

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Biyofizik Anabilim Dalı**

**DOKU BENZERİ BİR ORTAMDA
KROMOFOR MOLEKÜLLERİN KONSANTRASYONUNUN
SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLE TAYİNİNİN
ANALİTİK OLARAK MODELLENMESİ**

Ashnur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN

Yüksek Lisans Tezi

Antalya, 2011

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Biyofizik Anabilim Dalı**

**DOKU BENZERİ BİR ORTAMDA
KROMOFOR MOLEKÜLLERİN KONSANTRASYONUNUN
SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLE TAYİNİNİN
ANALİTİK OLARAK MODELLENMESİ**

Ashmur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Murat CANPOLAT

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2009.02.0122.016)

‘Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir.’

Antalya, 2011

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyofizik Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 08/07/2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat CANPOLAT

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Üye : Prof.Dr. Piraye YARGIÇOĞLU AKKİRAZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Üye : Doç.Dr. Semir ÖZDEMİR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Üye : Doç.Dr. Ayşe AKMAN KARAKAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı



Üye : Yrd.Doç.Dr. Nazmi YARAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih, ... / sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İsmail ÜSTÜNEL

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu tezde dokuda alınan geri yansıma spektrumlarını kullanarak endojen veya ekzojen kromoforların konsantrasyonunu hesaplamak için yeni bir metod geliştirildi. Bu metodun dokunun biyokimyasal yapısındaki değişimden doku patolojisini teşhis etme ve fotodinamik tedavide photosensitizer konsantrasyonunu belirleme potansiyeli bulunmaktadır.

Bu çalışmada doku fantomları intralipid ve iki farklı kromofor kullanılarak hazırlandı. Doku fantom deneylerinin birinci setinde metilen mavisi-intralipid su karışımı, ikinci setinde indosiyanin yeşili (ICG)-intralipid su karışımı kullanıldı. Doku fantomlarında intralipid ve kromofor konsantrasyonlarının değişimi indirgenmiş saçılma ve absorpsiyon katsayısını belirledi. Doku fantomların indirgenmiş saçılma ve absorpsiyon katsayıları biyolojik dokuların aralığı içindedir. Doku fantomlarda spektroskopik ölçümler almak için kullanılan deney düzeneği; küçük bir spektrometre, altı kaynak ve bir fiber dedektörden oluşan optik prob, tungsten-halojen ışık kaynağı ve bir dizüstü bilgisayardan oluşmaktadır. Bütün yansıma spektrumları fiber optik probun doku fantomları içine 1mm daldırılmasıyla alındı. Deneylerin Monte Carlo simülasyonları yapıldı ve toplanan fotonların toplam optik yolları hesaplandı. Doku fantomlarının kromofor konsantrasyonları tahmininde deney ve Monte Carlo sonuçları birlikte kullanıldı.

Çalışmanın sonucunda geri yansıma spektrumu ve Monte Carlo simülasyonu kullanılarak absorpsiyon ve indirgenmiş saçılma katsayıları tahmin edildi. Çalışmada indirgenmiş saçılma katsayısı $0.25-1.1\text{mm}^{-1}$ ve absorpsiyon katsayısı $0.05-0.2\text{mm}^{-1}$ olarak seçildi. İndirgenmiş saçılma katsayıları % 6.3 hata ile absorpsiyon katsayıları % 11.4 hata ile ölçüldü.

Anahtar Kelimeler: Geri Yansıma Spektroskopisi, Doku Fantom, Saçılma, Absorpsiyon, Optik Yöntemlerle Konsantrasyon Tayini

ABSTRACT

This thesis describes a novel method for the analysis of back reflectance spectroscopic data to estimate concentration of endogenous or exogenous chromophors of tissue noninvasively and in real time. It has potential to be used in diagnosis of pathologic tissues based on the variation of biochemical composition of tissue and in treatment of photodynamic therapy to estimate concentration of photosensitizers.

In this study, tissue phantoms have been prepared using intralipid and two different chromophors. In the first set of the experiments tissue phantoms were aqueous mixture of intralipid and methylene” blue and in the second set of the experiments were aqueous mixture of indocyanine green (ICG) and intralipid. Variation of the intralipid and chromophors concentration in the tissue phantoms defined reduced scattering and absorption coefficients respectively. Reduced scattering and absorption coefficients ranges of the tissue phantoms were kept in the ranges of biological tissues. Spectroscopic measurements on the tissue phantoms were carried out using a miniature spectrometer, a backscattering probe consists of six illumination optical fibers and a single collection fiber, a halogen tungsten light source and a laptop. All the reflectance spectra were acquired by inserting tip of the probe nearly 1 mm into the tissue phantoms. Monte Carlo simulations of the experiments were performed and calculated. Total optical path lengths of the detected photons were used together with the experimental results to estimate concentration of the chromophors of the tissue phantoms.

