KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FOTODİNAMİK TERANOSTİK UYGULAMALAR İÇİN İNSAN SERVİKS DOKULARINDAKİ IŞIK DAĞILIMININ MODELLENMESİ

NEDRET EROL

KOCAELİ 2018

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FOTODİNAMİK TERANOSTİK UYGULAMALAR İÇİN İNSAN SERVİKS DOKULARINDAKİ IŞIK DAĞILIMININ MODELLENMESİ

NEDRET EROL

Yrd. Doç. Dr. Necla KENAR LİM
Danışman, Kocaeli Üniversitesi .....

Prof. Dr. Elif KAÇAR
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi .....

Prof. Dr. CEM YÜCE
Jüri Üyesi, Anadolu Üniversitesi .....

Tezin Savunulduğu Tarih: 03.01.2018

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışma kapsamında; 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında ışık ile insan normal serviks (rahim ağzı) ve serviks kanseri öncü lezyonlarından (Servikal intraepitelyal Neoplazi) olan CIN2 ve CIN3 dokularının etkileşimleri modellenerek Fotodinamik terapi ve diyagnostik uygulamaları için hazırlanan protokollere katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Işık doku etkileşimlerini modellemek için Prof. Dr. Lihong Wang ve Prof. Dr. Steven L. Jacques tarafından geliştirilen Monte Carlo Simülasyon programı ve Dr. Fabrizio Martelli tarafından geliştirilen Diffusion & Perturbation simülasyon programı kullanılarak modelleme sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Bu doğrultuda; öncelikle çalışmalarımın asıl kaynağı olan, yön veren, olanak sağlayan, sonsuz desteğini her zaman hissettiren Danışman Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Necla Kenar'a, tecrübelerini sınırsızca paylaşan Hocam Prof. Dr. Hyun Soo Lim'e, birlikte çalıştığımız süre içerisinde çalışmalarıma birçok katkı sağlayan ve destek olan İtalya Sassari Üniversitesi Öğretim Üyeleri Sayın Dr. Paolo Mereu, Prof. Dr. Claudia Crosio ve Prof. Dr. Gian Luigi Sciola'ya, bütün çalışmalarımın temeli olan lisans derslerini aldığım Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Cem Yüce ve Prof. Dr. Müjdat Çağlar Hocalarıma, tıbbi bilgilerini benimle paylaşan, her konuda sonsuz desteğini aldığım ağabeyim Doç. Dr. Bekir Erol'a, fikirleri, desteği, paylaştığı tecrübeleri ve kattığı bütün anlamlar için sevgili eşim Özden Senem Erol'a, özverileri ve üzerimdeki bütün emekleri için annem Nilgün Erol ve babam Naci Erol'a, birlikte olduğumuz tüm zamanlarda sınırsız sevgilerini ve neşelerini veren sevgili kedilerim Gece ve Maya'ya teşekkür ederim.

Ocak-2018 Nedret EROL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iii
TABLOLAR DİZİNİ vi
SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMALAR vii
ÖZET ix
ABSTRACT x
GİRİŞ 1
1. GENEL BİLGİLER 1
1.1. Biyolojik Dokuların Optik Özellikleri 2
1.1.1. Soğurulma ve ışığın biyolojik dokuda soğurulması 3
1.1.1.1. Soğurma etkin kesiti ve soğurma katsayısı 5
1.1.2. Saçılma ve ışığın biyolojik dokuda saçılması 7
1.1.2.1. Saçılma etkin kesiti ve saçılma katsayısı 9
1.1.2.2. Anisotropi faktörü 10
1.1.2.3. Kırılma indisi 11
1.2. Işık Madde ve Işık Doku Etkileşimi 11
1.3. Işığın Dokuda Taşınımı 16
1.3.1. Işımalı taşınım teorisi 18
1.4. Işımalı Taşınım Denkleminin Çözümünde Kullanılan Yaklaşımlar 20
1.4.1. Difüzyon yaklaşımı 20
1.4.2. Monte carlo yaklaşımı 25
1.4.3. Ekleme katlama yöntemi 30
1.5. Difüzif Bir Ortamda Pertürbasyon Teorisi 31
1.5.1. Pertürbasyon teorisi ile difüzyon denkleminin çözümleri 32
1.6. İnsan Jinekolojik Dokularının Anatomisi 34
1.6.1. İnsan serviks dokusunun anatomisi ve optik özellikleri 34
1.6.2. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 36
1.7. Fotodinamik Terapi 38
1.7.1. Fotodinamik terapi ve ışık 40
2. DIFFUSION & PERTURBATION PROGRAMI 41
2.1. Diffusion&Perturbation Programı Ana Paneli 42
2.2. Diffusion&Perturbation Programı Simülasyon Paneli Ayarlama 43
2.3. Görüntü Paneli 44
2.4. Zamansal Cevabın Gösterilmesi 44
2.5. Alıcı Haritasının Gösterilmesi 45
3. IŞIK DOKU ETKİLEŞİMLERİNİN DİFÜZYON & PERTÜRBASYON PROGRAMI İLE MODELLENMESİ 46
3.1. Servikal Displazinin in vivo Optik Özellikleri 46
3.2. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında Normal Serviks Dokusunun Simülasyonları 47
3.3. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında CIN2 Dokusunun Simülasyonları 50

3.4. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında CIN3 Dokusunun Simülasyonları 53
3.5. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında Normal Serviks Dokusunun Alıcı Haritası Simülasyonları 56
3.6. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusunun Alıcı Haritası Simülasyonları 59
3.7. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında CIN3 Serviks Dokusunun Alıcı Haritası Simülasyonları 62
4. IŞIK DOKU ETKİLEŞİMLERİNİN MONTE CARLO MODELLENMESİ 66
4.1. Normal Serviks, Serviks CIN2 ve Serviks CIN3 Dokuları İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm Dalgaboylarında Radyal Uzaklığın Fonksiyonu Olarak Birim Yüzey ve Hacimdeki Foton Enerji Miktarlarının Modellenmesi..... 67
4.2. Normal Serviks, Serviks CIN2 ve Serviks CIN3 Dokuları İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm Dalgaboylarında Radyal Uzaklığın Fonksiyonu Olarak Reflektans ve Transmitans Miktarlarının Modellenmesi 73
4.3. Normal Serviks, Serviks CIN2 ve Serviks CIN3 Dokuları İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm Dalgaboylarında Radyal Uzaklığın Fonksiyonu Olarak Birim Z Derinliği Başına Soğurma Miktarları ve Akı Yoğunluklarının Modellenmesi 76
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 84
KAYNAKLAR 89
KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER 92
ÖZGEÇMİŞ 93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Jablonski diyagramı 5
Şekil 1.2. Elektromanyetik spektrum 12
Şekil 1.3. g'nin bazı değerleri için Henyey-Greenstein saçılma faz fonksiyonunun açısal bağımlılığı 18
Şekil 1.4. A alanının J+ akışına katkıda bulunan küçük bir açıklıktan geçen r konumundaki dağınık ışık. 22
Şekil 1.5. Foton taşınımının Monte Carlo simülasyonu. 26
Şekil 1.6. Serviks ve bitişik organların yerleri 35
Şekil 1.7. Servikal dokunun CO_2 lazeri ile buharlaştırılması 36
Şekil 1.8. (a) CIN 1 durumunda CO_2 lazer tedavisi (b) CIN 2 veya CIN 3 durumunda CO_2 lazer uygulaması 37
Şekil 1.9. CIN 2 veya CIN 3 durumunda alternatif CO_2 lazer tedavisi 37
Şekil 2.0. Diffusion&Perturbation Programı Ana Panel Ekranı 42
Şekil 2.1. Diffusion&Perturbation Programı Simülasyon Paneli Ayarlama Ekranı 43
Şekil 2.2. Difüzyonlu bir levhadan gelen yansıma için Difüzyon ve Pertürbasyon programı ile üretilen bir homojen pertürbasyon grafik örneği 44
Şekil 2.3. Difüzif bir levhanın içinde bir soğurma pertürbasyonu için Difüzyon ve Pertürbasyon programı ile üretilen geçirgenlik için homojenlik haritası örneği 44
Şekil 2.4. Sonsuz bir ortamdaki bir absorpsiyon bozulması için Difüzyon ve Pertürbasyon programı ile üretilen akıcılık için bir alıcı haritası örneği. 45
Şekil 3.0. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonu. (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonu. (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonu. 47
Şekil 3.1. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonu. (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonu. (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonu. (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonu. 48
Şekil 3.2. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonu. (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonu. (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonu. 49
Şekil 3.3. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonu. (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonu. (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonu. (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonu. 50

Şekil 3.4. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonu.
(b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonu.
(c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonu.
(d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonu. 51
Şekil 3.5. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu soğurma pertürbasyonu.
(b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonu.
(c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu soğurma pertürbasyonu.
(d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu soğurma pertürbasyonu..... 52
Şekil 3.6. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonu.
(b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonu.
(c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonu
(d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonu. 53
Şekil 3.7. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonu.
(b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonu.
(c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonu
(d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonu. 54
Şekil 3.8. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonu.
(b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonu.
(c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonu.
(d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonu..... 55
Şekil 3.9. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 56
Şekil 3.10. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 57
Şekil 3.11. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 58

Şekil 3.12. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 59
Şekil 3.13. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 60
Şekil 3.14. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 61
Şekil 3.15. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu homojen pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 62
Şekil 3.16. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu saçılma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 63
Şekil 3.17. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Dokusu soğurma pertürbasyonunun alıcı haritası modellemesi. 64

Şekil 4.0. Serviks normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarı 67
Şekil 4.1. Serviks normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarı..... 68
Şekil 4.2. CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarı 69
Şekil 4.3. CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarı..... 70
Şekil 4.4. CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarı 71
Şekil 4.5. CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarı..... 72
Şekil 4.6. Serviks Normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarı 73
Şekil 4.7. CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarı 74
Şekil 4.8. CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarı 75
Şekil 4.9. Serviks Normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına soğurma miktarı 76
Şekil 4.10. Serviks Normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına akıcılık oranı 77
Şekil 4.11. CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına soğurma miktarı..... 78
Şekil 4.12. CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına akıcılık oranı 79
Şekil 4.13. CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına soğurma miktarı..... 80
Şekil 4.14. CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına akıcılık oranı 81
Şekil 4.15. Serviks Normal, CIN2 ve CIN3 dokuları için penetrasyon değerlerinin dalgaboyuna göre değişiminin karşılaştırması..... 83

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.0. Servikal displazinin dalgaboylarına bağlı soğurma katsayıları..... 46
Tablo 3.1. Servikal displazinin dalgaboylarına bağlı saçılma katsayıları 46
Tablo 3.2. Srvikal displazinin modellemelerde kullanılan kırılma indisleri 46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

a : Optik aklık, (-)
A : Alan, (m^2)
Az : z derinliği boyunca birim uzunluk başına foton soğurma olasılığı, (1/cm)
B : Manyetik alan, (amper/m)
c : Işık hızı, (m/s)
c_s : Öz ısı, (JK/g)
c_υ : Isı kapasitesi, (J/K)
C : Konsantrasyon, (M)
D : Difüzyon katsayısı, (cm)
$\vec{D}$: Elektriksel yerdeğiştirme vektörü, (coulomb/m^2)
E : Elektrik alanı, (V/m)
F : Akıcılık, (W/m^2)
f_{kill} : Oksitlenme fraksiyon katsayısı, (-)
Fzr : Birim yüzey başına düşen foton enerji miktarı, (J/cm^2)
g : Anisotropi faktörü, (-)
G(r) : Green fonksiyonu (-)
I : Işıma şiddeti, (W/m^2)
J : Akım yoğunluğu, (amper/m^2)
L : Parlaklık, (W/m^2 sr)
M_R : Normalize reflektans, (Wm^2)
M_T : Normalize transmitans, (Wm^2)
n : Kırılma indisi, (-)
N : Foton dağılım fonksiyonu, ($m^{-3}sr^{-1}$)
p(cosθ) : Saçılma faz fonksiyonu, (-)
P_{abs} : Soğurma Gücü, (J/s)
P_{scatt} : Saçılma Gücü, (J/s)
P : Dipol moment vektörü, (Cm)
P_{th} : Fotosentizör eşik değeri, (-)
q : Işık kaynağı fonksiyonu, (W/m^{-3})
r : Konum, (cm)
R : Birim yüzey başına foton yansıma olasılığı, (1/cm^2)
R_d : Difüz reflektans, (1/cm^2)
R(θ) : Fresnel yansıma katsayısı (-)
h : Planck sabiti, (J.s)
H_{th} : Akıcılık eşik değeri, (J/cm^2)
$\vec{S}$: Poynting vektör, (Wm^2)
t : Zaman, (s)
T : Birim yüzey başına foton geçirgenliği, (1/cm^2)
V : Hacim, (cm^3)
z : Derinlik, (cm)
Z_{Rx} : Lazer ışığı uygulamasının etkisi, (-)
Δs : Foton adım boyutu, (cm)

ΔT : Sıcaklık değişimi, (℃)
ε : Molar sönüm katsayısı, (m^2/mol)
ϕ : Kuantum verimliliği, (-)
Φ : Akıcılık oranı, (W/cm^2)
λ : Dalga boyu, (nm)
μ_a : Soğurma katsayısı, (cm^{-1})
μ_{eff} : Etkin zayıflama(sönüm) katsayısı, (cm^{-1})
μ_o : Serbest uzayın manyetik geçirgenliği, (NA^{-2})
μ_s : Saçılma katsayısı, (cm^{-1})
$\mu_{s'}$: İndirgenmiş saçılma katsayısı, (cm^{-1})
μ_t : Toplam zayıflama katsayısı, (cm^{-1})
σ_a : Soğurma etkin kesiti, (cm^2)
σs : Saçılma etkin kesiti, (cm^2)
υ : Frekans, (Hertz)
δ : Penetrasyon derinliği, (cm)
ρ : Parçacık yoğunluğu, (g/cm^3)
φ : Açısal frekans, (rad/s)
ζ : Rastgele bir değişkenin fonksiyonu, (-)
χ : Duyarlılık derecesi, (-)

Kısaltmalar

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia (Servikal İntraepitelyal Neoplazi)
CW : Continuous Wave (Sürekli Dalga)
DE : Diffusion Equation (Difüzyon Denklemi)
FDT : Photodynamic Therapy (Fotodinamik Terapi)
HG : Henyey and Greenstein
IAD : Adding Doubling (Ters Ekleme Katlama)
IR : Infrared (Kızılötesi)
MC : Monte Carlo
MRI : Magnatic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
NIR : Near Infrared (Yakın Kızılötesi)
RTE : Radyasyon Aktarım Denklemi
TR : Time Resolved (Zamana Çözümlü)
OD : Optical Density (Optik Yoğunluk)
UV : Ultraviolet (Ultraviyole-Morötesi)

FOTODİNAMİK TERANOSTİK UYGULAMALAR İÇİN İNSAN SERVİKS DOKULARINDAKİ IŞIK DAĞILIMININ MODELLENMESİ

ÖZET

Bu çalışmada farklı dalga boylarına sahip farklı doku geometrili insan serviks dokularında 1D, 2D ve 3D ışık yayılımlarının sağlanması amaçlandı. Bu çalışmada gerçekleştirilen modellemeler Fotodinamik Teranostik pencereden bakmayı mümkün kılarak dokuların kanserli olup olmadığı ve tedavi edilebilme durumlarını gösterdi.Foton taşınımı, Pertürbasyon Teorisi ve Monte Carlo Simülasyonları ile Difüzyon Denklemi kullanılarak zaman, konum ve açıya göre araştırmalar sağlanmıştır. Literatürden elde edilen ve bu hesaplamalarda kullanılan serviks dokusuna ait optik özellikler (absorpsiyon katsayısı (μa)), saçılma katsayısı (μs), kırılma indisi (n), anizotropi faktörü (g)) ile zamana bağımlı ve kararlı hal yansıması, iletme, soğurma, penetrasyon derinlikleri ve akıcılık değerleri modellenmiştir. Tüm modeller, ışığa duyarlılaştırıcı (PS) ve sürekli dalga (CW) ışık kaynakları için serbest PS ile incelenmiştir.

Literatürden elde edilen optik özellikler kullanılarak serviks dokusunun yarı-sonsuz geometri için ışık doku etkileşimleri modellenmesi sonucunda, CIN 2 ve CIN3 dokularının saçılma pertürbasyonlarının ve penetrasyonlarının hemen hemen aynı olduğu gözlenirken, normal dokunun saçılma pertürbasyonunun CIN2 ve CIN3 ten daha az olduğu, ortalama CIN 2 soğurmasının, ortalama CIN 3 soğurmasından düşük olduğu gözlemlenmiş olup, CIN 2 ve CIN 3 ün normal servikal dokuya göre daha düşük ışık soğurması gösterdiği görülmüştür. Dört dalgaboyu arasında normal doku, CIN2 ve CIN3 dokularında homojen ve saçılma pertürbasyon değeri ile penetrasyon değerleri 811 nm olan dalgaboyunda maksimum olduğu gözlemlenmiştir. Soğurma Pertürbasyonunda ise 956 nm olan dalgaboyu dokular içerisinde en yüksek soğurma pertürbasyonuna sahip olan dalgaboyu olarak ölçülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Difüzyon Denklemi, Fotodinamik Terapi, Monte Carlo, Pertürbasyon Teorisi, Servikal İntraepitelyal Neoplazi.

MODELING OF LIGHT DISTRIBUTION IN HUMAN CERVIX TISSUES FOR PHOTODYNAMIC THERANOSTIC APPLICATIONS

ABSTRACT

We aimed in this study to provide light propagations in 1D, 2D, and 3D in human tissues having different geometries for different wavelengths located Photodynamic Theranostic window to show that tissue is cancerous or not and treat.

Photon transport is investigated according time, position and angle using Diffusion Equation with Perturbation Theory and Monte Carlo Simulations.

Optical properties (the absorption coefficient (μa)) , the scattering coefficient (μs), refractive index (n), anisotropy factor (g) used in these calculations obtained from literature. Time-dependent and steady-state reflectance, transmittance, absorbance, penetration depths and fluence values are modelled. All models are studied with photosensitizier (PS) and PS free for continuous wave (CW) light sources.

It was observed that the scattering perturbations and penetration of CIN 2 and CIN 3 tissues were almost the same as that of cervical tissue modeling of light-tissue interactions for semi-infinite geometry using the optical properties obtained from the literature, while scattering perturbation of normal tissue was less than CIN 2 and CIN 3, CIN III showed lower light absorption than normal cervical tissue. Between the four wavelengths, normal tissue, homogeneous in CIN2 and CIN3 tissues, and scattering perturbation and penetration values were observed to be maximal at the wavelength of 811 nm. In the Absorption Perturbation, the wavelength was measured as 956 nm, which has the highest absorption perturbation in the tissues.

Keywords: Diffusion Equation, Photodynamic Therapy, Monte Carlo, Perturbation Theory, Cervical Intraepithelial Neoplasm.

GİRİŞ

Lazerler medikal uygulamalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kanserin erken tanı ve etkin tedavisinde kullanılan yöntemler ışığı, ışığın davranışlarını, dokuyu ve dokunun optik özelliklerinin bilinmesi ile mümkün olacağı, ve bu nedenle doku ve ışık etkileşimlerinin bu yöntemlerde büyük önem teşkil ettiği bilinmektedir. Tedaviye özgü yöntemler gün geçtikçe artmakta ve uygun kullanıma sahip cihaz ve lazer türleri medikal üreticiler tarafından geliştirilmektedir.

Fotodinamik tanı ve tedavi uygulamalarında ışık dozunun ayarlanabilmesi hedef dokunun optik özelliklerinin bilinmesini gerektirir. Bununla birlikte doku içerisinde başlatılacak fotokimyasal süreçler birçok faktörü ve süreci etkiler.

Işık doku etkileşimlerinde büyük önemi olan ve dokuların temel optik özellikleri olan Saçılma katsayısı, soğurma katsayısı ve anizotropi faktörü gibi deneysel olarak elde edilen akıcılık ve yansıma oranları değerleriyle ışığın doku içindeki dağılımı, saçılımı ve soğurulması modellenerek elde edilir.

Optik özelliklerde Difüzyon yöntemi, Ters Ekleme Katlama yöntemi ve Monte Carlo yöntemi yinelemeli yöntemlerdir ve doku optiğinde çok önemlidir. Dokuda ışımalı taşınım için Monte Carlo ve Ekleme-Katlama yöntemleri gibi iki sayısal çözüm sunulmaktadır. Ekleme-Katlama yöntemi bir boyutta daha hızlı çözümler sunarken Monte Carlo yöntemi silindirik ve dairesel simetrik geometrileri modelleyip dokunun farklı tabakalarındaki enerji yoğunluğu hesaplamaları yapılabilmektedir. Pertürbasyon teorisi, diferansiyel denklemlerin çözümünü bulmak için kullanılan klasik bir yöntemdir.

Bu çalışmada ışığın serviks dokularının içindeki dağılımı, literatürlerden alınan normal ve malignan dokuların optik özellikleri ile yarı sonsuz durumlar için 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboyundaki ışık(foton) demeti kullanılarak homojen, saçılma ve soğurma pertürbasyonları Visual C ortamında geliştirilmiş bir arayüze sahip olan Difüzyon&Pertürbasyon Programı ile modellenmiştir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Biyolojik Dokuların Optik Özellikleri

Bu tez, dokuyu karakterize etmek ve optik medikal tanı yöntemleri sağlamak için flüoresan ve Raman spektroskopisinin kullanımı, ışık-doku etkileşimlerinin fizik çerçevesinde anlaşılabilmesini sağlama ve değişen parametlerde ışığın davranışını gözlemleme üzerine yoğunlaşmaktadır. Fotodinamik terapi, hastalanan dokuyu tedavi etmek için uygulanan bir yöntemdir ve uygulanan işlemin mekanizmaları araştırılmıştır. Hem ilaç hem de ışık dozimetresinin planlanması sağlanarak mekanizmalar fotokimyasal nitelik taşırlar ve kütle halinde atomlar ve dokuda bulunan moleküller arasında enerji alışverişini içerir. Işık ile doku arasındaki etkileşimin ilkelerini tam olarak anlamak için, doku-ışık etkileşimleri tanımlanmıştır (Pålsson, 2003).

Dokudaki ışık yayılımı ve davranışını anlamak için ışığın difüzyonuna yol açan çoklu saçılmanın temel mekanizmalarını incelememiz ve anlamamız gerekir. Bu süreçte, önce ışığın bu parçacıklardan tek biriyle olan etkileşimini indirgeyerek tanımlamamız anlatım açısından yerinde olacaktır (Lorenzo, 2012).

Işığın herhangi bir ortamda ilerlemesi sürecinde çeşitli durumlar gözlenebilir. Bunlar saçılma, yansıma, kırılma, soğurma, soğurulma gibi olaylardır. Bu davranışlar ışığın kendisinde kaynaklı olabileceği gibi bir o kadar da yayıldığı ortamın özelliklerine bağlıdır. Biyomedikal optikte, fotonların saçılması önemli bir olaydır. Saçılma, terapötik işlemler sırasında geri bildirim sağlar ve ayrıca teşhis değerlerine sahiptir. Saçılma, bir dokunun hücrelerdeki lipid membran yoğunluğuna, çekirdek büyüklüğüne, kollajen liflerinin varlığına, dokuda hidrasyonun miktar ve durumuna bağlı olarak değişir. Biyomedikal optikte bir başka önemli olay da fotonların soğurulmasıdır. Soğurma, lazer veya diğer bir ışık kaynağının bir doku üzerinde potansiyel olarak terapötik bir etkiye neden olmasını sağlayan birincil olaydır. Soğurulmadan dokuya enerji aktarımı yapılmaz ve doku ışığın etkilenmeden bırakılır. Aynı zamanda, tanısal bir rol de sağlar. Soğurma, bir dokunun kimyasal bileşimi

konusunda ve dokunun diğer özellikleri hakkında ipucu sağlayabilir ve görüntüleme sırasında optik kontrast mekanizması görevi görebilir (Yavari, 2006).

1.1.1. Soğurulma ve ışığın biyolojik dokuda soğurulması

Enerjinin biyolojik dokuda soğurulması için doku ile etkileşen foton frekansının genellikle dokunun atomik veya moleküler frekansı ile eşleşmesi gerekir. Düşük enerji seviyesindeki bir atomun yüksek enerji seviyesine geçebilmek için iki enerji seviyesi arasındaki enerji farkı kadar enerji soğurur. (Thompson, 2004). Tedavide ışığın doku tarafından soğurulması beklenir. Uygun dalga boyunda, dokularda bulunan soğurucu moleküller, gelen ışığı soğurur. soğurma katsayısı μ_a ile gösterilir ve bir fotonun ilerlediği doku içerisinde ilerlediği birim yol uzunluğu başına foton soğrulma olasılığı olarak ifade edilir. Soğurma katsayısı, kullanılan ışığın dalga boyuna ve dokudaki soğurucu moleküllerin türüne bağlı olarak değişebilmektedir. Dokudaki her soğurma işleminden sorumlu molekül, farklı spektrumlara sahiptir. Işık spektrumunun morötesi bölgesinde ışığın soğurulmasında dokunun protein ve su içeriği ayrı önemli iki etkendir. Farklı moleküllerin, uyarılan durumların konfigürasyonuna bağlı olarak farklı enerjileri soğurduğu açıktır. Bir protein gibi farklı moleküllerden oluşan bir toplulukla uğraşırken, her molekül bu proteinin göstereceği absorpsiyon bantlarına katkıda bulunur ve proteinin tüm bileşenleri arasındaki etkileşim uyarma için mevcut bantları da etkilemektedir (Lorenzo, 2012**).**

Işık enerjisi bir molekül ile etkileşime girer ve molekül tarafında soğurulur ise gerçekleşen olay soğurma olarak adlandırılır. Işığın bir dokuya nüfuz edebilmesi ve dokunun optik absorpsiyon özellikleri vasıtasıyla enerji depolaması, terapötik uygulamaların anahtarıdır (Jacques, 2013). Biyolojik dokularda ışığı soğuran hemoglobin, oksihemoglobin, melanin, su gibi hücre içi moleküller kromofor olarak adlandırılır. Soğurma (ışığın doku tarafından soğurulması durumu), biyomedikal uygulamalarında tanı ve hastalığı geçirecek etkenleri ve bu etkenlerin kullanılma yöntemlerini bulma amacı ile kullanılır:

- İki enerji seviyesi arasındaki belirli dalga boylarında olan geçişler molekül yapısını ele verirler. Genellikle tanı koyma durumlarında bu spektral bilgiden yararlanılır.

- Işık enerjisinin soğurulması, laser ışığının doku üzerinde sağaltım amacı ile fiziksel etki yarattığı ve bu etki ile istenmeyen durumların ortadan kaldırılmasına yönelik bir işlemdir.

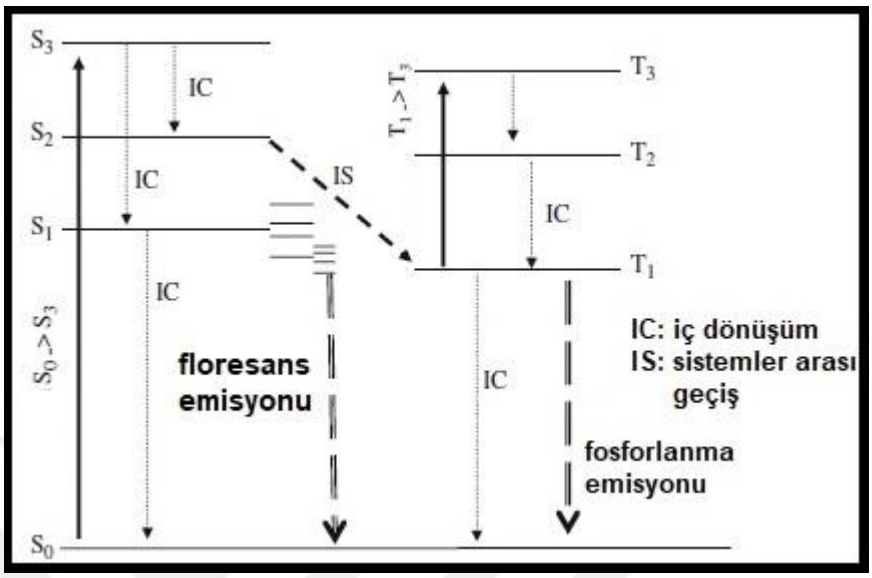
Bir atom veya molekülün belli bir enerji seviyesinden diğerine kaymasına geçiş denilmektedir. Soğurma kavramı özellikle kuantum teorisinde önemlidir. Çünkü enerji seviyelerindeki durumları içerir. Düşük bir enerji seviyesinden yüksek bir enerji seviyesine geçiş ve bunun gerçekleşmesi için bir miktar (hν) enerjinin soğurulması gerekir. Çünkü buradaki geçiş uyarılmış seviyeye geçişi temsil eder. İki enerji seviyesi arasındaki fark kadar olan bu miktar, $\Delta E = h\nu$ olarak belirtilir.

Kuantum teorisine göre moleküller belli geçişlerde fotonları soğurur. Fotonun enerjisi ise bu atom ve moleküllerin enerji seviyelerini arttırmak için kullanılırlar. Bu olayların gerçekleştiği spektrum bölgesi, soğurma bantları olarak tanımlanır ve bu bantlar, molekül veya atom türlerine özgüdür. Üç çeşit temel soğurma vardır bunlar; Elektronik, titreşimsel ve döneldir.

Doku gibi yoğun maddede yüklü parçacıklar kısıtlı şekillerde hareket eder. Yüklü parçacığın en basit modeli, bir yayın vasıtasıyla çevreleyen malzemeye tutturulan bir kütle. Böylece, yüklü parçacık hareketi bir kütle yay sistemi için hareket denklemleri tarafından yönetilir. Herhangi bir basit ikinci dereceden sistemde olduğu gibi, bu sistemin de doğal bir frekansı vardır. Bu sisteme enerji bağlamak, itici güç doğal veya rezonant frekansta olduğunda etkilidir. Yani, elektromanyetik dalganın frekansı rezonant frekansın frekansına eşitse, o zaman enerji parçacığa aktarılır. Yani Enerji soğurulur. Rezonans dışı itici güç parçacığı etkiler, ancak enerjinin sisteme aktarımı kötüdür (Sencer, 2007).

Fotokimyanın birinci kanunu "Işık etkisi yaratmak için ışığın soğurulması gerekir" şeklindedir. Bu nedenle, ışık absorpsiyonu olmaksızın, derin doku seviyelerinde penetrasyon istenen terapiyi vermez. Terapötik amaçlara bağlı olarak, farklı dalga boyu aralıkları kullanılabilir. Daha uzun dalga boyları daha derin lezyonları tedavi etmek için genellikle tercih edilirken, kısa dalga boylarının yüzeysel (deri dokusu gibi) hedef dokuların tedavisinde kullanılması önerilir, çünkü fotonlar çoğunlukla bu dokularda soğurulur (Luong ve Dams, 2009).

Işık dokuda soğurulduğunda emici molekül taban durumundan uyarılmış duruma geçer.



Şekil 1.1. Jablonski diyagramı

Işık soğurulumunun, S0'dan S3'e uyarıldığını gösteren ve Şekil1.1'de gösterilen Jablonski diyagramı, ardından soğurulan enerjinin dahili dönüşümler (ışığın emisyonu olsun olmasın) yoluyla veya üçlü durumuna geçiş yapan bir intersistem vasıtasıyla taban durumuna dönebileceğini gösterir (Walsh, 2010).

1.1.1.1. Soğurma etkin kesiti ve soğurma katsayısı

Soğurma katsayısı, dokunun fotonları soğurma eğilimini gösterir. Doku içinde ışık, kromofor olarak adlandırılan doku emicileri tarafından soğurulabilir **(**Luong ve Dams, 2009). Soğurma katsayısı dokudaki kromoforlar tarafından absorpsiyona yapılan tüm katkıların toplamına eşittir.

Biyolojik dokularda soğurma etkin kesiti (σ_a), soğurulan ışığın gücünün (P_{abs}) gelen ışığın şiddetine (I_0) bölünmesi ile elde edilir. Soğurma etkin kesiti;

$$\sigma_a = \frac{P_{abs}}{I_0} \tag{1.1}$$

Denklemi ile gösterilir. P_{abs} değeri, şiddeti I_0 olan düzlemsel ışık dalgasından soğurulan güç miktarıdır. Soğurma etkin kesiti, parçacığın üzerine gelen ışığın ne

kadarının verimli bir şekilde soğurulduğunu gösteren bir parametredir. ışık dalgasının etki ettiği geometrik kesit alanı (A) belirlenerek,

$$\sigma_a = Q_a A \tag{1.2}$$

Denklemi elde edilebilir. Soğurmaya neden olan ışığı soğurucu moleküllerin homojen dağılımını içeren bir ortam, soğurma katsayısı (μ_a) ve soğurucu moleküllerin yoğunluğu (ρ) değerleri kullanılarak,

$$\mu_a = \rho\sigma_a \tag{1.3}$$

Denklemi ile tanımlanır. Soğurmanın ortalama serbest yolu olan (OSY_a), doku içerisindeki fotonun soğurulmadan önce ortam içinde aldığı mesafeyi belirten bir parametre olup;

$$OSY_a = \frac{1}{\mu_a} \tag{1.4}$$

Denklemi kullanılarak hesaplanabilir. Ortamın soğurma katsayısı ise;

$$dI = -\mu_a I dz \tag{1.5}$$

Gösterilir. dI değeri, μ_a soğurma katsayısına sahip homojen bir ortamın içinde sonsuz küçüklükte dz miktarı kadar yol alan ışık dalgasının yoğunluğundaki değişimi ifade eder. iki tarafın z değişkeni için integrali alındığında;

$$I = I_0 \exp\left[-\mu_a . z\right] \tag{1.6}$$

Denklemi ile Beer-Lambert yasası elde edilir. Bu denklem λ dalgaboyundaki molar genişleme katsayısına (ε), soğurucu molekülün molar konsantrasyonuna (a) ve yüzey kalınlığını ifade eden z değişkenine göre düzenlenirse, Denklem (1.7) ile ifade edilen ışık madde etkileşiminde ışık şiddetinin değişimi hesaplanabilir;

$$I = I_0 \exp\left[-\varepsilon_\lambda a z\right] \tag{1.7}$$

İletilen ışık şiddetinin (I), gelen ışık şiddetine (I_0), optik transmitans olarak adlandırılır;

$$T = \frac{I}{I_0} \tag{1.8}$$

denklemi ile gösterilir.

Ortamın soğurganlığı ise A sembolü ile gösterilerek

$$A = OD = \log\left(\frac{I}{I_0}\right) \tag{1.9}$$

Denklemi ile ifade edilir. Soğurganlık optik yoğunluk (OD) olarak da bilinmektedir **(**Luong ve Dams, 2009).

