

**T.C.
SAKARYA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**ÇEŞİTLİ İNEK DOKULARININ OPTİK PARAMETRELERİNİN
TOPLAYICI KÜRE SİSTEMİ İLE BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdulrahman ALSHEIKHA

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Halil ARSLAN

Haziran 2023

T.C.
SAKARYA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ÇEŞİTLİ İNEK DOKULARININ OPTİK PARAMETRELERİNİN
TOPLAYICI KÜRE SİSTEMİ İLE BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdulrahman ALSHEIKHA

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOMEDİKAL
MÜHENDİSLİĞİ

Bu tez 21/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

JÜRİ	BAŞARI DURUMU
Jüri Başkanı: Doç. Dr. Halil ARSLAN	BAŞARILI
Üye: Doç.Dr. Ali Serdar ARIKAN	BAŞARILI
Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ali Furkan KAMANLI	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.

Abdulrahman ALSHEIKHA

21/06/2023

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin 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 Doç. Dr. Halil ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar olanakları konusunda anlayış ve yardımlarını esirgemeyen Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mustafa Zahid YILDIZ'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

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
SİMGELER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix

BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1

BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Soğurulma	3
2.2.Saçılma	5
2.2.1.Anizotropi faktörü	7
2.3. Kırılma İndisi	8
2.4.Lazer Doku Etkileşimleri.....	12
2.5.Lazer Doku Etkileşimleri.....	12

BÖLÜM 3.	
DOKULARIN OPTİK ÖZELLİKLERİ VE ÖLÇME YÖNTEMLERİ	16
3.1. Işınım Transfer Denkleminin Yaklaşık Çözümleri	17
3.1.1. Değişmezlik yöntemleri.....	17
3.1.2. Ayrık koordinat yöntemleri.....	17
3.2. Difüzyon Teorisi.....	19
3.3. Ters Ekleme-Katlama (IAD).....	20
3.4. Monte Carlo Simülasyonu	22
3.4.1. Çok katmanlı medya için monte carlo (MCML)	24
3.5. Toplayıcı Küre Sistemi	29

3.5.1. Direkt yöntem	30
3.5.2. İndirekt yöntem.....	30

BÖLÜM 4.

MATERYAL VE METOT	31
4.1.Lazer Cihazı	32
4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması	32
4.3. Deneysel Ölçümler	33
4.4. Monte Carlo Simülasyon Çalışması	35

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	37
5.1. Deneysel Sonuçlar	40
5.2. Simülasyon Sonuçları	43

BÖLÜM 6.

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
-------------------------------	-----------

KAYNAKLAR.....	44
-----------------------	-----------

KISALTMALAR

FDT	: Fotodinamik terapi
ANN	: Ters Ekleme-Katlama
KM	: Kubelka-Munk Modeli
LLLT	: Düşük seviye ışık terapisi
LİTT	: Lazerle indüklenen interstisyel termoterapi
MC	: Monte Carlo
MCML	: Çok Katmanlı Dokularda Monte Carlo Modeli
NIR	: Yakın kızılötesi
RTE	: Işınmsal taşıma denklemi
UV	: Ultra viyole

SİMGELER

μ_a	: Soğurma katsayısı
μ_s	: Saçılma katsayısı
μ_s'	: İndirgenmiş saçılma katsayısı
g	: Anizotropi faktörü
n	: Kırılma indisi

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 5.1 : Çeşitli inek dokularının soğuma ve indirgenmiş saçılma katsayıları.....	38
---	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 : Işığın bir d kalınlıklı bir ortamdan geçişi.	10
Şekil 2.2 : Soğurma kesiti	5
Şekil 2.3 : Saçılma olgusu	5
Şekil 2.4 : Saçılma kesiti	6
Şekil 2.5 : Saçılma olayında gelen ve saçılan fotounların yönleri.....	7
Şekil 2.6 : Kırılma indisleri farklı ortamlar arasında ışığın kırılması.....	8
Şekil 2.7 : Bazı doku türlerindeki kromoforların foto spektral aralıkları	10
Şekil 2.8 : Jablonski diyagramı.....	11
Şekil 2.9 : Lazer doku etkileşimleri haritası.....	13
Şekil 2.10 : Termal etkileşim	14
Şekil 3.1 : IAD programı veri dosyası	21
Şekil 3.2 : Monte Carlo simülasyonu için modellenmiş bir ortamda foton hareketi..	23
Şekil 3.3 : MCML kodu.....	25
Şekil 3.4 : MCML akış şeması	26
Şekil 3.5 : Işığın biyolojik doku boyunca yayılması	29
Şekil 4.1 : Deney düzeneği	31
Şekil 4.2 : FDT lazer cihazı dalga boyu spektrumu.....	32
Şekil 4.3 : Çeşitli inek doku örnekleri	33
Şekil 4.4 : Toplam yansıma hesabı için ihtiyaç duyulan ölçümler.....	34
Şekil 4.5 : Toplam geçirgenlik hesabı için ihtiyaç duyulan ölçümler.....	35
Şekil 5.1 : Çeşitli inek dokuların 635 nm için soğurma katsayıları.....	39
Şekil 5.2 : Çeşitli inek dokuların 635 nm için indirgenmiş saçılma katsayıları.....	40
Şekil 5.3 : İnekten alınan (a) beyin, (b) yağ, (c) böbrek, (d) kas, (e) kalp dokularında 635nm ışığın oluşturduğu optik güç dağılımları.....	42

ÇEŞİTLİ İNEK DOKULARININ OPTİK PARAMETRELERİNİN TOPLAYICI KÜRE SİSTEMİ İLE BELİRLENMESİ

ÖZET

Işığın hastalıkların teşhis ve tedavisinde klinik kullanımı uzun bir geçmişe sahiptir. Bu tür uygulamalarda, hastalığı etkili bir şekilde teşhis etmek veya tedavi etmek için hedef dokunun optik parametrelerinin bilinmesi çok önemlidir. Bununla birlikte, dokunun yapısındaki veya bileşimindeki değişiklikler, optik parametrelerini etkileyebilir ve bu da klinik uygulamalarda bu faktörlerin dikkate alınmasını önemli hale getirir.

Bu tez çalışmasında, çeşitli inek dokularının (kas, kalp, böbrek, beyin ve yağ) optik özellikleri 635 nm dalga boyuna sahip Fotodinamik Terapi lazer cihazı kullanılarak incelenmiştir. Bu amaçla, öncelikle doku örneklerinin dağınık yansıma, toplam geçirgenlik değerleri tek toplayıcı küre sistemi kullanılarak ölçülmüştür. Daha sonra, ölçüm sonuçları Ters Ekleme Katlama (IAD) yazılımına girilerek her bir doku örneği için soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayısı hesaplanmıştır. Ayrıca, MCML simülasyon kodu kullanılarak modellenen doku örneklerinin içindeki optik enerji dağılımları elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Optik parametreler, Toplayıcı Küre, IAD, Monte Carlo Simülasyonu.

INVESTIGATION OF OPTICAL PARAMETERS OF VARIOUS BOVINE TISSUES BY INTEGRATED SPHERE SYSTEM

ABSTRACT

The light is used for diagnosis and treatment of diseases for many years. It is important to know the main optical parameters of the target tissue for effective diagnosis or treatment. However, changes in the tissue's structure or composition can affect its optical parameters, making it important to account for these factors in clinical applications.

In this thesis, the optical properties of various bovine tissues (muscle, myocardial, kidney, brain and fat) were investigated using a Photodynamic Therapy laser device with a wavelength of 635 nm. For this purpose, firstly, diffuse reflection and total transmittance values of tissue samples were measured using a single integrating sphere system. Then, the measurement results were used as input for the Inverse Adding Doubling (IAD) software and the absorption and reduced scattering coefficients were determined for each tissue sample. Furthermore, optical energy distributions within the modeled tissue samples were obtained using the MCML simulation code.

Keywords: Optical parameters, Integrating Sphere, IAD, Monte Carlo Simulation.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Işık, teşhis ve tedavide, kozmetikte cilt bakımı tedavilerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yüzden, ışığın dokuda yayılması hakkında bilgi sahibi olmak, birçok tıbbi uygulamalar açısından da önemli bir konudur. Işık cilt dokusuna girdiğinde, melanin ve hemoglobin gibi kromoforlar tarafından soğurulurken, hücreler ve lif gibi yapılar tarafından saçılmaya uğramaktadır. Işığın doku içerisinde yayılmasını açıklayan çok sayıda model geliştirilmiştir. Bu modellerin doğruluğu, dokunun optik parametrelere ne kadar iyi bilindiğine bağlıdır.

Optik parametreler, gözlemlenebilir niceliklerin ölçümlerinin dokuda ışık yayılımını karakterize eden parametrelere dönüştürülmesiyle elde edilmektedir [1]. Dönüştürme işlemi, dokuda belirli bir ışık taşınması teorisine dayanmaktadır. Biyolojik doku içindeki ışık yayılımı başta kırılma indisi, soğurulma katsayısı, saçılma katsayısı ve anizotropi faktörü olmak üzere birkaç optik parametre ile karakterize edilmektedir. Lazer ışığı yayılımı ve lazer-doku etkileşimi, dokunun optik parametreleri bilinmeden belirlenemez.

Bu tez çalışmasında, çeşitli inek dokularına (kas, kalp, böbrek, beyin ve yağ) ait optik parametrelerden, soğurulma katsayısı ve indirgenmiş saçılma katsayısı, 635 nm FDT lazer cihazı ve tekli toplayıcı küre ölçüm sistemi kullanılarak belirlenmiştir. Belirlenen parametrelerin girdi olarak kullanılmasıyla geliştirilen doku modelleri ile Monte Carlo simülasyon çalışmaları da gerçekleştirilmiştir.

Monte Carlo simülasyonu, hareketleri için belirli olasılık yoğunluk fonksiyonlarına göre davranan ışık parçacıklarının (fotonların) beklenen hareketlerini ortaya koymaktadır. Diğer bir deyişle, Monte Carlo simülasyonları bir ışık kaynağından çıkan ışığın hedef dokuda neden olduğu enerji dağılımlarının belirlenmesinde esnek bir yaklaşım sağlamaktadır. Işık – doku etkileşiminin incelenmesi amacıyla kullanılabilen birçok simülasyon programı mevcuttur. Bu çalışmada, bir anlamda altın standart olarak kabul

gören MCML (Monte Carlo for Multi-Layered media) simülasyon kodu kullanılmıştır. Programın çalıştırılabilmesi için kullanıcıların; saçılma katsayısı, soğurulma katsayısı, anizotropi saçılma parametresi, kırılma indisi ve doku kalınlığı değerlerini belirtmesi gerekmektedir [2]. Simülasyon sayesinde, ışığın doku içerisindeki fiziksel süreçleri ve süreçlerin sonucunda dokunun aldığı optik doz hakkında bilgi edinilebilmektedir [3].

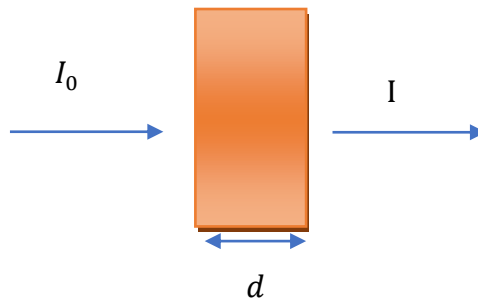
Bu tez çalışmasının ikinci bölümünde ışığın madde veya doku içerisindeki yayılımı hakkında genel bilgilerin yanı sıra dokunun temel optik parametreleri ve ışık-doku etkileşim türleri hakkında bilgiler verilmiştir. Bölüm 3'te dokunun optik parametrelerinin belirlenme yöntemlerinden ve Monte Carlo yönetiminden bahsedilmiştir. Bölüm 4'te ise ışığın dokudaki yayılımını karakterize eden optik parametrelerin belirlenmesinde kullanılan deney düzeneği, deneye hazırlık süreci ve gerçekleştirilen ölçümler hakkında bilgi verilmiştir. Elde edilen sonuçların değerlendirildiği Bölüm 5'te ise deney sonuçları ve bu sonuçlar kullanılarak elde edilen güç yoğunluğu dağılımlarına ait simülasyon verileri yorumlanmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

Işık bir dokuda yayıldığında moleküler yapıları ile etkileşime girmektedir. Biyolojik doku, farklı yapılar ve organeller içerdiğinden genellikle homojen olmayan bir ortam olarak kabul edilmektedir. Biyolojik doku genellikle bulanık bir ortam olduğundan, ışık doku içerisinde yayılırken ya saçılmaya uğrar ya da soğurur. Herhangi bir spesifik moleküler yapı ile ışığın etkileşimi belirleyen unsurların başında dokunun optik özellikleri gelmektedir. Dokunun optik özellikleri, kırılma indisi (n), absorpsiyon katsayısı (μ_a), saçılma katsayısı (μ_s) ve anizotropi katsayısı (g) gibi parametrelerle tanımlanmaktadır.

2.1. Soğurulma

Işığı doku içinde yayılırken, enerjisinin tamamını ortamdaki moleküllere aktararak yok olması olayı soğurulma (absorpsiyon) olarak bilinmektedir. Işığın soğurulması, kullanılan ışığın dalga boyuna ve ortamdaki materyalin absorpsiyon katsayısına bağlıdır. Absorpsiyon katsayısı, birim yol uzunluğu (mm^{-1}) başına foton absorpsiyon olasılığını tanımlar ve saçılmayan ortam için Lambert-Beer yasası kullanılarak hesaplanabilir.



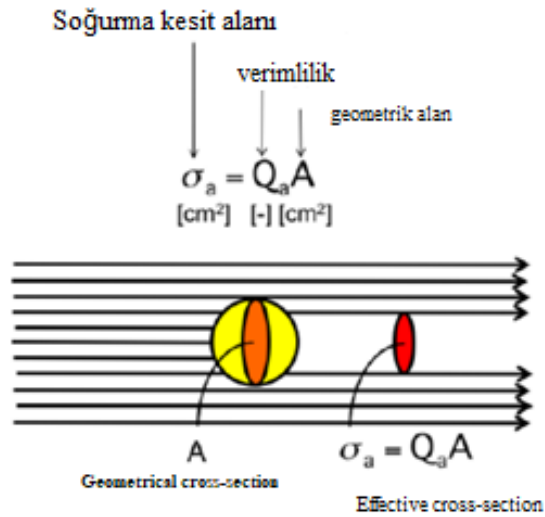
Şekil 2.1 : Işığın bir d kalınlıklı bir ortamdaki geçişi.

Şekil 2.1’de şematize edilen durum için gelen ve iletilen ışık şiddetleri arasındaki ilişki;

$$I = I_0 e^{-\mu_a d} \quad (2.1)$$

eşitliğiyle verilir. Burada (I_0) ortama gelen ışığın yoğunluğu, (I) soğurulma sonucu azaltılmış olan ışık yoğunluğu, (μ_a) soğurulma katsayısı ve (d) ışığın ortamda kat ettiği mesafe veya doku numunesinin kalınlığını ifade etmektedir. Işığı soğuran moleküller foto alıcılar şeklinde tanımlanmaktadır. Her bir foto alıcı içinde, kromoforlar olarak da bilinen ışığın soğurulmasından sorumlu özel kısımlar vardır. Kromoforlar ya organik kofaktörler ya da metal iyonları olduklarından genellikle proteinlerin yapıları içinde bulunmaktadır. Kromoforlar, uyarılabilecek durumda olan elektronlar içermektedir. Bu elektronların temel durumdan uyarılma durumuna uyarılması moleküler değişiklikleri indükleyecektir [4].

Biyolojik dokuda bulunan ana kromoforlar su, lipidler, proteinler ve hemoglobindir. Su, proteinler ve lipidler zamanla sabit kalır, ancak diğer yandan hemoglobinin emilimi oksijenli veya oksijensiz olmasına göre değişmektedir [5]. Her kromoforun farklı dalga boylarında kendine özgü soğurma özellikleri vardır.



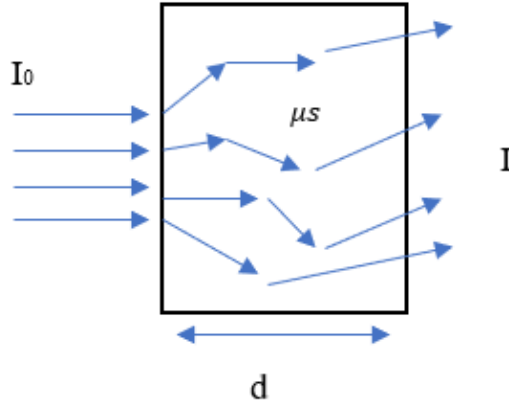
Şekil 2.2 : Soğurma kesiti. [6].