Outcomes of the study were estimating absorption and reduced scattering coefficients of tissue phantoms using single backreflection spectrum. In the ranges of the reduced scattering coefficients of $0.25- 1.1 \text{ mm}^{-1}$ and absorption coefficients of $0.05-0.2 \text{ mm}^{-1}$ scattering and absorption coefficients were estimated with an average error of 6.3 % and 11.4 % respectively.

Key words: Back-Reflection Spectroscopy, Tissue Phantom, Scattering, Absorption, Determination of Concentration by Using Optical Methods

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca bana destek olan, bu çalışmayı yapmama olanak sağlayan ve çok önemli katkıları ile çalışmamda beni yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Murat CANPOLAT' a,

Her konuda destek olarak bana her aşamada yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Piraye YARGIÇOğLU'na,

çok teşekkür ederim.

Berber başladığımız bu yolda beni hiç yalnız bırakmayan, her konuda sabırla yardımcı olan, ilgi ve desteğini hep hissettiğim eőime,

Hayatımın her aşamasında varlıklarından güç aldığım ablam ve kardeőime,

Benim için bazen omzunda ağladığım bir dost, bazen birlikte eğlendiğim bir arkadaő, bazen sadece gülen bir yüz olan ve hayat mücadelemde hem yol gösteren, hem destekleyen kısacası fedakarlıklarını hep hissettiğim annem ve babama,

sonsuz teşekkür ederim.
Haziran, 2011

Aslınur SIRCAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Biyolojik Dokularda Işığın İletimi	3
2.1.1. Işığın Absorpsiyonu	3
2.1.2. Işığın Saçılması	8
2.1.3. Turbid Ortamda Işığın Yayılımı	14
2.1.4. Monte Carlo Simülasyonu	15
2.2. Spektroskopi	17
2.2.1. Elektromanyetik Işıma	17
2.2.2. Spektroskopik Yöntemler	18
2.3. Doku Fantomları	19
2.3.1. Fantom Hazırlanmasında Işığın Saçıcı Ortam	20
2.3.2. Fantom Hazırlanmasında Işığın Absorplayıcı Ortam	21
GEREÇLER VE YÖNTEMLER	23
3.1. Spektroskopik Donanım	23
3.2. Ölçümler	24
3.3. Doku Fantomlarının Hazırlanması	26
3.3.1. İntralipid-Metilen Mavisi Fantomların Hazırlanması	26
3.3.2. İntralipid-İndosiyanın Yeşili Fantomların Hazırlanması	28

3.4. Monte Carlo Simülasyonları	30
3.5. Verilerin Modellenmesi	31
BULGULAR	35
4.1. O.D Spektrumundan Absorbsiyon ve Saçılma Bileşenlerinin Ayrılması	38
4.2. Monte Carlo Simülasyonu İle Optik Yolun Bulunması	42
4.3. İndirgenmiş Saçılma Katsayısının Bulunması	42
4.4. Absorbsiyon Katsayısının Bulunması	44
4.5. Kromofor Molekülün Konsantrasyonunun Bulunması	45
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

UV	: Ultraviyole
IR	: İnfrared
PDT	: Fotodinamik Terapi
μ_s	: Saçılma Katsayısı
μ_s'	: İndirgenmiş Saçılma Katsayısı
μ_a	: Absorpsiyon Katsayısı
MC	: Monte Carlo
SSF	: Saçılım Faz Fonksiyonu
RTE	: Radyatif Transfer Eşitliği
HG	: Henyey Greenstein
CCD	: Charge Coupled Device (Yüklenme İliştirilmiş Araç)
ICG	: İndosiyanın Yeşili
$OD_R(\lambda)$: Optik Yoğunluk Spektrumu
$OD_S(\lambda)$: Saçılmadan Kaynaklanan Optik Yoğunluk Spektrumu
$OD_A(\lambda)$: Absorpsiyondan Kaynaklanan Optik Yoğunluk Spektrumu
$A(\lambda)$: Absorbans
c	: Konsantrasyon
$d(\lambda)$: Optik Yol
$\epsilon(\lambda)$: Molar Uyarılma Katsayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
2.1. Lambert-Beer Kanununun	4
2.2. Bazı önemli kromoforların absorpsiyon spektrumları	5
2.3. Saf suyun absorpsiyon spektrumu	6
2.4. Hem grubu	7
2.5. Oksi ve deoksi hemoglobinin molar uyarılma katsayıları	7
2.6. Lipid absorpsiyon spektrumu	8
2.7. Işığın madde içerisinde parçacığa rastlayarak saçılımı	9
2.8. Işığın parçacığa çarptıktan sonra (θ) açısıyla sapması	9
2.9. Işığın parçacıktan saçılımı	11
2.10. Mie teorisinde saçılım katsayısının dalga boyuna göre değişimi	12
2.11. Diatomik moleküller için şematik moleküler enerji seviyeleri	13
2.12. Elastik (Rayleigh) ve inelastik (Raman) saçılım	13
2.13. g 'nin bazı değerleri için Henyey-Greenstein SFF'nin açısal bağımlığı	15
2.14. Elektromanyetik dalga	17
2.15. Elektromanyetik spektrum	18
2.16. Metilen mavisinin kimyasal yapısı	21
2.17. Metilen mavisi absorpsiyon spektrumu	21
2.18. İndosiyanın yeşilinin kimyasal yapısı	22
2.19. İndosiyanın yeşilinin absorpsiyon spektrumu	22
3.1. Deney düzeneği	23
3.2. Çalışmada kullandığımız fiber optik prob	24
3.3. Çalışmada kullanılan spektrometrenin iç yapısı	24
3.4. Su dolu siyah kaptan alınan I_b ölçümü spektrumu	25
3.5. Spektralondan alınan I_s ölçümü spektrumu	25
3.6. İntralipid-metilen mavisi fantomu geri yansıma spektrumu	32
3.7. İntralipid-metilen mavisi fantomu optik yoğunluk spektrumu	32

