KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PORTO ŞARAP LEKESİ (PWS) DOĞUM LEKELERİNİN LAZERLİ FOTODİNAMİK TEDAVİSİNİN OPTİMİZASYON ÇALIŞMALARI

ESRA DAMLA SARIŞEN

KOCAELİ 2019

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PORTO ŞARAP LEKESİ (PWS) DOĞUM LEKELERİNİN LAZERLİ FOTODİNAMİK TEDAVİSİNİN OPTİMİZASYON ÇALIŞMALARI

ESRA DAMLA SARIŞEN

Dr. Öğr. Üyesi. Necla KENAR LIM
Danışman, Kocaeli Üniversitesi .....

Doç. Dr. Jale YILMAZKAYA SÜNGÜ
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi .....

Dr. Öğr. Üyesi Gamze GÜNEY ESKİLER
Jüri Üyesi, Sakarya Üniversitesi .....

Savunma Tarihi : 10.07.2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması kapsamında; dünya çapında doğum esnasında veya doğum sonrasında en sık rastlanan ve çocukluktan erişkinliğe kadar hem sosyal hem de psikolojik olarak birey veya bireyleri etkileyen doğum lekelerinden bir tanesi olan Porto Şarap Lekelerinin (PWS) hangi dalga boyunda veya dalga boylarında etkin tedavi sağlandığını, geçmişten günümüze kadar yapılmış çalışmalarda kullanılan optik özellikler ve farklı dalga boyları için modellemeler yaparak belirlemek amaçlanmıştır.

Prof. Dr. Lihong Wang ve Prof. Dr. Steven L. Jacques tarafından geliştirilen Monte Carlo Simülasyon programı ışık ile doku arasındaki etkileşimi modellemek amacıyla kullanılarak farklı dalga boyları için elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Bu doğrultuda; ilk olarak yaptığım çalışmanın asıl kaynağı olan, bu tez konusunda bana yön veren ve olanak sağlayan Danışman Hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Necla Kenar Lım'a, çalışmam sırasında hiç sıkılmadan sorularıma cevap vererek desteğini benden hiç esirgemeyen ve her zaman tecrübelerini benimle paylaşan sevgili arkadaşım Yüksek Fizikçi Nedret Erol'a, lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca yaptığım hiçbir şeyi sorgulamadan bana inandıkları ve sonsuz güvendikleri için en kıymetli parçam olan annem Hatice Sarışen'e, babam Nazif Sarışen'e ve abim Emre Sarışen'e çok teşekkür ederim.

Haziran-2019 Esra Damla SARIŞEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER ……i
İÇİNDEKİLER ……..……..ii
ŞEKİLLER DİZİNİ ……iii
TABLOLAR DİZİNİ ……...v
SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMALAR ……...……..……....vii
ÖZET ……..……...……ix
ABSTRACT ……....x
GİRİŞ ……...1
1. GENEL BİLGİLER …...…….....…….3
1.1. Biyolojik Dokuların Optik Özellikleri …….……..……..... 3
1.1.1. Soğurma ve soğurma katsayısı …...…….……..……....4
1.1.2. Saçılma ve saçılma katsayısı ……..... 6
1.1.3. Anizotropi faktörü …...……..……..…...……....7
1.1.4. Kırılma indisi……...……..…….....8
1.2. Işığın Madde ve Doku ile Etkileşimi ……...…….……..…..9
1.3. Doku İçerisinde Işığın Taşınımı ……...…….…..…....12
1.4. Işımalı Taşınım ve Işımalı Taşınım Denkleminin Çözümünde Kullanılan Yaklaşımlar ……..……..…… 15
1.4.1. Işımalı taşınım ……..……..……...…….15
1.4.2. Dokuda ışığın taşınımı-Beer Lambert yasası ……..……... 17
1.4.3. Difüzyon yaklaşımı ……..……...…….....18
1.4.4. Monte Carlo yaklaşımı.……...……....……...21
1.5. Cilt Yapısı.…….……..…….....24
1.5.1. Epidermis ……....……..……..…..25
1.5.2. Dermis ….....……....26
1.6. Porto Şarap Lekesi (PWS) …..……..……..……....26
1.6.1. PWS cilt rengi ……..……..……..……..... 28
1.7. PWS'nin Lazer Tedavisi …..……...28
1.8. Fotodinamik Tedavi ……..……..……..……..…….....31
1.9. PWS Tedavisi için Yapılan Çalışmalar Sonrasında PWS'li Bölgede Meydana Gelen Renk Değişimlerinin İncelenmesi …..……32
1.10. Işık Yayılım Modellemesi - Monte Carlo Simülasyonu ….……..…….. 33
2. MONTE CARLO SİMÜLASYON PROGRAMI ……..…...41
3. IŞIK – DOKU ETKİLEŞİMİNİN MONTE CARLO SİMÜLASYON PROGRAMI İLE MODELLENMESİ ..…….....44
3.1. Doku Optiği Çalışmaları …….……..…….……45
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ……....……..……..……56
KAYNAKLAR ……..……...…….....61
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER ……..……69
ÖZGEÇMİŞ ..……...…..70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Deoxyhaemoglobin (Hb), oksihemoglobin (HbO2) karboksihemoglobin (HbCO) ve methemoglobinin (MetHb) soğurma spektrumları……..... 5
Şekil 1.2. Elektromanyetik Spektrum …....……..……... 9
Şekil 1.3. g'nin bazı değerleri için Henyey-Green-stein saçılma faz fonksiyonunun açısal bağımlılığı.……...…..…….... 14
Şekil 1.4. Jablonski diyagramı …..... 15
Şekil 1.5. Foton taşınımının Monte Carlo simülasyonu …..……..……..….. 22
Şekil 1.6. Cildin şeması. Epidermis ve dermisin ışık mikrografisi …..... 25
Şekil 1.7. Yüz bölgesinde oluşan Porto Şarap Lekesine sahip bireylerin örnekleri …..……..…….....……. 27
Şekil 1.8. Işınlama sırasında lazer tedavisinin etkilerini gösteren diyagramlar (a) ışınlamadan hemen sonra, damarların ısıtılması ve çevresindeki dokunun dolaylı ısınması; (b) ve uzun bir süre sonrasında, duvarında oluşan nekroz ve kanama; (c) PWS damarlarının yok olması …….…..... 29
Şekil 3.1. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z,r) [W başına J/cm^3] ……..…….….. 46
Şekil 3.2. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r) ……..... 47
Şekil 3.3. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans …….…..... 47
Şekil 3.4. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans ...…….. 47
Şekil 3.5. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens …...……..... 47
Şekil 3.6. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z,r) [W başına J/cm^3] …...…..……... 48
Şekil 3.7. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r) ……..……..... 48
Şekil 3.8. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans ..……..... 49
Şekil 3.9. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans ..……..... 49
Şekil 3.10. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens ……..... 49
Şekil 3.11. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z, r) [W başına J/cm^3] .....……..……..... 50
Şekil 3.12. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r) ……..…….... 50
Şekil 3.13. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans .....…….…… 51
Şekil 3.14. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans ……..... 51
Şekil 3.15. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluen ……..…… 51
Şekil.3.16. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z,r) [W başına J/cm^3] ….....…….... 52
Şekil 3.17. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r) ……..…..... 52
Şekil 3.18. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans ..……..... 53
Şekil 3.19. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans ..……..... 53

Şekil 3.20. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens ……..... 53
Şekil 3.21. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z,r) [W başına J/cm^3] ..……..……..……... 54
Şekil 3.22. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r) ……..……..… 54
Şekil 3.23. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans 55
Şekil 3.24. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans ……..…..… 55
Şekil 3.25. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens ……..... 55

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.10. Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir) ……..... 33

Tablo 3.1. Monte Carlo Simülasyon programında kullanılan dalga boyları ve bu dalga boylarındaki optik özellikler ……. 45

Tablo 3.2. MC simülasyon giriş verileri……..... 46

Tablo 3.3. 415 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d = 0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı: 30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs: saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm) ……....……. 46

Tablo 3.4. 500 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d = 0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı: 30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs: saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm). ……..... 48

Tablo 3.5. 585 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d = 0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı: 30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs: saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)…… 50

Tablo 3.6. 635 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d = 0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı: 30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs: saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)…….…….…. 52

Tablo 3.7. 976 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d = 0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı: 30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs: saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)……...… 54

Tablo 4.1. 415 nm için giriş verilerinin Monte Carlo Simülasyon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri…….. 57

Tablo 4.2. 500 nm için giriş verilerinin Monte Carlo simülasyon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri…….. 57

Tablo 4.3. 585 nm için giriş verilerinin Monte Carlo simülasyon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler

yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri…….. 57
Tablo 4.4. 635 nm için giriş verilerinin Monte Carlo simülasyon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri…….. 58
Tablo 4.5. 976 nm için giriş verilerinin Monte Carlo simülasyon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri…….. 58
Tablo 4.6. 415 nm, 500 nm, 585 nm, 635 nm ve 976nm için MC simülasyon programındaki çıkış verilerinden elde edilen spekülar yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerlerinin karılaştırması……... 58
Tablo 4.7. 415 nm, 500 nm, 585 nm, 635 nm ve 976nm için yapılan penetrasyon hesaplamalarının karşılaştıması…… 60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

a	: Optik aklık (-)
A	: Dokudaki zayıflama (-)
Az	: z derinliği boyunca birim uzunluk başına foton soğurma olasılığı (1/cm)
A_0	: Dokudaki saçılmadan kaynaklı meydana gelen zayıflama (-)
B	: Manyetik Alan (Amper/m)
c	: Işık hızı (m/s)
c_s	: Öz ısı (JK/g)
c_v	: Isı kapasitesi (J/K)
C	: Konsantrasyon (M)
d	: Yüzey Kalınlığı (cm)
D	: Difüzyon katsayısı (cm)
E	: Elektrik Alan (V/m)
F	: Akıcılık (W/m^2)
Fzr	: Birim yüzey başına düşen foton enerji miktarı (J/cm^2)
g	: Anizotropi Faktörü (-)
h	: Plank Sabiti (J.s)
I	: Işık Şiddeti (W/m^2)
J	: İletkenlik Akım Yoğunluğu ($amper/m^2$) veya (W/cm^2)
L	: Parlaklık ($W/m^2 sr$)
L_d	: Dağılım Akısının Oluşturduğu Işınım ($W/m^2 sr$)
L_c	: Paralelleştirilmiş Akının Oluşturduğu Işınımı ($W/m^2 sr$)
l	: Yol uzunluğu (cm)
l_s	: Serbest Yol Uzunluğu (Saçılma Uzunluğu) (cm)
$l_\perp$	: Serbest Yol Uzunluğu (Soğurma Uzunluğu) (cm)
M_R	: Normalize reflektans (Wm^2)
M_T	: Normalize transmitans (Wm^2)
n	: Kırılma İndisi (-)
n_{hava}	: Havanın Kırılma İndisi (-)
$n_{\substack{\text{stratum}\\\text{corneum}}}$	: Stratum Corneum'um Kırılma İndisi (-)
N	: Foton dağılım fonksiyonu ($m^{-3} sr^{-1}$)
p (cosθ)	: Saçılma Faz fonksiyonu (-)
P_{abs}	: Soğurma Gücü (J/s)
P_{sa}	: Saçılma Gücü (J/s)
P_{th}	: Fotosensitizer 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 ($1/cm^2$)
t	: Zaman (s)
T	: Birim yüzey başına foton geçirgenliği ($1/cm^2$)
V	: Hacim (cm^3)

z	: Yüzey Derinliği (cm)
μ_a	: Soğurma Katsayısı (cm^{-1})
μ_s	: Saçılma Katsayısı (cm^{-1})
μ_s'	: İndirgenmiş Saçılma Katsayısı (cm^{-1})
μ_t	: Toplam Zayıflama (sönüm) Katsayısı (cm^{-1})
μ_{eff}	: Etkin Zayıflama (sönüm) Katsayısı (cm^{-1})
μ_0	: Manyetik Geçirgenlik (NA^{-2})
λ	: Dalga Boyu (nm)
ϑ	: Frekansı (Hertz)
ε_0	: Elektrik Geçirgenliği ($C^2 N^{-1} m^{-2}$)
ρ	: Elektrik Yük Yoğunluğu ($coulomb/m^3$)
ϕ	: Kuantum verimliliği (ışık gücü-fluens oranı) (-)
ϕ_{ri}	: İndirgenmiş Fluens Oranı (-)
σ_t	: Sönüm Etkin Kesiti (cm^2)
σ_a	: Soğurma Etkin Kesiti (cm^2)
σ_s	: Saçılma Etkin Kesiti (cm^2)
δ_d	: Penetrasyon Derinliği (cm)
∇	: Diverjans Operatörü (1/m)
Δs	: Foton adım boyutu (cm)
ΔT	: Sıcaklık değişimi (˚C)

Kısaltmalar

BPD	: Benzoporfirin Türevi Monoasitli
IR	: Infrared (Kızılötesi)
MC	: Monte Carlo
PWS	: Port Wine Stain (Porto Şarap Lekesi)
PDL	: Pulsed Dye Laser (Atımlı Boya Lazer)
PDT	: Photodynamic Therapy (Fotodinamik Tedavi)
UV	: Ultraviolet (Ultraviyole-Morötesi)
RTT	: Radioactive Transfer Theory (Radyoaktif Taşınım Teorisi)

PORTO ŞARAP LEKESİ (PWS) DOĞUM LEKELERİNİN LAZERLİ FOTODİNAMİK TEDAVİSİNİN OPTİMİZASYON ÇALIŞMALARI

ÖZET

Porto şarap lekeleri (PWS); dermiste genişleyen ve kırmızı cilt renkli doğum lekeleridir. Genel olarak boyun veya yüz bölgesinde meydana gelir. PWS lezyonları doğuştan geldiğinden dolayı yaşla birlikte büyüyebilir, kalınlaşabilir ve zamanla rengi koyulaşabilir. PWS, hastalar ve aileleri için ciddi duygusal ve fiziksel etkilere neden olabilir. Doğuştan PWS'li bireylerde optimal tedavi edici ve psikolojik faydalar sağlamak amacıyla erken tedaviye başvurulmalıdır; tedavide gecikme PWS'nin tedavini zorlaştırmaktadır.

Bu çalışmada, PWS'nin lazer Fotodinamik tedavisinde kullanılmak üzere beş farklı dalga boyu için (415nm, 500nm, 585nm, 635nm ve 976nm) doku optiği çalışmaları yapılmıştır. Yapılan doku optiği çalışmalarında; yansıma, soğurma miktarının uzaysal değişimleri incelenmiştir. Düzgün ve dağınık yansıma değerleri 415nm için 0,0243729 ve 0,196467, 500nm için 0,0243729 ve 0,189145, 585nm için 0,0243729 ve 0,540944, 635nm için 0,0243729 ve 0,615726, 976nm için 0,0254925 ve 0,498346. Soğurma değerleri 415nm için 0,779161, 500nm için 0,434683, 585nm için 0,476161, 635nm için 0,359901 ve 976nm için 0,476161.

Yapılan doku optiği çalışmaları ek olarak; soğurma ve saçılma katsayıları yardımıyla penetrasyon hesabı yeapılmıştır. Penetrasyon derinliği; 415nm için 0,0042 cm(epidermis), 0,012 cm (dermis) ve 0,00033 cm (kan); 500nm için 0,006 cm (epidermis), 0,0156 cm (dermis) ve 0,0085 cm (kan); 585nm için 0,032 cm (epidermis), 0,0313cm (dermis) ve 0,005 cm (kan); 635nm için 0,05 cm ve 976nm için 0,056 cm.

Anahtar Kelimeler: Doğum Lekeleri, Fotodinamik Terapi, Monte Carlo, Porto Şarap Lekesi, PWS.

OPTIMIZATION STUDIES OF TREATMENT WITH LASER INDUCED PHOTODYNAMIC THERAPY OF PORT WINE STAIN (PWS) BIRTMARKS

ABSTRACT

Port wine stains are red birthmarks that expand in the dermis. PWS generally occurs in the neck or face area. Since PWS lesions are innate, can grow with age, thicken and become darker over time. PWS can cause serious emotional and physical effects for patients and their families. Individuals with congenital PWS should be treated early to provide optimal therapeutic and psychological benefits; delay in treatment makes it difficult to treat PWS.

Tissue optics studies were performed for five different wavelengths (415nm, 500nm, 585nm, 635nm and 976nm) to be used in laser photodynamic treatment of PWS. In these studies, spatial changes of the amount of reflection, absorption were investigated. Smooth and diffuse reflectance values; 0.0243729 and 0.196467 for 415nm, 0.0243729 and 0.189145 for 500nm, 0.0243729 and 0.540944 for 585nm, 0.0243729 and 0.615726 for 635nm, and 0.0254925 and 0.498346 for 976nm. Absorption values; 0.779161 for 415nm, 0.434683 for 500nm, 0.476161 for 585nm, 0.359901 for 635nm and 0.476161 for 976nm.

Additionly tissue optics studies; penetration calculation was obtained from absorption and scattering coefficients. The depth of penetration; 0.0042 cm (epidemis), 0.012 cm (dermis) and 0.00033 cm (blood) for 415nm; 0.006 cm (epidermis), 0.0156 cm (dermis) and 0.0085 cm (blood) for 500nm; 0.032 cm (epidermis), 0.0313 cm (dermis) and 0.005 cm (blood) for 585nm; 0.05 cm for 635nm and 0.056 cm for 976nm were obtained.

Keywords: Birthmarks, Photodynamic Therapy, Monte Carlo, Porto Wine Stain, PWS.

GİRİŞ

Kanser hepimizin de bildiği gibi; bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalması sonucunda gelişen bir hastalıktır ve farklı türleri mevcuttur. Bu kanser türlerinin bazılarının nedenleri bilinmekte ve buna yönelik tedavi seçenekleri bulunabilmekteyken, bazı kanser türlerinin ise nedenleri bilinmemektedir. Bunun yanı sıra nedeni bilinmediği halde tedavi seçeneği olan kanser türleri de bulunmaktadır.

Geçmişten günümüze kadar tüm kanser türlerinin tedavisi için teorikte ve uygulamada birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Kanser tedavisi için en sık kullanılan yöntemler; ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi tedavisidir. Kanserli dokunun yok edilmesi ve o dokuya yakın diğer dokulara zarar vermemek adına doktorlar genel olarak kemoterapi ya da radyoterapi tedavisini önermektedir. Bununla birlikte son 30 yıldır bilim insanları ve araştırmacılar yeni ve etkili bir tedavi seçeneği olarak lazeri bazı kanser türlerinin tedavisi için kullanmaktadır ve gitgide her alanda tedavi için geliştirilmektedir. Lazer tedavisi farklı alanda insanlarda yan etkisinin minimum olmasından dolayı yeni bir tedavi yöntemidir. Kanser tedavisinin yanı sıra uygulamaları 1901 yılına dayanan ve o zamandan bu zamana gelişerek ilerleyen en etkili yöntem haline gelen fotodinamik tedavi de günümüzde birçok kanser tedavisi için uygulanmaktadır.

Doğum lekeleri, bebeklerin cildinde doğumda veya doğumu takip eden zaman içerisinde meydana gelen farklı renkteki lekelerdir. Bu lekeler, damar yapısındaki bozulmalardan veya deriye rengini veren melanosit pigmentinin bazı bölgelerde birikmesiyle vücudun herhangi bir bölgesinde yüzeysel olarak farklı renk ve şekillerde gerektiği konusunda çalışmalar hala devam etmektedir fakat geçmişte de olduğu gibi hala bu konuya açıklık getirilememiştir. Doğum lekelerinin doğumda fark edilmeyip daha sonra büyüme olasılığı vardır. Dolayısıyla bu lekelerin izlem ve tedavisinde, doğru tanı önem taşımaktadır. Doğum lekelerinin damarsal bozukluktan kaynaklı olma ihtimali göz önünde bulundurulduğunda; lekelerin sayısının fazla

olması veya vücudun kritik bölgelerinde oluşması, bu damarsal bozukluğun iç organlarda oluşma riskini de öngörülmektedir. Çilek hemanjiyomu, porto şarap lekesi (PWS), melek öpücüğü, pigment bozukluğu ve Moğol lekesi doğum lekelerine örnek olarak verilebilir. Bu doğum lekelerinden bazıları doğumdan sonra hızla büyüyüp ve bir süre sonra gerileyip yok olmaya başlarken, bunların aksine PWS zamanla gitgide daha da büyüyüp kalınlaşıp derinleşmektedir. PWS diğer doğum lekelerinin aksine yüzeysel veya deri dokusunun derinlerinde gelişen ve gerilemeyen malformasyonlardır. PWS genellikle alında, yüzde ve bazen de vücudun farklı bölgelerinde görülebilen, gerilemesi sadece renginin solması şeklinde olan bir doğum lekesidir. Dolayısıyla hasta için fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak birçok açıdan sorun teşkil etmektedir. Hasta için bu sorunları en aza indirmek açısından doğru bir şekilde erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. PWS'nin tedavisi için geçmişten günümüze birçok yöntem kullanılmıştır ve günümüzde PWS'nin tedavisi için seçici fototermoliz kavramına dayalı atımlı boya lazer (PDL) ve bunun yanı sıra yine seçici fototermoliz kavramına dayalı olan fotodinamik tedavi (PDT) en etkili yöntem haline gelmiştir. PDL ve PDT ayrı ayrı değerlendirildiğinde her ikisinin de kendi açısından olumlu ve olumsuz yanları bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak, PDL ve PDT'nin PWS tedavisinde birlikte kullanılması ile daha tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmanın ana konusu; yukarıda bahsettiğimiz PDL ve PDT'nin birlikte kullanıldığındaki etkinliği göz önünde bulundurularak, PWS lazer ve fotodinamik tedavi ile tedavisinin optimizasyon çalışmalarını yapmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Biyolojik Dokunun Optik Özellikleri

Biyolojik bir doku üzerine gelen ışık, doku içerisinde ilerlerken yansıyabilir, kırılabilir, saçılabilir ve soğurulabilir. Işığın yansıması, saçılması, soğrulması ve kırılması kendinden kaynaklı olabilmesinin dışında yayıldığı ortamın özelliklerine de bağlıdır. Yani ışık doku içerisinde ilerlerken, kırılma indisi farklı olan bir ortama geçtiğinde yayılma doğrultusu değişir. Biyolojik dokular homojen olmayan bir yapıya sahip oldukları için kırılma indisleri havanın kırılma indisinden büyüktür. Saçılma; ışığın yayıldığı ortamda fotonların karşılaştığı bir parçacığa veya parçacıklara çarpması ile gerçekleşirken, soğurma; ışığın içerisinde ilerlediği doku tarafından emilmesiyle gerçekleşir. Biyolojik dokudaki soğurucu moleküllerin içeriğine ve dokudaki su oranına bağlı olarak soğurma spektrumu oluşur ve soğurma spektrumu tanı ve tedavi açısından önemlidir. Soğurma spektrumunun tanı ve tedavide önem taşımasının sebebi; kanın yapısında bulunan hemoglobin, biyolojik dokudaki bilirubin ve oksijen doygunluğu ile ilgili araştırmacılara bilgi vermesidir. Dolayısıyla insan cildi, uzun bir süre boyunca hastalıkların tanı ve tedavisi için kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra ciltteki melanin ve hemoglobin konsantrasyonu, kan damarlarının derinliği ve keratin liflerinin düzeni dahil olmak üzere cildin optik özelliklerinin belirlenmesini içerecek şekilde cilt rengi ölçümleri genişletilmiştir.

Fotokimyasal ışık doku etkileşim süreçleri doku içinde meydana gelir ve bu süreçler sonucunda, sıcaklık artışı ve doku hasarı gibi termal reaksiyonlar meydana gelir. Meydana gelen bu termal reaksiyonlar dokunun optik özelliklerine bağlı olarak değişim gösterdiğinden dolayı (Minet ve ark., 1998) fotodinamik tanı ve tedavi uygulamalarında hedef dokunun optik özelliklerinin bilinmesi, ışık dozunun ayarlanabilmesi için gereklidir (Wilson ve Patterson, 2008; Huang ve ark., 2008). Işık doku etkileşiminde, doku ile etkileşime giren ışığın bir kısmı doku yüzeyinden yansıtılabilir, büyük bir kısmı ise doku içerinde kırılabilir ve saçılabilir. Bu ışık doku etkileşim süreci içindeki yansıma, kırılma ve saçılma olayları dalga boyuna bağlı

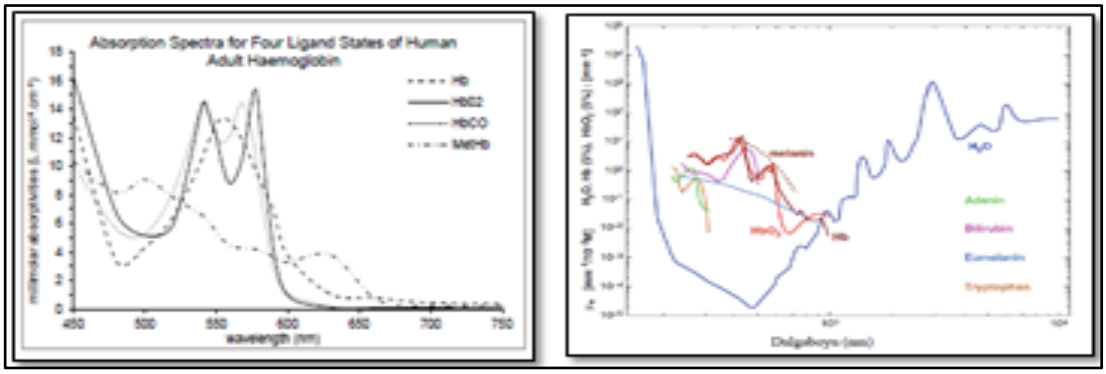
olarak gerçekleşmektedir (Klinteberg, 1999). Doku ile etkileşime giren ışığın doku içerisindeki penetrasyon derinliği, saçılması, doku yüzeyinde ve doku içerisindeki kırılması da biyolojik dokunun optik özelliklerine bağlıdır.