1.1.2. Saçılma ve ışığın biyolojik dokuda saçılması

Biyolojik doku, moleküllerin, parçacıkların ve yapıların farklı özelliklere ve boyutlara sahip komplex bir oluşum bütünüdür. Biyolojik doku, bir organizmada benzer bir işlev gören birbirine bağlı hücrelerin bir koleksiyonudur. Doku incelemesi, histoloji olarak veya hastalıkla bağlantılı olarak histopatoloji olarak bilinir (URL-1). Işığın bir dokuya nüfuz etme kabiliyeti, doku bileşenlerini sorgulama yeteneği, daha sonra tanı için dokudan kaçması tanısal uygulamaların anahtarıdır (URL-2). Uzaysal dalgalanmalar ışığın dalga boyundan daha küçük olduğunda dağılıma Rayleigh saçılması denir. Parçacık boyutu ışığın dalga boyundan daha büyük olduğunda, dağılım Mie saçılması olarak adlandırılır. Mie saçılım teorisinin aynı zamanda küçük parçacıklar tarafından saçılmalara neden olduğunu unutulmamalıdır, çünkü Mie teorisi $R << \lambda$ olduğu durumda Rayleigh'e düşer.

Polarize olmayan ışığa sahip tek küresel, küçük parçacık için, kesirli yoğunluğun ışık dağılımı I/I_0 , saçılma açısının θ_S , ışığın dalga boyu λ , parçacıktan ışık dedektörüne olan uzaklığın R, parçacık kırılma indeksinin n ve parçacık çapının bir fonksiyonudur.

Bu durumda d;

$$\frac{I}{I_0} = \frac{1+\cos^2\theta_s}{2R^2}\left(\frac{2\pi}{\lambda}\right)^4\left(\frac{d}{2}\right)^6\left(\frac{n^2-1}{n^2+2}\right)^2 \tag{1.10}$$

Dikkat edilecek önemli öğelerden biri, yoğunluğun ışık dalga boyunun dördüncü gücü ile azalmasıdır. Böylece, mavi ışık daha uzun dalga boyundaki kırmızı ışığa göre daha verimli dağılır. Atmosferde küçük moleküllerin saçtığı Rayleigh, mavi gökyüzünden sorumludur. Havadaki moleküller (örn., O_2), ışığı dalga boyuna bağlı bir şekilde saçar. Herhangi bir saçılma olmadığını varsaymış olsaydık, atmosferden geçen güneş ışığı yön değiştirmeyecek ve gökyüzü siyah görünecekti. Gökyüzünde ve etrafımızda beliren ışıkların bütünü saçılma ürünüdür.Saçılma moleküler boyutlarda önem teşkil eder,örneğin küçük moleküllerin ışığı daha iyi saçtığı bilinir.. Bu sebeple gökyüzünde mavi kırmızıdan daha iyi dağılmıştır.

Gustav Mie ve arkadaşları Maxwell'in saçılma denklemleri üzerindeki çalışmalarını bir parçacıkla türettiler. Küçük parçacıklar için çözüm, Rayleigh çözümüne yaklaşır. Daha büyük parçacıklar için ışığın önemli derecede ileri doğru dağılmış olduğunu ve dalga boyu bağımlılığının az olduğunu bulunur. Büyük partikül saçılmasının iyi ve yaygın bir gösterimine (bazen Mie saçılması olarak adlandırılan) örnek olarak bulutlar ve sis verilebilir. Bulutlardaki su molekülleri büyüktür ve genellikle bulutların rengi beyazdır, böylece tüm dalga boylarının yaklaşık olarak eşit dağılım gösterdiğini açıklar. Dokuda, ışık dalga boyundan (Rayleigh saçılması) çok daha küçük olan ve ışık dalga boyundan (Mie saçılması) önemli ölçüde daha büyük parçacıklarla karşılaşır. Atmosferdeki optik olaylarının anlaşılması için düşünülen durum ve olgular, doku optiğini anlamak için kullanılan yöntemler ile oldukça benzerdir. Dolayısı ile ışık doğası gereği belirli kurallara göre hareket eder. Bu kurallar ortam ve faktör değişkenlerine bağlı olarak farklı olsa da bütün ile düşünüldüğünde benzerdir.

Epidermisdeki ışığın saçılması tipik olarak küçük moleküller tarafından yapılır, mavi ışık epidermisde daha dağınık olarak dağılır ve daha uzun dalga boyundaki ışık (örneğin kırmızı ışık) daha az dağılır. Böylece, cilt beyaz ışıkla aydınlatıldığında, mavi ışık dağılır ve daha derinlerde (yani, deride) bulunan emici melanine ulaşmadan önce bile geri gönderilir (Walsh, 2010).

Saçılan dalganın frekansı, gelen dalganın frekansına eşitse, buna elastik saçılma denir, ancak, gelen dalganın frekansı ve dağınık dalga farklıysa, esnek olmayan saçılım denir. Rayleigh ve Mie saçılması iki tür elastik saçılma şeklidir. Moleküller

ve çok küçük parçacıkların saçılımı gelen dalganın dalga boyundan (dalga boyunun onda birine kadar) daha küçük olduğunda Rayleigh saçılması olur. Mie saçılımı, dağılımcıların boyutu olay ışığının dalga boyundan daha büyük olduğunda meydana gelmektedir.

İnelastik saçılma, olay ışığı moleküllerin titreşim ve dönme seviyeleri ile etkileşerek bu seviyeler arasında geçiş oluşturması ve dağınık ışığın dalga boyunu (ışığı) giren ışığa kıyasla değiştirmesi ile oluşur. Raman etkisi, esnek olmayan saçılımı temsil eder. Olay ışığının enerjisi, iki elektronik düzey arasındaki enerji ayrımına karşılık gelmezse, hala zayıf saçılma etkileri, Rayleigh ve Raman saçılımı elde edilir (Yavari, 2006).

Bazı durumlarda foton enerjisinin bir kısmı saçılma işlemini takiben molekülde kalır ve bu nedenle dağınık foton daha az enerjiye sahiptir. Bu gibi elastik olmayan saçılma olaylarında enerji, dağınıklığın titreşim durumlarının bir fonksiyonudur. Bu durumda, dalga boyu eşsiz bir parmak izidir. Dağınık ışığın dalga boyuna bağlı spektrumu toplanırsa, saçan moleküllerin varlığını tanımlamak ve saçılma moleküllerinin konsantrasyonunu nicelleştirmek için kullanılabilir. Örneğin doku gibi toplu çözeltilerde enerjinin korunmadığı Raman saçılması genel olarak çok zayıftır. Biyofotonikte (örneğin bazı metallerin, özellikle altının ve gümüşün yüzeyinde) ise yararlı ışık yoğunluklarını elde etmek için Raman saçılımı arttırılabilir (Walsh, 2010).

1.1.2.1. Saçılma etkin kesiti ve saçılma katsayısı

Saçılma katsayısı, ortamın birim hacim başına dağılma için kesit alanıdır. Dokunun, fotonları yollarından saptırma eğilimi gösterir. Denklem temel alınarak hesaplanabilen saçılma ortalama (veya ortalama) serbest yolla da ilişkilidir:

$$l_s = \frac{1}{\mu_s} \tag{1.11}$$

İnsan dokularının çoğu heterojen yapılardır ve bu nedenle optik özelliklerinde özel değişiklikler vardır **(**Luong ve Dams, 2009).

Doku sadece uzak alanlarda etkileşen ayrı Mie (küresel) dağılımcıların bir koleksiyonuyla eşdeğer kabul edilmiştir. Saçılma katsayısı ve saçılma fazı fonksiyonu saçılmaya katkıda bulunan yapıların yakın alan etkileşimini göz önüne alan uzaysal dalgalanmaların korelasyon fonksiyonundan hesaplanır;

$$\mu_s = a\lambda^{-b} \tag{1.12}$$

Burada a ve b sabitleri dokunun karakteristik yapısına bağlı olan parametreler olup her doku için ayrı değerlere sahiptirler. Denklemdeki B sabiti parçacık boyunu, A sabiti ise ortamdaki saçıcı parçacıkların yoğunluğunu ifade etmektedir. Mie ve Rayleigh saçılmalarının toplam ifadesiyle;

$$\mu_s = A\mu_s(\text{Mie}) + B\mu_s(\text{Rayleigh}) \tag{1.13}$$

Denklemi ile Saçılma katsayısı elde edilir. Biyolojik dokularda ışığın saçılması Mie saçılmasıdır. Denklemdeki A katsayısı Henyey-Greenstein denklemi ile ifade edilen saçılma faz fonksiyonu katsayısıdır.

1.1.2.2. Anizotropi faktörü (g)

Saçılma katsayısına ilaveten, saçılma olaylarını nicelleştirmek için saçılmadan sonra fotonun yön değiştirmesini bilmek önemlidir. Işığın doku içindeki dağılımı; soğurma ve saçılma katsayısına bağlı olduğu kadar anizotropi faktörüne de bağlıdır. Anizotropi faktörü (g), ışığın saçıldıktan sonra doğrultusunun ne kadar saptığının bilgisini verir. G-faktörü saçılmadan sonra foton yönünün ortalama açısal değişiminin kosinüsünü ölçer:

Anizotropi faktörü g=<cosθ> saçılma açısına bağlı olarak [-1, 0, 1] değerlerine eşit olabilir. Burada θ [rad] 0'dan π'ye değişen sapma açısıdır.

$$\mu_s' = \mu_s(1-g) \tag{1.14}$$

.g değerinin sıfıra eşit olması, ışığın ileri ve geri yönde saçılma olasılıklarının eşit olması anlamına gelmektedir. g>0 durumu sözkonusu ise saçılma ileri yönde ve g<0 durumunda ise saçılma geri yönde gerçekleşmiş demektir. Biyolojik dokularda g

değeri 0,4 ile 0,99 arasında değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Böylece biyolojik dokularda saçılmanın ileri yönde olduğu söylenebilir (Sencer, 2007).

1.1.2.3. Kırılma indisi (n)

Temel olarak, bir ışık dalgası farklı kırılma indeksleri olan iki ortam arasında dolaştığında, ışığın yolu bu ortamın sınırında yönlendirilir. Bir sınır boyunca yansıyan veya bir sınır boyunca iletilen ışık miktarı ve açısı, bu iki ortamın giriş ve kırılma indekslerine bağlıdır. İnsan cilt dokularının kırılma indeksi, heterojen kompozisyona sahip cildin optik tepkisinin karakterizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Deri yüzeyinin yakınında ışık sinyallerinin yeniden dağıtılmasının doğru bir şekilde modellenmesi için gereklidir. Lazer ışınlaması cildin yüzeyine düştüğünde, kırılma indeksindeki değişime bağlı olarak stratum korneum-hava arayüzüne yansıtılır. Dahası, ışık epidermisi geçtiğinde, hücre zarının ve organellerinin varlığı nedeniyle yönü biraz değişecektir. Örneğin melaninler ve keratinler, epidermisin yığın endeksinden biraz farklı kırılma indekslerine sahiptirler. Işık dermise girerken, aynı zamanda kollajen demetleri tarafından kuvvetle dağılır **(**Luong ve Dams, 2009). Işık dokuya nüfuz ettiği zaman, doku ve hava ara yüzünde ışığın bir kısmının yansıtıldığı (Fresnel yansıması) görülür. Işığın kırılması, etkileşilen ortamların kırıcılık indisinin farklılığından kaynaklanır. Biyolojik dokular homojen olmayan yapıya sahiptir. Ölçümlerde kırılma indisi çok az değişim gösterir. Dokuların özelliklerine (kas,yağ vb) bağlı olarak çeşitlilik gözlenebilirken aynı dokunun normal yada malignan tümörlü durumları da evrelere bağlı olarak değişiklikler gösterir. Bazı doku tiplerinde kırılma indisi yaklaşık 1,40-1,30 arası değerlerinde, su molekülü için kırıcılık indisi 1,33 yağ ve protein için yaklaşık kırıcılık indisi 1,55 değerindedir.

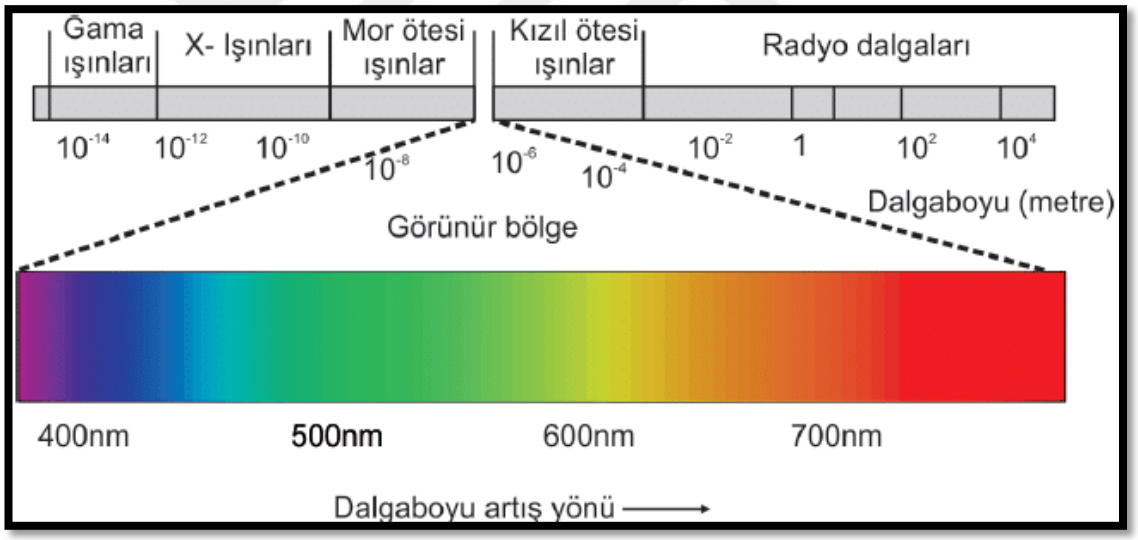
1.2. Işık Madde ve Işık Doku Etkileşimi

Işık elektromanyetik bir dalga ya da bir paket ya da enerji kuantumu olarak tanımlanabilir ve dualisttir. Elektromanyetik spektrum, radyo dalgalarından kızılötesi ve görünür ışıktan, X ışınlarına ve gama radyasyonuna kadar değişir. Dalga boyu, λ veya frekans, ν, dalga yapısı dikkate alındığında radyasyonu tanımlamak için kullanılır. Ve enerji olarak ifade edilen E, fotonların bir akışı olarak kabul

edildiğinde kullanılır. Bu miktarlar ışık hızı c ve Planck sabiti h ile formülüze edilir. (Pålsson, 2003).

$$E = h\nu = h\frac{c}{\lambda} \tag{1.15}$$

Burada h; Planck sabitidir ve değeri $6{,}6x10^{-34}$ Js'dir. υ; ışık frekans değeri olup ışık kaynağının frekansına eşittir. Bu değer içinde bulunduğu ortamın özelliklerine bağlı olarak değişmez. Birimi s^{-1} ya da Hertz (Hz)' tir. c; ışık hızı olarak adlandırılır. Boşluktaki değeri, $3x10^{8}$ m/s'dir. İçinde bulunduğu ortamın n kırıcılık indisine bağlı olarak değişir. Bu değişim c/n şeklinde bağlıdır. λ; ışık dalgaboyudur. Birimi uzunluk birimidir. Işık hızı, dalgaboyu ve frekansı arasındaki ilişki yukarıda formülüze edildiği şekli ile c=λυ denklemi ile verilir. Elektromanyetik spektrumun 400-700 nm dalgaboyu aralığı görünür bölge olarak adlandırılır. Bu bölge Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Elektromanyetik spektrum (URL-5)

Bu tezde açıklanan deneylerde, görünür ve yakın kızılötesi aralıktaki ışık kullanılmış olup elektromanyetik spektrum Şekil 1.2'de gösterilmiştir. Bu bölge, λ dalga boyu, ışık enerjisini temsil etmek için kullanılan en yaygın miktardır. Işık akıcılık oranı başka bir önemli parametredir (Cox, 2013).

Dokunun lazerle ışınlanması için optik en iyi, doku içindeki bir hedefin ışığa olan tepkisini inceleyerek açıklanır. Örneğimize cilt dokusunu verecek olursak, doku

içinde bir yerde bir kromofor (örneğin bir melanosit) içeriyor varsayalım. Doku, bir miktar lazer ışını yarıçap üzerinde sabit güç ile ışınlandığında kromoforda oluşan ısı oranı nedir? Cevaplanması gereken en önemli soru saniyede kaç fotonun kromofora ulaşıp soğurulması olacaktır. Doku optiği bu sorunun cevabını vermelidir (Welch ve diğ, 2010).

Lazer ışığının doku ile etkileşime girebileceği birçok farklı mekanizma vardır. Bunları sıralayacak olursak;

-Fotokimyasal reaksiyonlar: Bir molekül uygun bir enerjinin bir fotonunu soğurduğunda, enerji molekülün elektronlarından birine aktarılabilir. Daha yüksek enerjili bir elektron çekirdeğe yakın tutan nükleer kuvvetlerden daha kolay kaçabilir ve bu yüzden uyarılmış moleküllerin diğer moleküllerle kimyasal reaksiyona girmesi daha muhtemeldir. Örneğin fotodinamik terapide, fotosensitiv bir ilaç (ışık absorbe edince reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olan moleküllerin birleşmesi) nekroz (hücre ölümü) ve apoptozise (programlanmış hücre ölümü) neden olur.

Fototermal etkileşimlerde, kromoforlar tarafından soğurulan fotonların enerjisi, doku koagülasyonundan buharlaşmaya kadar bir dizi termal etkiye neden olabilecek moleküler titreşimler ve çarpışmalar yoluyla ısı enerjisine dönüştürülür.

Yüksek enerjili, ultraviyole (UV) fotonlar elektronlar tarafından absorbe edilerek daha düşük bir enerji 'bağlanma' yörüngesinden yüksek 'bağlanmayan' bir orbital seviyesine yükseltilir ve böylece moleküllerin neredeyse derhal ayrışmasına neden olurlar.

Plazma kaynaklı fotoablasyonda, serbest (bazen ‘şanslı’ olarak adlandırılan) elektron, sıkı odaklamalı bir lazer ışınının yakınında bulunan yoğun elektrik alanı tarafından hızlandırılır. Bu çok enerjik elektron bir molekül ile çarpıştığında, enerjisinin bir kısmını molekülden vazgeçer. Yeterli enerji, bağlı bir elektronun serbest bırakılması için transfer edildiğinde, benzer çarpışmaların zincirleme reaksiyonu başlatılır ve serbest elektronlar içeren bir plazma ortaya çıkar. Bunun bir uygulaması ikincil kataraktların tedavisinde uygulanmaktadır (Cox, 2013).

Elektromanyetik alanların davranışını tanımlayan temel denklemler mikroskopik Maxwell denklemleri olup aşağıdaki gibi ifade edecek olursak;

$$\vec{\nabla} x \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \tag{1.16a}$$

$$\vec{\nabla} x \vec{B} = \mu_0 \vec{J} + \mu_0 \varepsilon_0 \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \tag{1.16b}$$

$$\vec{\nabla} . \vec{E} = \frac{1}{\varepsilon_0} \rho \tag{1.16c}$$

$$\vec{\nabla} . \vec{B} = 0 \tag{1.16d}$$

Burada E ve B sırasıyla uzayda, r'de ve t zamanla değişebilen elektrik ve manyetik alanlardır. Vakum geçirgenliği ε_0 ve μ_0 temel sabitlerdir. Yük ve akım yoğunluğu sırasıyla J, ρ 'dır.

Bu tezde ilgilenilen biyolojik dokularda serbest akımların katkısı ihmal edilebilir.

Ortamın lineer olduğunu varsayılarak izotropik polarizasyon;

$$\vec{P} = \varepsilon_0 \chi \vec{E} \tag{1.17}$$

χ uzaysal konum ve zamana bağlı olarak değişen duyarlılık derecesidir.

$$\vec{D} = \varepsilon_0 \vec{E} + \vec{P} = \varepsilon \vec{E} \tag{1.18}$$

$\vec{D}$ (coulomb/m^2) değeri elektrik yer değiştirme alanıdır. ε ise maddenin elektrik geçirgenlik sabitidir;

$$\varepsilon(r,t) = \varepsilon_0 \varepsilon_r = \varepsilon_0 (1 + \chi(r,t)) \tag{1.19}$$

Serbest yüklerin olmadığı durumda;

$$\vec{\nabla} . \vec{D} = 0 \tag{1.20}$$

Maxwell'in Gauss denklemi, Denklem (1.20) ile ifade edilir. Maxwell denklemleri ve $\varepsilon(r,t)$ sembolü ile gösterilen kompleks dielektrik geçirgenlik sabiti kullanılarak

doku gibi homojen olmayan yapılarda elektromanyetik dalganın davranışı açıklanabilmektedir (Alerstam, 2011).

Kırıcılık indisi ortamın optik özelliklerinden biridir. Poynting vektörü ($\vec{S}$), elektromanyetik alanın enerji akısını diğer bir ifadeyle birim yüzeyden, birim zamanda geçen enerji miktarını tanımlar;

$$\vec{S} = \frac{1}{\mu_0}(\vec{E}x\vec{B}) \tag{1.21a}$$

Poynting vektörünün zamanla değişimi çok hızlı olduğu bilinmektedir. Böylelikle;

$$<\vec{S}>= \frac{1}{2}\frac{1}{\mu_0\mu_r}(\vec{E}x\vec{B}) \tag{1.21b}$$

Bir noktadaki ışımanın şiddeti, Poynting vektörünün zaman ortalama değerinin herhangi bir noktadaki büyüklüğüdür denilebilir. Işık algılayıcı özellikteki dedektörler, Poynting vektörün zaman ortalaması olan S_{ort} = <S> değerini ölçerler.

Doku içindeki ışık yayılımını nasıl modelleyebileceğimizi anlamak için, öncelikle ışığın madde ile olan temel etkileşimlerini anlamamız gerekir. Sadece klasik etkileri göz önüne alındığında, olaydaki ışınımın bir kısmı enerjisini atoma aktaracak ve şarj deplasmanı yoluyla bir dipol momenti yaratacaktır. Bu yüksek enerji durumunda, olay alanıyla salınan dipolü, dipol momentine ve çevreye bağlı bir şekilde tasvir eder. Lorentz modeli, ilk önce 1900'lerin başında H. A. Lorentz tarafından geliştirilmiş olup, elektromanyetik teoride en faydalı modellerden biridirBu modelin öngördüğü şey, salınım yapan dipolün bir ikinci radyasyon üretmesi; Dipolün çevresi girilen alana tepki vermesine izin verirse, aynı frekansta tekrar yayımlayacak ve ışığı dağıtacaktır. Bu ikincil radyasyonun enerji dağılımı üretilen dipol momentine bağlı olacaktır. Aynı zamanda, dipol transfer edilen enerjinin bir kısmı, dipolün çevreleyen ortama radyasyonsuz bir şekilde bağlanmasıyla ve titreşimlerle iletilebilir, bu durumda titreşimler soğurulur (Lorenzo, 2012).

1.3. Işığın Dokuda Taşınımı

Dokular heterojen yapıdadır ve buna bağlı olarak optik özellikleri değişim gösterir. Bu değişimler, ışığın farklı dokularda farklı bir şekilde saçılımına neden olur. Dokuda yayılan ışık soğurma olmadığı zaman, ortamdaki parçacıklara rastladığında birden fazla sayıda saçılıp dağılır.

Elektromanyetik teoride, elektrik ve manyetik alan genlikleri için kullanılan denklemler doğrusaldır ve bir noktadaki alanın genliği o noktaya etki eden alanların genliklerin toplamına eşittir. Işığın dokuda yayılımı modellenirken, dokunun saçılıma neden olan özdeş parçacıklardan meydana geldiği varsayılır ve bu yüzden ışık dokuda ilerlerken çok sayıda saçılma olur. Bu sırada girişimlerden kaynaklanan enerji, ortalama enerjiye oranla ihmal edilecek kadar küçüktür (Sencer, 2007).

Işımalı taşınım modelinde; Maxwell denklemlerinde elektromanyetik dalganın manyetik alanını ifade eden manyetik alan yerine, birim alan başına düşen ışık şiddeti I(r,ŝ,t) değeri kullanılır. Işımalı taşınım teorisinde ışığın doku içinde karşılaştığı her parçacığın soğurma ile birlikte saçılma da yaptığını düşünerek soğurma ve saçılmaya neden olan parçacıkların yoğunluğunun aynı olduğu varsayımı yapılmıştır (Sencer, 2007). ŝ yönüne dik konumdaki da yüzeyinden, ŝ doğrultusunda, dω kadar açı ile sapmış, t zamanında r noktasındaki ışık gücünü temsil eden dP değeri, birim alan başına düşen ışık şiddeti I(r,ŝ,t) kullanılarak Denklem (1.22) elde edilir;

$$dP = I(r,\hat{s},t)\,d\omega da \tag{1.22}$$

Soğurma katsayısı (μ_a), saçılma katsayısı (μ_s) ve saçılma faz fonksiyonu p(ŝ, ŝ') parametreleri ışığın dokuda dağılımını belirleyen parametrelerdir.

Toplam zayıflama (sönüm) katsayısı (μ_t) değeri, Denklem (1.29) ile toplam ortalama serbest yol (OSY_t) değeri Denklem (1.30) ile ifade edilen diğer parametrelerdir;

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \tag{1.23}$$

$$OSY_t = \frac{1}{\mu_a + \mu_s} \tag{1.24}$$

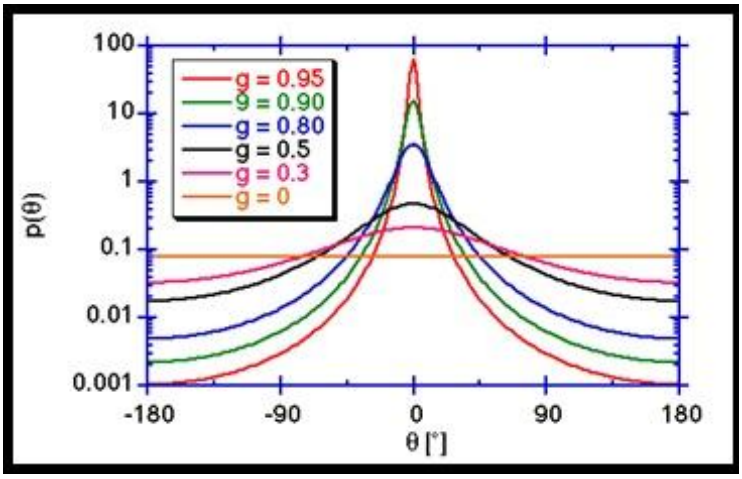
Işımalı taşınım modelinde, ışığı her yönde eşit soğuran ya da kıran yapılara izotropik yapılar denir. Işığın doku içinde dağılımı, ışığın etkileştiği doku parçacıklarının izotropik olduğunu varsayarak modellenmektedir.

Işığın doku içindeki dağılımı; soğurma ve saçılma katsayısına, anizotropi faktörüne bağlıdır. Anizotropi faktörü (g), ışığın soğurucu ve saçıcı moleküllerden saçıldıktan sonra doğrultusunun ne kadar saptığının bilgisini verir. g parametresi saçılma açısının kosinüs ortalamasıdır ve saçılmanın doğrultusunu belirler. Ölçülmek istenen optik özellikler çoğunlukla indirgenmiş saçılma katsayısı ve saçılma katsayısıdır. Saçılma katsayısı ve anizotropi faktörü değerleri kullanılarak indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s') Denklem (1.25) ile ifade edilmektedir;

$$\mu_s' = \mu_s(1-g) \tag{1.25}$$

Anizotropi faktörü g=<cosθ> saçılma açısına bağlı olarak [-1, 0, 1] değerlerine eşit olabilir. Bu durum Şekil 1.3'te görülmektedir. g değerinin sıfıra eşit olması demek ışığın ileri ve geri yönde saçılma olasılıklarının eşit olması demektir. Eğer g>0 ise saçılma ileri yönde ve g<0 ise saçılma geri yönde gerçekleşmiştir. Biyolojik dokularda g değeri 0,4 ile 0,99 arasında değişir. Bu durumda biyolojik dokularda saçılmanın ileri yönde olduğu söylenmiştir (Sencer, 2007). Işığın biyolojik dokudaki saçılması genellikle Mie saçılımı özelliklerini taşımaktadır. Saçılmanın açısal bağımlılığını göstermek için geliştirilen saçılma faz fonksiyonu parametresi p(cosθ), Henyey ve Greenstein fonksiyonu (Singh ve diğ., 2000) ile Denklem (1.26) de tanımlanmıştır;

$$p(\cos\theta) = \frac{1}{4\pi}\frac{1-g^2}{(1+g^2-2g\cos\theta)^{\frac{3}{2}}} \tag{1.26}$$



Şekil 1.3. g'nin bazı değerleri için Henyey-Greenstein saçılma faz fonksiyonunun açısal bağımlılığı (Steiner R., 2011)

Işığın doku içinde dağılımının modellemesinde, ışımalı taşınım ve difüzyon denklemleri kullanılmaktadır. Zamana bağlı ışımalı taşınım denklemi, analitik çözüme sahip olmadığı için zamana bağlı çözüm genellikle difüzyon denklemi kullanılarak yapılmaktadır (Singh ve diğ., 2000). Şekil 1.1 te Henyey-Greenstein saçılma faz fonksiyonunun açısal bağımlılığı grafiksel olarak gösterilmiştir.

1.3.1. Işımalı taşınım teorisi

Işımalı iletim teorisi, ışık enerjisinin dokuda dağılımını açıklayan teoridir. Foton dağılım fonksiyonu birim hacim başına t anında, r konumundaki fotonların s' hareket doğrultusundaki fotonların sayısını ifade eder. Fotonların dağılma yönü foton yoğunluk fonksiyonu ile tayin edilir. Belirli bir zaman ve konumdaki birim hacim başına düşen foton sayısını bulabilmek için fotonun tüm olası açılarda dağılım fonksiyonunun integrali alınırsa, Denklem (1.27) elde edilir;

$$r(r,t) = \int N(r,s',t)ds' \qquad (1.27)$$

taşıma denkleminin ilk terimi, foton dağılım fonksiyonundaki değişiklikleri zamanla ifade eder.

$L(r,s',t)$ ışıma şiddetidir. Foton dağılım fonksiyonuna, fotonun enerjisine ve hızına bağlı olarak değişir;

$$L(r,s',t) = h\nu cN(r,s',t) \tag{1.28}$$

Parlaklığın integrali alınarak birim alana düşen ışık gücünü ifade eden akıcılık oran değerine;

$$\Phi(r,t) = \int_{4\pi} L(r,s',t)ds' \tag{1.29}$$

Denklemi ile ulaşılır. Birimi (W/cm^2)'dir ve parlaklığın şiddetini ifade etmektedir. Akıcılık oran değeri, foton yoğunluk fonksiyonu kullanılarak ifade edilirse Denklem (1.36) denklemi elde edilir;

$$\Phi(r,t) = ch\nu \int_{4\pi} N(r,s',t)ds' = ch\nu\rho(r,t) \tag{1.30}$$

Dolayısı ile akıcılık oran değeri foton yoğunluğu ile kısmen benzerdir. Göze çarpan fark foton etkisidir. Foton akısını ifade eden Denklem (1.31) ifadesi akı yönündeki foton yoğunluğunun hesaplanmasını sağlar;

$$F(r,t) = \int_{4\pi} L(r,s',t)s'ds' \tag{1.31}$$

zamana bağlı ışımalı iletim denklemi aşağıdaki gibidir (Sencer, 2007);

$$\frac{1}{c}\frac{\partial L(r,s',t)}{\partial t} + s'\Delta L(r,s',t) + (\mu_a + \mu_s)L(r,s',t) = \mu_s \int_{4\pi} L(r,s',t)p(s',s')ds' + q(r,s',t) \tag{1.32}$$

Ortamla olan tüm etkileşimlere rağmen, etkileşimden ötürü foton enerjisinde herhangi bir kayıp veya kazanç bulunmadığına dikkat edilmeli ve tüm saçılmanın burada elastik olduğu düşünülmektedir. Kısaca, taşıma denklemi, absorbe edilmemiş fotonların enerjisinin aynı olduğu varsayımıyla türetilmiştir. Bir başka varsayım, bu analiz için monokromatik ışıkla sınırlıdır (Yavari, 2006).

Parlaklığı $L(r,s',t)$, ışık dalgasının dağılım yönünün s' ve konumunun r(t) olduğunu farzedersek bu ışık dalgası ∂t zamanı boyunca uzayda yayılır ve yönü dışındaki saçılmalardan dolayı enerjilerini kaybederler. Böylece ışık dalgasını oluşturan fotonlar ışık kaynağından ve gerçekleşen saçılmalardan dolayı enerji kazanmış olurlar. $q(r,s',t)$ terimi ışık kaynağı, c ise ışığın ortamdaki hızıdır (Sencer, 2007).

Işınımalı taşınım denkleminde, $L(r,s',t)$ parlaklığının zamanla değiştiği görülmektedir. Uzaysal türev s' yönünde azalıyor ise ışık şiddeti zamanla artar. Bu durum, ışığın yüksek şiddete sahip bölgeden düşük şiddete sahip bölgeye doğru dağıldığını ifade eder.

Işık şiddetinin zamanla değişmediği durumun ifade edildiğ $(\partial L(r,s',t)/\partial t = 0)$ eşitliği, ışığın doku içinde sonsuz sayıda yansıdığı zaman, ulaştığı kararlı hali ifade etmektedir. Doku ara yüzeylerindeki sınırlar ve ışık kaynağının geometrik yapısından dolayı problem karışık bir hal alır (Singh, 2000). Taşıma denkleminin analitik olarak çözümü çok zordur ve bu yüzden çeşitli sayısal ve yaklaştırma yöntemleri uygulanmaktadır. (Kubelka-Munk Modeli, Difüzyon Yaklaşımı Modeli ve Monte Carlo Yöntemi). Bu yöntemler genişleme yöntemi, olasılıksal yöntem ve ayrıklaştırma yöntemi olarak adlandırılan üç grupta sınıflandırılır (Yavari, 2006).

1.4. Işımalı Taşınım Denkleminin Çözümünde Kullanılan Yaklaşımlar

1.4.1. Difüzyon yaklaşımı

Difüzyon teorisi, konsantrasyon gradyanlarında foton hareketi nedeniyle foton taşınımının modellenmesidir. Difüzyon teorisi soğurmadan ziyade saçılmanın egemen olduğu ortamlarda daha uygundur. Böylece her foton bir soğurma olayıyla sonlandırılmadan önce birçok saçılma olayına uğrar. Foton yol aldığı ortamlarda uzun bir kalma süresine sahiptir ve bu da fotonun, ortam içinde rasgele bir harekete girmesine neden olur;

$$F(r,t) = cC(r,t) \tag{1.33}$$

F ve C arasındaki bu ilişki aynı difüzyon durumunu kullanarak bir ışık saçılım ortamında foton konsantrasyonunun $C(r,t)$ zamana bağlı dağılımını tartışmamızı sağlar.

Difüzyon, $\partial C/\partial x$ pozisyonundaki bir değişikliğe bağlı olarak konsantrasyon değişikliği olarak ifade edilen bir konsantrasyon gradyanına yanıt olarak oluşur. Hareket veya akı J için Fick'in difüzyonun 1. yasası ile verilir;

$$J = -\chi \frac{\partial C}{\partial x} \tag{1.34}$$

Negatif işaret hareketin eğim düştüğünde J'nin pozitif olduğunu, yani negatif işaretin pozitif akı yönündeki negatif eğimi iptal ettiğini gösterir.

Akı J, artan x yönündeki negatif eğimle yönlendirilir.

