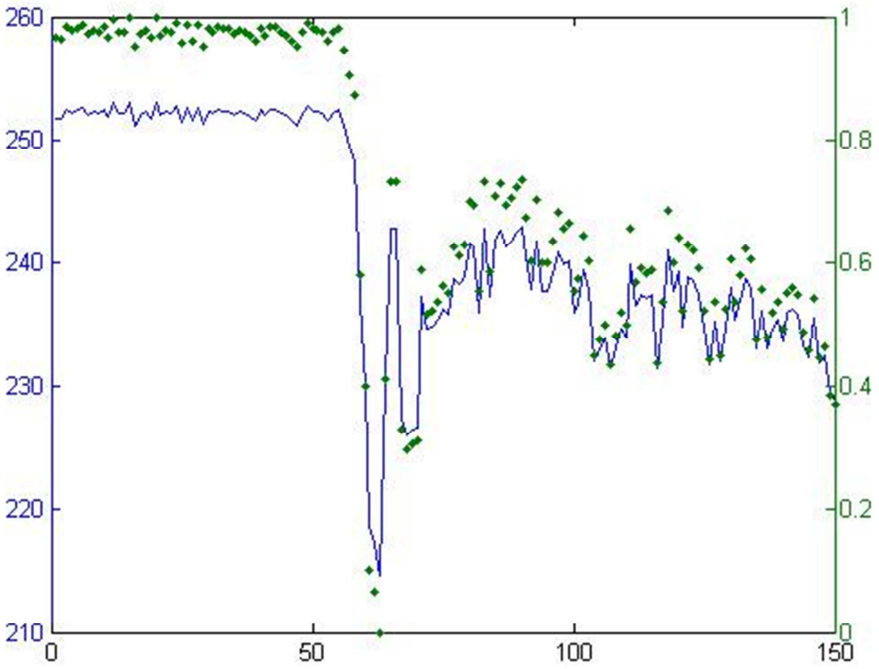
Şekil B6.9 : 6. Video 9. Örnek Noktası



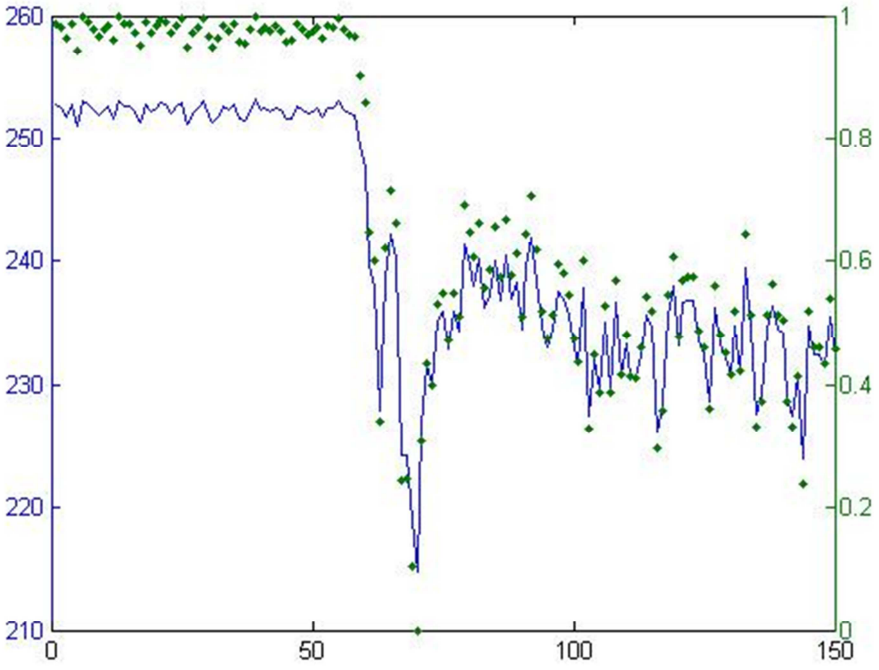
Şekil B6.10 : 6. Video 10. Örnek Noktası