Soğurma kesiti (σ_a [cm^2]) bir molekülün ışığı soğurma yeteneğini tanımlanmaktadır. Bunu, Şekil 2.2’de gösterildiği gibi, molekülün paralelleştirilmiş bir ışık demetinin etkisi altında kaldığında oluşan, moleküle ait bir gölge alanı olarak düşünmek faydalı olacaktır.

2.2. Saçılma

Bir malzeme içerisinde yayılmakta olan ışığın moleküler etkileşimler sonucunda yayılma yönünün değiştiği süreç saçılma olarak tanımlanır [6]. Bazı saçılma türlerinde ışığın dalga boyu değişirken bazılarında ise değişmez. Işığın dalga boyunda değişikliğin olmadığı saçılma türü elastik saçılma olarak adlandırılmaktadır.

Saçılma, temelde birbirini tamamlayan iki farklı şekilde anlaşılabilir. Bunlardan birincisi, uzaysal olarak küçük olan, atomik boyuttaki yüklü parçacıklarla etkileşim şeklinde düşünülebilir. İkincisi ise, büyük ölçekte ele alınarak ifade edilen, saçılma merkezleri için kırılma indisindeki dalgalanmalardır. Saçılma katsayısı, birim yol uzunluğu (mm^{-1}) başına fotonun saçılmaya uğrama olasılığı olarak tanımlanır.



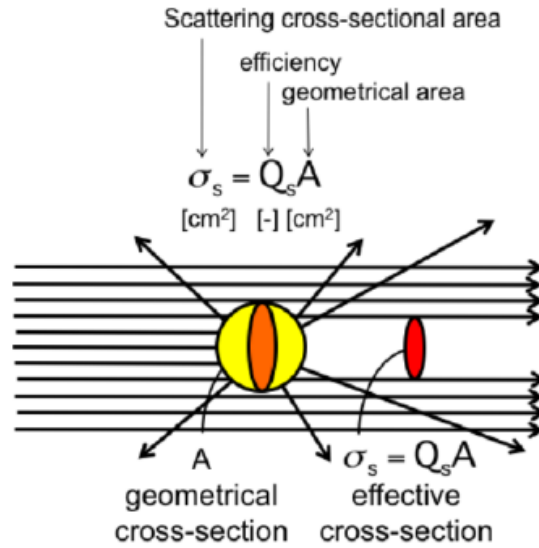
Şekil 2.3: Saçılma olgusu

Şekil 2.3’te gösterildiği gibi, soğurulmanın önemsiz olduğu bir ortamdan geçen ışığın şiddetinde saçılmaya bağlı olarak meydana gelen azalma yine Lambert-Beer yasası

kullanılarak hesaplanabilir. Bu durumda, gelen ve iletilen ışık şiddetleri ve ortamın kalınlığı arasındaki ilişki;

$$I = I_0 e^{-\mu_s d} \quad (2.2)$$

şeklinde ifade edilir. Bu eşitlikte, (I_0) ortama gelen ışığın yoğunluğu, (I) saçılma sonucu azaltılmış olan ışık yoğunluğu, (μ_s) saçılma katsayısı ve (d) ışığın ortamda kat ettiği mesafe veya doku numunesinin kalınlığını ifade etmektedir. Kırılma uyumsuzluğu nedeniyle yayılma sırasında ışığın yönü değişmektedir.

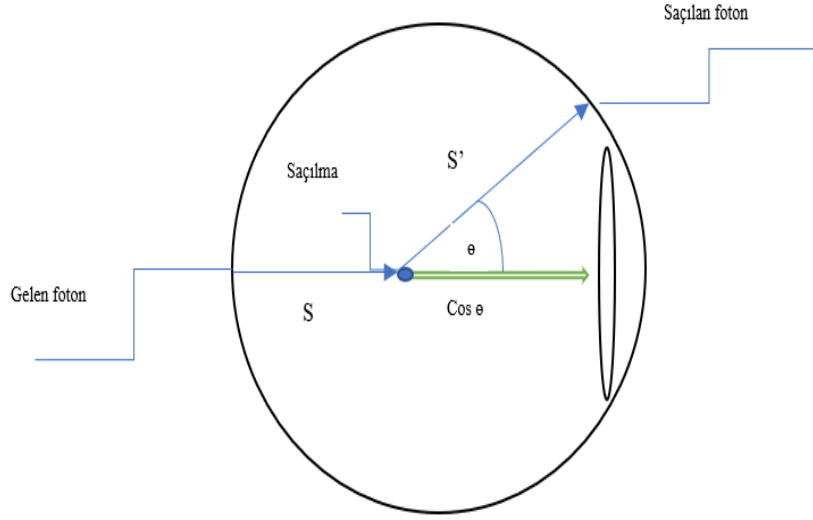


Şekil 2.4 : Saçılma kesiti. [6].

Şekil 2.4'te gösterdiği gibi saçılma katsayısı, absorpsiyon katsayısı gibi, saçılma kesitine ($\sigma_s [cm^2]$) ve saçıcıların sayı yoğunluğuna bağlıdır. Işık saçan ortamın yol uzunluğu L 'den geçen paralelleştirilmiş bir ışın, fotonları saptırmaktadır ve hizalanmış ışığın şiddetini zayıflatmaktadır.

2.2.1. Anizotropi faktörü

Saçılma olayını tanımlamak için, önce saçılma fonksiyonunu $P(\hat{s}', \hat{s})$ tanımlamamız gerekir, burada \hat{s} gelen ışığın yönü ve \hat{s}' saçılan ışığın yönüdür. Bir saçılma olayında gelen ve saçılan fotonların yönleri arasındaki trigonometrik ilişki Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5 : Saçılma olayında gelen ve saçılan fotonların yönleri.

Saçılan partiküllerin genellikle doku içinde homojen olarak dağıldığı kabul edildiğinden, saçılımın sadece \hat{s} ve \hat{s}' arasındaki açıya (θ) bağlı olduğunu varsayabilmektedir.

$$P(\hat{s}', \hat{s}) = P(\theta) \quad (2.3)$$

Faz fonksiyonu $P(s', s)$, anizotropi faktörü (g) kullanılarak temsil edilebilmektedir. Saçılma açılarının ortalama kosinüsü olarak tanımlanan anizotropi faktörü (g), saçılma açılarının olasılık dağılımını belirtmektedir.

$$g = \langle \cos \theta \rangle = \int_{-1}^1 p(\cos \theta) \cos \theta d(\cos \theta) \quad (2.4)$$

(g) değeri geriye saçılma için -1, tek yönlü saçılma için 0 ve ileri saçılma için 1'dir. Biyolojik doku için tipik anizotropi katsayısı değerleri 0,7 ile 0,9 arasındadır, bu da saçılma açısının 25° ile 45° olduğu anlamına gelmektedir [7].

Faz fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılan en yaygın fonksiyon Henyey-Greenstein faz fonksiyonu olup;

$$PHG = P(\hat{S}', \hat{S}) = \frac{1}{4\pi} \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g \cos \theta)^{\frac{3}{4}}} \quad (2.5)$$

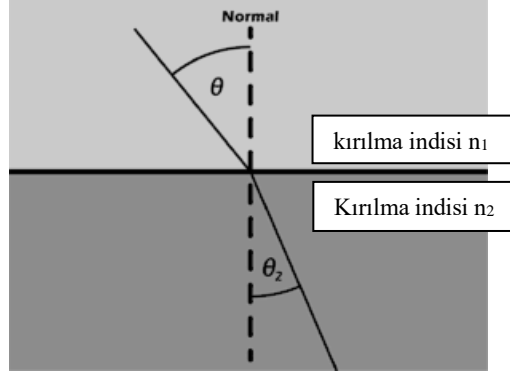
eşitliğiyle ifade edilir.

2.3. Kırılma indisi

Kırılma indisi (n), ışığın bir ortamdan diğerine geçtikten sonra hareketini sürdüreceği yönü ve hızını belirlemektedir. Bir ortamın kırılma indisi (n), ışığın boşluktaki hızının (c_{vakum}), o ortamdaki yayılma hızına (v) oranı şeklinde tanımlanır.

$$n = \frac{c_{vakum}}{v} \quad (2.6)$$

Kırılma indislerindeki herhangi bir değişiklik, gelen ışığın yönünü aniden değiştirecektir. Işık, sınırında ve sınırın normaline göre bir geliş açısında farklı bir kırılma indisine sahip bir ortamla kırıldığında, farklı bir yönde hareket edecektir.



Şekil 2.6 : Kırılma indisleri farklı ortamlar arasında ışığın kırılması

Kırılma indisleri farklı iki ortamdan birinden diğerine geçişte ışığın kırılması ve doğrultudaki değişim Şekil 2.6’da gösterilmiştir. Kırılma indisleri arasındaki farka bağlı olarak ışık kırılma açısı da farklı değerler alabilmektedir.

2.4. Lazer

Lazer, Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation’nun kısaltmasıdır. Dar bir huzme şeklinde (kolime) yayılan ve yoğun enerjiye sahip elektromanyetik radyasyondur. Yayılan fotonlar aynı frekansta ve aynı fazda (dalga biçimine sahip) olmaları lazerleri diğer ışık türlerinden ayıran en önemli özelliklerdendir.

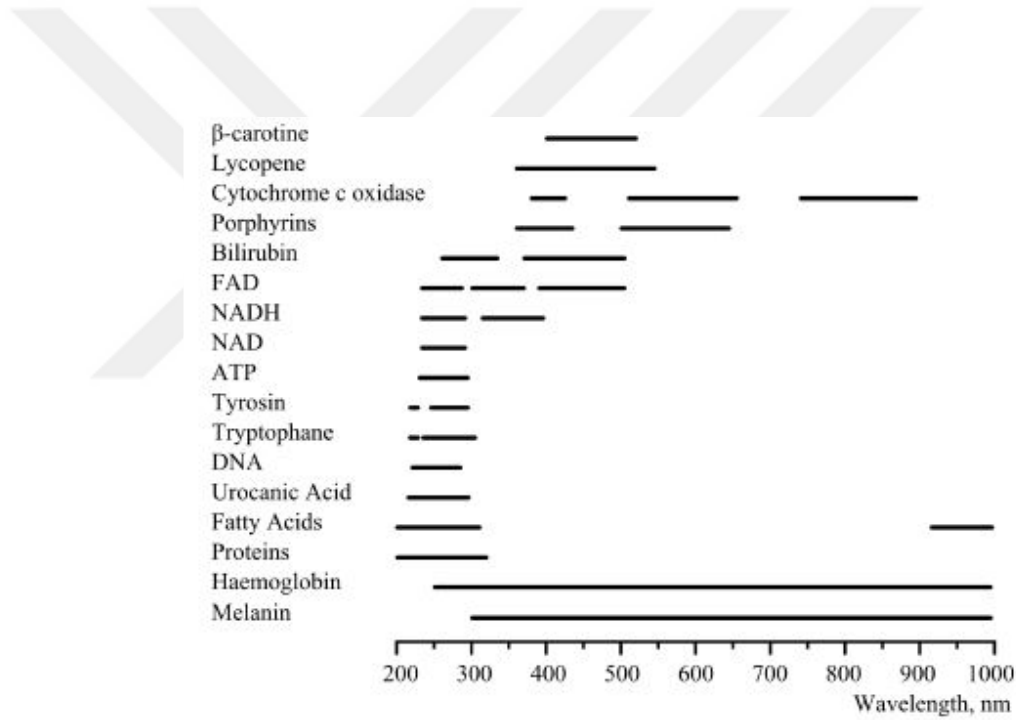
Çeşitli lazer türleri vardır ve lazer ışığının güçlendirildiği ortama göre gaz lazerler, katı lazerler ya da yarı iletken lazerler gibi farklı türleri mevcuttur. Lazerin dalga boyu, güçlendirme (amplifikasyon) işleminin gerçekleştiği ortamdaki malzemenin türüne bağlıdır.

Tasarımlarıyla ilgili olarak, bazı lazerler sürekli ışın üretir ve hızlı ve ultra kısa darbeler yayan darbeli ışın üretmektedir. Lazer parametreleri ayarlanarak çeşitli alanlarda kullanılabilir. Lazer uygulamaları arasında medikal lazer uygulamaları en yaygın alanlardan biridir. Cerrahi amaçla kullanılan tıbbi lazerler kan kaybını azaltabilir, ağrıyı azaltabilir, kan damarlarını tıkayabilir, ülser kanamasını durdurabilir, tümör hücrelerini yok edebilir ve yara kapanmasını hızlandırabilir.

Lazer-doku etkileşimlerinin temel etkileşim mekanizması esas olarak gelen fotonların soğurulması ve saçılması ile ilgilidir [8]. Bir atom veya molekül, istisnai olanlar dışında

birçok elektronik duruma sahiptir. Bir foton bir atomla etkileşiminin sonucunda enerjisine bağlı olarak ya soğurulabileceği ya da saçılabilir olduğu bilinmektedir. Durumlar arasında geçişi indükleyen ışık absorpsiyonunun hücresel düzeydeki sonuçlarında fotostimülasyonun primer etkisi, radyasyonlu veya radyasyonsuz olabilmektedir [9]. Foton absorpsiyonu, fotonu belirli bir dalga boyunda soğuran hedef molekülün, yani kromofor özelliklerine bağlıdır. Su, lipidler, melanin, oksijen ve deoksi-hemoglobin gibi kromoforlar, yani doku emiciler veya belirli dalga boyu aralığındaki hedef moleküller UV-VIS-IR aralığında absorpsiyon spektrumuna sahiptir.

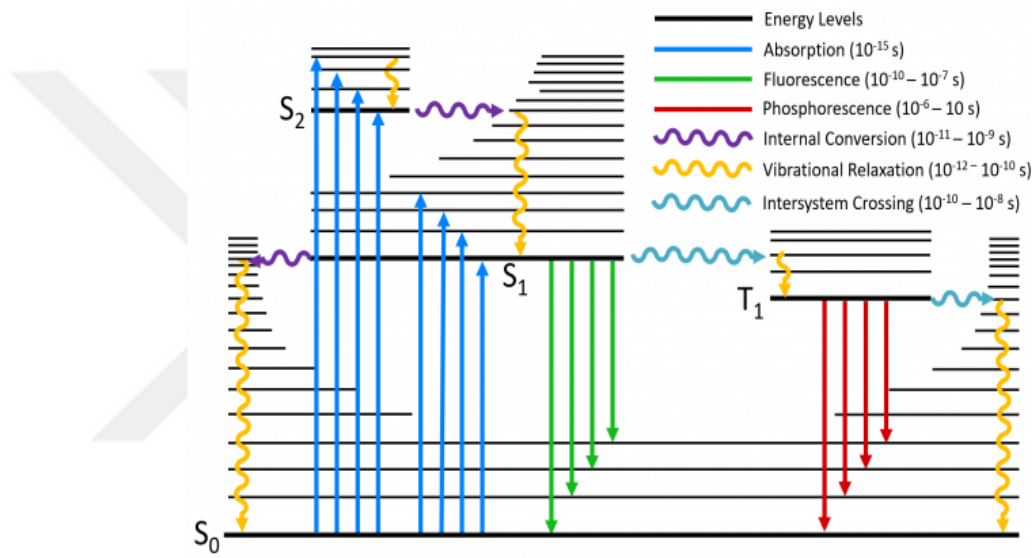
Dokuların sahip olduğu çeşitli kromoforlardan bazıları ve bunların foto spektral aralıkları Şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2.7: Bazı doku türlerindeki kromoforların foto spektral aralıkları [10].

Bu kromoforlardan yalnızca baskın olanlar katman içindeki optik absorpsiyonu belirlemektedir. Soğurulma, fototermal ve fotokimyasal etkilere ve ardından fotobiyolojik reaksiyonlar zincirine yol açmaktadır [10]. Gelen atomun enerjisi ve uyarılmış durum ile atomun mevcut durumu arasındaki enerji birbiriyle tutarlıysa, foton bir atom tarafından soğurulmaktadır. Serbest kalan enerji, çarpışmalarla termal enerjiye ve rastgele atomik hareketlere aktarılmaktadır. Daha sonra bu fazla olan enerji bir foton

ile yayınlanmaktadır. Bu bahsedilen tüm sürece soğurulma ya da absorpsiyon denmiştir. Bir molekül elektromanyetik radyasyondan (EMR) enerji soğurduğunda, bir dizi yön izlenir ve sonunda Jablonski diyagramında gösterilen temel durumuna geri dönmektedir. Şekil 2.8’de verilen Jablonski diyagramı, ışığın M molekülü ile etkileşiminin prensibini göstermektedir. Geçiş oranları, ışınımsal geçiş olan düz çizgilerle gösterilmiş olup, şemadaki dalgali ve çoklu ok çizgileri ışımının olmadığı durumları göstermektedir.



Şekil 2.8: Jablonski diyagramı [11].