Işık için difüzivite difüzyon uzunluğu D [cm] ve ışık hızı c ile orantılıdır:

$$\chi = cD \tag{1.35}$$

Optik difüzyon için, Fick'in 1. yasası, D[cm] difüzyon sabitine ve negatif akıcılık gradyanına dF/dx orantılı olarak enerji akısı J(W cm^{-2}) olarak ifade edilir:

$$J = -D \frac{\partial F}{\partial x} \tag{1.36}$$

cD'nin yerine C'nin ikame edilmesi ve C'nin F/c'nin ikame edilmesiyle elde edilen c ve 1/c faktörleri, yukarıdaki denklemi vermek üzere iptal eder.

Düzlemsel bir hacmin ön ve arka yüzeylerinde difüzyon düşünecek olursak Fick'in 2. difüzyon yasası, konsantrasyon gradyanının yerel eğriliği ile orantılı olarak hacim içindeki konsantrasyonun birikim oranını açıklar. Birikim için kural Fick'in difüzyon yasası tarafından verilir;

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \chi \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \tag{1.37}$$

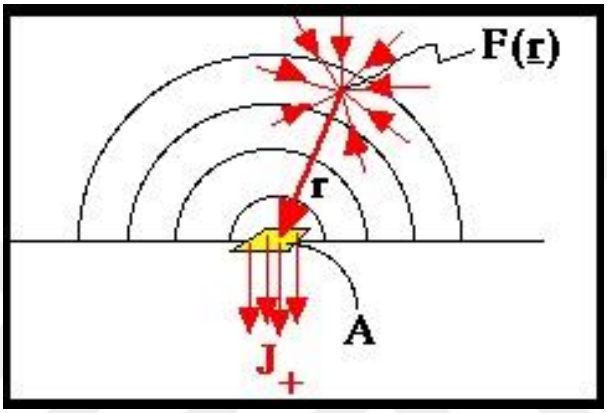
Birikim eğrilik pozitif olduğunda yani konsantrasyon gradyanı düzlemsel hacmin ön ucu üzerinde daha negatif olduğunda pozitiftir.

Optik difüzyon diferansiyel denklemi, denklemin her iki tarafında yer alan 1/c faktörlerin iptal edilmesine rağmen, FIC'nin difüzyon için cD ürününün ikame edilmesiyle Fick'in 2. yasası ve konsantrasyon C için F/c'nin yerini alır: Optik taşıma teorisini ve Fick'in difüzyonun 1. yasasını bağlarsak;

$$\frac{\partial F}{\partial t} = cD\frac{\partial^2 F}{\partial x^2} \tag{1.38}$$

denklemini elde ederiz.

Nükleer reaktörlerde nötron saçılım teorisine ilişkin erken çalışmalar, ilk önce taşınım teorisi ile Fick'in difüzyon yasası arasındaki bağlantıyı geliştirdi. Elde edilen difüzyon ifadesi optik taşınım için de uygulanır.



Şekil 1.4. A alanının J+ akışına katkıda bulunan küçük bir açıklıktan geçen r konumundaki dağınık ışık (URL-6)

- Saçılma katsayısı μs olan homojen bir izotropik saçılma ortamı verilsin

- Kökeni (A = 0) olan küçük bir diyafram verildiğinde (r = 0)

- Kaynakta bir akıcılık oranı F (0) verilsin

- Diyafram yakınında r konumundaki akıcılık oranının F (r) yaklaşık olarak;

$$F(r) \approx F(0) + r\frac{\partial F}{\partial r} + \ldots \tag{1.39}$$

ifadesi ile bulunur.

Şekil 1.4'te gösterilen r'deki dağınık akış; $\mu_r F(r) = \mu_s (F(0) + r(dF(r)/dratr = 0))$ dir. Burada r, orjine olan uzaklıktır.

Saçılmadan veya soğurulmadan bir yol uzunluğunda r'den kalan akış yüzdesi exp (-μtr) olur. Burada $\mu_t = \mu_s + \mu_a$'dır. Saçılmalara kıyasla gözardı edilemeyecek miktarda soğurma göz önüne alındığında, $\mu_t = \mu_s$ olur.

$$J_+ \approx \int_0^{\infty} \int_0^{\pi/2} \mu_s F(r) \frac{A\cos\theta}{4\pi r^2} \exp(-\mu, r) 2\pi r \sin\theta d\theta dr \qquad (1.40)$$

diyaframın altındaki yarı küreden saçılma için benzer bir bütünleşme, A'dan J+'yi tersine diğer yönde geçen akı için J- pozitif bir değer verir.

net akı J=J+-J- denklemi ile ifade edilirken, D net difüzyon sabiti aşağıdaki değere sahipse, net akı J için son ifadenin Fick'in difüzyonun 1. Yasası;

$$J = -D\frac{\partial F(r)}{\partial r} \quad r=0 \text{ da} \quad D = \frac{1}{3\mu_s} \qquad (1.41)$$

şeklindedir.

Foton transportu için yukarıdaki hesaplarda kullanılan izotropik saçılmayı tanımlayan μs yerine $\mu_s' = \mu_s(1-g)$ terimi kullanılır.

Özetle, taşıma teorisi ile Fick'in difüzyonun 1. kanunu arasındaki bağlantı, F (r) değerinin F (0) etrafında doğrusallaştırılmasına ve D'nin $(1/3\mu_s')$ değerine yakınlaştırılmasına dayanır.

Difüzyon teorisinin uygulanabilirliği için sınırlar vardır.

Difüzyon teorisinin sadece J ve -dF / dr'yi ilişkilendirmek için D'nin uygun bir seçimi ile Fick'in difüzyon yasasını taklit etmeye çalıştıklarını hatırlamak önemlidir. F (r) 'yi sadece F (0) değerinin doğrusal bir pertürbasyonu olarak yaklaştırmak, d2F / dr2'ye bağımlı yüksek dereceden terimleri ihmal eder. Bazen gradyan, $\exp(-\mu_s' r)$ fotonların diyafram içinden geçmesine izin verdiği küresel rejim içerisinde önemli eğriliğe sahiptir. Bu bölgelerde doğrusal F(r) yaklaşımının yetersiz olduğu ve difüzyon teorisinin hatalı olduğu görülmektedir. İki eğrilik vakası vurguyu hak ediyor.

Bir kaynak yakınında hem üstel terim exp(-r/(4cDt)) hem de gradyanlarda belirgin eğriliğe neden olan 1/r terimi ile bir nokta kaynağına veya nokta kaynaklarının toplanmasına çok diktir. Kaynaklardan uzakta, eğimler kademeli hale gelir ve difüzyon teorisi daha doğrudur.

Güçlü soğurma, fotonların uzun süren rasgele bir ilerlemesini engeller. Yaklaşık μt = μs' yetersiz kalır.

$$D \approx \frac{1}{3}\frac{1}{\mu_s' + \mu_a} \tag{1.42}$$

Yaklaşık olarak eşitliği kullanılır. Bununla birlikte, F (r) için uzamsal dağılımı elde etmek için, izotropik bir nokta kaynağından ışık difüzyonunun Monte Carlo simülasyonları yaptık:

$$D \approx \frac{1}{3}\frac{1}{\mu_s' + \frac{\mu_a}{3}} = \frac{1}{3\mu_s' + \mu_a} \tag{1.43}$$

Eğer $\mu_a \ll 3\mu_s'$ ise soğurma etkisi ihmal edilebilir.

Bir nokta enerji kaynağı durumunda Fick'in 2. Kanunu'nun çözümü;

$$C(r,t) = U_0 \frac{\exp\left[\frac{r^2}{4\chi t}\right]}{(4\pi\chi t)^{3/2}} \tag{1.44}$$

burada r [cm], kaynağın gözlem noktasına olan uzaklığı, t [s] gözlem zamanı ve difüzivitesi [cm^2/s]'dir. Paydaki üstel boyutsuzdur. U_0 birimleri, bir hacim boyunca yayılabilen herhangi bir kapsamlı değişkenin birimleri olabilir. Dolayısıyla C(r,t) konsantrasyon için uygun boyutlara sahiptir. Yukarıdaki C(r,t) ifadesi, Fick'in difüzyon yasasına bir çözümdür ve bir nokta impuls kaynağından, sınırları olmayan homojen bir ortamda küresel simetrik difüzyonu tanımlar.

Optik difüzyon durumunda, F=cC ve bir enerji itkisi U_0 [J] olsun. Akıcılık hızı F(r, t) (W cm^{-2}) ifadesi şu şekilde olur;

$$F(r,t) = cU_0 \frac{\exp\left(-\frac{r^2}{4cDt}\right)}{(4\pi cDt)^{3/2}} \quad (1.45)$$

Düzleme paralel kabul edilen katmanlardaki diferansiyel difüzyon denklemi

$$\frac{d^2\Phi_d}{dz^2} - \mu_{eff}{}^2\Phi_d = 0 \quad (1.46)$$

Soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayına bağlı olarak değişen μ_{eff} katsayısı

$$\mu_{eff} = \sqrt{[3\mu_a(\mu_a + \mu_s')]} \quad (1.47)$$

z=0 ve z= ∞ aralığındaki yarı-sonsuz paralel düzlem için diferansiyel difüzyon denklemi;

$$\Phi_d(z) = ME_0\exp(-\mu_{eff}z) \quad (1.48)$$

ile hesaplanabilir.

Dağılım akısı için optik penetrasyon derinliği (δ_d) değerinin μ_{eff} katsayısı ile ilişkisi

$$\delta_d = \frac{1}{\mu_{eff}} \quad (1.49)$$

denklemi ile verilebilir.

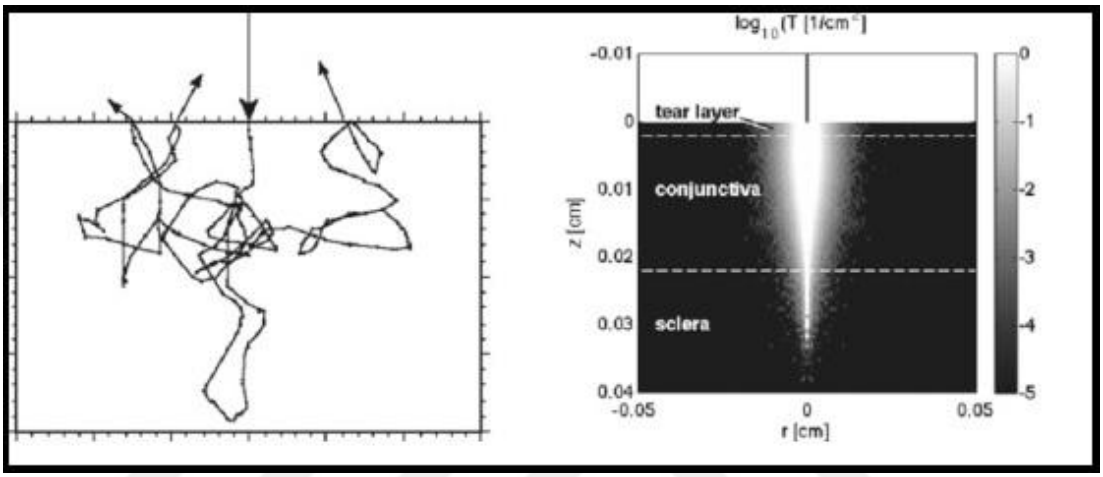
Yukarıdaki denklem çok kullanışlıdır ve doku optiği için çok önemlidir. (URL-3).

1.4.2. Monte carlo yaklaşımı

Monte Carlo simülasyonları, dokulardaki hafif taşınmayı modellemeye yönelik temel ve çok yönlü bir yaklaşımdır. Difüzyon teorisi hafif taşıma modellemesi için hızlı ve kullanışlı bir yol olsa da, kaynaklara veya sınırlara yakın olduğunda ve soğurma yoğunluğa kıyasla başarısız olduğunda dağılmaktadır. Başka bir deyişle, akıcılık hızının (veya foton konsantrasyonunun) derecesinin lineer olmamasına neden olur (Jacques, 2010). Işığın dokudaki yayılımı, güçlü saçılma durumu, yetersiz bilinen optik parametreler ve dokunun heterojen yapısından dolayı karmaşık bir konudur. Basit geometride bile, bu sorunu teorik olarak çözmek zor ve daha karmaşık

geometri için olanaksızdır. Bu nedenle, en çok kullanılan farklı sayısal yaklaşımlar yöntemi olan Monte-Carlo kullanılmaktadır (Pavlin ve diğ., 2003).

Monte Carlo, difüzyon teorisi başarısız olduğunda problemleri çözmek için uygulanmakla birlikte (Jacques, 2010), teknikte Şekil 1.5'de gösterildiği gibi her simülasyon gerçekleşen olaylara dayanır. Dolayısıyla bir hesaplamanın sonucu her zaman kesinlikle öngörülebilir değildir (Yavari, 2006).



Şekil 1.5. Foton taşınımının Monte Carlo simülasyonu

Genel Monte Carlo simülasyonunda "fotonlar", x, y, z koordinatlarıyla tanımlanan bir yerde, yönlü kosinüslerle tanımlanan bir yörünge ile dokuya eklenir. Foton doku ile etkileşime girmeden önce geçen rasgele mesafe, rasgele bir sayı [0,1] ve ortamın yerel zayıflatma katsayısı seçimine dayanır.

Her foton adımının sonunda, fotonun ağırlığı absorpsiyon ile azaltılır. Geride kalan soğurulmamış ağırlık, belirli doku tarafından tek saçılmanın açısal bağımlılığını tanımlayan bir saçılma (veya "faz") fonksiyonuna göre yeniden yönlendirilir. Yeni bir yörünge belirlendikten sonra, foton tekrar rasgele bir mesafeye taşınır. Fotonun yolu, soğurma, saçılma, yansıma ve kırılma ayrıntıları her bir adım için hesapalanır. Bu durumda, fotonlar nötr parçacıklar olarak kabul edilir ve tüm dalga olgusu ihmal edilir. Eşleşmeyen sınırlarda kırılma ve hatta yerel optik özelliklerdeki değişiklikler simülasyona dahil edilebilir. Az miktarda üretilen ısı S[W/cm^3], hacim içinde soğurulan toplam foton ağırlığına, toplam foton sayısına ve lazer ışınının gücüne bağlıdır. Soğurulan toplam enerji [J/cm^3], ışık kaynağının enerjisi [J] verildiğinde hesaplanabilir (Jacques, 2010). Doku optiklerinde Monte Carlo (MC) modellemesi,

taşınım denklemi ve soğurulan ve saçılan ortamdaki fotonların rasgele yürümesine dayanan dokudaki hafif taşınmayı tanımlamak için bir teknik olarak kullanılır (Yavari, 2006).

Biyolojik materyaldeki foton taşınımı için Monte Carlo yöntemi, izotropik saçılımı düşünen Adams and Wilson (1983) 'dir. Keijzer ve ark. (1987), biyokimyasal dokuların Monte Carlo simülasyonuna anizotropik saçılma getirerek, program organize etmek için Hop, Drop ve Spin terimlerini getiren silikon koordinatları kullanarak fotonları yaymış bir simülasyon uyguladı. Prahl ve ark. kartezyen koordinatlara dayanan foton yayılımını kullanarak programı yeniden formüle etti. Bu da programın yazılı olarak aktarılmasını çok daha basit hale getirdi. Wang ve Jacques, Keizer ve Prahl'ın çalışmalarını, farklı optik özelliklere sahip birçok düzlemsel katmana sahip dokuları ele alan Monte Carlo Çok Katmanlı (MCML) programı yazmak için uyarlamış ve genişletmiştir. MCML, kullanıcıların farklı sorunları belirtmek için değiştirebilecekleri basit bir metin girişi dosyasına sahip iyi düzenlenmiş bir programdır ve çeşitli problemler her defasında programın yeniden derlenmesine gerek kalmadan çalıştırılmasına izin verir (Jacques, 2010). MC simülasyonları her türlü parçacık taşınımının benzetiminde kullanılabilir. Nükleer reaksiyonlarla birlikte nötron taşınması için geliştirilmiştir (Yavari, 2006). Farklı optik yöntemlerin tıbbi uygulamaları için dokudaki hafif taşınmanın anlaşılması ve niceliksel analizi önemlidir (Pavlin ve diğ., 2003).

MC yönteminin en büyük avantajı, dokuda homojensizliklerden sınır koşulları veya mekânsal lokalizasyonu ile ilgili herhangi bir sınırlama bulunmamasıdır.

Öte yandan, MC'nin temel dezavantajı, özellikle ilgi noktası, ışığın giriş noktasından çok uzakta bulunuyorsa, saçılma ve soğurma katsayıları yüksekse, iyi istatistiklerin elde edilmesi problemidir (Yavari, 2006).

MC simülasyonunda rastgele değişkeni x örneklemek için $a \leq x \leq b$ aralığında x'i aşağıdaki gibi tanımlayan bir olasılık yoğunluğu p (x) düşünülür:

$$\int_a^b p(x)dx = 1 \qquad (1.50)$$

X'in [a, x] aralığına düşme ihtimali aşağıdaki gibi dağılım fonksiyonu Fx (x1) ile verilir:

$$F_x(x_1) = \int_a^{x_1} p(x)dx \tag{1.51}$$

Rasgele sayı üreteci kullanarak, [0, 1] aralığında rasgele sayı ζ elde edebilir. Bu rastgele sayının olasılık yoğunluk fonksiyonu [0, 1] aralığında 1'dir ve ilgili olasılık dağılımı aşağıdaki gibidir;

$$F_\zeta(\zeta_1) = \int_a^{\zeta_1} p(\zeta)d\zeta = \zeta_1 \qquad 0 \le \zeta_1 \le 1 \tag{1.52}$$

Bu, seçilen rastgele sayının, p (x) 'in entegre değerini verdiğini gösterir; bu, eşit dağılımlı rasgele sayı kullanarak eşitsiz dağılımdan rastgele değişkenlerin örneklenmesi için temel denklemdir Bu denklem şu şekilde tanımlanmıştır:

$$\zeta = F_X(x) = \int_a^{x_1} p(x)dx \tag{1.53}$$

Eşitliklerden gösterilen basamak boyutu, rasgele aşağıdaki gibi örneklenebilir.

$$s = \frac{-\ln(\zeta)}{(\mu_a + \mu_s)} \tag{1.54}$$

Saçılım sapma açısı θ, [0, π] içindeki Henyey-Greenstein dağılımından örneklenmiştir. Kolaylık sağlamak için, [-1, 1] aralığında μ dağılımı ile μ = cos (θ) düşünülmektedir. Her adımı alarak, foton soğurulma nedeniyle enerjisinin bir kısmını kaybeder. Bu aşağıdaki gibi biriken enerji (ΔQ) biçiminde tanımlanabilir;

$$\Delta Q = W\frac{\mu_a}{\mu_t} \tag{1.55}$$

burada W, foton ağırlığıdır. Yeni foton ağırlığı, ΔW, tarafından verilir.

$$\Delta W = W\frac{\mu_s}{\mu_t} \tag{1.56}$$

($\Delta Q + \Delta W = W$) eşittir, bu nedenle enerji korunduğunu unutmamalıyız.

Fotonun ağırlığı ΔW azaltılır ve sapma açısı, $\theta \in [0,\pi]$, kolaylık sağlamak için aşağıdaki gibi ($\mu = \cos\theta$) göz önüne alınarak örneklenebilir;

$$\cos\theta = \frac{1}{2g}\left(1+g^2 - \left(\frac{1-g^2}{1-g+2g\zeta}\right)\right) \quad g \neq 0 \text{ için} \tag{1.57}$$

$$\cos\theta = 2\zeta - 1 \quad g=0 \text{ için} \tag{1.58}$$

Mie saçılması için olasılık yoğunluk fonksiyonu için iyi bir yaklaşım olan Henyey-Greenstein (HG),

$$p(\mu) = \frac{1-g^2}{2\left(1+g^2-2g\mu\right)^{3/2}} \tag{1.59}$$

HG yaklaşımı, yayılım yönü etrafında simetrik saçılma anlamına gelir; Ψ, $[0,2\pi]$ aralığı içinde eşit olarak dağıtılır.

Böylece, Ψ, şu şekilde ifade edilir:

$$\Psi = 2\,\pi\,\zeta \tag{1.60}$$

Belirli sayıda saçılma olayından sonra kalan foton paket ağırlığı düşük olacaktır. Böylece, rulet olarak adlandırılan bir teknik uygulayarak etkili bir MC kodu kullanılacaktır. Bu teknik bir paketin (mW) ağırlıkta hayatta kalma şansını verir. Aksi takdirde ağırlık sıfırlanır ve paket sonlandırılır. Hesaplamaların bu döngüsü, foton ortamdan çıkıncaya veya son bulana kadar art arda devam eder. MC simülasyonlarında sonuçlar, soğurulan, yansıyan veya iletilen fraksiyon olarak kaydedilebilir. Bu işlevler konumun, yörünge yönünün ve zamanın bir fonksiyonu olarak kaydedilebilir. MC simülasyonları için bilgisayar kodu anlatılan yönergeler kullanarak yazılmış olmakla birlikte Jacques ve Wang tarafından yazılmış çok katmanlı medya, MCML için doku optiklerinin dosyalanması sırasında MC simülasyonu için program C'de yazılmıştır. Bu tezde yapılan tüm benzetimler MCML tabanlı kodları kullanmıştır (Yavari, 2006).

1.4.3. Ekleme katlama yöntemi

Ekleme katlama (A-D) yöntemi, anisotropik saçılma için doğru çözüm ve rasgele numune tikinlikleri ile uyuşmayan sınırlar ile radyasyonsal taşıma denklemini çözmenin diğer bir yoludur. Özellikle yansıtma, ışığı kullanan teşhis uygulamaları için önem taşırken, açıya bağlı yansıma ve iletimi kolaylıkla sağlar. A-D metodunun genel fikri, tek bir ince homojen tabakanın yansıma ve iletim özelliklerinin bilgisini varsaymasıdır; Ardından istenilen kalınlığa ulaşana kadar art arda iki kat artırarak rasgele kalın bir döşeme için yansıma ve iletim elde edilir. Ekleme yöntemi katlama yöntemini benzersiz döşemelere uzatır ve böylece sınırlardaki farklı katmanları veya iç yansımayı taklit eder.

Bu yöntemin başlıca dezavantajları, (a) düzgün ışınlama ile katmanlı geometrilere sınırlandırılmış olması ve (b) her tabakanın homojen optik özelliklere sahip olmasının gerekli olmasıdır. Ters ekleme katlama (IAD) da bulanık ortamın optik özelliklerini üretmek için bir başka yöntemdir. Yansıma ve iletim ölçümleri, genellikle entegre bir küre ile yapılır. Bir bilgisayar programı kullanarak numunenin optik özelliklerine dönüştürülür. IAD modeli, yansıma ve iletim ölçümlerini kullanarak bir örneği karakterize eden optik özellikleri bulur. Bir dizi optik özellik tahmin edilir ve yansıma ve iletim hesaplanır. Bu değerler ölçülen yansıma ve iletim değerleri ile karşılaştırılır. Eşleşirlerse numunenin optik özellikleri bulunmuştur. Eşleşmezse yeni bir optik özellikler kümesi tahmin edilir ve işlem tekrarlanır (Yavari, 2006).

Ters ekleme katlama IAD yöntemi Prahl ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. rasgele sınır koşulları için optik özellikleri hesaplamak için kullanılabilen radyasyonsal taşınım denklemine sayısal bir çözümdür. IAD yönteminin en önemli avantajı, pratik optik özelliklere kıyasla hızlı hesaplama ve geçerlilik kombinasyonudur. Bu algoritma, yansıma ve iletim ölçümleri için bir dizi dokudaki optik özelliklerin belirlenmesi için kullanılmıştır (Zhu ve diğ., 2007).

Ekleme yöntemi, iki plaka için yansıma ve iletimin bilinmesini gerektirir. İki levhanın yansıma ve iletimi (her bir açı ve çıkış açısı için) biliniyorsa, bu iki ayrı döşeme içeren bir döşeme için iletim ve yansıma saptanabilir. Katlama yöntemi, her iki döşemenin de özdeş olduğu özel duruma karşılık gelir. Katman katman çok ince

olduğunda, bu yöntem Ambartsumian'ın yöntemine indirgenir. Ekleme katlama yöntemi, (1) açıda sadece sayısal integrallerin gerekli olduğu; (2) sonuçların fiziksel olarak yorumlanması her adımda yapılabilir; (3) yöntem izotropik ve anizotropik saçılım için eşdeğerdir; ve (4) entegrasyonda kullanılan tüm insizyon dereceleri için sonuçlar elde edilmiştir.

Katlama yöntemi ilk olarak van de Hulst tarafından radyasyon transferinde kullanılmıştır.

İnce bir levha için iletim ve yansıma biliniyorsa, istenilen kalınlığa ulaşana kadar ince levhanın kalınlığını art arda iki katına çıkararak rasgele kalınlıktaki bir levha için yansıtma ve iletim belki bulunabilir. Döşeme yeterince ince ise, tek saçılım yaklaşımları döşemeye yansıma ve iletimi doğru olarak tahmin eder. Son olarak, ekleme katlama metodunun (tarif edilen tüm metodlar gibi) tek boyutlu ve bir döşeme geometrisine dönüştürülmesi vurgulanmalıdır (Prahl, 1988).

1.5. Difüzif Bir Ortamda Pertürbasyon Teorisi

Heterojen ortamda foton göçü çalışması önemli bir konudur; çünkü doğada görülen dağınık ortamların çoğu homojen değildir ve bu tür ortamlar için DE'nin çözümü özellikle görüntüleme uygulamaları için gereklidir. Heterojen ortamlar genellikle sabit optik özelliklere sahip arka plan ortamı ve iç kısımlarında bazı kusurlar olarak temsil edilir. Pertürbasyon teorisi, arka plan ortamı için bir pertürbasyon çözeltisinin süperpozisyonu ve küçük kusurların varlığına bağlı küçük bir pertürbatif çözüm olarak diferansiyel denklemin çözümünü bulmak için klasik bir yöntemdir. Pertürbasyon teorisi, fizikte neredeyse tüm alanlarda genel ve yaygın olarak kullanılan bir yaklaşım haline gelmiştir. Özellikle, pertürbasyon teorisinin Born yaklaşımıyla elde edilen DE çözümleri, basitliklerinden dolayı birçok uygulamada büyük oranda kullanılmaktadır. Dirençli homojen ve homojen olmayan ortamlarda gömülü kusurların foton göçü üzerindeki etkilerini göstermek için pertürbasyon teorisi yaygın şekilde kullanılmaktadır. DE'ye uygulanan pertürbasyon teorisinin genel formalizmi, ilk kez birkaç yazar tarafından kararlı durum kaynakları ve kaynakları için zamana bağlı kaynaklar için geliştirildi. Born yaklaşımının sınırlamalarını aşmak için, çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Ostermeyer ve Jacques, pertürbasyon teorisinin, yüksek yaklaşma sıralarındaki akıcılık oranını Born

yaklaşımından daha hesaplamak için tekrarlayıcı bir şekilde uygulanabileceğini önermektedir. Diffüzif medya için yüksek dereceli pertürbasyon teorisini uygulamaya yönelik ilk girişimlerden biri de Boas'tı. Wassermann, Grosenick ve arkadaşlarının çalışmalarında yazarlar, zaman düzleminde döşeme geometrisi için yüksek dereceli pertürbasyon teorisinin faydalı çözümlerini bulmuşken, Sassaroli ve ark. CW alanını katmanlı ve döşeme geometrileri olarak değerlendirdi. Spinelli ve ark. zamanla çözümlenmiş yanıtların içerdiği bilgileri daha iyi kullanmak için Padé yaklaşımına dayalı zamana bağlı bir pertürbasyon modelini başlattı. Kusurların varlığında foton göçü çalışması da farklı yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gandjbakhche ve diğerleri, rasgele yürüyüş teorisi çerçevesinde çalışarak hem saçılma hem de soğurma inklüzyonlarının etkisini tanımlayan bir model ortaya çıkardı. Pertürbasyon teorisi, daha genel RTE'ye de uygulanmıştır, ancak sayısal veya analitik bir çözüm artıracak olursa zorluklar artmaktadır. MC yöntemi ile, heterojen ortamda RTE çözümlerini yeniden oluşturmak mümkündür. MC yönteminin dezavantajları, uzun hesaplama zamanı ve ortam içinde belirgin heterojenlik olduğunda karmaşık kodlama zorluklarıdır. DE'nin tek bir küresel defektli heterojen ortam için analitik çözümleri, sınır yok veya düzenli olduğunda foton yoğunluk dalga yöntemi ile elde edilebilir; örneğin slab ve küre.

Pustovit ve arkadaşları, yarım uzayda veya slab geometrisindeki çoklu küresel homojen olmayanların etkisini tanımlayabilen difüzyon denklemi için yarı analitik ileri çözücü önerdiler.

Bütün bu açıklamalar ışığında özetle Pertürbasyon içi DE ‘yi bu şekilde yazabiliriz (Martelli ve diğ., 2010).

$$\delta\Phi(\vec{r},t):\left\{\frac{1}{\upsilon}\frac{\partial}{\partial t}-\tilde{N}.\left[D(\vec{r})\tilde{N}\right]+\mu_a(\vec{r})\right\}\delta\Phi(\vec{r},t)=\left\{-\delta\mu_a(\vec{r})+\tilde{N}.\left[\delta D(\vec{r})\tilde{N}\right]\right\}\Phi^{pert}(\vec{r},t) \quad (1.61)$$

1.5.1. Pertürbasyon teorisi ile difüzyon denkleminin çözümleri

Heterojen ortamdaki foton göçü çalışması, önemli bir konudur; çünkü doğada görülen dağınık ortamların çoğu homojen değildir ve DE 'nin bu tür ortamlar için çözümleri özellikle görüntüleme uygulamaları için gereklidir. Heterojen ortamlar genellikle sabit optik özelliklere sahip arka plan ortamı ve iç kısımlarında bazı

kusurlar olarak temsil edilir. Pertürbasyon teorisi, küçük kusurların varlığına bağlı küçük bir pertürbatif çözüm olması gibi diferansiyel denklemin çözümünü bulmak için kullanılan klasik bir yöntemdir. Pertürbasyon teorisi, fizikteki hemen hemen tüm alanlarda genel ve yaygın olarak kullanılan bir yaklaşım haline gelmiştir. Özellikle, pertürbasyon teorisinin Born yaklaşımıyla elde edilen DE çözümleri, basitliklerinden dolayı birçok uygulamada büyük oranda kullanılmaktadır. Dirençli homojen ve homojen olmayan ortamlarda gömülü kusurların foton göçü üzerindeki etkilerini göstermek için pertürbasyon teorisi yaygın şekilde kullanılmaktadır. DE 'ye uygulanan pertürbasyon teorisinin genel formalizmi, ilk olarak, zamana bağlı kaynaklar, sabit durum kaynakları ve modüle edilmiş kaynaklar için geliştirilmiştir.

Born yaklaşımının sınırlamalarını aşmak için, çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Ostermeyer ve Jacques, pertürbasyon teorisinin, Born yaklaşımından daha yüksek yaklaşma derecelerinde akıcılık oranını hesaplamak için tekrarlanabilir bir şekilde uygulanabileceğini önermektedir. Diffüzif medyaya yönelik yüksek dereceli pertürbasyon teorisini uygulamaya yönelik ilk girişimlerden biri Boas tarafından yapılmıştır. Wassermann ve Grosenick ve ark.nın çalışmalarında, yüksek dereceli pertürbasyon teorisinin zaman aralığında levha için faydalı çözümler buldular. Sassaroli ve ark. CW alanını katmanlı ve döşeme geometrileri olarak kabul ettiler. Spinelli ve arkadaşları, zaman çözümlenmiş cevapların içerdiği bilgileri daha iyi kullanmak için Padé yaklaşımına dayanan zamana bağlı bir pertürbasyon modelini ortaya koymuşlardır. Kusurların varlığında foton göçü çalışması da farklı yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gandjbakhche ve ark.ları, rasgele yürüyüş teorisi çerçevesinde çalışarak hem saçılma hem de soğurma inklüzyonlarının etkisini tanımlayan bir model ortaya çıkardı. Pertürbasyon teorisi, daha genel RTE'ye de uygulanmıştır, ancak sayısal veya analitik bir çözüm bulma sırasındaki zorluklar artmaktadır. MC yöntemi ile, heterojen ortamlarda RTE çözümlerini yeniden oluşturmak mümkündür. MC yönteminin dezavantajları, uzun hesaplama süresi ve ortam içinde belirgin heterojenlik olduğunda karmaşık kodlama zorluklarıdır (Martelli ve diğ., 2010).

Diffüzif ortamdaki ışık yayılımını inceleyen pertürbatif yaklaşım, anların yöntemini kullanarak çok genel ve özlü bir şekilde ifade edilebilir. Burada, fokal emici bir kusurun keyfi heterojen arka plan ortamına yerleştirildiği genel bir problem için,

ortalama yol uzunluğu olarak adlandırılan birinci dereceden momentin önemini vurgulamak gerekir. Emici bir kusurun arka plan üzerindeki etkisini tahmin etmek için iki yol önerilebilir. Birinci olarak, kusur içindeki ve dışındaki optik özelliklerin dağılımının fonksiyonu olarak kusur içindeki ortalama yol uzunluğunu bilmeliyiz.

Soğurucu bir pertürbasyon etkisi üzerinde çalışmanın diğer bir yolu, yalnızca ortamın başlangıç durumunda ilk ve daha yüksek mertebeden momentlerini (<li n> n ≥1) bilmektir, yani $\Delta\mu_{ai} = 0$. Bu yolla çıktı yoğunluğunun nispi değişimi şu şekilde yazılır:

$$\frac{\Delta I_0(\Delta\mu_{ai})}{I_0(\Delta\mu_{ai} = 0)} = \sum_{k=1}^{¥} \frac{(-1)^k}{k!} < l_i^k > (\Delta\mu_{ai})^k \qquad (1.62)$$

DE'nin pertürbasyon teorisine dayanan inklüzyonları soğurmak için bir hızlı ileri problem çözücünün gösterilecek olursa, kilit nokta, yoğunluk değişiminin McLaurin genleşmesinde kullanılan yüksek dereceli yol uzunluğu momentlerini hesaplamak için formülüdür.

$$< l_i^n >» c_{n-1} < l_i > \left(\int_{V_t} f_0(r, r_i) dx \right)^{n-1} , n > 1 \qquad (1.63)$$

Formül, başka türlü homojen ortamda gömülü olan fokal emici kusurların çalışılması için önceki bir çalışmada önerilmiştir (Sassaroli A. ve diğ., 2009). Önerilen formül ile heterojen arka plan ortamı için de kullanılabileceğini göstermektedir. Önemle belirtilmelidir ki bu yöntemle, genel yüksek mertebeden bir pertürbasyon problemini tam olarak çözülmez, ancak birinci derece problemine indirgenebilir (Sassaroli ve diğ., 2009).

