T.C.
SAKARYA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ARINDIRMA, KURUTMA VE KOAGÜLASYON İŞLEMLERİNİN BİYOLOJİK DOKU ÖRNEKLERİNİN OPTİK PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bahar PEHLİVANÖZ

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Halil ARSLAN

Haziran 2020

T.C.
SAKARYA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ARINDIRMA, KURUTMA VE KOAGÜLASYON İŞLEMLERİNİN BİYOLOJİK DOKU ÖRNEKLERİNİN OPTİK PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bahar PEHLİVANÖZ

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

Bu tez 25/06/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/~~oyçokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

JÜRİ	BAŞARI DURUMU
Jüri Başkanı: Dr. Öğr. Üyesi Halil ARSLAN	BAŞARILI
Üye: Doç. Dr. Mustafa Zahid YILDIZ	BAŞARILI
Üye: Prof. Dr. Birsen AYDEMİR	BAŞARILI

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Bahar PEHLİVANÖZ

25/06/2020

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikte beni yönlendiren değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Halil ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar olanakları konusunda anlayış ve yardımlarını esirgemeyen Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölüm Başkanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Zahid YILDIZ'a ve laboratuvardaki cihazlar ile ilgili teknik açıdan tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam Öğr. Gör. Ali Furkan KAMANLI'ya teşekkür ederim.

Ayrıca, deneylerimde laboratuvarlarındaki inkübatör cihazını geç saatlere kadar kullanmama olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ve bu süreçte destek olan laboratuvar çalışanı arkadaşım Uzm. Biyolog Alican Bahadır SEMERCİ'ye, yüksek lisans boyunca manevi desteklerini esirgemeyen birlikte keyifli zamanlar geçirdiğim ve anılar paylaştığım laboratuvar arkadaşlarım Büşra GÜNOĞLU, Ebru AKSOY, Enes TOPRAK ve Şerife ÇELİKBAŞ'a teşekkür ederim.

Son olarak, tez çalışmamda dahil olmak üzere hayatım boyunca her zaman arkamda olan, teşvik eden, maddi ve manevi açıdan desteklerini esirgemeyen AİLEME teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **ii**
TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ ..... **iv**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**
ÖZET ..... **viii**
SUMMARY ..... **ix**

BÖLÜM 1.
GİRİŞ **1**

BÖLÜM 2.
DOKU OPTİĞİ **3**
2.1. Işık 3
2.2. Işığın Madde İçindeki Yayılımı 4
2.2.1. Yansıma ve kırılma 5
2.2.2. Soğurulma 6
2.2.3. Saçılma 8
2.3. Dokunun Optik Parametreleri 9
2.3.1. Kırılma indisi 9
2.3.2. Soğurma katsayısı 9
2.3.3. Saçılma katsayısı 11
2.3.4. Anizotropi faktörü 13
2.4. Işık-Doku Etkileşim Türleri 15

BÖLÜM 3.
OPTİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ **18**
3.1. Işınımsal Taşıma Denklemi (RTE) 18
3.1.1. Bouguer-Beer-Lambert yasası 20
3.1.2. Difüzyon yaklaşımı 21
3.1.3. Kubelka-Munk teorisi 22
3.1.4. Toplayıcı küre sistemi 24
3.1.5. Ters Ekleme-Katlama (IAD) 25
3.1.6. Monte Carlo simülasyonu 27

BÖLÜM 4.
MATERYAL VE YÖNTEM 30
4.1. Lazer Cihazı 30
4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması 31
4.3. Deneysel Ölçümler 34
4.4. Simülasyon Çalışması 36

BÖLÜM 5.
SONUÇLAR VE ÖNERİLER 37
5.1. Taze Doku Örneği 37
5.2. Arındırılmış Doku Örneği 37
5.3. Kurutulmuş Doku Örneği 38
5.4. Koagüle Doku Örneği 43
5.5. MCML Simülasyonu 43
5.6. Tartışma ve Öneriler 45

KAYNAKLAR 49
ÖZGEÇMİŞ 55

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

FDT	: Fotodinamik terapi
IAD	: Ters Ekleme-Katlama (Inverse Adding-Doubling)
g	: Anizotropi faktörü
KM	**:** Kubelka-Munk Modeli
LLLT	: Düşük seviye ışık terapisi
LITT	: Lazerle indüklenen interstisyel termoterapi
MC	: Monte Carlo
MCML	: Çok Katmanlı Dokularda Monte Carlo Modeli
n	: Kırılma indisi
NIR	: Yakın kızılötesi
RTE	: Işınımsal taşıma denklemi
UV	: Ultra viyole
μ_a	: Soğurma katsayısı
μ_s	: Saçılma katsayısı
μ_s'	: İndirgenmiş saçılma katsayısı

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 : Bazı doku türlerinin çeşitli dalga boylarındaki soğurma katsayıları. 11
Tablo 2.2 : Bazı doku türlerinin çeşitli dalga boylarındaki saçılma katsayıları. 13

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 : Elektromanyetik spektrum. 3
Şekil 2.2 : Lazer ışığının özellikleri. 4
Şekil 2.3 : Işığın madde içindeki yayılımı. 5
Şekil 2.4 : Işığın yansıma ve kırılması. 5
Şekil 2.5 : Dokudaki kromoforların farklı dalga boyları için soğurma oranları. 7
Şekil 2.6 : Soğurma kesiti. 9
Şekil 2.7 : Işığın soğurulması. 10
Şekil 2.8 : Saçılma kesiti 11
Şekil 2.9 : Işığın saçılması. 12
Şekil 2.10 : İzotropik ve anizotropik saçılma 13
Şekil 2.11 : Işığın saçılma olayı. 14
Şekil 2.12 : Anizotropi faktörüne göre saçılmalar. 15
Şekil 2.13 : Işık-doku etkileşim türleri 16
Şekil 3.1 : Beer-Lambert yasasına göre, soğurulma nedeniyle ışık şiddetinin azalması. 20
Şekil 3.2 : Kubelka-Munk Teorisi iki akı geometrisi. 22
Şekil 3.3 : IAD programı veri dosyası. 26
Şekil 3.4 : Monte Carlo yöntemini ve analitik yaklaşımı kullanarak karmaşıklıklarına bağlı olarak problemlerin çözülme zamanı 28
Şekil 4.1 : Deney düzeneği 1.FDT lazer cihazı, 2. Fiber optik kablo, 3. Kolimatör, 4. Doku örneği, 5.Toplayıcı küre, 6. Fotodiyot amplifikatör, 7. Osiloskop, 8. Bilgisayar 30
Şekil 4.2 : FDT Lazer cihazı dalga boyu spektrumu. 31
Şekil 4.3 : Ölçüm için hazırlanmış doku örneği. 31
Şekil 4.4 : İzotonik salin çözeltisinde bekletilen doku örnekleri. 32
Şekil 4.5 : İnkübatöre yerleştirilmiş doku örnekleri 33
Şekil 4.6 : Su banyosuna yerleştirilmiş doku örnekleri 33
Şekil 4.7 : Toplam yansıma (M_R) hesabı için ihtiyaç duyulan R_{std} , R_0 ve R_S ölçümleri. 34
Şekil 4.8 : Toplam geçirgenlik (M_T) hesabı için ihtiyaç duyulan T_0, T_{blok} ve T_S ölçümleri. 35
Şekil 5.1 : Kurutulmuş doku örnekleri ve kontrol grupları için zamanın bir fonksiyonu olarak dokunun dehidrasyon seviyesi. 39
Şekil 5.2 : Kurutulmuş doku örnekleri ve kontrol grubu doku örneklerinin optik parametrelerinin zamana bağlı değişimi: (a) Soğurma katsayısı; (b) İndirgenmiş saçılma katsayısı. 40
Şekil 5.3 : Kurutulmuş doku örnekleri ve kontrol grubu doku örneklerinin dehidrasyon seviyelerine bağlı olarak optik parametrelerindeki değişimler: (a) Soğurma katsayısı; (b) İndirgenmiş saçılma katsayısı. 42

Şekil 5.4 : Oluşturulan doku modellerinde 635 nm ışığın oluşturduğu iki boyutlu optik güç yoğunluğu dağılımları: (a) taze, (b) arındırılmış, (c) kurutulmuş ve (d) koagüle edilmiş. 44
Şekil 5.5 : Oluşturulan doku modellerinde derinliğin bir fonksiyonu olarak 635 nm ışığın optik güç yoğunluğu. 45
Şekil 5.6 : Çeşitli işlemler uygulanarak hazırlanan 4 deney grubu doku örneklerinin (a) soğurma katsayıları (b) indirgenmiş saçılma katsayıları ve (c) optik penetrasyon derinlikleri. 47

ARINDIRMA, KURUTMA VE KOAGÜLASYON İŞLEMLERİNİN BİYOLOJİK DOKU ÖRNEKLERİNİN OPTİK PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENME

ÖZET

Işığın çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisinde uzun yıllardır klinik olarak kullanıldığı bilinmektedir. Doğru teşhisin konabilmesi veya tedavinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için hedef dokunun ana optik parametrelerinin bilinmesi son derece önemlidir. Bununla birlikte, dokunun yapısında veya bileşenlerinin dağılımında değişime sebep olan işlemler, optik parametrelerinin de değişmesine neden olabilmektedir.

Bu tez çalışmasında, fazla kan kalıntılarından arındırma, kurutma ve pıhtılaştırma işlemlerinin dokuların optik parametreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Tavuk karaciğer dokusu kullanılarak dört farklı deney grubu oluşturulmuş ve gerçekleştilen işlemlerin ardından, 635 nm dalga boyuna sahip lazer cihazı ve tekli toplayıcı küre sistemi ile kurulan deney düzeneğinde ölçümler gerçekleştirilmiştir. Alınan ölçüm sonuçları, Ters Ekleme-Katlama (IAD) programı ile analiz edilerek soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenmiştir. Söz konusu parametrelerin, taze ve temizlenmiş doku örnekleri için benzer değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, kurutma işleminin soğurma katsayısında, koagülasyon işleminin ise indirgenmiş saçılma katsaysında bir artışa neden olduğu görülmüştür. Ayrıca, her bir deney grubu doku örneği ayrı ayrı modellenmiş ve Monte Carlo simülasyonları ile doku modelleri içindeki optik güç yoğunluğu dağılımları elde edilmiştir. Sonuç olarak, taze ve arındırılmış doku örneklerine kıyasla, kurutulmuş ve koagüle edilmiş doku örneklerinin optik parametrelerinde daha büyük değişimler meydana gelmiş ve optik penetrasyon derinliği ise önemli ölçüde azalmıştır.

Anahtar Kelimeler: Işık-doku etkileşimi, Toplayıcı Küre Sistemi, IAD, Monte Carlo Simulasyonu.

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PURIFICATION, DEHTDRATION AND COAGULATION PROCESSES ON THE OPTICAL PARAMETERS OF BIOLOGICAL TISSUES

SUMMARY

It is known that light has been used clinically for many years in the diagnosis and treatment of various diseases. In order to be able to make the correct diagnosis or to perform the treatment successfully, it is extremely important to know the main optical parameters of the target tissue. However, processes that cause the changes in the structure of the tissue or the distribution of its components may affects its optical parameters too.

In this thesis, effects of blood purification, dehydration and coagulation processes on the optical parameters of tissue have been investigated. Four different experimental groups have been prepared with chicken liver tissue and the measurements have been performed in the setup established with a 635 nm laser device and a single integrating sphere system. The absorption and reduced scattering coefficients have been determined by analyzing the measurement results with Inverse Adding-Doubling (IAD) program. Such parameters have been found to have similar values for fresh and purified tissue samples. However, it has been observed that the drying and coagulation processes caused an increase in the absorption and the reduced scattering coefficients, respectively. Moreover, tissue samples of each experimental group have been modeled separately and the optical fluence rate distributions in the tissue models have been obtained by using Monte Carlo simulations. As a result, compared to the fresh and purified tissue samples, changes in the optical parameters of dehydrated and coagulated tissue samples is greater, and optical penetration depth is lower.

Keywords: Light-tissue interaction, Integrating Sphere Technique, IAD, Monte Carlo Simulation.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Işık, insanlık tarihi boyunca tıbbi uygulamalarda önemli bir rol oynamıştır. Işığın medikal alandaki kullanımının tarihi, eski Mısırlılar, Romalılar ve Yunanlılara kadar uzanmakta olup başta güneş ışığı olmak üzere ışığın tedavi edici etkilerinin; bedeni, zihni ve ruhu iyileştirdiği düşüncesine dayanmaktadır. Bilim, teknoloji ve tıptaki gelişmeler ile ışık, özellikle teşhis ve tedavi amacıyla oftalmoloji, kardiyoloji, cerrahi, dermatoloji, onkoloji, radyoloji vb. gibi çeşitli uzmanlık alanlarında yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Teşhis ve tedavi uygulamaları arasındaki temel farkı ise ışığın doku ile etkileşiminin türü belirlemektedir. Işık, teşhis uygulamalarında, doku üzerinde net bir etki yapılmayacak biçimde kullanılırken, tedavi uygulamalarında ise dokuda farklı etkilerin oluşturulması amaçlanmaktadır. Teşhis amacıyla kullanımlarına örnek olarak, erken kanser tespiti, optik görüntüleme, kan oksijenasyonunun izlenmesi ve doku metabolizması gibi uygulamalar sıralanırken, tedavi amaçlı kullanımlara ise hedef dokunun üzerinde fotokimyasal veya fototermal gibi çeşitli etkiler oluşturmayı temel alan cerrahi uygulamalar ve fotodinamik terapi (FDT) uygulamaları örnek verilebilir. Tüm bu uygulamalarda ihtiyaç duyulan ışığın doku içerisindeki yayılımı bilgisi için ışık parametrelerinin (dalga boyu, etki süresi, optik güç,...) yanı sıra dokunun optik özelliklerinin bilinmesi çok büyük önem taşımaktadır.

Dokuların optik özelliklerini ifade eden temel parametreler olan soğurma ve saçılma katsayıları, doku örneklerinin laboratuvar koşullarında hazırlanması ve saklanması sürecinde ya da tedavi uygulamalarında kullanılan yöntemler ile değişmektedir. Bunun sebebi, dokulara uygulanan çeşitli işlemler sonucunda dokudaki soğucu kromoforların ve saçılmaya sebep olan parçacıkların yapısında meydana gelen değişikliklerdir. Örneğin; farklı tümör tiplerinin tedavisinde kullanılan yaygın yöntemlerden biri olan lazerle indüklenen interstisyel termoterapi sırasında, lazer kaynaklı sıcaklık artışı hem hedeflenen dokuda hem de çevresindeki sağlıklı dokuda yapısal değişiklere neden olabilir [1]. Bu sebepten dolayı, tedavi için uygulanan ışık dozunun ve dokuda nüfuz

edebileceği derinliğin belirlenmesi için, ışık kaynağının özelliklerinin yanısıra dokunun değişen optik parametrelerine bağlı olan doku içindeki ışık yayılımı hakkında bilgi gerektirir [2]. Bu bağlamda, çalışmamızda laboratuvar koşullarında incelenmesi veya saklanması için hazırlanması sürecinde ya da lazer ile gerçekleştirilen tedaviler sırasında oluşan çeşitli etkilerin dokunun optik parametrelerinde meydana getirdiği değişikliklerin ve bunların doku içerisindeki ışık yayılımına etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

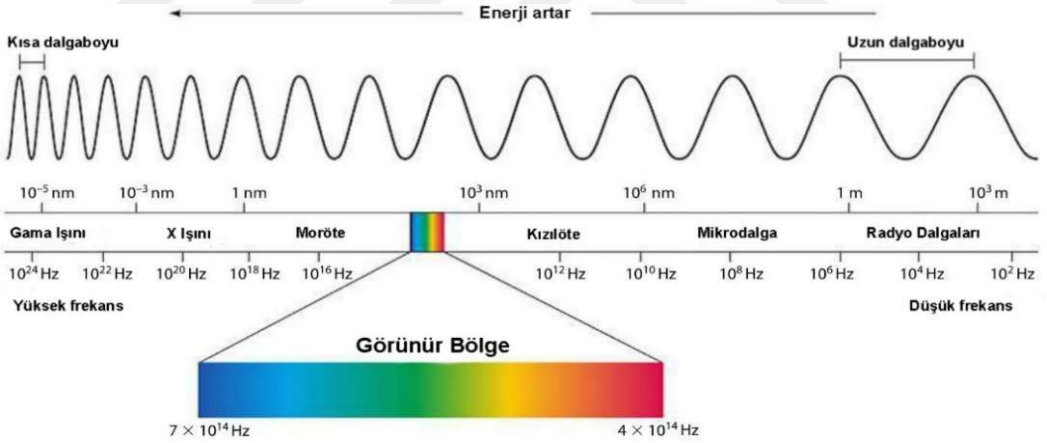
Bu tez çalışmasında, biyolojik doku örneklerine uygulanan çeşitli işlemlerin (dokunun izotonik salin çözeltisinde bekletilmesi, dokunun kurutulması ve koagüle edilmesi) optik parametreler üzerindeki etkileri, tavuk karaciğeri örnekleri kullanılarak incelenmiştir. Her bir işlem için ayrı bir deney grubu olacak şekilde dört farklı deney grubu oluşturulmuştur. Oluşturulan bu deney gruplarındaki doku örneklerinin 635 nm dalga boyundaki optik parametreleri (soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayısı), tekli toplayıcı küre sistemi kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen ölçüm sonuçları Ters Ekleme-Katlama (Inverse Adding-Doubling, IAD) programına aktarılarak doku örneklerinin soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenmiştir. Ayrıca, belirlenen optik parametreler ile taze ve çeşitli işlemler uygulanmış tavuk karaciğer doku örnekleri, MCML yazılımı kullanılarak modellenmiş ve ışığın bu modellenen doku örnekleri içindeki yayılımları Monte Carlo Simülasyonları ile incelenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde ışığın madde veya doku içerisindeki yayılımı hakkında genel bilgilerin yanı sıra dokunun temel optik parametreleri ve ışık-doku etkileşim türleri hakkında bilgiler verilmiştir. Bölüm 3'te dokunun optik parametrelerinin doğrudan ve dolaylı yöntemler olmak üzere analitik ve nümerik teknikler ile nasıl belirlenebildiğinden bahsedilmiştir. Bölüm 4'te ise ışığın dokudaki yayılımını karakterize eden optik parametrelerin belirlenmesinde kullanılan deney düzeneği, deneye hazırlık süreci (doku örneklerinin hazırlanması ve deney gruplarının oluşturulması) ve gerçekleştirilen ölçümler hakkında bilgi verilmiştir. Elde edilen sonuçların değerlendirildiği Bölüm 5'te ise deney sonuçları ve bu sonuçlar kullanılarak elde edilen iki boyutlu güç yoğunluğu dağılımlarına ait simülasyon verileri yorumlanmıştır.