Saçılmanın, esnek saçılma ve esnek olmayan saçılma olmak üzere iki türünün olduğu bilinmektedir. Saçılan foton, gelen atomun frekansından farklı frekansa sahip olduğu durumda esnek olmayan saçılma gerçekleşmektedir. Işığın küçük bir bölümünün saçılması, bir atomun uyarılmasından kaynaklanabilmektedir. Raman saçılması esnek olmayan saçılmaya bir örnektir. Öte yandan saçılan foton, gelen fotonla aynı frekans ve dalga boyuna sahip olduğu sürece elastik saçılma olarak adlandırılmaktadır. En bilinen elastik saçılma türlerinden biri Rayleigh saçılmasıdır.

Saçılma merkezi, hücre altı bileşenler ve organeller olabilmektedir. Saçılma türünü üç parametre etkiler; saçılma merkezinin boyutu, saçılma merkezi ile çevreleyen ortam arasındaki kırılma indisi farkı ve ışığın dalga boyudur. Sonuç olarak, daha kısa dalga

boyları (yani mavi ışıklar), daha uzun olanlardan (yani kırmızı ışıklar) daha fazla saçılma eğilimindedir.

Genel olarak ifade edilecek olursa; ışığın dalga boyunun görece daha büyük olması daha derin penetrasyon sağlamaktadır. Ancak, bu genellemeyi sınırlayan durumlar da mevcuttur. Dalga boyunun üst sınırı, ışığın absorpsiyonunun su tarafından gerçekleştiği IR aralığındadır [9]. Havadan daha büyük bir kırılma indisine sahip biyolojik bir doku, dielektrik ortamlardan biridir. Sonuç olarak, bir foton bir doku ile etkileşime girerse, iki yüzey, doku ve hava arasında bir arayüze sahip olduğundan kısmi bir yansımaya neden olabilir ve kalan kısım dokudan geçebilmektedir [10]. Işığın absorpsiyon ve saçılma özelliğiyle birlikte dokuya nüfuz edebilmektedir. Işık ortamda yayıldığında, ortamın kırılma indisi nedeniyle uzaysal değişimlere neden olmaktadır [12]. Daha yüksek enerji soğurulması, ışığın daha az nüfuz etme derinliği ile sonuçlanmaktadır.

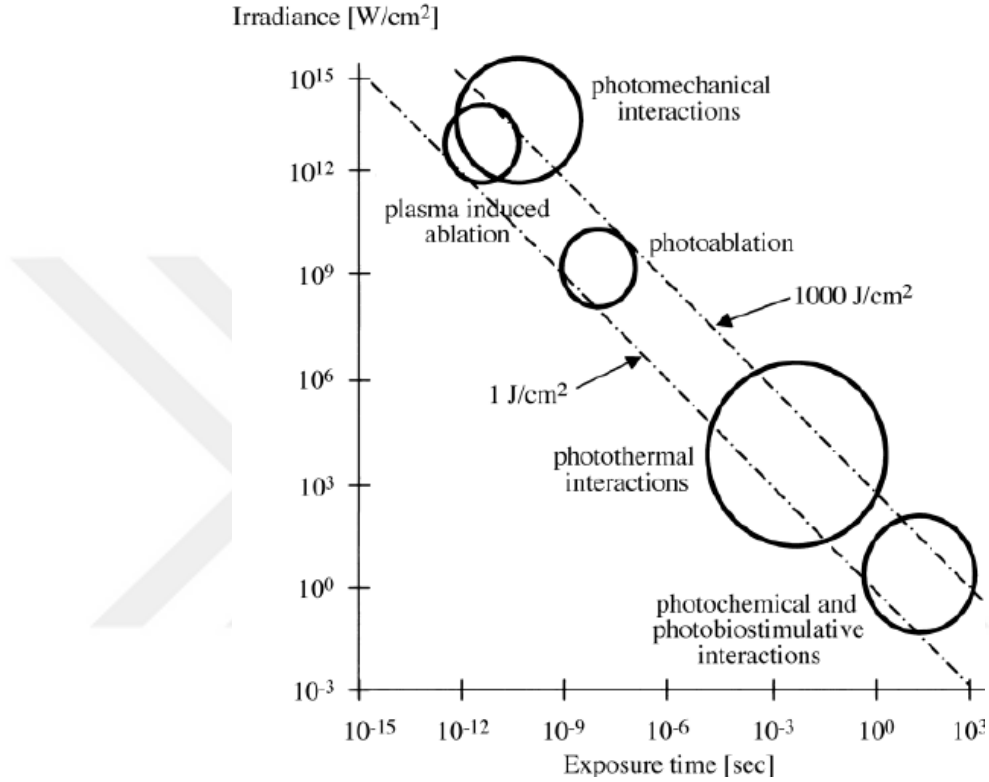
Lazer ışığının biyolojik doku ile etkileşimi hem tıbbi uygulamalar hem de lazer güvenlik standartlarının oluşturulması için ilgi çekicidir. Tıbbi açıdan lazerler, oftalmolojide retina hastalıklarının tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Terapiler, yerleşik fotokoagülasyondan seçici retinal pigment epitel (RPE) tedavisi, fotodinamik terapi ve transpupiller termoterapi gibi yeni oftalmik lazer uygulamalarına kadar uzanmaktadır.

2.5. Lazer Doku Etkileşimleri

Lazer ışığı doku içerisinde ilerlerken doku ile etkileşime girdiğinde, fotonların absorpsiyon, saçılma, penetrasyon veya iletimi ve yansımaları gibi çeşitli optik olaylar tetiklenecektir [13]. Bu olaylar lazer ışığının dalga boyuna, lazerin optik gücüne, dokuların optik özelliklerine ve doku örneklerinin termal özelliklerine bağlıdır. LLLT uygulamalarında, görünür bölge ile yakın kızılötesi arasında, yani dalga boyları 620 nm ile 904 nm arasında olan ışık kullanılmaktadır [14].

Lazerler ve dokular arasındaki etkileşim son derece karmaşıktır ve lazer parametreleri biyolojik doku fonksiyonunu ciddi şekilde etkilemektedir. Yıllardır yapılan araştırmalar, farklı lazerlerin çeşitli biyolojik reaksiyonlara neden olduğunu göstermiştir. Öte yandan, lazer ışığı biyolojik dokularla etkileşime girdiğinde, plazma kaynaklı ablasyon, Foto

bozulma, Fotokimyasal etkileşim, Termal etkileşim, Fotoablasyon gibi belirli etkileşimler indüklenecektir [15]. Lazer ışığının penetrasyonu da dalga boyu ile birlikte artmaktadır [16]. Optik güç oranı ve maruz kalma süresi arasındaki ilişkiye göre, etkileşim türlerinin gruplandırıldığı görsel Şekil 2.9'da verilmiştir [17].



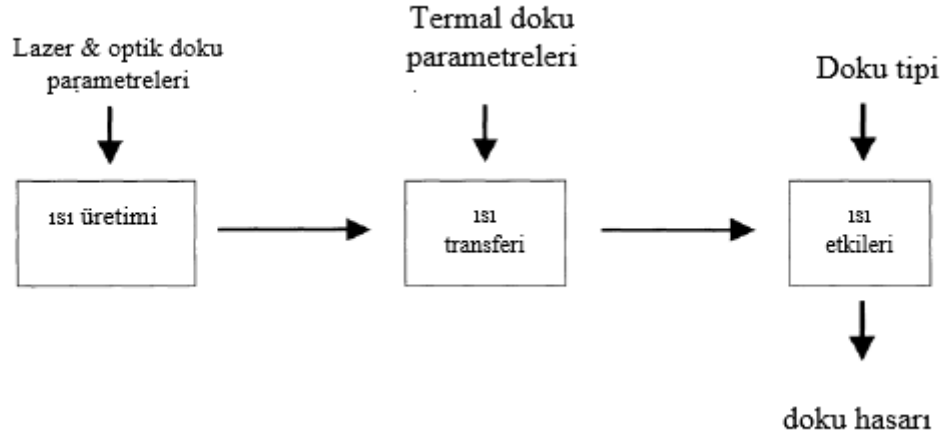
Şekil 2.9: Lazer doku etkileşimleri haritası [15].

Bu etkileşimler, lazer fotonlarının doku soğurucuları (kromoforlar) tarafından soğurulmasından sonra gerçekleştirilir, bu nedenle soğurma ne kadar yüksek olursa, doku penetrasyonu o kadar derin olmaktadır.

Seçilen lazer parametreleri yüksekse, dokuda termal reaksiyon meydana gelebilir. Örneğin, bazı LLLT çalışmalarında termal ağrıya neden olan bir termal etkinin görüldüğü belirtilmiştir [18]. Lazerin termal etkisi çeşitli ajanlara bağlı olup, lokal sıcaklık, lazere maruz kalma süresi, doku özellikleri ve absorpsiyon katsayısıdır [17]. Örneğin akciğer kanseri hücre dizisi, sağlıklı hücrelere kıyasla daha yüksek bir

absorpsiyon katsayısı göstermiştir [19], ayrıca kolon kanseri hücre dizisi için de hücre konsantrasyonu arttıkça absorpsiyon katsayısının da yükseldiği bulunmuştur [20].

Termal etkileşim süreçleri ve bu yolla doku üzerinde bırakılan etkinin özetlendiği şema Şekil 2.9'da göstermiştir.



Şekil 2.10: Termal etkileşim.

Termal etkileşim yolu terimi, termodinamik veya ısı transferi alanında yaygın olarak tanınan bir terim değildir. Bununla birlikte, bağlama bağlı olarak, iki veya daha fazla nesne veya sistem arasında termal etkileşimin veya ısı transferinin meydana geldiği yol veya mekanizmaya atıfta bulunabilmektedir.

Termal etkileşim yolları, iletim, konveksiyon ve radyasyon gibi çeşitli ısı transferi modlarını içerebilmektedir. Bu yollar, ısı enerjisinin daha sıcak bir nesneden daha soğuk bir nesneye veya bir sistem içindeki farklı bölgeler arasında nasıl aktarıldığını açıklamaktadır. İletimde, ısı nesnelere arasında veya katı bir malzeme içinde doğrudan fiziksel temas yoluyla aktarılmaktadır. Konveksiyonda ısı, sıcaklık farklılıklarından kaynaklanan sıvının (sıvı veya gaz) hareketi yoluyla aktarılmaktadır. Radyasyon, ısının vakum veya şeffaf bir ortamdan geçebilen elektromanyetik dalgalar yoluyla transferini içermektedir. Bu nedenle, termal etkileşim yolu, ısının nesnelere veya sistemler arasında aktarıldığı belirli bir yöntemi veya yöntemlerin kombinasyonunu ifade etmektedir.

Dokuda fotokimyasal etkileşimler, Işık, makromoleküllerde ve dokularda kimyasal reaksiyonları uyarabilmektedir. Madde ve ışık arasındaki etkileşim, fotokimya adı verilen kimyasal değişikliklere neden olmaktadır. Fotokimyasal sistem, reaktan olarak ışıktan oluşmaktadır [21]. Fotonlar hedef moleküller tarafından soğurulduğunda, üst enerji durumlarına uyarılmaktadır. Moleküller daha düşük enerji seviyelerine indirilirse, salınan enerji, çevreleyen moleküllere, hedef moleküllere reaktif olma eğiliminde olan bazı yüksek enerji türlerini üretmek için kullanılmaktadır. Ek olarak, ışığa duyarlılaştırıcı, fotoinhibitör veya foto çapraz bağlayıcı vb. gibi üçüncü bir bileşen olabilmektedir [22].

Diğer bir önemli etkileşim, fotobiyomodülasyon (PBM), PDT göz önüne alındığında, ışığa duyarlılaştırıcılar, ışığın aktivasyonu ile malign tümörleri ve hastalıkları yok etmektedir. Işığın belirli dalga boylarını soğurulmakta, absorpsiyondan sonra, ışığa duyarlılaştırıcı uygulanan hücre veya dokuların nekrozuna neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretim mekanizması tetiklenmektedir [9]. Fotoablasyon ise, Çok yüksek güç yoğunluğuna (10^7 - 10^8) W/cm² sahip bir lazerin, yakın dokularda herhangi bir ısı difüzyonu meydana gelmeden kısa bir ışınlama süresinde dokuyu kabartmak veya ablate etmek için kullanılması işlemidir. Ablasyon işlemi esasen mekaniktir ve termoelastik doku genişlemesini içerir, bu tekniği kullanmanın yararı, dokunun güvenliğini sağlayan sonuçların kesinliğinde yatmaktadır [15].

Dokularda Photodisruption, Yüksek yoğunluklu lazer ışınlamasının sonucu, bir şok dalgasını indükleyecek nanosaniye lazer darbelerine bağlı olarak optik bir bozulma yapabilen birden çok nedeni olan mekanik bir etkidir. Etkisi, plazma kaynaklı ablasyonu kontrol etmektedir [15].

BÖLÜM 3. DOKULARIN OPTİK ÖZELLİKLERİ VE ÖLÇME YÖNTEMLERİ

Işık bir ortamda, örneğin bir doku içerisinde, ilerlerken soğurulma ve saçılma olaylarına maruz kalır. Saçılan ışık yön değiştirerek ilerleyip dokudan geçebileceği gibi geri saçılma nedeniyle kaynağa geri de dönebilmektedir. Dokuda ışığın yayılmasını modellemek ve açıklamak için kullanılan çok sayıda model vardır. En yaygın metodlar ve modeller arasında Monte Carlo, Beer-Lambert yasası, Toplayıcı küre sistemi ve Ters ekleme katlama (IAD) sayılabilir. Bu metodlar ve modeller taşıma teorisi ve difüzyon teorisi gibi yaklaşımları kullanarak optik özellikleri ortaya koymaktadır.

Soğurma ve saçılma olaylarına maruz kalarak bir ortam ya da doku içerisinde ilerleyen ışık demetinin dağılması, fotonların taşınma kavramıyla tanınan ışınmasal taşıma teoremi ile de açıklanabilmektedir. Işınımsal transfer denklemini anlamak için Formal çözümlerle başlamak üzere yaklaşık çözümlere varan çeşitli metodlar bulunmaktadır.

Işınımsal taşıma teorisi, doku boyunca ışığın yayılımı izah ederken dokunun optik özelliğini karakterize eden şu üç temel optik parametreye ihtiyaç duymaktadır;

- soğurma katsayısı μ_a ,
- saçılma katsayısı μ_s ,
- faz fonksiyonu $p(s, s')$.

Soğurma ve saçılma katsayıları ışığın birim uzunluk başına soğurulma ve saçılma olasılıklarını şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durumda, bu parametrelerin çarpma işlemine göre tersleri ($1/\mu_a$ ve $1/\mu_s$) sırasıyla, soğurulmadan ve saçılmadan önce ışığın kat edeceği ortalama mesafeyi vermektedir.

Formal çözümlerde ışınımsal transfer denkleminin analitik çözümlerinin elde edildiği yöntemlerde, çözümler matematiksel terimlerle (genellikle integral formda) ifade edilebilmesi anlamında kesin gibi görünse de, çözümün gerçek değerlendirmesi genellikle sayısal yöntemleri içerir ve sözde olduğundan daha doğru olmayan sonuçlara yol açabilir. Bu yüzden, yaklaşık çözümler sunan model ve metodlar daha gerçekçi sonuçlar sunmaktadır.

3.1. Işınımsal Transfer Denkleminin Yaklaşık Çözümleri

Bu bölümde, ışınımsal transfer denkleminin çözümünde kullanılan pratik yöntemler ele alınmıştır. Aşağıda ayrıntılı olarak açıklandığı üzere, bu pratik yöntemler tam denklemin yaklaşık sayısal çözümlerini içerebildiği gibi, denklemin kendisini analitik veya sayısal olarak çözülebilen bir denkleme basitleştiren fiziksel varsayımları da içerebilmektedir.

3.1.1. Değişmezlik yöntemleri

Değişmezlik yöntemleri (Invariance methods) Ambartsumian'ın öncülüğünde geliştirilmeye başlanmıştır [23]. Temel fikir, yüzeylerden birine sonsuz derecede ince bir tabaka eklendiğinde, söz konusu levhanın iki yüzeyindeki parlaklıktaki değişiklikleri dikkate almaktır. Eklenen katman ince olduğu için, içindeki çoklu saçılma göz ardı edilebilir ve ilgili fonksiyonun kalınlığa bağlı olarak kısmi türevi bulunabilmektedir. Sayısal entegrasyon daha sonra yüzeydeki parlaklığı vermektedir. Bu yöntem, saçılan parçacıkların süspansiyonlarının yansımaları ve ışığın dokudaki yayılmasını hesaplamak için kullanılmıştır [24].