Saçılma katsayısı, soğurma katsayısı ve anizotropi faktörü dokunun optik özellikleridir. Bu optik özellikler, deneysel olarak elde edilen reflektans ve transmitans değerleriyle ışığın doku içindeki dağılımı modellenerek elde edilebilir (Jacques, 2010).

1.1.1. Soğurma ve soğurma katsayısı (μ_a)

Işığın içerisinde ilerlediği cilt tarafından emilmesine soğurma denilmektedir. Fotokimyanın ilk kanunu; "Işığın, bir etki üretmek için soğurulması gerekir." şeklidedir. Bu yüzden, ışık soğurulmazsa, ışığın dokunun derin bölgelerine nüfuz etmesi, istenen tedavi yanıtını vermez. Dolayısıyla doku tarafından ışığın soğurulması tedavi sırasında istenen yanıttır. Işık doku etkileşiminde saçılma, kırılma ve yansımanın dalga boyuna bağlı olduğundan bahsetmiştik, bununla beraber doku içerisinde bulunan soğurucu moleküller yani kromoforlar da dokuya gelen ışığı uygun dalga boyunda soğurmaktadır. Cilt epidermisindeki melanin ile hemoglobinin, ve cilt dermisindeki suyun, görünür bölgenin çoğunda cildin soğurma özelliğini etkileyen ana kromofor olduğunu araştırmacılar göstermiştir (T.L.Troy ve ark. 2001). Esas olarak etkilerinin seviyesi lazer ışığının dalga boyuna bağlıdır.

Doku içerisinde bulunan her soğurucu molekülün farklı soğurma spektrumu vardır. Elektromanyetik spektrumun morötesi bölgesinde ışık doku içerisinde soğurulurken; dokunun protein içeriği etkindir ancak IR bölgesinde su içeriği önemlidir. Dermiste ışığı baskın şekilde soğuran kromofor hemoglobindir. Hemoglobin, melanin ve su kromofordan biriyle veya hepsiyle ciltte fotonlar soğulabilir (Atiyeh, B.S. ve ark. 2009). Böylece enerji cilt dokusunda birikir.



Şekil 1.1. Deoxyhaemoglobin (Hb), oksihemoglobin (HbO2), karboksihemoglobin (HbCO) ve methemoglobinin (MetHb) soğurma spektrumları (Steiner, 2011).

Epidermis içinde bulunan melanin ve su, UV bölgelerinden IR bölgelerine azalarak bir soğurma spektrumu üretirler. Son 5 yılda yapılan yoğun araştırmalara rağmen melaninlerin varyasyonu ve karmaşıklığı hala tam olarak anlaşılamamıştır. Su tüm dokularda bol şekilde bulunur. Buna rağmen, görünür bölgede su, önemli bir ışık soğurucudur fakat cilt rengini simüle ederken katkısı dikkate alınmıştır (Meglinski IV and Matcher SJ. 2002). Melanin ve suyun yanı sıra hemoglobinin, oksihemoglobin ve deoksihemoglobin yapısı vardır. Oksi- ve deoksihemoglobin şekil 1.1'den de anlaşılacağı üzere birbirinden farklı soğurma spektrumlarına sahiptir. Hemoglobinin ışığı soğurması yönünden oksijen doygunluğu özellikle önemlidir.

Soğurma katsayısı (μ_a);

Soğurma katsayısı, dokunun fotonları soğurma eğilimini gösterir yani bir fotonun doku içinde aldığı (ilerlediği) birim yol uzunluğu başına foton soğurulma olasılığıdır. Dokuda soğurma katsayısı, tüm soğurucu moleküller tarafından soğurma katkılarının toplamına eşittir. Soğurma katsayısı, kullanılan ışığın dalga boyuna ve dokudaki soğurucu moleküllerin türüne bağlı olarak değişebilmektedir. Kısaca ortalama serbest yol veya soğurma uzunluğu, soğurma ile ilgilidir ve aşağıdaki eşitliğe dayalı olarak hesaplanabilir:

$$l_{\perp} a[cm] = 1/\mu_{\perp} a[cm^{-1}] \quad (1.1)$$

Bu eşitlik bir fotonun soğurulmadan önce hareket ettiği ortalama mesafeyi ifade eder.

Dokuda fiziksel etkiler oluşturmak için tedavi amacıyla lazer ışığına izin veren temel mekanizma soğurmadır. Epidermis içerisinde melanin; dermis içerisinde ise hemoglobin ve suyun fotonları soğuran ana kromoforlar olduğundan önceki bölümlerde bahsedilmişti.

1.1.2. Saçılma ve saçılma katsayısı (μ_s)

Sıvılarda ya da cilt hücreleri arasında gizlenen lipitler veya proteinler, ciltteki saçılma parçacıklarını oluşturmaktadır. Saçılma, ışığın yönü, polarizasyonu veya fazındaki bir değişimi açıklar. Saçılma, ışık doku etkileşiminde sıkça rastlanan bir durumdur. Işığın etkileşime girdiği ortamın veya ortamların kırıcılık indislerinin farklı olmasıyla saçılma gerçekleşmektedir. Birincil protein saçıcıları, epidermisteki keratinler ve melanindir; dermisteki birincil protein saçıcıları ise, kollagen ve elastin liflerdir (Kristian P. Nielsen ve ark. 2008). Bu nedenle, dokuların ışığın güçlü saçıcıları olduğu düşünülebilir. Saçılma olayı, görünür ve yakın kızıl ötesi dalga boyunda foton yayılımının yönünü değiştirir. Cildin yüzeyinden dalga boyu ve ten renginden bağımsız olarak, görünür ışığın % 4-7'sinin yansıdığı tahmin edilmektedir (Anderson RR ve Parrish JA. 1981, Takiwaki H. 1998). Işığın kalanı havadan cilde geçerken kırılır. Ciltteki ışık saçılmasının daha fazlası epidermise, hücre çekirdeğine, hücre duvarlarında ve ciltte daha az oranda bulunan diğer birçok yapıdaki melanozomlara bağlanmaktadır (Mourant JR, Freyer JP, Hielscher AH ve ark. 1998).

Biyolojik dokulardaki ışık yayılımını etkileyen baskın mekanizmalar, saçılma etkileşimleridir ve çoğunlukla dalga boyu, sıcaklık ve doku ile hücre yapısal özellikleri (boyut, şekil, kırılma indisi) olmak üzere üç faktöre bağlıdır. Saçılmanın dalga boyuna bağımlılığının bir çıkarımı, cildin yüzeyine geri dönen mavi ve yeşil ışığın, ortalama olarak, kırmızı ışığa göre daha az derinden gitmesidir. Bu, derinin içinde yer alan kan damarlarının ve pigmentli nevüslerin, yalnızca spektrumun kırmızı ucundan gelen ışığı absorbe edebildikleri ve bu nedenle de yüzeysel eşdeğerlerinden daha mavi görünebilmelerinin temel nedeni olarak kabul edilmektedir (Findlay GH. 1970, Kienle A, Lilge L, Vitkin IA ve ark. 1996).

Epidermis içindeki saçılım derecesine melaninin önemli ölçüde katkıda bulunduğu bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI ve ark. 2000, Salomatina E, Jiang B, Novak J ve ark. 2006). Cilt tipine göre

epidermis içerinde bulunan melaninin saçılımı ve boyutu farklıdır. Dolayısıyla epidermiste melaninden kaynaklı olarak oluşan toplam saçılma miktarı, bireyden bireye büyük oranda farklılık gösterebilir (Bhandari A, Hamre B, Frette O ve ark. 2011, Magnain C, Elias M, Frigerio JM. 2008). Ancak toplam saçılma miktarı farklı melanin konsantrasyonlarının cilt rengi üzerindeki etkilerini simüle ederken veya lazer parametrelerini simüle ederken göz ardı edilir (Meglinski IV ve Matcher SJ. 2002, Zonios G, Dimou A. 2009).

Saçılma katsayısı (μ_s);

Saçılma katsayısı, ortamın birim hacmi başına saçılma için kesit alanıdır. Dokunun fotonları yörüngesinden saptırma eğilimini gösterir. Bir fotonun doku içerisinde ilerlediği birim yol uzunluğu başına foton saçılma olasılığıdır. Yani ortalama serbest yol saçılma ile ilgilidir ve aşağıdaki eşitliğe dayalı olarak hesaplanabilir:

$$l_s[cm] = {}^{1}/_{\mu_s}\,[cm^{-1}] \qquad (1.2)$$

Bu eşitlik, ardışık saçılma olayları arasında geçen fotonun ortalama mesafesini ifade eder ve bu ortalama mesafe değeri genellikle 0,1 mm'dir.

1.1.3. Anizotropi faktörü g

Saçılma katsayısına ek olarak, fotonun saçılma sonrasındaki yön değişikliğini bilmek önemlidir. Bu, ışığın doku içerisindeki dağılımının saçılma ve soğurma katsayısı dışında anizotropi faktörüne de bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, anizotropi faktörü g, ışığın saçıldıktan sonra doğrultusunun ne kadar değiştirdiğini ifade etmektedir yani saçılma sonrasında fotonun yönünün ortalama açısal değişiminin kosinüsü olarak ifade edilir:

$$g = \langle \cos\theta \rangle \qquad (1.3)$$

Bir cisimden geriye ve ileriye doğru olan saçılma eşit derecede olduğunda anizotropi faktörü 0'dır ve ileri doğru saçılma olduğunda ise yaklaşık olarak 1'e eşittir. Bu, anizotropi faktörünün saçılma açısına bağlı olarak [-1, 0, 1] değerlerine eşit olabileceği anlamına gelmektedir. Denklem 1.3'de θ [rad] 0 ile π arasında değişen bir sapma açısıdır.

İndirgenmiş saçılma katsayısı μ_s' ‘ de genellikle saçılma olayını karakterize etmek için kullanılır:

$$\mu_s'=\mu_s(1-g) \quad (1.4)$$

g değerinin sıfıra eşit olması demek, ışığın ileri ve geri yönde saçılma olasılığının eşit olduğu anlamına gelmektedir. $g > 0$ ise saçılma ileri yönde, $g < 0$ ise saçılma geri yöndedir. g değeri biyolojik dokularda 0,4 ile 0,99 arasında değişmektedir bu da biyolojik dokularda ileri yönde bir saçılma olduğunu göstermektedir (Sencer, 2007).

1.1.4. Kırılma indisi n

Işık farklı kırılma indislerine sahip iki ortam arasında hareket ettiği zaman, bu iki ortamın sınırlarında ışığın yörüngesi yönlendirilir. Yansıyan veya iletilen ışığın miktarı ve açısı sınırlar boyunca bu iki ortamın kırılma indisine ve gelme açısına bağlıdır. Çoğu insan cildi heterojen yapıya sahiptir ve bu yapıya sahip cildin optik tepkisini ifade etmede önemli bir rolü vardır (X. Ma, ve ark. 2005).

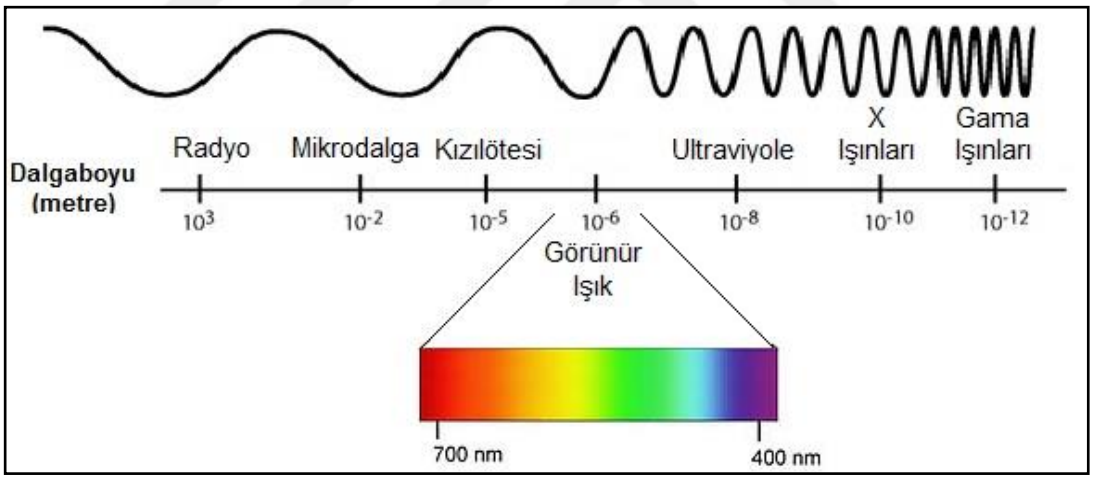
Cildin yüzeyine lazer ışınımı düştüğünde $n_{hava}=1$ ’den $n_{stratum\ corneum}=1,45$’e kadar olan, kırılma indisi n’deki değişikliğinden dolayı lazer ışınımı stratum corneum-hava ara yüzünde yansıtılır. Ayrıca ışık epidermisi geçtiğinde, hücre zarının ve organellerinin varlığı nedeniyle yönü biraz değişecektir. Dermise girerken kollajenlerden dolayı ışık kuvvetle saçılır (X. Ma ve ark. 2005 ve Bartlett, M.A. ve ark. 2001). Işığın etkileşime girdiği ortamların kırıcılık indislerinin farklı olmasından dolayı kırıldığından ve biyolojik dokuların homojen olmayan bir yapıya sahip olduğundan bahsetmiştik, dolayısıyla ölçümlerde kırılma indisinde çok az değişiklik olur ve biyolojik dokuların özelliklerine (kas, yağ vb.) bağlı olarak çeşitlilik gözlenebilir. Farklı doku tipleri vardır ve her doku farklı kırılma indisine sahiptir, örneğin; bazı doku tiplerinin kırılma indisi 1,40 ile 1,30 arasında değişir, su molekülünün kırılma indisi 1,33 iken yağ ve protein kırılma indisi yaklaşık olarak 1,55 değerindedir.

1.2. Işığın Madde ve Doku ile Etkileşimi

Işığın hem dalga hem de parçacık özelliği gösterdiği ve radyo dalgaları, görünür ışık, kızılötesi ışık, X ışınları ve gama ışınları elektromanyetik spektrumu oluşturduğu herkes tarafından bilinmektedir. Işığın dalga yapısını; λ dalga boyu veya ϑ ışık frekansı ifade etmektedir. Ve E, fotonların taşıdığı elektromanyetik enerjidir. Bu elektromanyetik enerji;

$$E=hv=h\frac{c}{\lambda} \tag{1.5}$$

ile ifade edilir. Burada h, Planck sabitidir ve değeri $6,6x10^{-34}$ J.s'dir. c ise ışık hızıdır ve değeri $3x10^{8}$ 'dir. Işık hızı içerisinde bulunduğu ortamın kırıcılık indisine bağlı olarak c/n olarak değişir. $c=\lambda\upsilon$ denklemi dalga boyu, ışık hızı ve frekans arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. Şekil 1.2'den de anlaşılacağı üzere elektromanyetik spektrumun 400 nm ve 700 nm aralığı görünür bölgedir.



Şekil 1.2. Elektromanyetik Spektrum

Işık çevresindeki her şeyle etkileşime girmektedir. Işığın temel davranışının; içerisine nüfuz ettiği ortamın kırıcılık indisine bağlı olarak kırılması, yansıması, saçılması ve soğurulması şeklinde olduğunu önceki bölümlerde ifade etmiştik.

Lazer ışığı biyolojik doku ile etkileşime girdiğinde yani dokuya lazer ışığı uygulandığında fotokimyasal, fototermal ve fotoplazmik reaksiyonlar gibi çeşitli etkileşimler olur. Lazer enerjisi hedef alınan bir dokuya ulaştığında

yansıyabileceğini, dağılabileceğini veya soğurulabileceğini ifade etmiştik. Belirli bir dalga boyundaki biyolojik dokunun toplam iletimini bu optik özellikler belirler.

Fotokimyasal reaksiyonlarda, lazer ışığı biyolojik doku içerisindeki kimyasal etkileri çok düşük güç ışınlamasında indükler. Bu durumda sıcaklıktaki artış belirsizdir. Bu tezde inceleyeceğimiz Fotodinamik Tedavi uygulamalarında da fotokimyasal etkileşimler görülmektedir. Bu uygulamalarda öncelikle dokuya fotosensitiv madde (ışık uygulandığında aktifleşen yani dokuyu ışığa duyarlı hale getiren kimyasal madde) verilmektedir ve ışık uygulandığında da nekroza (hücre ölümü) ve apoptoza (planlanmış hücre ölümü) sebep olur.

Fototermal reaksiyonlarda, biyolojik dokunun kromoforları tarafından lazer ışığı emilerek ısıya dönüştürülür. Denatürasyon, nekroz ve buharlaşma ile parçalanma büyük ısı derecelerinde meydana gelir. Bunun yanı sıra 1-5mW gibi oldukça düşük lazer güçlerinin yara iyileştirici etkileri tartışmalıdır.

Işınım 10^8 veya 10^9 W/cm^2 düzeyinde ise, plazma oluşumu bir fotoplazmik veya fotomekanik reaksiyonda gerçekleşir. Plazma oluştuktan sonra, dokunun soğurma özellikleri önemsizdir. Plazma soğurulur ve ona yönlendirilen lazer enerjisinin tümünü alır.

PWS lezyonlarının seçici fototermoliz kavramına dayalı olarak yok edilmesi, lazerlerin tedavi seçeneği olarak tercih edilmesinin bir sebebidir. Lazer tedavisinin başarısı dalga boyunun, darbe uzunluğunun (tek bir darbe zamanındaki uzunluk) ve darbe başına enerjinin dikkatle seçilmesi ile elde edilir.

Ciltteki kromoforların ışığı soğurması ve dağıtması, dalga boyuna önemli ölçüde bağlıdır. Penetrasyon derinliği dalga boyuna göre sınırlanmaktadır. Darbe uzunluğu seçimi, genellikle hem ciltteki ısı dağılımını hem de yapıların boyutunu göz önünde bulunduran basit bir matematiksel ilişki üzerine kuruludur. PWS damarlarının yeterli derecede ısıtılmasını sağlamak için atım başına enerjinin dikkatli bir şekilde seçilmesi önemlidir. Atım başına enerjinin seçimi; dalga boyu, darbe uzunluğu ve hastanın bireysel özelliklerine önemli ölçüde bağlıdır.

Maxwell denklemleri (Jackson,1998); elektromanyetik alanın madde ile etkileşimini açıklamaktadır. Bu denklemler;

$$\vec{\nabla}\times\vec{E}=-\frac{\partial\vec{B}}{\partial t} \tag{1.6}$$

$$\vec{\nabla}\times\vec{B}=\mu_0\vec{J}+\mu_0\varepsilon_0\frac{\partial\vec{B}}{\partial t} \tag{1.7}$$

$$\vec{\nabla}.\vec{E}=\frac{1}{\varepsilon_0}\rho \tag{1.8}$$

$$\vec{\nabla}.\vec{B}=0 \tag{1.9}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Burada E elektrik alan (volt/m), B manyetik alan (amper/m), μ_o manyetik geçirgenlik, ε_o elektrik geçirgenliği, ρ elektrik yük yoğunluğu $\vec{J}$ iletkenlik akım yoğunluğu, t zaman ve r konumdur.

Ortamın lineer olduğu varsayılırsa, izotropik polarizasyon;

$$\vec{P}=\varepsilon_0\chi\vec{E} \tag{1.10}$$

Buradaki χ uzaysal konum ve zamana bağlı olarak değişen duyarlılık derecesi olarak ifade edilir.

$$\vec{D}=\varepsilon_0\vec{E}+\vec{P}=\varepsilon\vec{E} \tag{1.11}$$

Burada $\vec{D}$ değeri elektrik yer değiştirme alanıdır ve birimi coulomb/m^2'dir. ε ise maddenin elektrik geçirgenlik sabitidir;

$$\varepsilon(r,t)=\varepsilon_0\varepsilon_r=\varepsilon_0(1+\chi(r,t)) \tag{1.12}$$

Serbest yüklerin olmadığı durumda;

$$\vec{\nabla}.\vec{D}=0 \tag{1.13}$$

Bu denklem (1.13) Maxwell'in Gauss denklemini ifade eder.

Elektromanyetik alanın enerji akısını diğer bir ifadeyle birim yüzeyden, birim zamanda geçen enerji miktarı Poynting vektörü ($\vec{S}$) ile tanımlanır;

$$\vec{S}=\frac{1}{\mu_0}\left(\vec{E}\times\vec{B}\right) \quad (1.14)$$

Doku içerisinde ışığın yayılımını modellemeyebilmemiz için ilk olarak ışığın madde ile olan temel etkileşimini anlamamız gerekmektedir.

1.3. Doku İçerisinde Işığın Taşınımı

Biyolojik dokular heterojen yapıya sahiptirler ve bu sebeple optik özellikleri de değişiklik gösterir. Dolayısıyla ışık farklı dokularda farklı şekillerde saçılır. Işık doku ile etkileşime girdiğinde fotonlar emilir veya doku içinde soğurulmadan kalır. Soğurulmayan ışık, ortamdaki parçacıklarla çarpıştığında çok kez saçılır.

Işık doku içerisindeyken yönünü değiştirebilir ve aynı yolunda ilerlemeye devam edebilir. Işık, bir foton akımı olarak kabul edilir ve ışığın parçacık teorisi, ışığın soğurulması, sistemin enerjisini arttırdığında kuantum yapısını açıklar. Işığın doku ile etkileşimi, gelen ışığın özelliklerine ve yayılmasını kontrol eden dokunun optik özelliklerine bağlıdır (Ashley J.Welch, Martin J.C. van Gemert, 1995).

Bir lazer ışığı dokuya gönderildiğinde; ışığın %3'ü yansımakta, geri kalan kısmı ise soğurulmakta ve saçılmanın meydana geldiği doku içerisine gitmektedir. Isı oluşum hızı, doku içerisindeki fotonların soğurma oranına bağlıdır. Dokunun soğurma kapasitesi, saçılma kapasitesine oranla çok yüksek olduğunda; lazer ışığı doku içerisinde depolanır. Işığın dokudaki penetrasyon derinliği ise ışığın dalga boyuna bağlı olarak soğurma katsayısının bir fonksiyonudur. Saçılma 1500 nm dalga boyuna kadar değişen kırmızı ve yakın kızılötesi dalga boylarında baskındır.

Penetrosyon derinliği; ayarlanan ışığın e^{-1} (%37) faktörü ile zayıflatıldığı derinlik olarak tanımlanmaktadır. ~ 460 nm'deki mavi ışık zayıf penetrasyona sahipken, 650-1100 nm'de yani kırmızı ve yakın kızılötesi bölgede ışığın penetrayonu yüksektir. Birleştirilmiş lazer ışığının penetrasyon derinliği, dokunun soğurma ve saçılma katsayısının toplamının tersidir. Soğurma ve saçılma özellikleri her dalga boyunda, dokuda bulunan farklı kromoforlar ile ilgili olarak soğurmadaki hızlı değişikliklerden dolayı önemlidir.

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 (1.15) elde edilir;

$$dP=I(r,\hat{s},t)dwda \tag{1.15}$$

Saçılma katsayısı μ_s ve soğurma katsayısının μ_a ışığın doku içerisinde dağılımını belirleyen faktörler olduğunu daha öncede ifade etmiştik, soğurma ve saçılma katsayısının yanı sıra saçılma faz fonksiyonu $p(\hat{s},\hat{s}')$'da ışığın dokuda dağılımını belirleyen bir faktördür.

Toplam zayıflama (sönüm) katsayısı μ_t değeri, denklem (1.16) ile toplam ortalama serbest yol (OSY_t) değeri denklem (1.17) ile ifade edilen diğer parametrelerdir;

$$\mu_t=\mu_a+\mu_s \tag{1.16}$$

$$(OSY_t)=\frac{1}{\mu_a+\mu_s} \tag{1.17}$$

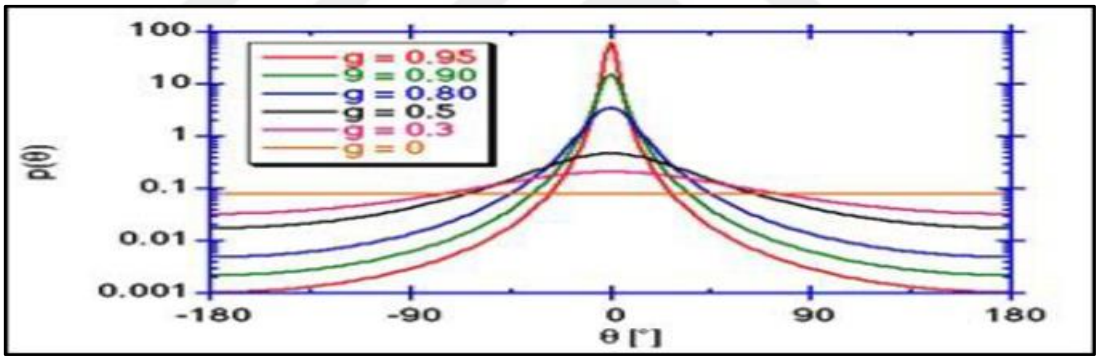
Işımalı taşınım modelinde, ışığı her yönde eşit soğuran ya da kıran yapılara izotropik yapılar denir. Işığın etkileştiği doku parçacıklarının izotropik olduğunu varsayarak, ışığın dokudaki dağılımı modellenmektedir.