BÖLÜM 2. DOKU OPTİĞİ

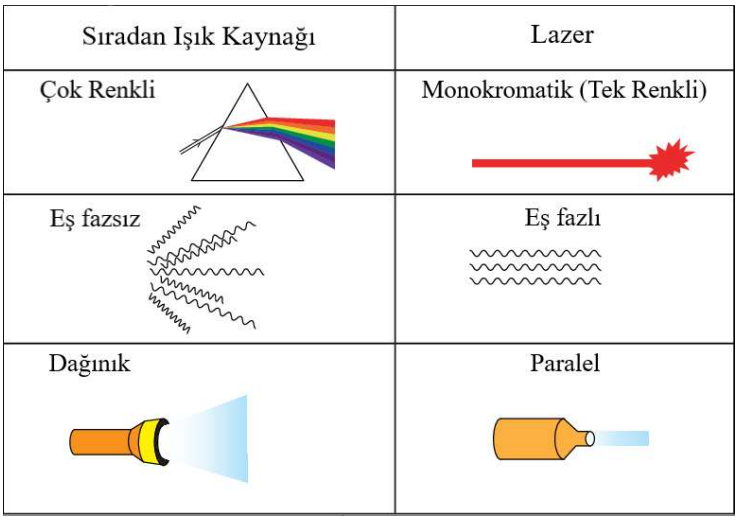
2.1. Işık

Işık, genel olarak, elektromanyetik radyasyonun insan gözüyle görülebilen kısmı için kullanılan bir kavram olup, bazı durumlarda ultraviyole ve kızılötesi radyasyon için de kullanılabilmektedir. Daha genel bir ifadeyle ışık, foton adı verilen kütlesiz parçacıklardan oluşan ve aynı zamanda elektrik ve manyetik alan bileşenlerine sahip bir elektromanyetik dalga olarak da tanımlanabilmektedir. Radyo dalgalarından gama ışınlarına uzanan, geniş bir frekans aralığına sahip olan elektromanyetik dalgalara ait spektrum Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1 : Elektromanyetik spektrum.

Işığın tıpta kullanımı, özellikle lazerlerin, optik fiberlerin ve optik dedektörlerin geliştirilmesiyle birlikte hız kazanmıştır. LASER sözcüğü "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" ifadesindeki kelimelerin baş harflerinin bir araya getirilmesiyle oluşmuş olup, "uyarılmış ışınım (radyasyon) yayılımıyla ışık kuvvetlendirmesi" anlamına gelmektedir. Lazer ışığı, Şekil 2.2'de verilen bazı özellikleri ile sıradan ışık kaynaklarından ayrılmaktadır.

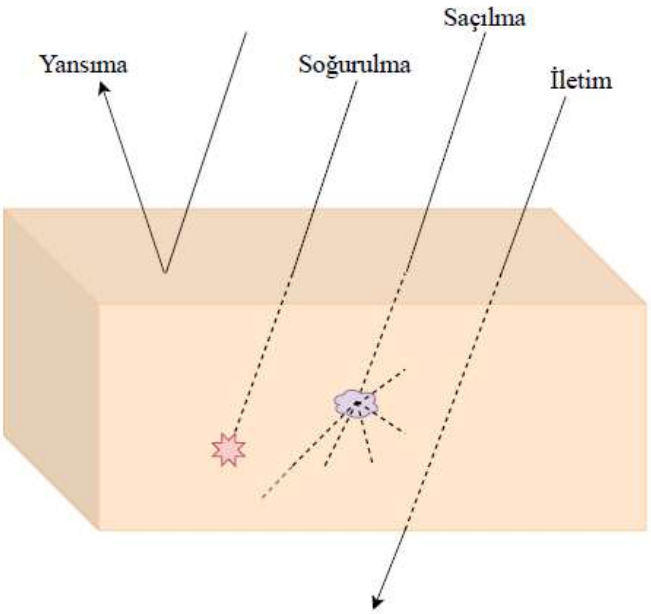


Şekil 2.2 : Lazer ışığının özellikleri.

Lazerlerin monokromatik yani tek renkli olma özelliği, ışık gücünün geniş bir dalga boyu aralığına yayıldığı geniş bant kaynaklarının aksine, çok dar bir spektral aralık üzerinde taşımalarıdır. Elde edilen bu spektral aralık, spesifik dalga boyu gerektiren tedavi yöntemleri için yarar sağlamaktadır. Diğer bir özelliği ise eş fazlı olması yani ışık dalgası üzerindeki uzak noktalar arasında tutarlı bir faz ilişkisine sahip olmasıdır. Lazer ışığının en belirgin özelliği de paralel ışınlar halinde yayılmasıdır. Lamba kaynaklarından gelen ışık her yöne yayılma eğilimindeyken, lazer ışığı belirli bir yön boyunca ışın halinde ilerler. Bu özellik sayesinde lazer ışınları çok az yoğunluk kaybıyla uzun mesafeler kat edebilir ve çok küçük ışın noktalarına odaklanabilmektedir. Ayrıca, birçok biyomedikal görüntüleme uygulamasında sinyal-gürültü oranlarına kolayca ulaşılabilmesini sağlar. Bu üç özellik sayesinde lazer ışıkları, küçük kesit alanlarına hassas bir şekilde odaklanma sağladığı için biyomedikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilir.

2.2. Işığın Madde İçindeki Yayılımı

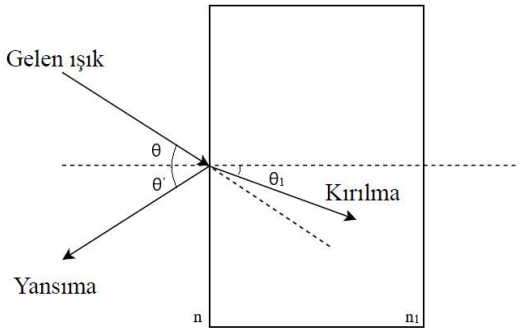
Işık, madde ile karşılaştığında ışığın dalga boyuna ve maddenin türüne bağlı olarak çeşitli fiziksel olaylara maruz kalabilir. Şekil 2.3'de görüldüğü üzere, ışık, madde yüzeyinden geri dönerek yansıyabilir, madde içindeki moleküller tarafından soğurulabilir, saçılabilir ya da bu moleküller ile etkileşmeden yoluna devam ederek iletilebilir.



Şekil 2.3 : Işığın madde içindeki yayılımı.

2.2.1. Yansıma ve kırılma

Işık bir ortamdan başka bir ortama geçerken bir kısmı geri dönerken bir kısmı ise geçtiği yeni ortam içerisinde iletilir. Kaynaktan gelen ışığın madde yüzeyinden geri dönmesi olayı yansıma olarak tanımlanır (Fresnel yansıması). Kırılma ise genellikle, farklı kırılma indislerine sahip iki ortamdan geçerken ışığın geçtiği ortamdaki hızının değişiminin sonucunda doğrultusunun değişmesinden kaynaklanmaktadır. Meydana gelebilen bu her iki olay da ortamların kırılma indisine, ışığın geliş açısına ve polarizasyonuna bağlıdır. Işığın ortam değiştirirken kırılma indisi farkından kaynaklanan yansıma ve kırılma olayları Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4 : Işığın yansıma ve kırılması.

Yüzeye gelen ışığın, yüzey normali ile yaptığı açı (θ) yansıyan ışığın yüzey normali ile yaptığı açıya (θ') eşittir.

$$\theta = \theta' \tag{2.1}$$

Kırılma indisi (n), ışığın ortam değiştirdiğindeki yönünü ve hızını belirler. Işık, kırılma indisi farklı olan iki ortam arasında geçiş yaptığında Şekil 2.4'de gösterildiği gibi sınırın normaline göre bir açıyla kırılarak farklı bir yönde hareket eder. Kırılma indisi, ışığın boşluktaki hızının (c), ortamdaki yayılma hızına (v) oranı olarak tanımlanır.

$$n = \frac{c_{vakum}}{v} \tag{2.2}$$

Kırılma, ışığın farklı kırılma indisine sahip ortamlar arasındaki geçişi sırasında gerçekleşir. Işığın kırılması, Snell yasası ile tanımlanmaktadır:

$$\frac{\sin\theta}{\sin\theta_1} = \frac{v}{v_1} = \frac{n}{n_1} \tag{2.3}$$

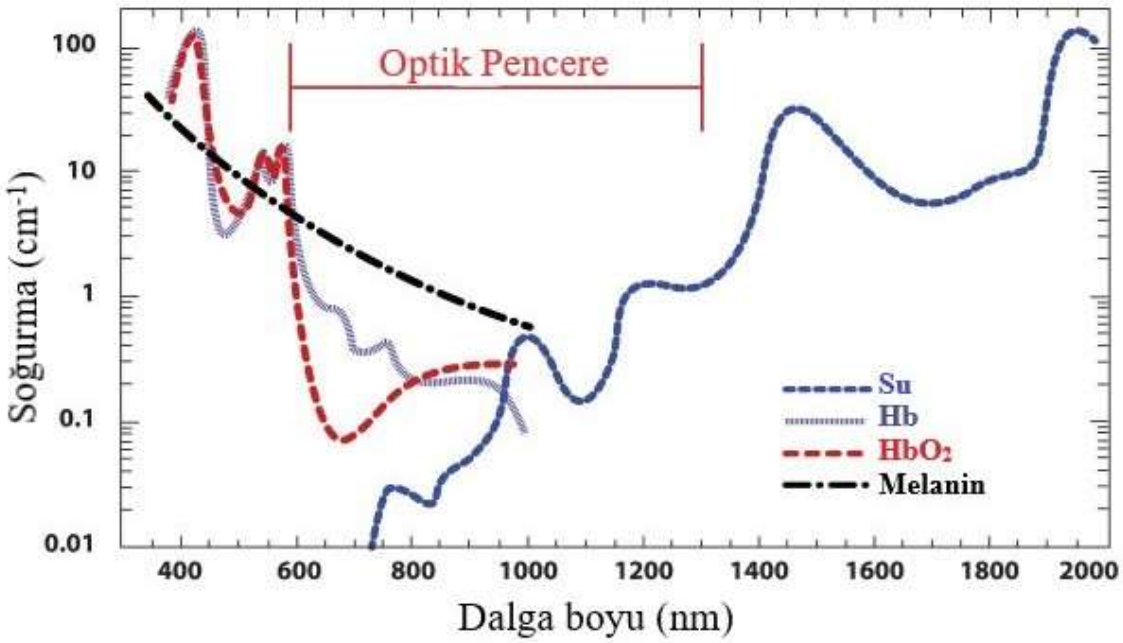
Burada, θ, gelme açısı, θ_1, kırılma açısıdır; v ve v_1, ilgili ortamlardaki ışık hızları; n ve n_1 ise ortamların kırılma indisleridir.

2.2.2. Soğurulma

Soğurma, ışığın enerjisinin etkileşime girdiği molekül tarafından başka bir enerji formuna dönüşümüdür. Soğurma kavramı, kuantum teorisindeki önemli konulardan biri olan enerji seviyeleri ile açıklanmaktadır. Bir atom veya molekülün elektronunun düşük bir enerji seviyesinden yüksek bir enerji seviyesine geçmesi ile uyarılmış seviyeye geçer ve bu olayın gerçekleşmesi için iki seviye arasındaki fark kadar enerjinin soğurulması gerekmektedir. Yüksek bir enerji seviyesinden düşük bir enerji seviyesine geçiş ise, iki seviye arasındaki fark kadar enerjinin açığa çıkartılması ile sonuçlanır. Enerjinin açığa çıkması, çevreye ısı ya da foton yayılımı şeklinde olabilmektedir [3].

Fotonlar, kuantum teorisine göre atomlar ve moleküller tarafından belli geçişlerde soğurulur ve fotonun enerjisi, bu atom ve moleküllerin elektron enerji seviyelerini arttırmak için kullanılır. Işığı soğuran bu moleküllere kromofor adı verilir. Biyolojik dokularda ana kromoforlar; su, hemoglobin, oksihemoglobin, melanin, proteinler ve

lipitlerdir. Su, proteinler ve lipitlerde soğurma zamanla sabit kalırken hemoglobinde oksijenli ve oksijensiz olmasına bağlı olarak değişmektedir [4]. Bununla birlikte, kromoforların ışığı soğurması farklı dalga boyu aralıklarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. UV spektrum aralığındaki soğurma için ana katkı maddeleri DNA ve proteinler iken, görünür ve NIR dalga boyu aralığında, dokudaki soğurma hemoglobin ve melanin tarafından gerçekleştirilir. Tüm dokuların ana bileşeni olan su ile soğurma, 1000 nm'den sonra belirgin hale gelmeye başlarken 2000 nm'den daha yüksek dalga boylarında tamamen baskın hale gelmektedir. Çok bileşenli bir doku için, belirli bir dalga boyunda soğurma, dokudaki kromoforların o dalga boyundaki soğurmalarının ağırlıklı ortalaması hesaplanarak belirlenmektedir [5].



Şekil 2.5 : Dokudaki kromoforların farklı dalga boyları için soğurma oranları [6].

Şekil 2.5'de verilen grafikte görüldüğü üzere "optik pencere (optical window)" [7] aralığındaki dalga boylarında dokuda yüksek iletim ve ileriye yönelik saçılma [8] ile birlikte düşük oranda soğurma gerçekleşmektedir. Bu da ışığın dokuya önemli ölçüde nüfuz etmesine izin verdiğinden görünür ışık ve yakın kızılötesi dalga boyları medikal uygulamalarda tercih edilmektedir.

2.2.3. Saçılma

Işık madde içerisinde ilerlerken ortamdaki farklı bir parçacık ile karşılaştığında, fotonlar bu parçacığa çarparak yön değiştirebilirler. Gerçekleşen bu olay saçılma olarak tanımlanmaktadır. Maddede ışık saçılması, ışığın dalga boyu, saçılma parçacığının büyüklüğü ve farklı bileşenlerin kırılma indislerindeki değişiklikler gibi birçok değişken tarafından belirlenmektedir. İki çeşit saçılma olayı vardır; elastik saçılma ve elastik olmayan saçılma [9]. Gelen ve saçılan fotonların frekanslarının eşit olduğu saçılmalar elastik saçılma olarak adlandırılır. Elastik olmayan saçılma ise, gelen ve saçılan fotonların frekanslarının farklı olduğu saçılma türleridir [7].

Elastik saçılmalar, saçılma parçacığın boyutunun gelen ışığın dalga boyuna oranına bağlı olarak Rayleigh ve Mie olmak üzere iki türlü gerçekleşmektedir. Rayleigh saçılması, ışığın dalga boyundan daha küçük boyuttaki yapılar tarafından saçıldığı durumlarda geçerlidir [10]. Mie saçılması ise ışığın dalga boyu ile parçacığın boyutunun birbirine yakın olduğu durumlarda geçerlidir. Genel olarak saçılmaya neden olan parça, ışığın dalga boyunun 1/10'undan daha büyük olmaya başladığı durumdan itibaren etkin hale gelmektedir. Bu durumlarda, parçacığın çevresinde Rayleigh saçılmasında olduğundan farklı olarak ileri yönlü saçılma gerçekleşmektedir. Yani saçılan ışığın açısal bağımlılığı Rayleigh saçılmasındaki gibi yönden bağımsız değildir. Elastik saçılmaların yanı sıra saçılan ışığın çok az bir kısmı elastik olmayan yani Raman saçılması gerçekleştirebilir. Elastik olmayan terimi, saçılan fotonun molekülden enerji kazandığı veya enerji kaybettiği anlamına gelir. Raman saçılması sırasında saçılan ışığın enerjisinde, parçacık ile etkileşen ışığınkine göre oluşan değişiklik, ışıkla etkileşen molekülün titreşim enerji düzeyleri arasındaki fark kadardır [11].

Biyomedikal optikte, fotonların saçılması hem teşhis hem de tedavi uygulamaları için önemli bir olaydır. Saçılma, dokulardaki bileşenlerin boyutuna ve yapısına bağlıdır. Hastalığa bağlı olarak bu bileşenlerdeki değişikliklerin saçılma özelliğini etkileyeceği göz önünde bulundurularak biyomedikal görüntüleme uygulamalarıyla teşhis sağlanabilmektedir. Tedavi uygulamalarında ise uygun ışık dozunun belirlenmesi ve uygulama sırasında faydalı geri bildirimler sağlanması için kullanılabilmektedir.

2.3. Dokunun Optik Parametreleri

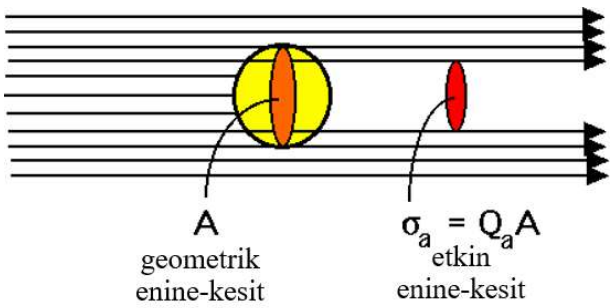
Işığın medikal uygulamalarda kullanımının artması ile birlikte, doğru bir teşhisin yapılabilmesi veya başarılı bir tedavinin uygulanabilmesi için ışığın hedef doku içerisindeki yayılımının, dokuya ne kadar nüfuz ettiğinin ve dokunun optik özelliklerinin tahmin edilebilmesi önemlidir. Dokunun optik özelliklerini ifade edebilmek için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bu parametrelerin başlıcaları; kırılma indisi, soğurma katsayısı, saçılma katsayısı ve anizotropi faktörüdür.

2.3.1. Kırılma indisi

Biyolojik dokular, kırılma indisi havadan yüksek olan ve optik olarak homojen olmayan ortamlardır [12]. Bu nedenle, ışık doku yüzeyi ile etkileşime girdiğinde, doku / hava ara yüzeyinden bir kısmı geri yansırken, kalan kısım dokuya nüfuz eder [13]. Ayrıca dokuların homojen olmayan yapısından dolayı, doku bileşenlerinin farklı kırılma indisleri kırılma, yansıma ve saçılmaya neden olmaktadır. Bu bağlamda kırılma indisi ışığın doku içerisindeki yayılımının anlaşılmasında önemli bir parametredir ve dalga boyuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Biyolojik dokular için kırılma indisi, homojen olmayan yapısından dolayı dokunun tamamı için ortalama bir değer kullanılır ve genellikle 1.35 ile 1.55 arasında değişmektedir [14].

2.3.2. Soğurma katsayısı

Soğurma katsayısı (μ_a), ışığın doku içerisinde birim uzunluktaki (cm^{-1}) soğurulma olasılığını ifade eden bir niceliktir.



Şekil 2.6 : Soğurma kesiti.

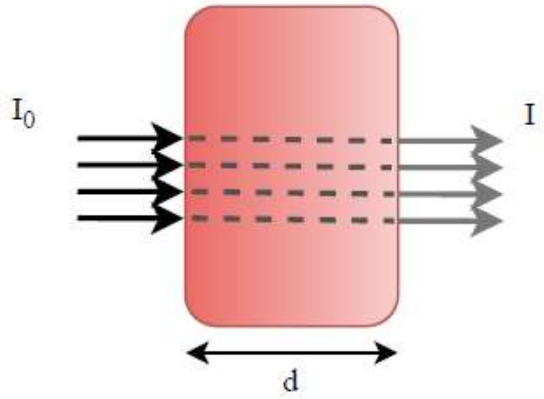
Soğurma mekanizması, Şekil 2.6'da şematik olarak gösterilmiştir. A boyutunda geometrik enine kesiti olan kromoforun, paralel bir lazer ışını içine yerleştirildiğinde oluşturduğu gölge, çoğu durumda A'dan daha küçük etkin kesit alanı oluşturur. Kromoforun soğurma kapasitesini belirten etkin enine-kesit aynı zamanda soğurma etkin kesiti σ_a olarak da adlandırılır ve Denklem (2.4) ile hesaplabilir:

$$\sigma_a = Q_a A \tag{2.4}$$

Soğurma katsayısı (μ_a) ise gelen ışığın ve soğurucunun yöneliminden bağımsız olduğu varsayılarak soğurma etkin kesiti ve soğurucu yoğunluğu (ρ) ile karakterize edilebilmekte olup;

$$\mu_a = \rho\sigma_a \tag{2.5}$$

eşitliği ile hesaplanır.



Şekil 2.7 : Işığın soğurulması.

Soğurma katsayısı μ_a olan Şekil 2.7'deki gibi d kalınlığındaki bir doku üzerine gelen ışığın şiddeti (I_0) ile dokunun diğer tarafına iletilen ışığın şiddeti (I) arasındaki ilişki;

$$I = I_0 e^{-\mu_a d} \tag{2.6}$$

eşitliği ile ifade edilir. Bu eşitliktende görüldüğü üzere, ışığın soğurulma miktarı, dokunun kalınlığına ek olarak dokunun ve moleküllerinin yapısı, ışığın dalga boyu gibi parametrelere bağlı olan soğurma katsayısı ile belirlenebilir. Çeşitli doku türleri için farklı dalga boylarındaki soğurma katsayıları örnek olarak Tablo 2.1'de verilmiştir.