3.1.2. Ayrık koordinat yöntemleri

Bu yöntem, ışınımsal transfer denkleminin sayısal çözüme uygun bir lineer cebirsel denklem sistemine dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır. Bunu yapmak için, parlaklık $L(r, \Omega)$, yalnızca bağımsız değişkenlerin ayrık değerleri ile temsil edilmektedir. Ek olarak, türev alma ve entegrasyon işlemleri, ayrık karşılıkları, sonlu farklar ve toplama veya kareleme ile değiştirilmektedir.

Işımayı ayrıklaştırma eski bir görüştür ve ilk olarak sadece ileri ve geri akıyı dikkate alan Schuster tarafından önerilenmiştir [25]. Bu 2-akılı (flux) model, Kubelka ve Munk'un meşhur çalışmasında kullanılmış ve doku optiğinde geniş uygulamaya sahip olması nedeniyle aşağıda bazı ayrıntılarıyla tartışılmıştır [26].

Başlangıçta Kubelka ve Munk formülasyonunu kullanarak 2-akılı modelin kullanılması amacıyla d kalınlığına sahip sonsuz bir levhada yayılan bir ileri akı i ve bir ters akı j 'yi düşünmektedir. i ve j 'yi tanımlamak için kullanılan diferansiyel denklemler şu şekildedir;

$$-di = -(S + K)i_{dx} + Sjd_{x_{di}} \quad (3.1)$$

$$dj = -(S + K)j_{dx} + S_{id_{x}} \quad (3.2)$$

Burada $x = 0$, levhanın aydınlatılmamış yüzünün bulunduğu konumu ifade ederken, S ve K , sırasıyla modifiye edilmiş saçılma ve soğurma katsayılarıdır. Denklem (3.1) ve (3.2)'in türetilmesinde bir dizi açık ve örtük varsayım vardır. Kubelka ve Munk'un orijinal varsayımı, parlaklığın her yarım kürede tüm derinliklerde izotropik olmasıdır. Bu oldukça gerçekçi olmayan varsayım altında, K ve S ileri ve geri akılar için aynıdır ve şu şekilde verilmektedir;

$$K = \mu_a \quad (3.3)$$

$$S = 2\mu_s \quad (3.4)$$

Burada S_{dx} , örneğin, sonsuz küçük kalınlıkta bir dx tabakası tarafından geri yarım küreye saçılan ileri akının fraksiyonunu temsil etmektedir. Bu oldukça kısıtlayıcı varsayımlarla, diferansiyel denklemler, vakumdaki bir levha için, uygun sınır koşullarına tabi olarak çözülebilmektedir. Yüzeydeki akının I_0 olduğu durum için Kubelka tarafından şu şekilde verilen çözümler şu şekildedir.

$$i(x = d) = I_0 \quad (3.5)$$

$$i(x = 0) = 0 \quad (3.6)$$

Dağılık yansıma (R_s) ve dağılık geçirgenlik (T_s) için açık ifadeler türetmek de mümkündür. Kubelka Munk modelinin başlıca çekiciliği S ve K 'nın, dolayısıyla da μ_a ve μ_s 'in, R_s ve T_s ölçüm sonuçlarının kullanılmasıyla doğrudan hesaplanabilmesi olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, $\mu_a \ll (1 - g) \mu_s$ durumu için, tüm bu denklemler şu sonuçları vermektedir.

$$K = 2\mu_a \quad (3.7)$$

$$S = \frac{3}{4(1-g)\mu_s} \quad (3.8)$$

Bunların yanı sıra, soğurmanın fazla olduğu durum için, parlaklık önceki duruma kıyasla daha anizotropik hale gelecektir. Bu durumda is 2-flux modeli yetersiz olabilmektedir.

3.2. Difüzyon Teorisi

Difüzyon yaklaşımı, biyomedikal optikte yaygın olarak kullanılmaktadır ve ışığın dokuda yayılımına ilişkin önemli bir kavrayışa yol açmıştır. Radyatif konveksiyon teorisinin, difüzyon yaklaşımına uyarlanmasıyla birlikte, analitik olarak daha kolay çözülebilir ve uygulanabilir bir form alacaktır. Bu yüzden, ilgili denklem;

$$(\nabla^2 - \kappa^2)\phi(r) = -Q_0(r) \quad (3.9)$$

şeklinde yazılabilmektedir [27]. Burada $\phi(r)$, tüm saçılmaların akı oranı olup, kaynak terim olarak kabul edilen $Q_0(r)$ paralelleştirilmiş normal ışınımın saçılmasıyla üretilmektedir ve şu şekilde ifade edilebilir;

$$Q_0(r) = -3\mu_s[\mu_a + \mu_s(1 - g) + \mu_t g](1 - rs)F_0(r) \exp(-\mu_t z) \quad (3.10)$$

Burada, κ sabiti olarak ifade edilebilen, etkin zayıflama katsayısı (μ_{eff}) şu ifadeye eşittir;

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

Işımalı taşınım denklemleri (RTE) için şu önemli bilginin de ifade edilmesi yerinde olacaktır; RTE çok saçılımlı bir ortamda ışık yayılımını tanımlar, ancak karmaşık durumlar için RTE'yi uygulamak zordur. Çünkü, RTE denkleminin kesin çözümleri sadece basit problemler için bilinir ve çok değişkenli durumlarda sayısal çözümler zordur.

3.3. Ters Ekleme – Katlama (IAD)

Ters Ekleme-Katlama (IAD), ışığın yayıldığı ortamın optik özelliklerinden saçılma ve soğurma katsayılarını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin ihtiyaç duyduğu yansımaya ve iletim ölçümleri tipik olarak bir toplayıcı küre sistemi ile yapılır. Ölçüm sonuçlarının girdi olarak kullanıldığı IAD bilgisayar programı, yaptığı iterasyonlarla doku örneğinin optik özelliklerini (saçılma, absorpsiyon ve anizotropi) vermektedir.

Ters Ekleme-Katlama yöntemi döşeme geometrisi için doğru çözümler verir, anizotropik saçılmaya, keyfi olarak kalın dokulara, Fresnel sınır koşullarına ve homojen olmayan katmanlara izin verir. Monte Carlo yöntemi gibi kıyaslama temelli hesaplamalara kıyasla daha hızlı sonuçlar verir. Ters Ekleme-Katlama ismindeki “ters” ifadesi; optik özelliklerden yansımaya ve iletimi hesaplamaya yönelik olağan sürecin tersine çevrilmesini ifade eder. “Ekleme-katlama” kısmı ise ışınımlı taşıma denklemini çözmek için kullanılan yöntemi belirtmektedir [28].

IAD yönteminin kullanımı sürecinde takip ettiği adımları şu şekilde sıralamak mümkündür;

1- Bir dizi optik özelliği tahmin edilmektedir.

2- Ekleme-katlama yöntemini kullanarak yansımaya ve iletimi hesaplanmaktadır.

3- Hesaplanan değerleri ölçülen yansıma ve iletimlerle karşılaştırılmaktadır.

4- Bir eşleşme yapılarına kadar tekrarlanmaktadır.

Ölçülen değerlerle eşleşen yansıma ve iletim değerleri üreten optik özellikler seti, numunenin optik özellikleri olarak alınmaktadır. IAD yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçlar, tüm optik özellikler için doğrudur ve artan hesaplama süresi pahasına daha hassas hale getirilebilmektedir.

IAD programı, ölçülen toplam yansıma M_R 'yi, ölçülen toplam geçirgenlik M_T değerlerini ve potansiyel olarak ölçülen saçılmamış geçirgenlik değerlerini M_U kullanarak bir numuneyi karakterize eden optik özellikleri bulunmaktadır. Bir dizi optik özellik tahmin edilir ve M_R ve M_T için değerler hesaplanmıştır. Bu değerler ölçülen değerlerle karşılaştırılmaktadır. Eşleşirlerse, numunenin optik özellikleri bulunmuştur. Eşleşmezlerse, yeni bir dizi optik özellik tahmin edilir ve işlem tekrarlanmaktadır [29].

IAD programı, farklı deneysel durumları hesaba katmak için değiştirilebilen bir dizi parametreye sahiptir. Bir, iki veya üç optik özelliği belirlemek için bir, iki veya üç ölçüm kullanılabilir. IAD, toplu işlem için tasarlanmıştır, ancak komut satırından kullanılabilir. İşlenen çıktı dosyası, deneysel koşulların bir özetini ve hesaplanan tüm optik özellikleri içermektedir.

IAD programının kullanılabilmesi için doku kalınlığı, kırılma indeksi gibi parametrelerin yanı sıra toplayıcı küre sistemi ile yapılan yansıma ve geçirgenlik ölçümleri sonucunda hesaplanan toplam yansıma (M_R) ve toplam geçirgenlik (M_T) değerlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu bilgilerin yanı sıra, kürenin geometrik özelliklerinin de bulunduğu bir veri dosyası oluşturulur. Şekil 3.1'de bir örneği paylaşılan dosyanın programda işlenebilmesi için '.rxt' uzantılı olarak kaydedilmesi gerekmektedir.

```

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 3.1: IAD programı veri dosyası [27].

Toplam yansıma ve iletim ölçümlerini kullanarak düz bir saçılma ve soğurma örneğinin içsel optik özelliklerini belirleyen bir komut satırı programı olarak da tanımlanabilen IAD, temel olarak, hesaplanan yansıma ve iletim ölçülen değerlerle eşleşene kadar optik özellikler tekrar tekrar tahmin edilmektedir. Bu yazılım iki farklı yürütülebilir yöntem sunmaktadır. Yukarıda açıklanan ve bu çalışmada da kullanılan IAD'nin yanı sıra AD olarak ifade edilen diğer yöntemde, ileri toplama-ikiye katlama hesaplaması yapılır. Bu yöntemde ise, ilkinin tersi olarak, optik kalınlık ve anizotropi verileri girildikten sonra, programdan dokuda gerçekleşen toplam yansıma ve toplam iletim değerleri elde edilmektedir.

3.4. Monte Carlo Simülasyonu

Genel olarak “Monte Carlo yöntemi” denildiğinde, bir problemin uygun olasılık dağılımlarından rastgele örneklemeyle dayalı sayısal değerlendirmeler veya simülasyonlar yardımıyla çözümü akla gelmektedir. Doku optiğinde Monte Carlo yöntemi için en yaygın iki uygulama, parçacık taşıma simülasyonu ve sayısal entegrasyondur. Işınımsal transfer denklemindeki saçılma integralini değerlendirmek için sayısal entegrasyon kullanılabilirken, parçacık simülasyonları, radyasyonun ortamdaki transferi için Monte Carlo uygulamalarının büyük çoğunluğunu temsil etmektedir [30].

Monte Carlo simülasyonunun arkasındaki fikir, soğurma ve saçılma özelliklerine sahip bir ortama arka arkaya çok sayıda sanal foton gönderildikten sonra, ortam tarafından soğurulan enerjiyi veya ortamda etkileşimler sonucunda oluşan ve yeniden yayılmaya başlayan enerjiyi kaydetmektir. Kullanıcı tarafından belirlenen koordinatlardan, belirlenen açı ve enerjilerle madellenen ortamda harekete başlayan fotonun, daha sonra izleyeceği yörünge, adım boyutuna (s) göre hesaplanır;

$$s = -\ln \frac{\xi}{\mu_a + \mu_s} \quad (3.12)$$

Bu eşitlikte $s \in [0, \infty]$ olup ξ ise $[0,1]$ aralığında üretilen rastgele sayılardır. Foton her adımda enerjisinin bir kısmını kaybedebilecek olup, ortama aktarılan enerjiyi (ΔQ) veren ifade;

$$\Delta Q = W \frac{\mu_a}{\mu_s} \quad (3.13)$$

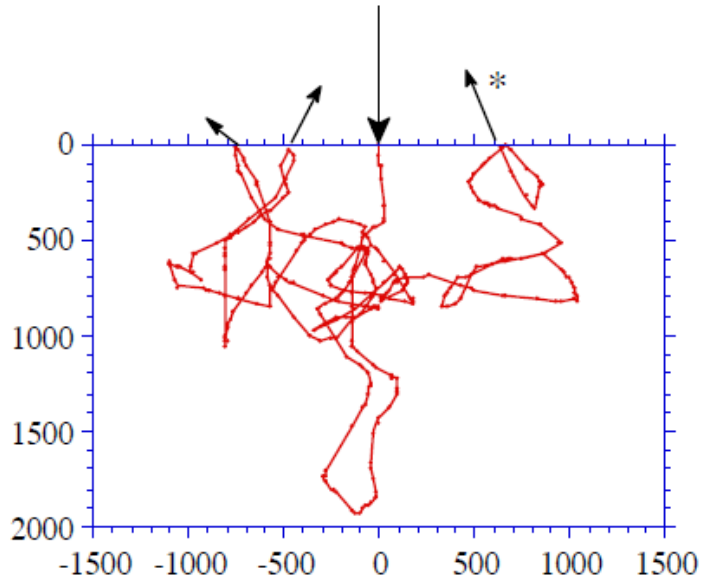
şeklinde olup burada W fotonun ağırlığıdır. Yeni foton ağırlığı (ΔW) ise şu şekilde bulunmaktadır:

$$\Delta W = W \frac{\mu_s}{\mu_t} \quad (3.14)$$

Fotonun sapma açısı θ , $[0, \pi]$ aralığında değerler alabilmekte olup anizotropi faktörüne de bağlı olarak;

$$\cos\theta = \frac{1}{g} \left(1 \pm \left(\frac{1-g^2}{1-g+2g\xi} \right) \right) \quad (3.15)$$

eşitliğiyle tanımlanır. Fotonun ağırlığı, belirli bir değere ulaşıncaya kadar, her adımdan sonra azaltılır. Bu belirlenen değere ulaşıktan sonra Monte Carlo yöntemi rulet adı verilen bir tekniği kullanır. Bu tekniğe göre, belirlenen ağırlığa düşen fotonların bir kısmına, belirli bir ağırlıkla hayatta kalma şansı vermekte, diğerleri için ise hesaplamayı sonlandırılmaktadır. Bu hesaplamalar, foton modellenen ortamdan çıkıncaya veya enerjisi kritik değerin altına düşünceye kadar devam etmektedir. Monte Carlo simülasyonu ile modellenmiş homojen bir ortamda fotonların izlediği yollar bir örnek olarak Şekil 3.3'te verilmiştir.



Şekil 3.2 Monte Carlo simülasyonu için modellenmiş bir ortamda foton hareketi [31].

Monte Carlo simülasyonu kullanıcıya esnek bir ortam sunar. Ayrıca, hesaplamaya giren çok sayıda foton olması, istatistiksel olarak bu modeli doğrulamaktadır. Ancak Monte Carlo simülasyonunun hem yüksek hesaplama gücü hem de zaman gerektirmesi bir dezavantaj olarak değerlendirilebilmektedir [31].

Monte Carlo simülasyonları, küçük doku hacmi birimleri üzerinde düzgün bir şekilde uzandığı varsayılan makroskopik optik özelliklere dayanmaktadır. Monte Carlo yöntemi, adından da anlaşılacağı gibi (“zar atma”), değişkenlerin iyi tanımlanmış olasılık dağılımlarından rastgele örneklemesine dayanmaktadır.

Monte Carlo simülasyonu, tıpta lazerlerin ve diğer optik kaynakların hem tanısal hem de terapötik uygulamaları için kullanılabilir. Örneğin, simüle edilmiş doku modeli içinde depo edilen optik enerji ve hastalığın fotodinamik tedavisi için gerekli olan optik dozun hesaplanması amacıyla kullanıldığında etkili sonuçlar elde edilebilir.

3.4.1. Çok katmanlı medya için monte carlo (MCML)

MCML, ışık kaynağı olarak sonsuz derecede dar bir foton ışınına sahip çok katmanlı bulanık ortamlar için kararlı durum Monte Carlo simülasyon programıdır. Her katmanın kendi optik özellikleri; soğurma katsayısı, saçılma katsayısı, anizotropi faktörü ve kırılma indisi ayrı ayrı tanımlanabilir [32]. Notasyonun basit olması için, bazı durumlarda soğurma katsayısı ve saçılma katsayısının toplamı olan toplam etkileşim katsayısı da (μ_t) kullanılabilir. Buna bağlı olarak, etkileşim katsayısı, birim sonsuz küçük yol uzunluğu başına foton etkileşimi olasılığı anlamına gelmektedir.

Simülasyon ortamı üç boyutludur, ancak sonuçlar radyal ve derinlik konumlarını gösteren silindirik koordinatlarda bir r-z dizisinde saklanmaktadır.

Bu program ilk olarak Pascal’da Marleen Keijzer, Scott Prahl ve Steven Jacques tarafından uygulanmıştır. Daha sonraki sürüm, Lihong Wang ve Steven Jacques tarafından, 1992’den beri İnternette dağıtılan ve birçok grup tarafından başarıyla değiştirilen çok katmanlı doku uygulayan Standart ANSI C’de yazılmıştır [33].

Simülasyon, herhangi bir basit metin düzenleyicisi tarafından değiştirilebilen, “.mci” uzantılı bir girdi metin dosyası tarafından belirtilmektedir. Kodun çalışmasının ardından sonuçlar örneğin “.mco” uzantılı başka bir metin dosyasında oluşur. Sonuç dosyasında, kullanıcı radyal konum, yerel yansıtma ve geçirgenliğin açılma bağımlılığı ve çok katmanlı ortam içinde depolanan enerji ve akıcılık oranlarının da içinde bulunduğu birçok veriye ulaşabilir.

Monte Carlo simülasyonu, çok katmanlı bir doku üzerinde dikey olarak gelen sonsuz derecede dar bir foton ışınının taşınmasıyla ilgilenmektedir. Her katman sonsuz geniştir ve bu parametrelerle tanımlanır: kalınlık, kırılma indisi, absorpsiyon katsayısı μ_a , saçılma katsayısı μ_s ve anizotropi faktörü g 'dir. Üst ortam ortamının (örneğin hava) ve alt ortamının varsa kırılma indisleri de verilmelidir. Gerçek doku asla sonsuz genişlikte olmamasına rağmen, foton dağılımının uzamsal boyutundan çok daha büyük olduğu durumlarda bu yaklaşım geçerlidir.

MCML'de silindirik geometriye sahip, simetrik doku modelleri ele alınmaktadır. Bu nedenle, bu simülasyonun foton yayılımı üç boyutlu olarak gerçekleştirilmesine rağmen, foton birikimini iki boyutlu $A(r, z)$ dizisinde kaydetmeyi seçilmektedir. Monte Carlo simülasyonunda aynı anda üç koordinat sistemi kullanılmaktadır. Foton paketlerini izlemek için bir Kartezyen koordinat sistemi kullanılmaktadır.

Kullanıcı zamanı, gerçek zamanın aksine sistemin programın çalışması için ayırdığı zamandır. Zaman paylaşımli bir sistemde bunların aynı olması gerekmez ve sistemin durumuna bağlı olarak aynı çalıştırmanın gerçek zamanı yeniden üretilemeyebilmektedir. MCML'de, kullanıcı zamanı çıktı veri dosyasına bildirilir ve simülasyon sırasında simülasyonun ne zaman biteceğini tahmin etmek için gerçek zaman kullanılmaktadır.

MCML simülasyon programı için, kullanıcı tarafından hazırlanması gereken örnek bir veri dosyası Şekil 3.5'te verilmiştir.