Işığın doku içindeki dağılımı; soğurma katsayısına, saçılma katsayısına ve 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 (1.18) ile ifade edilmektedir;

$$\mu_s' = \mu_s(1-g) \tag{1.18}$$

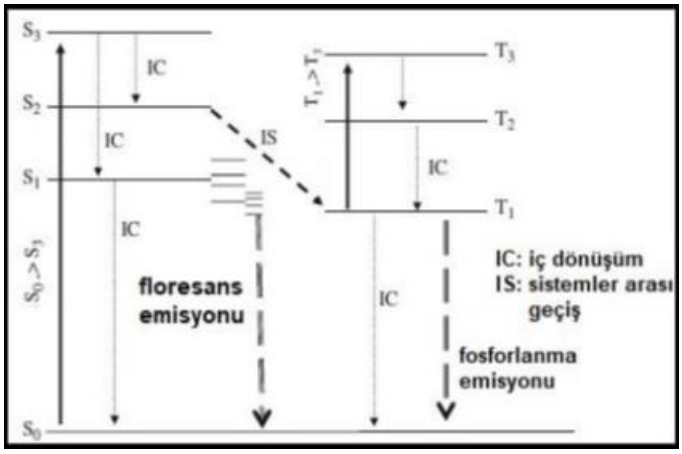
Anizotropi faktörü g = <cosθ> saçılma açısına bağlı olarak [-1, 0, 1] değerlerine eşit olabilir. Bu durum Şekil 1.3'te görülmektedir. g değerinin sıfıra eşit olması demek ışığın ileri ve geri yönde saçılma olasılıklarının eşit olması demektir. Eğer g>0 ise saçılma ileri yönde ve g<0 ise saçılma geri 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 ark. 2008) ile denklem (1.19) de tanımlanmıştır;

$$p(\cos\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1-g}{(1+g^2-2g\cos\theta)^{\frac{3}{2}}} \tag{1.19}$$



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 ark. 2000). Şekil 1.3.1'te Henyey-Greenstein saçılma faz fonksiyonunun açısal bağımlılığı grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Jablonski diyagramı

1.4. Işımalı Taşınım ve Işımalı Taşınım Denkleminin Çözümünde Kullanılan Yaklaşımlar

1.4.1. Işımalı taşınım

Işık enerjisinin dokudaki dağılımını ışımalı taşınım teorisi açıklamaktadır. Işımalı taşınım teorisinin temeli foton dağılım fonksiyonu, $N(r,s',t)$ kavramına dayanmaktadır. Foton dağılım fonksiyonu birim hacim başına t anında, r konumundaki fotonların hareket doğrultusundaki fotonların sayısını ifade eder. Foton dağılım yönü foton yoğunluk fonksiyonu ile hesaplanır. Belirli bir zaman ve konumdaki birim hacim başına düşen foton sayısını bulabilmek için fotonun tüm olası açılarda dağılım fonksiyonunun integrali alınırsa, denklem (1.20) elde edilir;

$$\rho(r,t)= \int N(r,s',t)ds' \qquad (1.20)$$

$L(r,s',t)$ ışıma şiddetini ifade etmektedir. Işıma şiddeti denklem 1.21 ile formülize edilmektedir. Foton dağılım fonksiyonuna, enerjisine ve hızına bağlı olarak parlaklık değişmektedir.

$$L(r,s',t)=hcvN(r,s',t) \qquad (1.21)$$

Burada h Planck sabiti, c ışık hızı ve ν frekanstır.

Birim alana düşen ışık gücünü ifade eden fluens oran değerine ulaşmak için parlaklığın integrali alınmaktadır;

$$\emptyset(r,t)= \int_{4\pi} L(r,s',t)ds' \quad (1.22)$$

Bu ifadede verilen fluens oranı parlaklığın şiddetini ifade etmektedir. Foton yoğunluk fonksiyonu kullanarak fluens oran değeri formulize edilmek istenirse, denklem (1.23) elde edilir;

$$\emptyset(r,t)=chv \int_{4\pi} N(r,s',t)ds'=chv\rho(r,t) \quad (1.23)$$

Denklem (1.18)'den anlaşılacağı gibi, foton yoğunluğu ile fluens oran değeri hemen hemen benzerdir. Bu benzerlikteki tek fark foton etkisidir. Akı yönündeki foton yoğunluğunun hesaplanmasını, foton akısını ifade eden denklem (1.24) sağlar;

$$F(r,t)= \int_{4\pi} L(r,s',t)s'ds' \quad (1.24)$$

Denklem (1.25) ışımalı taşınım denklemini zamana bağlı olarak ifade etmektedir.

$$\frac{1}{c}\frac{\partial L(r,s',t)}{\partial t}+s'\Delta L(r,s',t)+(\mu_a+\mu_s)L(r,s',t)=\mu_s \int_{4\pi} L(r,s',t)p(s',s)ds+q(r,s',t) \quad (1.25)$$

Parlaklığı $L(r,s',t)$, ışık dalgasının dağılım yönünün s' ve konumunun $r(t)$ olduğu varsayıldığında 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 hızını ifade etmektedir. Işımalı taşınım denkleminde zamana göre kısmi türev alınmasının nedeni, koordinat sisteminin dağılım halindeki ışığa göre değil, ışığın yayıldığı ortama göre belirlenmesinden dolayıdır (Sencer, 2007).

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

$(\partial L(r,s',t)/\partial t)=0$ ifadesi ışık şiddetinin zamanla değişmediğini göstermektedir, bu ifade ışığın doku içerisinde sonsuz sayıda yansıdığı zaman diliminde ulaştığı kararlı halini ifade etmektedir. Işımalı taşınım denkleminin analitik çözümü, doku ara

yüzlerindeki sınırlar ve ışık kaynağının geometrik yapısından dolayı zordur. Dolayısıyla, Kubelka-Munk modeli ve difüzyon yaklaşımı modeli gibi tahmine dayalı analitik yaklaşımlar yardımıyla ışımalı taşınım denklemi çözülebilmektedir. Işımalı taşınım denkleminin modellenmesinde ise sayısal bir yaklaşım olan Monte Carlo yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır (Singh ve ark. 2000).

Difüzyon yaklaşımı ve Monte Carlo yaklaşımı, doku içerisindeki foton dağılımı ile ilgili öngörü sağlamak için kullanılan yöntemlerdendir.

1.4.2. Dokuda ışığın taşınımı - Beer Lambert yasası

Beer-Lambert yasası, bir cilt modelinden yansımayı (R) tahmin etmek için uygulanan basit bir deterministik tekniktir. Ampirik olarak türetilmiş olmasına rağmen (P. Bougue; 1729), bu esasen statik homojen bir soğurucu ortamla ışığın etkileşmesine radyoaktif taşınım teorisi (RTT)'nin uygulanmasına bir çözümdür.

Beer-Lambert yasası, ince cilt numuneleriyle eksen-üstü iletimin ve optik yol uzunluğunun (l) ölçülmesiyle elde edilen ışığın (A) zayıflamasının bir tahminini kullanır:

$$R=e^{-Al} \tag{1.26}$$

Beer-Lambert yasasının değiştirilmiş versiyonları ciltteki melanin ve hemoglobin miktarlarını tahmin etmek için uygulanmıştır (P. H. Andersen, P. Bjerring,1990 - A. A. Stratonnikov ve ark. 2006). Bunlar genellikle saçılma nedeniyle kaybı tanımlamak için ek bir üstel terim içerir ve ortalama optik yol uzunluğu <l> 'in yaklaşık bir değerini kullanır;

$$R_{modified}=e^{-\mu_a<l>+A_0} \tag{1.27}$$

Buradakiμ_a'nın soğurma katsayısı olduğunu biliyoruz, A_0 ise dokudaki saçılmadan kaynaklı meydana gelen zayıflamadır. Beer-Lambert yasası sadece soğurma ve saçılmanın homojen olduğu bir ortamda uygulanabilir (A. A. Stratonnikov ve ark. 2006). Fakat Beer-Lambert Yasası, yüksek saçılmanın olduğu bölgelerin (örneğin, derin epidermlerin) ve yüksek soğurmanın (PWS cildinde bulunanlar gibi) olduğu

ciltte uygun değildir. Shimada ve arkadaşları (M. Shimada ve ark. 2001) alternatif olarak farklı bir simülasyon yöntemiyle karşılaştırıldığında, Beer-Lambert yasasının insan cildini araştırmak için yeterince doğru olmadığını teyit etmişlerdir.

1.4.3. Difüzyon yaklaşımı

Difüzyon yaklaşımı, fiziksel sistemlerdeki birçok taşınım olayını (kütle, ısı, ses ve elektromanyetik enerji vb.) tanımlayan, ışığın taşınım teorisinden türetilmiştir; dolayısıyla difüzyon yaklaşımı, foton hareketlerinden dolayı bir taşınım modellemesidir. Difüzyon yaklaşımı, biyolojik dokudaki soğulmadan daha çok dokudaki saçılmanın yoğun olduğu durumlar için uygun bir yaklaşımdır. Yani difüzyon yaklaşımı, saçılmanın soğurmadan baskın ($\mu_s \gg \mu_a$) olduğu durumlarda tercih edilir. Böylelikle tüm fotonlar soğurularak sönümlü hale gelmeden birçok kez saçılmaya uğrayabilir.

Sönüm katsayısı μ_t, toplam sönüm etkin kesiti ($\sigma_t=\sigma_a+\sigma_s$) kullanılarak elde edilmektedir;

$$\mu_t=N\sigma_t \tag{1.28}$$

Bu iletim katsayısı kullanılarak iletim katsayısı elde edilir;

$$T=\exp(-\mu_t d) \tag{1.29}$$

N; foton dağılım fonksiyonunu ve d yüzeyin kalınlığını göstermektedir.

Işımalı taşınım denkleminin çözümü basittir fakat biraz uzundur. Bu sebeple basit temelleri olan difüzyon yaklaşımı denklem çözümü için kullanılabilir. Difüzyon yaklaşımı, ışımalı taşınım denkleminin çözümü için tahmini bir çözüm sunar. Difüzyon, 'fotonların bireysel veya rastgele hareketlerle az yoğun ortamdan çok yoğun ortama doğru hareketi' olarak ifade edilebilir. Difüzyon Fick kanunları ile ifade edilmektedir, Fick kanunlarının 1. denklemi;

$$J=-D\,\partial\emptyset/\partial x \tag{1.30}$$

Burada J [Wcm^{-2}]; fotonların bir ortamdan başka bir ortama difüzyon hızı yani akısıdır. D [cm] ışık için difüzivite uzunluktur yani difüzyon katsayısıdır. $\partial\emptyset/\partial x$ ise derişim gradyantıdır ve zamandan bağımsızdır. Bu ifadeden yola çıkarak, difüzyonun meydana geldiği ortamda zamanla derişim farkının değişmediği söylenebilir (Flynn, 1991). Denklemdeki negatif işaret; akı yönünün yüksek yoğunluğa sahip ortamdan düşük yoğunluğa sahip ortama doğru olduğunu, yoğun bölgeden uzaklaştıkça derişimin azaldığını, bu nedenle akı değerinin pozitif olacağını ifade eder. Akı J, artan x yönündeki negatif eğimle yönlendirilir. Fick'in bu 1. denklemi, foton hareketlerinin iki ortam arasında derişim gradyanının sıfır oluncaya dek süreceğini ifade etmektedir. Fick'in 1. denkleminde difüzyon katsayısı sabit değildir çünkü molekülün hareket ettiği ortamı özelliklerine göre yani ortamın sıcaklığına, basıncına, viskositesine vb. göre değişmektedir. Vizkosite ve sıcaklık değerleri aynı olduğu durumlarda molekülün boyutu difüzyon katsayısını etkiler (Flynn ve ark. 1974).

$$D=\frac{1}{3}[\mu_a+\mu_s(1-g)] \tag{1.31}$$

Denklem (1.31)'de, $\mu_s(1-g)$ indirgenmiş saçılma katsayısıdır.

İdeal sınır koşullarında, difüzyon denkleminin düzlem yüzeylerde ve arayüzlerde çözümü uzundur. Buna rağmen difüzyon denkleminin yaklaşık çözümü varsayımlar yapılarak yapılmıştır (Mobley ve ark. 2003).

$$L=L_d+L_c \tag{1.32}$$

Denklemi dokudaki toplam ışımayı yani parlaklığı ifade eder. Denklemden de anlaşılacağı üzere parlaklık iki bileşenden oluşmaktadır. Burada L_d dağılım akısının oluşturduğu ışınımı, L_c paralelleştirilmiş yani ayarlanmış akının oluşturduğu ışınımı ifade eder. L_d ışınımının katıdaki tüm açılar üzerinden ortalaması;

$$\emptyset_d(r)=\int_{4\pi sr} L_d(r,s)d\Omega \tag{1.33}$$

ile ifade edilen fluens oran değerini oluşturur ve bu ifade birim alan başına düşen ışınımal enerji miktarını ifade eder. Dağılım akısının ortam içerisindeki ileri yöndeki

net akısı da F_d ile ifade edilir. Bu net akının şiddeti, yarım küre üzerinde ileri yöndeki ışık şiddetinin integalinden;

$$F_d(r)= \int_{2\pi sr} L_d(r,s)\cos\theta d\Omega \quad (1.34)$$

şeklinde hesaplanır. Fick'in 1. denkleminin genelleştirilmiş halini, fluens oran değerinin granyantı oluşturur;

$$F_d(r)=-D\vec{\nabla}\emptyset_d(r) \quad (1.35)$$

Burada D difüzyon katsayısı ve ∇ ise gradyant işlemcisidir.

Fluens akı vektörü;

$$\vec{\nabla}F_d(r)=-\mu_a\emptyset_d(r)+S(r) \quad (1.36)$$

şeklindedir. Burada S(r), r konumundaki kaynak terimi ifade etmektedir.

Denklem (1.35)'i, denklem (1.36)'da yerine yazarak zamandan bağımsız difüzyon denklemi elde edilmektedir;

$$\vec{\nabla}\left(-D\vec{\nabla}\emptyset_d(r)\right)=\mu_a\emptyset_d(r)+S(r)$$

$$\nabla^2\emptyset_d(r)=(\mu_a/D)\emptyset_d(r)= S(r)/D \quad (1.37)$$

Işık kaynağının bulunmadığı ortamlarda gelen akı, kaynak terimden gelen katkı ihmal edilerek hesaplanır. Işık kaynağından gelen katkı;

$$S(r)=\mu_s\emptyset_{ri} \quad (1.38)$$

şeklindedir. Burada $\emptyset_{ri}$, indirgenmiş fluens oran terimini ifade etmektedir. Işık kaynağı teriminin toplam akı yoğunluğuna katkısı, ışığın şiddetinin ilerlediği mesafe boyunca azalmasından dolayı, derin ve geniş hacme sahip ortamlarda ihmal edilmiştir (Sencer, 2007).

Zamandan bağımsız difüzyon denkleminin yani (1.37)'un sağ tarafı sıfıra eşitlendiğinde, saçılmaya uğramadan gelen ışık akısının ortam içerisindeki toplam fluens yoğunluğuna katkısı ihmal edilir (Pickering ve ark. 1992). Bu varsayım

çözüm için iyi bir yaklaşım sunar. Böylelikle, düzleme paralel kabul edilen katmanlardaki diferansiyel difüzyon denklemi;

$$\frac{d^2\emptyset_d}{dz^2} - \mu_{eff}^2 \emptyset_d = 0 \quad (1.39)$$

şeklinde ifade edilmiş olur. Burada z, yüzey derinliğidir. μ_{eff} etkin zayıflama katsayısı, soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayısına göre değişmektedir.

$$\mu_{eff} = \sqrt{[3\mu_a(\mu_a + \mu_s')]} \quad (1.40)$$

z=0 ve z=∞ aralığında yarı sonsuz paralel düzlem için diferansiyel düzlem denklemi;

$$\emptyset_d(z) = ME_0 \exp(-\mu_{eff} z) \quad (1.41)$$

şeklinde bir çözüm sunmaktadır. Burada M terimi boyutsuz bir sabittir. Hava ve yüzey ortamındaki kırılma indisine göre değişmektedir. Bu denklem aynı zamanda fluens oran değerinin katman boyunca üstel olarak azaldığını göstermektedir. Dağılım akısı için optik penetrasyon derinliği (δ_d), μ_{eff} ile ilişkilidir.

$$\delta_d = \frac{1}{\mu_{eff}} \quad (1.42)$$

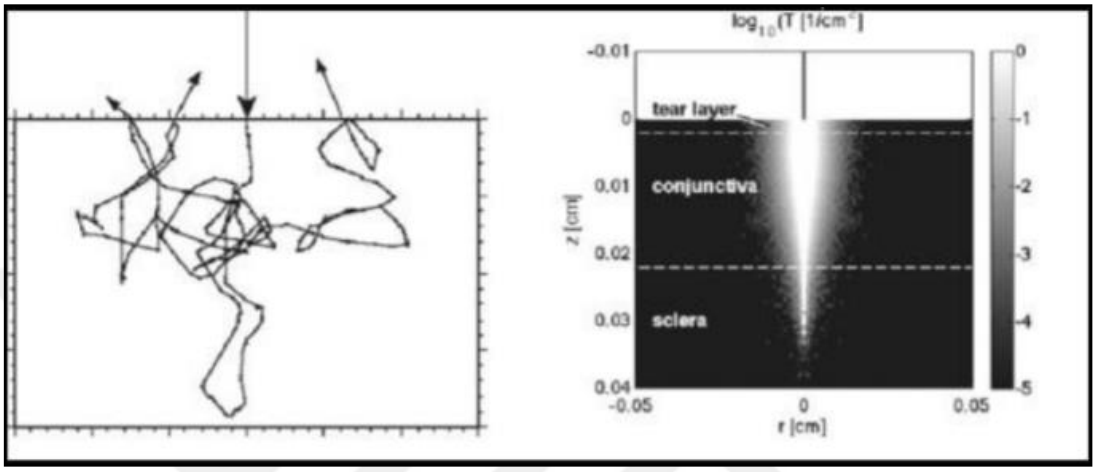
Farklı dalga boylarındaki dokuların penetrasyon derinliği değerleri, ışık dalgasının doku içerisindeki sönümünü belirlemek için gerekli parametrelerdir (Pickering ve ark. 1992).

1.4.4. Monte Carlo yaklaşımı

Monte Carlo yaklaşımı, çeşitli fiziksel problemi çözmek için kullanılmaktadır. Bulanık dokularda foton dağılımının foton taşımasına karşı esnek ve titiz bir yaklaşım sunar. Fakat bu yaklaşım büyük miktarda hesaplama zamanı gerektirir. Kısaca Monte Carlo yaklaşımı, doku içerisinde foton dağılımı tahmin etmek için kullanılan temel ve çok yönlü yaklaşımlardan bir tanesidir (Şekil 1.5).

Difüzyon teorisi, dokudaki hafif taşıma modellemesi için hızlı ve kullanışlı bir yol olmasına rağmen, kaynaklara veya sınırlara yakın olduğu durumda ve soğurma, yoğunluğa göre başarısız olduğu durumda dağılmaktadır (Jacques, 2010). Işığın

dokudaki dağılımının saçılmaya, optik parametreler ve doku yapısına bağlı olduğundan bahsetmiştik. Dolayısıyla güçlü saçılma durumu, optik parametreler hakkındaki yetersiz bilgi ve dokunun heterojen yapıda oluşundan dolayı ışığın dokudaki dağılımı karmaşıktır. Monte Carlo yaklaşımı bu gibi karmaşık durumlarda en çok kullanılan farklı sayısal bir yaklaşımdır (Pavlin ve ark. 2003).



Şekil 1.5. Foton taşınımının Monte Carlo simülasyonu

Monte Carlo yaklaşımı, difüzyon yaklaşımının karşılaştığı yetersizliklerle karşılaşmaz. Dolayısıyla difüzyon yaklaşımının başarısız olduğu problemleri çözmek için monte Carlo yaklaşımı tercih edilmektedir. Monte Carlo modellemesi; simülasyonları yapılmak istenen doku ve dokuların soğurma ve saçılma katsayılarına, kırıcılık indisi ve saçılma faz fonksiyonu gibi optik parametrelere bağlı olarak yapılmaktadır. Bu sebeple, istenilen dokunun modellemesi yapılırken Henyey Greenstein saçılma faz fonksiyonu denklemini kullanarak doku için g = 0,9 alınmıştır. Modellemesi yapılacak doku üzerine gönderilen fotonların doku içerisindeki dağılımı esnasında saçılmaya, kırılmaya, yansımaya ve soğurulmaya uğrayan bölgeler Monte Carlo modellemesi yapılırken belirlenir ve soğurma katsayısı ve saçılma katsayısı değerlerinin elde edilmesinin yanı sıra doku içindeki ışığın reflektans, transmistans ve fluens oranının hesaplatılmasına da imkan sağlamaktadır. Dolayısıyla soğurma ve saçılma katsayılarının yanı sıra etkileşimdeki reflektans, transmistans ve soğurma fiziksel parametreleri de kaydedilir. Modelleme yaparken belirli aşamalar vardır ve bu aşamalar belirli bir sıraya göre tekrarlanır. Bu aşamalarda ilk olarak, biyolojik doku modeline belirli bir geometri ve açıda foton fırlatılır. Eğer modellenen dokuda yön değiştirmeden iletilen ışığın modellemesi

yapılacaksa, gönderilen fotonun yönü dokunun içinde aşağı doğru belirlenir. Biyolojik doku modeli üzerine gönderilen dağınık iletilen paralel ışığın modellemesi yapılacaksa, doku üzerine gönderilen fotonun ilk yönü dokunun içene doğru tüm olası doğrultularda seçilir (Prahl ve ark. 1989). Bu hareketler sırasında fotonun fiziksel parametreleri kaydedilir. Böylece fotonun davranışı ilgilenilen makroskopik parametrelerin istatistiksel bir unsuru olur (Prahl, 1995). Modellenen doku içerisinde foton taşınırken; simülasyonları yapılan dokulardaki gibi soğurma durumlarına hesaplamalarda önem verilir. Monte Carlo simülasyonları, doku içerisindeki ışığın dağılımının modellenmesinde gerçeğe yakın bir çözüm sunar (Simpson ve ark. 1998). Özellikle hedef nokta, ışığın giriş noktasından çok uzaktaysa ve bunun yanı sıra saçılma ve soğurma katsayıları yüksekse iyi istatistiklerin alınabilmesi Monte Carlo yönteminin temel dezavantajıdır (Yavari, 2006). Bunun dışında, bu yaklaşımın hesaplamalar için çok fazla zaman gerektirmesi ve istatiksel bir yöntem olması gibi dezavantajları vardır (Yavari ve ark. 2005).

Genel olarak tek bir foton, olası tüm doğrultuyu izler ve her adımda foton ya soğulur ya da saçılır. Eğer foton paketi olası tüm doğrultuyu izlerse, foton paketinin bir kısmı her adımda soğurulmaya maruz kalacaktır. Bu paket ölçüsü ‘foton ağırlığı’ olarak bilinir (Prahl ve ark. 1989).

Doku içerisinde dağılan fotonun ortalama serbest yoluna bağlı olarak, foton adım boyutu (Δs) küçük olmalıdır. Bu ortalama serbest yol, toplam sönüm katsayısının tersidir (Prahl ve ark. 1989);

$$\Delta s \ll \frac{1}{\mu_t} = \frac{1}{\mu_a + \mu_s} \tag{1.43}$$

Burada μ_t sönüm katsayısıdır. Eğer Monte Carlo modellemesi verimsiz oluyorsa, foton adım boyutu çok küçüktür ve foton doku ile etkileşime girmiş olabilir. Eğer foton adım boyutu çok büyükse, bu kez foton tarafından alınan mesafe gerçek foton davranışından daha zayıf bir yaklaşım doğuracaktır. Dolayısıyla Monte Carlo modellemesinde, her foton adımı için farklı adım boyutu seçimi yapmak en etkili yöntem olacaktır.

Monte Carlo yönteminde, bir fotonun uzaysal konumunu ifade eden 3 kartezyen koordinat ve 3 kosinüs yönelim vardır. Açı değişkelerinin yönünün, fotonun yönü

değişmediği sürece aynı kaldığı varsayılır ve her bir fotonun her bir eksen ile yaptığı açının kosinüsü alınarak foton dağılımı bu değişkenlerle basit bir şekilde formülize edilmektedir. x, y ve z'ye bağlı olarak açı değişkenlerinin yönü μ_x, μ_y ve μ_z ile ifade edilmiştir (Prahl ve ark. 1989).

(x, y, z) eksenlerinde konumlandırılmış (μ_x, μ_y, μ_z) yönünde ve Δs adım boyutunda yol alan bir foton için yeni koordinatlar (x′, y′, z′);

$$x' = x + \mu_x \Delta s \tag{1.44}$$

$$y' = y + \mu_y \Delta s \tag{1.45}$$

$$z' = z + \mu_z \Delta s \tag{1.46}$$

şeklinde ifade edilmektedir.

Monte Carlo modellemesinde foton dokuya girerken her fotona bir ağırlık değeri atanır. Her dağılım basamağında foton paketinin bir kısmı soğurulur diğer kısmı ise dağınık saçılır. Soğurulan foton paketi kesri (soğurma kesri);

$$\text{Soğurulan foton paketi kesri} = \frac{\mu_a}{\mu_a+\mu_s} = 1 - \frac{\mu_a}{\mu_a+\mu_s} = 1-a \tag{1.47}$$

Burada a tek parçacığın optik aklığını ifade eden katsayıdır.