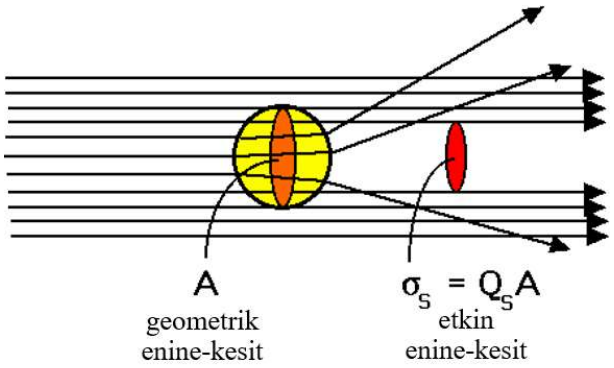
Tablo 2.1 : Bazı doku türlerinin çeşitli dalga boylarındaki soğurma katsayıları.

Doku Türü	λ (nm)	μ_a (cm^{-1})	Referans
Karaciğer (tavşan)	632.8	11.3	[15]
Karaciğer (fare)	632.8	3.8	[16]
Karaciğer (insan)	1064	0.5	[17]
Karaciğer (fare)	1064	5.9	[18]
Akciğer (köpek)	632.8	3.2	[15]
Akciğer (tavşan)	632.8	2.8	[15]

Tablodan da görüldüğü üzere soğurma katsayıları, dalga boyu ve doku türlerine göre farklılık göstermektedir. Örneğin, 632.8 nm dalga boyunda, farklı hayvanlara ait olmaları nedeniyle tavşan karaciğerinin soğurma katsayısı, fare karaciğerininkinin yaklaşık 3 katı kadardır. Benzer şekilde, dalga boyu ve türün aynı fakat doku türleri farklı olduğunda da soğurma katsayısı değerlerinin farklı olduğu görülmektedir.

2.3.3. Saçılma katsayısı

Saçılma, ışığın dalga boyu, dokunun farklı bileşenlerin kırılma indisleri, saçılımın büyüklüğü ve şekli göz önüne alınarak hesaplanabilir. Saçılma, saçılma kesiti ile ifade edilebilmektedir.



Şekil 2.8 : Saçılma kesiti.

Şekil 2.8'de görüldüğü üzere gelen ışık, A boyutunda geometrik bir enine kesiti olan saçılma parçacığı ile karşılaştığında yeniden yönlendirilir. Soğurma kesitinde olduğu gibi

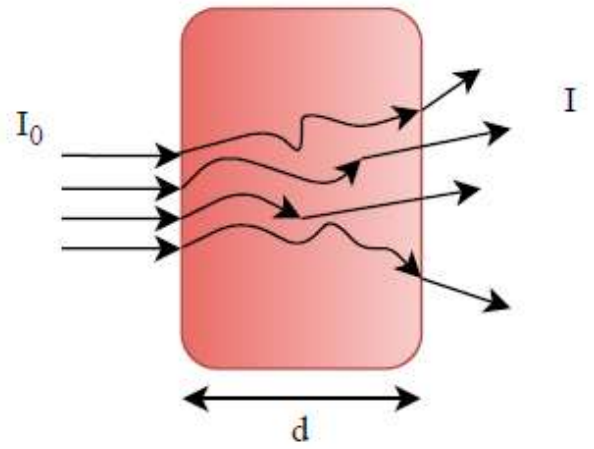
A'dan daha küçük bir etkin kesit alanı oluşturur. Saçılan ışığın verimliliği (Q_s) ile saçılma parçacığının enine kesitinin (A) çarpımı saçılma kesiti vermektedir:

$$\sigma_s = Q_s A \tag{2.7}$$

Saçılma kesitinin gelen ışığın ve saçılımın yönünden bağımsız olduğunu yani parçacığın küresel olarak simetrik olduğunu varsayılarak saçılmaların eşit dağılımını içeren bir ortam için saçılma katsayısı (μ_s),

$$\mu_s = \rho\sigma_s \tag{2.8}$$

eşitliği ile hesaplanmakta olup, ρ saçılmaya sebep olan parçacık yoğunluğunu belirtmektedir. Diğer bir deyişle saçılma katsayısı, ortamın birim hacmi başına saçılma için enine kesit alanıdır. Bu sebeple, saçılma katsayısı (μ_s), birim uzunluktaki (cm^{-1}) saçılma olasılığı olarak da tanımlanmaktadır.



Şekil 2.9 : Işığın saçılması.

Soğurma gerçekleşmeyen Şekil 2.9'daki gibi d kalınlığına sahip ortam için gelen ve iletilen ışığın şiddetleri arasındaki ilişki de,

$$I = I_0 e^{-\mu_s d} \tag{2.9}$$

eşitliği ile hesaplanabilir. Soğurma katsayısına benzer şekilde saçılma katsayısının da dalga boyu ve doku türüne bağlı olarak değişmekte olduğu Tablo 2.2' de verilen literatür verilerinden görülmektetir.

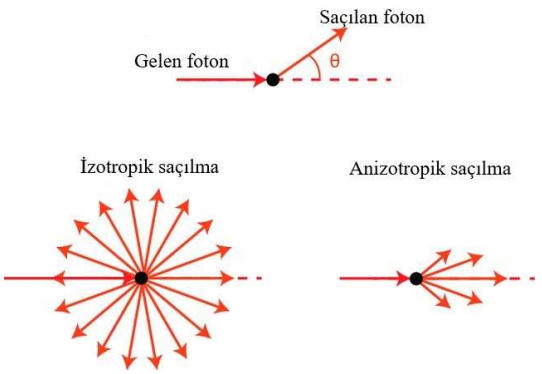
Tablo 2.2 : Bazı doku türlerinin çeşitli dalga boylarındaki saçılma katsayıları.

Doku Türü	λ (nm)	μ_s (cm^{-1})	Referans
Karaciğer (tavşan)	632.8	190	[15]
Karaciğer (fare)	632.8	280	[16]
Karaciğer (insan)	1064	239	[17]
Karaciğer (fare)	1064	60.9	[18]
Akciğer (köpek)	632.8	230	[15]
Akciğer (tavşan)	632.8	330	[15]

Tablodan da görüldüğü üzere saçılma katsayıları, dalga boyu ve doku türlerine göre değişik değerler almaktadır. Farklı hayvanlar için aynı doku ve aynı dalga boyu seçildiğinde saçılma katsayılarında büyük farklar olduğu görülmektedir. Örneğin, 1064 nm dalga boyunda insan ve fare karaciğer dokularının saçılma katsayıları karşılaştırıldığında, fare karaciğerinin saçılma katsayısı, insan karaciğerinin saçılma katsayısının yaklaşık olarak dörtte biri kadar olduğu görülmektedir.

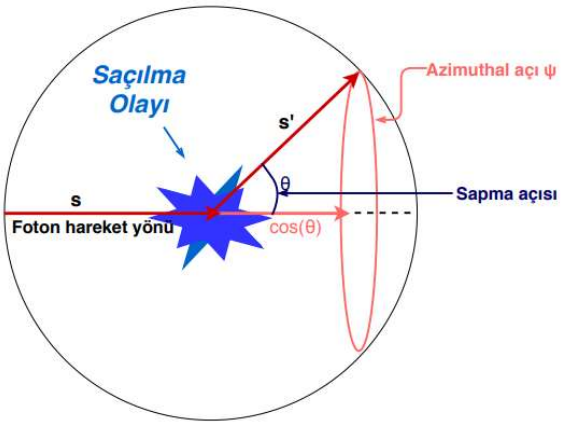
2.3.4. Anizotropi faktörü

Bir sistemin ya da modelin özelliklerinin yönden bağımsız olması durumu izotropi kavramı ile tanımlanmaktadır. Anizotropi ise, izotropinin aksine yön olarak bağımlı olma durumunu ifade eder. Başka bir deyişle, sistemin ya da modelin özelliklerinin, yöne bağlı olarak değişmesi olup, biyolojik dokuların heterojen yapısından kaynaklı olarak ışığın doku içerisindeki yayılımı bir anizotropi örneğidir. Gelen bir fotonun bir ortamda yapabileceği izotropik ve anizotropik saçılmalar şematik olarak Şekil 2.10'da verilmiştir.



Şekil 2.10 : İzotropik ve anizotropik saçılma.

Bu iki kavram göze alındığında, $\hat{s}$ yönünde hareket eden bir fotonun $\hat{s}'$ yönü etrafındaki katı açı içinde saçılma olasılığı Şekil 2.11'de verilmektedir.



Şekil 2.11 : Işığın saçılma olayı.

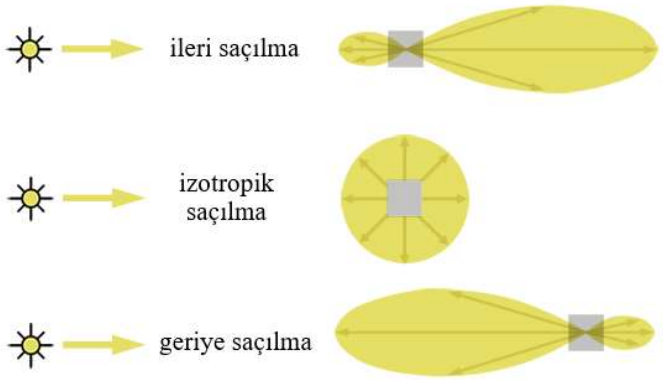
Işığın saçılması, saçılma faz fonksiyonu $P(\hat{s}', \hat{s})$ ile tanımlanmaktadır. Saçılma faz foksiyonunu ifade etmek için fotonun saçılma nedeniyle sapma açısının kosinüsünün ortalaması olarak tanımlanan anizotropi faktörü (g) kullanılabilir.

$$g = \langle \cos\theta \rangle = \int_{-1}^{1} P(\cos\theta)\ \cos\theta d(\cos\theta) \tag{2.10}$$

Biyolojik dokularda açıya bağlı saçılmalar için faz foksiyonu, Denklem 2.10'da verilen Henyey-Greenstein fonksiyonu kullanılarak açıklanmaktadır [19]:

$$PHG = P(\hat{s}', \hat{s}) = \frac{1}{4\pi} \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g\,\mathrm{co}\quad)^{\frac{3}{4}}} \tag{2.11}$$

Anizotropi faktörü (g) değeri, –1 ile 1 arasında değişmektedir; $g = 0$ izotropik (Rayleigh) saçılmaya, $g > 0$ ise ileri saçılmaya (Mie, büyük parçacıklar tarafından saçılma) ve $g < 0$ ise geriye saçılmaya karşılık gelir (Şekil 2.12). Biyolojik dokular için g değerleri 0,7 ile 0,99 arasındadır [20]. Bu değerler göstermektedir ki biyolojik dokularda saçılma ileri yönlü gerçekleşmektedir.



Şekil 2.12 : Anizotropi faktörüne göre saçılmalar.

Ayrıca anizotropi faktörü ve saçılma katsayısından faydalanarak bir ortamdaki saçılma özelliğini tam olarak yansıtmak için indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s') bir parametre olarak kullanılır. İndirgenmiş saçılma katsayısı,

$$\mu_s' = \mu_s(1 - g) \tag{2.12}$$

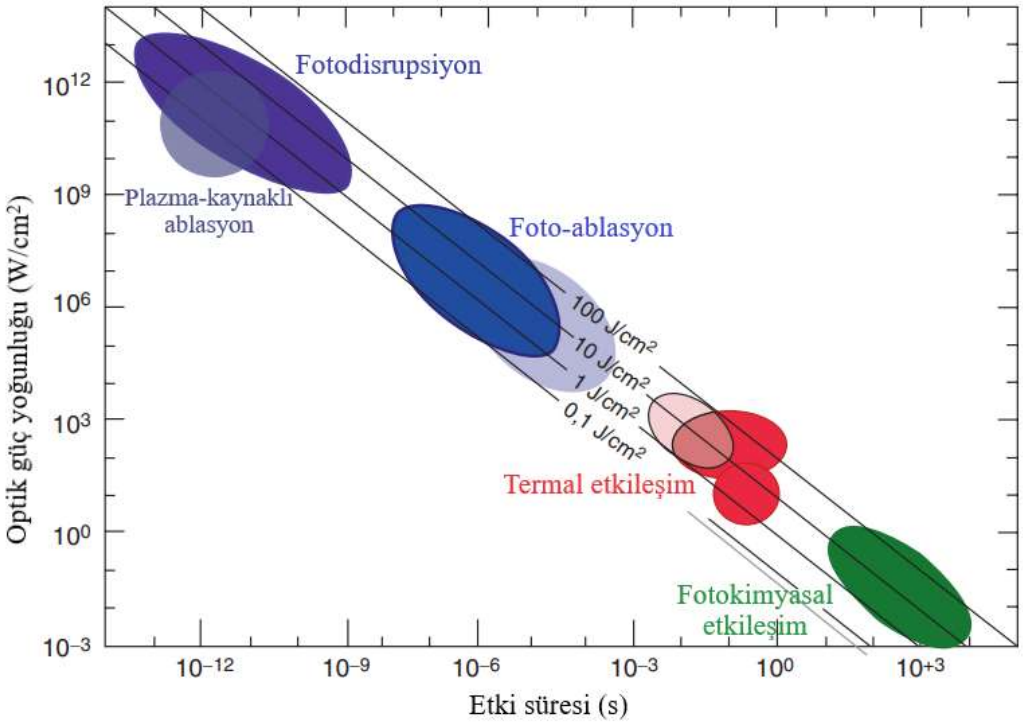
eşitliği ile hesaplanmaktadır.

2.4. Işık-Doku Etkileşim Türleri

Hastalıkların teşhis ve tedavisinde optik yöntemler, hastaya acı vermemesi, müdahalede zaman kazandırması ve enfeksiyon riski yaratmaması gibi sebeplerden dolayı tercih edilmektedir. Teşhis ve tedavideki uygulamalar, ışık-doku etkileşiminin türüne bağlı olarak birbirinden ayrılmaktadır. Teşhis uygulamalarında ışık, doku üzerinde net bir etki bırakmayacak şekilde uygulanırken, tedavi uygulamalarında ise oluşturulan farklı etkileşim türlerinde dokuya bir enerji aktarımı söz konusudur.

Işığın medikal uygulamalarda kullanılmaya başlanmasıyla yıllar boyunca, her türlü ışık kaynağı ve hedef doku kullanılarak potansiyel etkileşimlerin etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Deneysel parametreler için çok sayıda etkileşim türü olmasına rağmen temel olarak beş etkileşim türünde sınıflandırılmaktadır. Bunlar fotokimyasal etkileşimler, termal etkileşimler, foto-ablasyon, plazma-kaynaklı ablasyon ve fotodisrupsiyondur. Söz konusu etkileşimlerin temel sebebi ışığın dalga boyuna, optik gücüne ve uygulama süresine bağlı olarak biyolojik dokularda meydana getirdiği fiziksel

ve kimyasal değişiklerdir [12, 21]. Işımanın gücü ve süresi değiştirilerek ortaya çıkan farklı etkileşimler, Şekil 2.13'de görüldüğü üzere karakteristik enerji yoğunluğu olarak yaklaşık 0,1 J/cm^2 ile 100 J/cm^2 arasında değişmektedir.



Şekil 2.13 : Işık-doku etkileşim türleri [22].

Optik güç yoğunluğu ve maruz kalma süresi göz önüne alındığında, herhangi bir tür etkileşim için kabaca aynı enerji yoğunluğunun gerekli olduğunu görüldüğünden ışığın etki süresi ana parametre olarak görünmektedir. Işığa maruz kalma sürelerine göre sınıflandırmak istenirse; fotokimyasal etkileşimler için 1 sn'den daha uzun süre, termal etkileşimler için 1 µs ile 1 sn arasında, foto-ablasyon için 1 ns ile 1 µs arasında ve plazma-kaynaklı ablasyon ve fotodisrupsiyon için ise 1 ns'den daha kısa süre ışığa maruz kalındığı söylenebilir. Plazma-kaynaklı ablasyon ve fotodisrupsyon arasındaki fark, enerji yoğunluklarından kaynaklanmaktadır. Biri mekanik etkiyken diğeri sadece iyonlaşmaya dayanmaktadır. Düşük ışıma güçlerinde foto-biyostimülasyon ve fotokimyasal etkileşim gözlemlenirken ışıma gücü arttırıldığında termal, foto-ablasyon ve foto-mekanik etkileşimler ağırlık kazanmaktadır.

Fotokimyasal etkileşimler, ışığın doku içindeki kimyasal etkileri ve reaksiyonları indükleyebileceğinden kaynaklanmaktadır. Fotokimyasal etkileşimler çok düşük güç

yoğunluklarında (tipik olarak 1W / cm^2) ve saniye ile sürekli dalga arasında değişen uzun pozlama sürelerinde gerçekleşir. Lazer parametrelerinin dikkatli seçilmesi ve dokunun optik özelliklerinin bilinmesi ile, doku içinde gerçekleşmesi istenen ışık dağılımı sağlanabilmektedir. Çoğu durumda, verimlilikleri ve yüksek optik penetrasyon derinlikleri nedeniyle görünür aralıktaki dalga boyları kullanılmaktadır. Işığın medikal kullanım alanında, fotokimyasal etkileşim mekanizmaları önemli bir rol oynamaktadır. Bu etkileşim türünden faydalanılan tedavi yöntemlerine fotodinamik terapi (FDT) örnek verilebilir. FDT, ışığa duyarlı madde (fotosensitizer) ve uygun dalga boyuna sahip lazer ışığının kullanıldığı bir kanser tedavi yöntemidir. Fotosensitizer içeren ilaç, vücuda verildikten bir süre sonra, tümörlü dokuda birikmektedir. Hedef dokuya uygulanan lazer ışığının, fotosensitizer tarafından soğurulması ile açığa çıkan enerji, moleküler oksijene aktarılarak tümörün tahrip olmasına neden olan singlet oksijen molekülleri oluşmaktadır [23-25]. Biyostimülasyon ise aşırı düşük lazer güçlerinin (1-5 mW) biyolojik doku üzerindeki potansiyel etkileri ile yara iyileşmesi ve ağrının azaltılması [26] gibi tedavi edici uygulamalarda kullanılan etkileşim türüdür. Çok düşük optik güç yoğunluğundaki ışıklarda meydana geldiği için fotokimyasal etkileşimlerin altında yer almaktadır. Düşük Seviye Işık Terapisi (LLLT) olarak da bilinen fotobiyomodülasyon, 1-1000 mW aralığında düşük ışık güçleri kullanır ve dokulardaki biyolojik yanıtı indüklemek için dalga boyu 632-1064 nm'den değişir [27]. Uygulanan ışık gücü dokuları ısıtmadığından LLLT'ye “soğuk ışık” tedavisi de denir [26].

Termal etkileşim, sıcaklıktaki artışın önemli parametre değişikliklerine sebep olduğu etkileşim türüdür. Termal etkiler sürekli veya darbeli ışık kaynağı ile sağlanabilir. Elde edilen doku sıcaklığının değerine ve süresine bağlı olarak, pıhtılaşma, buharlaşma, karbonizasyon ve erime gibi farklı etkiler oluşturulabilir. Örneğin; lazerle indüklenen interstisyel termoterapi (LITT), doku pıhtılaşması olasılığı ile yeni bir tümör tedavi tekniğinin temelini oluşturmaktadır. Son zamanlarda retina, beyin, prostat, karaciğer veya rahim gibi çeşitli tümör tiplerinin tedavisinde kullanılan LITT'nin ana fikri, pıhtılaştırılacak doku içine uygun bir lazer aplikatörü yerleştirerek tümör ısıtarak nekroz elde eder. Genel olarak değerlendirildiğinde ışığın medikal alanda kullanımını etkileyen en önemli faktörün ışık-doku etkileşimi olduğu ve dokunun optik parametrelerinin ışık yayılımı ve uygun doz belirlemede etkisi görülmektedir [28, 29].