```

1.0 # file version
1 # number of runs

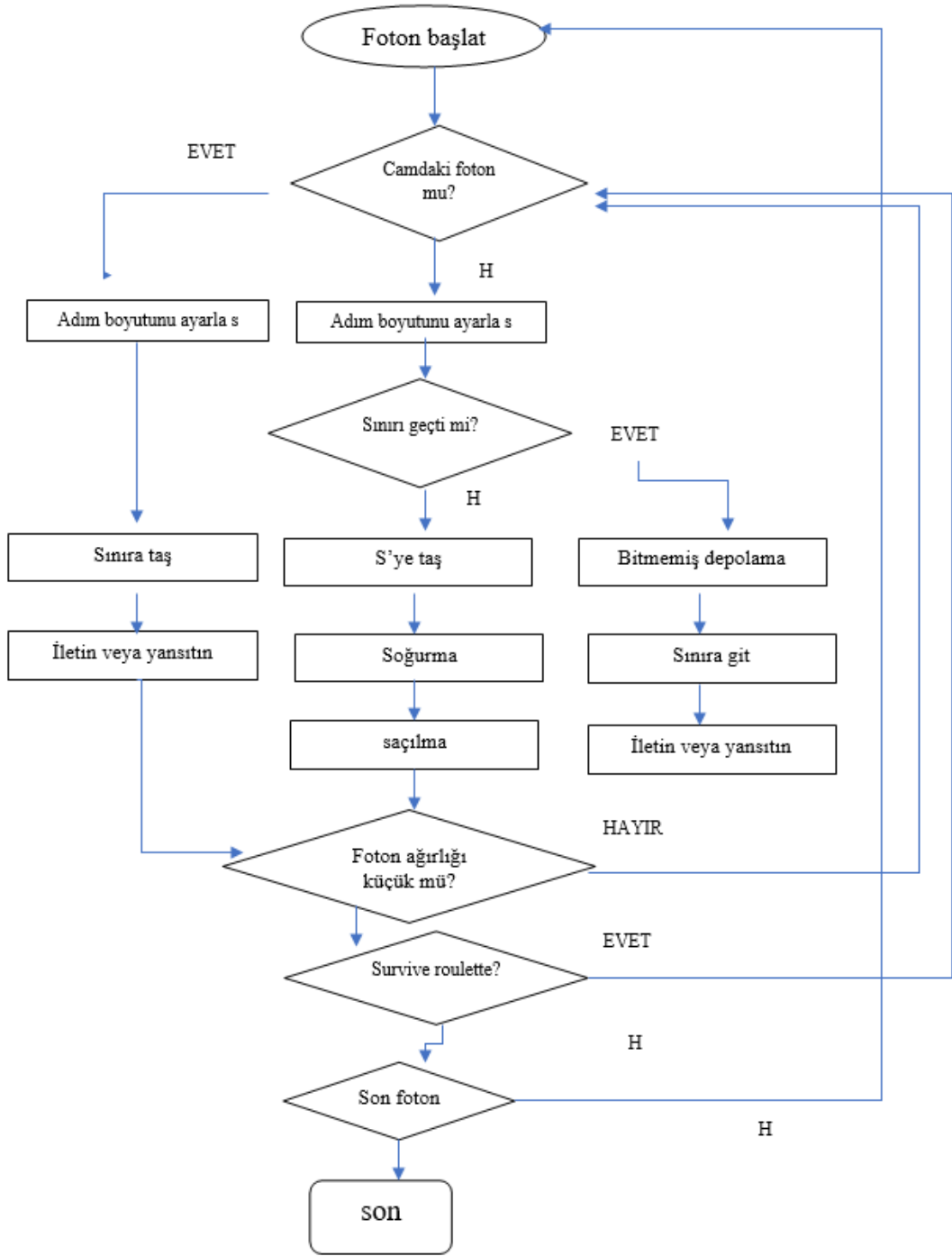
### Specify data
comp.mco A # output filename, ASCII/Binary
1000000 # No. of photons
.01 .01 # dz, dr
40 50 1 # No. of dz, dr & da.