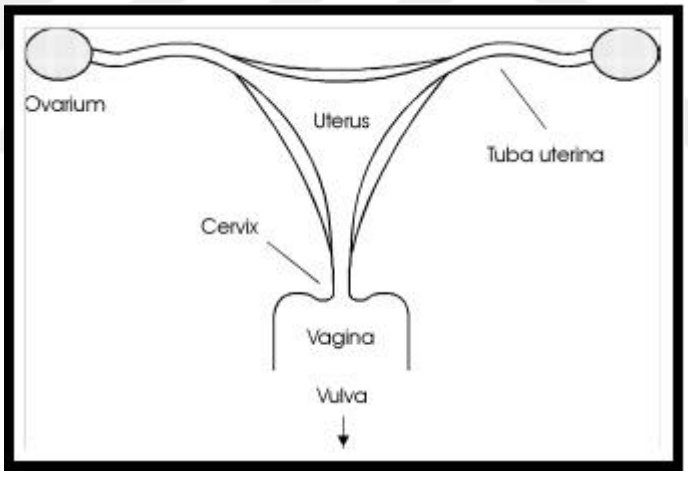
1.6. İnsan Jinekolojik Dokularının Anatomisi

1.6.1. İnsan serviks dokusunun anatomisi ve optik özellikleri

Uterin serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar arasındaki ana kanserdir ve dünya genelindeki kadınlarda önemli bir ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Missaoui ve diğ., 2011). Serviks, dölyolunda görünen rahmin bir

parçası olup, ortasında bir kanal bulunan küçük, sert ve adaleli, kaslı (overa göre) bir organdır. Rahimin iki üst yanlarında, yaklaşık 10 cm kadar uzunluğu ve saçak biçiminde uzantıları olan iki tüp bulunur. Bu tüpler fallop tüpleri olarak bilinir ve bu tüpler yumurtalığın çevresini sararak, yumurtalıkta her ay oluşan yumurtayı rahme doğru iletmekle ilgili görevlerini yerine getirirler. Bu anlatılanlar dışında yumurtanın sperm hücreleriyle döllenmesi de tüpler içerisinde meydana gelir (URL-4).

Oftalmolojinin yanı sıra, jinekoloji, lazer uygulamaları için en önemli disiplinlerden biridir. Bunun nedeni, Servikal İntraepitelyal Neoplazinin (CIN) tedavisinde % 93-97 kadar yüksek başarı oranına, yani yeni servikal dokunun CO_2 lazer ile nadiren büyümesine bağlı olmasıdır. CIN rahim ağzının en sık görülen değişikliğidir ve mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmelidir. Aksi takdirde serviks kanseri gelişme ihtimali yüksektir. Serviks, vajina ve rahim arasındaki bağlanma kanalını temsil eder. Serviks ve bitişik organların yerleri Şekil 1.6 'da gösterilmiştir.



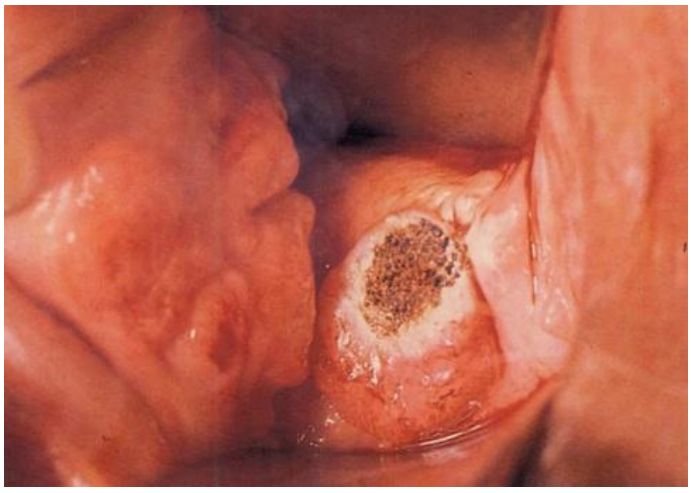
Şekil 1.6. Serviks ve bitişik organların yerleri (Niemz, 2007)

Jinekolojide, lazer tedavisi için birkaç endikasyon mevcuttur. Bunlar, Vulvar Intraepitelyal Neoplazi (VIN), Vajinal Intraepitelyal Neoplazi (VAIN), Servikal Intraepitelyal Neoplazi (CIN), endometriozis, uterin tüpün tıkanması, sterilizasyon, ikiz ikiz transfüzyon sendromudur.

1.6.2. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)

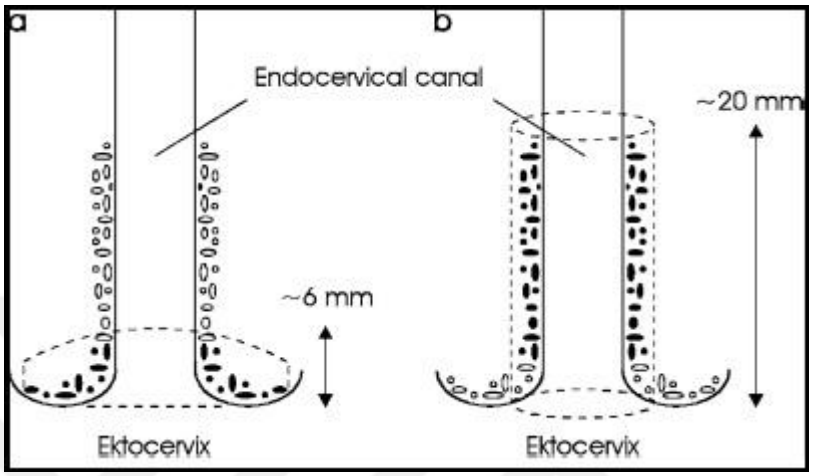
Servikal kanser gelişimi için risk altındaki doku, transformasyon bölgesinde bulunan kolumnar epiteldir. Bu tip epitel, endoservikal kanalın aşağı ve yukarı hareket edebilir. Bu nedenle, herhangi bir tedaviden önce kesin konumunu belirlemek çok önemlidir. Genellikle jinekolojik amaçlar için özel olarak tasarlanmış bir endoskop olan bir kolposkopla elde edilir. Biyopsinin histolojik değerlendirmesine göre, neoplazinin seyrine bağlı olarak üç sınıf CIN (1-3) ve servikal karsinom ayırt edilir. Biyopside servikal karsinom varlığı ortaya çıkarsa, serviks komple rezeksiyonu gösterilir. Geç bir kanser evresinde uterus ya da vajina gibi bitişik organların da çıkarılması gerekebilir.

CIN I durumunda, kolumnar epitel genellikle Şekil 1.8(a)'da gösterildiği gibi ektoservikste bulunur. Ablasyonlu epitel VIN veya VAIN'de olduğu gibi bu şekilde buharlaştırılır. Lazer ışınının hızlı hareketleri, sıcaklığın daha homojen bir şekilde dağılmasına neden olur ve böylece karbonlaşmanın olasılığını azaltır. Tarayıcı ayna cihazları, cerrahın kirişi sabit şekilde hareket ettirmesine yardımcı olmak için mevcuttur. Şekil 1.7'de serviks dokusunun buharlaşması 10W'lık bir güce sahip bir CO_2 lazer ile elde edildiği şekilde gösterilmiştir. Duman kaçışı genellikle ameliyat sırasında kaçınılmazdır, ancak özel olarak tasarlanmış emme tüpleri ile yönetilebilir.

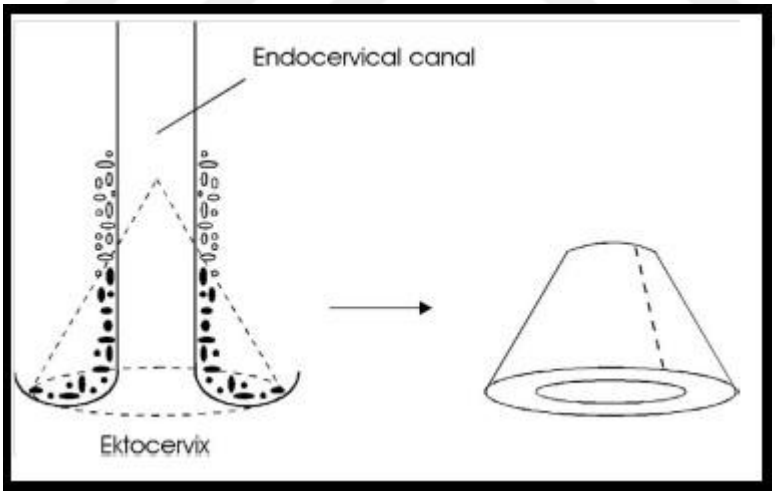


Şekil 1.7. Servikal dokunun CO_2 lazeri ile buharlaştırılması (Güç: 10 W), (Burk (Heidelberg) ve Dr. Kurek (Heidelberg) tarafından sağlanan fotoğraflar) (Niemz, 2007)

Şekil 1.8'de gösterildiği gibi odaklanmış bir CO_2 lazerle serviksten koni şekilli bir hacminin çıkarılmasını önermektedir. Koninin açısı, neoplazinin bireysel kapsamlarına göre ayarlanabilir. İşlemin kendisine lazer konisi denir. Kesilen koni daha sonra Şekil 1.9'da gösterildiği gibi histolojik muayene için boşaltılır.



Şekil 1.8. (a) CIN 1 durumunda CO_2 lazer tedavisi. (b) CIN 2 veya CIN 3 durumunda CO_2 lazer uygulaması (Niemz, 2007)



Şekil 1.9. CIN 2 veya CIN 3 durumunda alternatif CO_2 lazer tedavisi (Niemz, 2007)

Hastalıklı epitel doku ovallerle Şekil 1.8'te gösterilmiştir. Kesikli çizgiler, kesilecek hacmin eksize edileceğini gösterir Şekil 1.9 (sol). Kesilen koni histolojik muayene için açılmıştır Şekil 1.9 (sağ) (Niemz, 2007).

Eğer CIN 2 veya CIN 3 tanısı konulursa, tekrarlama ihtimalini azaltmak için serviksin parçaları çıkarılmalıdır.

Her iki cerrahi, elde edilen biyopside dikkatli bir şekilde değerlendirildikten ve serviks uzunluğunun bir mikrometre probu ile belirlenmesinden sonra gerçekleştirilir. Bu vasıtayla, değişmiş dokuların hepsinin çıkarılıp kaldırılmadığı belirlenebilir (Niemz, 2007). Modern tarama yöntemlerinin gittikçe etkili tedavi yöntemleri ile kombinasyonu, son 50 yıl içinde servikal kansere bağlı mortalitede çarpıcı bir azalmaya neden olmuştur. Bununla birlikte, ABD'de, 1996 yılında 15700 yeni serviks kanseri vakası teşhis edilmiş ve 4900 hastalığına yenik düşmüştür (Hornungs, 1999).

1.7. Fotodinamik Terapi (PDT)

20. yüzyılın başından bu yana, Von Tappeiner tarafından bildirilen bazı boyaların fotosensitize edici etkileri uyardığı bilinmektedir. Işıklarla kombinasyon halinde boyaların ilk terapötik uygulaması von Tappeiner ve Jesionek tarafından önerildi. Daha sonra Auler ve Banzer tarafından, bazı porfirinin tümör hücrelerinde uzun bir temizlenme süresine sahip olduğu gözlemlendi. Kelly ve Snell, insan mesane karsinoması durumunda bir fotosensitizerin ilk endoskopik uygulaması hakkında rapor ettiler. Günümüzde, fotodinamik terapi fikri modern kanser tedavisinde temel direklerden biri haline gelmiştir.

Fotodinamik Terapi (PDT) aşağıda anlatıldığı gibi yapılır;

Önce bir fotosensitizer, örneğin Hematoporfirin türevi (HpD), hastanın bir damarına enjekte edilir. HpD durumunda, vücut ağırlığı kilosu başına 2,5-5 mg uygulanır. Önümüzdeki birkaç saat içinde HpD beyin dışındaki tüm yumuşak dokulara dağıtılır. Bir fotosensitizerin temel özelliği, ışınlanana kadar aktif olmamasıdır. 48-72 saat sonra çoğu sağlıklı dokudan temizlenir. Tümör tedavisi, fotodinamik terapinin ana uygulama alanıdır. Fotodinamik terapide en sık kullanılan fotosensitörlerden birisi HpD olarak adlandırılan bir hematoporfirin türevidir.
Buzağı kanından türetilir ve farklı porfirinlerin kompleks bir koleksiyonudur, esas olarak dihematoporphyrin, hidroksietilvinil-deuteroporfirin, protoporfirindir.

Bu maddeler arasında, diastereorfirin, fotosensitizeniem edici etkinin sağlanmasında aktif bileşentir. HpD'nin medikal uygulaması ilk olarak Lipson ve Baldes tarafından gerçekleştirildi. HpD'nin tescilli isimleri arasında, Photofrin I ve Photofrin II bulunur. Fotodinamik tümör tedavisi alanı yeni gelişmeye başladı. HpD ile tedavi konusunda çok çaba sarf edilmesine rağmen halen yapılması gereken daha çok araştırma gerekmektedir. Bu tedaviyi daha da iyileştirmek için mTHPC ve ALA gibi alternatif ışığa duyarlılaştırıcılar büyük bir hasta grubunda araştırılmalıdır. Verimlilikleri, endikasyonları ve olası kontrendikasyonlarıyla ilgili dikkatli sonuçlar çıkarılmalıdır. Son olarak, onaylanmış bir komite, tüm sonuçları, iyonize radyasyona maruz kalma gibi diğer minimal invaziv yöntemlerle elde edilenlerle karşılaştırmalıdır (Niemz, 2007). PDT, esasen, yüzey dokusu ve ince tümörleri tedavi etmek için, hedef dokuda seçici bir hasara neden olmak için ışığa duyarlı bir ilaç ve ışığın bir kombinasyonunu kullanarak bir yöntemdir. Dahası, genel etkinlik hem ilaç hem de ışık dozimetresinin dikkatli planlanmasını gerektirir. "Fotodinamik eylem" terimi, 1904'te fotobiyolojinin öncülerinden biri olan Herman von Tappeiner tarafından Münih, Almanya'da tanıtıldı. Oksijen varlığına bağlı olan fotokemoterapi, fotodinamik terapi (PDT) olarak adlandırılır. Fotodinamik eylemin ilk sistematik çalışması Münih'te 1897'de Hermann von Tappeiner'in gözetiminde bir tıp öğrencisi Oscar Raab tarafından gerçekleştirildi. Tappeiner meslektaşı Jodlbauer ile birlikte, fotosensitizasyon üzerine büyük miktarda bilimsel çalışma yaptı ve oksijenin fotodinamik eylem için gerekli olduğunu keşfetti (1904). İlk kez, bu oksijene bağımlı fotodinamik eylem için "fotodinamik terapi" terimini kullandı ve bir dermatolog (Jesoniek) ile birlikte, o insanlarda cilt kanseri tedavisinde PDT yapan ilk kişi oldu. Eozini bir fotosensitizer olarak kullandılar. Hematoporfirin ve türevi PDT gelişiminde merkezi olmuştur. 1908'de Hematoporfirinin biyolojik özelliklerini ilk araştıran Hausmann oldu. 1908-1913'de, hematoporfirin ile ışıkla nasıl duyarlı olduğunu gösteren çeşitli fotobiyolojik deneyler gerçekleştirildi; İnsanlarda duyarlılık üzerine yapılan ilk çalışmalar 1913 yılında kendisine enjekte edilen hematoporfirin Meyer-Betz tarafından yapıldı ve iki ay boyunca ışığa duyarlı kaldı. ALA-PDT sırasında bugün görülen olaya benzer şekilde duyarlıydı. Meyer ve Fischer, PDT' nin etkinliği için porfirin yapısının önemi üzerine daha fazla araştırma yaptı. Polialard tarafından 1924'te porfirinlerin tümör seçiciliği gözlemlendi. Hematoporfirinin insan malignitelerinde tümör lokalizasyon kabiliyetine sahip

olduğu ancak daha sonra hematoporfirinin saflaştırılmasının zor olduğu ve daha sonra saf maddeler arandığı anlaşıldı. 1948 yılında Figge, hematoporfirin türevini (HPD) kanser tespiti için önemli bir madde olarak tanıttı. PDT için ALA kullanma fikri, ilk kez Malik ve ark. Tarafından bildirilmiştir. Kennedy ve Pottier, insan derisi tümörlerini topikal olarak ALA bazlı PDT179 ile başarıyla tedavi ettiler. O zamandan beri, ALA-PDT çok sayıda kliniklerde kullanılmıştır.

1.7.1. Fotodinamik terapi ve ışık

PDT'de tutarlı ve tutarsız ışık kaynakları kullanılabilir. Tutarlı, monokromatik ışık kaynakları olarak lazerler diğer ışık kaynakları türlerine göre avantajlarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Lazer ışığı kullanarak, kullanılan fotosensitizerin soğurma bandıyla eşleşebilen belirli bir dalga boyunun elde edilmesi olasılığı vardır.

PDT'deki en önemli kısıtlayıcı faktörlerden biri ışık penetrasyon derinliğidir. PDT'de sıklıkla kullanılan 630 nm dalga boyundaki kırmızı ışık için penetrasyon derinliği dokunun optik özelliklerine bağlı olarak 2-5 mm'dir. Daha kısa dalga boyları dokuda çok daha kısa penetrasyona sahiptir. Moan ve ark. Bununla birlikte, 410 nm'de ışığın, insan cildi ve kas dokularında 2 mm derinliğe kadar hücrelerin inaktive edilmesi için kullanılabileceğini göstermişlerdir. PDT'nin ışık verme bakış açısından klinik etkinliği, akıcılık hızı, toplam ışık dozu ve aydınlatma geometrisi gibi birkaç parametreye bağlıdır (Yavari, 2006).

2. DIFFUSION & PERTURBATION PROGRAMI

Difüzyon ve Pertürbasyon programı, DE'nin çözümlerinin hesaplanması ve görselleştirilmesi ile homojen bir ortam için pertürbasyon teorisine adanmıştır. Program, homojen ortamda DE'nin çözümlerinin hesaplanması için ileri bir çözücüdür. Bu yazılım, Visual C ortamında geliştirilmiş kullanıcı dostu bir arayüze sahiptir.

Benzetimler, simülasyon için ilgili tüm miktarların kullanıcı tarafından ayarlanabileceği karşılık gelen bir panoda kurulur.

Program, üç farklı geometriyle simülasyonlar gerçekleştirebilir: sonsuz orta, yarı sonsuz orta ve döşeme. Difüzyon ve Pertürbasyon çıktısı, yansıtma, transmitans ve akıcılık oranı gibi klasik miktarları içerir. Simülasyonlar zaman etki alanında veya CW alanında gerçekleştirilebilir. Seçilen çıktı farklı şekillerde görselleştirilebilir. Zaman alanı için program, ortamın zamansal tepkisini, sabit bir zaman değeri için bir alıcı haritasını veya sabit bir zaman değeri için bir homojenlik haritasını görüntüleyebilir. CW alanı için, program tarafından iki tür çıktı görüntülenebilir: bir alıcı harita veya bir homojenlik haritası.

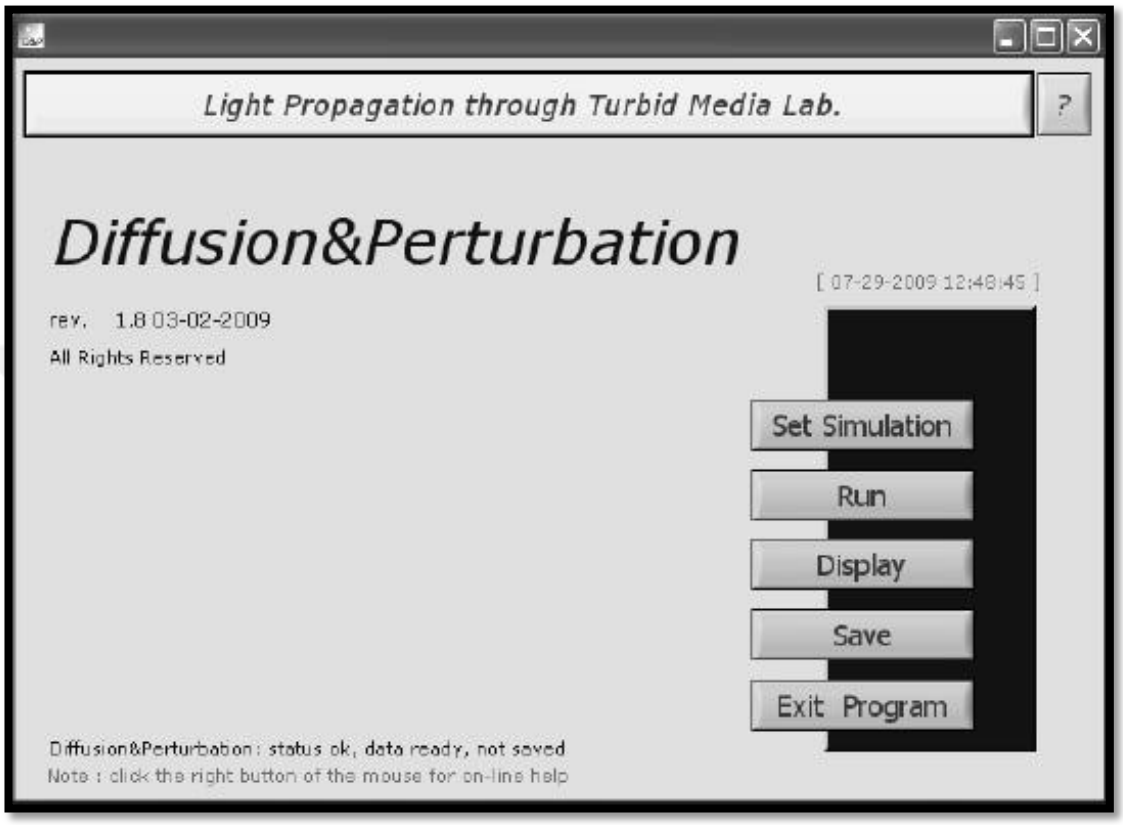
Geçici tepki için, seçilen çıktı (yansıtma, geçirgenlik, akıcılık) ve buna karşılık gelen soğurma ve saçılma pertürbasyonu için ifade edilir.

Alıcı haritası, alıcının konumunu değiştirerek elde edilirken, bir homojenlik haritası, alıcının sabit bir konumu için, ortam içindeki bir birleşik pertürbasyon konumunu değiştirerek elde edilir. ($\delta DVi = 1\ mm^4$ veya $\delta\mu_a Vi = 1\ mm^2$ ile saçılma veya soğurma).

Set simülasyon panelinde simülasyonun optik ve geometrik özellikleri kullanıcı tarafından seçilir. Program tarafından görüntülenen miktarların (geçici veya uzamsal) aralığı aynı panoda seçilir. Ayarlanan simülasyon paneli gerekli bilgilerle doldurulduktan sonra, simülasyona devam etmek mümkündür.

2.1. Diffusion&Perturbation Programı Ana Paneli

Difüzyon ve Pertürbasyon Programı ana paneli Şekil 2.0'da görüldüğü gibidir. Program açıldığında kullanıcı ilk bu panel ile karşılaşır.



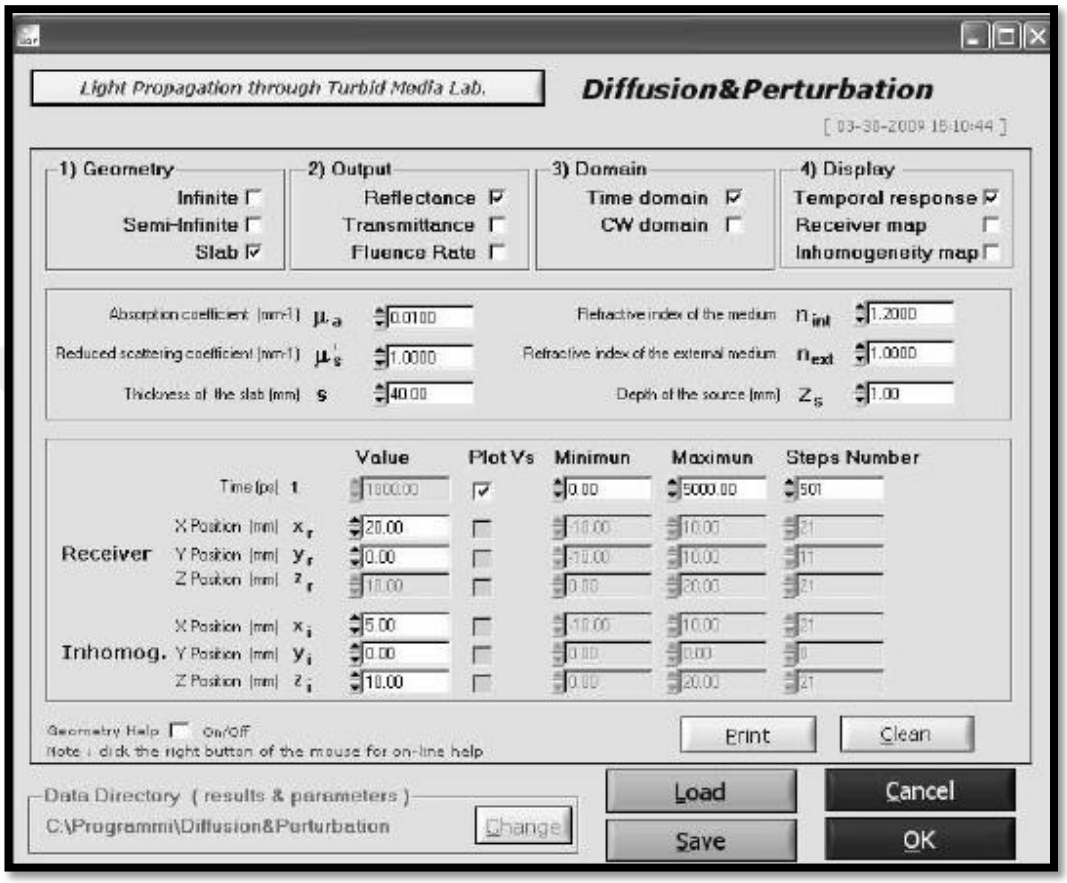
Şekil 2.0. Diffusion & Perturbation Programı Ana Panel Ekranı (Martelli, 2010)

Difüzyon & Pertürbasyon Programı ana paneli Şekil 2.0'da görüldüğü gibidir. Hesaplama zamanı, programla gerçekleştirilebilen simülasyonların çoğu için önemsizdir.

Program tarafından hesaplanan miktarlar, virgülle ayrılmış değerler (CSV) biçimini kullanarak bir ASCII dosyası olarak görüntülenebilir ve kaydedilebilir. Veriler daha fazla analiz edilebilmekte ve kullanıcı tarafından ayrıntılandırılabilmektedir.

2.2. Diffusion&Perturbation Programı Simülasyon Paneli Ayarlama

Difüzyon & Pertürbasyon Programı panel ayarlama ekranı Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Optik özellikler bu panele girilerek simülasyon başlatılır.



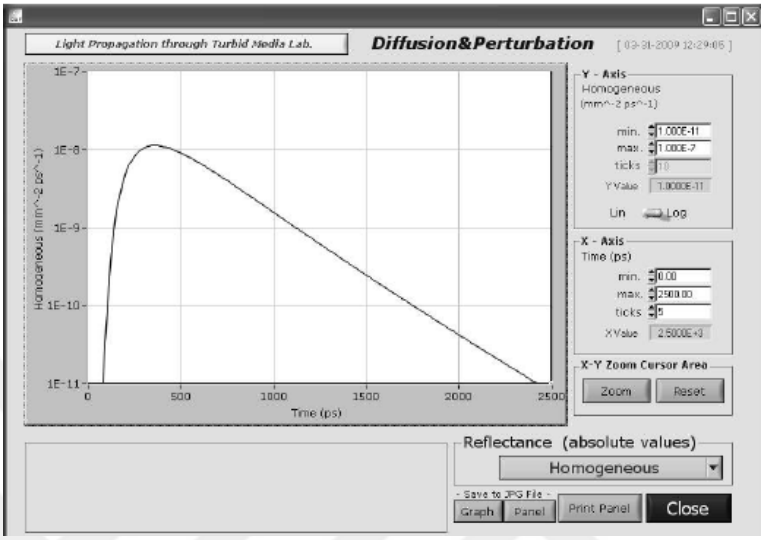
Şekil 2.1. Diffusion&Perturbation Programı Simülasyon Paneli Ayarlama Ekranı (Martelli, 2010)

Programda kullanılacak değişkenler bu arayüzde değiştirilebilir. Difüzyon ve Pertürbasyon Programı Green's fonksiyonlarına dayalı çeşitli altprogramlar kullanır. Bu altprogramların kaynak kodu FORTRAN dili ile yazılmış ve Difüzyon ve Pertürbasyon programı tarafından DLL kitaplıkları olarak kullanılmıştır. Reflektans ve transmitans için çözümlerin Fick'in yasasına dayalı çözümler kullanarak uygulandığına işaret ediyoruz. Hibrid EBPC yaklaşımına dayanan çözümler, dış yüzey üzerinde değerlendirilen akıcılık için Difüzyon ve Pertürbasyon kodunun sağladığı çözümü 2A ile bölerek elde edilebilir (Martelli ve diğ., 2010).

Difüzyon ve Pertürbasyon Programı ile gerçekleştirilen modellemelerin sonuçlarını içeren örnek grafikler Şekil 2.2, Şekil 2.3 ve Şekil 2.4 te gösterilmiştir.

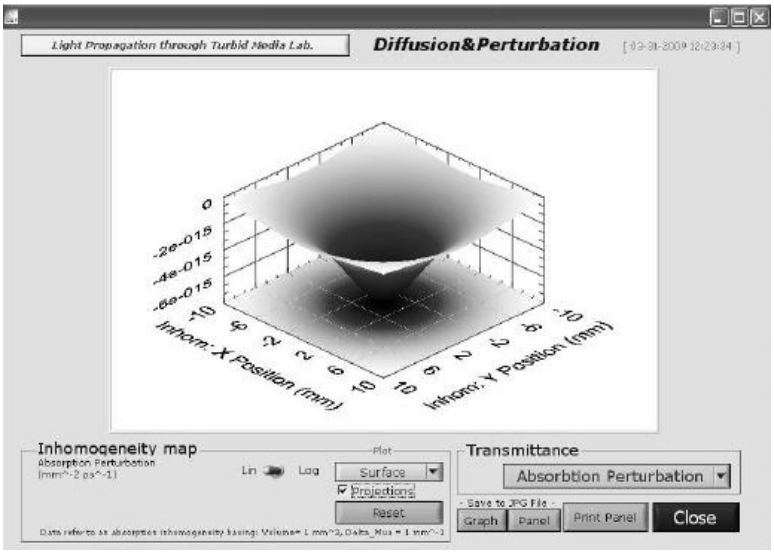
2.3. Görüntü Paneli

Difüzyon & Pertürbasyon programı ile üretilen pertürbasyon grafik örnekleri Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Difüzyonlu bir levhadan gelen yansıma için Difüzyon ve Pertürbasyon programı ile üretilen bir homojen pertürbasyon grafik örneği (Martelli ve diğ., 2010)

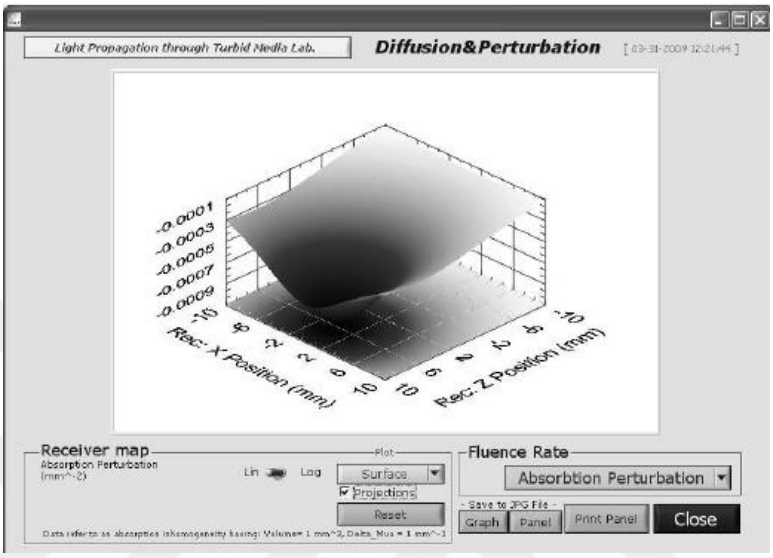
2.4. Zamansal Cevabın Gösterilmesi



Şekil 2.3. Difüzif bir levhanın içinde bir soğurma pertürbasyonu için Difüzyon ve Pertürbasyon programı ile üretilen geçirgenlik için homojenlik haritası örneği (Martelli ve diğ., 2010)

2.4. Alıcı Haritasının Gösterilmesi

Difüzyon & Pertürbasyon programı ile üretilen akıcılık için bir alıcı haritası örneği Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Diğer oluşturulan haritalara ise çoklu seçenek bölümünden erişilebilir.



Şekil 2.4. Sonsuz bir ortamdaki bir absorpsiyon bozulması için Difüzyon ve Pertürbasyon programı ile üretilen akıcılık için bir alıcı haritası örneği (Martelli F. ve diğ., 2010)

3. IŞIK DOKU ETKİLEŞİMLERİNİN DIFFUSION & PERTURBATION PROGRAMI İLE MODELLEMESİ

3.1. Servikal Displazinin in vivo Optik Özellikleri

Tablo 3.0. Normal ve Displastik Servikal dokuların dalgaboylarına bağlı soğurma katsayıları. (μ_a ve μ_s mm^{-1} birimindedir).

Dalgaboyu (nm)	Normal Serviks Soğurma Katsayıları	CIN2 Serviks Soğurma Katsayıları	CIN3 Servisk Soğurma Katsayıları
674 nm	0,019	0,015	0,016
811 nm	0,027	0,020	0,020
849 nm	0,034	0,023	0,025
956 nm	0,057	0,044	0,043

CIN II = servikal intra-epitelyal neoplazi (orta); CIN III = servikal intra-epitelyal neoplazi (ciddi karsinoma)

Tablo 3.1. Normal ve Displastik Servikal dokuların dalgaboylarına bağlı saçılma katsayıları. (μ_a ve μ_s mm^{-1} birimindedir).