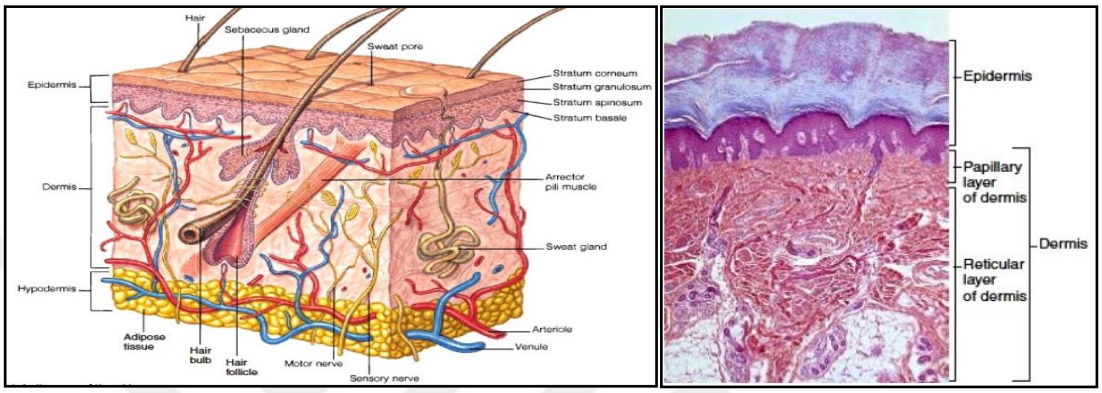
Monte Carlo modellemesi süresince belirli bir noktadan gönderilen fotonun şiddeti rastgele salınımlardan dolayı küçülmeye başlar. Farklı yönlerden fırlatılan fotonlar gönderilen toplam foton sayısını artırdığı için istatistiksel hatanın ihmali söz konusudur. Monte Carlo modellemesinde çeşitli doku geometrileri modellenerek ışığın biyolojik doku modeli içerisindeki dağılımında gerçekçi sonuçlar elde edilmiştir (Du ve ark. 2001).

1.5. Cilt Yapısı

Cildin yapısı bir dizi katman olarak tanımlanmaktadır ve cilt özellikleri yapı ve içeriğine göre sınıflandırılabilir (Seth Gardner, 2005). Cilt epidermis, dermis ve deri altı dokusu-pannikulus olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 1.6). Cilt ve

cildin bu 3 tabakasının kalınlığı vücudumuzda anatomik bölgelere göre değişmektedir.

Örneğin epidermisin en ince olduğu alan 0,1 mm ile göz kapaklarımızdır. En kalın olduğu yerler 1,5 mm ile el içi ve ayak tabanıdır. Dermisin en kalın olduğu yer ise sırt derisidir.



Şekil 1.6. Cildin şeması. Epidermis ve dermisin ışık mikrografisi

1.5.1. Epidermis

Epidermis, cildin en dışındaki yüzeysel koruyucu tabakasıdır ve çoğunlukla keratinosit olarak isimlendirdiğimiz hücrelerden oluşmaktadır. Damarsal yapılar içermez. Ektodermden türetilen epidermis kalınlığı 0.007 ila 0.12 mm arasında değişen tabakalı skuamoz epitelden oluşur. Epidermiste keratinositler dışında Melanosit, Langerhans ve Merkel hücreleri de bulunmaktadır. Keratinositler cildin %5'ini oluşturmaktadır ve hücre içerisinde protein yapısında keratin isimli proteini yapmaktadır.

Epidermisteki görünür ışığın birincil emicileri melanin pigmentleridir. Melanin pigmentleri; eumelaninler (kahverengi-siyah renkli) ve phaeomelaninler (kırmızı-sarı)'dir. Eumelaninler yüksek molekül ağırlık polimerlerdir ve phaeomelaninler ise yapısal bir proteine bağlanan ve büyük, karmaşık moleküller oluşturur. Melanosit olarak bilinen melanin üreten hücreler, epidermisin bazal tabakasında bulunmaktadır. Üretilen melanozomların miktarı etnik kökene ve güneşe maruz kalma süresine göre değişir. Güneşe maruz kalan ve daha koyu Afrika cilt tiplerinin çapı 400 nm'ye kadar olan en büyük melanozomları içerdiği tespit edilmiştir. Güneşten korunan Avrupa

cilt tipleri, canlı epidermis çapı 30 nm ile 200 nm arasında en küçük olanıdır (Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI ve ark. 2000, Minwalla L, Zhao Y, Le Poole IC ve ark. 2001, Thong HY, Jee SH, Sun CC ve ark. 2003, Watt AAR, Bothma JP ve Meredith P. 2009).

Lipitler (fosfolipidler ve glikolipidler), epidermis yoluyla tabakalı bir düzen içinde düzenlenirler ve bazal katmanın üzerinde birikirler. Lipidler, cildi UV ışınlarından korumak için ışığı absorbe edici bir işlev görür.

1.5.2. Dermis

Epidermal tabakanın altında, cildin ikinci tabakasıdır, vücut bölgesine göre değişmekle birlikte 2-4 mm kalınlığındadır. Epidermis ile karşılaştırıldığında, çok daha az sayıda hücre ve çok daha fazla lif bulunmaktadır. Dermiste ana hücreler fibroblastlardır ve dermisin hücre dışı destek matriks dokusunu yapmaktadır. Bu matriks yapısı kolajen, elastin ve retiküler liflerden oluşmaktadır. Kolajen lifler, dermiste ışık saçılmasının neden olduğu ana yapılardır. Anatomik bölgeye, yaşa ve cinsiyete göre kolajen liflerin kalınlığı ve sayı yoğunluğu değişir. Işığın soğurulması ve saçılması, dermise kan akışı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Anatomik bölgeye göre, dermisin fiziksel hacminin % 0,2-0,6'sı kandan oluşmaktadır (Lister TS, Wright PA ve Chappell PH. 2011- Poirier G. 2003).

1.6. Porto Şarap Lekesi (PWS)

Porto şarap lekeleri (PWS); epidermis altında konumlanmış zayıf kan katmanlarında yani kırmızı cilt rengine neden olan dermiste genişleme gösteren dermal kan damarlarında meydana gelen doğum lekeleridir ve nüfusun % 0,3-0,5'inde görülmektedir (Corruth ve McKenzie 1986). PWS kalıtsal değildir ve PWS'nin meydana gelmesini engellemenin bilinen bir risk faktörü veya yolu yoktur.

PWS, çapları 10-150 μm olan ve ağırlıklı olarak üst dermitte 300-600 μm derinlikte bulunan genişleyen kılcal damarlar ile karakterize edilir. PWS en çok boyun veya yüz bölgesinde meydana gelir (Şekil 1.6). Ancak vücutta da ortaya çıkabilir. PWS'nin rengi, yumuşak dokunun hipertrofisinin çeşitli dereceleri ile soluk pembeden kırmızıya veya mora kadar değişebilir (van Drooge AM, Beek JF, van der

Veen JP, van der Horst CM, Wolkerstorfer A, 2012). PWS lezyonları doğuştan geldiğinden dolayı yaşla birlikte büyüyebilir, kalınlaşabilir ve zamanla rengi koyulaşabilir. Yüz PWS'si, hastalar ve aileleri için ciddi duygusal ve fiziksel etkilere neden olabilir (Malm M, Carlberg M, 1988 ve Miller AC, Pit-Ten Cate IM, Watson HS, Geronemus RG, 1999). Doğuştan PWS'li olan bireylerde optimal tedavi edici ve psikolojik faydalar sağlamak amacıyla erken tedaviye başvurulmalıdır ve sonraki yıllarda vasküler nodüllerin ve hipertrofinin gelişmesini önlemek için tedavinin sürdürülmesi gereklidir. Çünkü tedavide gecikme, yetişkinlik dönemiyle birlikte ilerlemeye devam edebilen PWS'nin tedavini zorlaştırmaktadır (Strauss RP, Resnick SD, 1993 ve Minkis K, Geronemus RG, Hale EK, 2009).



Şekil 1.7. Yüz bölgesinde oluşan Porto Şarap Lekesine sahip bireylerin örnekleri

Ayrıca, tüm konjenital vasküler malformasyonlar arasında en yaygın olanı PWS'dır. PWS üzerine yapılan histopatolojik çalışmalar yapılmasına rağmen PWS'nin yeni doğanlarda neden oluştuğu tam anlamıyla anlaşılamamış ve kesin sebebi tanımlanamamıştır. PWS'nin hamileliğin ilk 2-8. haftasında gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında "New England" tıp dergisine göre; bazı sağlık uzmanları, kan damarlarındaki değişikliklerin bazı genlerde meydana gelebilen mutasyonlar sonucunda gerçekleşebileceği belirtilmiştir. PWS'nin, gebe kalınmasından sonra gen üzerinde tek bir rastgele değişimden geçtiği sonucuna varılıyor. Aynı zamanda sağlık uzmanları tarafından bu lekelerin hamilelik döneminde yaşanan sorunlarla ilişkili olabileceğinden bahsediliyor. Başka araştırmacılar da; gebelik sırasında plasenta tarafından salınan proteinlerin doğum

lekelerinin gelişmesinde rol oynayabileceğine belirtilmektedir (Medical-News-Today, 2016). Yine bazı uzmanlarda, bazı durumlarda gelişen embriyoya hamilelik sırasında çok küçük bir plasenta parçası girmiş olabileceğine ve böylelikle PWS'nin oluşmuş olabileceğine belirtilmektedir (Medical-News-Today, 2016). PWS gelişimi için en muhtemel hipotez, ektopik altkapiler damar zarından kan akışını düzenleyen çevresel nöronların eksikliği veya yokluğudur (Smoller BR, Rosen S; 1986). Sonuç olarak, kan damarları normal şekilde daralamaz ve kalıcı olarak genişlemiş kalır.

1.6.1. PWS cilt rengi

PWS cilt rengini etkileyen birçok faktör vardır ve bu faktörlerin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Cilt rengini melanin ve hemoglobin soğurucu pigmentler ve ipliksi proteinlerin dağılma özellikleri belirler. Dermal kan hacminin miktarındaki değişiklikler PWS cilt rengindeki değişikleri etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle PWS cilt rengi, PWS'nin bulunduğu bölgeye ve hastadan hastaya farklılık göstermektedir.

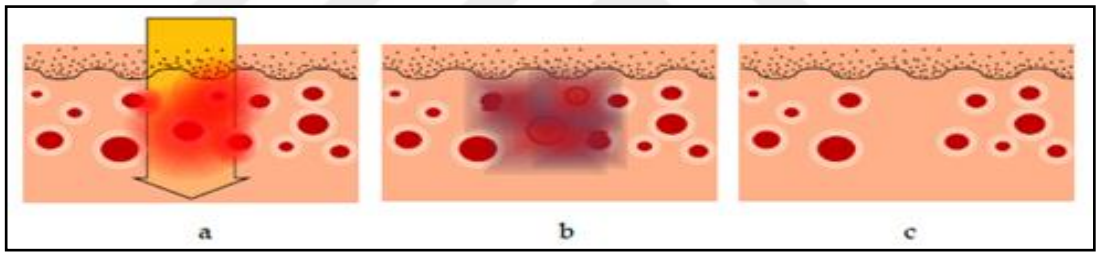
Svaasand ve ark. (Svaasand LO, Fiskerstrand EJ, Kopstad G ve ark. 1995) PWS cilt rengini difüzyon teorisi tekniğini kullanarak modellemişler ve yüzeysel-ince PWS lezyonlarının kırmızı, derin-kalın PWS lezyonlarının ise koyu kırmızı veya siyahımsı bir renge sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Findlay (Findlay GH. 1970) ciltteki melanin pigmentasyon oranıyla algılanan renk değişimlerini incelemiştir. Epidermis melanin olmadan görünür spektrumda saçılma ve soğurmadan kaynaklı olarak PWS lezyonunun gri ve bunun yanı sıra epidermisdeki melanin, dalga boyunun azalmasıyla orta derecede artan, görünür spektrumun tamamında soğurmadan kaynaklı olarak PWS lezyonunun kahverengi göründüğünü ifade etmiştir.

PWS tedavisinde uygulanan temel mekanizma; PWS lezyonunun algılanabilirliğini azaltmak için PWS kan damarlarının sayısını veya çapını azaltarak, dermal kan miktarını azaltmanın etkili olacağı yönündedir

1.7. PWS'nin Lazer Tedavisi

PWS'nin temizlenmesi için uygulanan birçok tedavinin tamamen temizleme elde etmediği ve yara izi bırakmasının ardından; 1970'lerde Argon lazerin gelişmesi,

PWS doğum lekelerinin yok edilmesi için başarılı bir yöntem olmuştur. Argon lazeri tarafından üretilen mavi-yeşil ışık (488 ve 514 nm), PWS kan damarları içinde hemoglobin tarafından seçici olarak absorbe edilir. Lazer tedavisindeki amaç, ektatik damarlara seçici olarak hasar vererek PWS'li cilt ile klinik olarak normal cilt arasındaki renk farkını azaltmaktır. Bu, ışığın hemoglobin tarafından seçici olaraksoğurulması ile sağlanır (Anderson RR. 1994). İdeal tedavi, normal diğer dokulara zarar vermeden PWS kan damarlarına lazer ışını uygulayarak bu kan damarlarının pıhtılaşması şeklinde ifade edilmektedir. Pıhtılaşmaya, kan katmanları tarafından soğurulan ışığın meydana getirdiği ısı sebep olur ve hedeflenen PWS kan damarlarında tromboz ve geri dönüşü olmayan termal hasar meydana gelir. Argon lazerle PWS tedavisinin olumlu sonuçları olmasına rağmen, yara izi oluşumuna sebep olduğu için, özellikle küçük yaş gruplarında yara izi oluşum eğilimi olması sebebiyle bebeklerde ve küçük çocuklarda endişe verici bir komplikasyon olarak kalmıştır.



Şekil 1.8. Işınlama sırasında lazer tedavisinin etkilerini gösteren diyagramlar (a) ışınlamadan hemen sonra, damarların ısıtılması ve çevresindeki dokunun dolaylı ısınması; (b) ve uzun bir süre sonrasında, duvarında oluşan nekroz ve kanama; (c) PWS damarlarının yok olması

PWS'nin başarılı tedavisinde atım süresi, optik ve doku faktörleri kadar önemlidir. PWS tedavisi için en iyi yöntem lazerle-indüklenen selektif fototermoliz olduğu düşünülmektedir. Tedavideki amaç, lezyonu oluşturan genişlemiş kan damarlarını seçici olarak ısıtmaktır ve böylelikle hedef dokuya geri dönüşü olmayan termal hasar vererek bu damarların yok olmasını sağlamaktır.

Seçicilik, hedef dokuya karşı dağıtılan ısı için gereken süreden daha kısa veya bu süreye eşit atım süresi ile birlikte uygun dalga boyu seçimi ile elde edilir. Teorik olarak, ideal lazer parametreleri 577 nm ve 585 nm arasındaki dalga boyları (Lahaye ve van Gemert 1985, Verkruysse ve ark. 1993), 1 mm'den daha uzun çap ile ışın spot

boyutu (Keizjer ve ark.1991) ve 1-10 ms'lik ışınlama süresidir (Lahaye, van Gemert 1985, van Gemert ve ark. 1986). Spot çapının çok küçük olması, dışarı foton saçılmasından dolayı damar duvarında akıcılığın azalmasına sebep olacaktır. 1-10 ms arasında olan ışınlama süresi, damar lümeninin tamamını pıhtılaştırmak için ısıtılan damarlar içinde ısı difüzyonuna izin verecektir. Milisaniyelik atımlar sırasında, alttaki dermise ısıtılan epidermisten ısı düfüzyonu sınırlı olacaktır. Son 20 yıl boyunca değerlendirilen tüm bu tedavi seçeneklerinin etkinliği PWS tedavisinde seçici fototermoliz kavramına dayanan atımlı boya lazer (PDL) (577 nm, 585 nm) kadar etkili klinik sonuçlar vermemiştir. 90'lı yıllardan günümüze kadar seçici fototermoliz tabanlı atımlı boya lazerler (PDL) PWS tedavisi için standart tedavi yöntemi olmuştur. Seçici fototermoliz tabanlı PDL'ler hala altın standart olmasına rağmen hastaların sadece %10-20'sinde PWS lezyonları tamamen temizlenmektedir. Kısaca PWS hastalarının hemen hemen yarısı lazer tedavisine yanıt vermez veya hiç yanıt vermez, bunun sebebi kullanıcıya özgü ayarlar yapılması gerekirken tüm PWS hastalarında aynı lazer parametrelerinin kullanılmasıdır (Nelson JS, Milner TE, Tanenbaum BS ve ark. 1996; van Gemert MJC, Nelson JS, Milner TE ve ark. 1997). PWS damarlarının derinlikleri, çapları ve sayı yoğunluğu gibi parametreler tedaviyi yapacak kişi tarafından her hasta için optimum lazer parametrelerinin ayarlanması için elde edilmelidir. Bunun sonucunda daha yakın zamanlarda kullanılan birçok görüntüleme tekniği PWS tedavisinin yanıtını tahmin etmek için ve bazı epidermal soğutma sistemleri de tedavi sırasındaki ağrı ile birlikte termal hasarı minimize etmek için çeşitli lazerlerle birlikte kullanılmıştır.

PWS'nin tedaviye verdiği yanıt değişkendir. Bu nedenle, hastalar PWS'nin bulunduğu yere ve boyutuna göre doktorun seçeceği tedavi yöntemi ve lazer parametreleri ile tedavi edilmektedir. Bununla birlikte, bireysel hasta bazında bakıldığında insan cildindeki epidermal kalınlık (50–150 μm) ve melanin konsantrasyonu, PWS kan damarı çapı (30–300 μm) ve derinlik dağılımı (100–1000 μm) kişiden kişiye ve bölgeden bölgeye değişmektedir (Barsky SH, Rosen S, Geer DE ve Noe JM; 1980; Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR ve Zelickson BD; 2004). Tedaviler birden fazla seanslar şeklinde rutin olarak gerçekleştirilmelidir.

1.8. Fotodinamik Tedavi (PDT)

Fotodinamik tedavi (PDT), Çin'de PWS tedavisi için 1990'ların başlarından beri kullanılmaktadır (Huang Z, 2006 ve Qin Z, Li K, Ren L, Liu X, 2007). Vasküler etki gösteren fotodinamik tedavi (PDT), uygun dalga boyunun tutarlı veya tutarsız ışığı ile bir fotosensitizerin, kan damarlarında dolaşıma girerken PWS bölgesine intravenöz olarak verilen ve aktive edilen iki aşamalı bir yöntemdir. Fotosensitizer ilk önce hastaya verilir ve uygun bir zaman aralığından sonra, doku fotosensitizer tarafından seçici olarak soğurucu bir dalga boyunda ışınlanır. PWS damar duvarı üzerinde meydana gelen seçici fotodinamik hasar, sonunda damarları kapatabilir ve PWS bölgesini çevreleyen cilt dokularını tahrip etmeden beyazlama ile sonuçlanabilir.

İkili seçicilik etkisi (dermisin yüzeysel tabakasında ışığın seçicilik penetrasyonu ve ektatik damarlarda seçicilik fotosensitizer [PS] dağılımı) olan vasküler hedefli fotodinamik tedavi (V-PDT), PWS tedavisinde 22 yıldır uygulanmıştır (Gu Y ve ark., Qiu HX ve ark. 2011). Fotodinamik tedavi (PDT) sonuçları, aynı ışık dozu ve fotosensitizer (PS) dozu kullanıldığı halde hastalar arasında değişiklik göstermektedir (Huang Z, 2006 ve Wang Y, Gu Y, Zuo Z, Huang N, 2011).

Şimdilerde ağırlıklı olarak standart olan atımlı boya lazer (PDL)'in yanı sıra fotodinamik tedavi (PDT)'de PWS tedavisi için uygulanmaktadır ve PDT umut vaat eden deneysel bir tedavi yöntemdir. Teorik olarak PDT, tek başına PDL'ye göre daha az tedavi seansıyla ve daha fazla beyazlatma sağlayabilmesiyle her yaştaki hasta için daha verimli ve etkili olduğunu göstermiştir. PDT, son 20 yıl boyunca mükemmel doku seçimi, mikrodamarlarda güçlü lezyon etkileri ve az sayıda yan etkiye sahip olmasıyla avantajlıdır. Bunun dışında, PDL'nin etkisiz olduğu 10-50 μm çapındaki kılcal damarlarda ve mor PWS'ye göre daha az beyazlatılabilen soluk pembe PWS'lerde de terapötik fayda sağlamaktadır. PDT daha kalın lezyonlar için daha uygunken, PDL genç hastalar ve yüzeysel lezyonlar için daha uygundur. Bu zamana kadar PDL ile PDT arasında yapılan karşılaştırma çalışmalarına bakıldığında, PDT'nin en az PDL kadar etkili ve bazı durumlarda üstün bulunduğu görülmektedir. Benzoporfirin türevi monoasitli (BPD) ve sarı ışıklı PDT'nin seçici vasküler yıkım sağlayabileceğini, yapılan bazı hayvan modeli çalışmaları ortaya koymuştur (Kimel

S, Svaasand LO, Kelly KM, Nelson JS. 2004; Kelly KM, Kimel S, Smith T, Stacy A, Hammer-Wilson MJ, Svaasand LO, Nelson JS. 2004). BPD ikinci nesil bir ilaçtır ve 576 ve 690 nm'de güçlü bir şekilde soğurulan, PWS de dahil olmak üzere, hipervasküler deri lezyonlarının tedavisi için çok uygun olduğu ve bunun yanı sıra, hızlı metabolik temizlenme sağlayan BPD, sistemik uygulama gerektiren PDT ilaçlarının ana dezavantajı olan cilt fotosensitivitesinin süresini azalttığı görülmüştür.

1.9. PWS Tedavisi için Yapılan Çalışmalar Sonrasında PWS'li Bölgede Meydana Gelen Renk Değişimlerinin İncelenmesi

Cilt renginin simülasyonları, cildin optik özelliklerini anlamayı gerektirir ve ışığın doku ile etkileşimleri dikkate almalıdır. Cildin yüzeyinden yansıyan ışık oranı hastadan hastaya değişmez ve dalga boyuna bağlı değildir dolayısıyla cilt rengine katkısı önemsizdir. Işığın geri kalanı cilt tarafından soğurulabilir veya yüzeye geri saçılabilir. Cildin dalga boyuna, pigment içeriğine ve saçılma özelliklerine bağlı olarak geri saçılan ışığın oranı değişir. Buradan anlaşılacağı üzere, geri saçılan ışık cildin renginden sorumludur. Bazı araştırmacılar tarafından da damar sayısı, ortalama çap ve derinliğinin PWS cilt rengini etkiledi gösterilmiştir. Bunun dışında vasküler bölgeye göre cilt renginin değiştiğini fakat kırmızı PWS lezyonların pembe ve mor PWS lezyonlarına oranla daha derinde olduğunu ve pembeden mora doğru PWS cilt renginin koyulaştığını göstermişlerdir.

Cilt içinde ışığın etkileşimleri göz önünde bulundurularak, insan cildinin rengini, insandan insana ve cildin farklı bölgeleri arasında farklılık gösterdiğini veya PWS gibi tıbbı hastalıklar sonucunda yeniden üretebilmek için simülasyonlar yapılabilmektedir. Cilt içindeki bu etkileşimler Maxwell denklemlerine dayanarak açıklanmaktadır. Elektrik ve manyetik bileşen oluşturmasından dolayı dalga muamelesi yapılan ışığın cilt içerisinde ilerlemesiyle yayılan elektromanyetik dalgaların hesaplanması yüklü olan her bir elemanın cilt içerisindeki konumuna bağlıdır; bunun dışında, dalganın cilt ile etkileşimini devamlı olarak değiştiren elektromanyetik ortama da bağlıdır bu nedenle oldukça karmaşıktır. Bu yüzden Maxwell denklemlerine özel çözümler basitleştirilmiş durumlar için geliştirilmiştir.

1.10. Işık Yayılım Modellemesi - Monte Carlo Simülasyonu

PWS tedavisinin en titiz optik modelleri, ciltteki ışığın yayılımını ve soğurmasını, Monte Carlo yöntemi kullanılarak simüle edilmiştir (Jacques SL, Wang L, 1995). Bu çalışmada da ciltteki ışık dağılımı ve soğurması, Wang ve ark. (Wang ve ark., 1995) tarafından geliştirilmiş olan çok katmanlı Monte Carlo (MC) yöntemi ile simüle edilecektir. Optik özellikler, doku katmanlarının boyutları, kan damarlarının yeri ve lazer ışın çapı MC programı için girdi verisidir. Bu programdaki simülasyonlar için gerekli olan cilt optik özellikleri farklı dalga boyu için tablo 1.9'da verilmiştir.

En gelişmiş PWS termal modelleri, zarar tahmini (Pickering JW, Butler PH, Ring BJ, Walker EP; 1989, Smithies DJ, Butler PH, Day WA, Walker EP; 1995) veya katmanlı geometri için eşik sıcaklıkları kullanan, keyfi lazer atım süresini ve ısı iletimini hesaba katmak için sonlu fark alma tekniğini kullanmıştır (Sturesson C, Andersson-Engels S; 1996). Termal hasar birikiminin simülasyonunda geliştirilmiş gerçekçilik, zamanın doğrusal bir fonksiyonu ve sıcaklığın üstel bir fonksiyonu olarak hasarı tanımlayan Arrhenius oran süreci ilişkisini kullanılarak elde edilmiştir (Sturesson C, Andersson-Engels S; 1996, Moritz AR, Henriques FC, Jr.; 1947, Pearce J, Thomsen S.; 1995). PWS lazer için her hangi bir modelin son amacı, lazer ışınlama sonrası termal hasarı doğru bir şekilde tahmin etmektir. Var olan PWS zarar modeli, basit Arrhenius oran yöntemi integrale dayalı saf bir termal modeldir (Pearce & Thomsen, 1995).