3 # No. of layers
# n mua mus g d # One line for each layer
1.0 # n for medium above.
1.37 1 100 0.90 0.1 # layer 1
1.37 1 10 0 0.1 # layer 2
1.37 2 10 0.70 0.2 # layer 3
1.0 # n for medium below.

```

Şekil 3.3 MCML veri dosyası

Veri yapıları programın önemli bir parçasıdır. Mantıksal olarak ilişkili parametreler, programın yazılması, okunması, bakımı ve değiştirilmesi daha kolay olacak şekilde C'deki yapılar tarafından düzenlenmektedir. MCML programının çalışma prensibini ortaya koyan akış şeması Şekil 3.6'da verilmiştir.



Şekil 3.4 MCML akış şeması [34].

Foton paketi, absorpsiyon veya saçılma olmayan cam katmanlarda olduğunda, “Adım boyutunu ayarla s” kutusu adım boyutu olarak mevcut foton konumu ile foton hareketi yönündeki sınır arasındaki mesafeyi seçmektedir. “Sınıra taşı” kutusu, foton paketinin konumunu güncellemektedir. Başlangıçta, foton paketi sınırdadır olduğundan, “İletme veya yansıtma” kutusunda foton iletimini ve yansımalarını işlemek için iki yaklaşım desteklenmektedir.

Doku katmanlarında, “ Adım boyutunu ayarla s” kutusu, s sıfır değilse, yapı elemanı s'e göre bitmemiş adım boyutuna adım boyutunu ayarlamaktadır. Aksi takdirde, ortamın etkileşim katsayısına göre adım boyutunu ayarlamaktadır. Seçilen adım boyutu s ile “Sınıra ulaşılsın mı?” adım boyutunun mevcut katmanın sınırına ulaşacak kadar uzun olup olmadığını belirlemektedir. Adım sınıra ulaşmazsa, “S Taşı” kutusu foton paketinin konumunu güncelleyecektir. Ardından, “soğurma” kutusu, foton paketi ağırlığının bir kısmını yerel depoda elemanında biriktirecek ve “saçılma” kutusu, absorpsiyondan sonra foton paketinin geri kalanı için yeni hareket yönünü belirleyecektir.

Adım sınıra çarparsa, adım boyutu s kısaltılmaktadır. Önceden kısaltılmış adım boyutu, foton konumu ile foton hareketi yönündeki sınır arasındaki mesafedir ve tamamlanmamış adım boyutu, “Bitmemiş s'yi sakla” kutusu tarafından saklanmaktadır. Boyutsuz birimlerde saklanan bitmemiş adım boyutu, sonraki adım boyutunu oluşturmak için doku katmanları için “Adım boyutlarını ayarla” kutusu tarafından kullanılacaktır. Sonraki iki kutu “Sınıra taşı” ve “İlet veya yansıt”, cam katmanla aynı işlevi görmektedir.

Bu noktada “Foton ağırlığı küçük mü?” kutucuğunda foton ağırlığı ve ölü yapı elemanı kontrol edilmekte. Foton paketi ölüyse, “Son foton?” kutusuna atlayacaktır. Foton paketi hala canlıysa ve ağırlığı küçükse, yayılmanın bir sonraki adımını başlatacaktır. Foton paketi hala canlıysa “Rulette Survive?” kutusunda bir rulet deneyimi yaşaması gerekir. Foton paketi rulettten sağ çıkarsa, yayılmanın bir sonraki aşamasına geçecektir. Aksi takdirde, foton paketi sonlandırılır ve “Son foton?” simülasyonu sonlandırmayı veya yeni bir foton paketini izlemeye başlamayı belirlemektedir.

3.5. Toplayıcı Küre Sistemi

Toplayıcı küre sistemi bazı benzersiz özelliklere sahiptir. Kürenin iç duvarı, neredeyse %100 dağınık yansıma ve minimum soğurma kaybına sahip bir malzeme ile kaplanmıştır. Ayrıca kürenin iç duvarındaki ışınım da eşittir. Küreler, ışığı küre üzerine monte edilmiş doku örneğine iletmek için en az bir bağlantı noktasına ve küre içindeki ışığı algılamak için bir bağlantı noktasına sahiptir. Hem tek hem de çift küre kullanılarak ölçümler gerçekleştirilebilmektedir [35].

Eşzamanlı olarak hem yansımanın hem de geçirgenliğin ölçülmesi sebebiyle tek küre yerine çift toplayıcı kürenin kullanılması tercih edilmektedir. Optik özellikleri ölçmek için çift toplayıcı küre kullanırken, doku örneğinin konumunu değiştirmeye gerek yoktur. Doku örneği, iki toplayıcı küre arasına sıkıştırılır. Bununla birlikte, iki küre arasındaki ışık değişimi, büyük bir dezavantaj olarak kabul edilmektedir ve bu durum kalibrasyonu zorlaştırmaktadır. Ayrıca, tek küre ile karşılaştırıldığında, bu teknikte daha fazla ekipman yer almaktadır.

Bu tezde, dokuların in-vitro optik özellikleri ölçülmektedir. Toplayıcı küre sistemi ile in-vitro optik özellikleri belirlemenin; direkt yöntem ve indirekt yöntem olmak üzere iki farklı yolu vardır.

3.5.1. Direkt yöntem

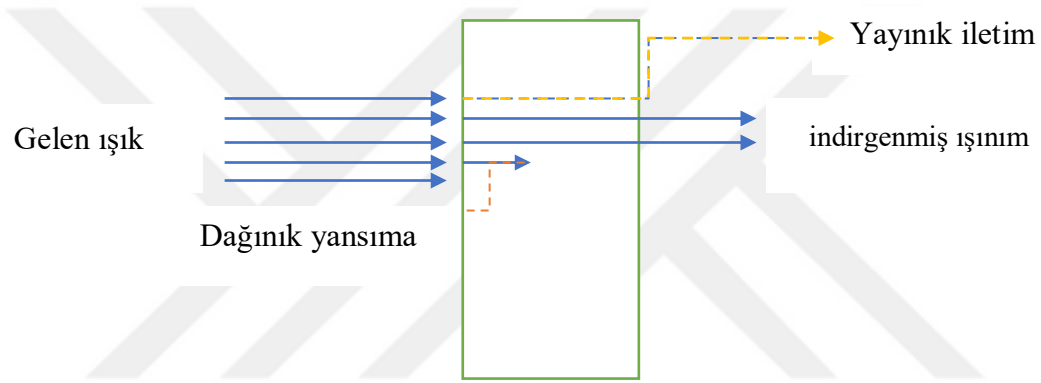
Doğrudan yöntemler, karmaşık ilkeleri kullanmak yerine Lambert-Beer yasası gibi çok basit ışık yayılma ilkelerini kullanmaktadır. Soğurma katsayısı (μ_a), saçılma katsayısı (μ_s), toplam katsayısı (μ_t) ve saçılma fazı fonksiyonunu hesaplamak için doğrudan ölçüm teknikleri kullanılabilir. Bu teknikler doğrudan optik özelliklerin ölçümü ile ilgili olmakla birlikte, en büyük dezavantajı, bu tekniklerin birden fazla saçılma olayı olmayacak şekilde çok ince bir doku örneğinin olma zorunluluğudur. Bu yüzden, yüksek oranda dağılan ortamlar için böyle bir örnek oluşturmak zordur [36].

3.5.2. İndirekt yöntem

İn-vitro indirekt yöntemde, öncelikle doku numunesinin yaygın yansıma (R_d), yaygın geçirgenlik (T_d) ve paralel geçirgenliği (T_c) değerleri ölçülür. Daha sonra optik

özellikler (μ_a , μ_s , g), analitik veya sayısal ışık yayılma modellerine dayanan ters bir yöntem kullanılarak hesaplanmaktadır.

Şekil 3.6'da şematik olarak gösterildiği gibi bir ışık demeti dokuyailetildiğinde, moleküler özelliklerine göre farklı yollar izleyecektir. Işığın bir kısmı, absorpsiyona bağlı olarak şiddetinde bir miktar azalmayla birlikte dokudan iletilir (Kolimasyonlu geçirgenlik). Bir kısmı ise, saçılma nedeniyle farklı bir yönde iletilir ki bu durum yayınık iletim olarak adlandırılır. Işığın, bunların dışında kalan bir kısmı ise yansıma nedeniyle tekrar geri yansıtılır ve bu durum dağınık yansıma olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 3.6 : Işığın biyolojik doku boyunca yayılması.

Dağınık yansımayı (R_d) ölçmek için doku örneği toplayıcı kürenin bir çıkış portuna monte edilir. Yönlendirilen ışık, toplayıcı kürenin bir başka portundan geçer ve doku örneğine çarpar. Doku örneği ile detektör arasında yerleştirilen bölme, doku örneğinden yayılan veya yansıyan tüm ışığın dedektöre ulaşmadan önce en az bir kez toplayıcı küreye çarpmasını sağlamaktadır.

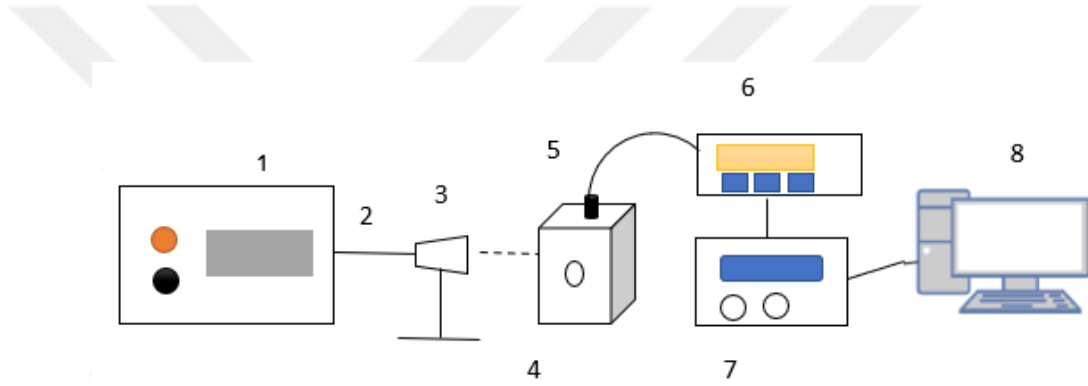
Dağınık geçirgenlik, doku örneğini toplayıcı kürenin giriş portuna monte edilerek ölçülebilmektedir. Yönlendirilen ışın doku örneğine çarptıktan sonra, saçılma nedeniyle ışığın bir kısmı yönünü değiştirecektir. Birleştirici küre, numune boyunca iletilen soğurulmamış saçılmış ışını yakalayacaktır. Yönlendirilmiş iletim, numune giriş kapısına monte edilirken toplayıcı kürenin çıkış kapısı açık bırakılarak ölçülebilmektedir. Bu ne soğurulan ne de saçılan fotonların toplayıcı küreyi terk etmesine izin verecektir. Çıkış portunun önünde bulunan ikinci bir dedektör,

indirgenmiş geçirgenliği (T_C) tespit edecektir. Bu ölçüm, saçılma anizotropi katsayısının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.



BÖLÜM 4. MATERYAL VE METOT

Bu tez çalışmasında, inekten alınan çeşitli (beyin, yağ, böbrek, kalp ve kas) doku örneklerinin optik özellikleri tekli toplayıcı küre sistemi vasıtasıyla incelenmiştir. Bu amaçla kurulan deney düzeneğinin şematik görünümü Şekil 4.1’de verilmiştir.

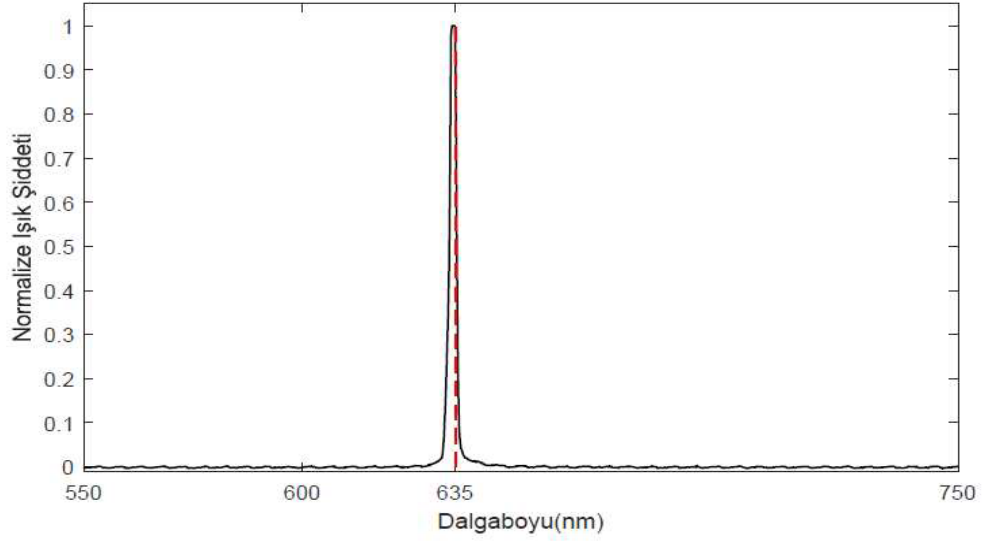


Şekil 4.1: Deney düzeneği. – 1-FTD lazer cihazı, 2-Fiber optik kablo, 3-Kolimatör, 4-Toplayıcı küre, 5-Fotodiyot, 6-Fotodiyot yükselteci, 7-Osiloskop, 8-Bilgisayar

Lazer cihazından gelen ışık fiber optik kablo yardımı ile kablonun ucundaki kolimatöre ulaşır. Kolimatörden çıkan düzgün paralel ışık demeti, tekli toplayıcı kürenin portlarından birinin önüne yerleştirilen dokunun tam üzerine yönlendirilmiştir. Toplayıcı kürenin sensöründen alınan sinyal fotodiyot amplifikatör ve osiloskop kullanarak sayısallaştırılarak, her bir ölçüm için ayrı ayrı kaydedilmek üzere bilgisayara aktarılmıştır.

4.1. Lazer Cihazı

Deney düzeneğinde ışık kaynağı olarak 635 nm sabit dalga boyunda, farklı optik güç değerlerinde çalıştırılabilen FDT lazer cihazı kullanılmıştır. Cihazın lazer dalga boyu spektrumu Şekil 4.2’de verilmiştir.



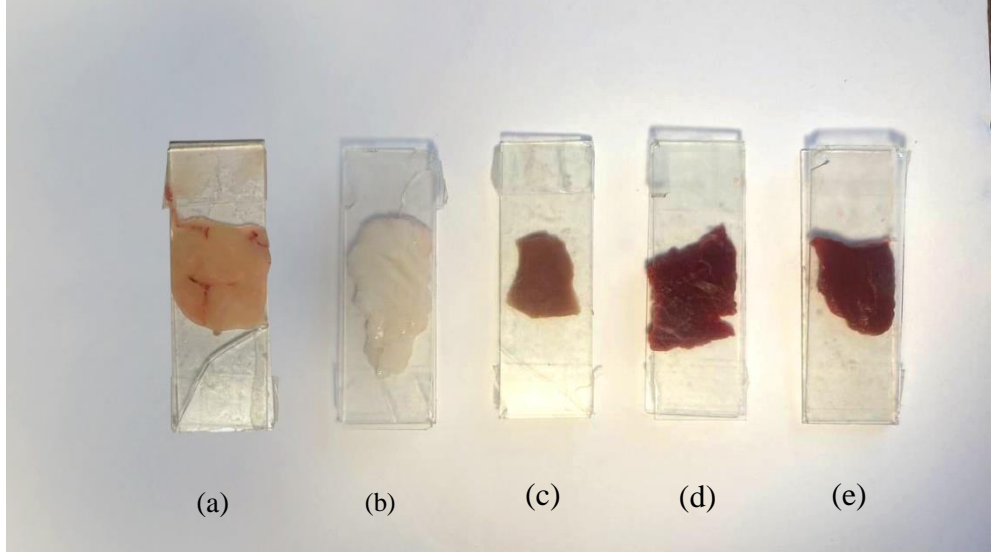
Şekil 4.2: FDT Lazer cihazı dalga boyu spektrumu [37].

4 farklı ışınım moduna sahip olan bu cihaz, sürekli, pulse, burst pluse ve süper pulse modlarında çalıştırılabilmektedir. Kullanıcı, cihaz ekranındaki ara yüzden ışınım modu, optik güç ve süre bilgilerinin girişini yapabilmektedir.

4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Bu deneyde beş tür inek dokusu (beyin, yağ, böbrek, kalp ve kas) üzerinde çalışılmıştır. Mümkün olduğunca taze olan dokulardan, yaklaşık 0.9 ila 1.2 mm'lik kalınlıklara sahip örnekler hazırlanmıştır. Hazırlanan doku örneklerinden bir kısmı Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Taze dokulardan alınan örnekler iki lam arasına konulduktan sonra tazeliğini kaybetmeden ölçümler alınmıştır.

Olası hataları minimize etmek için, tüm doku örnekleriyle ölçümler yirmiden fazla tekrarlanmıştır. Beyin dokusuyla yapılan ölçümlerin ardından sırasıyla, yağ dokusu, böbrek dokusu, kas dokusu ve kalp dokusuyla deneyler tekrarlanmıştır. Ölçümler sırasında dokuların kurumasının önüne geçildi ve zarar görmesi engellendi. Bu sayede, dokuların optik özelliklerin doğru ve hassa bir şekilde elde edilmesi amaçlanmıştır.

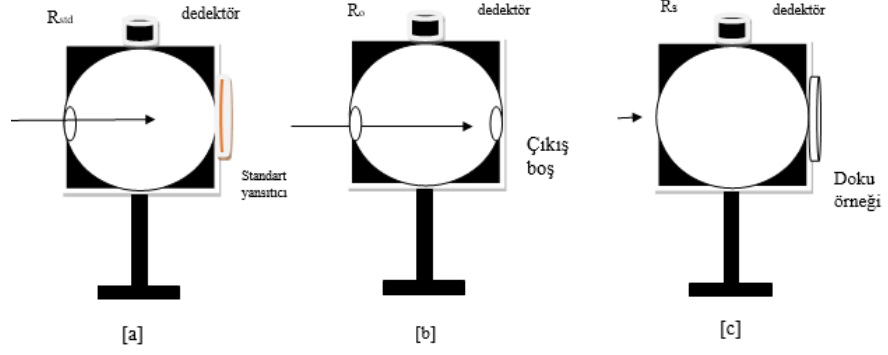


Şekil 4.3: Çeşitli inek doku örnekleri ((a) Beyin, (b) yağ, (c) böbrek, (d) kas, (e) kalp.

4.3. Deneysel Ölçümler

Toplayıcı küre sistemi, dağınık beyaz bir yansıtıcı kaplama ile kaplanmış bir iç yüzeye ve ayrıca küçük giriş ve çıkış pencerelerine sahip içi boş bir küresel boşluktan oluşan bir sistemdir. İç yüzeye çarpan herhangi bir ışık ışını, yaptığı çoklu yansımalar neticesinde küre içerisindeki tüm noktalara eşit olarak dağılır. Sistem, mekansal bilgiyi yok eden ancak gücü koruyan bir yayıcı olarak düşünülebilmektedir. Dedektör tarafından toplanan ilk yansımayı ve saçılan ışığı önleyen numune alanına yakın bir bölmeye sahiptir, çünkü sistem birincil olarak ışığın dedektöre doğrudan gelmesini değil, kürenin içinde dağılmasını tercih etmektedir [38].

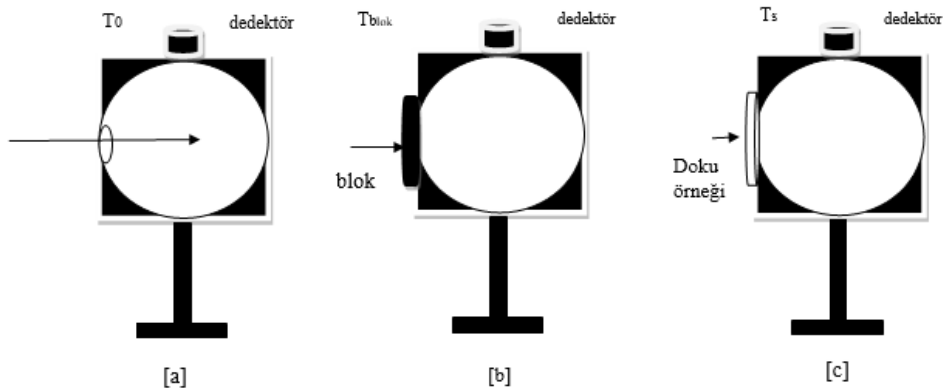
Tekli toplayıcı kürenin yönteminin uygulanabilmesi için, toplam yansıma ve toplam geçirgenlik ölçümlerinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir [39]. Toplam geçirgenlik, dağınık geçirgenlik ve indirgenmiş geçirgenlikten oluşmaktadır. Ayrıca, toplam yansıma, dağınık ve aynasal yansımanın toplamına eşittir. Soğurma katsayısı, μ_a değeri ve indirgenmiş saçılma katsayısı $\mu_s'=(1-g)\mu_s$ değerinin ters ekleme katlama yöntemiyle elde edilebilmesi için iki değer, toplam geçirgenlik ve toplam yansıma değerleri hesaplanmalıdır.



Şekil 4.4: Toplam yansıtma hesabı için ihtiyaç duyulan ölçümler.

Toplam yansıtmayı M_R hesaplamak için deney, Şekil 4.4'te gösterildiği gibi üç aşamada gerçekleştirilmektedir. Başlangıçta tekli toplayıcı kürenin ana girişinden lazer ışını girerek ve çıkış portuna bir reflektör yerleştirilerek R_{std} yansıtma hesaplanmıştır. Daha sonra R_0 ölçmek için lazerin geçmesi için çıkış portu tamamen açık bırakılmıştır. Son olarak, doku örneği kürenin çıkış portuna yerleştirilerek dokunun yansıtıcı özelliği ölçülür. Bu üç ölçümün sonucu kullanılarak M_R değeri şu denklemle hesaplanır;

$$M_R = R_{std} \frac{R_s - R_0}{R_{rst} - R_0} \quad (4.1)$$



Şekil 4.5: Toplam geçirgenlik hesabı için ihtiyaç duyulan ölçümler.

Toplam geçirgenlik hesaplamak için üç adımla ölçüm yaparak gerçekleştirilmektedir. İlk adım, lazer ışımını giriş portundan yönlendirmek ve diğer tüm portları kapatmaktır, böylece T_0 değeri ölçülmüş olacaktır. İkinci adımda ise giriş portunu kapatıyoruz ve tekli toplayıcı küreyi kapalıyken hesaplayabilmemiz için arkaplan ölçümü T_{blok} olarak belirlenmektedir. Son olarak doku örneğini T_s değeri, giriş portuna yerleştirilmektedir. Toplam geçirgenlik aşağıdaki kuralı kullanarak bulabilmektedir:

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

Yapmış olduğumuz tüm ölçüm adımları, beş farklı doku grubundaki örnekler için onar defa tekrarkanmış ve elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak hesaplanmıştır.