BÖLÜM 3. OPTİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ

Işığın dokudaki yayılımının anlaşılması için optik özelliklerin bilinmesi önemlidir. Optik özellikler matematiksel olarak analitik teori ve taşıma teorisi diye adlandırılan iki farklı yolla tanımlanabilir. Analitik teori, Maxwell denklemlerinin fiziğine dayanır ve prensip olarak en temel yaklaşımdır. Bununla birlikte, kesin analitik çözümler elde edilirken karşılaşılan karmaşıklıklar nedeniyle uygulanabilirliği sınırlıdır. Taşıma teorisi ise Maxwell denklemlerini hesaba katmadan doku gibi rasgele dağılmış saçılma ve soğurucu parçacıklar içeren bir ortamdan fotonların taşınma ilkesine dayanan ışınımsal taşıma denklemi (Radiative Transport Equation, RTE) ile tanımlanmaktadır.

3.1. Işınımsal Taşıma Denklemi (RTE)

Dokudaki ışık enerjisinin taşınımını açıklayan çalışmaların çoğu, ışınımsal taşıma teorisine dayanmaktadır. Bu teori, biyolojik dokuların homojenize bir yapıya olmaması nedeniyle Maxwell denklemlerini kullanan analitik yaklaşımlar yerine doku optiğinde tercih edilir. Taşıma teorisine göre, birim vektörünün *s* yönünde hareket eden *r* konumundaki ışığın *L (r, s)* ($\mathrm{W \cdot m^{-2} \cdot sr^{-1}}$) ışımasının soğurulma ve saçılma ile azalması, ancak s' yönünden s yönüne saçılan ışıkla artar. Bu ışık etkileşimini tanımlayan ışınımsal taşıma denklemi [30],

$$s \cdot \nabla L(r,s) = -(\mu_a + \mu_s)L(r,s) + \mu_s \int_{4\pi} p(s,s')L(r,s')d\omega' \qquad (3.1)$$

Şeklinde ifade edilir. Burada, μ_a soğurma katsayısı, μ_s saçılma katsayısı, μ_t zayıflama katsayısı, $d\omega'$, s' yönündeki diferansiyel katı açı ve $p\ (s,s')$ faz fonksiyonudur. Toplam zayıflama katsayısı,

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \qquad (3.2)$$

Faz fonksiyonu, tek bir saçılma olayının açısal dağılımını tanımlar ve genellikle s ile s' arasındaki açının bir fonksiyonu olduğu varsayılır. Faz fonksiyonunun integrali bire eşit

olarak normalleştirilmişse, $p(s, s')$, s' yönünden s yönüne saçılma olasılığı yoğunluğudur,

$$\int_{4\pi} p(s, s') d\omega' = 1 \tag{3.3}$$

Genellikle faz fonksiyonunun şekli bilinmemektedir. Bu durumlarda, faz fonksiyonu genellikle, faz fonksiyonun ortalama kosinüsü olan anizotropi faktörü adı verilen g parametresi ile karakterize edilir,

$$g = \int_{4\pi} p(s, s')(s \cdot s')\, d\omega' \tag{3.4}$$

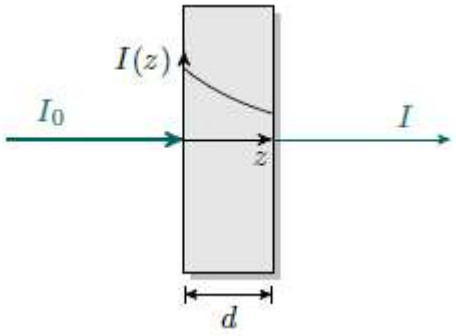
Işınımsal taşıma denkleminde, her saçılma parçacığının, birbirini izleyen saçılma etkileri arasındaki etkileşimi önlemek için komşularından yeterince uzak olduğu varsayılır. Teorik olarak, bu saçıcı parçacıklar ve soğurucular ortam boyunca eşit olarak dağıtılmalıdır.

Işınımsal taşıma denklemine dayanarak ışık dağılımının hesaplanması için, dokunun optik özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Optik özellikler, soğurma katsayısı, saçılma katsayısı ve faz fonksiyonu gibi dokunun belirli optik parametreleri ile karakterize edilir. Bu parametrelere ulaşmak için ışınımsal taşıma denklemi çözülmelidir. Basit geometrilerde ve izotropik saçılma gibi basit durumlarda RTE için kesin çözümler mevcut olsa da [31] genel bir çözüm yoktur. Bu nedenle, kişinin daha fazla tahmin yapması veya sayısal çözümler ile hesaplaması gerekir. Taşıma denkleminin tam olarak çözülmesinin zorluğu nedeniyle, ışık taşınımı ve faz fonksiyonunun gösterimi ile ilgili çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler, doğrudan ve dolaylı yöntemler olmak üzere iki büyük gruba ayrılabilir [32]. Doğrudan yöntemler, karmaşık ilkeler kullanmak yerine basit ışık yayılması ilkelerini kullanmaktadır. Bu yöntemlere örnek olarak Bouguer-Beer-Lambert yasası, ince numuneler için tek saçılma faz fonksiyonu veya optik penetrasyon derinliği gibi bazı temel kavram ve kurallara dayanan yöntemler verilebilir. Doğrudan yöntemler, optik parametrelerin doğrudan hesaplamasını sağlamalarına rağmen, birden fazla saçılma olayı olmayacak şekilde çok ince bir numune gerektirmesi en büyük dezavantajlarıdır [33]. Dolaylı yöntemler ise, bir ortamda ışık yayılımının teorik bir modelini kullanarak ters saçılma probleminin çözümünü kullanan yöntemlerdir. Sırasıyla, yinelemeli (iterative) ve yinelemesiz (noniterative) modellere ayrılırlar. Yinelemeli kullanım, optik özelliklerin, değerlendirilmekte olan değerler ile doğrudan

ilişkili parametreler aracılığıyla tanımlandığı denklemleri kullanır. Bu yöntemler sayesinde optik özellikler ölçülen parametrelerle dolaylı olarak tanımlanır. Saçılma ortamının, diğer bir deyişle dokunun, optik özelliklerini belirleyen parametreler, yansıma ve geçirgenlik için tahmin edilen ve ölçülen değerler istenen doğrulukla çakışana kadar iterasyon yapılır. Kullanılan bu teknikten dolayı bu yöntemler ağır çalışmaktadır. Ancak şu an kullanımda olan difüzyon teorisi, ters ekleme-katlama (IAD) ve Monte Carlo (MC) yöntemlerini içeren optik modeller, yineleme olmayan yöntemlerden daha karmaşık olabilmektedir. Yinelemesiz yöntemler ise, iki akı Kubelka-Munk modeli (two-flux Kubelka-Munk) ve çoklu akı modellerine dayanmaktadır [34].

3.1.1. Bouguer-Beer-Lambert yasası

Soğurmanın saçılmadan baskın olduğu durumlarda, ışık şiddetindeki azalma, gelen ışık şiddetine ve soğurma katsayısı ile kalınlığa üstel bağımlılığını bulmuş olan Lambert yasası [35] ile açıklanmaktadır. Beer [36] bunu soğurucu parçacıkların konsantrasyonlarını değiştirerek birleştirmiştir. Oluşan bu bulgular Beer-Lambert yasası olarak adlandırılmaktadır [37].



Şekil 3.1 : Beer-Lambert yasasında belirtildiği gibi soğurulma nedeniyle ışık şiddetinin azalması.

Şekil 3.1'deki gibi d kalınlıklı ve saçılmanın olmadığı bir levha için Beer-Lambert yasası,

$$I = I_0 e^{-\mu_a d} \tag{3.5}$$

şeklinde ifade edilir. Burada, I_0 ve I, gelen ve iletilen ışığın şiddetleri, μ_a ise soğurma katsayısıdır.

Beer-Lambert yasasında, homojen (sonsuz) bir ortamda, izotropik nokta kaynağı ve saçılma olmaması durumunda, ışığın sadece kaynak tarafından belirtilen doğrultuda yayıldığı kabul edilmektedir.

3.1.2. Difüzyon yaklaşımı

Difüzyon yaklaşımı, saçılmanın soğurulmadan baskın olduğu durumlar için ışınımsal taşıma denkleminin bir çözümüdür. Ortamda çok sayıda saçılma olayından sonra, az sayıda soğurma olayının meydana gelmesinden dolayı ışık izotropik olma eğilimindedir. Işığın yayılımı difüzyon akıları ile tarif edilir ve foton taşınması, ortam içindeki enerjinin bir difüzyonu olarak modellenir [38]. Işınımsal taşıma denklemi (3.1)'deki *L(r,s)* ışıması saçılan ve saçılmayan bileşenlerine ayrılabilir,

$$L(r,s) = L_c(r,s) + L_d(r,s) \tag{3.6}$$

Saçılmayan kısım (L_c), doku ile etkileşime girmemiş tüm ışığı içerirken saçılmış kısım (L_d) ise, en az bir kez saçılmış olan tüm ışığı ifade etmektedir. Bu yaklaşımda, ışınımsal taşıma denklemi basitleştirilerek difüzyon denklemi [39],

$$(\nabla^2 - \kappa^2)\Phi(\mathrm{r}) = -Q_0(r) \tag{3.7}$$

şeklinde ifade edilir. Burada Φ(r), toplam saçılmış dağınık güç yoğunluğu olup;

$$\Phi(\mathrm{r}) = \int_{4\pi} L_d(r,s)\, d\omega \tag{3.8}$$

ifadesi ile hesaplanır. Buna göre, Q_0(r), kolime ışımanın saçılmasıyla üretilerek,

$$Q_0(r) = -3\mu_s[\mu_a + \mu_s(1-g) + \mu_t g] \cdot (1-r_s)F_0(r)e^{(-\mu_t z)} \tag{3.9}$$

eşitlikteki şekilde ifade edilmekte olup, F_0 ışınım (W · m^{-2}), κ sabiti ise saçılmanın soğurulmadan baskın olduğunda ölçülen etkin zayıflama katsayısını (μ_{eff}) ifade eder.

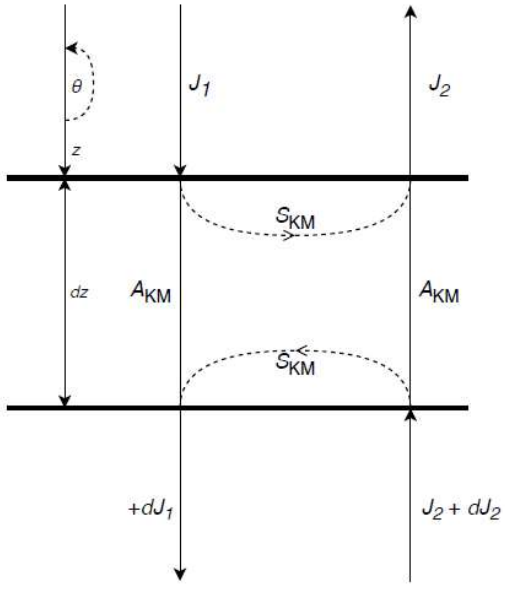
$$\kappa^2 = 3\mu_a[(\mu_a + (1-g)\mu_s] \tag{3.10}$$

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a[\mu_a + (1-g)\mu_s]} \tag{3.11}$$

Difüzyon yaklaşımı, ışık kaynağı ve detektörün boyutlarının değişmesi, düşük dereceli saçılma fotonları vb. gibi durumlarda RTE'ye uygun çözümler sunmak için bazı kritik sınırlamalara sahiptir [40, 41]. Bu sebeple difüzyon yaklaşımı ile optik özellikleri belirlemek için ışık kaynağının karakterizasyonu ve sınır koşullarının belirlenmesi gerekmektedir [42].

3.1.3. Kubelka-Munk teorisi

Soğurulmaya bağlı ışık şiddetindeki zayıflamayı saçılma kayıplarından ayırma problemini çözmek için Kubelka-Munk (KM) modeli kullanılabilir. Bu yaklaşım, saçılımın soğurulma üzerinde önemli ölçüde baskın olması koşuluyla, biyolojik dokuların soğurma ve saçılma katsayılarını belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır [34]. KM modeli, saçılma ortamıyla etkileşimi nedeniyle bir doku levhasında meydana gelen ışık yayılımının, Şekil 3.2'de gösterildiği gibi doku levhasında ters yönde ilerleyen iki akı (J_1 ve J_2) ile modellenebileceğini varsayar.



Şekil 3.2 : Kubelka-Munk Teorisi iki akı geometrisi.

Gelen akı ile aynı yönde ilerleyen optik akı, soğurulma ve saçılma işlemleriyle azaltılır ve aynı zamanda ters yöndeki akının aynı yönde geri saçılmasıyla da artar. Ters yönde geri saçılmış akıdaki değişiklikler benzer bir şekilde belirlenir. Olay yönünde akı J_1 ve geri saçılmış akı J_2 olmak üzere; iki diferansiyel denklem yazılabilir,

$$\frac{dJ_1}{dz} = -SJ_1 - AJ_1 + SJ_2 \tag{3.12}$$

$$\frac{dJ_2}{dz} = -SJ_2 - AJ_2 + SJ_1 \tag{3.13}$$

burada z gelen ışığın yönünü ifade etmektedir. Denklem (3.11) ve (3.12) 'nin genel çözümü ile,

$$J_1(z) = c_{11}e^{-\gamma z} + c_{12}e^{+\gamma} \tag{3.14}$$

$$J_2(z) = c_{21}e^{-\gamma} + c_{22}e^{+\gamma z} \tag{3.15}$$

denklemleri elde edilmektedir.

Kubelka-Munk parametreleri olan a ve b ise, dağınık yansıma (R_d) ve toplam geçirgenlik (T_t) ile ifade edilir,

$$a = \frac{1-T_t^2+R_d^2}{2R_d}, b = \sqrt{a^2-1} \tag{3.16}$$

Birim yol uzunluğu başına soğurulma ile kaybedilen her akının değeri K olarak belirtilirken, saçılma nedeniyle kaybedilen değer ise S olarak adlandırılır. KM modelinin başlıca varsayımları: K ve S parametrelerinin, doku levhası boyunca tekdüze olduğudur; tüm ışık akıları dağınıktır; ve yansıtma ölçümleri sırasında numunenin kenarlarından kaybedilen ışık miktarı önemsizdir. Ayrıca, KM modeli kırılma indisi uyuşmazlığının mevcut olduğu sınırlardaki yansımaları hesaba katmaz. KM modeli ve ışınımsal taşıma denkleminin difüzyon yaklaşımının ardından KM parametreleri ışık taşıma teorisi olarak ifade edilmiştir: soğurma ve saçılma katsayıları ve saçılma anizotropi faktörü [32, 43]. Bu nedenle, saçılmanın soğurulmaya göre önemli ölçüde baskın olduğu durumlarda, KM modeli ifadelerini kullanan yöntem,

$$S = \frac{1}{bd} = \ln\left[\frac{1-R_d(a-b)}{T_t}\right]; \tag{3.17}$$

$$K = S(a-1); \tag{3.18}$$

$$K = 2\mu_a;\ \ S = \frac{3}{4}\mu_s(1-g) - \frac{1}{4}\mu_a; \tag{3.19}$$

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s;\quad \mu_s' = \mu_s(1-g) > \mu_a \tag{3.20}$$

denklemleri ile ifade edilmektedir. Burada, μ_t, Bouguer-Beer-Lambert yasasına dayanarak, doku örneği kalınlığında l ve ölçülen geçirgenlik değeri ile belirlenir. Böylece, üç parametrenin tümü (μ_a, μ_s, g), numunenin toplam geçirgenliği T_t, dağınık yansıma R_d ve kolime geçirgenliği T_c ölçülen deneysel verilerinden bulunabilir. Genellikle, KM modeli [44] dokuların optik özelliklerinin tahmin edilmesi için ters yöntemlerin ilk adımı olarak kullanılmaktadır.

3.1.4. Toplayıcı küre sistemi

Dokuların in vitro optik özelliklerini belirlemek için dolaylı yöntemlerden biri, toplayıcı küre tekniğidir [32]. Toplayıcı küre sistemi, oldukça yansıtıcı bir iç yüzeye sahip küre ve küreye entegre edilmiş fotodedektörden oluşmaktadır. Fotodedektör, yalnızca kürenin içindeki ışığı ölçmektedir. Toplayıcı küre sisteminde, kürenin içindeki yansıtıcı yüzey ve fotodedektör ile soğurulma ve küreden kaçan ışığın neden olduğu kayıplar açıklanabilir. μ_a ve μ_s' değerlerinin hesaplanabilmesi için toplayıcı küre sistemi ile en az altı tane ölçüm gerçekleştirilmektedir. Yapılan ölçümlerin ayrıntıları Bölüm 4'de yer almaktadır. Elde edilen ölçüm verileri ve ışınımsal taşıma teorisine dayanan ters bir yöntem kullanılarak soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenebilir. Ek olarak, saçılma faz fonksiyonu $p\ (\theta)$'nin gonyofotometriden elde edilmesi ile anizotropi faktörü g kolayca hesaplanabilir. Algılanan güç, küre içinde kalan toplam ışığa ve dedektörün büyüklüğüne bağlıdır. Yapılan bazı deneylerde, çift toplayıcı küre düzeneği tercih edilir, çünkü bu durumda hem yansıma hem de geçirgenlik aynı anda ölçülebilir ve ölçümler sırasında numunenin daha az bozulması beklenir. Ölçülen sinyallerin tek toplayıcı küre düzeltmelerine ek olarak deneyin çift toplayıcı küre düzenlemesi durumunda, küreler arasında çoklu ışık değişimi hesaba katılmalıdır [45, 46]. Bununla birlikte, bazı dokular (örn., Melanin içeren) ve kan, görünür ve yakın kızılötesi spektral aralığında yüksek toplam zayıflama katsayılarına sahip olmaları sebebiyle, bu tür numuneler için toplanan geçirgenlik ölçümü teknik olarak zor bir iştir [47]. Bu sorunu çözmek için, hassas bir dedektörle birleştirilmiş güçlü bir ışık kaynağı kullanılmalıdır [48]. Alternatif olarak, toplanan ışığı üçüncü toplayıcı küreyi kullanarak ileri saçılmış bir ışıkla birlikte toplamak da mümkündür [49].

3.1.5. Ters Ekleme-Katlama (IAD)

Ters Ekleme-Katlama (Inverse Adding-Doubling-IAD) yöntemi, ters saçılma probleminin hızlı ve doğru çözümü için kullanılmaktadır [45, 50]. Van de Hulst ve Prahl tarafından doku optiğine eklenen düzlem-paralel katmanlar için taşıma denkleminin çözümünü gerçekleştirmektedir. Doku optiği uygulamalarında, toplayıcı küre ile yapılan yansıma ve geçirgenlik ölçümleri kullanılarak dokunun optik özellikleri (saçılma, soğurma ve anizotropi) belirlenmektedir. IAD yönteminin önemli avantajlarından bir tanesinin, bilgisayar yardımıyla hızlı ve yinelemeli çözümler elde etmesi olduğu söylenebilir. Ayrıca, saçılma anizotropisini ve örnek sınırlarından iç yansımayı dikkate alacak kadar esnektir. Yöntem sırasıyla aşağıdaki adımlardan oluşur:

- Ölçülecek optik parametrelerin seçimi,
- Yansıma ve geçirgenliklerin ölçümü,
- Hesaplanan ve ölçülen yansıma ve geçirgenliğin karşılaştırılması,
- Tahmini ve ölçülen değerlerin istenen doğrulukla örtüşene kadar prosedürün tekrarı.