Dalgaboyu (nm)	Normal Serviks Saçılma Katsayıları	CIN2 Serviks Saçılma Katsayıları	CIN3 Serviks Saçılma Katsayıları
674 nm	0,905	0,844	0,841
811 nm	0,558	0,490	0,468
849 nm	0,611	0,524	0,503
956 nm	0,498	0,389	0,341

CIN II = servikal intra-epitelyal neoplazi (orta); CIN III = servikal intra-epitelyal neoplazi (ciddi karsinoma)

Tablo 3.2. Normal ve Displastik Servikal dokuların modellemelerde kullanılan kırılma indisleri

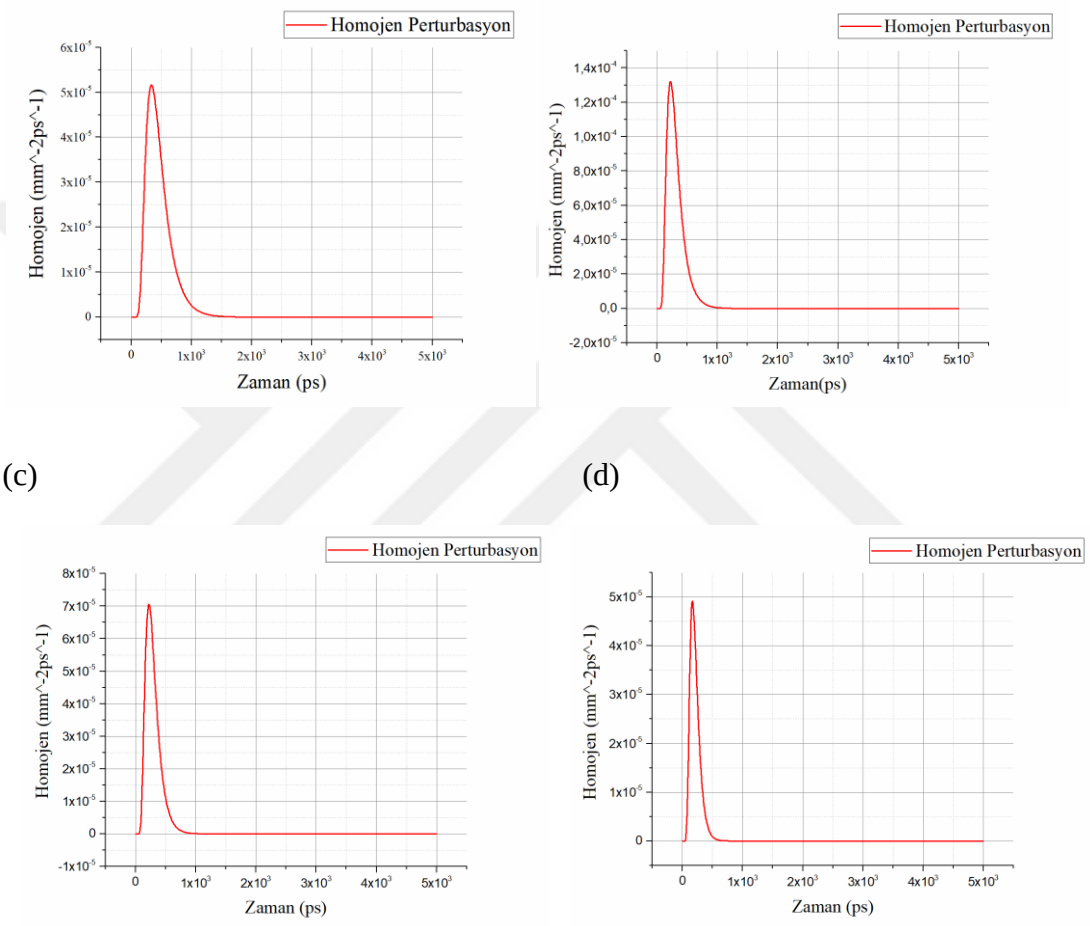
Dalgaboyu (nm)	674 nm	811 nm	849 nm	956 nm
Doku Kırılma İndisi (n)	1,30	1,30	1,30	1,30

Modellemede kullanılan servisk dokularının optik özellikleri Hornung R. ve ark.larının "Quantitative near-infrared spectroscopy of cervical dysplasia in vivo" (Servikal displazinin in vivo kantitatif yakın kızıl ötesi spektroskopisi) isimli çalışmalarından alınmıştır (Hornung ve diğ., 1999).

3.2. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında Normal Serviks Dokusunun Simülasyonları

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.0'da gösterilmiştir.

(a) (b)

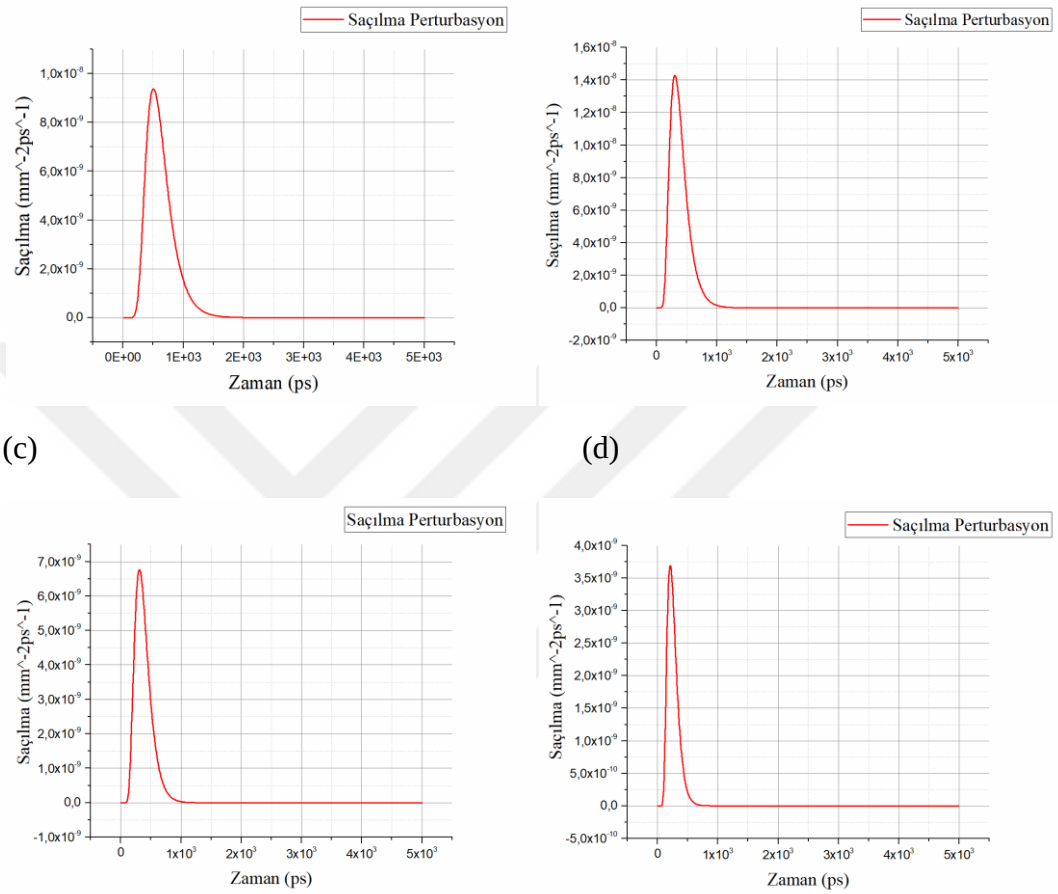


(c) (d)

Şekil 3.0. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonu. (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonu. (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonu

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

(a) (b)

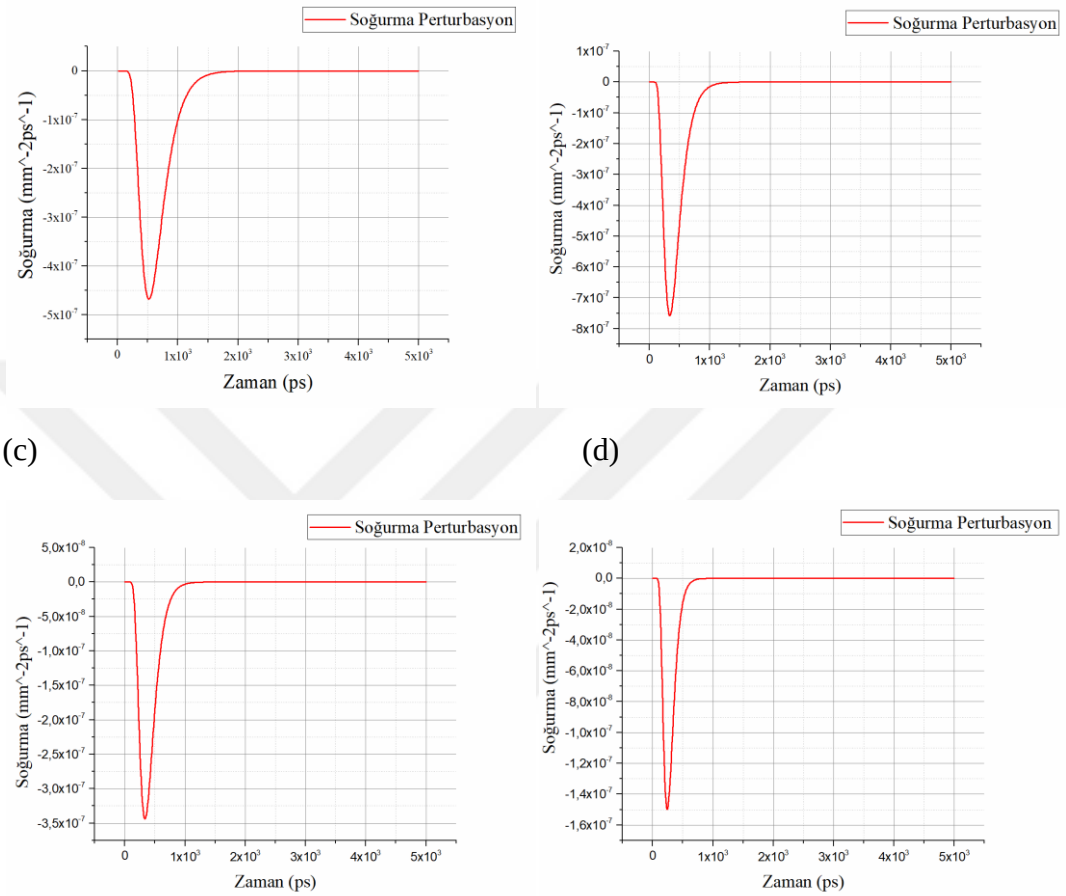


(c) (d)

Şekil 3.1. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu. (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.2'da gösterilmiştir.

(a) (b)



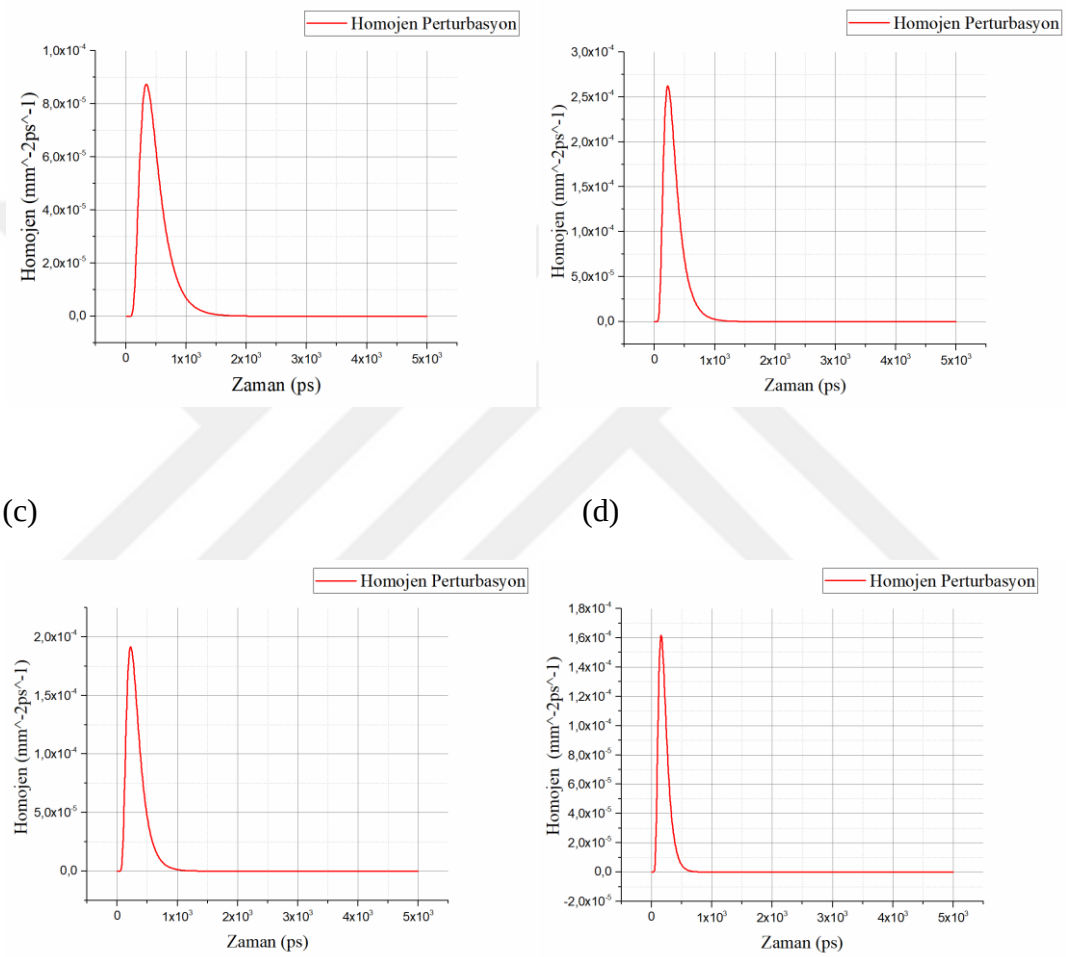
(c) (d)

Şekil 3.2. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu

3.3. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında Serviks (CIN2) Dokusunun Simülasyonları

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.3'da gösterilmiştir.

(a) (b)

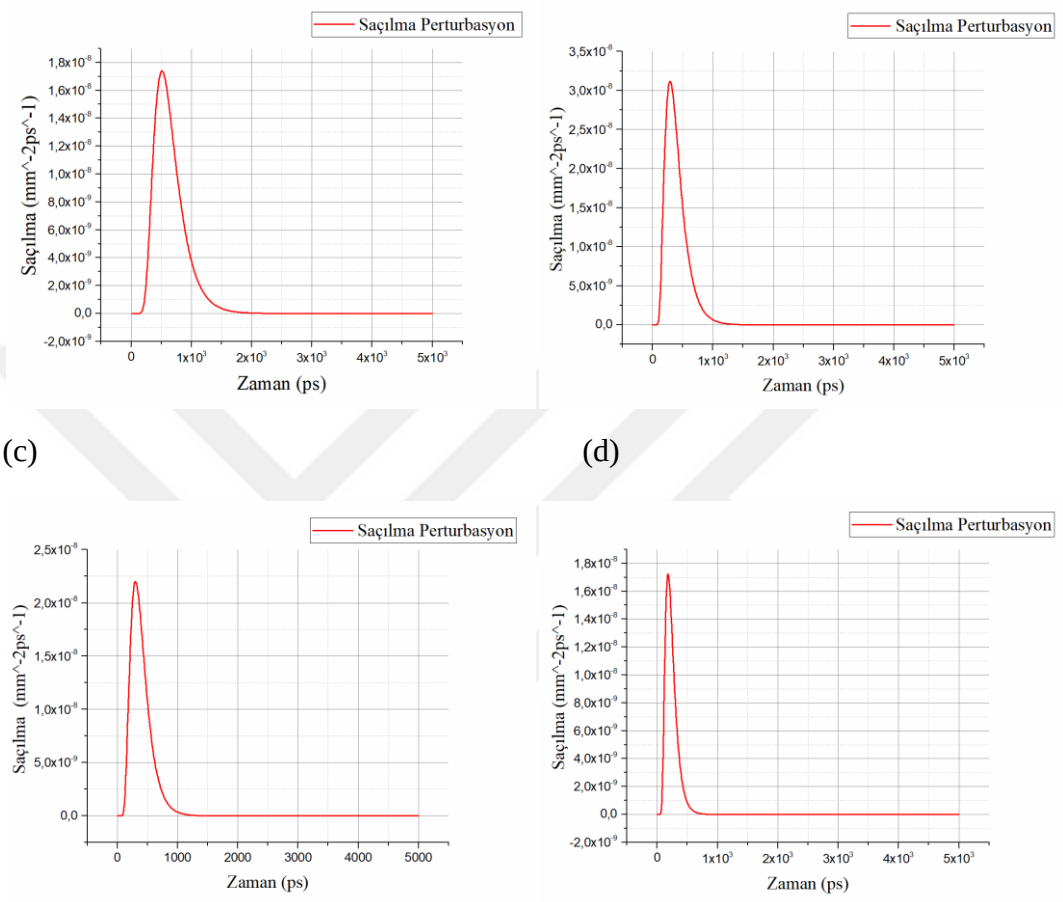


(c) (d)

Şekil 3.3. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.4'te gösterilmiştir.

(a) (b)

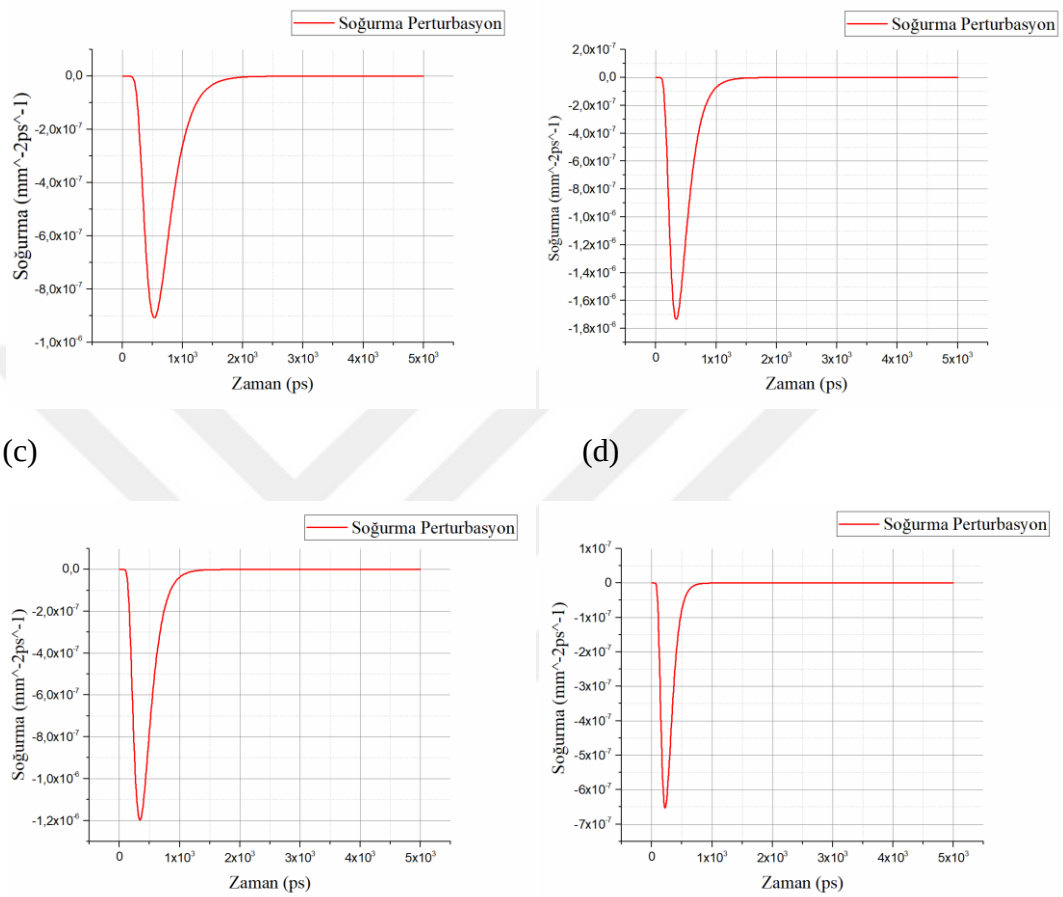


(c) (d)

Şekil 3.4. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.5'de gösterilmiştir.

(a) (b)



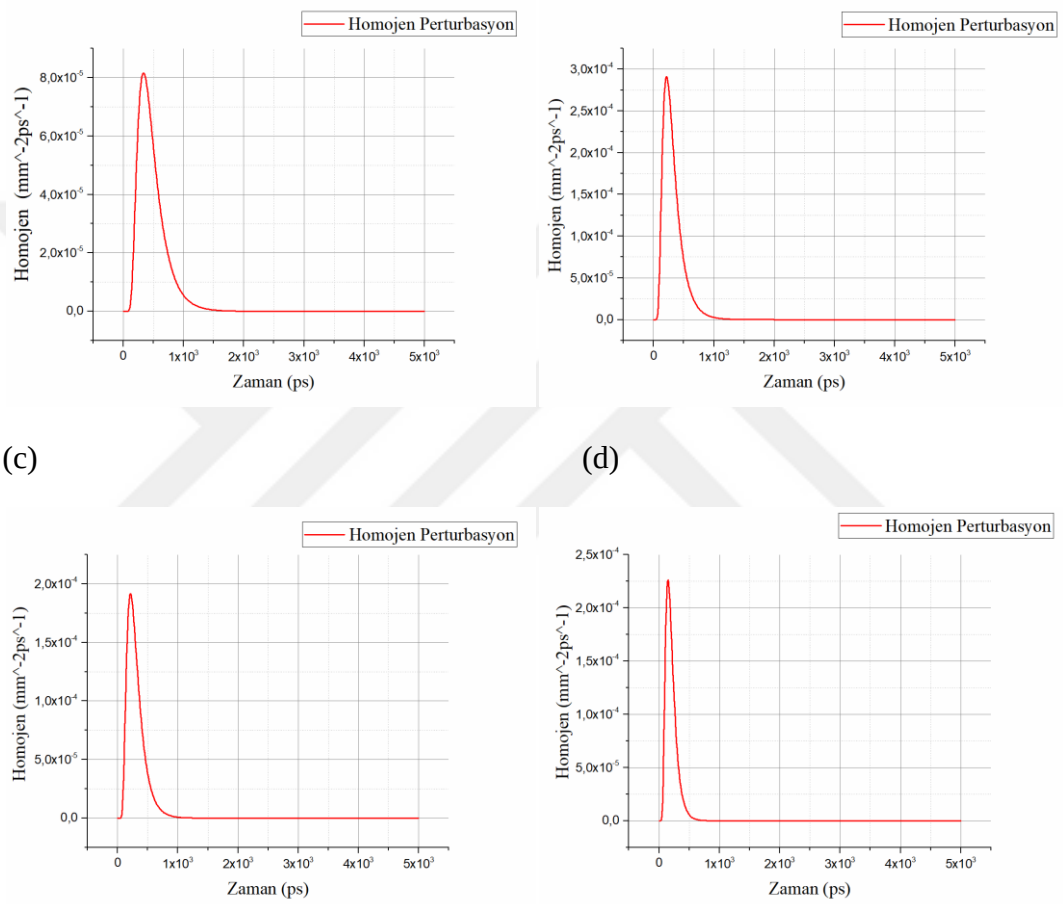
(c) (d)

Şekil 3.5. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu

3.4. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında Serviks (CIN3) Dokusunun Simülasyonları

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.6'de gösterilmiştir.

(a) (b)

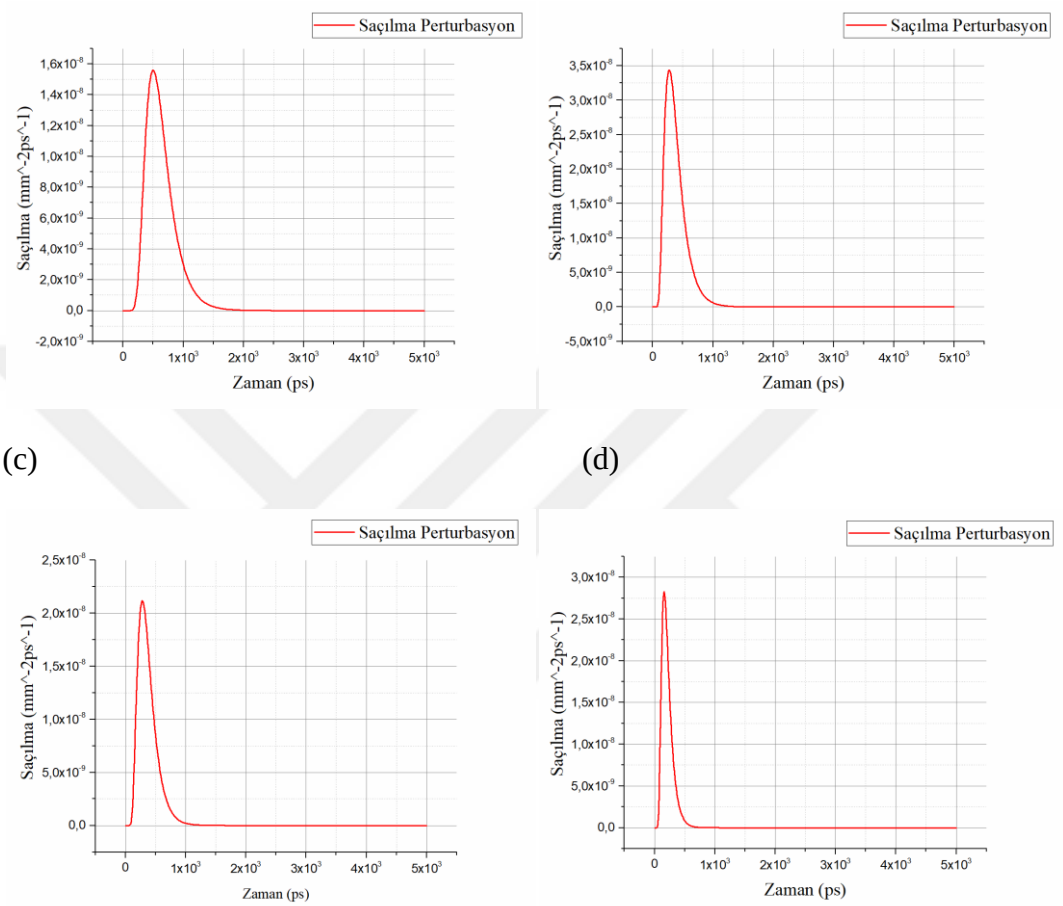


(c) (d)

Şekil 3.6. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonu

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.7'de gösterilmiştir.

(a) (b)

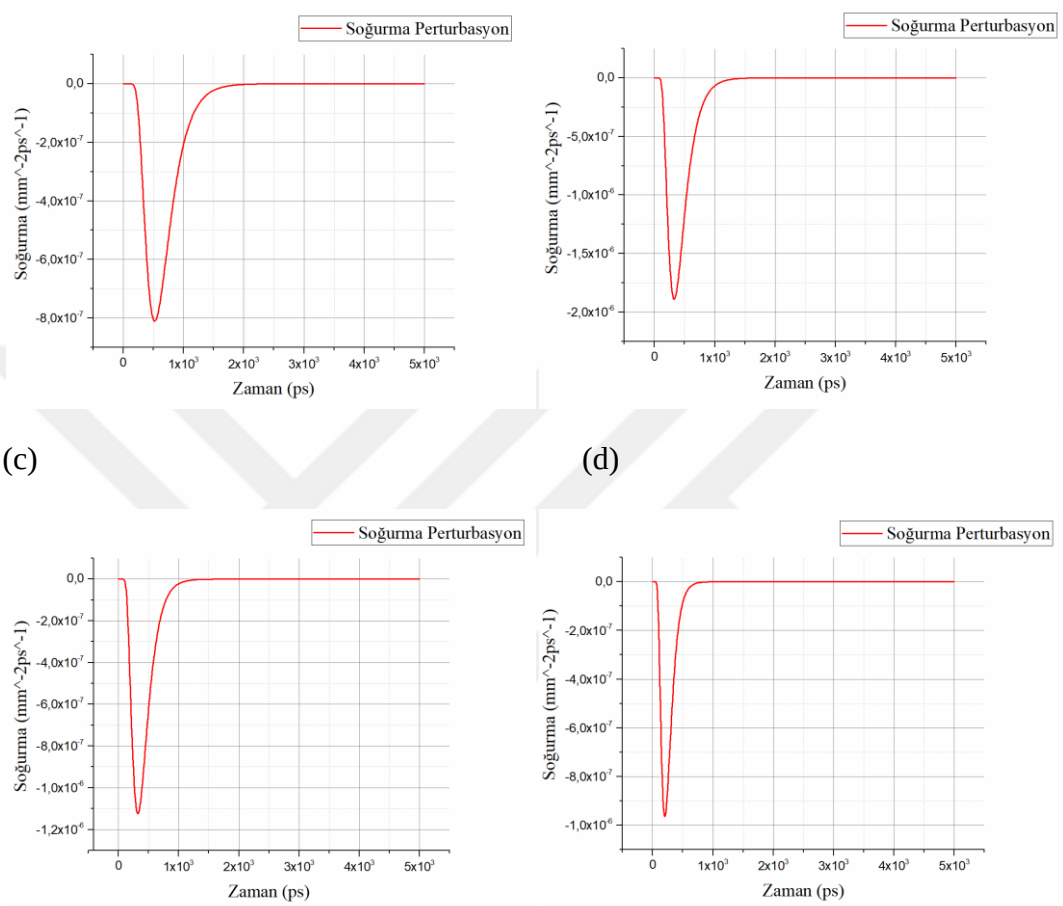


(c) (d)

Şekil 3.7. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonu

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonları grafiksel sonuçları Şekil 3.8'de gösterilmiştir.

(a) (b)



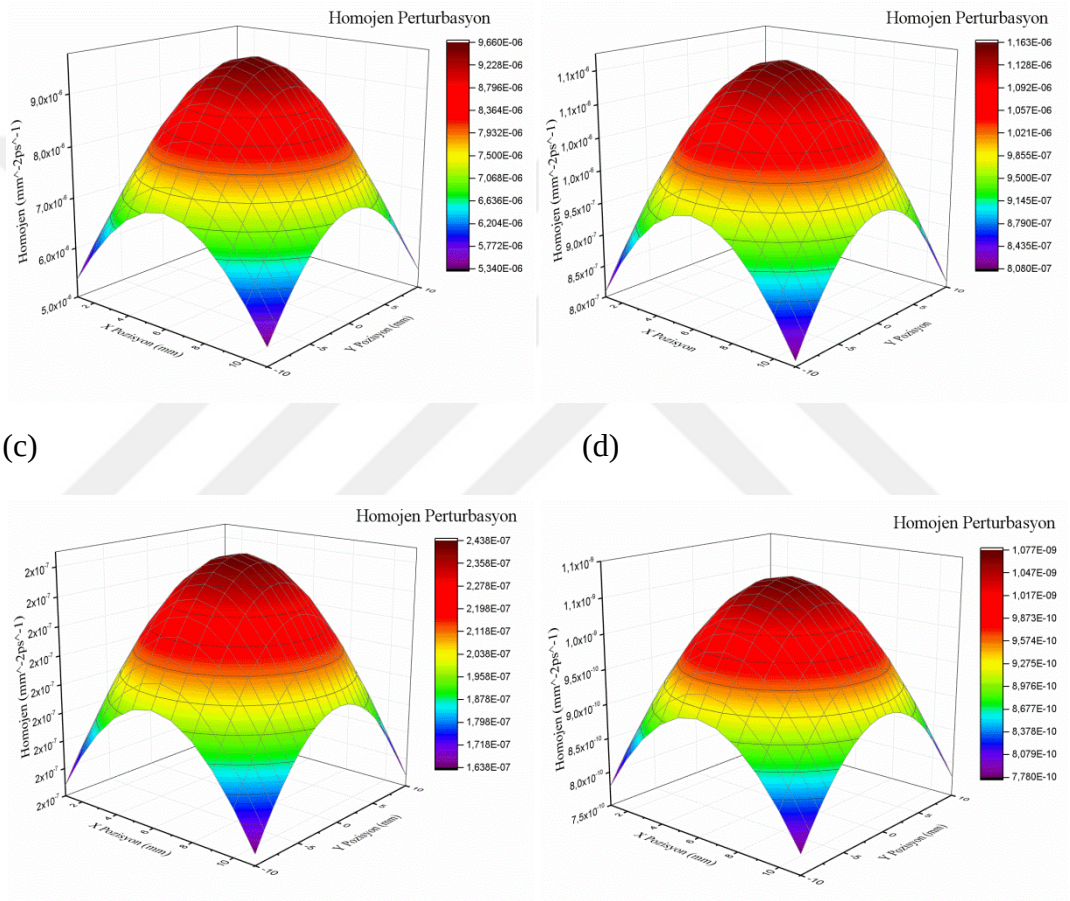
(c) (d)

Şekil 3.8. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonu

3.5. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında Normal Serviks Dokusunun Alıcı Haritası Simülasyonları

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.9'da gösterilmiştir.

(a) (b)

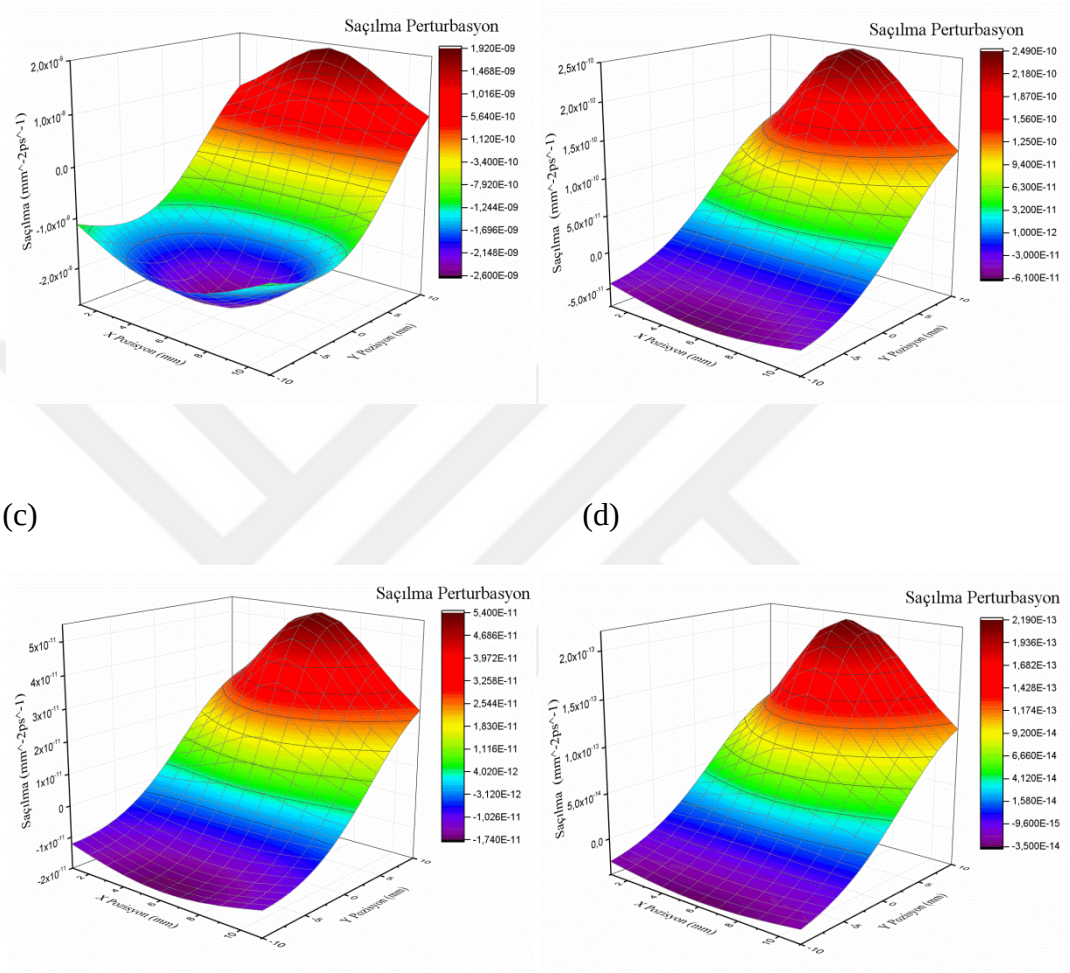


(c) (d)

Şekil 3.9. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.10'da gösterilmiştir.