Toplam yansıma ve toplam geçirgenlik değerlerinin yanı sıra, doku kalınlığı, dokuların kırıcılık indisi, dokuların arasına yerleştirildiği mikroskop lamalarının kalınlığı ve kırıcılık indisi, kürenin geometrik özellikleri gibi bilgilerin de olduğu veri dosyaları hazırlanmıştır. Hazırlanan bu veri dosyaları, IAD programında girdi olarak kullanılarak, program çalıştırılmış ve her bir ölçüm değerine karşılık gelen soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenmiştir.

4.4. Monte Carlo Simülasyon Çalışması

Örnek olarak alınan farklı tür dokuların üzerinde gerçekleştirilen deneyin sonuçları, ve elde edilen optik parametreleri kullanılarak doku örnekleri MCML Monte Carlo simülasyon kodu ile silindirik disk şeklinde modellenmiştir. Her bir doku türü için, deneysel olarak elde edilen indirgenmiş saçılma katsayısı ve soğurma katsayısına ek olarak anizotropi faktörü ve kırılma indisi gibi nicelikler için literatürdeki değerler girdi olarak kullanılmıştır. Kalınlıkları 5 mm olarak belirlenen doku modellerinin her tanesinin üzerinde 635 nm dalga boyunda 1000000 foton göndererek dokuların optik güç yoğunluğu dağılımları elde edilmiştir.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

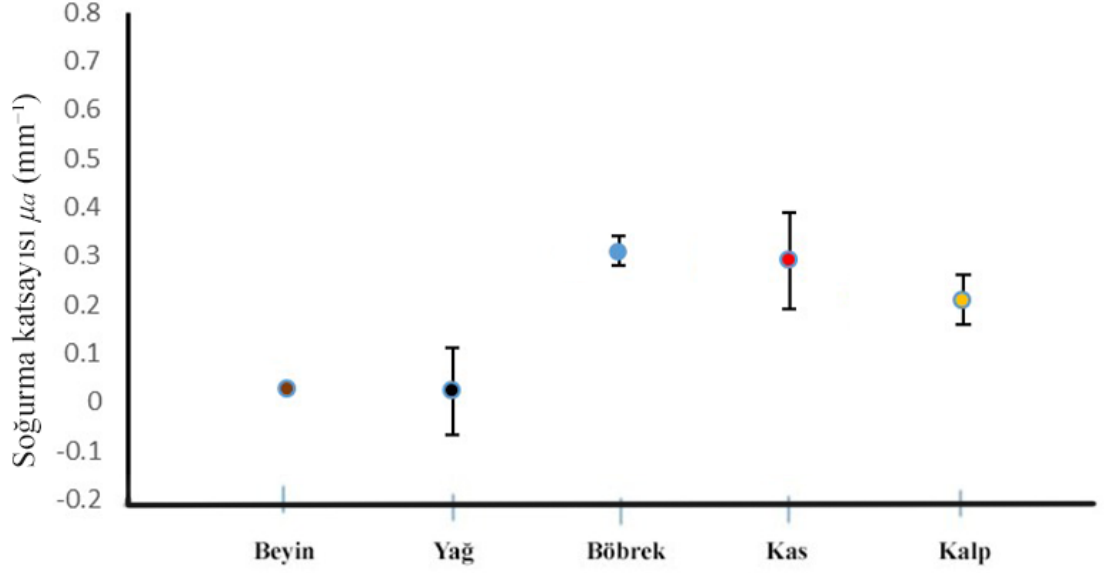
5.1. Deneysel Sonuçlar

Tezin bu bölümünde, bir önceki bölümde bahsedilen yöntem ve materyallerle elde edilen sonuçları sunmaktadır. Daha önce de açıklandığı gibi, tekli toplayıcı küre ile yapılan ölçüm sonuçlarının IAD programında kullanılması ile birlikte doku örneklerinin optik özelliklerinden indirgenmiş saçılma katsayısı ve soğurma katsayısı belirlenmiş olup elde edilen sonuçlara göre hazırlanan doku modellerindeki optik enerji yoğunluğu dağılımları Monte Carlo simülasyonları ile belirlenmiştir. İlk olarak, inekten alınan beyin, kas, yağ, böbrek ve kalp dokuların optik özelliklerinin belirlenmesi için gerekli ölçümler 635 nm dalga boylu lazer cihazı ve tekli toplayıcı küre sistemi kullanılarak in-vitro olarak gerçekleştirilmiştir.

Farklı doku örnekleri için gerçekleştiren deneyler 10'ar defa tekrarlanmıştır. Ölçümlerden elde edilen M_R ve M_T değerleri IAD programında kullanarak soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenmiştir. Her doku türü için 10 tane farklı doku örneği hazırlanarak tekrarlanan ölçümlerde çıkan sonuçların ortalaması ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Farklı tür dokuların deney grublarında yer alan farklı örneklerle yapılan ölçümler neticesinde soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları belirlenmiştir. Dokuların dışarıda bekletilmesi halinde kurumaya bağlı olarak optik özelliklerinin değiştiği bilinmektedir [45]. Bu yüzden, dokular alındıktan sonra dış koşullarda fazla bekletilmeden, tazeliklerini kaybetmeden ölçümler gerçekleştirilmiş, bu sayede sonuçların in-vivo ortamdaki sonuçlara en yakın olması amaçlanmıştır.

İnek dokularında küçük liflerden, kan damarlarından ve sinirlerden oluşmakta ve diğer tüm biyolojik dokularda olduğu gibi plazma, su vb. içermektedir. Bu farklı yapılarıdaki farklılıklar doğal olarak optik özelliklerin yani soğurma ve saçılma katsayılarının da farklı olmasına neden olabilmektedir. Optik özelliklerin ölçümü, hem doku hazırlığına

hem de bu özellikleri hesaplamak için kullanılan yöntemeye bağlıdır. Bu nedenle, farklı çalışmalar belirlenen optik özellikler arasında bazı farklılıklar bulunabilmektedir. Bu çalışma da hazırlanan tüm dokular aynı aşamalardan geçmiştir olup doku örnekleri için elde edilen ortalama soğurma katsayıları Şekil 5.1’de verilmiştir.

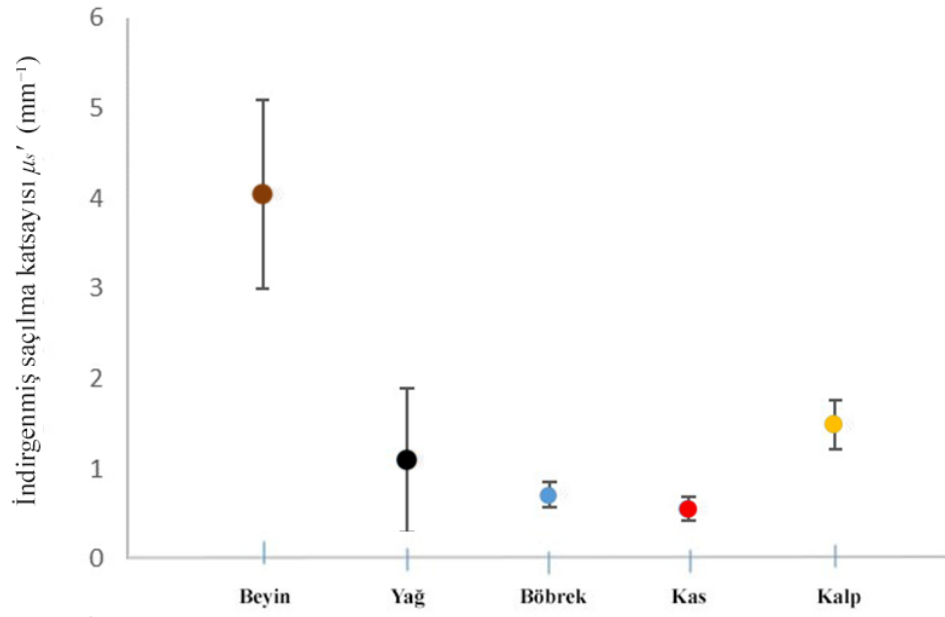


Şekil 5.1 : Çeşitli inek dokularının 635 nm için soğurma katsayıları.

Çalışmada incelenen doku örneklerinin optik özelliklerine bakıldığında kalp dokusunda ortalama soğurma katsayısının (μ_a) diğer doku türlerine göre daha yüksek olduğu açıkça görülmektedir. Kas dokusunun yaklaşık %71,98’i su olup, IR bölgesinde suyun ana kromofor olarak kabul edildiği bilinmektedir [45]. Bu yüzden, absorpsiyon katsayısındaki bu fazlalığın dokunun yapısında bulunan fazla sudan kaynaklandığını söylenebilmektedir [46].

Sadece kas ve kalp dokuların 635nm’de daha yüksek absorpsiyona sahip değildir, aynı zamanda karaciğer dokusu da aynı trendi takip etmektedir. Sitokrom c oksidaz, görünür bölgeden yakın IR optik bölgesinde kadar bir ilk absorpsiyon bölgesi olarak kabul edilmektedir [47]. Absorpsiyondaki artış, sitokrom c oksidaz adı verilen mitokondride bulunan sekonder bir kromoforun absorpsiyon spektrumu ile açıklanabilmektedir.

Çalışmaya konu tüm doku örnekleri için elde edilen ortalama indirgenmiş saçılma katsayıları Şekil 5.2’de verilmiştir.



Şekil 5.2 : Çeşitli inek dokularının 635 nm için indirgenmiş saçılma katsayıları.

Şekilden de görüldüğü üzere, beyin dokusu için indirgenmiş saçılma katsayısının (μ_s') diğer dokulara kıyasla daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Işığın saçılımının nedenlerinden birisi de iki ortamın kırılma indisleri arasındaki farktır. Herhangi bir biyolojik dokuda, ana saçılma ortamı hem hücre içi hem de hücre dışı boşluklarda bulunmaktadır. Ayrıca, hücre çekirdeği ve organeller ışık saçılması olayına katkıda bulunmaktadır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, literatürde bulunan farklı gruplar tarafından benzer koşullarda ve benzer dalga boylarında yapılan çalışmaların sonuçları ile birlikte karşılaştırmalı olarak Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1- Çeşitli inek dokularının soğuma ve indirgenmiş saçılma katsayıları

Doku	$\mu_a(mm^{-1})$	$\mu'_s(mm^{-1})$	Dalgaboyu	Ref.
	0.015	6.1	650nm	[40]
Beyin	0.019	3.3	633nm	[41]
Bu çalışma	0.028 ± 0.003	4.044 ± 1.041	635nm	
	0.0026	1.2	633nm	[43]
Yağ	0.017	0.620	650nm	[44]
Bu çalışma	0.022 ± 0.02	1.1 ± 0.8	635nm	
	0.20	0.42	630nm	[42]
Böbrek				
Bu çalışma	0.31 ± 0.03	0.71 ± 0.14	635nm	
	0.18	0.7	650nm	[40]
Kas	0.12	0.4	633nm	[41]
Bu çalışma	0.29 ± 0.10	0.56 ± 0.13	635nm	
	0.10	1.5	650nm	[40]
Kalp				
Bu çalışma	0.21 ± 0.05	1.49 ± 0.27	635nm	

İlk deney grubunda yer alan inek beyin doku örneği ile yapılmış olan ölçümler neticesinde soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları gösterilmiştir. Bu çalışmada beyin dokusu için elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olmakla birlikte, soğurma katsayısının biraz daha büyük olarak belirlendiği görülmüştür. Beyin dokusu genel olarak homojen olmayıp heterojen bir yapıya sahiptir. Diğer bir deyişle, beyin, karmaşık bir yapıya sahip olan bir organ olduğu için, farklı bölgeler ve yapılar içermektedir. Bu nedenle, literatür ile arada oluşan farklılıklar beynin bu yapısına atfedilebilir. Ayrıca deney yapım aşamasındaki doku üzerinde gerçekleştirilen işlemler de sonuç üzerinde etkiye sahiptir. Referans olarak gösterilen çalışmada inek beyin doku örneği üzerinde yapılan çalışmada dokuların dondurularak deneyin yapıldığı görülmektedir. Bu da arada oluşan farklılıklar için sebep olabilmektedir.

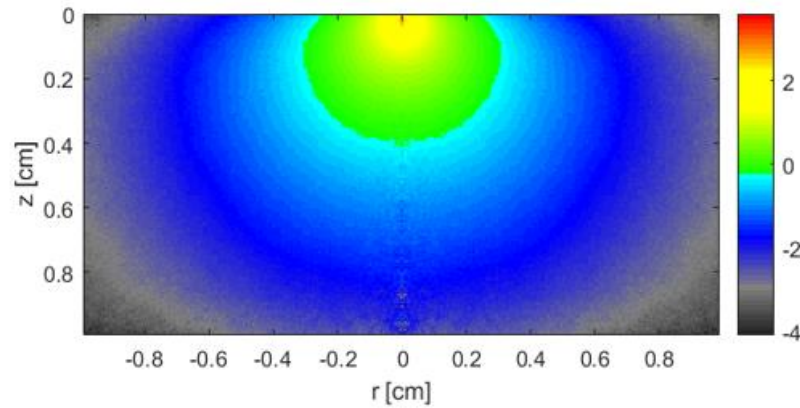
Yağ dokusunda elde edilen sonuçlar, literatür ile büyük ölçüde uyumlu olduğu görülmektedir. Yağ depoları, enerji rezervi sağlar, vücut ısısını korur, darbelere karşı koruma sağlar ve hormonal dengenin düzenlenmesine katkıda bulunabilmektedir. İneklerde yağ dokusu, vücutlarının çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır.

Üzerinde çok fazla çalışmaya literatürde rastlanmayan böbrek doku örneği için bu çalışmada soğurma ve indirgenmiş saçılma katsayıları sırasıyla $0.31 \pm 0.03 \text{ mm}^{-1}$ ve indirgenmiş saçılma katsayısı $0.71 \pm 0.14 \text{ mm}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar kas doku örnekleri için eldedilen değerlerle yakın olduğu görülmektedir. Bu durum hücresel yapıların benzerliğiyle açıklanabilir, çünkü hem böbrek dokusu hem de kas dokusu, özelleşmiş hücrelerden oluşmaktadır. Böbreklerdeki nefronlar, filtrasyon işlevini yerine getiren hücrelerden oluşurken, kas dokusu ise kas lifleri adı verilen hücrelerden oluşmaktadır. Hem böbrek dokusunda hem de kas dokusunda, belirli proteinlerin (aktin ve miyozin gibi) etkileşimi ile kasılmayı sağlayan mekanizmalar bulunmaktadır.

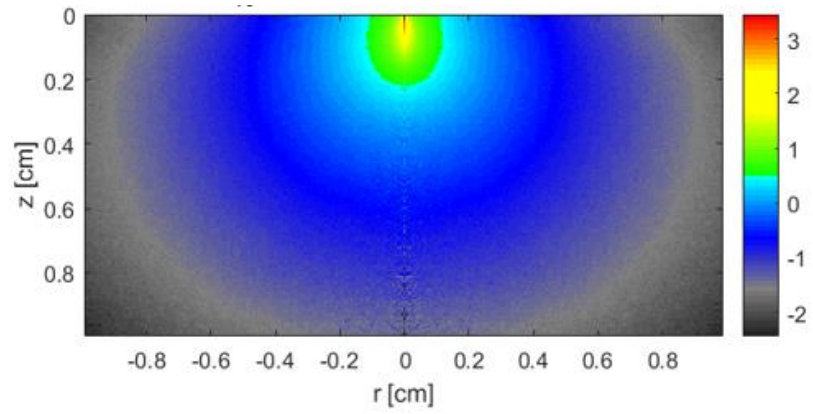
İnek kalp doku örneği için elde edilen optik parametrelerin de literatürle oldukça uyumlu olduğu görülmektedir. İneklerde kalp kası, istemsiz (düz kas) ve istemli (iskelet kası) kas dokusunun özelliklerini birleştirilmektedir. Bu anlamda, kas dokusunda elde edilen uyumlu sonuçların bir benzeri kalp doku örnekleri için de elde edilmiştir.

5.2. Simülasyon Sonuçları

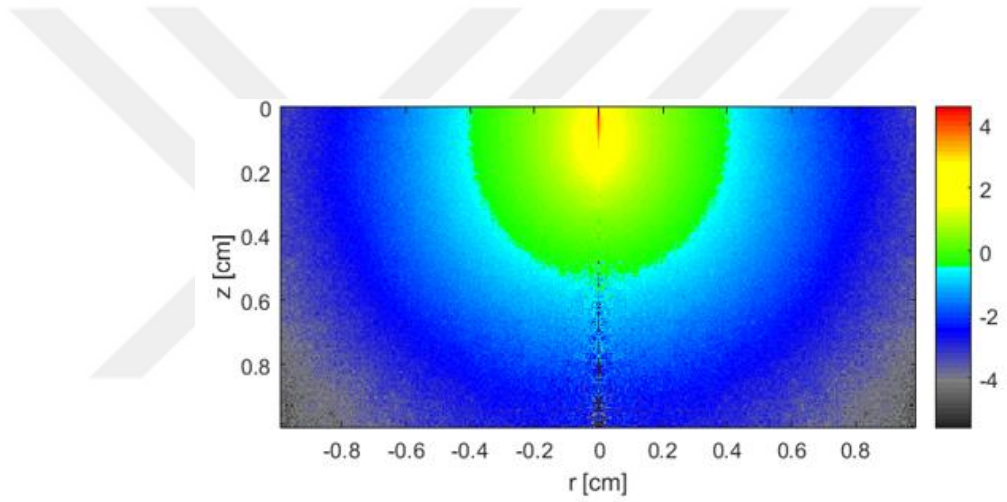
Bu çalışmada, optik özellikleri incelenen doku örneklerinin içinde optik enerji dağılımlarının elde edilmesi amacıyla MCML simülasyon kodu kullanılarak doku modelleri oluşturulmuştur. Bu amaçla, Şekil 3.5'te verilen veri dosyasının benzerleri her bir doku türü için ayrı ayrı hazırlanmıştır. Beyin, yağ, böbrek, kas ve kalp dokusunun optik parametre değerleri kullanılarak elde edilen her bir doku modeli için 635 nm ışığın sebep olduğu optik güç yoğunluğunun iki boyutlu dağılımı Şekil 5.3'te verilmiştir.



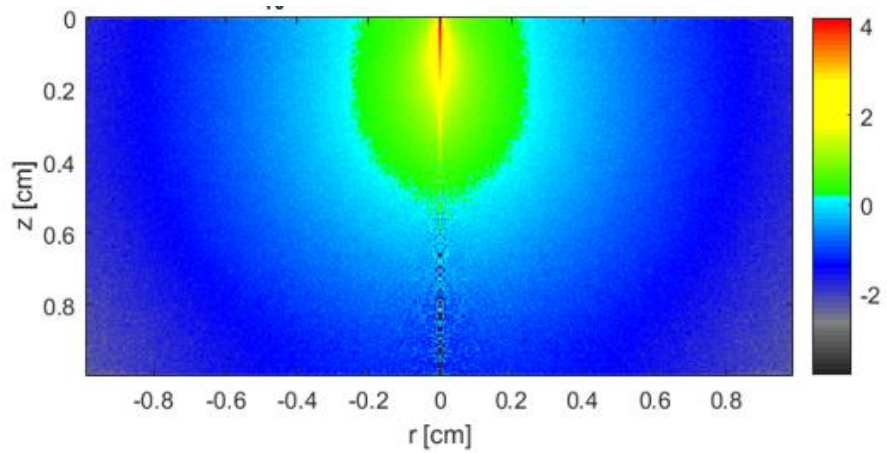
(a)



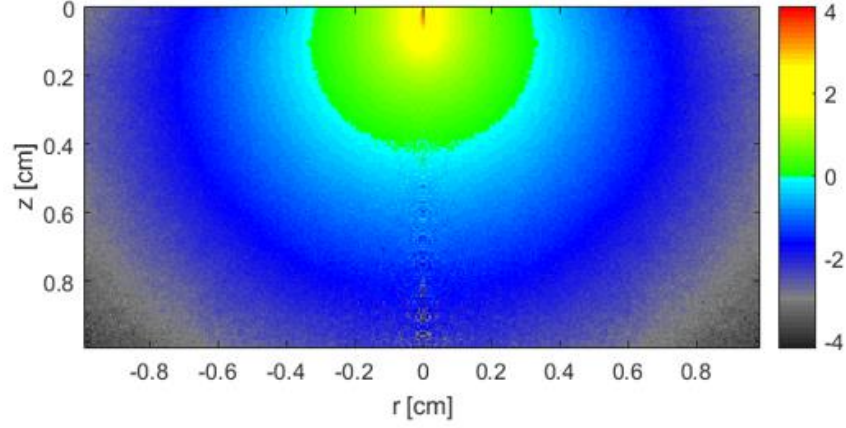
(b)



(c)



(d)



(e)

Şekil 5.3: İnekten alınan (a) beyin, (b) yağ, (c) böbrek, (d) kas, (e) kalp dokularında 635nm ışığın oluşturduğu optik güç dağılımları.

Optik parametrelerdeki değişikliklerin bir sonucu olarak, optik güç yoğunluğu dağılımları her deney grubu için farklılık göstermiş olduğu dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra, doku örnekleri için elde edilen optik güç yoğunluğu dağılımlarının, optik parametrelerden yola çıkılarak hesaplanan dokudaki penetrasyon derinliği ile uyum içerisinde olduğu söylenebilir.

Beyin ve yağ doku örneklerinde ışığın dokuda fazla derinlere nüfuz edememesinin sebebi olarak, bu doku örneklerinin düşük soğurma katsayısının tersine indirgenmiş saçılma katsayılarının önemli ölçüde büyük olma gösterilebilir. Saçılma katsayısının büyük olması, fazla saçılmaya bağlı olarak daha fazla yol almasını sağlasa da, derinliğe bağlı optik güç yoğunluğu değerinde azalmaya neden olmaktadır.

Büyük soğurma katsayısına sahip olan dokuların içinde yayılmakta olan fotonların soğurulmaya bağlı olarak fazla ilerleme şansı bulamamaları ve derinlere nüfuz edememeleri gerçeği bu olguyu açıklamaktadır [48]. Böbrek, kas ve kalp doku örnekleri için optik güç yoğunluğu dağılımlarının ve dokudaki penetrasyon derinliklerinin birbirlerine oldukça benzer oldukları görülmektedir. Bu durum, söz konusu doku örneklerinin optik parametrelerinin birbirlerine yakın değerlerde olmalarıyla açıklanabilir.

BÖLÜM 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, inekten alınan beyin, yağ, böbrek, kalp ve kas doku örneklerinin optik özelliklerini ifade eden parametreler tekli toplayıcı küre sistemi ile elde edilmiş, bu değerlerin kullanıldığı Monte Carlo simülasyonlarıyla doku örneklerinin içindeki optik güç yoğunlukları elde edilmiştir.

Lazer cihazından ışığı taşıyan fiber optik kablonun ucuna kolimatör takılarak gelen ışığın yüksek oranda paralelleştirilmesini sağlamıştır. Bu işlem her ne kadar ışığın şiddetini azaltsa da yüksek oranda paralelleştirilmiş bir ışık demeti elde edilmiştir. Toplayıcı küre sistemi kullanılarak, ölçümlerin hepsini elde etmek için doku örneği kürenin etrafında hareket ettirilerek farklı portlarının önüne yerleştirilmiştir. Bu nedenle, ölçümler alınmadan önce doku örneğinin lazer ışınının gelişi dikkate alınarak doğru şekilde konumlandırılmalıdır.

Dokuların hazırlanması, deneysel sonuçların güvenilirliği üzerinde oldukça büyük etkiye sahiptir. Bu sebeple, uygun şekilde hazırlanmayan doku örnekleri, ölçüm sonuçları için potansiyel bir hata kaynağı olarak kabul edilebilmektedir. Herhangi bir biyolojik araştırmada, dokudaki herhangi bir değişikliğin ölçümlerde bir değişikliğe neden olabileceğini ve bunun optik özelliklerini yansıtacağını anlamak önemlidir. Örneğin, doku örneklerinin boyutu ve kalınlığı çok önemli faktörlerdir. Doku örneğinin çok kalın olduğu durumda, dedektör tarafından algılanan sinyaldeki gürültü oranında bir artış meydana gelir, asıl sinyal görece zayıflamış olur. Doku örneğinin çok ince hazırlanması da farklı sıkıntılarla birlikte sağlıklı bir ölçümün alınmasını zorlaştıracak etkiye sahiptir.