Prensip olarak, yöntem, gerekli bilgisayar zamanının mevcut olması koşuluyla, ölçülen tüm parametreler için istenen herhangi bir doğruluğun elde edilmesini sağlar. % 3 veya daha az bir hata kabul edilebilir [37]. Yöntem adına "iki katına çıkma" terimi, belirli bir giren ve giden ışık açılarında bir katman için yansıma ve iletim tahminlerinin, bir katmanın üst üste bindirilmesi ve her katmanın toplam yansıtma ve geçirgenliğe katkılarının toplanması yoluyla hem geçirgenliğini hem de yansıtıcılığını hesaplamak için kullanılabileceği anlamına gelir. Rastgele bir kalınlığa sahip tabakadaki yansıma ve iletim, ilk önce aynı optik karakteristiklere (tek saçılma) sahip ince tabaka için, daha sonra seçilen herhangi bir tabaka için art arda kalınlığın iki katına çıkarılmasıyla hesaplanır. "Ekleme" terimi, iki katına çıkarma prosedürünün çok katmanlı dokuların modellenmesi veya kırılma indisindeki ani değişikliklerle ilişkili iç yansımalar dikkate alınarak heterojen katmanlar için de kullanılabileceğini gösterir [37].

Ekleme-katlama tekniği, taşıma denklemini çözmek için sayısal bir yöntemdir [51, 52]. Tüm optik derinlikler ve tüm faz fonksiyonları için ışınım taşıma denkleminin doğru bir

çözümü olduğundan, bu yöntem ışınım taşıma denkleminin geçerli olduğu herhangi bir ortama uygulanabilir.

IAD programını kullanmak için, toplayıcı küre sistemi ile yapılan yansıma ve geçirgenlik ölçümleri sonucunda hesaplanan toplam yansıma (M_R) ve toplam geçirgenlik (M_T) değerlerinin yanısıra doku kalınlığı, dokunun kırıcılık indisi, lam kalınlığı, kürenin geometrik özellikleri gibi parametrelerin yer aldığı Şekil 3.3'te verilen veri dosyası oluşturulmaktadır. Oluşturulan dosya programda işlenebilmesi için '.rxt' uzantısı ile kaydedilmelidir.

```
IAD1   # Must be first four characters

# Input Example with a single set of sphere coefficients
# The order of entries is important
# Anything after a '#' is ignored, blank lines are also ignored

1.34   # Index of refraction of the sample
1.50   # Index of refraction of the top and bottom slides
1.0    # [mm] Thickness of sample
1.0    # [mm] Thickness of slides
5.0    # [mm] Diameter of illumination beam
0.96   # Reflectance of the calibration standard

1      # Number of spheres used during each measurement

       # Properties of sphere used for reflectance measurements
203.2  # [mm] Sphere Diameter  (8 in * 25.4 mm/in)
25.4   # [mm] Sample Port Diameter
12.7   # [mm] Entrance Port Diameter
1.00   # [mm] Detector Port Diameter
0.96   # Reflectance of the sphere wall

       # Properties of sphere used for transmittance measurements
203.2  # [mm] Sphere Diameter  (8 in * 25.4 mm/in)
25.4   # [mm] Sample Port Diameter
0.00   # [mm] Entrance Port Diameter
1.00   # [mm] Detector Port Diameter
0.96   # Reflectance of the sphere wall

2      # Number of measurements, M_R, M_T
```

Şekil 3.3 : IAD programı veri dosyası [52].

Program, ölçülen toplam yansıma, ölçülen toplam geçirgenlik değerleri ve veri dosyasındaki diğer dataları kullanarak dokuyu karakterize eden optik özelliklerini hesaplar. Bir dizi optik özellik tahmin edilir ve M_R ile M_T değerleri hesaplanır. Bu değerler ölçülen değerlerle karşılaştırılır ve eşleşirlerse, numunenin optik özellikleri bulunmuştur. Eğer eşleşmezlerse, yeni bir optik özellik kümesi tahmin edilir ve işlem tekrarlanır. Sonuç çıktısı olarak her bir ölçüm için karşılık gelen saçılma, soğurma ve

anizotropi katsayıları gibi bir dizi optik özellik içeren bir '.txt' dosyası elde edilir. Ayrıca, hesaplanan optik özelliklerin yanı sıra deney koşullarının bir özetini içerir.

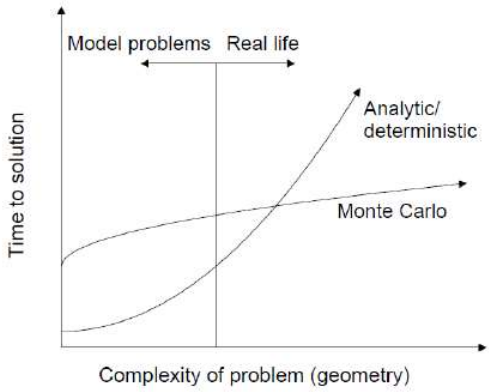
IAD yöntemi, anizotropik olarak saçılma, içten yansıtma ve kalınlık seçenekleri ile çok katmanlı ortamların nispeten hızlı hesaplamalarla modellenmesine izin verir [25]. IAD yönteminin bir başka özelliği ise karşılaştırılabilir soğurma ve saçılma katsayılarına sahip numunelerin incelenmesi için geçerli olması [37] olup, sadece difüzyon yaklaşımına dayanan diğer yöntemlerin yetersiz oldğu bilinmektedir. Ayrıca, hem anizotropik faz fonksiyonu hem de sınırlardaki Fresnel yansıması doğru olarak tahmin edildiğinden, IAD tekniği, iki cam slayt arasında tutulan biyolojik dokuların optik ölçümleri için çok uygundur. Ekleme-katlama yöntemi, MC tekniğinden daha az esnek olmakla birlikte, sınır kayıpların önemli olmadığı durumlarda doğru sonuçlar vermektedir.

3.1.6. Monte Carlo simülasyonu

Monte Carlo yöntemi, istatiksel örnekleme yoluyla nicel sorunlara çözüm öneren bir tekniktir. Yöntem genellikle kesin bir sonucun deterministik bir algoritma ile hesaplanması mümkün olmadığında kullanılır. Yöntemin bir dizi izole edilmiş ve gelişmemiş erken çeşidi (örneğin [53]) olmasına rağmen, yöntemin İkinci Dünya Savaşı sırasında Manhattan Projesi'nde J. Neumann ile birlikte çalışan matematikçi S. Ulam tarafından icat edildiği kabul edilmektedir. Metodu 1946'da bir kart oyunu kazanma olasılığını düşünürken icat etmiştir. N. Metropolis, istatiksel simülasyon ve şans oyunları arasındaki benzerliği göz önünde bulundurarak kumar merkezlerinden biri olan Monaco'daki Monte Carlo şehrine atıfta bulunarak [54] yöntemi için 'Monte Carlo' terimini kullanmıştır. Daha sonra, Monte Carlo yöntemleri, J. Neumann tarafından radyoaktif malzemelerde rastgele nötron difüzyonu ile ilgili olasılık problemlerine çözüm bulmak için benimsenmiştir [55].

Monte Carlo yönteminde rastgele bir sayı seçilir ve problem bu rastgele değere göre hesaplanır. Sonuç kaydedildikten sonra, rastgele seçilen başka bir sayı için işlem tekrarlanır. Tipik bir Monte Carlo simülasyonu, her biri için farklı rastgele seçilmiş bir değer kullanarak hesaplamaları birçok (binlerce veya milyonlarca) kez yapar. Bu nedenle, simülasyon en yüksek olasılıklı olanı belirlemek için analiz edilebilen çok sayıda sonuç verir.

Tekniği küçük problemler için kullanmak analitik bir çözüm bulmaktan daha fazla çaba gerektirebilir. Başka bir deyişle, Monte Carlo tekniğini kullanmak, ilgili problemin karmaşıklığı arttıkça avantajlı hale gelir. Bu durum, problemin karmaşıklığının bir fonksiyonu olarak Monte Carlo yöntemini ve analitik yaklaşımı kullanarak çözüm için gereken zamanı gösteren Şekil 3.4'de ifade edilmektedir.



Şekil 3.4 : Monte Carlo yöntemini ve analitik yaklaşımı kullanarak karmaşıklıklarına bağlı olarak problemlerin çözülme zamanı [56].

Monte Carlo simülasyonları, karmaşık problemlerin sonuçlarını nispeten hızlı bir şekilde verebildiği için ve biyolojik dokularında karmaşık bir yapıya sahip olması sebebiyle dokudaki ışık yayılamını modellemek için kullanılmaktadır. Bu amaç için Monte Carlo yöntemi ilk olarak 1983 yılında Adams ve Wilson tarafından izotropik saçılma ile kullanılmıştır. Ancak biyolojik dokular heterojen yapılarından kaynaklı daha çok anizotropik özellik gösterdiği için anizotropik saçılma tanımlanmıştır [21].

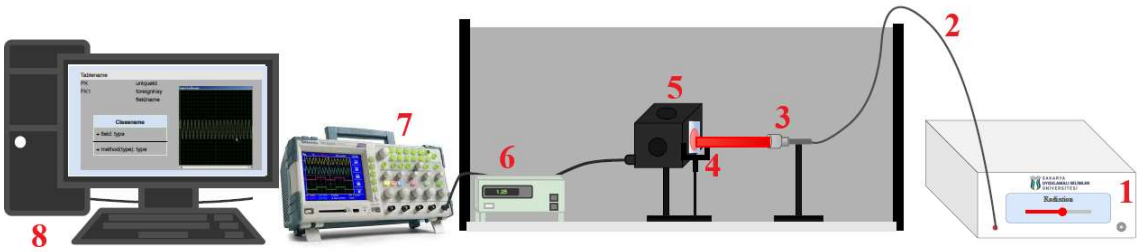
Heterojen ve katmanlı yapıya sahip biyolojik dokularda ışık taşınımının modellenmesi için genellikle ANSI Standard C'de kodlanmış bir Monte Carlo sümülasyon modeli olan Çok Katmanlı Dokularda Monte Carlo Modeli (MCML) kodu kullanılmaktadır. Bu kod, C bilgisayar dili ile yazılması sayesinde çeşitli bilgisayarlarda kullanılabilmaktedir. MCML'de kullanılan tabakalara ayırma sisteminde doku katmanlarının ve tabaka elemanlarının sayısı kullanıcılar tarafından çalışma zamanında değiştirilmesi sayesinde dinamik veriler elde edilir. Radyal ve açısal yönlerde her tabaka elemanı için simüle edilen verilerin koordinatları optimize edilir. Uygulamalarda, belirli bir rastgele değişkenin (veya birkaç değişkenin bir kombinasyonunun) beklenen değerinin,

belirlenecek fiziksel miktarın değerine eşdeğer olduğu bir model oluşturulur. Bu beklenen değer daha sonra, verilen rastgele değişkeni temsil eden çoklu bağımsız numunelerin ortalaması ile tahmin edilir. Bağımsız örnek serilerinin oluşturulması için, tahmin edilecek değişkenin dağılımını takip eden rastgele sayılar kullanılır. Programda çıktılar, saçılma ve soğurma radyal konumunu ve açısal bağımlılığını ve çok katmanlı ortam içindeki güç yoğunluğunun dağılımını içermektedir.

MCML, karmaşık biyolojik dokularda foton taşınmasına esnek, ve titiz bir yaklaşım sunmaktadır. Yöntem, en basit durumda, foton-doku etkileşimi bölgeleri arasındaki foton hareketinin adım boyutunu ve bir saçılma olayı meydana geldiğinde bir fotonun yörüngesindeki sapma açılarını tanımlayan olasılık dağılımları olarak ifade edilen foton yayılımının genel kurallarını açıklar. Simülasyonlar sayesinde, gerçek sistemi çalıştırmaya gerek kalmadan hassasiyet analizi ve optimizasyonu yapılabilmektedir [57].

BÖLÜM 4. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada, biyolojik doku örnekleri üzerine uygulanan çeşitli işlemlerin (dokunun izotonik salin çözeltisinde arındırılması, dokunun kurutulması ve dokunun koagüle edilmesi) dokunun optik parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Hazırlanan doku örneklerinin optik özelliklerinin belirlenmesi için kullanılan deney düzeneği şematik olarak Şekil 4.1'de verilmiştir.

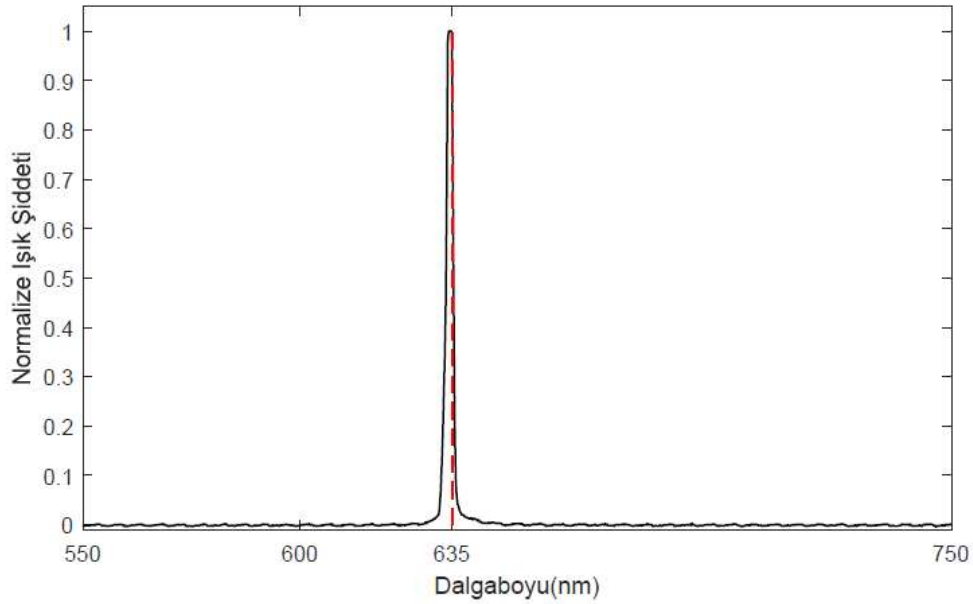


Şekil 4.1 : Deney düzeneği 1.FDT lazer cihazı, 2. Fiber optik kablo, 3. Kolimatör, 4. Doku örneği, 5.Toplayıcı küre, 6. Fotodiyot amplifikatör, 7. Osiloskop, 8. Bilgisayar.

Cihazdan gelen lazer ışığı, fiber optik kablo yardımıyla tekli toplayıcı kürenin portlarında konumlandırılan doku üzerine yönlendirilmiştir. Toplayıcı küreden elde edilen ölçüm değerleri fotodiyot amplifikatör ve osiloskopta gözlemlenerek sayısal veri olarak kaydedilmek üzere bilgisayara aktarılmıştır.

4.1. Lazer Cihazı

Deney düzeneğinde, ışık kaynağı olarak Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Biyomedikal Enstrümantasyon Laboratuvarı'nda geliştirilen sabit 635 nm dalga boyuna sahip, maksimum 1.5 W optik güce kadar çalışabilen FDT lazer cihazı kullanılmıştır. Cihazın lazer dalga boyu spektrumu Şekil 4.2'de verilmiştir.

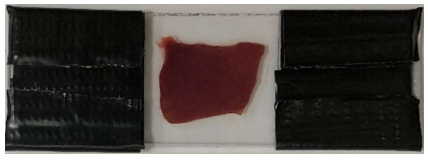


Şekil 4.2 : FDT Lazer cihazı dalga boyu spektrumu.

FDT lazer cihazı, sürekli, pulse, burst pulse ve süper pulse olmak üzere 4 farklı ışınım moduna sahiptir. İstenilen ışık dozunun sağlanabilmesi için gerekli enerji, cihaz ekranından yer alan güç ve uygulama süresi seçeneklerinden ayarlanabilmektedir.

4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Deneylerde tavuk karaciğer dokusu kullanılmıştır. Dokular neşter kullanılarak toplayıcı kürenin portunu tamamen kapatacak büyüklükte düz tabakalar halinde kesilerek Şekil 4.3'te gösterildiği gibi iki mikroskop lamı arasına yerleştirilmiştir.



Şekil 4.3 : Ölçüm için hazırlanmış doku örneği.

Hazırlanan doku örnekleri 4 ayrı deney grubunda kullanılmak üzere farklı koşullara maruz bırakılmıştır. 1.deney grubunun doku örnekleri için, taze doku iki mikroskop lamı arasına yerleştirilmiş ve mikrometreyle doku kalınlıkları ölçülmüştür (Şekil 4.3). Karaciğerin damarlı ve kanlı yapısından dolayı kesilen dokularda parçalanma, damarlı

yapı ve delik bulunmayan 0,8- 1 mm arasında kalınlığa sahip parçalar doku örneği olarak seçilmiştir.

2. deney grubu oluşturulurken kesilen doku parçalarının bir kısmı % 0,9 izotonik salin çözeltisi içerisinde Şekil 4.4'de gösterildiği gibi 10 dk bekletilmiştir.



Şekil 4.4 : İzotonik salin çözeltisinde bekletilen doku örnekleri.

Daha sonra 2-3 dakika kenarda bekletilerek fazla salin çözeltisinden arındırılan doku parçaları iki lam arasına yerleştirilerek sabitlenmiştir. Doku kalınlıkları mikrometre yardımıyla ölçülerek daha sonra kullanılmak üzere kaydedilmiştir.

Doku içerisinde bulunan su oranının optik parametreleri etkileyeceği göz önünde bulundurularak dehidrasyonun etkisi incelenmek üzere dehidrasyon ve kontrol olarak iki alt gruptan oluşan 3. deney grubu doku örnekleri hazırlanmıştır. Kontrol grubu için doku parçaları iki lam arasına yerleştirilirken dehidrasyon grubu için doku parçaları tek bir lam üzerine yerleştirilerek hazırlanmıştır. İlk olarak oluşturulan alt gruplardaki doku örneklerinin dijital mikrometre ile kalınlıkları ölçülmüş, daha sonra ağırlıkları elektronik terazi ile tartılmış ve Şekil 4.5'de görüldüğü gibi 37° C elektrotermal inkübatöre yerleştirilmiştir.



Şekil 4.5 : İnkübatöre yerleştirilmiş doku örnekleri.

Dokunun optik parametreleri üzerindeki etkilerini belirlemek için, hazırlanan doku örnekleri farklı süreler (4, 8, 12, 16, 20, 24 saat) boyunca inkübatörde tutulduktan sonra herbirinin ağırlıkları tartılmış ve doku kalınlıkları ölçülerek kaydedilmiştir. Her iki alt gruptaki doku örneklerinin hidrasyon seviyesindeki değişimi belirlemek için, incelenen herbir süre için 3'er örnek hazırlanarak çıkarılan örnekler tekrar kullanılmamıştır. Örnekler inkübatörden çıkarıldıktan sonrada elektronik terazi ile tartılarak herbir doku örneği için % su (ağırlık) kaybı hesaplanmıştır.

Son olarak, dokunun optik parametrelerinde termal etki ile meydana gelen koagülasyonun sebep olduğu değişimi incelemek için 4. Deney grubu oluşturulmuştur. Bu bağlamda, bir beherglass içerisine yerleştirilen doku örnekleri, Şekil 4.6'daki gibi sıcaklığı sabit 95 °C ayarlanan su banyosunda 10 dk süre ile bekletilmiştir.