(a) (b)

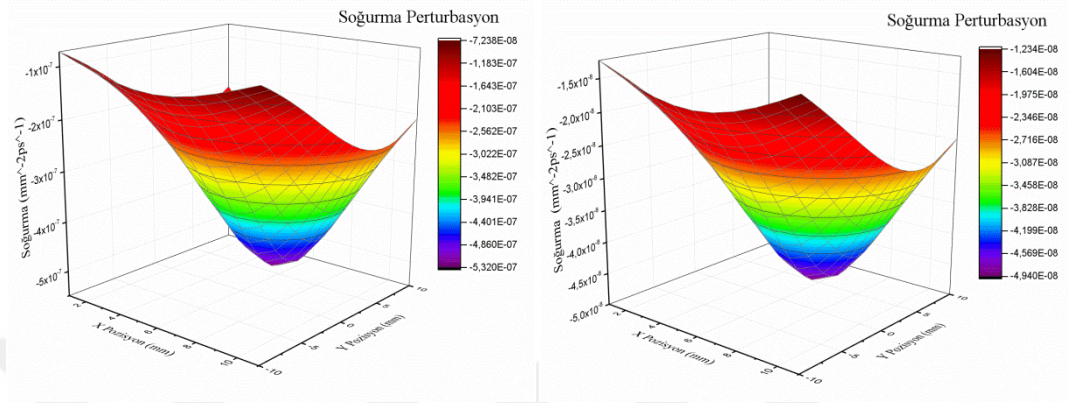


(c) (d)

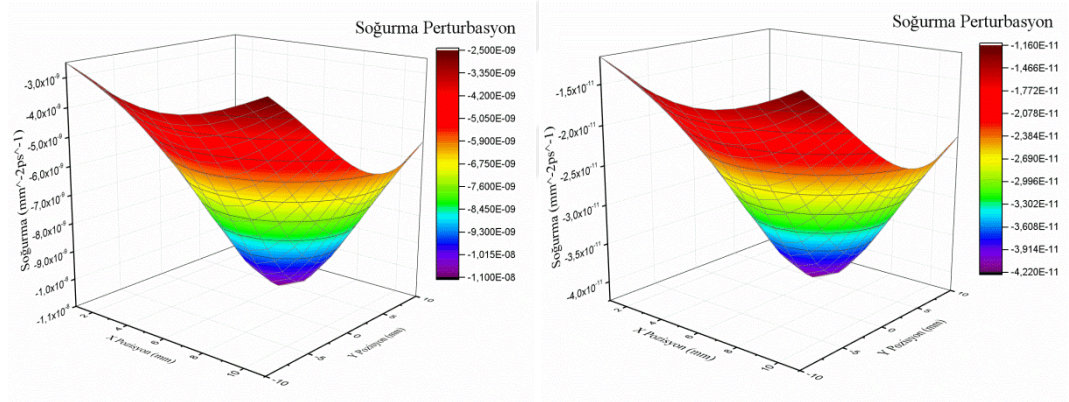
Şekil 3.10. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.11'da gösterilmiştir.

(a) (b)



(c) (d)

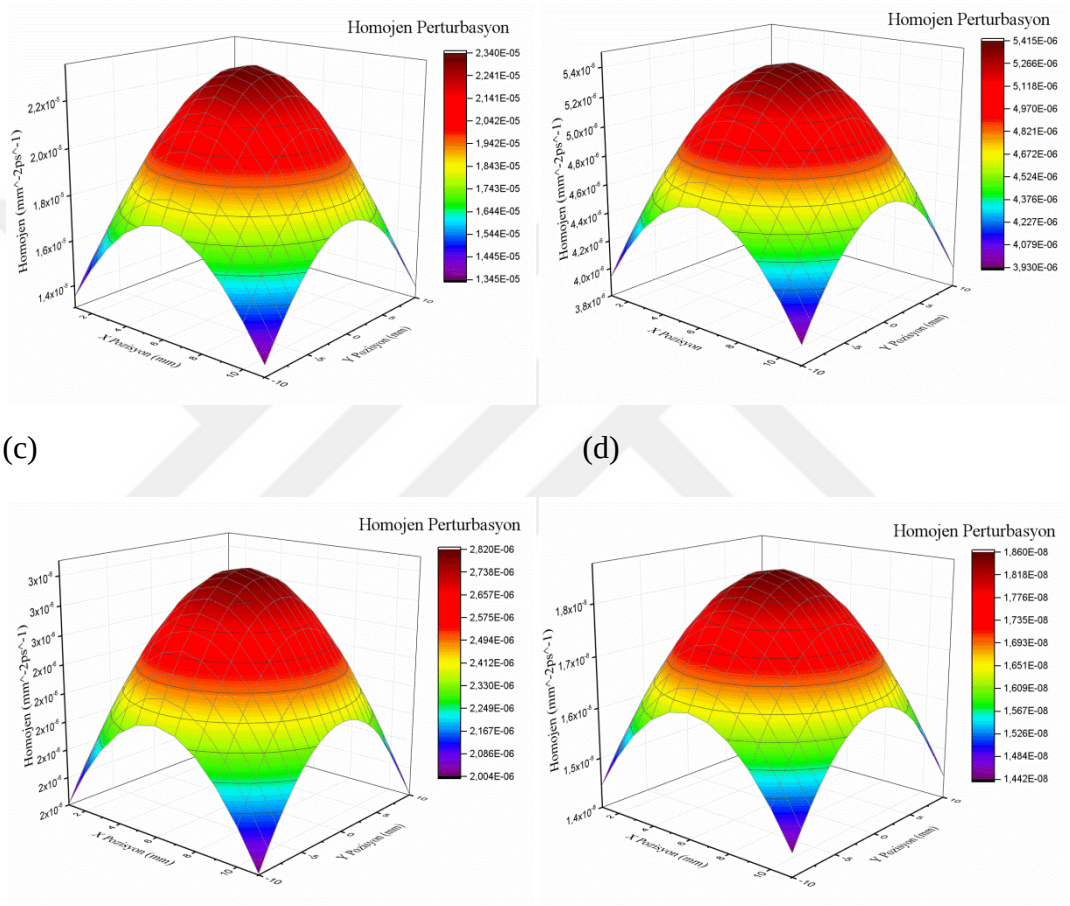


Şekil 3.11. (a) 674 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda Normal Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

3.6. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusunun Alıcı Haritasında Simülasyonları

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.12'da gösterilmiştir.

(a) (b)

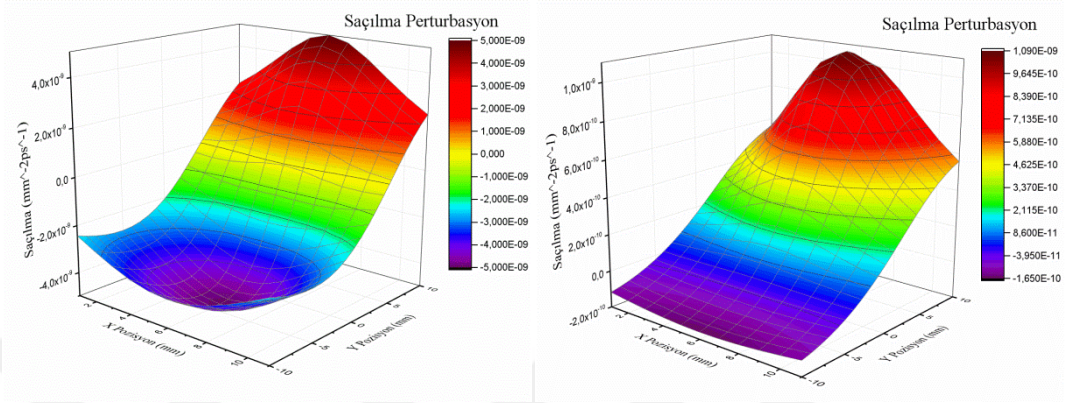


(c) (d)

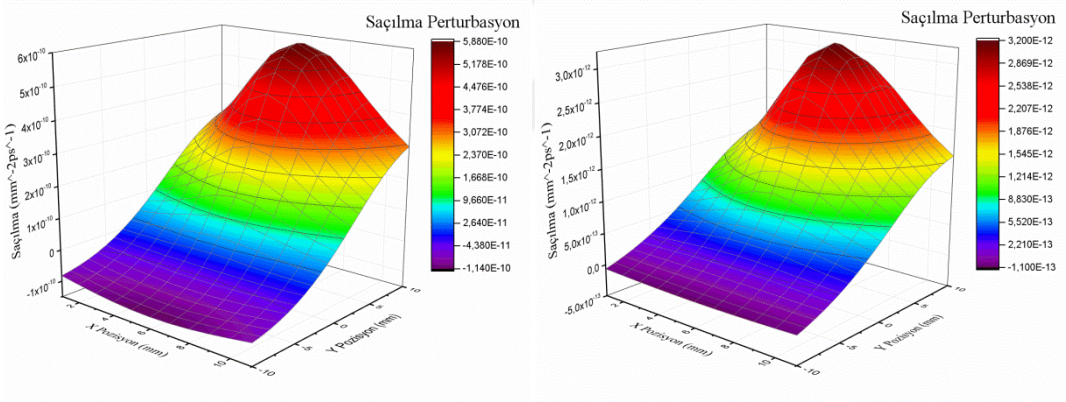
Şekil 3.12. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.13'de gösterilmiştir.

(a) (b)



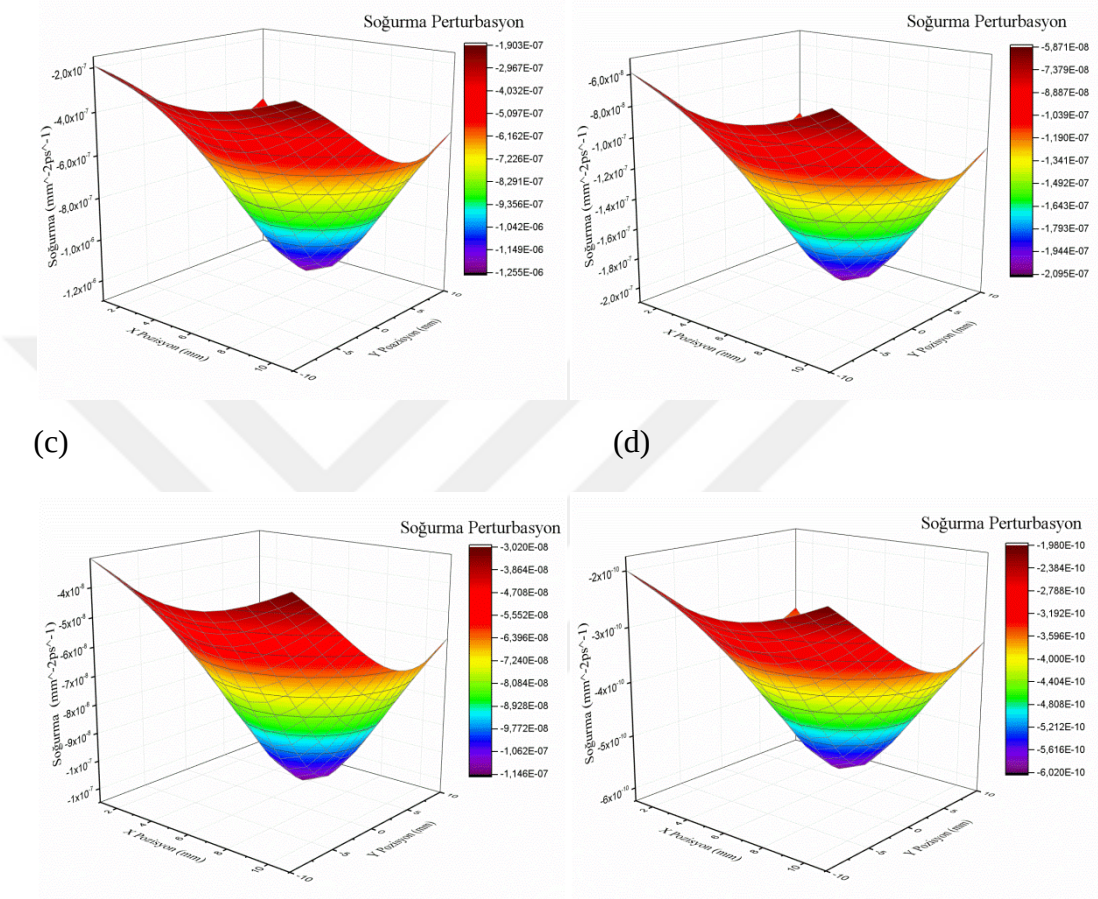
(c) (d)



Şekil 3.13. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.14'de gösterilmiştir.

(a) (b)



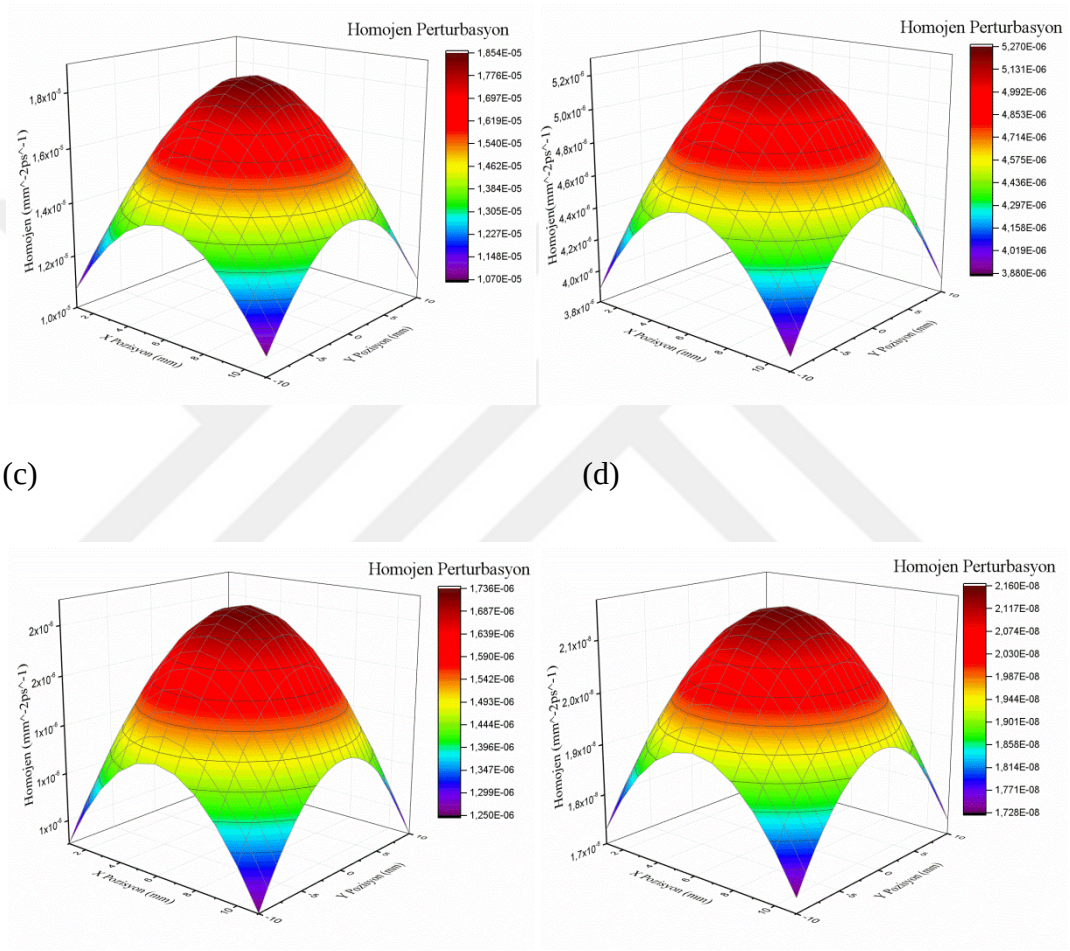
(c) (d)

Şekil 3.14. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda CIN2 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

3.7. Yarı Sonsuz Durum İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm Dalgaboylarında CIN3 Dokusunun Alıcı Haritasında Simülasyonları

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.15'de gösterilmiştir.

(a) (b)

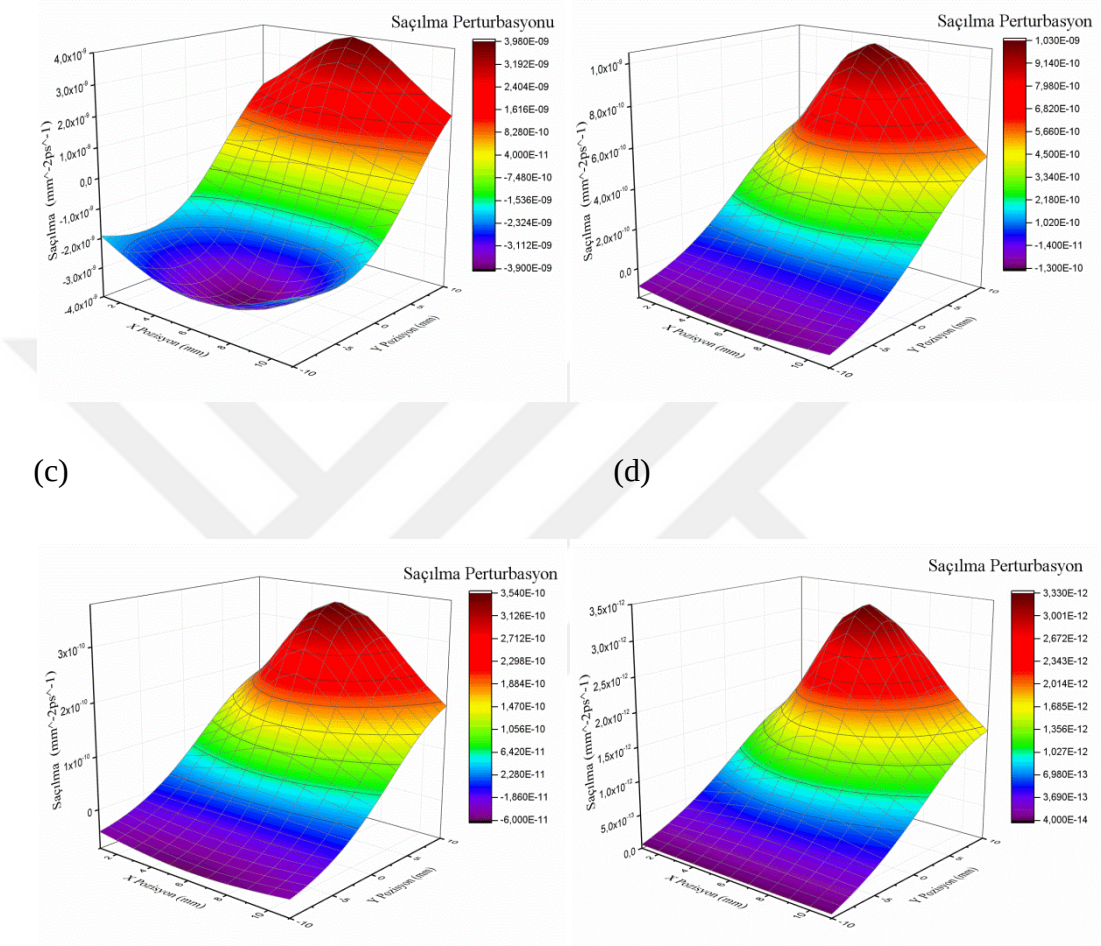


(c) (d)

Şekil 3.15. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu homojen perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.16'da gösterilmiştir.

(a) (b)

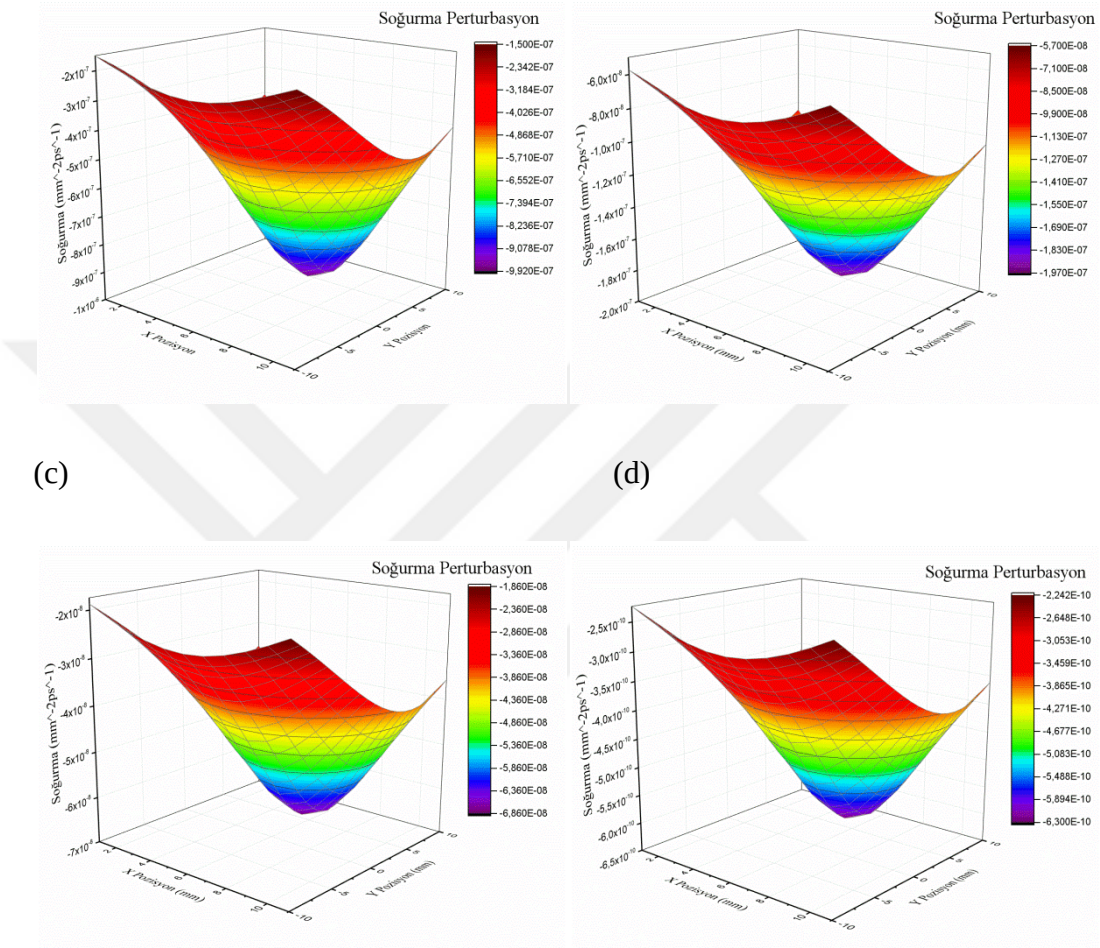


(c) (d)

Şekil 3.16. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu saçılma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

674 nm, 811 nm, 849nm, 956 nm dalgaboylarında CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonları alıcı haritaları grafiksel sonuçları Şekil 3.17'da gösterilmiştir.

(a) (b)



(c) (d)

Şekil 3.17. (a) 674 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (b) 811 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (c) 849 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi (d) 956 nm dalgaboyunda CIN3 Serviks Dokusu soğurma perturbasyonunun alıcı haritası modellemesi

Şekil 3.0 - Şekil 3.8 arasındaki tüm şekillerde 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm dalgaboylarında Normal, CIN2 ve CIN3 dokularının saçılma ve soğurma perturbasyonlarının grafikleri gösterilmiş olup, araştırmada oluşturulan modellemelerde CIN 2 ve CIN3 dokularının saçılma pertürbasyonlarının hemen hemen aynı olduğu gözlenmiş, normal dokunun saçılma pertürbasyonunun CIN2 ve CIN3 ten daha az olduğu görülmüştür. Modellenen sistemde dört dalgaboyu arasında normal doku, CIN2 ve CIN3 dokularında maksimum olan homojen pertürbasyon değeri 811 nm olan dalgaboyunun olduğu gözlemlenmiştir. Saçılma pertürbasyonunun dalgaboyları arasındaki değerlendirmesinde ise yine bütün dokularda 811 nm olan dalgaboyu en yüksek saçılma pertürbasyon değerine sahip olduğu görülmüştür. Soğurma pertürbasyonunda ise 956 nm olan dalgaboyu dokular içerisinde en yüksek soğurma pertürbasyonuna sahip olan dalgaboyu olarak ölçülmüştür.

Şekil 3.9 - Şekil 3.17 arasındaki şekillerde ise, 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm dalgaboylarında Normal, CIN2 ve CIN3 dokularının saçılma ve soğurma perturbasyonlarının alıcı haritaları modellemeleri grafiksel olarak gösterilmiştir. Bu grafiklerdeki pertürbasyon değerleri, dağılımların konuma bağlı olarak değişimleridir.

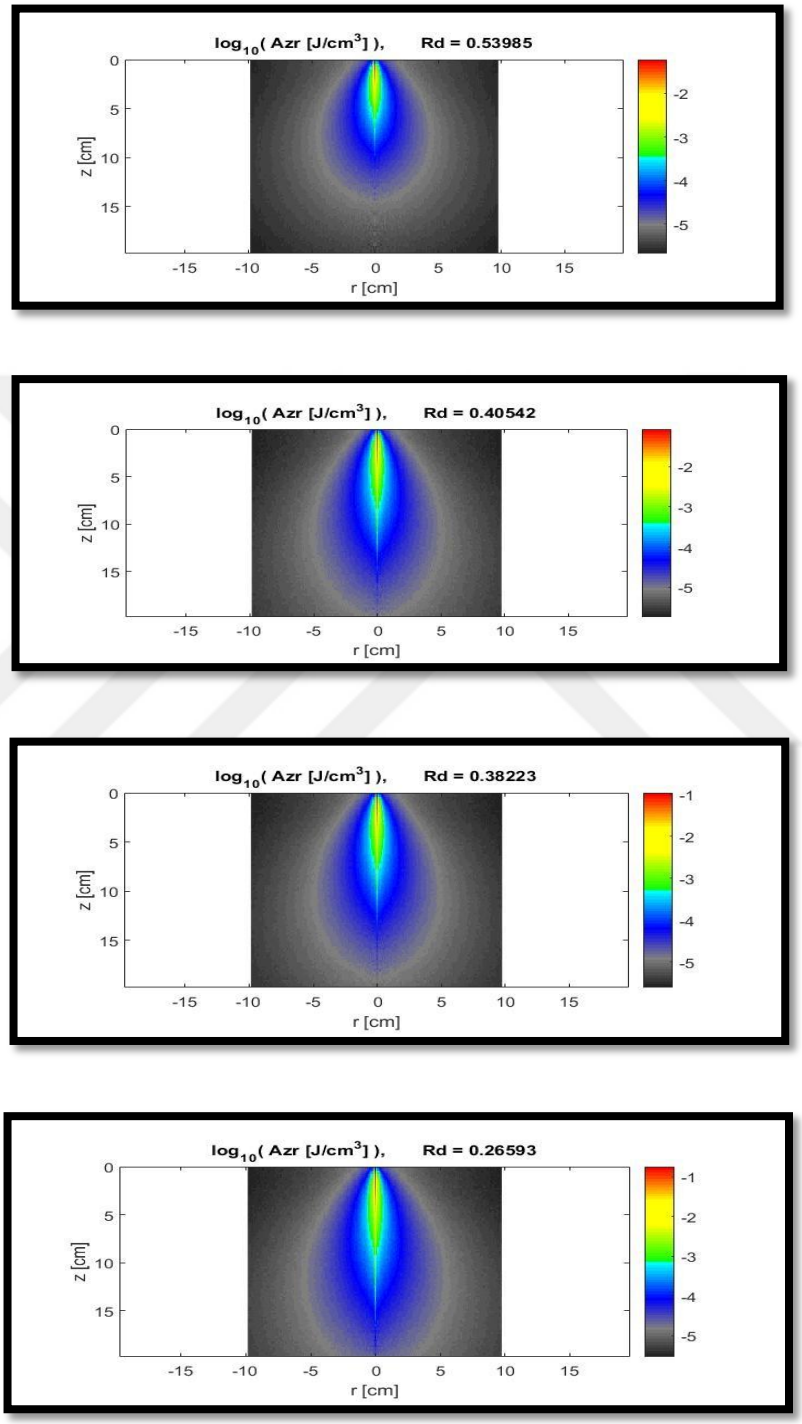
4. IŞIK DOKU ETKİLEŞİMLERİNİN MONTE CARLO İLE MODELLEMESİ

Monte Carlo simülasyonu, çeşitli fiziksel problemleri çözmek için kullanılmakla birlikte, kesin bir tanımı yoktur. Monte Carlo yönteminin tüm uygulamalarında belirli bir rasgele değişkenin beklenen değeri (veya birkaç değişkenin kombinasyonu) belirlenecek bir fiziksel miktarın değerine eşdeğer olan bir model oluşturulur. Bu beklenen değer daha sonra yukarıdaki rasgele değişkeni temsil eden çoklu bağımsız numunelerin ortalaması ile tahmin edilir. Bağımsız örnek dizisinin oluşturulması için, tahmin edilecek değişken dağılımını takiben rastgele sayılar kullanılır.

Monte Carlo Simülasyonu kullanılarak gerçekleştirilen modellemelerde Şekil 4.0, Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te görüldüğü gibi doku yüzeyine gönderilen ışık, dokunun optik özelliklerinden soğurma katsayısına bağlı olarak penetrasyon derinliği boyunca doku içinde ve doku türüne bağlı olarak sönümlü bir akış sergiler.

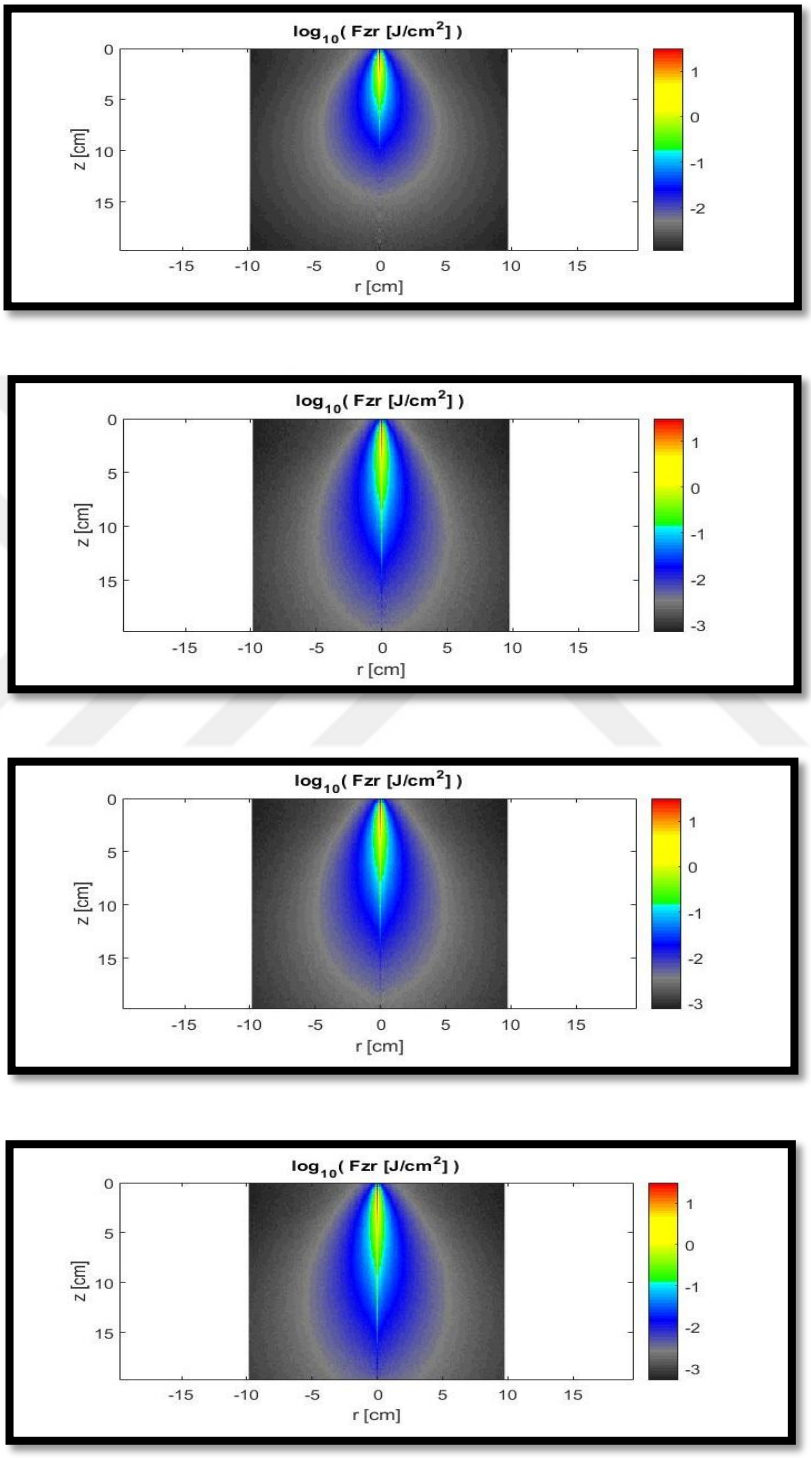
674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Normal, CIN2 ve CIN3 Serviks dokuları için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacim ve birim yüzeydeki foton enerji miktarları modellenmiş ve ayrıca şekillerde gösterilmiştir.