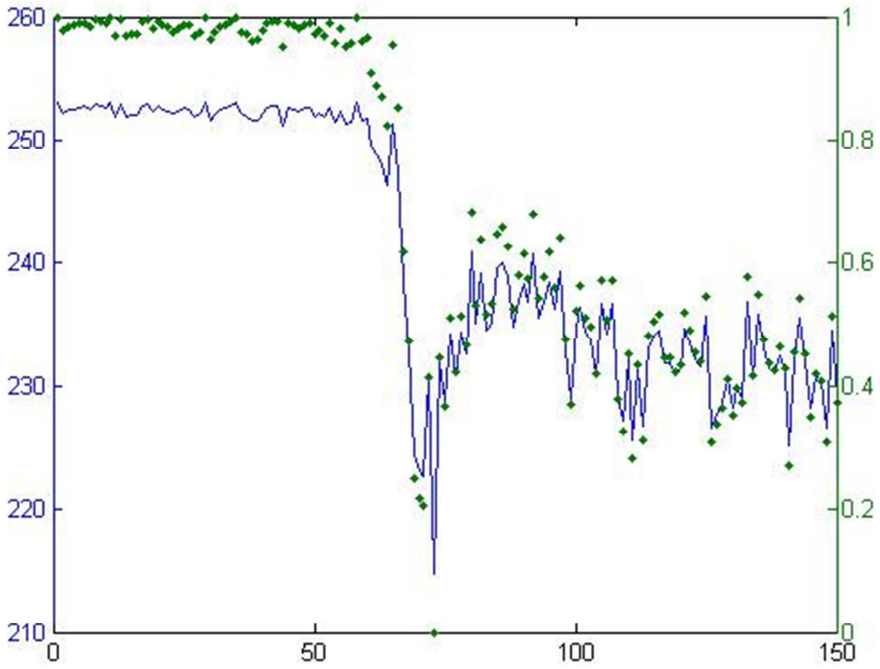
Şekil B6.11 : 6. Video 11. Örnek Noktası



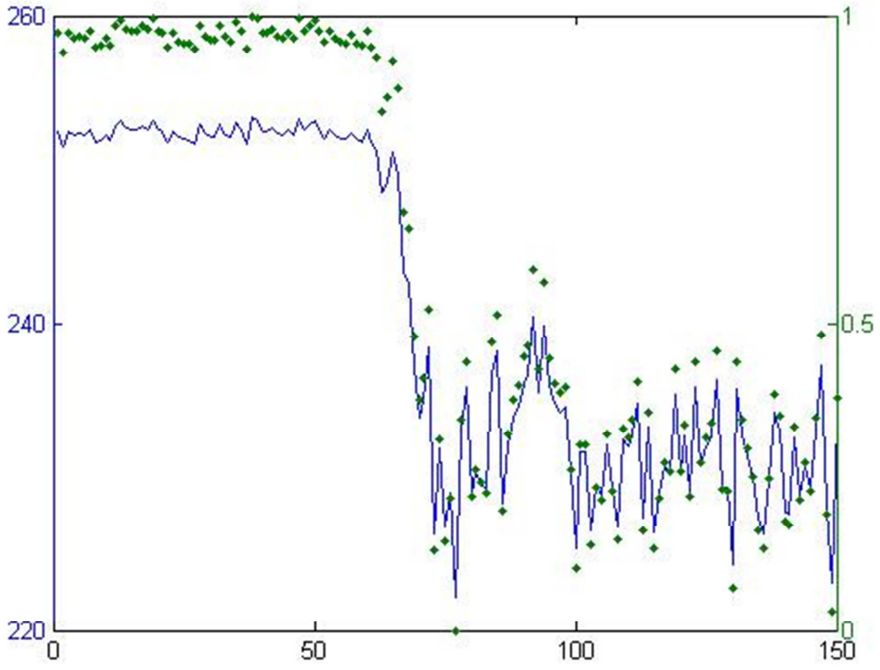
Şekil B6.12 : 6. Video 12. Örnek Noktası



Şekil B6.13 : 6. Video 13. Örnek Noktası



Şekil B6.14 : 6. Video 14. Örnek Noktası



Şekil B6.15 : 6. Video 15. Örnek Noktası



ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad:	Mehmet Ademoğlu
Doğum Yeri ve Tarihi:	Şanlıurfa – 06.10.1986
E-Posta:	mehmet_ademoglu@yahoo.com
Lisans:	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği, 2009
Lisans:	Vilnius Gediminas Technical University, Electrical and Electronics Engineering, Litvanya, Erasmus Öğrenci Değişimi Programı, 2009
Lisans:	Anadolu Üniversitesi, İşletme Fakültesi, İşletme Bölümü, Eskişehir, 2012
Yüksek Lisans:	İstanbul Teknik Üniversitesi, Elektronik ve Haberleşme Anabilim Dalı, Biyomedikal Mühendisliği Yüksek Lisans Programı, İstanbul, 2012
Mesleki Eğitim:	Anadolu Üniversitesi, Sivil Havacılık Yüksekokulu, Pilotaj Bölümü, Pilotaj Eğitimi (Türk Hava Yolları Adına), Eskişehir, 2011-