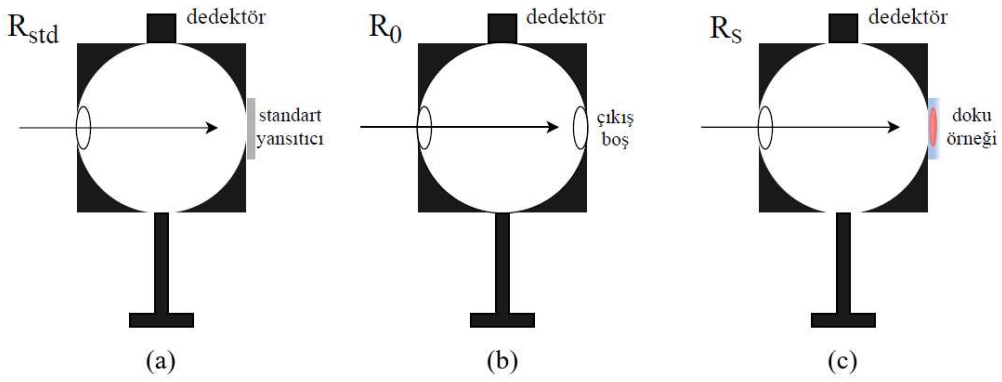


Şekil 4.6 : Su banyosuna yerleştirilmiş doku örnekleri.

Bu işlemin ardından, termal dengenin sağlanması amacıyla doku örnekleri 5 dk süre ile oda sıcaklığında bekletilmiş ve daha sonra optik parametrelerinin tahmini için gerekli deneysel ölçümler gerçekleştirilmiştir.

4.3. Deneysel Ölçümler

Bu çalışmada dokunun in vitro ortamda optik özelliklerin parametrelerinin soğurma katsayısı (μ_a) ve indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s') belirlenmesinde kullanılmak üzere hesaplanan toplam yansıma (M_R) ve toplam geçirgenlik (M_T) değerleri tekli toplayıcı küre sistemi kullanılarak belirlenmiştir. Bu değerlerin hesaplanabilmesi için toplayıcı küre sisteminde, M_R için 3 ölçüm ve M_T için 3 ölçüm olmak üzere toplam 6 farklı ölçüm yapılmıştır.

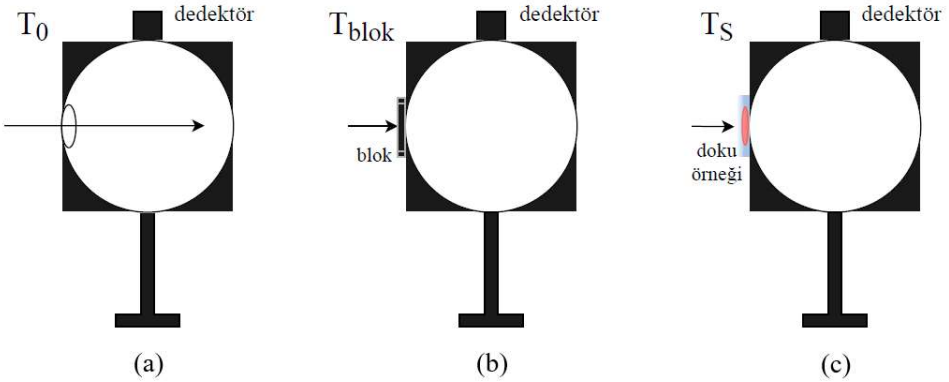


Şekil 4.7 : Toplam yansıma (M_R) hesabı için ihtiyaç duyulan R_{std}, R_0 ve R_S ölçümleri.

M_R değerinin hesaplanabilmesi Şekil 4.7'de şematik olarak gösterilen 3 ölçüm gerçekleştirilmiştir. İlk olarak toplayıcı kürenin çıkış portu %99 yansıtıcı yüzeye sahip standart yansıtıcı ile kapatılarak dağınık yansıma (diffuse reflectance, R_{std}) değeri ölçülmüştür. Standart yansıtıcının dokudan daha fazla yansıma özelliğine sahip olması istendiği için yansıtıcı yüzeyi %99 standart seçilmektedir [58]. Daha sonra kürenin giriş ve çıkış portları boş bırakılarak, teoride yansıma yapmaması gereken ışının, ölçümü sonucunu etkileyebilecek küçük değerlerde yansıma yapma ihtimaline karşı R_0 değeri ölçülmüştür. M_R değerinin hesaplanabilmesi için son olark kürenin çıkış portuna doku örneği yerleştirilerek yapılan ve sonucunda yansıma değeri (R_S) veren 3. ölçüm gerçekleştirilmiştir. Ölçümler sonunda bu değerler kullanılarak toplam yansıma:

$$M_R = r_{std}.\frac{R_S - R_0}{R_{std} - R_0} \quad (4.1)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Bu eşitlikte verilen r_{std} standart yansıtıcı bir malzeme olup değeri 0,99'dur.



Şekil 4.8 : Toplam geçirgenlik (M_T) hesabı için ihtiyaç duyulan T_0, T_{blok} ve T_S ölçümleri.

Toplam geçirgenlik (M_T) değeri için gerekli 3 ölçüm Şekil 4.8'de şematik olarak verilmiştir. İlk ölçümde çıkış portu kapatılarak kürede ışığın dağınık geçirgenlik (T_0) değeri ölçülmüştür. Bir sonraki adımda kürenin giriş portunun blok ile kapatılarak ışık ve doku olmadan kürenin arkaplan ölçümü (T_{blok}) belirlenmiştir. Son olarak, kürenin giriş portuna doku yerleştirilerek geçirgenlik değeri (T_S) ölçülmüştür. Bu işlemler sonucunda toplam geçirgenlik:

$$M_T = \frac{T_S - T_{blok}}{T_0 - T_{blok}} \quad (4.2)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır.

Gerçekleştirilen 6 ölçüm, 4 deney grubundaki tüm doku örnekleri için 3'er defa tekrarlanmış ve elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerlerin yanısıra doku kalınlığı, dokunun kırıcılık indisi, lam kalınlığı, kürenin geometrik özellikleri gibi parametrelerin girildiği veri dosyası IAD programında çalıştırılarak ölçüm değerine karşılık gelen soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenmiştir.

4.4. Simülasyon Çalışması

Doku üzerinde gerçekleştirilen 4 farklı işlem ile oluşturulan 4 deney grubu için elde edilen optik parametreleri kullanılarak MCML Monte Carlo yazılımı ile doku örnekleri basit bir geometriye sahip olarak düşünülmüş ve silindirik disk şeklinde modellenmiştir. Her bir senaryo için belirlenen soğurma katsayısı ve indirgenmiş saçılma katsayısının yanısıra literatürden elde edilen tavuk karaciğer dokusu için anizotropi faktörü ve kırılma indis değerleri programa girdi olarak kullanılmıştır. Kalınlıkları 0.45 mm olarak belirlenen doku modellerinin herbirinin üzerine 635 nm dalga boyunda 10 milyon foton yollanarak model içerisindeki optik güç yoğunluğu dağılımları elde edilmiştir.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmanın bu bölümünde, biyolojik doku örneklerinin hazırlanmasında veya ışığın tedavi amaçlı kullanıldığı çalışmalarda dokuya uygulanan çeşitli işlemlerin optik parametreler üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla Bölüm 4'de detaylı olarak belirtilen yöntemlerle hazırlanmış 4 farklı deney grubunun doku örnekleri için toplayıcı küre sistemi ile ölçülen M_R ve M_T değerleri kullanılarak IAD programında elde edilen μ_a ve μ_s' değerleri verilmiştir. Ek olarak, MCML kodları ile modellenen doku örneklerinin optik güç yoğunluğu dağılımlarına değinilmiştir.

5.1. Taze Doku Örneği

İlk deney grubunda yer alan, 20 farklı taze doku örneği ile yapılan ölçümler sonucunda soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenmiştir. Bu bağlamda, tavuk karaciğerinin 635 nm dalgaboyu için soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları sırasıyla 0.20 ± 0.04 mm^{-1} ve 0.94 ± 0.09 mm^{-1} olarak elde edilmiştir. Dokuların bekletildiğinde tazeliklerini kaybettiği ve bunun sonucunda optik parametrelerinin değiştiği bilinmektedir [59]. Bu nedenle, in vivo çalışmalar için dokunun optik parametrelerinin en yakın tahminin yapılabilmesi için in vitro ölçüm sırasında incelenecek doku örneklerinin mümkün olduğunca taze olması gerekmektedir.

5.2. Arındırılmış Doku Örneği

Biyolojik doku örneği hazırlanırken en sık uygulanan işlemlerden biri, doku örneklerinin izotonik salin çözeltisinde bekletilerek dokunun fazla kan kalıntılarından arındırılmasıdır. Aynı zamanda dokuların saklanması için de kullanılan bu yöntem, hazırlanan doku örneklerinin ölçüm için bekletildiği sırada kurumasını önlemektedir [59]. Literatürde yer alan bazı çalışmalarda, optik parametreler ölçülmeden önce de örneklerin izotonik salin çözeltisinde saklandığı görülmüştür [60-62]. Bu bağlamda, deneysel çalışmanın ikinci

grubunda salin çözeltisinin dokunun optik parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla %0,9 izotonik sodyum klorür çözeltisinde 10 dk bekletilen doku örnekleri ile yapılan ölçümler sonucunda 635 nm dalgaboyu için soğurma katsayısı 0.18 ± 0.04 mm^{-1} olarak belirlenirken indirgenmiş saçılma katsayı ise $0.98 \pm 0,05$ mm^{-1} olarak elde edilmiştir. Taze dokuya kıyasla, soğurma katsayısında küçük bir azalma görülürken indirgenmiş saçılma katsayısında çok az miktarda artış gerçekleşmiştir. İndirgenmiş saçılma katsayısı, salin çözeltisinin doku içinde ışığın saçılmasına sebep olan parçacıklarının kırılma indislerindeki değişime bağlı olarak saçılma davranışlarındaki değişiklikten etkilenmektedir. Soğurma katsayısındaki değişim ise, hemoglobin başta olmak üzere kromoforların yapısındaki değişimden etkilenmektedir [59]. Benzer bir çalışmada parametrelerin klinik amaçlarla kullanılabilmesi için, kanın optik parametrelerinin ve dokunun kan içermeyen parametrelerinin ayrı ayrı ölçülerek daha sonra birleştirilmesi gerektiğinden bahsedilmektedir [63].

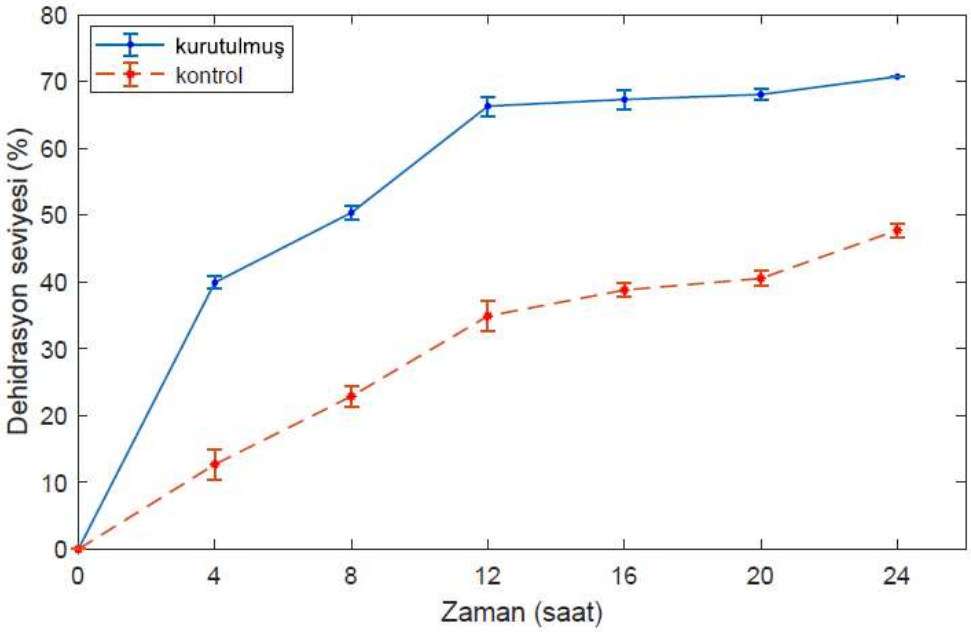
Oluşturulan bu deney grubu ile doku örneklerinin salin çözeltisinde kısa süreli bekletilmesinin dokunun optik parametrelerinde küçükde olsa değişikliğe sebep olduğu görülmektedir. Bu nedenle biyolojik dokuların optik parametrelerinin güvenilir ve doğru şekilde belirlenebilmesi için doku örneklerinin hazırlanma sürecinin bilinmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

5.3. Kurutulmuş Doku Örneği

Doku örneklerinde meydana gelen kurumanın, dokunun optik parametreleri üzerine etkisi oluşturulan üçüncü deney grubunun her bir alt grubunun ağırlık ölçümleri ve toplayıcı küre sistemi ölçümü ile belirlenmiştir. İlk olarak, doku örnekleri kurutulmuş ve kontrol olarak 2 alt gruba ayrılmış, hazırlanan doku örneği grupları 37 °C inkübatörde 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saat bekletilip çıkartıldıktan sonra ölçümleri yapılmıştır. Kurutulmuş doku örnekleri inkübatöre sadece bir mikroskop lamı üzerinde konulurken kontrol grubundaki örnekler iki mikroskop lamı arasına yerleştirilerek hazırlanmıştır. Başka bir deyişle, kurutulmuş doku örnekleri doğrudan inkübatöre maruz bırakılırken kontrol grubu dolaylı olarak kurumanın etkisine bırakılmıştır.

Belirlenen saat aralıklarıyla inkübatörden çıkarılan kurutulmuş ve kontrol gruplarındaki doku örneklerinin ağırlıklarının tekrar ölçülmesi sonucunda dokudaki su konsantrasyonu

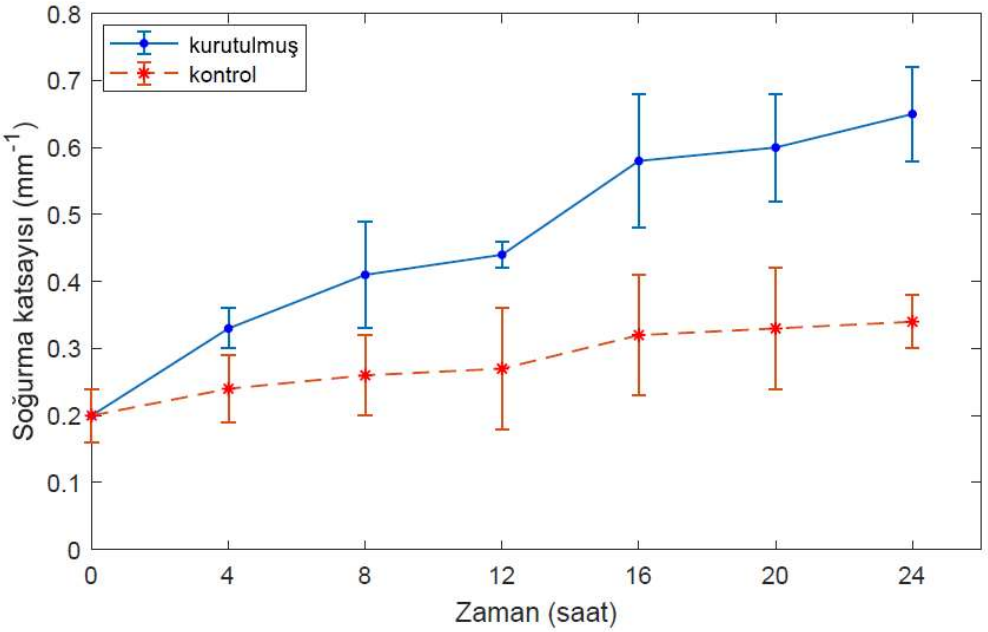
değişiminin ağırlıklarda azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir. İnkübatörde bekleme süresine göre dehidrasyon seviyesi (%)'deki değişimler her iki alt grup içinde Şekil 5.1'de verilmiştir.



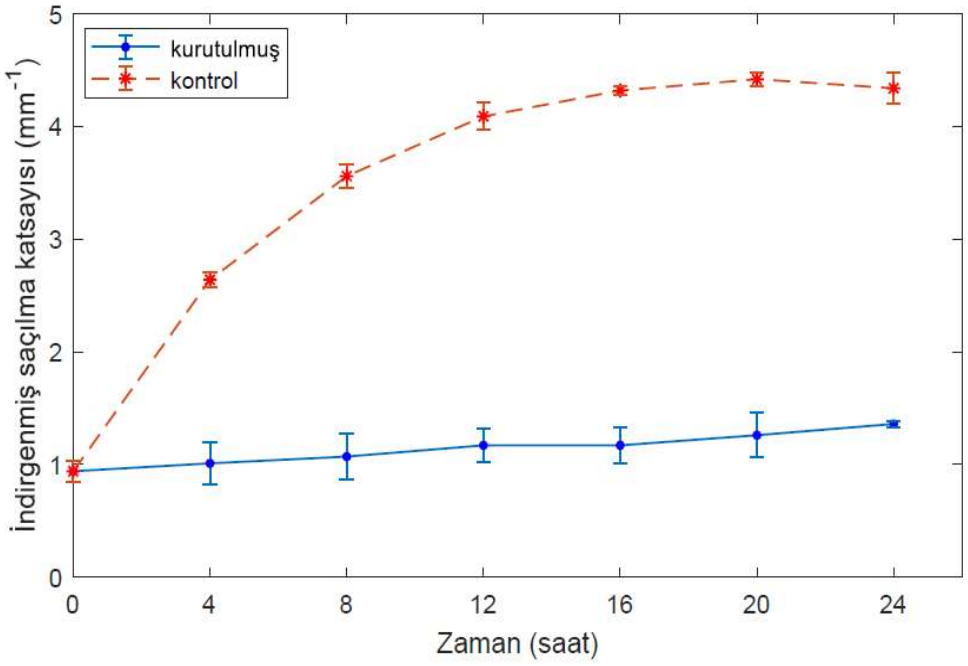
Şekil 5.1 : Kurutulmuş doku örnekleri ve kontrol grupları için zamanın bir fonksiyonu olarak dokunun dehidrasyon seviyesi.

Doku örneklerinin ağırlığında, inkübatörede ilk 12 saatlik bekleme süresinde keskin bir şekilde düşüş görülürken 16, 20 ve 24 saatlik periyotlar sonucunda yapılan ölçümlerde daha az bir değişim meydana gelmiştir. Buna ek olarak, su kaybıyla örnek kalınlığının da azaldığı gözlemlenmiştir. 24 saat sonunda maksimum ortalama ağırlık kaybı, kurutulmuş doku örneklerinde % 70,71 ± 0,07 oranında, kontrol grubunda ise % 47,74 ± 1,06 oranında olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, kontrol grubundaki dehidrasyon seviyesinin daha düşük olmasının nedeninin kurutulmuş doku örneklerinin inkübatöre sadece bir mikroskop lamı üzerinde konularak doğrudan inkübatöre maruz bırakılırken kontrol grubundaki örneklerin iki mikroskop lamı arasına yerleştirilerek dolaylı olarak daha az kurumasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kurutulmuş ve kontrol grupları tavuk karaciğeri örnekleri için soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayısının inkübatörde bekleme süresine bağlı olarak değişimi Şekil 5.2'de gösterilmiştir.