4.1. Normal Serviks, Serviks CIN2 ve Serviks CIN3 Dokuları İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm Dalgaboylarında Radyal Uzaklığın Fonksiyonu Olarak Birim Yüzey ve Hacimdeki Foton Enerji Miktarlarının Modellenmesi



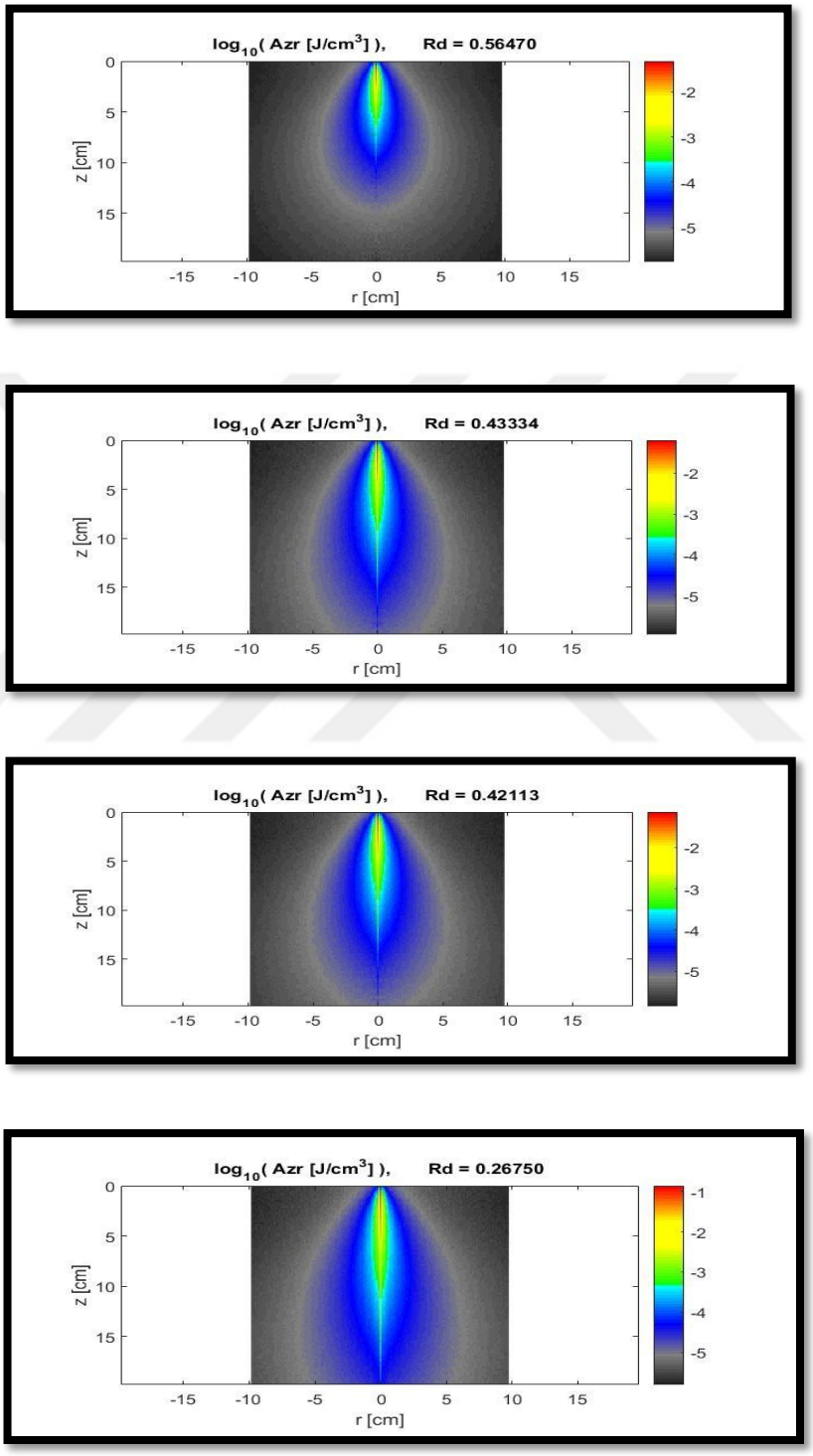
Şekil 4.0. Serviks normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarı

674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Serviks normal dokusu için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



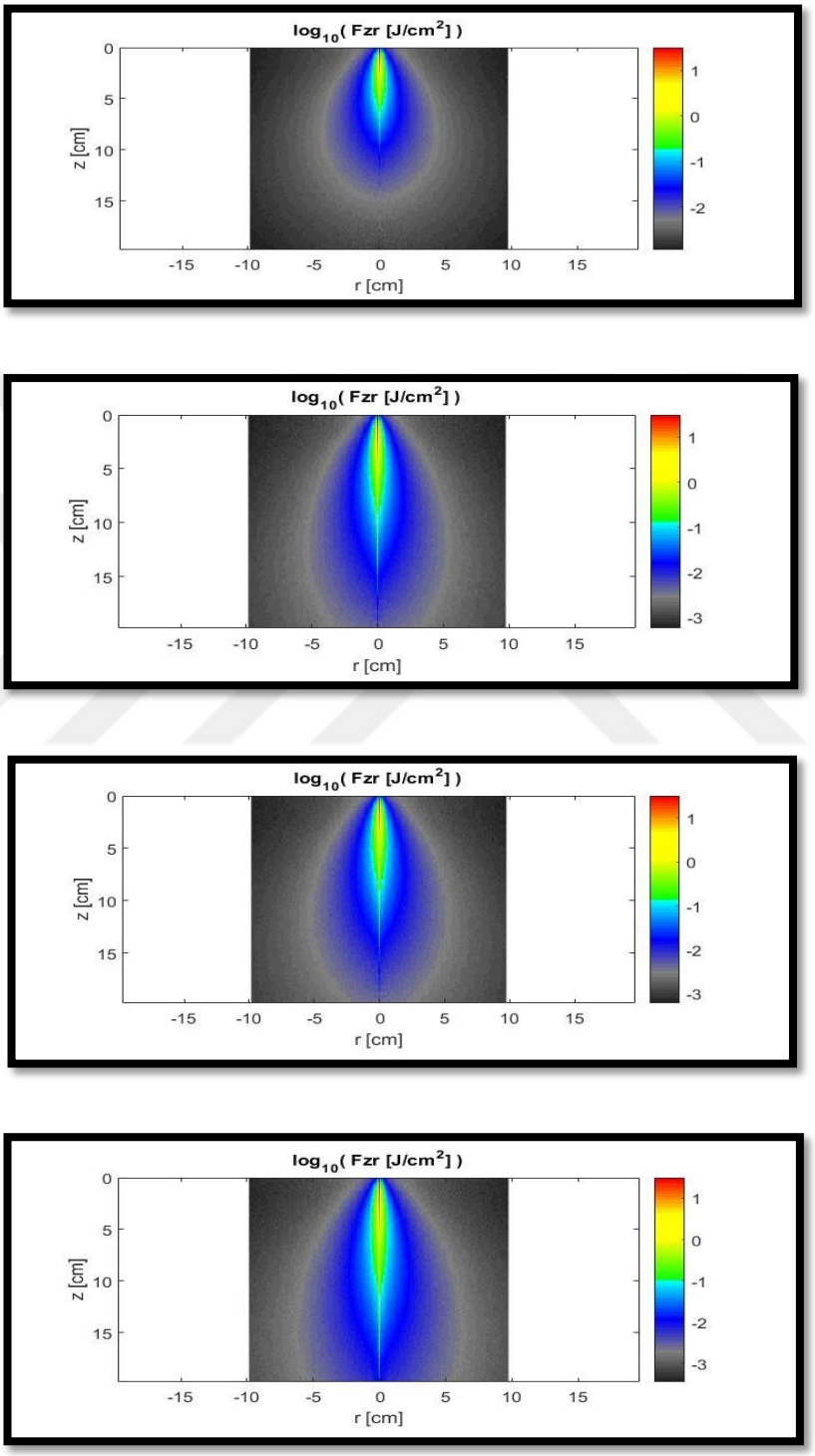
Şekil 4.1. Serviks normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarı

674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Serviks CIN2 dokusu için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



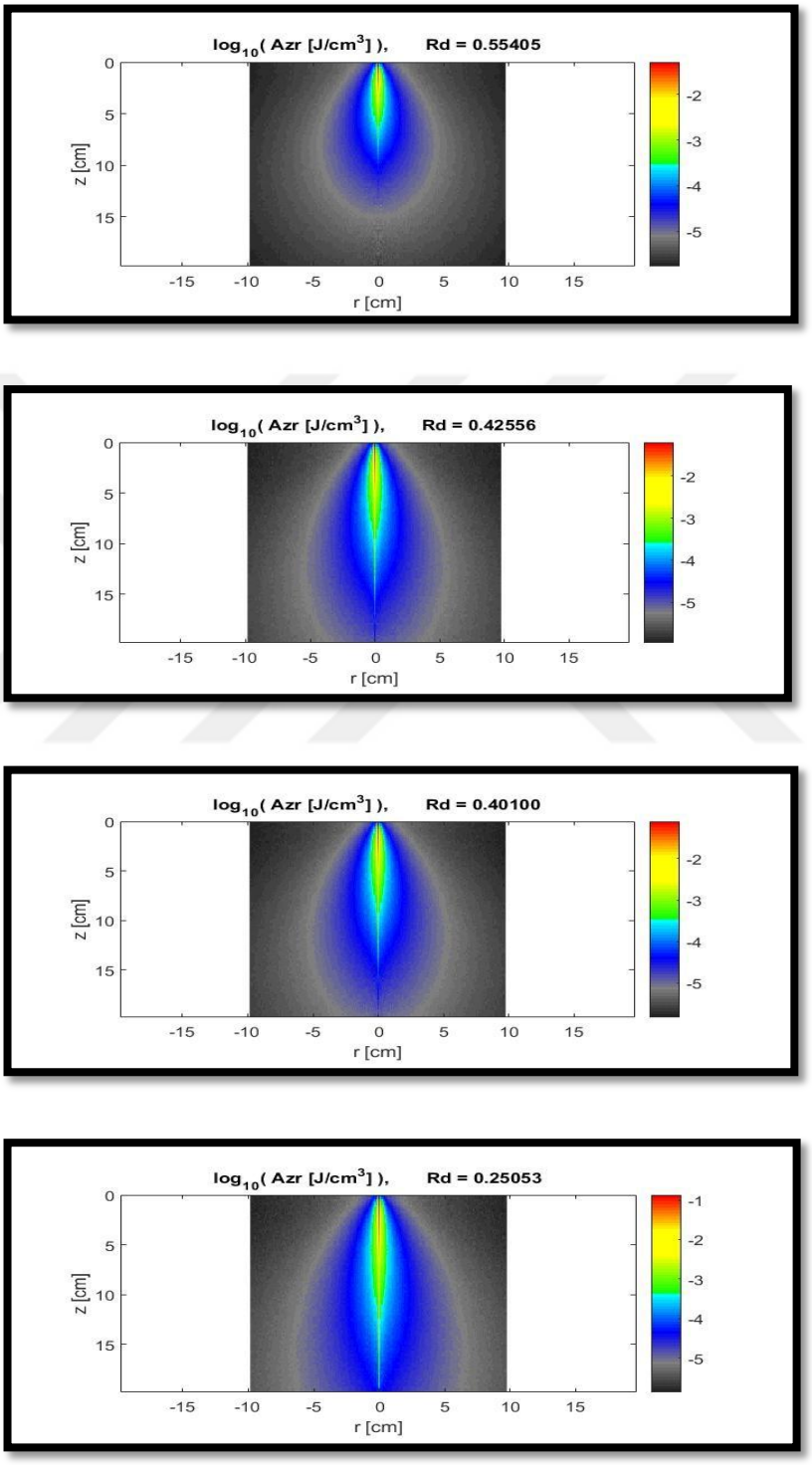
Şekil 4.2. Serviks CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarı

674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Serviks CIN2 dokusu için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarları Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



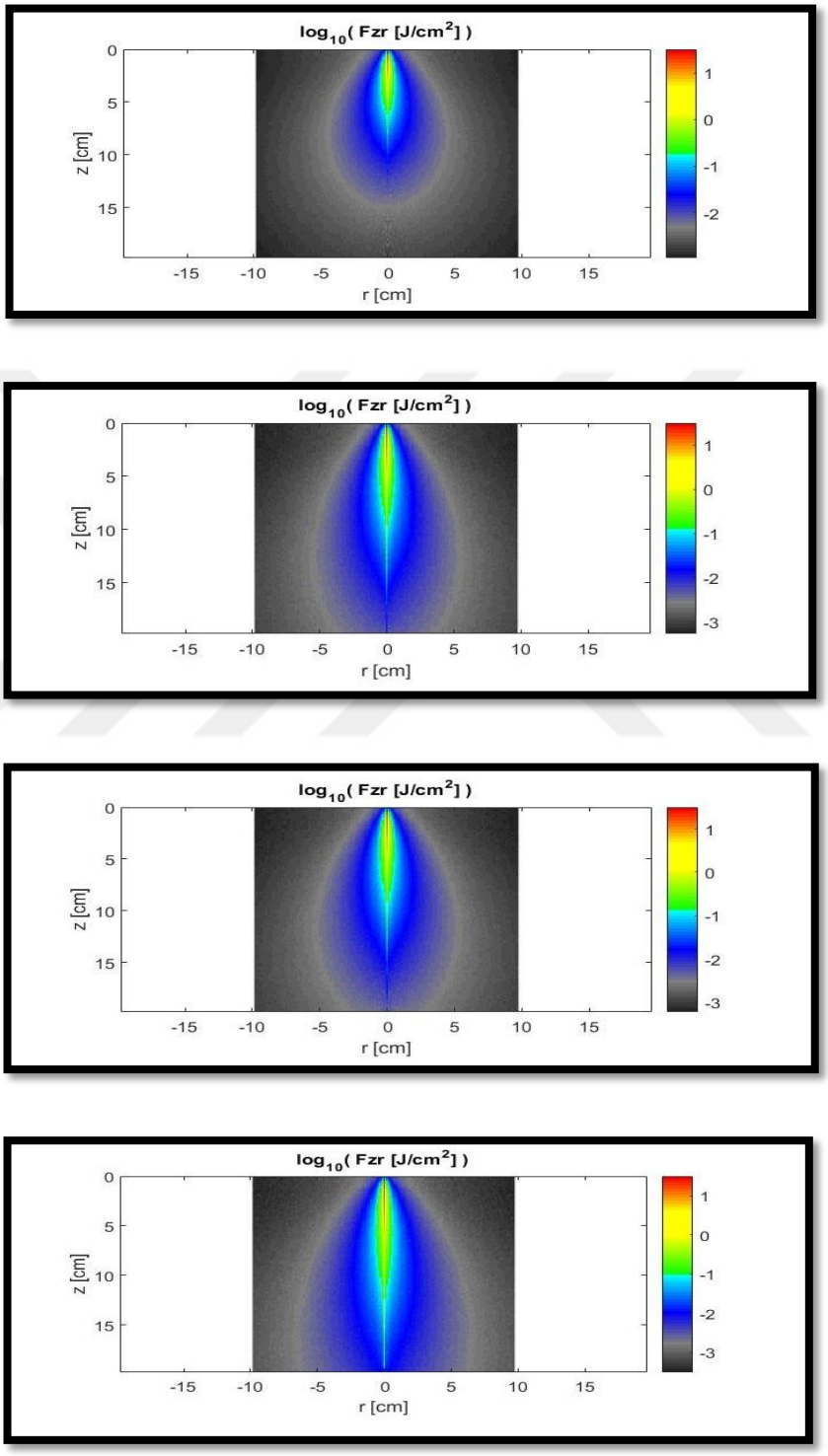
Şekil 4.3. Serviks CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarı

674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Serviks CIN3 dokusu için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarları Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Serviks CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim hacimdeki foton enerji miktarı

674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Serviks CIN3 dokusu için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarları Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

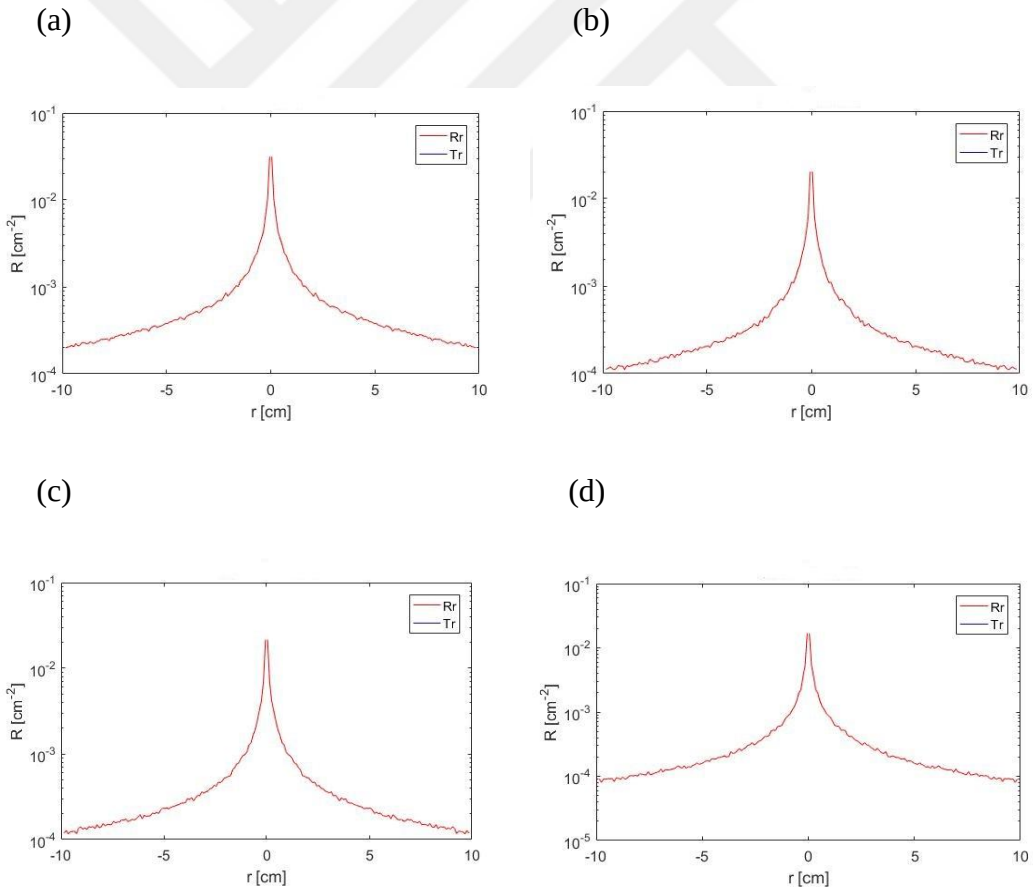


Şekil 4.5. Serviks CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim yüzeydeki foton enerji miktarı

4.2. Normal Serviks, Serviks CIN2 ve Serviks CIN3 Dokuları İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm Dalgaboylarında Radyal Uzaklığın Fonksiyonu Olarak Reflektans ve Transmitans Miktarlarının Modellenmesi

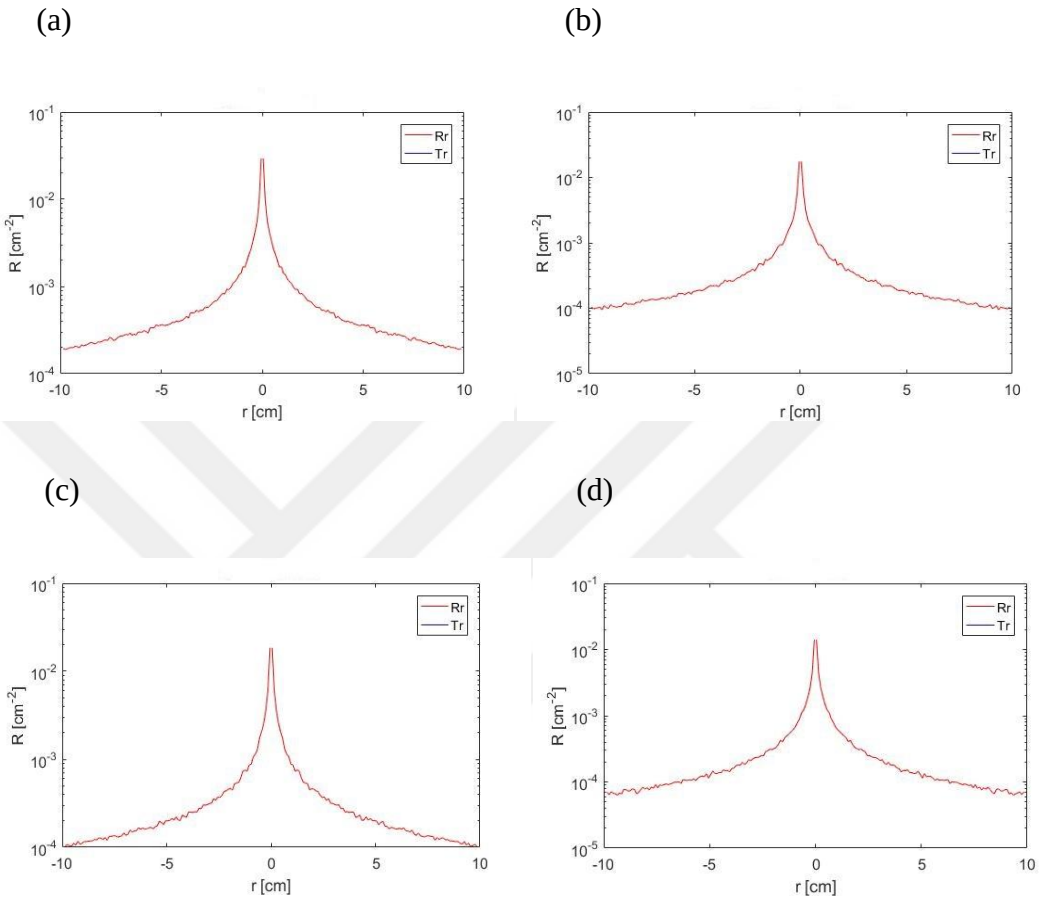
674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Normal, CIN2 ve CIN3 Serviks dokuları için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarları Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Optik akıcılık oran değeri (Φ), dokunun yüzeyinde doku katmanları (layerlar) tarafından tutulurlar. Bu yüzden doku içine ulaşan ışınım değerinden (E) optik akıcılık oran değeri yüksektir. Modellemelerden de görüleceği üzere ışık, dokunun z derinliğinde genişleyerek ilerlemektedir. Optik özelliklere bağlı olarak bu ilerleme değişkenlik gösterir.



Şekil 4.6. Serviks Normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarı

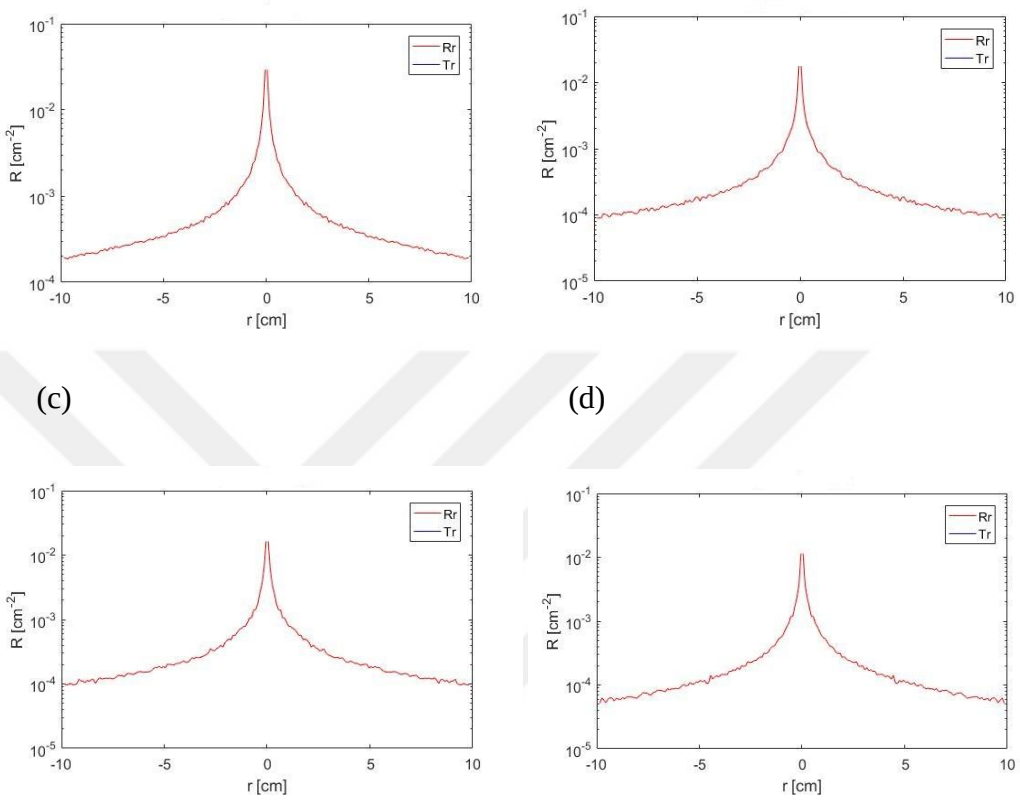
674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Serviks CIN2 dokuları için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarları Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Serviks CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarı

674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında Serviks CIN3 dokuları için radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarları Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

(a) (b)

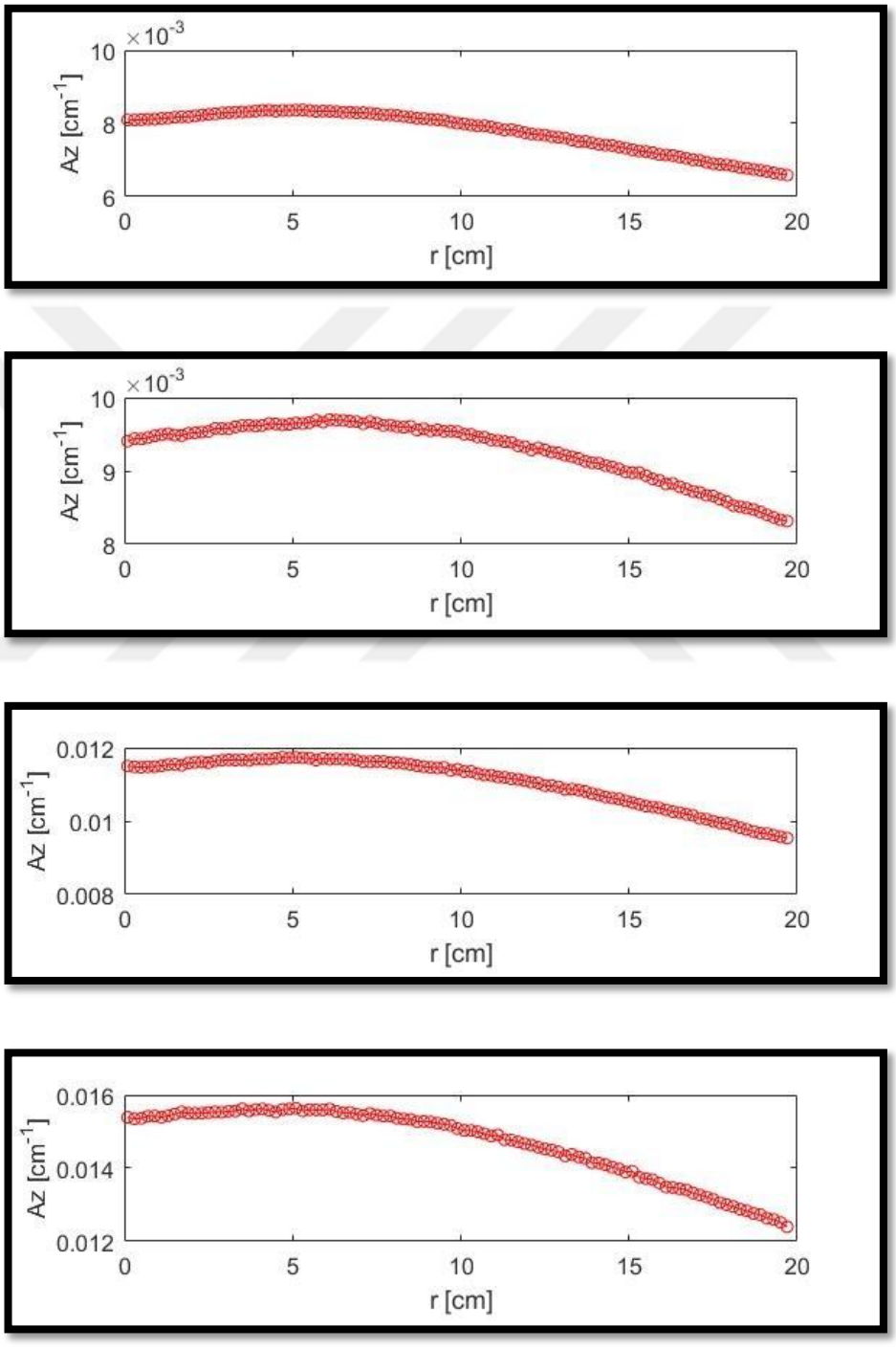


(c) (d)

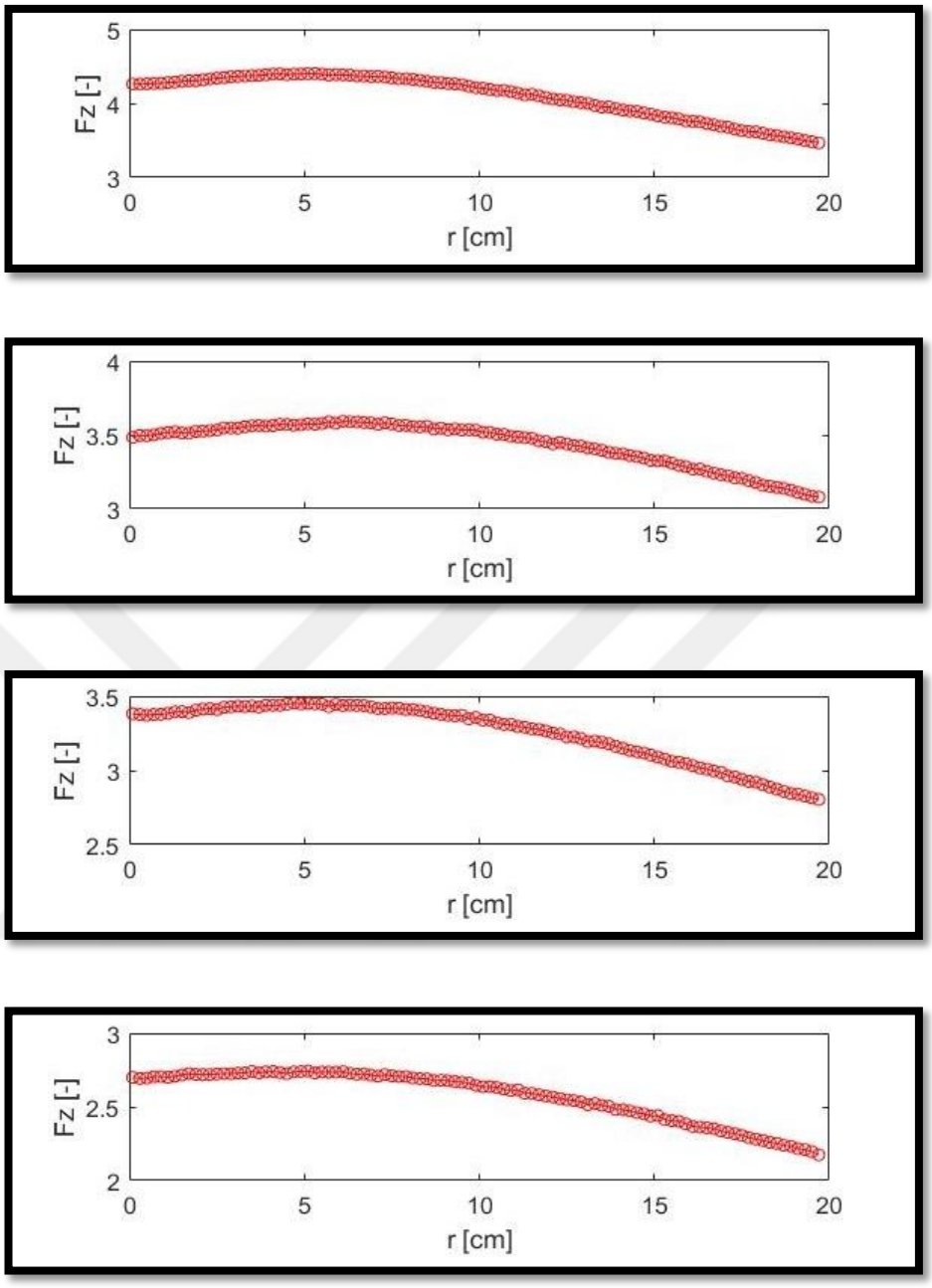
Şekil 4.8. Serviks CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak reflektans ve transmitans miktarı

Serviks Normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına soğurma miktarları ve akıcılık oranları Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'te modellenerek gösterilmiştir.