Tablo 1.10. Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	G	N	Referanslar
Epidermis (melaninsiz)	585	0,37	156,1	-	0,80	-	Joshua M. Burns, Wangcun Jia, J. Stuart Nelson, Boris Majaron, and Bahman Anvari; Photothermal treatment of port-wine stains using erythrocyte-derived particles doped with indocyanine green: a theoretical study; **2018**.
	755	0,25	175,5	-	0,91	-	
Melanozom içeren bazal tabaka(hafif)	585	16,5	156,1	-	0,80	-	
	755	0,71	175,5	-	0,91	-	
Melanozom içeren bazal tabaka (orta)	585	60,7	156,1	-	0,80	-	
	755	25,8	175,5	-	0,91	-	
Melanozom içeren bazal tabaka (ağır)	585	201,5	156,1	-	0,80	-	
	755	86,1	175,5	-	0,91	-	
Dermis	585	0,71* 0,90* 0,62* 0,53* 0,50* 0,47* 0,73*	156,1	-	0,80	-	

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	g	N	Referanslar
Dermis	585	0,71* 0,90* 0,62* 0,53* 0,50* 0,47* 0,73*	156,1	-	0,80	-	Joshua M. Burns, Wangcun Jia, J. Stuart Nelson, Boris Majaron, and Bahman Anvari; Photothermal treatment of port-wine stains using erythrocyte-derived particles doped with indocyanine green: a theoretical study; **2018**.
Kan	585	179,1	760,5	-	0,970	-	
	755	4,4	798,5	-	0,983	-	
*z(μm); 60 ila 260, 260 ila 460, 460 ila 660, 660 ila 860, 860 ila 1060, 1060 ila 2000 ve OCT tarafından görüntülenen PWS kan damarları tüm z (μm) değerleridir. Kan için optik özellikler % 45 hematokriti temel almaktadır.							
Epidermis	585	20	470	-	0,79	1,37	LI Dong, HE YaLing, WANG GuoXiang, WANG Yong Xian & YING ZhaoXia; A new model of selective photothermolysis to aid laser treatment of port wine stains; **2013**.
Dermis		2,4	129	-	0,79	1,37	
Kan		191	467	-	0,99	1,33	
Aguilar G, Diaz S H, Lavernia E J, et al. Cryogen spray cooling efficiency: Improvement of port wine stain laser therapy through multiple-intermittent cryogen spurts and laser pulses. Lasers Surg Med, 2002, 31: 27–35. Sun F, Aguilar G, Kelly K M, et al. Thermal analysis for cryosurgery of nodular basal cell carcinoma. In: Proceedings of the International Mechanical Engineering Congress and Exposition (IMECE). Chicago: ASME Press, 2006, 8: 125–131.							
Melanin	585	350	470	-	0,79	1,37	D Li, G X Wang, Y L He, K M Kelly, W J Wu, Y X Wang, and Z X Ying; A two-temperature model for selective photothermolysis laser treatment of port wine stains; **2013**
Kan		191	467	-	0,99	1,33	
Dermis		2,4	129	-	0,79	1,37	
Tunnell JW, Wang LV, Anvari B. Optimum pulse duration and radiant exposure for vascular laser therapy of dark port wine skin: A theoretical study. Appl. Opt. 2003; 42:1367–1378. [PubMed: 12638894] -Melanin içermeyen epidermal tabaka için her tabakanın kalınlığı 50 μm; Melanin dolgulu bazal tabaka için 10 μm; Kansız dermal tabaka 90 μm; 80 μm kan damarlarıyla dolu PWS katmanı 850 μm kalınlığındadır.							
Tek katmanlı cilt modeli *	590**	1 1 0,5	50 100 50	-	0,9	1,3	Tom Lister, Philip A. Wright, and Paul H. Chappell; Simulating light transport through skin for color prediction of port wine stain lesions: a review; **2012.**

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	g	N	Referanslar
Epidermis	532	7,70* 19,84** 50,20***	530	-	0,770	1,45	Matija Milanic and Boris Majaron; Three-dimensional Monte Carlo model of pulsed-laser treatment of cutaneous vascular lesions; **2011**.
	585	5,60* 14,45** 36,59***	500	-	0,790	1,44	
	595	5,30* 13,66** 34,57***	500	-	0,790	1,44	
Dermis	532 585 595	2,48 2,11 1,00	200 200 200	- - -	0,770 0,790 0,790	1,37	Matija Milanic and Boris Majaron; Three-dimensional Monte Carlo model of pulsed-laser treatment of cutaneous vascular lesions; **2011**.
Subcutis	532 585 595	0,75 0,84 0,72	60 54 54	- - -	0,770 0,770 0,770	1,34	
Kan	532 585 595	195,5 174,1 64,4	697 721 824	- - -	0,9638 0,9646 0,9740	1,33	
-Dermis, 0.2 mm kalınlığında beş katmana ve 0.5 mm kalınlığa sahip bir katmana bölünmüştür. M. Meinke, G.M¨uller, J. Helfmann, andM. Friebel, "Optical properties of platelets and blood plasma and their influence on the optical behavior of whole blood in the visible to near infrared wavelength range," J.Biomed. Opt. 12, 014024 (2007).							
Cilt dokusu*	976	0,38	174	-	0,9	1,38	Q.M. Luong; S.D. Dams; The Light Distribution In Skin Of A 976nm Laser Diode Using Different Parameter Sets In Monte Carlo Simulations; **2011**.
*A.N. Bashkatov, et al., Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissue in the wavelength range from 400 to 2000nm. Journal of Physics D: Applied physics;2005.							
Epidermis (bazal katman)	510	44,3 (m%=2%)	223,3	-	0,762	1,4	Ying Wang, Ying Gu, Zhaohui Zuo, and Naiyan Huang; Choosing optimal wavelength for photodynamic therapy of port wine stains by mathematic simulation; **2011**.
Dermis (ektatik damarlar olmadan dermis)		1,9	223,3	-	0,762	1,4	
Dermis (kan) (hemoglobin)		112,7	500	-	0,98	1,33	
Stratum corneum		193	2200	-	0,915	1,45	
Epidermis (% 0.1 melanin içeren epidermis)	510	1,27	202,2	-	0,768	1,4	Ying Wang, Ying Gu, Zhaohui Zuo, and Naiyan Huang; Choosing optimal wavelength for photodynamic therapy of port wine stains by mathematic simulation; **2011**.
Epidermis (bazal katman)		38,7 (m% = 2%) 11,5 (m% = 6%)	202,2	-	0,768	1,4	

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	g	N	Referanslar
Dermis (ektatik damarlar olmadan dermis)		1,8	202,2	-	0,768	1,4	
Epidermis (% 0.1 melanin içeren epidermis)	532	1,1	184,4	-	0,774	1,4	
Epidermis (bazal katman)		34 (m% = 2%) 101 (m% = 2%)	184,47	-	0,774	1,4	
Dermis (ektatik damarlar olmadan dermis)		2,6	184,4	-	0,774	1,4	
Stratum corneum		181	2200	-	0,925	1,4	
Epidermis (% 0.1 melanin içeren epidermis)	578	0,79	151	-	0,0788	1,4	Ying Wang, Ying Gu, Zhaohui Zuo, and Naiyan Huang; Choosing optimal wavelength for photodynamic therapy of port wine stains by mathematic simulation; **2011**.
Epidermis (bazal katman)		25 (m% = 2%)	151	-	0,0788	1,4	
Dermis (ektatik damarlar olmadan dermis)		2,8	151	-	0,788	1,4	
Dermis (kan) (hemoglobin)		240,9	500	-	0,980	1,33	
Stratum corneum		166	2200	-	0,938	1,45	
Epidermis (% 0.1 melanin içeren epidermis)	630	0,62	129	-	0,803	1,4	
Epidermis (bazal katman)		19,2	129	-	0,803	1,4	
Dermis (ektatik damarlar olmadan dermis)		0,4	129	-	0,803	1,4	
Dermis (kan) (hemoglobin)		0,980	500	-	0,803	1,33	
Stratum corneum		151	2200	-	0,955	1,45	

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	g	N	Referanslar
Epidermis	532	28,3-56,0	530*	-	0,770*	1,45^^	Matija Milanic˘ Wangcun Jia, J Stuart Nelson, and Boris Majaron; Numerical Optimization of Sequential Cryogen Spray Cooling and Laser Irradiation for Improved Therapy of Port Wine Stain; **2011**.
Dermis		0,53”	200**	-	0,770*	1,37*	
Kan		195,5	690***	-	0,964***	1,33’’	
Yağ		0,75’	60	-	0,770^	1,34’	
** Choi B, Majaron B, Nelson JS. Computational model to evaluate port wine stain depth profiling using pulsed photothermal radiometry. J Biomed Opt 2004;9:299–307. *** MeinkeM,Mu¨ llerG,HelfmannJ,FriebelM.Opticalproperties of platelets and blood plasma and their influence on the optical behavior of whole blood in the visible to near infrared wavelength range. J Biomed Opt 2007;12: 014024-1-9. ^ Flock ST, Wilson BC, Patterson MS. Total attenuation coefficients and scattering phase functions of tissues and phantom materials at 633-nm. Med Phys 1987;14:835–841. ^^ Ding H, Lu JQ, Wooden WA, Kragel PJ, Hu XH. Refractive indices of human skin tissues at eight wavelengths and estimated dispersion relations between 300 and 1600 nm. Phys Med Biol 2006;51:1479–1489. ‘’ Jia W, Choi B, Franco W, Lotfi J, Majaron B, Aguilar G, Nelson JS. Treatment of cutaneous vascular lesions using multipleintermittent cryogen spurts and two-wavelength laser pulses: Numerical and animal studies. Lasers SurgMed2007;39:494–503. ‘Bashkatov AN, GeninaE ´ A, Kochubey VI, Tuchin VV. Optical properties of the subcutaneous adipose tissue in the spectral range 400–2500nm. Opt Spect 2005;99:836–842. “RossEV,DomankevitzY.Lasertreatmentoflegveins:Physical mechanisms and theoretical considerations. Lasers Surg Med 2005;36:105–116.							
Stratum corneum	532	181	2200	-	0,9	1,45	Lanqing Xu, Zhengying Xiao, Rong Chen and Ying Wang; Optical model for port-wine stain skin and its Monte Carlo simulation, **2009**.
Epidermis (% 3.8 melanin içerir)		6	515	-	0,7737	1,4	
papiller dermiş (dermis) (kan)		0,53 266	183 473	-	0,7737 0,995	1,4 1,33	
retiküler dermis (% 1 kan içerir)		3,1	186	-	0,7397	1,4	
-Normal dersmis 1190μm, ektatik damar 120 μm (çapı), bazal katman 15 μm, epidermis 85 μm, stratum corneum 10 μm.							
Üç tabaka sırasıyla 200μm 300μm, 400μm derinliğe sahiptir.							
Epidermis	585	20 40 60	470	-	0,79	-	Wangcun Jia, Guillermo Aguilar, Wim Verkruysse, Walfre Franco, and J. Stuart Nelson; Improvement of Port Wine Stain Laser Therapy by Skin Preheating Prior to Cryogen Spray Cooling: A Numerical Simulation; **2006**.
Dermis		1,9	129	-	0,79	-	
Blood		191	467	-	0,99	-	

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	G	N	Referanslar
Epidermis	532	27,54	530	-	0,77	-	DYNAMICS DURING TREATMENT OF PORT WINE STAIN BIRTHMARKS WITH MULTIPLE-INTERMITTENT CRYOGEN SPURTS AND LASER PULSES; **2005.**
Dermis		2,7	156	-	0,77	-	
Blood		266	473	-	0,99	-	
Epidermis*	585	13	200	-	-	-	Bernard Choi, Boris Majaron, J. Stuart Nelson; Computational model to evaluate port wine stain depth profiling using pulsed photothermal radiometry; **2004**.
Dermis*		0,37	~200	-	-	-	
Kan *		177	467	-	-	-	
Epidermis*	600	12	200	-	-	-	
Dermis*		0,37	~200	-	-	-	
Kan *		32		-	-	-	
Epidermis	585	9	500	-	0,79	1,37	
*E. J. van Kampen and W. G. Zijlstra, ‘‘Determination of hemoglobin and its derivatives,’’ in Advances in Clinical Chemistry, H. Sobotka and C. P. Stewart, Eds., p. 158, Academic, New York ~1965!.							
Epidermis	585	2,4	470	-	0,79	-	James W. Tunnell, Lihong V. Wang, and Bahman Anvari; Optimum pulse duration and radiant exposure for vascular laser therapy of dark port-wine skin: a theoretical study; **2003**.
Melanin		350	470	-	0,79	-	
Dermis		2,4	129	-	0,79	-	
Kan		191	467	-	0,99	-	
Simülasyon 1,000,000 foton için yapılmıştır. Bu çalışmada; 10 mikrometre kalınlığında bir bazal tabaka cilt yüzeyinin altında 60 mikrometre ye yerleştirilmiştir. Epidermis kalınlığı 60 mikrometre, melanin kalınlığı 10 mikrometre. * M. J. van Gemert, A. J. Welch, J. W. Pickering, and O. T. Tan, “Laser treatment of port-wine stains,” in Optical–Thermal Response of Laser Irradiated Tissue, A. J. Welch and M. J. Van Gemert, eds. _Plenum, New York, 1995_, pp. 789–830.							
Epidermis	585	18	470	-	0,79	1,37	T. Joshua Pfefer, Jennifer Kehlet Barton, Derek J. Smithies, Thomas E. Milner, J. Stuart Nelson, MD, Martin J. C. van Gemert, and Ashley J. Welch; Modeling Laser Treatment of Port Wine Stains With a Computer-Reconstructed Biopsy; **1999**.
Dermis		2,4	129	-	0,79	1,37	
Kan		191	467	-	0,99	1,33	
Epidermis*	532 585	21 18	530 470	-	0,77 0,79	1,37 1,37	Jennifer Kehlet Barton, T. Joshua Pfefer, Ashley J. Welch; Optical Monte Carlo modeling of a true port wine stain anatomy; **1998**.
Dermis*		2,2 2,4	156 129	-	0,77 0,79	1,37 1,37	
Kan		266 191	473 467	-	0,995 0,995	1,33 1,33	

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	G	N	Referanslar
Epidermis	577	18,5	480	-	0,787	1,37	Shimon Gabay, Gerald W. Lucassen, Wim Verkruysse, and Martin J.C. van Gemert; Modelling the Assessment of Port Wine Stain Parameters From Skin Surface Temperature Following a Diagnostic Laser Pulse; **1997**.
Dermis		2,2	210	-	0,787	1,37	
Kan		354	468	-	0,995	1,33	
Epidermal	577 585	6	500	-	0,8	-	Martin J C van Gemert, J Stuart Nelson, Thomas E Milner, Derek J Smithies, Wim Verkruyssez, Johannes F de Boer, Gerald W Lucassen, Dennis M Goodman, B Samuel Tanenbaum, Lill T Norvang and Lars O Svaasand; Non-invasive determination of port wine stain anatomy and physiology for optimal laser treatment strategies; **1997.**
Dermal		0,3	250	-	0,8	-	
Epidermal	577	18	470	-	0,79	-	
Dermal		2,5	131	-	0,79	-	
Kan		354	470	-	0,995	-	
Epidermis	577 585	23	530	-	0,775	1,38	C Sturesson and S Andersson-Engels; Mathematical modelling of dynamic cooling and pre-heating, used to increase the depth of selective damage to blood vessels in laser treatment of port wine stains; **1996**.
Dermis		2,4	240	-	0,775		
Kan		266	473	-	0,995		
Epidermis	577	19	480	-	0,787	1,38	
Dermis		2,2	210	-	0,787		
Kan		354	468	-	0,995		
Hepsi	800	1,7	175	-	0,852		
Kan	577 585 590	354 191 157	468 468 468	- - -	0,995 0,995 0,995	1,33 1,33 1,33	Gerald W. Lucassen, Wim Verkruysse, Marleen Keijzer, and Martin J.C. van Gemert; Light Distributions in a Port Wine Stain Model Containing Multiple Cylindrical and Curved Blood Vessels; **1996**.
Epidermis	577 585 590	18,5 18,0 18,0	480 470 470	- - -	0,787 0,790 0,790	1,37 1,37 1,37	

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	g	N	Referanslar
Dermis	577 585 590	2,2 2,2 2,2	1,31 12,9 12,9	- - -	0,787 0,790 0,790	1,37 1,37 1,37	
Epidermis	577	19	480	-	0,787	-	Alwin Kienle and Raimund Hİbst; A new optimal wavelength for treatment of port wine stains?; **1995**.
Dermis		2,2	210	-	0,787	-	
Kan		354	468	-	0,995	-	
Epidermis	585	19	470	-	0,790	-	
Dermis		2,2	205	-	0,790	-	
Kan		191	467	-	0,995	-	
Epidermis	590	19	460	-	0,800	-	
Dermis		2,2	200	-	0,800	-	
Kan		690	466	-	0,995	-	
Epidermis	595	19	460	-	0,800	-	
Dermis		2,2	200	-	0,800	-	
Kan		430	465	-	0,995	-	
Epidermis	600	19	460	-	0,800	-	
Dermis		2,2	200	-	0,800	-	
Kan		250	464	-	0,995	-	
Epidermis	577	19 (36)"	480	-	0,787	-	Derek J Smithies and Philip H Butler; Modelling the distribution of laser light in port-wine stains with the Monte Carlo method; **1995**.
Dermis		2,2	210	-	0,787	-	
Kan		354	468	-	0,995	-	
Epidermis	585	19	470	-	0,790	-	
Dermis		2,2	205	-	0,790	-	
Kan		191	467	-	0,995	-	
1 mm kalınlığında doku numunesi	635	0,2-5*	50-950*	-	0,6-0,99*	-	Annika M. K. Nilsson, Roger Berg, and Stefan Andersson-Engels; Measurements of the optical properties of tissue in conjunction with photodynamic therapy;**1995.**
Karaciğer dokusu	633	6.5**	143,7**	-	0,95**	-	
		3,8***	280***	-	0,952***	-	
*10 soğurma ve saçılma katsayısı değeri, 17 g değeri. Simülasyonda 100.000 foton ile gerçekleştirilmiştir. **P. Parsa, S. L. Jacques, and N. S. Nishioka;1989. ***R. van Hillegersberg, J. W. Pickering, M. Aalders, and J. F. Beek; 1993.							
Epidermis	585	18	470	-	0,79	-	Ashley J. Welch, Martin J.C. van Gemert Editors; Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue; **1995**.
Dermis		0,24	129	-	0,79	-	
Epidrmis	577 585,590	18,5 18,0	480 470	-	0,787 0,790	-	
Dermis	577 585,590	2,2 2,2	131 129	-	0,787 0,790	-	
Epidermis	577	19	480	-	0,8	-	Ashley J. Welch, Martin J.C. van Gemert Editors; Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue; **1995**.
Dermis		2,2	210	-	-	-	
Kan		354	468	-	-	-	
Epidermis	585	19	129	-	-	-	
Dermis		18,0	205	-	-	-	
Kan		191	467	-	-	-	

Tablo 1.10. (Devam) Farklı dalga boyları için optik özellikler (mavi renk ile işaretlenen kısımlar simülasyonda kullanılan doku ve optik özellik değerleridir)

Doku	λ (nm)	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	$\mu_s'(cm^{-1})$	g	N	Referanslar
Epidermis	415	33	800	-	0,743	-	Wim Verkruysse, John W. Pickering, Johan F. Beek, Marleen Keijzer, and Martin J. C. van Gemert; Modeling the effect of wavelength on the pulsed dye laser treatment of port wine stains; **1993**.
	500	24	590		0,760		
	532	23	530		0,775		
	545	20	500		0,780		
	560	19	490		0,785		
	577	19 (36)"	480		0,787		
	585	19 (36)"	470		0,790		
	590	19 (36)"	460		0,800		
Dermis	415	3,5	320	-	0,743	-	
	500	2,6	255		0,760		
	532	2,4	240		0,775		
	545	2,3	230		0,780		
	560	2,2	220		0,785		
	577	2,2	210		0,787		
	585	2,2	205		0,790		
	590	2,2	200		0,800		
Kan	415	3000	480	-	0,995	-	Wim Verkruysse, John W. Pickering, Johan F. Beek, Marleen Keijzer, and Martin J. C. van Gemert; Modeling the effect of wavelength on the pulsed dye laser treatment of port wine stains; **1993**.
	500	115	475				
	532	266	473				
	545	330	472				
	560	200	470				
	577	354	468				
	585	191	467				
	590	69	466				
Dermal doku* (in vitro)	633	2	18,8	-	0,8	-	M. J. C. VAN GEMERT, STEVEN L.JACQUES, H. J. C. M. STERENBORG, AND W. M. STAR; Skin Optics; **1989**.
Epidermis	577	38	500	-	0,786	-	
Dermis (üst & altdermis)		3	217	-	0,81	-	
Kan		376	9,6	-	0	-	

2. MONTE CARLO SİMÜLASYON PROGRAMI

Monte Carlo simülasyonu (MCS) Prof. Dr. Lihong Wang ve Prof. Dr. Steven L. Jacques tarafından geliştirilmiştir; bunun yanı sıra ilk olarak 1983 yılında Wilson ve Adam tarafından cilt optiği alanına tanıtılmıştır ve önümüzdeki on yıl boyunca birkaç grup tarafından daha da geliştirilmiştir (S. A. Prahl ve ark. 1989, M. Keijzer ve ark. 1989).

MC simülasyon programı çeşitli fiziksel problemleri çözmek için kullanılmaktadır. Bu simülasyon programının uygularının hepsinde, belirli bir rastgele değişkenin veya birden fazla değişken kombinasyonunun beklenen değerinin, belirlenmek istenen fiziksel niceliğin değerine eşdeğer olduğu bir model oluşturulmaktadır. Belirtilen rastgele değişkeni temsil eden bağımsız örneklerin ortalaması ile bu beklenen değer öngörülür. Öngörülecek değişken dağılımı sonrasında bağımsız örnek dizisinin oluşturulması için rastgele sayılar kullanılır.

Fiziksel problemleri çözmek için kullanılan MC, bulanık dokularda foton dağılımının foton taşımasına karşı esnek ve titiz bir yaklaşım sunar, doku içerisinde foton dağılımı tahmin etmek için kullanılan temel ve çok yönlü bir programdır fakat büyük miktarda hesaplama zamanı gerektirir. Monte Carlo modellemesi; simülasyonları yapılmak istenen doku ve dokuların optik özelliklerine (soğurma ve saçılma katsayılarına, kırıcılık indisi ve saçılma faz fonksiyonu) bağlı olarak yapılmaktadır. Doku içerisindeki ışığın dağılımının modellenmesinde Monte Carlo modellemeleri gerçeğe yakın bir çözüm sunar (Simpson ve ark. 1998). Monte Carlo yöntemi, saçılan ve soğurulan foton geçmişlerinin kaydedilmesinden oluşur.

1989'da Keijzer ve ark. vasküler lazer tedavilerinin etkinliğini analiz ederek Monte Carlo simülasyonlarını yayınlamıştır (M. Keijzer, 1989). Bu program iki katmanlı bir cilt modeli kullanır. PWS cilt modelini araştırmak için ve özellikle lazer tedavisi esnasında lazer ışığının etki ettiği tek bir damar içerisindeki enerji birikimini belirlemek için geliştirilmiştir. Cilt modelinin yüzeyi üzerine dik olarak

konumlandırılmış bir kalem ışın, dairesel bir bölgede rastgele dağılacak bir şekilde başlatılır ve ışın cilt modeli içerisinde ilerler, soğurulur ve saçılır.

Dokudaki foton dağılımını modellemek için geliştirilen ve kullanılan Monte Carlo simülasyonu, lazer-doku etkileşimlerini modellemek için anizotropiyi ve iç ışık yansımasını ihmal etmiştir (B. C. Wilson, G. Adam, 1983). Her katmanı farklı optik özelliklere sahip çok katmanlı doku için Monte Carlo Çok Katmanlı (MCML) programı Wang ve Jacques tarafından (Hille B, 2001) benimsenmiştir. MCML kodu, basit giriş metnini kullanan ve kullanıcı tarafından farklı spesifik problemler için değiştirilebilen ve her seferinde yeniden derlemeye gerek kalmadan çeşitli problemlerin çalıştırılmasını sağlayan iyi organize edilmiş bir programdır.

Monte Carlo simülasyonları, 1983'te piyasaya sürülmelerinden bu yana cilt optiği alanına büyük ölçüde katkıda bulunmuştur (B. C. Wilson, G. Adam, 1983). Keijzer ve ark. (M. Keijzer, 1989) ve daha sonra Wang ve Jacques (L.Wang, S. L. Jacques, 19929, PWS cildinin rengine yönelik bir dizi çalışmayı kolaylaştırmıştır. PWS cilt renginin simülasyonu için Monte Carlo yöntemlerinde kademeli gelişme gösterdiğini ve araştırmacı için mevcut olan hesaplama gücündeki ilerlemelerin devam ettiğini ve cilt optiğine olan ilginin gittikçe artmakta olduğunu daha yeni çalışmalar göstermektedir.

Kısaca özetlersek, Monte Carlo simülasyonlarının, biyomedikal optikte basit bir şekilde bir ışın izleme prosedürleri vardır; adım adım simüle edilen fotonların veya ışık ışınlarının matematiksel bir cilt modeli boyunca hareketini hesaplamak için istatiksel bir analiz kullanılır (A. Kienle, R. Hibst, 1995). Şuan bilgisayar gcündeki yüksek taleplerden dolayı kullanımı sınırlı olsa da, ciltteki ışık taşınımı hakkında en doğru simülasyonları Monte Carlo'nun sunduğu kabul edilmektedir (R. Zhang ve ark. 2005).

3. IŞIK–DOKU ETKİLEŞİMİNİN MODELLENMESİ

Önceki bölümde de bahsedildiği gibi Monte Carlo simülasyon programında basit bir giriş metnini kullanılmaktadır ve her kullanıcı tarafından farklı spesifik problemler için her seferinde yeniden derlemeye gerek kalmadan değiştirilebilmektedir; burada z ve r doğrultularında ızgara çizgileri eşit aralıklı oluşturuldu. MC simülasyonlarında, silindirik koordinat sisteminde ızgara sistemi kuruldu. Soğurma (μ_a) ve saçılma katsayısı (μ_s), anizotropi faktörü (g), dokunun kırılma indisleri (n), doku katman kalınlıkları (d) foton sayısı, radyal ve z doğrultusunda ızgara elemanlarının sayısı, r ve z boyunca ızgara aralıkları (dr ve dz), simülasyonlar için gerekli olan giriş verileridir. Burada tüm uzunluk ve kalınlıkların cm cinsinden olmalıdır. Bu nedenle, soğurma ve saçılma katsayısı değerleri cm^{-1} cinsinden, doku kalınlığı ve ızgara aralıkları cm cinsinden girilmelidir.