In-vitro olarak ölçülen optik özellikler, dokuda kan olmaması, doku toplama ile ölçüm arasındaki süre ve dokunun rehidrasyonu için PBS kullanımı gibi bazı faktörleri dikkate almamıştır. Bu nedenle, daha doğru sonuçlar elde etmek için dokunun optik özelliklerinin in-vivo olarak ölçülmesi optik parametrelerin çok daha hassas bir şekilde

belirlenmesine olanak tanıyacaktır. Bununla birlikte, bu çalışmada dokuların taze olarak tercih edilmesi sayesinde, in-vivo ile oldukça yakın sonuçların elde edilmesi mümkün olmuştur. Doku örneklerinin hazırlanması esnasında yapılan dondurma, parafinleme gibi işlemler optik parametrelerinde ve buna bağlı olarak optik penetrasyon derinliklerinde değişimlere neden olur.

635 nm dalgaboyuna sahip lazer ışığı için beyin ve yağ doku örneklerinin optik parametrelerinin ve dolayısıyla optik penetrasyon derinliklerinin birbirine yakın değerlerde oldukları görülmüştür. Bir doku örneğinin görünümünde, yapısında ve bileşenlerinde meydana gelen değişimler, dokunun optik parametrelerinde önemli ölçüde değişikliklere neden olmuştur. Beynin yapısındaki su konsantrasyonunun fazla olması nedeniyle, indirgenmiş saçılma katsayısının diğer doku örneklerine kıyasla daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Beyin ve yağ doku örneklerinde ise 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. Bu durum, fazlaca saçılmanın olması nedeniyle ışığın, dokularda derine nüfuz edememesi sonucunu beraberinde getirmiştir.

Böbrek, kas ve kalp doku örneklerinin optik parametreleri benzerlik göstermekte olup, soğurma katsayıları diğerlerine kıyasla daha büyüktür. Parametredeki bu büyüklüğün büyük artışın sebebi olarak, doku büzülmesi ile aynı ışık enerjisinin dokuda daha küçük bir hacimde soğurulması gösterilebilmektedir [49].

Bu çalışma, ışığın seçilen beş farklı doku türü ile nasıl etkileştiğinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Bu sayede, farklı hastalıkların altında yatan mekanizmalar hakkında fikir verebilmesi ve yeni teşhis ve tedavi tekniklerinin geliştirilmesine imkân tanınması yönüyle literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır. Araştırmacılar, ışık fotonlarının bu dokulardan geçerken davranışlarını simüle ederek, ışık-doku etkileşimleri için modeller geliştirmede ve ışık bazlı tedavileri optimize etmede faydalı olabilecek saçılma ve absorpsiyon katsayıları hakkında bilgi edinebilmektedir.

Tekli toplayıcı küre sistemi ile belirlenen optik özelliklerin Monte Carlo simülasyonu ile birlikte kullanılması tekniğinin farklı inek dokuları için kullanıldığı bu çalışmada kullanılan yöntemler ve sonuçlar, daha sonra ışığın insan dokularıyla nasıl etkileşime

girdiğine dair modeller geliştirmek için kullanılabilir. Bu durum, görüntüleme ve fototerapi gibi çeşitli tıbbi uygulamaları için de faydalı olması beklenmektedir. Bu bilgiyi sağlıklı ve hastalıklı doku arasında ayırım yapabilen yeni görüntüleme teknikleri geliştirmek veya kanser gibi durumlar için ışık bazlı tedavilerin iletimini optimize etmek için kullanabilmektedir.

Son olarak bu çalışma, in vitro koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Ancak, gelecekte, bu çalışmanın sonraki adımı olarak, in vivo koşullar altında da incelenmesi önerilir. Bu şekilde, termal etkilerin optik parametreler üzerindeki etkilerinin daha doğru bir şekilde belirlenebilmesi için gerekli olan hayvan çalışmaları yapılabilir. Bu çalışmalar için, ilgili etik kurul onaylarının alınması gerekmektedir.



KAYNAK'LAR

- [1] Cheong, W.F., Prah S.A., (2013), A Review of the Optical Properties of Biological Tissues, *Pub Med*, 40.
- [2] Takaaki M., Naomi A., Motoji T., Yoshihisa A., (2010), Monte Carlo simulation of spectral reflectance using a multilayered skin tissue model, *Division of Science for Composite Functions, Muroran Institute of Technology*. 7.
- [3] Steven L., (2008) Modeling Tissue Optics Using Monte Carlo Modeling: a tutorial, Biomedical Engineering, *Oregon Health & Science Univ*. 14.
- [4] F Gonzalez L., Bryan R., Julio C., (2013) Mitochondrial respiration as a target for neuroprotection and cognitive enhancement, *Pub Med*, 21.
- [5] Schmidt, F. E. W. (2000). *Development of a time-resolved optical tomography system for neonatal brain imaging*, (Ph.D thesis), University of London, England.
- [6] Ashley J., Martin J.C. Gemert, (1995) *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, Springer.
- [7] Grossweiner, L. I. (2005). *The science of phototherapy: An introduction*. Dordrecht, Netherlands: Springer.
- [8] Fodor, L., Y. (2011), *Light Tissue Interactions in Aesthetic Applications of Intense Pulsed Light*, Springer London.
- [9] Prasad, P. N., (2004), *Fundamentals of Light-Matter Interactions,*” in *Introduction to Biophotonics*. Springer.
- [10] Tuchin, V. V., (2015) Tissue Optics and Photonics: Light-Tissue Interaction, *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*,. 1(2):98-134
- [11] Url-1 <<https://www.edinst.com/us/blog/jablonski-diagram/>>, erişim tarihi: 14.06.2023.
- [12] Juzeniene, A., P. Brekke, A. Dahlback, S. Andersson-Engels, J. Reichrath, K. Moan, M. F. Holick, W. B. Grant, and J. Moan, (2011) “Solar radiation and human health, *Reports on Progress in Physics*, 74, p. 066701.
- [13] Ansari M. A., Mohajerani E. (2011). Mechanisms of laser-tissue interaction: I. optical properties of tissue. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2(3):119-125.
- [14] Laakso L., Richardson C., Cramond T. (1993). Factors affecting Low Level Laser Therapy. *Australian Journal of Physiotherapy*, 39(2), 95–99. doi:10.1016/S0004-9514(14)60473-6

- [15] Stübinger S., Klämpf F., Schmidt M., Zeilhofer H. –F., Editors (2020). *Lasers in Oral and Maxillofacial Surgery. Springer Nature eBook*, <https://doi.org/10.1007/978-3-030-29604-9>
- [16] Ash C., Dubec M., Donne K., Bashford T. (2017). Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers in Medical Science*, 32(8), 1909–1918. doi:10.1007/s10103-017-2317-4
- [17] Niemz M. H. (2002). *Laser-Tissue Interactions* (Second, Revised Edition). Springer, 10.1007/978-3-662-04717-0(eBook). doi:10.1007/978-3-662-04717-0
- [18] Joensen J., Demmink J. H., Johnson M. I., Iversen V. V., Lopes-Martins R. Á. B., Bjordal J. M. (2011). The Thermal Effects of Therapeutic Lasers with 810 and 904 nm Wavelengths on Human Skin. *Photomedicine and Laser Surgery*, 29(3), 145–153. doi:10.1089/pho.2010.2793.
- [19] Grigorev R. O., Khodzitsky M. K., Zhang T., and Demchenko P. S. (2018) "The study of optical properties and spectral characteristics of brain glioblastoma and lung adenocarcinoma", Proc. SPIE 10820, *Optics in Health Care and Biomedical Optics VIII*, 1082032; doi: 10.1117/12.2501858.
- [20] Cao Y., Chen J., Huang P., Ge W., Hou D., Zhang G. (2019). Inspecting human colon adenocarcinoma cell lines by using terahertz time-domain reflection spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 211(2019), 356–362. doi:10.1016.
- [21] Vilaseca, M., (2017), *Laser Therapy*, Be-Optical.
- [22] Chan, B. P., (2010) "Biomedical Applications of Photochemistry," *Tissue Engineering Part. 16*, 509–522.
- [23] Ambartsumian V. Dokl A., (2009) Ambartsumian's methods in the theory of radiative transfer, *springer link*, 12-23.
- [24] Moaveni MK, Razani A. (1974) Application of invariant imbedding for the study of optical transmission and reflection by blood: Part I--Theory. *Ind J Biochem Biophys*, 11:25-9
- [25] Schuster A. (1905) Radiation through a foggy atmosphere. *Astrophys J*, 21:1-22
- [26] Kubelka P, Munk F. (1931) Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche. *Z Tech Phys*, 12:593-601
- [27] Prahl, Scott A. (2011). *Everything I Think You Should Know about Inverse Adding-Doubling*, OMLC.
- [28] Pickering, J. W., Prahl, S. A., van Wieringen, N., Beek, J. B., Sterenborg, H. J. C. M., and van Gemert, M. J. C. (1992), A double integrating sphere system to measure optical properties of tissue, *Applied Optics*. 32(4):399-410
- [29] Prahl, S. A., van Gemert, M. J. C. and Welch, A. J. (1993), Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method, *Optica Publishing Group*. vol. 32.
- [30] Carter LL, Cashwell ED. (1975), *Particle transport simulation with the Monte Carlo method*. Technical Information Center, Office of Public Affairs, U.S. Energy Research and Development Administration.

- [31] Yavari, N. (2006). *Optical spectroscopy for tissue diagnostics and treatment control* (Ph.D thesis). University of Bergen, Norway.
- [32] Keijzer M. R. Richards-Kortum, S.L. Jacques, M.S. Feld: (1989) Fluorescence spectroscopy of turbid media: Autofluorescence of the human aorta, *Applied Optics* 28:4286-4292.
- [33] Url-1 <<https://omlc.org/software/mc/mcml/index.html>>, erişim tarihi: 02.12.2022
- [34] Lihong Wang, Ph. D. Steven L. Jacques,. (1992) Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard. *Laser Biology Research Laboratory University of Texas M. D. Anderson Cancer Center*.
- [35] Hlavác, B. M. (2013). Measurement of tissue optical properties. *Czech Technical University, Prague, Faculty of Electrical Engineering, Department of Cybernetics*.
- [36] Salas, N. (2007). Development of a delivery system and optical-thermal model for laser interstitial thermotherapy of breast tumors. Retrieved from http://scholarlyrepository.miami.edu/oa_dissertations/20/.
- [37] Arslan, H. and Yasar Baris, D. (2018). Determination of the Optical Properties of Bovine Liver Tissue Using Integrating Sphere Technique, *6th International Symposium on Innovative Technologies in Engineering and Science 09-11 November 2018 (ISITES2018)*, Alanya – Antalya.
- [38] Volkan, D. (2013) Optical Characterization Of cancerous and corresponding healthy tissue samples with double integrating sphere system, *Pub Med*, 10.1364/AO.32.000399
- [39] Zeynep, Ö. (2021) Optical characterization od Collagen in solution by Using Double Integrating Sphere System. *Applied Optics* 02-13.
- [40] Pranav, L,. (2021) Optical signatures of radiofrequency ablation in biological tissues. *Scientific reports*. 32-21
- [41] Wai-Fung C, Scott, A. Prahl, and Ashley J. Welch, (1990). A Review of the Optical Properties of Biological Tissues. *OMCL*.
- [42] Ana R. Botelho, Hugo F,. (2022) Fast calculation of spectral optical properties and pigment content detection in human normal and pathological kidney. *Pub Med*. DOI: 10.1016/j.saa.2022.122002
- [43] A. Kienle, L. Lilge, M. S. Patterson, R. Hibst, R. (1996) Spatially resolve absolute diffuse reflectance measurements for noninvasive determination of the optical scattering and absorption coefficients of biological tissue, *Appl. Opt.*, Vol.35 pp. 2304-2314.
- [44] Ping S, (2021) Measurements of optical parameters of phantom solution and bulk animal tissues in vitro at 650 nm, Yu Wang Department of Physics, Beijing Normal University, *Beijing Area Major Laboratory of Applied Optics*, Beijing 100875, PR China.
- [45] Rajanayagam, V., Fabry, M. E., & Gore, J. C. (1991). In vivo quantitation of water content in muscle tissues by NMR imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 9(4), 621–625.

- [46] Hale, G. M., & Querry, M. R. (1973). Optical constants of water in the 200-nm to 200- μm wavelength region. *Applied Optics*, 12(3), 555–563.
- [47] Karu, T. I., Pyatibrat, L. V., Kolyakov, S. F., & Afanasyeva, N. I. (2005). Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: Reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 81(2), 98–106.
- [48] 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.
- [49] 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 International Society for Optics and Photonics*. Vol. 1646, pp. 383-390.