(a)



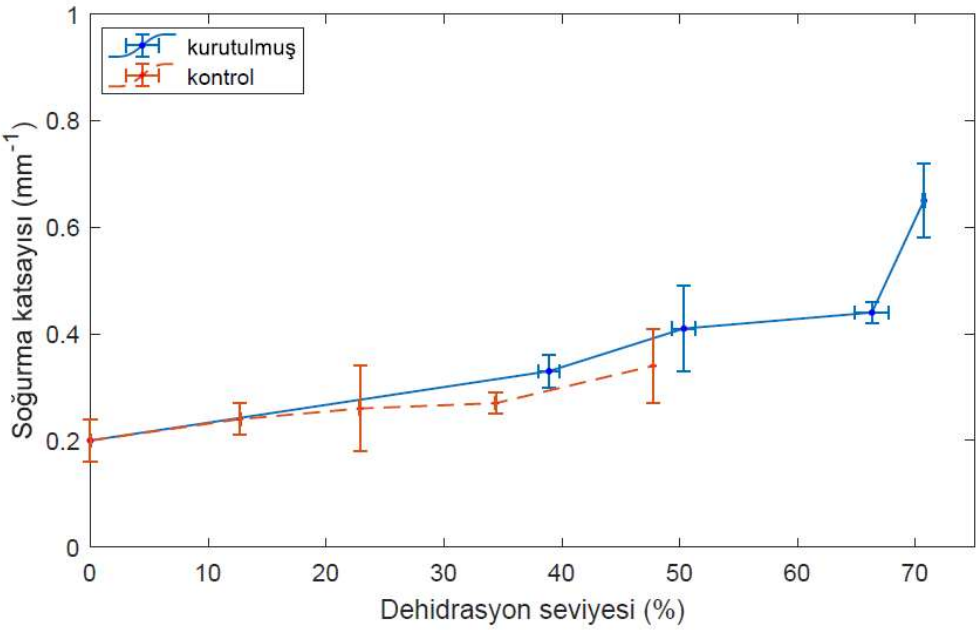
(b)

Şekil 5.2 : Kurutulmuş doku örnekleri ve kontrol grubu doku örneklerinin optik parametrelerinin zamana bağlı değişimi: (a) Soğurma katsayısı; (b) İndirgenmiş saçılma katsayısı.

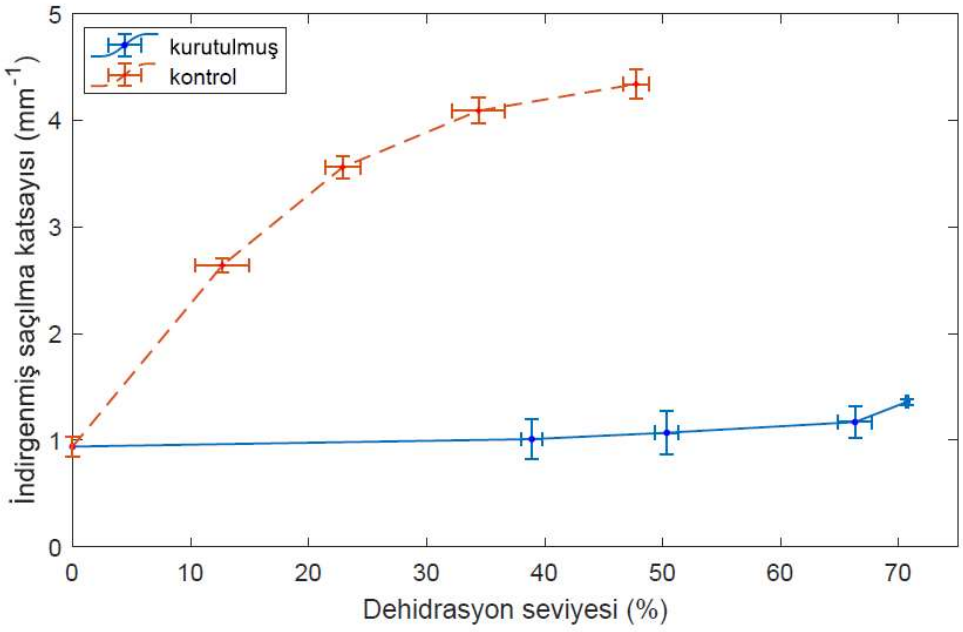
Kurutulmuş doku örneklerinin soğurma katsayısı, başlangıçta kademeli olarak artarken 16 saatlik periyottan sonra artışın azaldığı belirlenmiştir. Ancak kontrol grubu doku örnekleri için inkübatörde kalma süresine bağlı olarak soğurma katsayısında ciddi bir artış

görülmememiştir (Şekil 5.2.a). Bu bağlamda, her iki deney grubunun aynı süre boyunca inkübatörde durmasına rağmen, kurutulmuş doku örnekleri için soğurma katsayısındaki değişimin, kontrol grubu için elde edilen değişimden daha büyük olduğu söylenebilir. Şekil 5.2.b'de ise, inkübatörde bekleme süresinin bir fonksiyonu olarak indirgenmiş saçılma katsayısındaki değişim verilmiştir. Kurutulmuş doku örneklerinin indirgenmiş saçılma katsayısında küçük bir artış gözlemlenmiştir. Buna karşılık, kontrol grubu doku örnekleri için indirgenmiş saçılma katsayısındaki değişim, zamanla belirgin bir şekilde artmıştır. Sonuç olarak, zamana bağlı olarak dokudaki kuruma oranının değişmesiyle optik parametrelerinde göz önünde bulundurulması gereken değişimlere neden olduğu anlaşılmıştır.

Şekil 5.3.a ve b ise, dehidrasyon seviyesinin bir fonksiyonu olarak tavuk karaciğerinin soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayısındaki değişimi göstermektedir. Dokudaki dehidrasyon seviyesinin artması ile tavuk karaciğerinin soğurma katsayısının her iki gruptaki doku örnekleri için arttığı Şekil 5.3(a)'da görülmektedir. Artışın her iki grupta görülmesiden dolayı soğurma katsayısının dokudaki su oranından etkilendiği, fakat susuz kalma yöntemine bağlı olmadığı söylenebilir. Artan su kaybı, hücrelerde yoğunluk artışına ve doku örneklerinin büzülmesine sebep olmaktadır. Ancak, kromoforların sayısı değişmemektedir [64]. İndirgenmiş saçılma katsayısı üzerindeki etkisi ise kurutulmuş doku örnekleri ve kontrol grubu doku örnekleri için oldukça farklıdır (Şekil 5.3(b)). Dokudaki su içeriğinin azalması ile doğrudan inkübatöre maruz bırakılan doku örneklerinden oluşan kurutulmuş grubunun indirgenmiş saçılma katsayısının neredeyse sabit kaldığı görülürken iki lam arasında aynı inkübatör koşullarına yerleştirilen kontrol grubu doku örneklerinde sürekli olarak artmıştır. Her iki grup için birbirinden çok farklı davranış sergileyen indirgenmiş saçılma katsayısının hidrasyon seviyesi ile arasında doğrudan bir ilişki olmadığı sonucuna varılabilir.



(a)



(b)

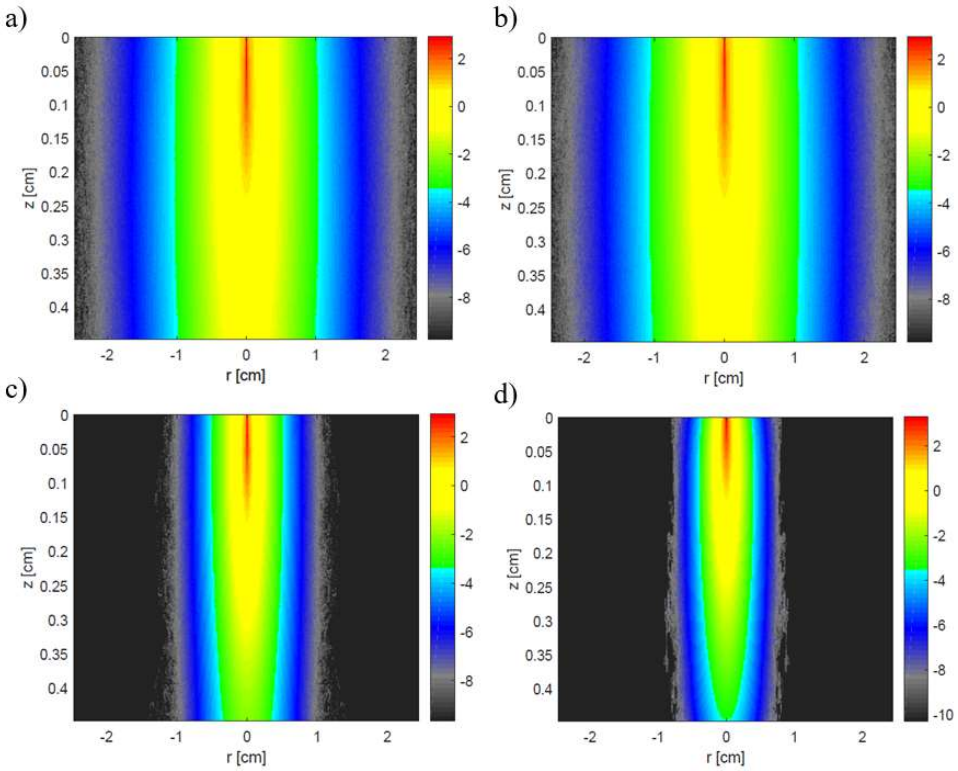
Şekil 5.3 : Kurutulmuş doku örnekleri ve kontrol grubu doku örneklerinin dehidrasyon seviyelerine bağlı olarak optik parametrelerindeki değişimler: (a) Soğurma katsayısı; (b) İndirgenmiş saçılma katsayısı.

5.4. Koagüle Doku Örneği

Lazer-doku etkileşiminde, fototermal işlemler sırasında dokuların yapıları ve görünümü önemli ölçüde değişmektedir [65]. Özellikle karaciğer dokusu, farklı kırılma indisleri ile farklı boyutlara sahip ve ışığın saçılmasına neden olan (organeller, kılcal damarlar, hücre çekirdekleri ve hücreler gibi) bileşenlerden oluşan heterojen bir yapıdır. Dokunun termal koagülasyonu (pıhtılaşması), dokudaki bu bileşenlerin dağılımındaki değişikliklere, organellerde boyut değişikliklerine ve kırılma indekslerinde artan uyumsuzluğa neden olmaktadır. Bu nedenle, sıcaklık değerine göre termal etkilere farklı cevaplar vermesi ve karmaşık bir yapıya sahip olması nedeniyle karaciğer dokusu üzerinde termal koagülasyon ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (Örneğin, [66-69]). Bu çalışmada termal etkilerin incelenmesi amacıyla, 95°C sabit sıcaklığa sahip bir su banyosunda 10 dk bekletilerek hazırlanan son deney grubunda yer alan doku örneklerinin ölçümleri sonucunda 635 nm için belirlenen soğurma katsayısı 0.25 ± 0.06 mm^{-1} iken indirgenmiş saçılma katsayısı 9.28 ± 0.92 mm^{-1}'dir.

5.5. MCML Simülasyonu

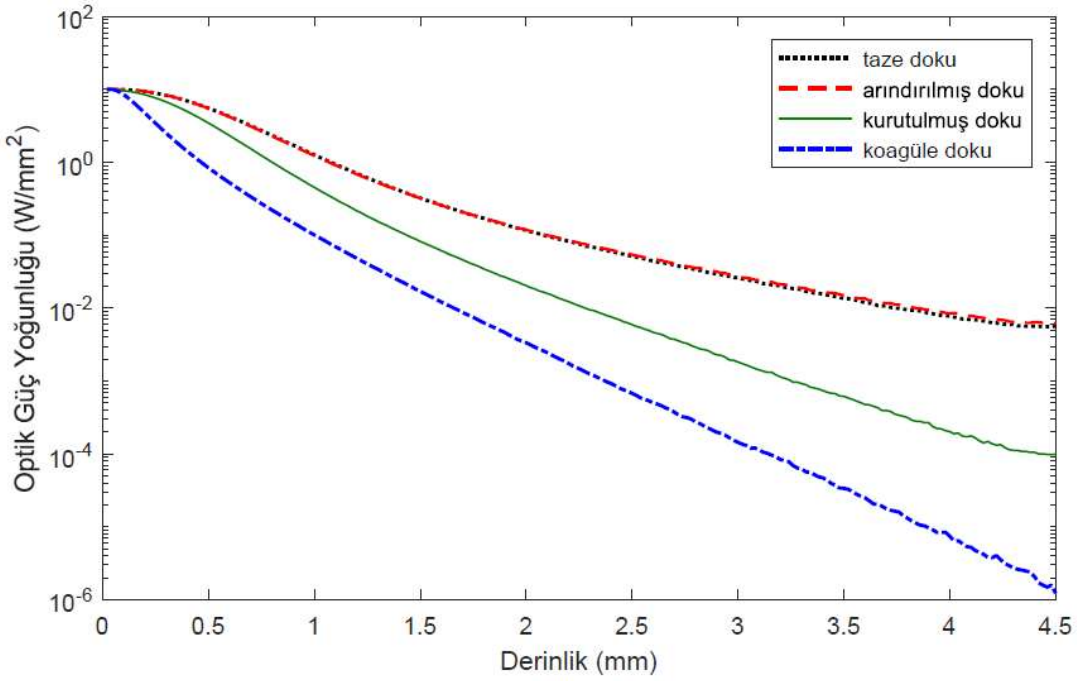
Bu çalışmada, taze karaciğer doku örneği ve doku örnekleri üzerine uygulanan çeşitli işlemlerin dokunun optik özellikleri üzerine etkisi incelemek üzere oluşturulan deney gruplarındaki arındırılmış, kurutulmuş ve koagüle edilmiş doku örnekleri için MCML simülasyon kodu ile 4 farklı doku modeli oluşturulmuştur. Deneysel çalışma ile elde edilen taze, arındırılmış, kurutulmuş ve koagüle edilmiş tavuk karaciğeri dokusuna ait optik parametre değerleri kullanılarak oluşturulan her bir modelin 635 nm dalga boyu için optik güç yoğunluklarına ait iki boyutlu dağılımlar Şekil 5.4'te gösterilmektedir.



Şekil 5.4 : Oluşturulan doku modellerinde 635 nm ışığın oluşturduğu iki boyutlu optik güç yoğunluğu dağılımları: (a) taze, (b) arındırılmış, (c) kurutulmuş ve (d) koagüle edilmiş.

Dokuya uygulanan bu çeşitli işlemler kan, hücre yoğunluğu ve su içeriğini etkilemektedir. Bu nedenle optik parametrelerde meydana gelen değişiklikler her bir deney grubu için optik güç yoğunluğu dağılımları farklı olmasına neden olmuştur. Şekilde görüldüğü üzere, taze ve arındırılmış doku örnekleri için optik güç yoğunluğu dağılımları dokuda nüfus ettiği derinliğe bağlı olarak aynı oranda değişiklik göstermektedir. Kurutulmuş doku örneğinde ise bu dokulara oranla ışığın dokuda fazla ilerleyemediği görünmektedir. Bu olay, artan soğurulma oranının dokuda ilerleyebilen foton sayısında azalmaya neden olması ile açıklanabilirmektedir [70]. Koagülasyon, doku örneklerinin soğurma katsayısında ciddi bir değişikliğe sebep olmamasına rağmen indirgenmiş saçılma katsayısı önemli ölçüde artmıştır. Bu artış, fazla saçılmaya bağlı olarak daha fazla yol almasını sağlasa da, derinliğe bağlı optik güç yoğunluğu değerinde azalmaya neden olmaktadır.

Doku örneği modellerine ait derinliğin bir fonksiyonu olarak optik güç yoğunluğu (fluence rate) değerleri için simülasyon sonuçları Şekil 5.5'te gösterilmiştir.



Şekil 5.5 : Oluşturulan doku modellerinde derinliğin bir fonksiyonu olarak 635 nm ışığın optik güç yoğunluğu.

635 nm dalga boyuna sahip ışık, arındırılmış doku örneklerinde taze doku örneklerine oranla soğurma katsayısındaki azalma sebebiyle daha derine nüfuz ederken az miktarda olsa artan indirgenmiş saçılma katsayısının etkisiyle daha geniş yayılım göstermiştir. Kurutulmuş ve koagüle edilmiş doku örneklerinde ise dokudaki kan ve su içeriğindeki değişiminden etkilenen optik parametreler yüzünden ışığın derine nüfuz etmediği sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 5.5). Ayrıca, simulasyon sonuçlarında koagüle doku örnekleri için elde edilen iki boyutlu optik güç yoğunluğu dağılımı ve derinliğe bağlı optik güç yoğunluğu grafik değeri literatürdeki benzer çalışma ile uyum içerisinde bulunmuştur [71].

5.6. Tartışma ve Öneriler

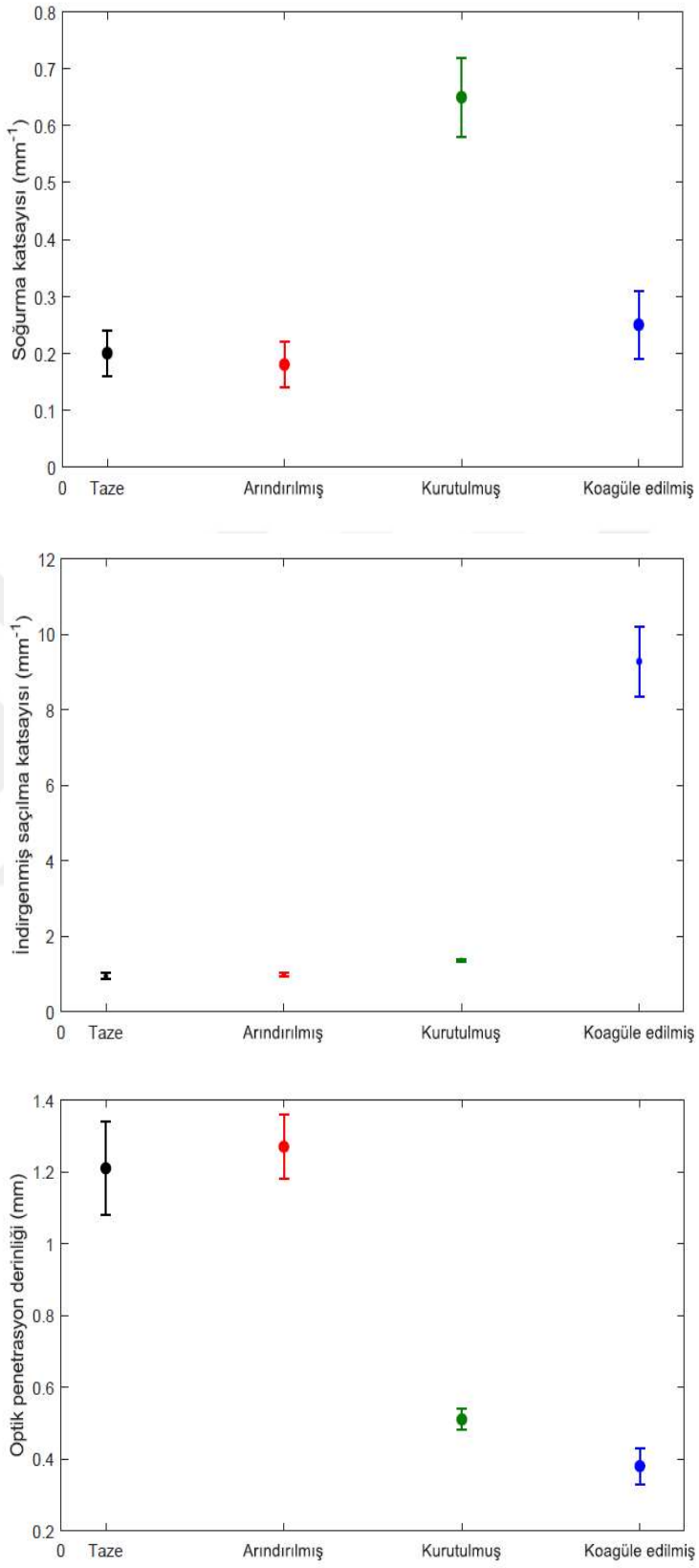
Işığın medikal kullanım alanlarında, hastalığın doğru teşhisin yapılabilmesi ya da tedavi uygulamalarında başarılı olabilecek optimum optik dozun belirlenebilmesi için hedef dokunun optik parametrelerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Söz konusu parametreler doku örneklerinin laboratuvar araştırmalarında yapılan işlemlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedirler. Benzer şekilde tedavi amaçlı kullanımda lazer ışığının hedef

dokuda yapabileceği fototermal etkilerde dokunun optik özelliklerini değiştirebilmektedir. Bu çalışmada, biyolojik doku örneklerinin izotonik salin çözeltisi ile arındırılması, kurutulması ve koagüle edilmesi işlemlerinin ardından başlıca optik parametreleri olan soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayılarındaki değişimler incelenmiştir. Ayrıca, dokunun optik parametre değerlerine bağlı olarak optik penetrasyon derinliği,

$$\delta = \frac{1}{\sqrt{3 \cdot \mu_a \cdot (\mu_a + \mu_s')}} \tag{5.1}$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. 3 farklı senaryo ve taze doku örnekleri ile hazırlanan 4 deney grubu için belirlenen soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları ve hesaplanan optik penetrasyon derinliği değerleri Şekil 5.6'da verilmiştir.