Giriş verileri düzenlenerek simülasyonlar sonucunda; düzgün reflektans (R_s), difuz reflektans (R_d), transmitans (T) ve soğurulma kesri (A) fiziksel niceliklerine ilave olarak, Azr (J/cm^3), Fzr(J/cm^2), Az (1/cm), Fz (-) nicelikleri elde edilmek amaçlanmıştır. Burada; Azr, foton soğurulma sonucunda dokunun birim hacminde biriken foton enerji miktarını; Fzr, fluensi; Az, z derinlik boyunca birim uzunluk başına foton enerji miktarını; R, birim yüzey başına reflektansı ve T, birim yüzey başına transmitansı ifade etmektedir;

$$A(ir,iz)=\frac{A(ir,iz)}{N_{foton}V(ir,iz)} \tag{3.1}$$

$$F(ir,iz)=\frac{A(ir,iz)}{\mu_a(ir,iz)N_{foton}V(ir,iz)} \tag{3.2}$$

$$A(z)=\sum(A(z,r)2\sum r\sum r) \tag{3.3}$$

$$F(z)=\sum(A(z,r)2\sum r\sum r) \tag{3.4}$$

Buradaki; N_{foton} doku icinde yayılan foton sayısını; V(ir, iz), yerel ızgara kutucuğunun hacmini, μ_a ise (ir,iz) kutucuğundaki yerel soğurma katsayısını ifade etmektedir. Denklem (3.3) ve Denklem (3.4), herbir z derinliğinde tüm r değerleri üzerinden A(z,r) ve F(z,r) değerlerinin integralinin alınmasıyla elde edilmiştir. Wang ve Jacques (1992) tarafından yazılan kararlı durum MCML Monte Carlo programı ve Jacques (2008) tarafından yazılan lookmcml.m, getmcml.m ve makec2f.m alt programları simülayonlar için kullanılmıştır. Ve bu simülasyonların çalışabilmesi için programlar, "http://omlc.ogi.edu/software/mc/" adresinden indirilip düzenlenmiştir.

3.1. Doku Optiği Çalışmaları

Tablo 3.1. Monte Carlo Simülasyon programında kullanılan dalga boyları ve bu dalga boylarındaki optik özellikler

Doku	λ	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	G	N
Epidermis	415	33	800	0.743	1.37
Dermis		3.5	320	0.743	1.37
Kan		3000	480	0.995	1.37
Epidermis	500	24	590	0.760	1.37
Dermis		2.6	255	0.760	1.37
Kan		115	475	0.995	1.37
Epidermis (melaninsiz)	585	0.37	156.1	0.8	1.37
Dermis		0.71	156.1	0.8	1.37
Kan		179.1	760.5	0.970	1.37
1 mm kalınlıklı doku	635	0.2	50	0.6	1.37
Cilt modeli	976	0.38	174	0.9	1.38

Bu çalışmada, fotodinamik tedaviye yardımcı olmak amacıyla doku optiği ve Monte Carlo simülasyon programında modelleme çalışmaları yapıldı. Bu doku optiği çalışmalarına uygun olarak, dokudaki ışık yayılımları modellenmiştir. Modelleme sonucunda speküler ve dağınık yansıma ve soğurma oranları 415 nm, 500 nm, 585 nm, 635 nm ve 976 nm dalga boylarında 1000000 fotonlar için Monte Carlo simülasyonu kullanılarak fraksiyon değerleri belirlenmiştir.

Veri giriş dosyası hazırlama;

Soğurma (μa) ve saçılma katsayısı (μs), anizotropi faktörü (g), doku kırılma indisleri (n), doku tabakası kalınlıkları (d) foton sayısı, radyal ve z yönünde ızgara elemanlarının sayısı, r ve z boyunca ızgara aralığı (dr ve dz) simülasyonlar için gerekli giriş verileridir.

Tablo 3.2. MC simülasyon giriş verileri

Foton sayısı	D	Dz	dz sayısı	dr sayısı	da sayısı	Katman sayısı
1000000	0.0020	0.0020	100	100	30	3

Soğurma (μ_a) ve saçılma kats ayısı (μ_s), anizotropi faktörü (g), doku kırılma indisleri (n), doku tabakası kalınlıkları (d) ve foton sayısı simülasyonda tablo 1'deki optik özellikler için derlenmiştir. Bu çalışmada tablo 3.2'de verilen değerler tüm doku optik özellikleri için giriş dosyasında kullanılmıştır.

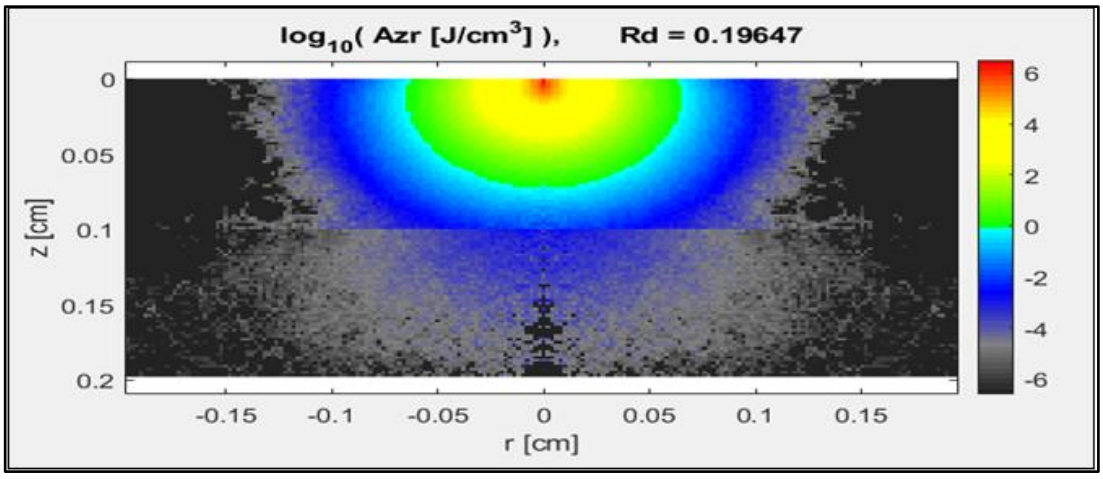
415 nm

Tablo 3.3. 415 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d=0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, dasayısı:30, katman sayısı: 3 n: kırılma indisi, µa: soğurma katsayısı (cm^{-1}). µs:saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)

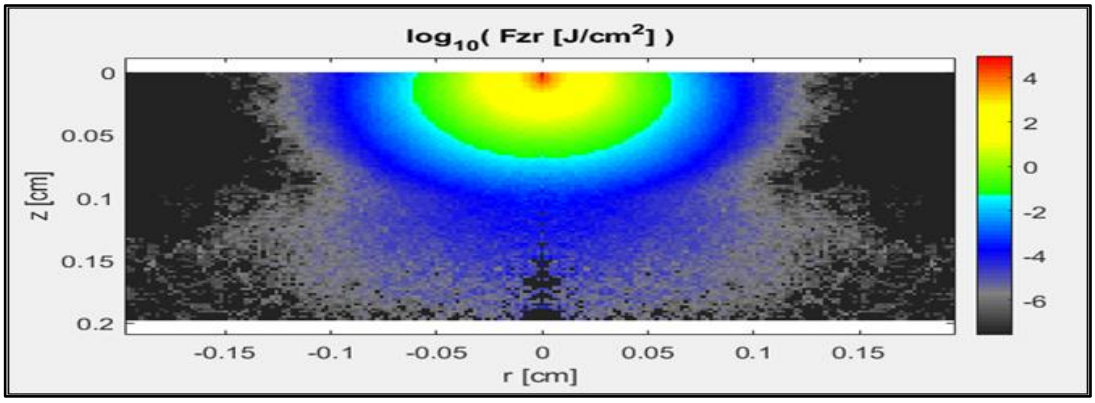
415 nm

```
### Specify data for run 1
415nm.mco       A                                   # output filename, ASCII/Binary
1000000                                             # No. of photons
20E-4   20E-4                                       # dz, dr
100     100     30                                  # No. of dz, dr & da.

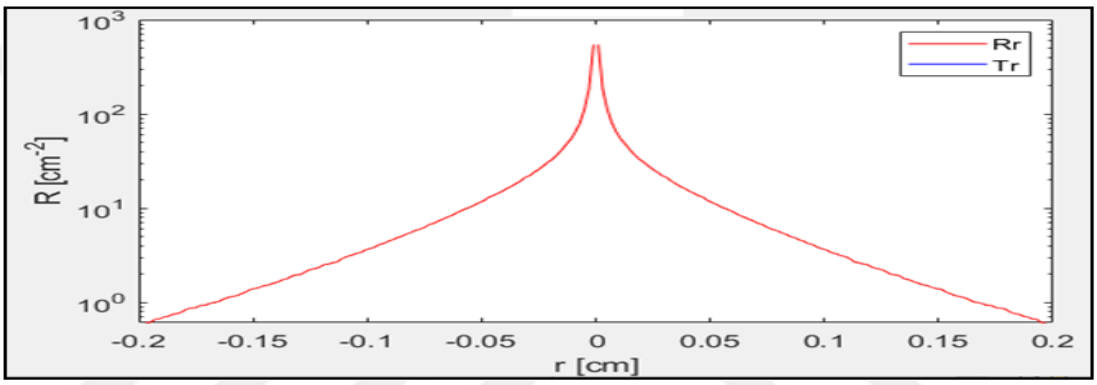
3                                                   # No. of layers
# n     mua     mus     g       d                   # One line for each layer
1.0                                                 # n for medium above.
1.37    33      800     0.743   0.1                 # layer 1
1.37    3.5     320     0.743   0.1                 # layer 2
1.37    3000    480     0.995   1.0E+8              # layer 3
1.0                                                 # n for medium below.
```



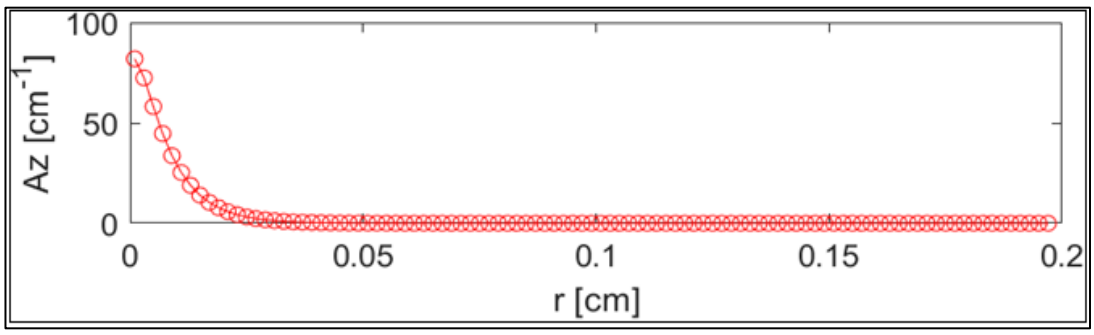
Şekil 3.1. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z, r) [W başına J / cm^3]



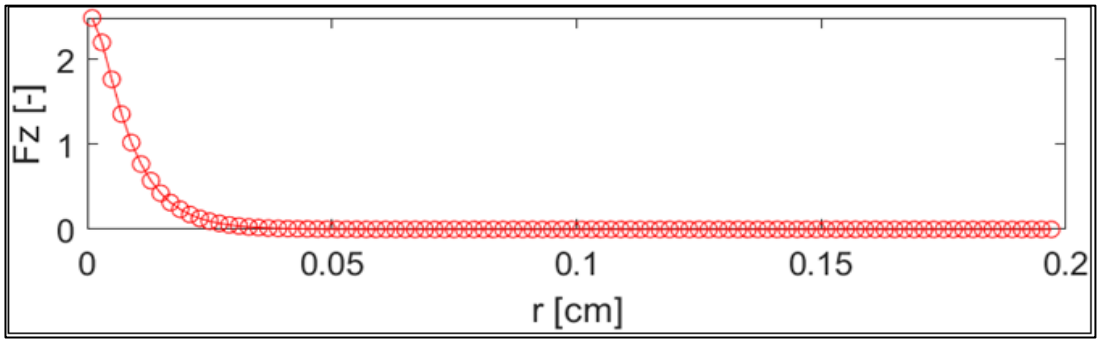
Şekil 3.2. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r)



Şekil 3.3. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans



Şekil 3.4. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans



Şekil 3.5. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens

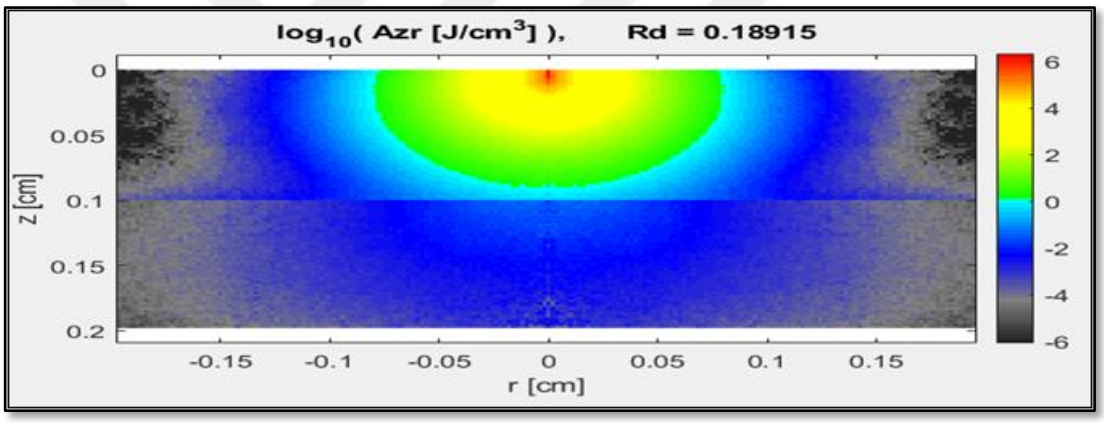
500 nm

Tablo 3.4. 500 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d=0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı:30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs:saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)

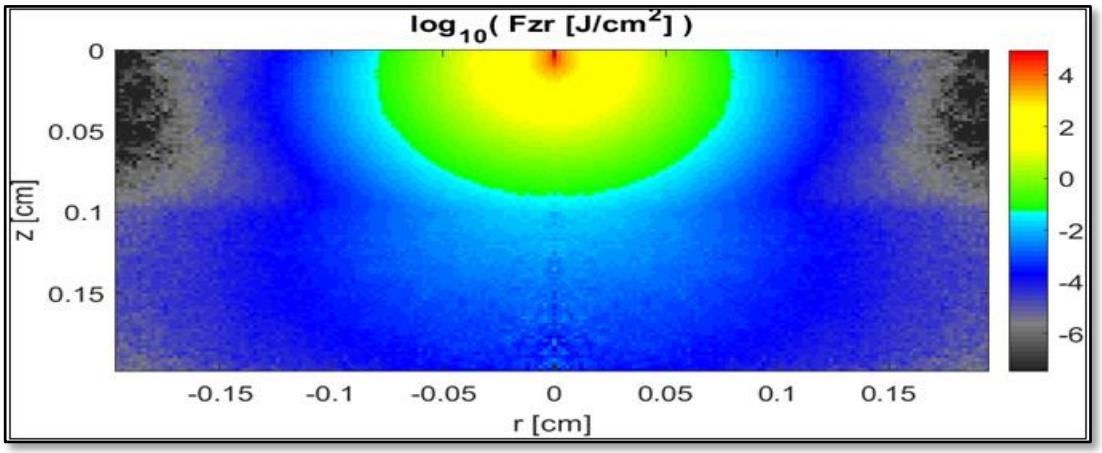
500 nm

```
### Specify data for run 1
500nm.mco        A                                  # output filename, ASCII/Binary
1000000                                             # No. of photons
20E-4    20E-4                                      # dz, dr
100      100      30                                # No. of dz, dr & da.

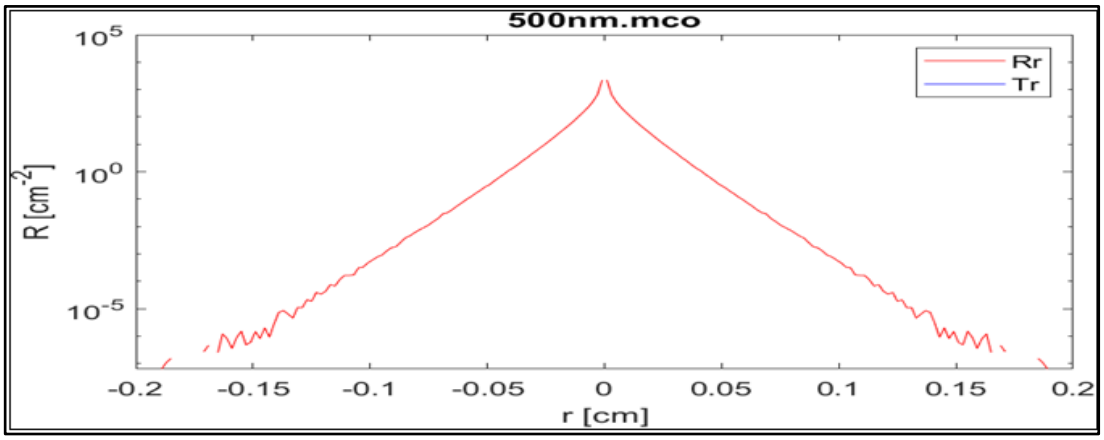
3                                                   # No. of layers
# n      mua      mus      g        d                # One line for each layer
1.0                                                 # n for medium above.
1.37     24       590      0.760    0.1              # layer 1
1.37     2.6      255      0.760    0.1              # layer 2
1.37     115      475      0.995    1.0E+8           # layer 3
1.0                                                 # n for medium below.
```



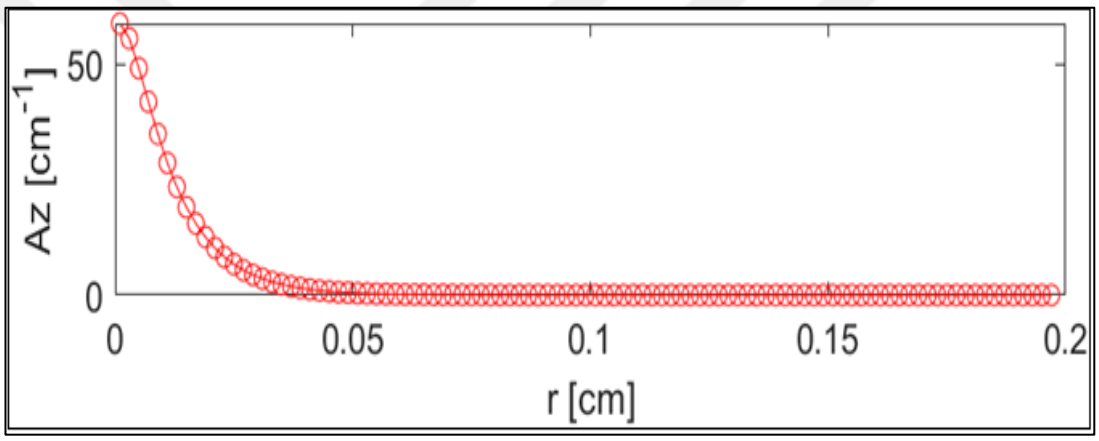
Şekil 3.6. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z, r) [W başına J / cm^3]



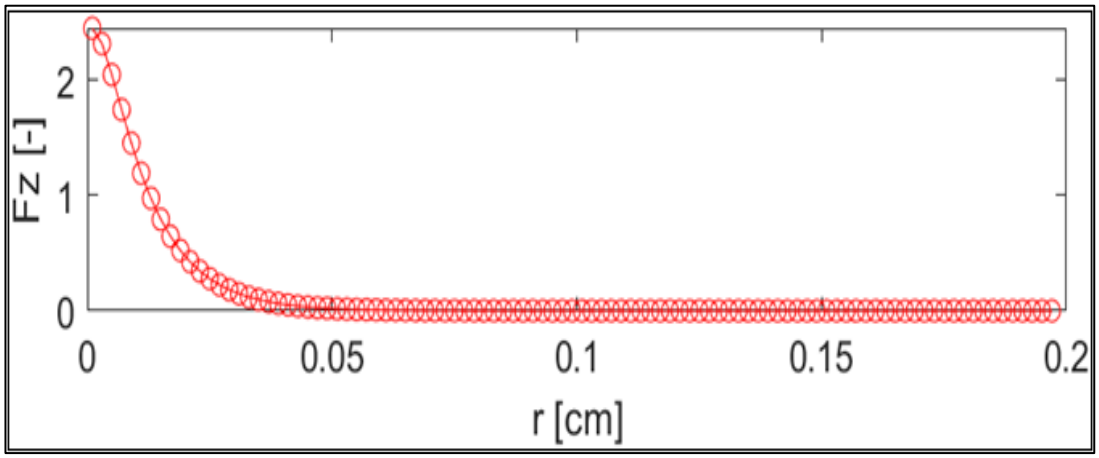
Şekil 3.7. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r)



Şekil 3.8. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans



Şekil 3.9. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans



Şekil 3.10. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens

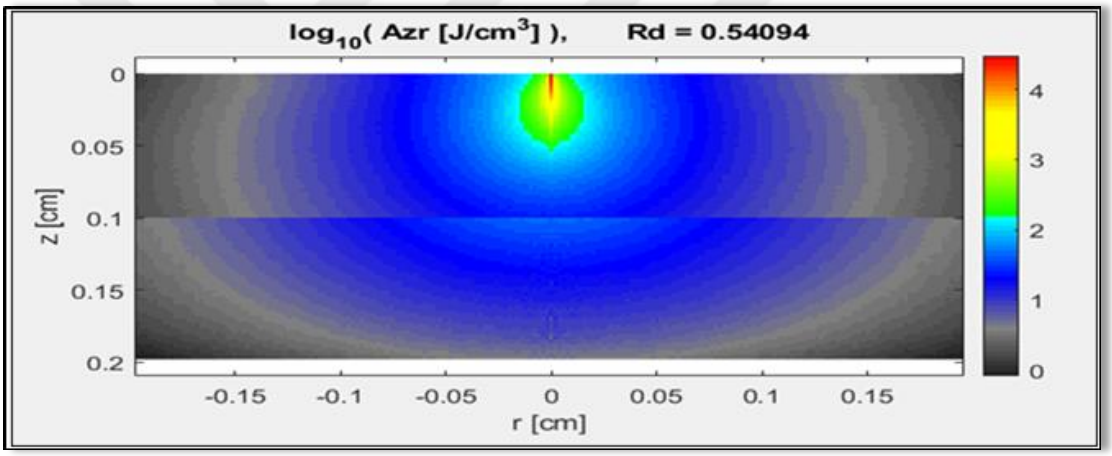
585 nm

Tablo 3.5. 585 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d=0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı: 30, katman sayısı: 3 n: kırılma indisi, µa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), µs:saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)

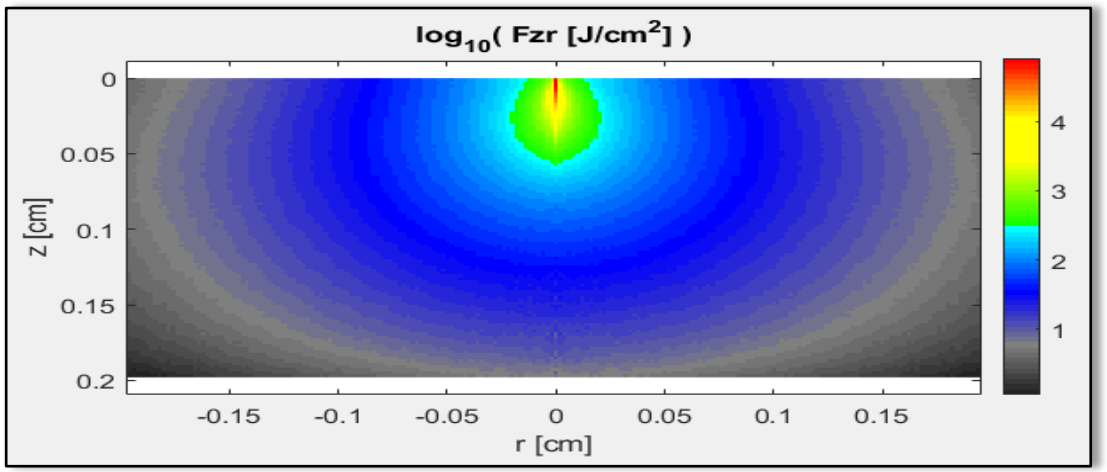
585 nm

```
### Specify data for run 1
585.mco A                                          # output filename, ASCII/Binary
1000000                                            # No. of photons
20E-4    20E-4                                     # dz, dr
100      100      30                               # No. of dz, dr & da.

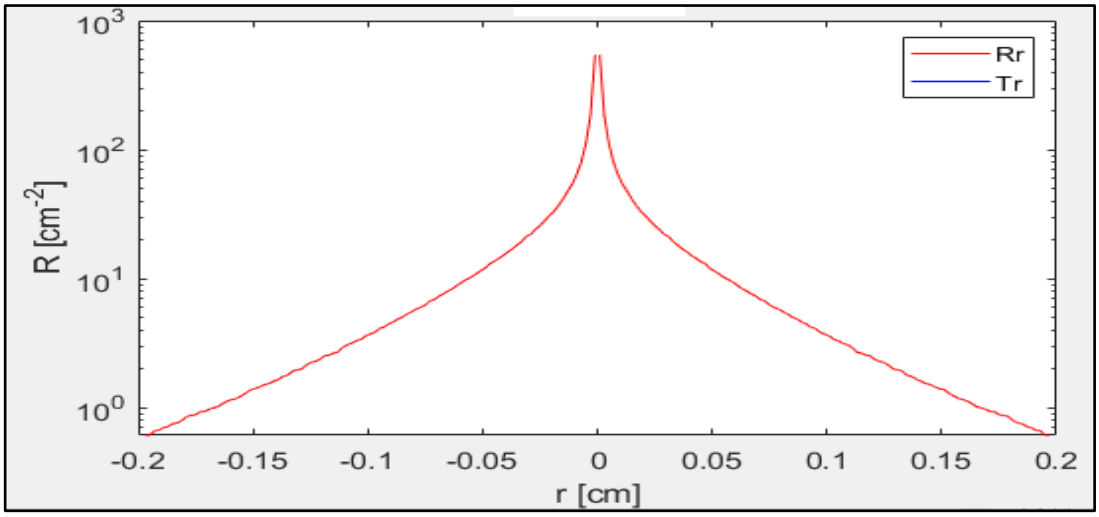
3                                                  # Number of layers
#n       mua      mus      g        d             # One line for each layer
1                                                  # n for medium above
1.37     0.37     156.1    0.8      0.1           # layer 1
1.37     0.71     156.1    0.8      0.1           # layer 2
1.33     179.1    760.5    0.97     1E+008        # layer 3
1                                                  # n for medium below
```