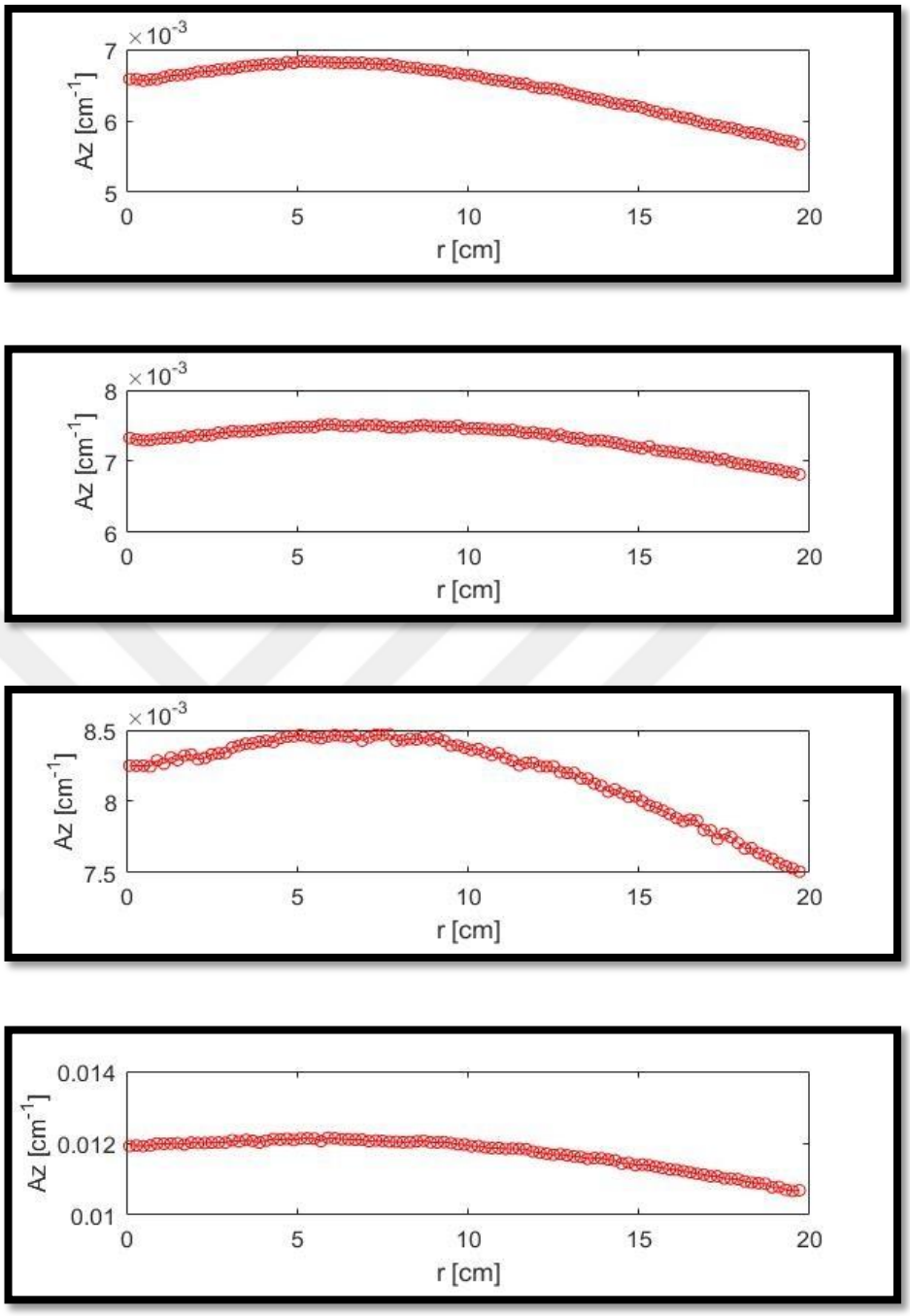
4.3. Normal Serviks, Serviks CIN2 ve Serviks CIN3 Dokuları İçin 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm Dalgaboylarında Radyal Uzaklığın Fonksiyonu Olarak Birim Z Derinliği Başına Soğurma Miktarları ve Akı Yoğunluklarının Modellenmesi



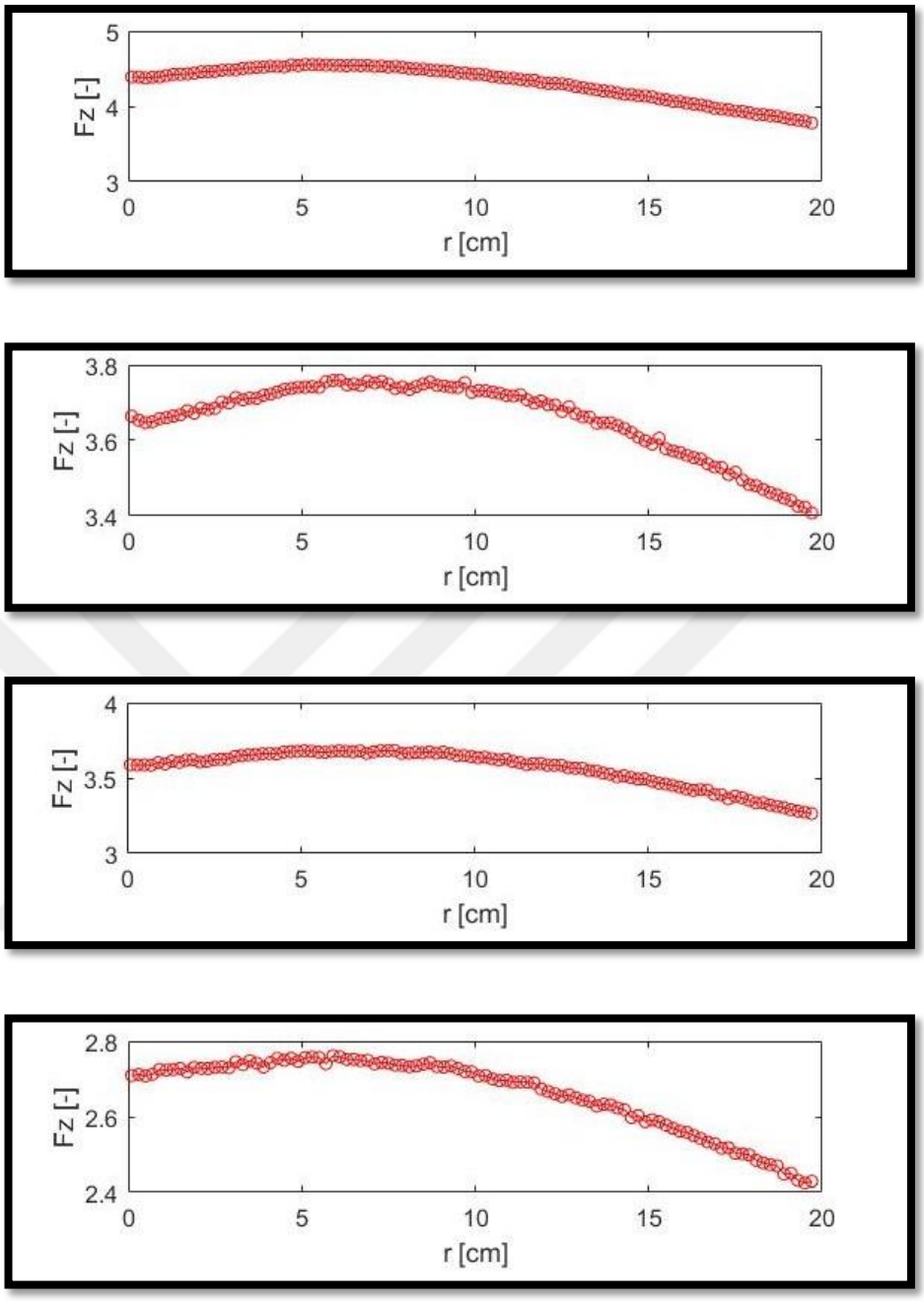
Şekil 4.9. Serviks Normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına soğurma miktarı



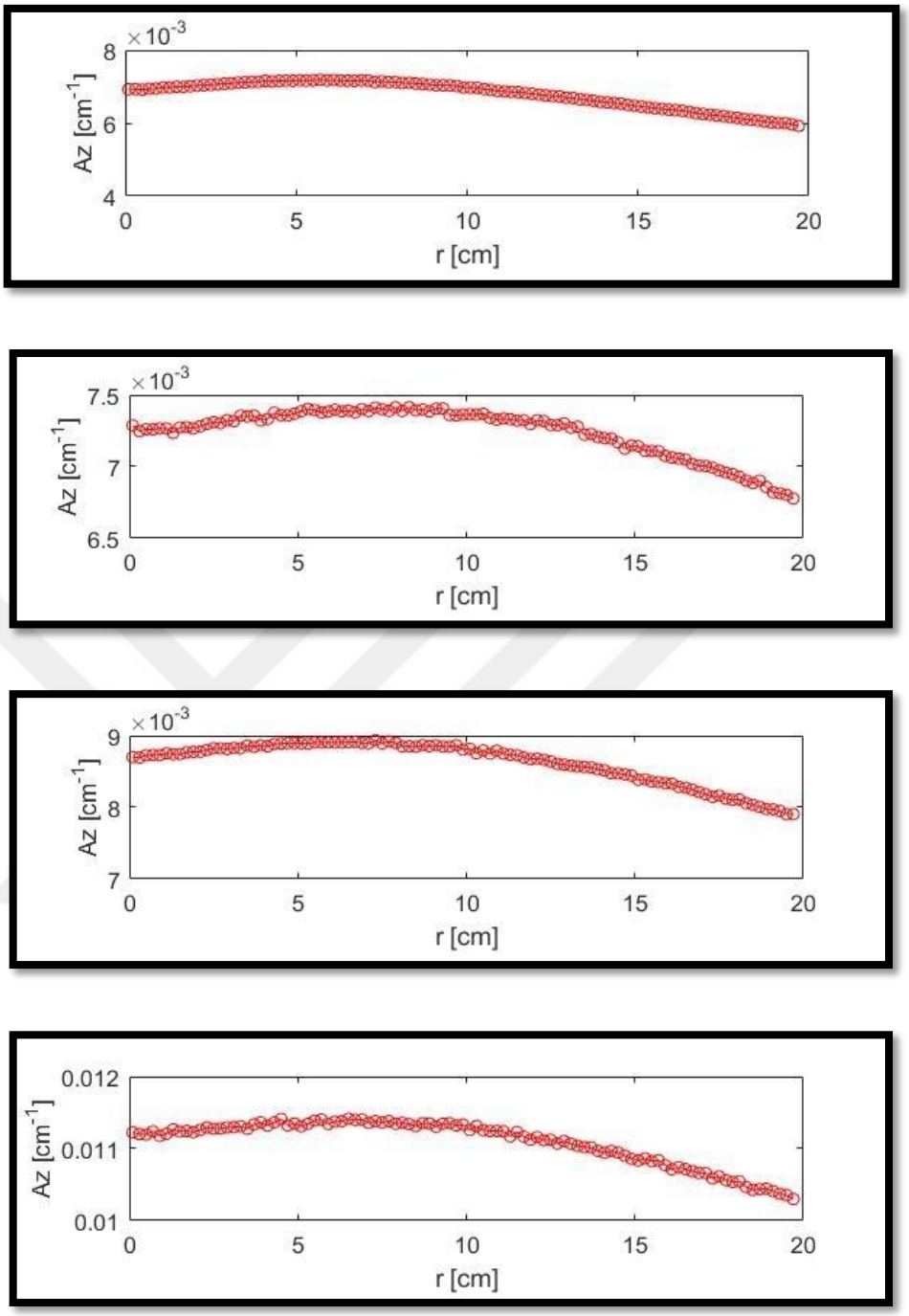
Şekil 4.10. Serviks Normal dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına akıcılık oranı



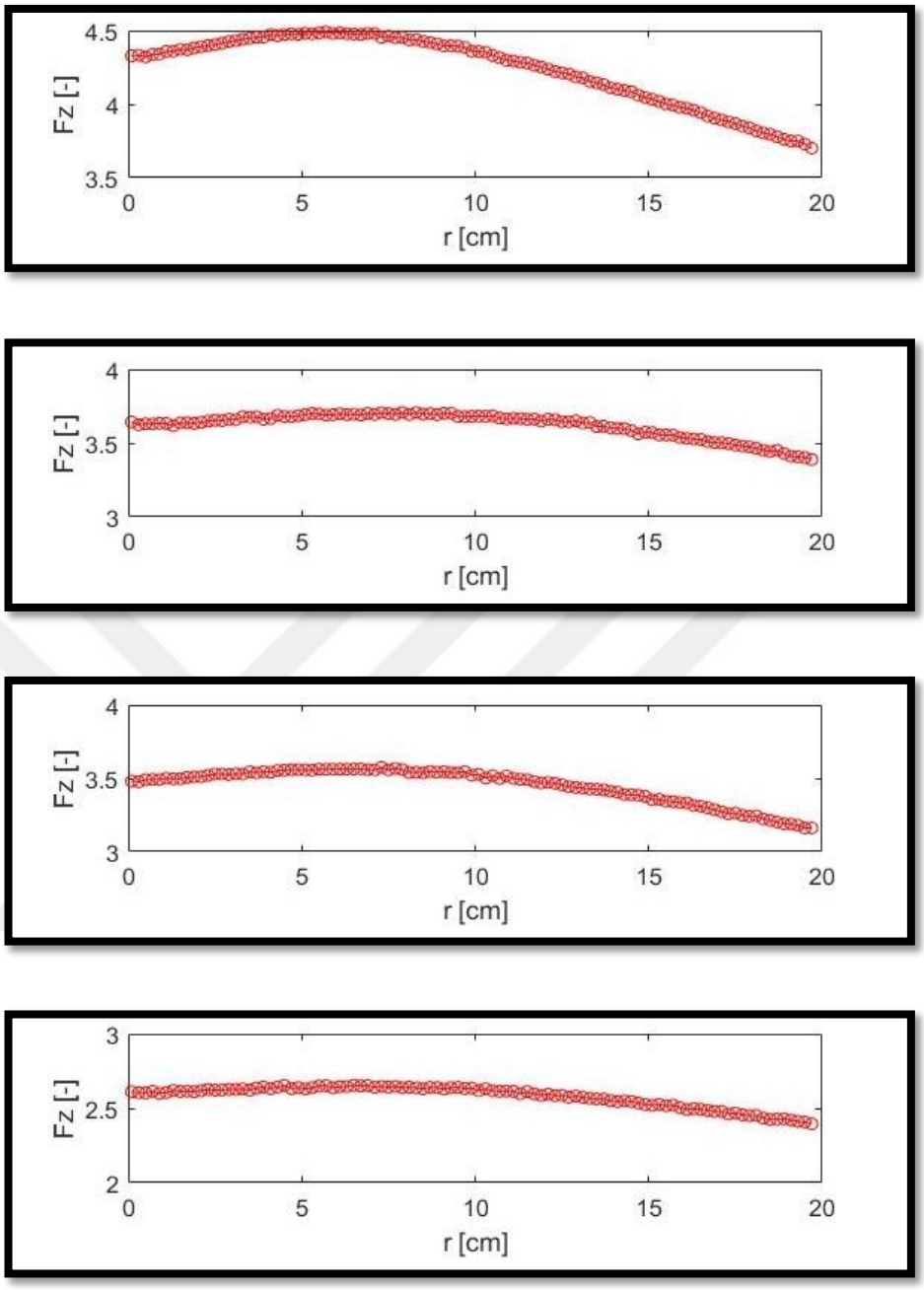
Şekil 4.11. Serviks CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına soğurma miktarı



Şekil 4.12. Serviks CIN2 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına akıcılık oranı



Şekil 4.13. Serviks CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına soğurma miktarı

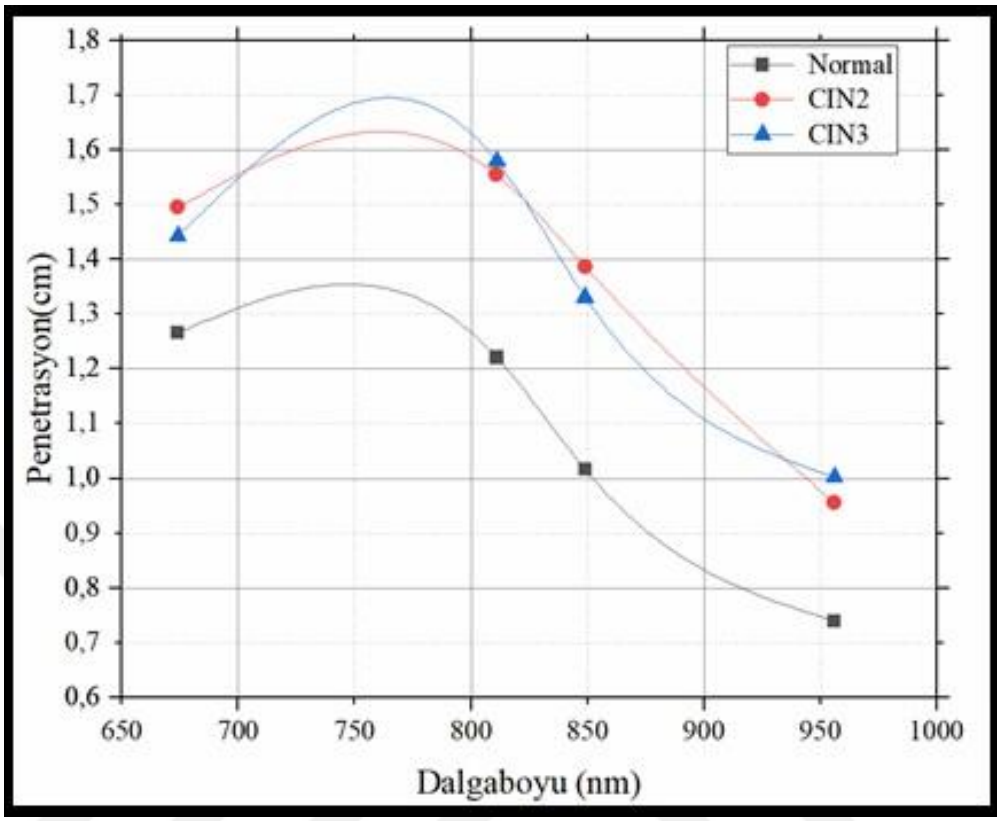


Şekil 4.14. Serviks CIN3 dokusu için sırasıyla 674 nm, 811 nm, 849 nm ve 956 nm dalgaboylarında radyal uzaklığın fonksiyonu olarak birim z derinliği başına akıcılık oranı

Monte Carlo modellemelerine göre normal dokularda CIN2 ve CIN3 dokularına göre daha fazla soğurma meydana geldiği grafiklerden anlaşılmaktadır. Normal dokuların bozunuma uğramamış hücre özellikleri ve diğer faktörler ışığın soğurulmasını artırmaktadır. Modellenen CIN2 ve CIN3 dokuları arasındaki soğurulma miktarları çok yakın ve benzer değerleri içermektedir.

Işığın doku içindeki penetrasyonu dikey ve yanal olarak, aynı zamanda da genişleyerek oluştuğu için kullanılan lazer ışığının radyal çapı önemlidir. Dokuya gönderilen ışık, dokunun soğurma ve saçılma katsayılarına bağlı olarak penetrasyon derinliği boyunca doku içinde foton enerji miktarları grafiklerinde de görülebileceği üzere sönümlü profil sergiler. Uygulanma derinliği, penetrasyon değerine ve dokuya gelen ışığı soğurucu özelliği sebebi ile derideki melanin konsantrasyonuna bağlıdır. Işığın dokudaki uygulama derinliği, logaritmik olarak da ışınım ve uygulanma süresine, fotosensitizer konsantrasyonuna ve maddenin eşik uyarılma değerine ve oksitlenme çeşitlerine bağlı olarak değişebilmektedir. Işığın dokudaki penetrasyon derinliği aynı zamanda ışık demetinin yarıçapına da bağlıdır. Doku yüzeyine gönderilen ışık doku içinde hem radyal hem de derinlik doğrultusunda genişleyerek dağılım özelliği gösterebilir.

Dalgaboyuna bağlı penetrasyon değişimi Şekil 4.15'da gösterilmiştir.



Şekil 4.15. Serviks Normal, CIN2 ve CIN3 dokuları için penetrasyon değerlerinin dalgaboyuna göre değişiminin karşılaştırması

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Fizikte bir çok alanda olduğu gibi medikal uygulama alanlarında ışığın kullanımı çok önemlidir. Işık hareketlerini, özelliklerini, ışığın diğer maddelerle etkileşimini incelemek ve buna bağlı ölçümler ve sınıflandırmalar yaparak birçok alanda uygulamalara dahil edilebilir. Wilhelm Conrad Röntgen 1895 tarihinde x ışınları keşfetmiş, Pierre Curie ve eşi Marie Curie tarafından 1896 yılında Radyum bulunmuş, Antoine Henri Becquerel doğal radyoaktivite ve Uranyum'u keşfetmiş, 1919 yılında Ernest Rutherford tarafından yapay radyoaktivitenin bulunması ile bugünkü fizik, kimya, biyoloji ve tıp çağının temelleri atılmıştır. Medikal Fizik, hastalıkların tanı ve tedavisinde fiziksel teorilerin, matematiksel teknik ve kavramları kullanılarak tıpta uygulanması ile ilgili bir bilim alt dalıdır. Bu nedenle ışık, doku, dokunun optik özellikleri ve ışığın dokuda iletimi gibi kavramlar medikal fiziğin temelini oluşturur. Biyolojik dokuların optik özellikleri, ışığın doku ile etkileşimi hakkında anahtar ipuçları verir. Bu bilgiler dokuya özgü tanı ve tedavi yöntemleri belirleme açısından önemlidir. Bu çalışmada insan jinekolojik dokularından sağlıklı serviks, malignan cin2 serviks ve malignan cin3 serviks dokuları, 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm dalga boyları aralığındaki belirlenen soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları kullanılarak Diffusion&Perturbation ve Monte Carlo Programlarında modellenmiştir.

Modellemede kullanılan serviks dokusunun indirgenmiş saçılma katsayısı değeri dalgaboyu ile ters orantılı şekilde düşmüştür. Bu değişim, Rayleigh saçılma teoremini doğrular niteliktedir. Teoriye göre indirgenmiş saçılma katsayısının görünür ışık spektrumunda dalga boyu arttıkça azalması gerekir. Nitekim dalgaboyu arttıkça indirgenmiş saçılma katsayısı azalmıştır. Dokudaki saçılma katsayısının dalga boyu bağımlılığı soğurma kadar güçlü değildir (Pålsson, 2003). Saçılmanın dalgaboyu ilişkisi diğer yapılan çalışmalarda daha az önem teşkil etse de belirlenen optik özelliklerin dalgaboyu ile değişimi bu çalışmada görünür şekilde gözlenmiş ve sonuçlara yansımıştır. Saçılmanın başka ve önemli bir sebebi ise ışığın farklı kırılma indisi olan ortamlar arasında geçiş yapmasından kaynaklandığıdır. Programda ortam

kırılma indisi (bir) 1 olarak alınmış olup, serviks dokusu için ortalama 1,3 olarak belirlenmiş ve modellemeler bu indislere göre yapılmıştır. Bu çalışma yazılımsal bir programda simüle edilerek gerçekleştirildiğinden deney ortamındaki çevresel etkiler ve dokunun fiziksel durumunun deneyler esnasında değişmesi, sağlıklı bir ölçüm için ideal ortamdan elde edilen değerlerle değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır. PDT 'nin temel dezavantajı, hafif penetrasyon derinliğidir ve tedaviyi yüzeysel tümörlere sınırlar. Yakın kızılötesi bölgede aktif olan fotosensitörlerin gelişmesiyle penetrasyon yaklaşık 4-6 mm veya daha fazla olabilir (Pålsson S., 2003). Bu çalışmada doku örnekleri istenilen kalınlıklarda sabitlenmiş, kaynak uzaklığı manuel şekilde istenildiği gibi değiştirilmiştir. Bu yüzden dokuda derinlere gidildikçe saçılmanın gözlemlendiği ve hedef tümörden sapmalar olabileceği düşünülmekle birlikte doku kalınlıklarının sabit tutulmasına özen gösterilmiştir. Bu çalışmada da karşımıza çıkan penetrasyon sorununun giderilmesi için bir çok grubun çalıştığının bilinmesi biz araştırmacılar için iyi bir teselliidir.

Fotodinamik tedavide kullanılan ışık dozu, dokuda fotokimyasal olayları başlatması açısından önemli bir parametredir. Bu fotokimyasal olaylar akıcılık, akıcılık oran değeri ve zaman (t) parametreleri ile tanımlanabilir. PDT"deki en önemli kısıtlayıcı faktörlerden biri ışık penetrasyon derinliğidir. PDT'de sıklıkla kullanılan 630 nm dalga boyundaki kırmızı ışık için penetrasyon derinliği dokunun optik özelliklerine bağlı olarak 2-5 mm'dir (Yavari, 2006). Daha kısa dalga boyları dokuda çok daha kısa penetrasyona sahiptir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, 410 nm'de ışığın, insan cildi ve kas dokularında 2 mm derinliğe kadar hücrelerin inaktive edilmesi için kullanılabileceğini gösterilse de PDT' nin ışık verme bakış açısından klinik etkinliği, akıcılık hızı, toplam ışık dozu ve aydınlatma geometrisi gibi birkaç parametreye bağlıdır. Bu parametrelerden bir kısmı sabit tutulup modelleme çıktıları değerlendirildiğinde diğer değişkenlerin de saçılma, soğurma ve diğer ölçümlere katkısı azımsanmayacak derecede önem teşkil etmektedir.

Diğer çalışmalarda kullanılan dört optik dalga boyunun hepsi normal servikal dokudan çok daha düşük ışık soğurması gösterdiği, hem malignan CIN II hem de malignan CIN III ün normal servikal dokuya göre daha düşük ışık soğurması gösterdiği ve CIN III soğurmasının ortalama CIN II'den düşük olduğu belirtilmiş olup (Hornung R. ve diğ., 1999), sonuçların bu tezde oluşturulan simülasyonlar ile

uyum sağladığı açıkça görülebilir. Mükemmel bir benzerlik yakalandığı söylenemese de sonuçların uyumu heyecan yaratmıştır. Önemli bir ayrıntı olarak, CIN II ışık saçılım parametreleri ile normal dokular arasında büyük bir farklılık gözlenmemişken, diğer araştırmalarda CIN III bütün dalga boylarında (normal dokulardan) daha az saçılma sergilemiştir (Hornung R. ve diğ., 1999). Bu araştırmada oluşturulan modellemelerde CIN 2 ve CIN3 dokularının saçılma pertürbasyonlarının hemen hemen aynı olduğu gözlenirken, normal dokunun saçılma pertürbasyonunun CIN2 ve CIN3 ten daha az olduğu görülmüştür. Aynı durum homojen pertürbasyonları için de geçerlidir. CIN2 ve CIN3 için homojen pertürbasyon değerleri çok benzerken normal dokunun homojen pertürbasyonu daha düşük olduğu grafikler incelendiğinde açıkca görülebilir. Diffusion & Perturbation Programı ile modellenen sistemde dört dalgaboyu arasında normal doku, CIN2 ve CIN3 dokularında maksimum olan homojen pertürbasyon değeri 811 nm olan dalgaboyunun olduğu gözlemlenmiştir. Saçılma pertürbasyonunun dalgaboyları arasındaki değerlendirmesinde ise yine bütün dokularda 811 nm olan dalgaboyu en yüksek saçılma pertürbasyon değerine sahip olduğu görülmüştür. Soğurma Pertürbasyonunda ise 956 nm olan dalgaboyu dokular içerisinde en yüksek soğurma pertürbasyonuna sahip olan dalgaboyu olarak ölçülmüştür. Servikal hastalığın görünümü, ilerlemesi ve tedavisi normal doku optik özelliklerini değiştirdiği sonuçlardan tahmin edilse de, bu sonuçlar, simülasyon çalışmasında hastalar arası değişimde nasıl bir farklılıkla sonuçlanacağı tespit edilememekle birlikte fizyoloji açısından açıklanabileceği düşünülmektedir.

Monte Carlo Simülasyonlarından elde edilen modellemeler ışığın dokunun derinliğinde genişleyerek ilerlediğini göstermiştir. Birim yüzey ve hacimdeki foton enerji miktarlarının en geniş aralığı 674 nm dalgaboyunda görülmüş olup, artan dalgaboylarında bu miktarın azaldığı gözlemlenmiştir. 674 nm dalgaboyundaki serviks dokusunun diffüzif reflektans değeri dalgaboyundaki dokularına kıyasla düşüktür. Bu durumda birim hacme düşen enerjinin en fazla 674 nm ye sahip olan serviks dokusunda olduğu gözlenir. Monte Carlo modellemelerine göre normal dokularda CIN2 ve CIN3 dokularına göre daha fazla soğurma meydana geldiği grafiklerden anlaşılmaktadır. Normal dokuların bozunuma uğramamış hücre özellikleri ışığın soğurulmasını artırdığı düşünülmekte olup, çıkarılan grafikler bu

sonucu doğrular niteliktedir. Modellenen CIN2 ve CIN3 dokuları arasındaki ışığın soğurulma miktarları çok yakın ve benzer değerleri içermektedir.

Üç doku türü için en derin penetrasyon değerleri 811 nm dalgaboyunda elde edilmiş olup, penetrasyon derinliklerinin CIN2 ve CIN3 dokularında normal dokudan daha fazla olduğu belrilenmiştir. Ayrıca CIN2 ve CIN3 dokusundaki dalgaboylarına bağlı penetrasyon derinlikleri grafikte de görüldüğü gibi birbirine çok benzer ve paralel olduğu elde edilmiştir. Maksimum penetrasyon derinliği 1,7 cm, minimum ise 0,74 cm olarak ölçülmüştür.

Difüzyon Pertürbasyon Programı ile yaptığımız modellemelerde soğurma Pertürbasyonunda 956 nm olan dalgaboyu dokular içerisinde en yüksek soğurma pertürbasyonuna sahip olan dalgaboyu olarak ölçülmesinden bahisle Monte Carlo Modellemesi de bu ölçümleri doğrular niteliktedir. Keza birim yüzey ve hacimde soğurulan foton enerjileri en yükzek 956 nm dalgaboyuna sahip serviks dokusunda görülmüştür. Bu dalgaboyunda ışığın en az derinliğe ilerlediği, Difüzyon Pertürbasyon Programı ve Monte Carlo Simülasyonları ile yapılan modellemeler ile karşılaştırılması bu sonuçları doğrular niteliktedir.

Sonuç olarak bu çalışma, displastik servikal dokuları, optik özelliklerine dayanarak karakterize etme kapasitesini değerlendirmiştir. Ayrıca bu çalışmada normal servikal dokuların malignan tümörlü servikal dokular ile hem soğurma hem de saçılma farklılıklarına dayanan durumlarından ayırt edilebileceğini gösterilmiştir. Optik özellik değişiklikleri, displastik hastalık ilerlemesi sırasında ortaya çıkan doku farklılıkları ile yapısal ve işlevsel değişikliklerle açıklanabilir. Bu çalışmaya eklenmeyen ve çalışma haricinde deneme amaçlı gerçekleştirilen modelleme ve simülasyonlarda ortaya çıkan ve ölçülebilen tutarsız zaman farkları araştırmaya eklenmemiştir. Foto dinamik tedavi uygulamalarında, doku ışık ile etkileşimi için ışığın soğurulmasıyla birlikte dokunun sıcaklığı artmaktadır. Dokuda meydana gelen ısı artışı ve buna bağlı termal hasar oluşumları bu süreçte istenmeyen etkilerdir. Fotodinamik terapi gibi fotokimyasal etkilerde genellikle doku hasarına yol açan belirli bir reaksiyon yolu vardır. Fotonlar herhangi bir biyo molekül tarafından soğurulabilir ve termal bir etkiye neden olabilir. Isı enerjisi, ışığın soğurulması ve çarpışma gevşemesi ile ısıya dönüşmesi ile dokuda toplanır. Bu, dokunun

sıcaklığında bir artışa neden olur. Ardından ısı, çevresindeki dokuda sıcaklık yükselmesine neden olan doku boyunca yayılır. Dokuya verilen zarar, ulaşılan sıcaklığa ve o sıcaklıkta tutulduğu süreye bağlıdır (Cox, 2013). Fotodinamik Terapi de termal etki azımsanmayacak niteliktedir fakat bu çalışmada yapılan modellemelerde dokuda oluşan termal hasar simülasyonlara dahil edilmemiştir.

Bundan sonraki aşamada; daha fazla sayıda normal, kanserli serviks ve serviks harici diğer insan dokularında dokunun ayrıntılı hücre bilgisi ile ve dokuların kan değeri bilgileri ile birlikte, daha önce de planlandığı gibi 674 nm, 811 nm, 849 nm, 956 nm dalga boyları ile sınırlandırmayarak geniş bir dalgaboyu aralığında optik soğurma ve saçılma katsayıları ölçümü yapılması, anizotropi faktörünün ve kırıcılık indisinin de ölçülmesi ve ölçüm sonrası simülasyon ve modellemelerin genişletilmesi planlanmıştır.

KAYNAKLAR

Alerstam E., Optical spectroscopy of turbid media: time-domain measurements and accelerated Monte Carlo modelling, Doctoral Thesis, Lund University, Lund Institute of Technology , Department of Physics, Lund, 2011.

Cox B., Mphy3886 MphyM886 MhyG886 Introduction to Laser-Tissue Interactions, *Optics in Medicine*, 2013.

Hornung R., Pham T. H., Keefe K. A., Berns M. W., Tadir Y., Tromberg B.J., Quantitative near-infrared spectroscopy of cervical dysplasia in vivo, *Human Reproduction*, 1999, **14** (11) , 2908-2916.

Jacques S. L., Monte Carlo Modeling of Light Transport in Tissue (Steady State and Time of Flight), Editors: Welch A. J., van Gemert M. J. C., *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 109-110, 2010.

Jacques S. L., How tissue optics affect dosimetry of photodynamic therapy, *Journal of Biomedical Optics*, 2010, DOI:10.1117/1.3494561.

Jacques S. L., Optical Properties of biological tissues:a review, *Physics in Medicine and Biology*, DOI:10.1088/0031-9155/58/14/5007

Lorenzo J. R., *Principles of Diffuse Light Propagation Light Propagation in Tissues with Applications in Biology and Medicine*, 1st ed., World Scientific Publishing, Singapore, 2012.

Luong Q. M., Dams S. D., The Light Distribution In Skin Of a 976nm Laser Diode Using Different Parameter Sets In Monte Carlo Simulations, *Koninklijke Philips Electronics N.V.*, PR-TN 2009/00700, 1-44, 2009.

Martelli F., Bianco S. D., Ismaelli A., Zaccanti G, *Light Propagation through Biological Tissue and Other Diffusive Media*, 1st ed., Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, Bellingham Washington USA, 2010.

Missaoui N, Hmissa S, Trabelsi A, Traoré C., Mokni M, Dante R., Frappart L., Promoter hypermethylation of Cdh13, Dapk1 and Twist 1 genes in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix, *Pathology – Research and Practice*, DOI:10.1016/j.prp.2010.11.001

Niemz M. H., *Laser-Tissue Interactions*, 3rd ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007.

Pålsson S., Methods, Instrumentation and Mechanisms for Optical Characterization of Tissue and Treatment of Malignant Tumours, Doctoral Thesis, Department of Physics, Lund University, Lund Institute of Technology, Lund, 2003.

Pavlin M., Jarm T., Miklavcic D., Monte Carlo Simulation of Light Transport For NIRS Measurements in Tumors of Elliptic Geometry, , Editors: Kluwer D. S., *Oxygen Transport to Tissue XXIV*, Academic/Plenum Publishers vol 530. Springer, Boston, MA, 41-49, 2003.

Prahl S. A., Optical Property Measurements using the Inverse Adding-Doubling Program, *Oregon Medical Laser Center*, St. Vincent Hospital, 9205 S. W. Portland, 17-31, 1995.

Prahl S. A., Keijzer M., Jacques S. L., Welch A. J., A Monte Carlo Model of Light Propagation in Tissue, SPIE, 1989,

Prahl S. A., Light Propagation in Tissue, Doctor of Philosophy, The University of Texas at Austin, Institute Of Technology, Texas, 1988.

Sassaroli A., Martelli F., Fantini S., Fourth order perturbation theory for the diffusion equation: Continuous wave results for absorbing defects, *Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue VIII*, DOI: 10.1117/12.809070.

Sencer M. D., Biyolojik Dokuların Esnek Saçılım Spektroskopisi Verilerine Göre Sınıflandırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Istanbul, 2007, 504031412.

Singh A., Karsten A. E., Dam J. S., Determination of Optical Properties of Tissue And Other Bio-materials , *CSIR National Laser Centre Biophotonics Group*, K-6665, CP0-0038, 2008.

Steiner R., Laser-Tissue Interactions, Editors: Raulin C. and Karsai S., *Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*, 1st ed., Springer-Verlag,, Berlin Heidelberg, 3–22, 2011.

Walsh. J. T., Basic Interactions of Light with Tissue, Editors: Welch A. J., van Gemert M. J. C., *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 20-22, 2010.

Wang L., Jacques S. L., Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C, *University of Texas M. D. Anderson Cancer Center*, N00015-91-J-1354 , 10-173, 1992.

Welch A. J., Gemert M. J.C., Star W. M., Definitions and Overview of Tissue Optics, Editors: Welch A. J., van Gemert M. J. C., *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 27, 2010.

Yavari N., Optical Spectroscopy for Tissue Diagnostics and Treatment Control, Doctoral Thesis, University Of Bergen, Norway, 2006.

Zhu D., Lu W., Zeng S., Luo Q., Effect of Light Losses of Sample Between Two Integrating Spheres on Optical Properties Estimation, *Journal of Biomedical Optics*, DOI:10.1117/1.2815691.

URL-1:https://www.sciencedaily.com/terms/biological_tissue.htm, (Ziyaret Tarihi: 26 Ekim 2017).

URL-2:http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/11/R37/meta, (Ziyaret Tarihi: 03 Kasım 2017).

URL-3:http://omlc.org/classroom/ece532/class5/intro.html, (Ziyaret Tarihi: 14 Şubat 2017).

URL-4:http://www.beltina.org/health-dictionary/ovaries-definition-function.html, (Ziyaret Tarihi: 01 Aralık 2017).

URL-5:http://rasyonalist.org/yazi/elektromanyetik-dalgalar-gorunur-bolge/, (Ziyaret Tarihi: 07 Aralık 2017).

URL-6:http://omlc.org/classroom/ece532/class5/jflux.html, (Ziyaret Tarihi: 07 Aralık 2017).

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Erol N., Kenar N., Lim H. S., Fotodinamik Teranostik Uygulamalar İçin İnsan Dokularının Optik Karakterizasyonu, *"Türk Fizik Derneği 33. Uluslararası Fizik Kongresi"* , Bodrum, 6 – 10 Eylül 2017.

ÖZGEÇMİŞ

Nedret Erol 1984 yılında Ankara'da doğdu. Lise öğrenimini Ankara Atatürk Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında Eskişehir Anadolu Üniversitesi İşletme Bölümünden, 2012 yılında Eskişehir Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümünden mezun oldu. 2014 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2016 yılında İtalya Sassari Üniversitesi Biyoteknoloji Bilimleri'nde master öğrenimi gördü.

2004-2010 yılları arasında yerel ve bölgesel olmak üzere çeşitli radyolarda haftaiçi hergün yayınlanan drive-time programlar, 2010-2013 yılları arasında ise ulusal bir uydu kanalında televizyon programları hazırlayıp sundu.

Hobileri Film Tasarımı ve Yapımı olup çeşitli kategorilerde kısa filmleri bulunmaktadır.

2013 yılında Gümrük ve Ticaret Bakanlığı'nda kamu görevine atanan Erol, halen kamu görevine devam etmektedir.