Şekilde görüldüğü üzere, biyolojik dokulara uygulanan çeşitli işlemler optik parametrelerde ve buna bağlı olarak optik penetrasyon derinliklerinde değişimler meydana gelmiştir. 635 nm dalgaboyuna sahip lazer ışığı için taze ve arındırılmış doku örneklerinin optik parametrelerinin ve dolayısıyla optik penetrasyon derinliklerinin birbirine yakın değerlerde (sırasıyla 1.21 ± 0.13 mm ve 1.27 ± 0.09 mm) oldukları görülmüştür. Kurutulmuş ve koagüle doku örneklerinin görünümünde, yapısında ve bileşenlerinde meydana gelen değişimler, dokunun optik parametrelerinde önemli ölçüde değişikliklere neden olmuştur. Buna bağlı olarak, optik penetrasyon derinliğinde yaklaşık olarak %60-70 oranında azalma olup sırasıyla 0.51 ± 0.03 mm ve 0.38 ± 0.05 mm değerlerine sahip oldukları bulunmuştur.



Şekil 5.6 : Çeşitli işlemler uygulanarak hazırlanan 4 deney grubu doku örneklerinin (a) soğurma katsayıları (b) indirgenmiş saçılma katsayıları ve (c) optik penetrasyon derinlikleri.

Kurutulmuş doku örneklerinde, değişen su konsantrasyonu nedeniyle hem soğurma hem de indirgenmiş saçılma katsayısında artış gözlemlenmiştir. Soğurma katsayısında görülen büyük artışın sebebi olarak, dehidrasyona bağlı doku büzülmesi ile aynı ışık enerjisinin dokuda daha küçük bir hacimde soğurulması gösterilebilir [72]. Kogüle edilmiş doku örneğinde ise termal etki nedeniyle dokunun görünümünde, doku bileşenlerinin dağılımında, boyutunda ve kırılma indislerinde meydana gelen değişimler soğurma katsayısını küçük miktarda arttırırken indirgenmiş saçılma katsayısında büyük bir artışa sebep olmuştur. Artan saçılma nedeniyle ışığın, koagüle dokuda derine nüfuz edemediği sonucuna varılmıştır.

Bu tez çalışmasının, tedavi süreçlerinde sağlıklı dokuda hasara sebep olmayacak şekilde hedef dokuya uygulanacak optimum dozun hesaplamasına katkı sağlaması beklenmektedir. Dokuda meydana gelebilecek olan dehidrasyon ve koagülasyon gibi termal etkilerin kontrol edilmesinin doz hesabı ve ışığın dokuya ne kadar nüfuz edeceğinin belirlenebilmesi açısından önemli olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, farklı dokular ve farklı dalga boylarında termal etkilerin söz konusu olduğu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Örneğin; normal ve adenomatöz kolon dokuları ile yapılan çalışmada, fototermal etki soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayılarında önemli artışa sebep olurken optik penetrasyon derinliklerinde önemli ölçüde azalmaya neden olduğu görülmüştür [73]. Bu yüzden termal etkilerin sebep olduğu optik penetrasyon derinliğindeki azalmanın, lazer kaynaklı termoterapi (LITT) ve fotodinamik tedavi (PDT) gibi ışık kaynaklı tedaviler sürecinde göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Son olarak, in vitro koşullarda gerçekleştirilen bu çalışmanın bir sonraki adımı olarak in vivo şartlar için de incelenmesi önerilmektedir. Bu bağlamda, gerekli etik kurul onaylarının alınmasının ardından yapılacak hayvan çalışmalarıyla termal etkilerin optik parametreler üzerindeki etkilerinin daha doğru olarak belirlenmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

[1] Rastegar, S. ve Motamedi, M. (1990). Theoretical analysis of dynamic variation of temperature-dependent optical properties in the response of laser-irradiated tissue, *Laser-Tissue Interaction*, Proceedings Volume 1202, 253-259.

[2] Skinner, M. G., Iizuka, M. N., Kolios, M. C., ve Sherar, M. D. (1998). A theoretical comparison of energy sources-microwave, ultrasound and laser-for interstitial thermal therapy, *Physics in Medicine & Biology*, 43(12), 3535.

[3] Steiner, R. (2011). Laser-Tissue Interactions, *Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*, 23-36.

[4] Schmidt, F. E. W. (1999). *Development of a Time-Resolved Optical Tomography System for Neonatal Brain Imaging*. (Doktora Tezi). University College London.

[5] Almadi, M. (2014). *Optical Properties Measurements of Rat Muscle and Myocardium at 980 and 1860 nm Using Single Integrating Sphere Technique*. (Yüksek Lisans Tezi). University of Miami, Coral Gables, Florida.

[6] Hamblin, M. R. ve Demidova, T. N. (2006, February). Mechanisms of low level light therapy. In Mechanisms for low-light therapy (Vol. 6140, p. 614001). International Society for Optics and Photonics.

[7] Parrish, J. A. (1981). New concepts in therapeutic photomedicine; photochemistry, optical targeting and the therapeutic window, *Journal of Investigative Dermatology*, 77(1), 45-50.

[8] Wilson B. C. ve Patterson M. S. (1986). The physics of photodynamic therapy, *Phys. Med. Biol.*, 31, 327-360.

[9] Yavari, N. (2006). *Optical Spectroscopy for Tissue Diagnostics and Treatment Control*. (Doktora Tezi). University of Bergen, Norway.

[10] Saidi, I. S., Steven L. J. ve Frank K. T. (1995). Mie and Rayleigh Modeling of Visible-Light Scattering in Neonatal Skin, *Applied Optics*, 34(31), 7410.

[11] Vo-Dinh, T. (Ed.). (2014). *Biomedical photonics handbook: biomedical diagnostics*. CRC press.

[12] Niemz, M. H. (2007). *Laser-Tissue Interactions*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

[13] Tuchin, V. (2015). Tissue Optics and Photonics: Biological Tissue Structures, *J of Biomedical Photonics & Eng*, 1(1), 3-21.

[14] Bolin, F. P., Luther E. P., Roy C. T. ve Robert J. F. (1989). Refractive Index of Some Mammalian Tissues Using a Fiber Optic Cladding Method, *Applied Optics*, 28(12), 2297.

[15] Beek, J. F., Blokland, P., Posthumus, P. Aalders, M., Pickering, J. W., Sterenborg, H. J. C. M. ve Van Gemert M. J. C. (1997). In vitro double-integrating-sphere optical properties of tissues between 630 and 1064 nm, *Phys. Med. Biol*., 42, 2255–2261.

[16] Van Hillegersberg, R., Pickering, J. W., Aalders, M. ve Beek, J. F. (1993). Optical Properties of Rat Liver and Tumor at 633 nm and 1064 nm: Photofrin Enhances Scattering, *Lasers in Surgery and Medicine*, 13, 31-39.

[17] Germer, C. T., Roggan, A., Ritz, J. P. et al. (1998). Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range, *Lasers Surg. Med*., 23, 194–203.

[18] Parsa, P., Jacques, S. L., ve Nishioka, N. S. (1989). Optical properties of rat liver between 350–2200 nm, *Appl. Opt.*, 28, 2325–2330.

[19] Henyey, L. G. ve Greenstein, J. L. (1941). Diffuse radiation in the galaxy, *Astrophys. J.*, 93, 70–83.

[20] Grossweiner, L. I., Grossweiner, J. B., ve Rogers, B. G. (2005). *The science of phototherapy: an introduction.* Dordrecht, The Netherlands: Springer.

[21] Welch, A. J., & Van Gemert, M. J. (Eds.). (2011). *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue* (Vol. 2). New York: Springer.

[22] Eason, R. (Ed.). (2007). *Pulsed laser deposition of thin films: applications-led growth of functional materials*. John Wiley & Sons.

[23] Dougherty, T. J., Gomer, C. J.,Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J. ve Peng Q. (1998). Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 90, 889–905.

[24] Nilsson, A. M. K., Berg, R., ve Andersson-Engels, S. (1995). Measurements of the optical properties of tissue in conjunction with photodynamic therapy, *Appl. Opt.*, 34, 4609–4619.

[25] Zhu T. C. ve Finlay J. C. (2008). The role of photodynamic therapy (PDT) physics, *Medical Physics*, 35(7), 3127-3136.

[26] Kim, S., Shin, S. ve Jeong S. (2015). Effects of tissue water content on the propagation of laser light during low-level laser therapy, *Journal of Biomedical Optics,* 20(5), 051027.

[27] Hashmi, J. T., Huang, Y. Y., Osmani, B. Z., Sharma, S. K., Naeser, M. A., ve Hamblin, M. R. (2010). Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation, *Pm&r*, 2, S292-S305.

[28] Jiang, S. C. ve Zhang, X. X. (2005). Effects of dynamic changes of tissue properties during laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). *Lasers in medical science*, 19(4), 197-202.

[29] Saccomandi, P., Schena, E., Caponero, M. A., Di Matteo, F. M., Martino, M., Pandolfi, M., ve Silvestri, S. (2012). Theoretical analysis and experimental evaluation of laser-induced interstitial thermotherapy in ex vivo porcine pancreas, *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 59(10), 2958-2964.

[30] Chandrasekhar S. (1960). *Radiative transfer*. Dover Pubns.

[31] Patterson, M. S., Wilson, B. C. ve Wyman, D. R. (1991). The Propagation of Optical Radiation in Tissue I. Models of Radiation Transport and Their Application, *Lasers Med. Sci.*, 6, 155–167.

[32] Cheong, W. F., Prahl, S. A., ve Welch, A. J. (1990). A review of the optical properties of biological tissues, *IEEE J. Quantum Electron.*, 26, 2166–2185.

[33] Salas, N. (2007). *Development of a delivery system and optical-thermal model for laser interstitial thermotherapy of breast tumors* (Doktora Tezi). University of Miami, Coral Gables, Florida.

[34] Kubelka, P. (1931). Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche (Contribution to the optic of paint), *Zeitschrift fur technische Physik*, 12, 593-601.

[35] Lambert, J. H. (1760). *Photometria sive de mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae*. Klett.

[36] Beer, A. (1852). Bestimmung der absorption des rothen lichts in farbigen flussigkeiten, *Ann. Physik*, 162, 78-88.

[37] Swinehart, D. F. (1962). The beer-lambert law, *Journal of chemical education*, 39(7), 333.

[38] Dam, J. S. (2000). *Optical analysis of biological media - continuous wave techniques*. (Bitirme tezi). Department of Physics, Lund Institute of technology, İsveç

[39] Ishimaru, A. (1997). *Wave Propagation and Scattering in Random Media*. New York: IEEE Press.

[40] Yoo, K. M., Liu, F. ve Alfano, R. R. (1990). When does the diffusion approximation fail to describe photon transport in random media, *Phys. Rev. Lett.*, 64, 2647.

[41] Alexandrakis, G., Farrell, T. J. ve Patterson, M. S. (1998). Accuracy of the diffusion approximation in determining the optical properties of a two-layer turbid medium. *Applied optics*, 37(31), 7401-7409.

[42] Farrell, T. J., Patterson, M. S., ve Wilson, B. C. (1992). A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo, *Med. Phys.*, 19, 879–888.

[43] Van Gemert, M. J. C., Jacques, S. L., Sterenborg, H. J. C. M. et al. (1989). Skin optics, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 36, 1146–1154.

[44] Prahl, S. A., Van Gemert, M. J. C., ve Welch, A. J. (1993). Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method, *Appl. Opt.*, 32, 559–568.

[45] Pickering, J. W., Prahl, S. A., Van Wieringen, N. et al. (1993b). Double-integrating-sphere system for measuring the optical properties of tissue, *Appl. Opt.*, 32, 399–410.

[46] Yaroslavsky, A. N., Priezzhev, A. V., Rodriguez, J., Yaroslavsky, I. V., ve Battarbee, H. (2002). Optics of blood, *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics*, 2, 169-218.

[47] Roggan, A., Friebel, M., Dorschel, K. et al. (1999a). Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400–2500 nm, *J. Biomed. Opt.*, 4, 36–46.

[48] Nilsson, A. M. K., Lucassen, G. W., Verkruysse, W. et al. (1997). Changes in optical properties of human whole blood in vitro due to slow heating, *Photochem. Photobiol.*, 65, 366–373.

[49] Yaroslavsky, A. N., Vervoorts, A., Priezzhev, A. V., Yaroslavsky, I. V., Moser, J. G. ve Schwarzmaier, H. J. (1999, January). Can tumor cell suspension serve as an optical model of tumor tissue in situ?. In *Thermal Therapy, Laser Welding, and Tissue Interaction* (Vol. 3565, pp. 165-173). International Society for Optics and Photonics.

[50] Pickering, J. W., Bosman, S., Posthumus, P. et al. (1993a). Changes in the optical properties (at 632.8 nm) of slowly heated myocardium, *Appl. Opt.*, 32, 367–371.

[51] Prahl, S. A. (1988). *Light transport in tissue*. (Doktora Tezi). University of Texas at Austin, Austin, TX.

[52] Prahl, S. (2011). *Everything I think you should know about Inverse Adding-Doubling*. Oregon Medical Laser Center, St. Vincent Hospital, 1-74.

[53] Badger, L. (1994). Lazzarini's lucky approximation of π, *Mathematics Magazine*, 67(2), 83-91.

[54] Metropolis, N. ve Ulam, S. (1949). The monte carlo method, *Journal of the American statistical association*, 44(247), 335-341.

[55] Eckhardt, R., Ulam, S. ve Von Neumann, J. (1987). The Monte Carlo method, *Los Alamos Science*, (15), 131.

[56] Bielajew, A. F. (2001). *Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport*. The University of Michigan.

[57] Wang, L., Jacques, S. L., & Zheng, L. (1995). MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues, *Computer methods and programs in biomedicine*, 47(2), 131-146.

[58] Pickering, J. W., Moes, C. J., Sterenborg, H. J. C. M., Prahl, S. A. ve Van Gemert, M. J. (1992). Two integrating spheres with an intervening scattering sample, *JOSA A*, 9(4), 621-631.

[59] Roggan, A., Schädel, D., Netz, U., Ritz, J. P., Germer, C. T. ve Müller, G. (1999). The effect of preparation technique on the optical parameters of biological tissue, *Applied Physics B*, 69(5-6), 445-453.

[60] Splinter, R., Cheong, W. F., van Gemert, M. J. ve Welch, A. J. (1989). In vitro optical properties of human and canine brain and urinary bladder tissues at 633 nm, *Lasers in surgery and medicine*, 9(1), 37-41.

[61] Maitland, D. J., Walsh, J. T. ve Prystowsky, J. B. (1993). Optical properties of human gallbladder tissue and bile, *Applied optics*, 32(4), 586-591.

[62] Marchesini, R., Pignoli, E., Tomatis, S., Fumagalli, S., Sichirollo, A. E., Palma, S. D., … ve Bottiroli, G. (1994). Ex vivo optical properties of human colon tissue, *Lasers in surgery and medicine*, 15(4), 351-357.

[63] Cilesiz, I. F. ve Welch, A. J. (1993). Light dosimetry: effects of dehydration and thermal damage on the optical properties of the human aorta, Applied optics, 32(4), 477-487.

[64] Zhu, D., Luo, Q. ve Cen, J. (2003). Effects of dehydration on the optical properties of in vitro porcine liver, *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 33(4), 226-231.

[65] Ullah, H. Atif, M., Firdous, S., Mehmood, M. S., Hamza, M. Y., Imran, M., Hussain, G. ve Ikram, M. (2011). Optical properties of normal and thermally coagulated chicken liver tissue measured ex-vivo with diffuse reflectance, *Optics and Spectroscopy*, 110(2), 313-319.

[66] Ritz, J. P., Roggan, A., Isbert, C., Müller, G., Buhr, H. J. ve Germer, C. T. (2001). Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm, *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 29(3), 205-212.

[67] Wei, H., Xing, D., Wu, G., Gu, H., Lu, J., Shen, X. ve Jin, Y. (2005, January). Optical properties of native and coagulated human liver tissues at argon ion laser—an in vitro study using the double-integrating-sphere technique. In Optics in Health Care and Biomedical Optics: Diagnostics and Treatment II (Vol. 5630, pp. 789-795). International Society for Optics and Photonics.

[68] Honda, N., Nanjo, T., Ishii, K. ve Awazu, K. (2012, March). Optical properties measurement of laser coagulated tissues with double integrating sphere and inverse Monte Carlo technique in the wavelength range from 350 to 2100 nm. In Optical Interactions with Tissue and Cells XXIII (Vol. 8221, p. 82211F). International Society for Optics and Photonics.

[69] Yaroslavsky, A. N., Schulze, P. C., Yaroslavsky, I. V., Schober, R., Ulrich, F., & Schwarzmaier, H. J. (2002). Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range, *Physics in Medicine & Biology*, 47(12), 2059.

[70] Arslan, H. ve Pehlivanöz, B. (2019). Determination of fluence rate distribution in a multilayered skin tissue model by using Monte Carlo simulations, *Turkish Journal of Physics*, 43(3), 286-292.

[71] Hamdy, O., El-Azab, J., Al-Saeed, T. A., Hassan, M. F. ve Solouma, N. H. (2017). A method for medical diagnosis based on optical fluence rate distribution at tissue surface, *Materials,* 10(9), 1104.

[72] Chambettaz, F., Marquis-Weible, F. D. ve Salathe, R. P. (1992, August). Effect of dehydration on optical properties of tissue. In Laser-Tissue Interaction III (Vol. 1646, pp. 383-390). International Society for Optics and Photonics.

[73] Ao, H., Xing, D., Wei, H., Gu, H., Wu, G., & Lu, J. (2008). Thermal coagulation-induced changes of the optical properties of normal and adenomatous human colon tissues in vitro in the spectral range 400–1100 nm, *Physics in Medicine & Biology*, 53(8), 2197.

ÖZGEÇMİŞ



Ad-Soyad : **Bahar PEHLİVANÖZ**

Doğum Tarihi ve Yeri : **06.05.1993 / Beyoğlu**

E-posta : b.phlvnz@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2015, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Çorlu Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2017-2020 yılları arasında Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Biyomedikal Enstrümantasyon Laboratuvarı'nda ışık-doku etkileşimi ve fotodinamik terapi konularında çalıştı.

YAYINLAR VE SUNUMLAR:

- **Arslan, H., Pehlivanöz, B.** 2019. Determination of fluence rate distribution in a multilayered skin tissue model by using Monte Carlo simulations, *Turk J Phys,* 43, 286 – 292.
- **Pehlivanöz B., Arslan H.** 2018. Tekli Toplayıcı Küre Sistemi ile Tavuk Karaciğeri Dokusunun Optik Parametrelerinin Belirlenmesi. *TIPTEKNO'18 Tıp Teknolojileri Kongresi*, November 8-10, 2018.
- **Pehlivanöz B., Arslan H.** 2018. Measurement of the Penetration Depth for 635 nm Laser Light in Chicken Liver Tissue. *International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018)*, April 26-27, 2018 Ankara, Turkey.