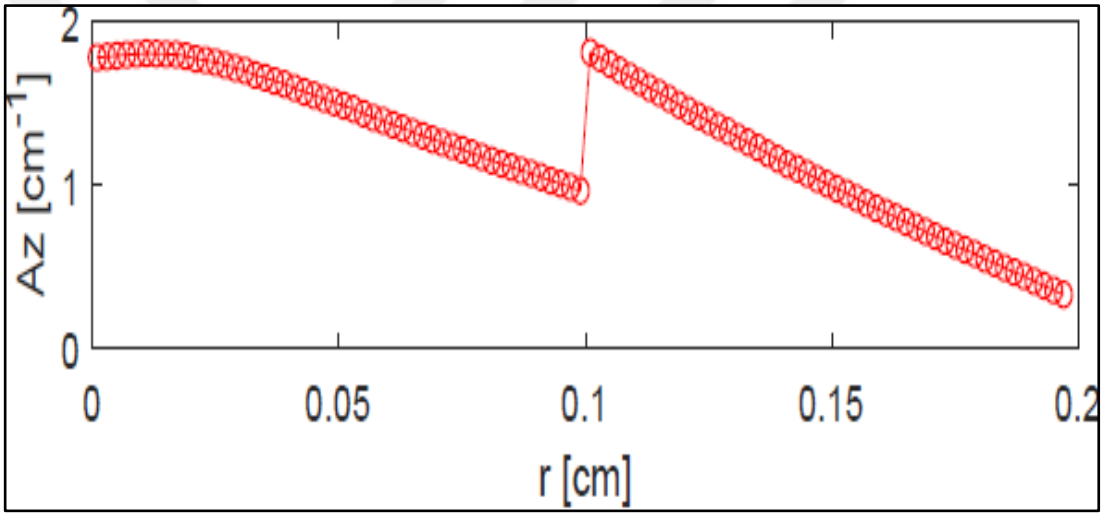
Şekil 3.11. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi, A (z, r) [Wbaşına J / cm^3]



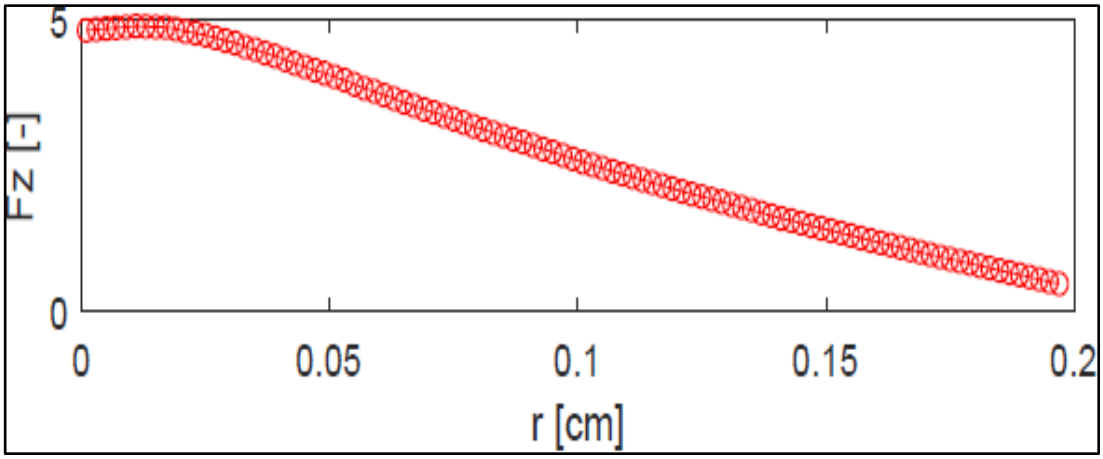
Şekil 3.12. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r)



Şekil 3.13. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans



Şekil 3.14. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans



Şekil 3.15. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens

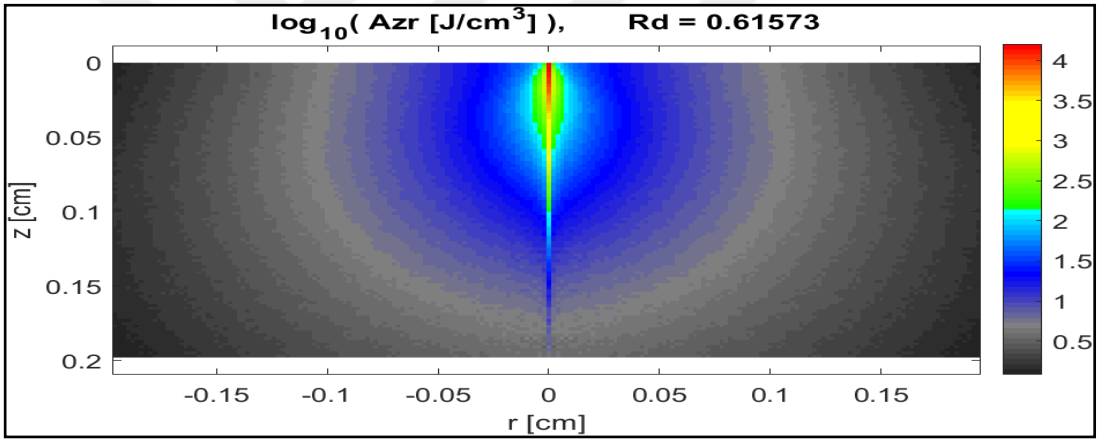
635 nm

Tablo 3.6. 635 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d=0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı:30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs:saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)

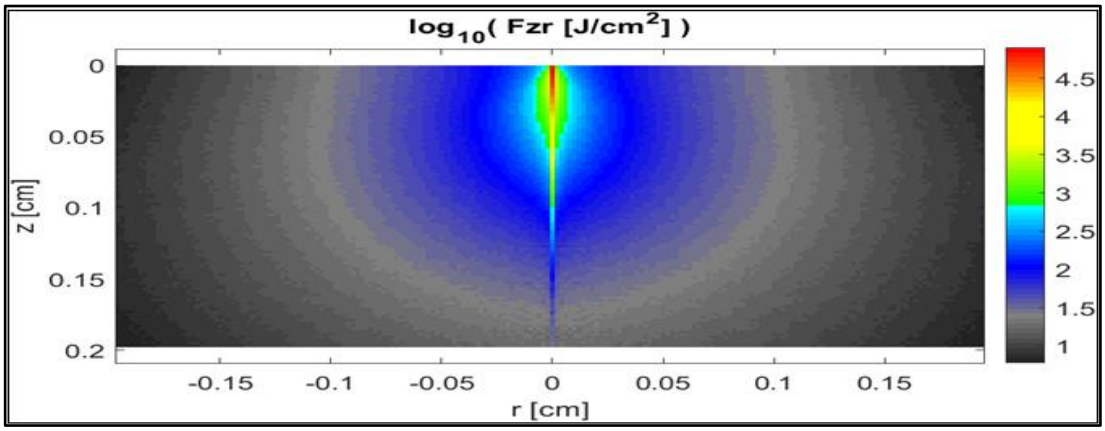
635 nm

```
### Specify data for run 1
635nm.mco       A                                   # output filename, ASCII/Binary
1000000                                             # No. of photons
20E-4   20E-4                                       # dz, dr
100     100     30                                  # No. of dz, dr & da.

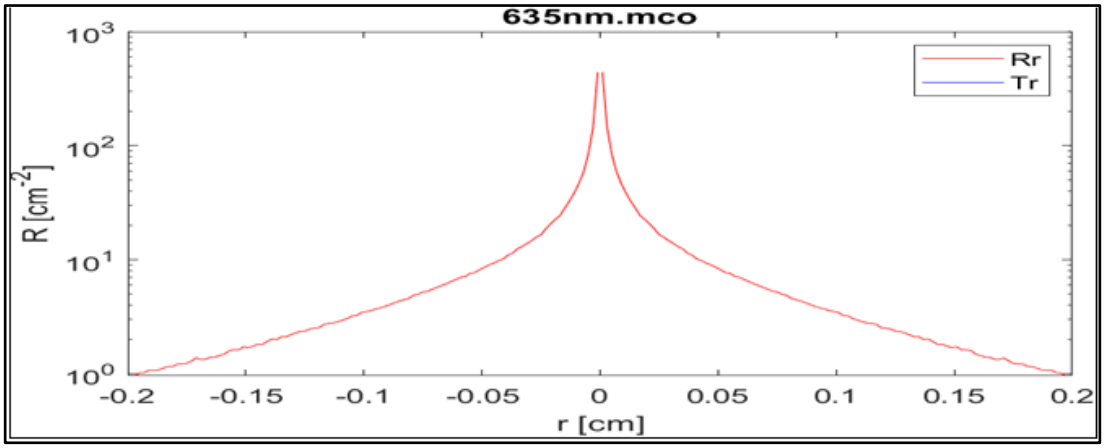
1                                                   # No. of layers
# n     mua     mus     g       d                   # One line for each layer
1.0                                                 # n for medium above.
1.37    0.2     50      0.6     1.0E+8              # layer 1
1.0                                                 # n for medium below.
```



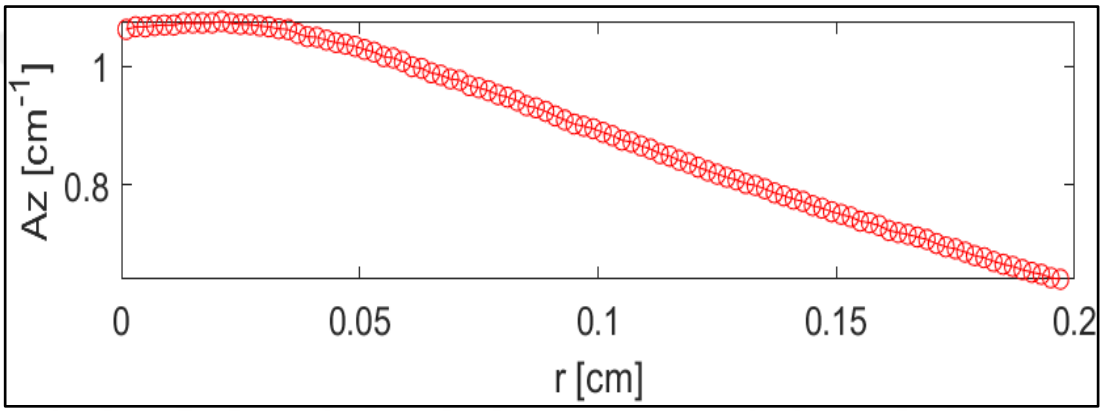
Şekil 3.16. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z, r) [W başına J/cm^3]



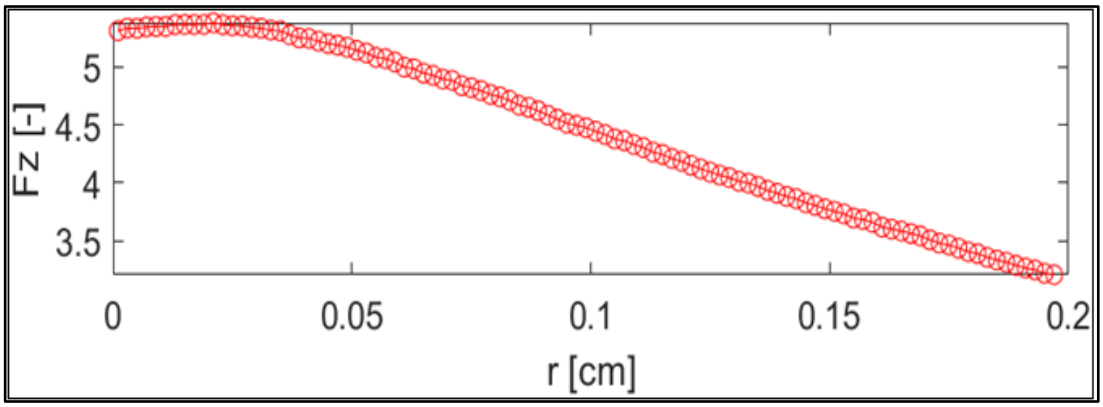
Şekil 3.17. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r)



Şekil 3.18. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans



Şekil 3.19. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans



Şekil 3.20. koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens

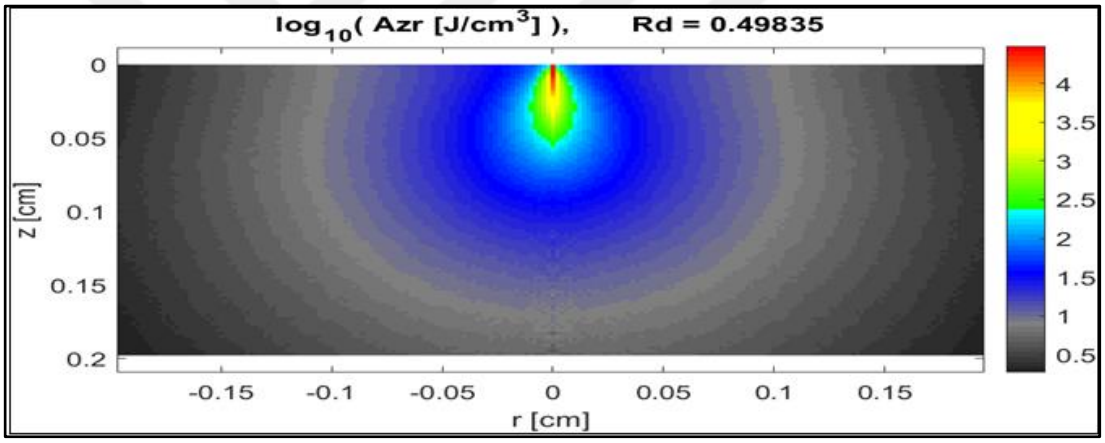
976 nm

Tablo 3.7. 976 nm için giriş simülasyonlarında kullanılan veriler; foton sayısı: dz = 0,0020 cm, d=0.0020cm, dz sayısı: 100, dr sayısı: 100, da sayısı: 30, katman sayısı: 3, n: kırılma indisi, μa: soğurma katsayısı (cm^{-1}), μs: saçılma katsayısı (cm^{-1}), g: anizotropi faktörü, d: kalınlık (cm)

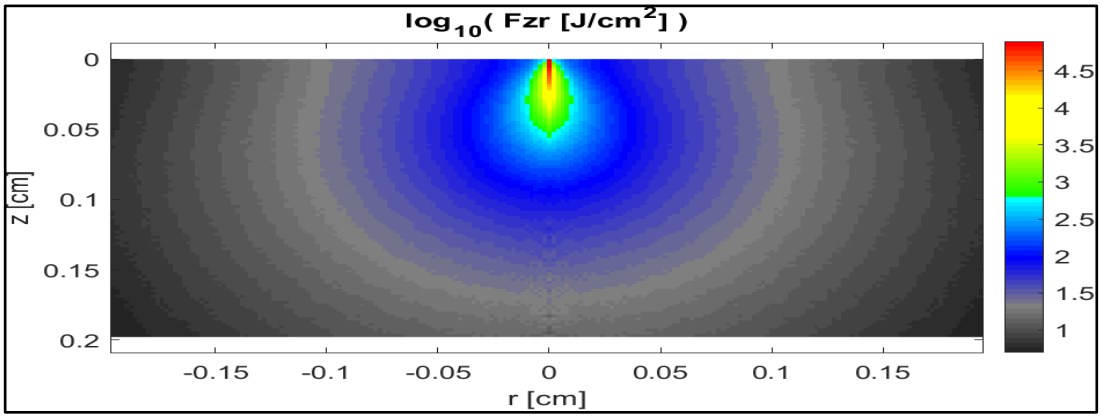
976 nm

```
### Specify data for run 1
976nm.mco       A                                   # output filename, ASCII/Binary
1000000                                             # No. of photons
20E-4   20E-4                                       # dz, dr
100     100     30                                  # No. of dz, dr & da.

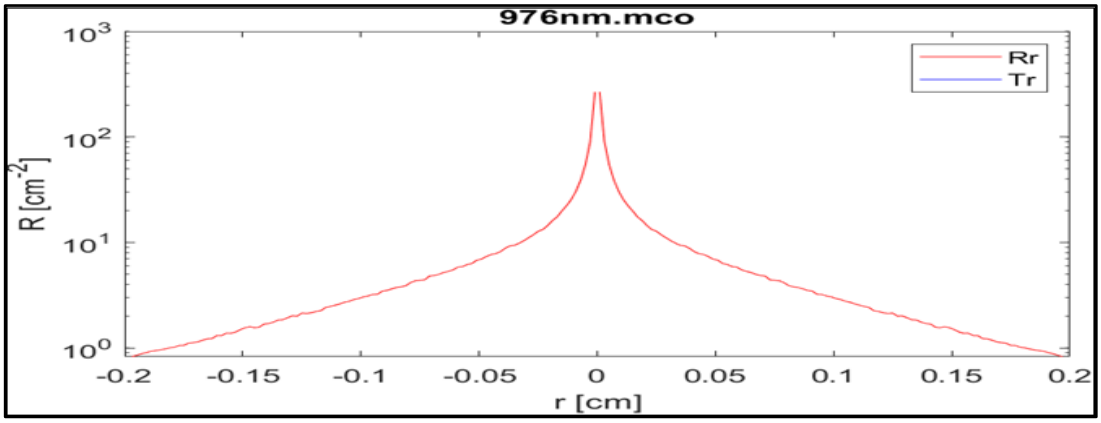
1                                                   # No. of layers
# n     mua     mus     g       d                   # One line for each layer
1.0                                                 # n for medium above.
1.38    0.38    174     0.9     1.0E+8              # layer 1
1.0                                                 # n for medium below.
```



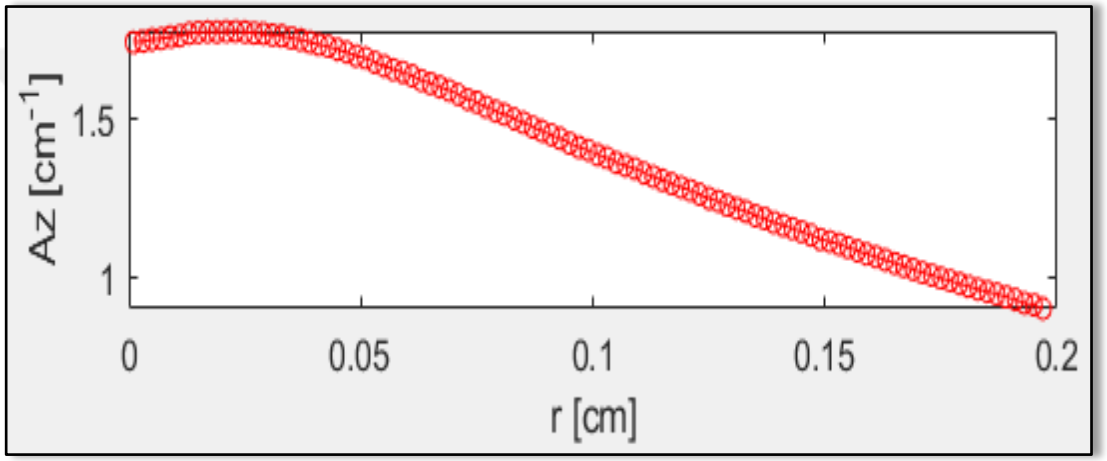
Şekil 3.21. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak enerji birikimi A (z, r) [W başına J / cm^3]



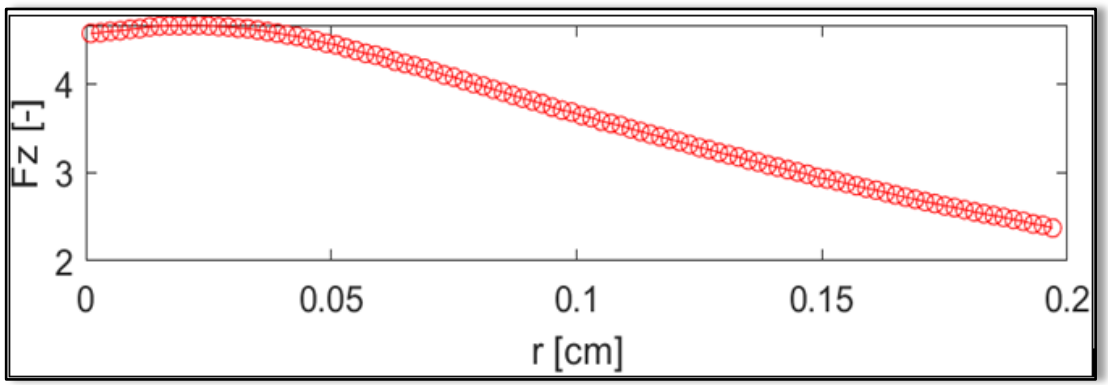
Şekil 3.22. r ve z koordinatlarının bir fonksiyonu olarak [W başına J/cm^2] akışkanlık oranı F (z, r)



Şekil 3.23. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak reflektans



Şekil 3.24. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak absorbans



Şekil 3.25. r koordinatlarının bir fonksiyonu olarak fluens

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tablo 4.1. 415 nm için giriş verilerinin Monte Carlo Simülayon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri

Katman	N	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	G	d (cm)	Speküler yansıma	0.0243729
Katman 1	1.37	33	800	0.743	0.1	Dağınık yansıma	0.196467
Katman 2	1.37	3.5	320	0.743	0.1	Soğurma oranı	0.779161
Katman 3	1.37	3000	480	0.995	1.0E+8	Geçirgenlik	0

Tablo 4.2. 500 nm için giriş verilerinin Monte Carlo Simülayon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri

Katman	N	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g	d (cm)	Speküler yansıma	0.0243729
Katman 1	1.37	24	590	0.760	0.1	Dağınık yansıma	0.189145
Katman 2	1.37	2.6	255	0.760	0.1	Soğurma oranı	0.786482
Katman 3	1.37	115	475	0.995	1.0E+8	Geçirgenlik	0

Tablo 4.3. 585 nm için giriş verilerinin Monte Carlo Simülayon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri

Katman	N	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g	d (cm)	Speküler yansıma	0.0243729
Katman 1	1.37	0.37	156.1	0.8	0.1	Dağınık yansıma	0.540944
Katman 2	1.37	0.71	156.1	0.8	0.1	Soğurma oranı	0.434683
Katman 3	1.33	179.1	760.5	0.97	1.0E+8	Geçirgenlik	0

Tablo 4.4**.** 635 nm için giriş verilerinin Monte Carlo Simülayon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri

Katman	N	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g	d (cm)	Speküler yansıma	0.0243729
Katman 1	1.37	0.2	50	0.6	1.0E+8	Dağınık yansıma	0.615726
						Soğurma oranı	0.359901
						Geçirgenlik	0

Tablo 4.5. 976 nm için giriş verilerinin Monte Carlo Simülayon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri

Katman	N	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g	d (cm)	Speküler yansıma	0.0254925
Katman 1	1.38	0.38	174	0.	1.0E+8	Dağınık yansıma	0.498346
						Soğurma oranı	0.476161
						Geçirgenlik	0

Tablo 4.6. 415 nm, 500 nm, 585 nm, 635 nm ve 976 nm için Monte Carlo Simülayon programındaki çıkış verilerinden elde edilen speküler yansıma, soğurma oranı ve geçirgenlik değerleri karşılaştırması

λ(nm)	Speküler yansıma	Dağınık yansıma	Soğurma oranı	Geçirgenlik
415	0.0243729	0.196467	0.779161	0
500	0.0243729	0.18914	0.786482	0
585	0.0243729	0.540944	0.434683	0
635	0.0243729	0.615726	0.359901	0
976	0.0254925	0.498346	0.476161	0

415, 500, 585, 635 ve 976 nm dalga boyları için elde edilen speküler yansıma, dağınık yansıma ve soğurma oranlarına bakıldığında;

Speküler yansımanın 976 nm hariç tüm dalga boylarında aynı olduğu görülmektedir, 976 nm ise diğer dalga boylarından daha büyük olduğunu söyleyebiliriz.

Dağınık yansımanın 635 nm'de en büyük, 500 nm'de ise en küçük olduğu görülmektedir. Dağınık yansımayı en yüksek değerden en düşük değere doğru 635 nm > 585 nm > 976 nm > 415 nm > 500 nm olarak sıralayabiliriz.

Soğurma oranının ise; 415 nm'de en yüksek 635 nm'de en düşük olduğu görülmektedir. Soğurma oranını da en yüksek değerden en düşük değere doğru 415 nm > 500 nm > 976 nm > 585 nm > 635 nm şeklinde sıralayabiliriz.

Transmitans değerinin grafikte olmamasının yani sıfır olarak elde edilmesinin sebebi doku geometrisinin yarı sonsuz modellenmesinden dolayıdır. Yarı sonsuz geometri modellemesinde transmitans değeri ölçülemez.

Monte Carlo modelleme çalışmalarına ek olarak 415 nm, 500 nm, 585 nm, 635 nm ve 976 nm için penetrasyon hesaplamaları yapıldı. Penetrasyon aşağıdaki denklem ile ifade edilmektedir.

$$\delta_d[cm]=\frac{1}{[\mu_a+\mu_s(1-g)]} \quad (4.1)$$

Dokudaki penetrasyon derinlikleri gibi tanı amaçlı karakteristik özellikleri belirlemek ve bu bilgilerle bahsedilen doku içindeki süreçlerde ışık doku etkileşim mekanizmasını modellemek, tedavi yaklaşımları için güvenilirlik oluşturmaktadır. Farklı dalgaboylarındaki dokuların penetrasyon derinliği değerleri, ışık dalgasının doku içindeki sönümünü belirlemek için gerekli parametrelerdir. Işığın dokudaki penetrasyon derinliği ışık demetinin yarıçapına da bağlıdır.

Işığın doku içindeki penetrasyonu hem dikey hem de yanal düzlemde ve genişleyerek gerçekleşir.

415 nm**;**

$$\delta_{d(epidermis)}=\frac{1}{[33+800(1-0.743)]}=\frac{1}{238.6}=0.0042cm$$

$$\delta_{d(dermis)}=\frac{1}{[3.5+320(1-0.743)]}=\frac{1}{85.74}=0.012cm$$

$$\delta_{d(kan)}=\frac{1}{[3000+480(1-0.995)]}=\frac{1}{3002.4}=0.00033cm$$

500 nm için;

$$\delta_{d(epidermis)}=\frac{1}{[24+590(1-0.760)]}=\frac{1}{165.6}=0.006cm$$

$$\delta_{d(dermis)}=\frac{1}{[2.6+255(1-0.760)]}=\frac{1}{63.8}=0.0156cm$$

$$\delta_{d(kan)}=\frac{1}{[115+475(1-0.995)]}=\frac{1}{117.375}=0.0085cm$$

585 nm için;

$$\delta_{d(epidermis)}=\frac{1}{[0.37+156.1(1-0.8)]}=\frac{1}{31.59}=0.032cm$$

$$\delta_{d(dermis)}=\frac{1}{[0.71+156.1(1-0.8)]}=\frac{1}{31.93}=0.0313cm$$

$$\delta_{d(kan)}=\frac{1}{[179.1+760.5(1-0.97)]}=\frac{1}{201.915}=0.005cm$$

635 nm için;

$$\delta_{d}=\frac{1}{[0.2+50(1-0.6)]}=\frac{1}{20.2}=0.05cm$$

976 nm için;

$$\delta_{d}=\frac{1}{[0.38+174(1-0.9)]}=\frac{1}{17.78}=0.056cm$$

Tablo 4.7. 415nm, 500 nm, 585 nm, 635 nm ve 976 nm için penetrasyon karşılaştırması

Doku	415 nm	500 nm	585 nm	635 nm (cilt modeli)	976 nm (cilt modeli)
Epidermis	0.0042	0.006	0.032	0.05	0.056
Dermis	0.012	0.0156	0.0313		
Kan	0.0003	0.0085	0.005		

Işık doku içerisine nüfuz ettiğinde hem dikey hem de yanal düzlemde genişleyerek ilerler yani penetrasyonu hem dikey hem de yanal düzlemde meydana gelir.

Işık dalga boyunun arttırılması kanın soğurma katsayısını düşürmektedir. Soğurma katsayısındaki düşüşten dolayı ışığın soğurulması artar ve bu durumda saçılma belirgin olarak azalır ve bu optik penetrasyon derinliğini arttırır.

Bizim farklı dalga boyları için literatürden elde ettiğimiz optik özellikler aynı dokuya ait olmadığı için hangi dalga boyunda penetrasyonun daha yüksek olduğunu maalesef ki söyleyemiyoruz ama farklı dokulara ait optik özelliklerde olsa, dalga boyu arttıkça penetrasyonun arttığını tablodan görülmektedir.

Değerlendirme

Yansıtma, soğurma ve geçirgenlik değerleri beklendiği gibi dokuların optik özelliklerine ve kalınlığa bağlı olarak değişmektedir. Bu değerler dışında optik

özelliklerde her dalga boyunda farklılık göstermektedir. Yapılan simülasyonlardan da anlaşılacağı üzere farklı dalga boylarında farklı optik özellikler için farklı speküler yasıma, dağınık yansma ve soğurma oranı değerleri elde edilmiştir. Buradan optimal tedavinin dokunun optik özelliklerine ve dalga boyuna ne kadar bağlı olduğu ve bu değerlerle nasıl değiştiğini görülmektedir. Tedavinin başarısı, lazer dalga boyuna ve tercih edilen lazerin ışık dozu değerlerine ve ışığın doku içindeki dağılımına bağlıdır. Işık dozimetrisindeki en temel sorun optik özellikleri belirlenmesidir. Optik özelliklerin ve kalınlıkların gerçek zamanlı ölçümü, verimli işlem için çok önemlidir.

Öncelikle her hasta için tedavi yönteminin belirlenmesi, sonrasında her hastanın optik özelliklerinin bilgisinin alınması, hastaya ve PWS durumuna göre lazer parametrelerinin belirlenmesi ve hastanın tedaviye devamlılığın sağlanması tedavideki başarıyı yükseltmektedir. Işığın doku içerisindeki penetrasyonun hem dikey hem de yanal olarak genişleyerek gerçeklediğinden dolayı kullanılan lazer ışığının radyal çapı, fotodinamik tedavi uygulamalarında önemli bir parametredir. Işığın radyal çapı büyüdükçe doku yüzey sınırı daha çok aydınlatılmış olmasına karşın ışık doku içinde yanal ve dikey genişlediği için buna bağlı olarak penetrasyon değerinin düşük olduğu söylenebilir. Bu nedenle, fotodinamik tedavi uygulamalarında kullanılan lazer ışığının yarıçapının küçük olması tercih edilmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada aynı dokuya ait optik özellikler olmasa bile dalga boyu arttıkça penetrasyonun arttığını söyleyebiliyoruz fakat farklı doku optik özelliği olduğundan dolayı hangi dalga boyunda penetrasyonun daha iyi olduğu konusunda optimal tedavi için net bir sonuç elde edilememiştir. Optimal tedaviye yönelik net sonuçlar elde etmek amacıyla; aynı doku optik özellikleri için uygun lazer parametreleri belirlenerek farklı dalga boylarında speküler yansıma, dağınık yansıma, soğurma oranı ve transmistans değerleri bunun yanısıra maksimum penetrasyon için daha deyatlı çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Anderson RR and Parrish JA. The optics of human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 1981, **77**(1), 13-19.

Anderson RR. Laser tissue interactions. *In Goldman MP and Fitzpatrick RE, Cutaneous laser surgery.* Mosby, 1994.

Barsky SH, Rosen S, Geer DE, and Noe JM. The nature and evolution of port wine stains: A computer assisted study, *J. Invest. Dermatol.,* 1980, **74**,154–157.

Barton Jennifer Kehlet, Pfefer T. Joshua, J. Welch Ashley; Optical Monte Carlo modeling of a true port wine stain anatomy, *PubMed*, DOI: 10.1364/OE.2.000391.

Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI, et al. Optical properties of melanin in the skin and skin-like phantoms. *Proceedings of the SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 2000, **4162(**219-226).

B. C. Wilson and G. Adam, "A Monte-Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue*," Med. Phys.*, 1983, **10**(6), 824–830.

Bernard Choi, Boris Majaron, J. Stuart Nelson; Computational model to evaluate port wine stain depth profiling using pulsed photothermal radiometry; *J. of Biomedical Optics*, 2004, **9**(2), 299-307.

Bhandari A, Hamre B, Frette O, et al. Modeling optical properties of human skin using mie theory for particles with different size distributions and refractive indices. *Optics Express*, 2011, **19**(15), 14549-14567.

Bjerring P and Andersen PH. Skin reflectance spectrophotometry. *Photodermatology*, 1987, **4**(3), 167-171.

Burns Joshua M., Jia Wangcun, Nelson J. Stuart, Majaron Boris, and Anvari Bahman; Photothermal treatment of port-wine stains using erythrocyte-derived particles doped with indocyanine green: a theoretical study, *J Biomed Opt.* 2018 Nov; **23**(12),1-10. doi: 10.1117/1.JBO.23.12.121616.

C Sturesson and S Andersson-Engels; Mathematical modelling of dynamic cooling and pre-heating, used to increase the depth of selective damage to blood vessels in laser treatment of port wine stains; *Phys Med Biol*. 1996, Mar; **41** (3), 413-28.

D Li, G X Wang, Y L He, K M Kelly, W J Wu, Y X Wang, and Z X Ying; A two-temperature model for selective photothermolysis laser treatment of port wine stains; *HHS Author Manuscripts*, DOI: 10.1016/j.applthermaleng.2013.05.007.

Dr. Amitesh Kumar, Modeling of Light Distribution in Tissue by Monte Carlo Simulation, Bachelor of Technology in Biotechnology, Department of Biotechnology and Medical Engineering National Institute of Technology Rourkela, India, 2012, 108BT021.

Du Y., Hu X. H., Cariveau M., Mal X., Kalmus G. W., Lu J. Q., Optical Properties of Porcine Skin Dermis Between 900 nm and 1500 nm, *Phys. Med. Biol*., 2001, **46**, 167–181.

Findlay GH. Blue skin. *British Journal of Dermatology*, 1970, Volume 83, Issue 1, July, Pages 127-134.

Flynn G. L.,Yalkowsky S. H., Roseman T. J., Mass transport phenomena and models:Theoretical concepts, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, April 1974, Volume 63, Issue 4, 479-510.

Flynn G. L., Editors: Swarbrick J., Doylan J, Dekker M., Dermal diffusion and delivery principles, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed., CRC Press, New York, 1990.

Gabay Shimon, Lucassen Gerald W., Verkruysse Wim, and van Gemert Martin J.C; Modelling the Assessment of Port Wine Stain Parameters From Skin Surface Temperature Following a Diagnostic Laser Pulse, *Lasers Surg Med.*, 1997, 20(2),179-87.

Hansen K, Kreiter CD, Rosenbaum M, et al. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed-dye laser therapy for patients with port-wine stains. *Dermatologic Surgery*, 2003, **29**(1), 49-55.

Hille B. 2001. "*Ion channels of excitable membranes.",* 3rd ed., Sinauer Associates is an imprint of Oxford University Press, Sinaure Associates, Sunderland, MA, July 16, 2001.

Huang Z., Xu, H., Meyers A. D., Musani A.L., Wang L., Tagg R., Baqarwi A. B., Chen Y. K., Photodynamic therapy for solid tumors – potential and technical challenges, *Technol Cancer Res Treat*, 2008,**7**(4), 309–20.

Jacques SL, Wang L. Monte Carlo modeling of light transport in tissues. In: Welch AJ, van Gemert MJC, editors. *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, 2 nd., Springer Netherlands, New York: Plenum Press. 1995.

Kelly KM, Kimel S, Smith T, Stacy A, Hammer-Wilson MJ, Svaasand LO, and Nelson JS. Combined photodynamic and photothermal induced injury enhances damage to in vivo model blood vessels. *Laser Surg. Med.*, **34**,407–413 2004.

Kienle A. and Hibst R; A new optimal wavelength for treatment of port wine stains?, *Phys Med Biol*., 1995 Oct, **40**(10),1559-76.

Kienle A, Lilge L, Vitkin IA, et al. Why do veins appear blue? A new look at an old question. *Applied Optics*, 1996, **35**(7), 1151-1160.

Kimel S, Svaasand LO, Kelly KM, and Nelson JS. Synergistic photodynamic and photothermal treatment of port-wine stain? *Laser Surg. Med.,* 2004, **34**,80–82.

Klinteberg C., On The Use Of Light For The Characterization And Treatment Of Malignant Tumours, Doctoral Thesis, Lund University, Lund Institute Of Technology, Lund, 1999, 91-628-3511-4.

Lakmaker O, Pickering JW and van Gemert MJC. Modeling the color-perception of port wine stains and its relation to the depth of laser coagulated blood-vessels. *Lasers in Surgery and Medicine,* **13**(2), 219-226, 1993.

Lanqing Xu, Zhengying Xiao, Rong Chen and Ying Wang; Optical model for port-wine stain skin and its Monte Carlo simulation, *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, DOI: 10.1117/12.820778.

Le KVT, Shahidullah H and Frieden IJ. Review of modern techniques in detecting port wine stain response to laser therapy. *Dermatologic Surgery,* 1999, **25**(2), 127-132.

LI Dong, HE YaLing, WANG GuoXiang, WANG Yong Xian & YING ZhaoXia; A new model of selective photothermolysis to aid laser treatment of port wine stains, *Chinese Science Bulletin*, Volume 58, Issue 3, pp 416–426, DOI:10.1007/s11434-012-5444-0.

Lister TS, Wright PA and Chappell PH. Light transport through skin, *Lasers in Medical Science,* 2011, **26**(6), 719-733.

Lucassen GW, Verkruysse W, Keijzer M, van Gemert MJ; Light Distributions in a Port Wine Stain Model Containing Multiple Cylindrical and Curved Blood Vessels, *Lasers Surg Med*. 1996, **18**(4),345-57.

L.Wang and S. L. Jacques, Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-Layered Tissues in Standard *C, Computer Methods and Programs in Biomedicine,* Volume 47, Issue 2, Anderson Cancer Centre, University of Texas, Houston, Pages 131-146, 1992.

Magnain C, Elias M and Frigerio JM. Skin color modeling using the radiative transfer equation solved by the auxiliary function method: Inverse problem. *Journal of the Optical Society of America a-Optics Image Science and Vision*, 2008, **25**(7), 1737-1743.

Martin J C van Gemert, J Stuart Nelson, Thomas E Milner, Derek J Smithies, Wim Verkruyssez, Johannes F de Boer, Gerald W Lucassen, Dennis M Goodman, B Samuel Tanenbaum, Lill T Norvang and Lars O Svaasand; Non-invasive determination of port wine stain anatomy and physiology for optimal laser treatment strategies; *Phys Med Biol.* 1997 May; **42**(5),937-50.

Matija Milanic and Boris Majaron; Three-dimensional Monte Carlo model of pulsed-laser treatment of cutaneous vascular lesions, *J Biomed Opt.* doi: 10.1117/1.3659205.

Matija Milanic Wangcun Jia, J Stuart Nelson, and Boris Majaron; Numerical Optimization of Sequential Cryogen Spray Cooling and Laser Irradiation for Improved Therapy of Port Wine Stain, *Lasers Surg Med.*, doi: 10.1002/lsm.21040.

M. J. C. Van Gemert, Steven L.Jacques, H. J. C. M. Sterenborg, and W. M. Star; Skin Optics; *IEEE Trans Biomed Eng.* 1989 Dec, **36**(12),1146-54.

M. Shimada et al., "Melanin and blood concentration in a human skin model studied by multiple regression analysis: assessment by Monte Carlo simulation," *Phys.Med. Biol.*, 2001, **46**(9), 2397–2406.

Meglinski IV and Matcher SJ. Quantitative assessment of skin layers absorption and skin reflectance spectra simulation in the visible and near-infrared spectral regions. *Physiological Measurement*, 2002, **23**(4), 741-753.

Minet O., Mueller B., Beuthan J., Selected Papers on Optical Tomography, *Fundamentals and Applications in Medicine,* Spie Milestones Series (Book 147), SPIE, Bellingham, pages 736, 1998.

Minwalla L, Zhao Y, Le Poole IC, et al. Keratinocytes play a role in regulating distribution patterns of recipient melanosomes in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*, 2001, **117**(2), 341-347.

M. Keijzer et al., "Light distributions in artery tissue—Monte-Carlo simulations for finite-diameter laser-beams," *Lasers Surg. Med.*, 1989, **9**(2), 148–154.

M. Keijzer, "Light transport for medical laser treatments," Ph.D. Thesis, Technische University, Delft, The Netherlands, 1993.

Moritz AR, Henriques FC, Jr. Studies in thermal injury II. The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns. *Am J Pathol*, 1947, **23**:695–720.

Mulliken JB and Young AR. Vascular birthmarks–hemangiomas and malformations, *JAMA Ophthalmology*, doi:10.1001/archopht.1990.01070070036017.

Nelson JS, Milner TE, Tanenbaum BS, et al. Infra-red tomography of port-wine-stain blood vessels in human skin. *Lasers in Medical Science* , 1996, **11**(3), 199-204.

Nilsson AM, Berg R, Andersson-Engels S, Measurements of the optical properties of tissue in conjunction with photodynamic therapy, Appl Opt. 1995 Jul 20;34(21):4609-19. doi: 10.1364/AO.34.004609.

Omnia Hamdy, Jala El-Azab, Tarek A. Al-Saeed, Mahmoud F. Hassan and Nahed H. Solouma; A Method for Medical Diagnosis Based on Optical Fluence Rate Distribution at Tissue Surface, *Materials (Basel),* doi: 10.3390/ma10091104.

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.

P. Bouguer, "*Essai d'optique sur la gradation de la lumiere*," Claude Jombert, Paris; 1729.

P. H. Andersen and P. Bjerring, "Noninvasive computerized analysis of skin chromophores in vivo by reflectance spectroscopy," *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*., 1990, 7(6), 249–257.

Prahl S. A., Keijzer M., Jacques S. L., Welch A. J., A Monte Carlo Model of Light Propagation in Tissue; *Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology-SPIE Institute Series*, Vol. IS 5, 1989,102-109.

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.

Pearce J, Thomsen S. Rate process analysis of thermal damage. In: Welch AJ, van Gemert MJC, editors. *Opticalthermal response of laser-irradiated tissue*. 2nd, New York: Plenum Press, XIV-958, 1995.

Pfefer T. Joshua, Barton Jennifer Kehlet, Smithies Derek J., Milner Thomas E., Nelson J. Stuart, MD, van Gemert Martin J. C., and Welch Ashley J.; Modeling Laser Treatment of Port Wine Stains With a Computer-Reconstructed Biopsy; *Lasers Surg Med*. 1999; **24**(2),151-66.

Pickering JW, Butler PH, Ring BJ, Walker EP. Computed temperature distributions around ectatic capillaries exposed to yellow (578 nm) laser light. *Phys Med Biol*., 1989, **34**,1247–1258.

Pickering J., Moe C. J. M., Sterenborg H. J. C., Prahl S. A., Gemert M. J. C., Two Integrating Spheres with an Intervening Scattering Sample, *Optical Society of America*, 1992, **9,** 621-631.

Pickering JW, Mordon SR and Brunetaud JM. The objective reporting of laser treatment of port wine stains. *Lasers in Medical Science*, 1992, **7**(4), 415-421.

Poirier G. Human skin modelling and rendering. Masters Thesis, Waterloo University, 2003.

Q.M. Luong; S.D. Dams; The Light Distribution In Skin Of A 976nm Laser Diode Using Different Parameter Sets In Monte Carlo Simulations, *Semantic Scholar*, 2011, PR-TN 2009/00700.

R. Zhang et al., "Determination of human skin optical properties from spectrophotometric measurements based on optimization by genetic algorithms," *J. Biomed. Opt.* 2005, **10**(2), 024030.

Salomatina E, Jiang B, Novak J, et al. Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, **11**(6), 9.

S. A. Prahl et al., "A Monte Carlo model of light propagation in tissue," *SPIE Proc. Dosimetry Laser Radiation Med. Biol.,* 1989, IS **5**, 102–111.

Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, and Zelickson BD. Confocal microscopy study of nerves and blood vessels in untreated and treated port wine stains: Preliminary observations. *Dermatol. Surg*., 2004, **30**, 892–897.

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

Seth Gardner; Standring ed. S. Gray's anatomy: *The anatomical basis of clinical practice*, 39th edition, Churchill Livingstone, 174, 2005.

Sheard C and Brown GE. The spectrophotometric analysis of the color of the skin: And the observations by this method in normal and in pathologic subjects, *Arch Intern Med*., 1926, **38**(6), 816-831.

Simpson C. R., Kohly M., Essenpreisk M., Copey M., Near-infrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique, *Phys. Med. Biol.*, 1998, **43**, 2465–2478.

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, 2000.

Smithies DJ, Butler PH.; Modelling the distribution of laser light in port-wine stains with the Monte Carlo method; *Phys Med Biol.* 1995, May;**40**(5),701-31.

Smithies DJ, Butler PH, Day WA, Walker EP. The effect of the illumination time when treating port-wine stains. *Las Med Sci*; 1995, **10**, 93–104.

Smoller BR and Rosen S. Port wine stains: A disease of altered neural modulation of blood vessels? Arch. *Dermatol*., 1986, **122**,177–179.

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, 2011, 3–22.

Sturesson C, Andersson-Engels S. Mathematical modelling of dynamic cooling and pre-heating used to increase the depth of selective damage to blood vessels in laser treatment of port wine stains. *Phys Med Biol*., 1996, **41**,413–428.

Svaasand LO, Fiskerstrand EJ, Kopstad G, et al. Therapeutic response during pulsed laser treatment of port-wine stains: Dependence on vessel diameter and depth in dermis. *Lasers in Medical Science*, 1995, 10(4), 235-243.

Takiwaki H. Measurement of skin color: Practical application and theoretical considerations. *The journal of medical investigation*, 1998, **44**(3-4), 103-108.

Thong HY, Jee SH, Sun CC, et al. The patterns of melanosome distribution in keratinocytes of human skin as one determining factor of skin colour. *British Journal of Dermatology*, 2003, **149**(3), 498-505.

Tom Lister, Philip A. Wright, and Paul H. Chappell; Simulating light transport through skin for color prediction of port wine stain lesions: a review, *J Biomed Opt.,* doi: 10.1117/1.JBO.17.11.110901.

Tunnell James W., Wang Lihong V., and Anvari Bahman; Optimum pulse duration and radiant exposure for vascular laser therapy of dark port-wine skin: a theoretical study, *Applied Optics*, Volume 42, Issue 7, Optical Society of America, Page 1367, 2003.

Van Gemert MJC, Nelson JS, Milner TE, et al. Non-invasive determination of port wine stain anatomy and physiology for optimal laser treatment strategies. *Physics in Medicine and Biology*, 1997, **42**(5), 937-950.

Verkruysse W, Zhang R, Choi B, et al. A library based fitting method for visual reflectance spectroscopy of human skin. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, **50**(1): 57-70.

Wang, L.H.; Jacques, S.L. & Zheng, L.Q. (1995). MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comp Meth Prog Biol*, July 1995, Vol.47, No.2, pp. 131-146, ISSN 0169-2607.

Wangcun Jia, Guillermo Aguilar, Wim Verkruysse, Walfre Franco, and J. Stuart Nelson; Improvement of Port Wine Stain Laser Therapy by Skin Preheating Prior to Cryogen Spray Cooling: A Numerical Simulation; *Lasers Surg Med.* 2006 Feb; **38**(2),155-62.

Wangcun Jia, Guillermo Aguilar and J. Stuart Nelson; Heat Transfer Dynamics During Treanment of Port Wine Stain Birthmarks With Multiple-Intermittent Cryogen Spurts and Laser Pulses; *ResearchGate,* DOI: 10.1115/HT2005-72581.

Watt AAR, Bothma JP and Meredith P. The supramolecular structure of melanin. *Soft Matter*, 2009, **5**(19), 3754-3760.

Welch Ashley J., van Gemert, Martin JC (Eds.); *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue,* 2nd ed., Springer, Dordrecht, 1995.

Widdowson DC, Shakespeare PG, Moore JC, et al. Construction of a novel port wine stain phantom and measurement of colour by digital imaging and reflectance spectrophotometry. *Lasers in Medical Science*, 2008, **23**(4), 369-374.

Wilson B. C., Patterson M. S., The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy, *Phys Med Biol*., 2008, **53**, 61–109.

Wim Verkruysse, John W. Pickering, Johan F. Beek, Marleen Keijzer, and Martin J. C. van Gemert; Modeling the effect of wavelength on the pulsed dye laser treatment of port wine stains*; Appl Opt.*, 1993, Feb 1;**32**(4),393-8. doi: 10.1364/AO.32.000393.

Yavari N., Dam J. S., Antonsson J., Wårdel K., Engels S. A., Measurements of optical properties of pig brain tissue in vitro using a novel compact device, Christian D. Depeursing, *Novel Optical Instrumentation for Biomedical Applications II, SPIE-OSA Biomedical Optics*, 2005, **44**, 4281-4290.

Yavari N., Optical Spectroscopy for Tissue Diagnostics and Treatment Control, Doctoral Thesis, University Of Bergen, Norway, 2006, 08062006.

Ying Wang, Ying Gu, Zhaohui Zuo, and Naiyan Huang; Choosing optimal wavelength for photodynamic therapy of port wine stains by mathematic simulation; *J Biomed Opt.* 2011 Sep;**16**(9),098001. doi: 10.1117/1.3616127.

Zhang R, Verkruysse W, Choi B, et al. Determination of human skin optical properties from spectrophotometric measurements based on optimization by genetic algorithms. *Journal of Biomedical Optics*, , 2005, **10**(2).

Zonios G and Dimou A. Light scattering spectroscopy of human skin in vivo. *Optics Express*, 2009, **17**(3), 1256-1267.

URL-1:https://www.elele.com.tr/bebegim/bebek/bebeklerin-ilk-surprizi-dogum-lekeleri

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Sarışen E. D., Kenar N., İnsan Porto Şarap Lekelerinin Fotodinamik Terapi Uygulamaları için Doku Optikleri Çalışmaları "*International Conference on Life and Engineering Sciences*", İstanbul Medipol Üniversitesi, 27-29 Haziran 2019.

ÖZGEÇMİŞ

Esra Damla Sarışen 1991 yılında Bolu'nun Gerede ilçesinde doğdu. Lise öğrenimini Gerede Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında Kocaeli Üniversitesi Fizik Bölümü'n başladı ve 1 yıl ingilizce hazırlık eğitimi alarak 2015 yılında mezun oldu. 2015-2016 yılı bahar döneminde Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.