3.8.	İntralipid-metilen mavisi için absorpsiyon aralığı kesilen $OD_R(\lambda)$ spektrumu	33
3.9.	İntralipid-metilen mavisi için $OD_S(\lambda)$ spektrumu	33
4.1.	Farklı μ_s' değerleri için geri yansımaya spektrumları	35
4.2.	Farklı μ_a değerleri için geri yansımaya spektrumları	36
4.3.	Farklı μ_a değerleri için optik yoğunluk spektrumları	37
4.4.	İntralipid-metilen mavisi fantomu için hesaplanan $OD_S(\lambda)$ spektrumu	38
4.5.	İntralipid-ICG fantomu için hesaplanan $OD_S(\lambda)$ spektrumu	39
4.6.	Metilen mavisi ve ICG için hesaplanan absorpsiyon spektrumu	40
4.7.	Farklı değerleri μ_a için saçılma spektrumları	41
4.8.	Eğim ile indirgenmiş saçılma katsayısı arasındaki ilişki	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
2.1. %10'luk intralipid bileşimi	20
2.2. İntralipid optik özellikleri	21
3.1. $\mu_s':0.3\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomlarının bileşimi	27
3.2. $\mu_s':0.5\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomlarının bileşimi	27
3.3. $\mu_s':0.7\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomlarının bileşimi	27
3.4. $\mu_s':0.9\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomlarının bileşimi	28
3.5. $\mu_s':1.1\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomlarının bileşimi	28
3.6. $\mu_s':0.25\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomlarının bileşimi	29
3.7. $\mu_s':0.42\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomlarının bileşimi	29
3.8. $\mu_s':0.59\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomlarının bileşimi	29
3.9. $\mu_s':0.75\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomlarının bileşimi	30
3.10. $\mu_s':0.92\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomlarının bileşimi	30
4.1. MC simülasyonu ile bulunan optik yollar	42
4.2. İntralipid-metilen mavisi fantomlarından hesaplanan μ_s' değerleri	44
4.3. İntralipid-ICG fantomlarından hesaplanan μ_s' değerleri	44
4.4. İntralipid-metilen mavisi fantomlarından hesaplanan μ_a değerleri	45
4.5. İntralipid-ICG fantomlarından hesaplanan μ_a değerleri	45
4.6. İntralipid-metilen mavisi fantomlarından hesaplanan c değerleri	46
4.7. İntralipid-ICG fantomlarından hesaplanan c değerleri	46

GİRİŞ

Son yıllarda hastalıkların teşhisinde optik yöntemler önemli araştırma alanlarından biri olmaya başlamıştır [1, 2]. Burada amaç hastalığı daha az acı veren, girişimsel olmayan bir yolla ve erken aşamada teşhis etmektir. Dokudaki hemoglobin, bilirübin ve melanin gibi endojen kromoforlar ile fotodinamik terapi ve kemoterapi ilaçları gibi ekzojen kromoforların konsantrasyonlarının girişimsiz, eş zamanlı ve acı vermeyen optik yöntemlerle ölçülebilmesi için bir çok araştırma yapılmaktadır [3]. Dokudaki kromofor maddelerin konsantrasyonlarının kantitatif olarak belirlenebilmesi, ilaç farmakokinetiklerinin izlenmesi ve doku oksijen saturasyonunun ölçülmesi gibi alanlarda yeni bir yaklaşım oluşturacaktır. Kanserli dokularda oksijen saturasyonu azaldığı için geliştirilen optik yöntemlerin kanseröz lezyonların girişimsiz ya da minimum girişimsel bir uygulama ile gerçek zamanlı teşhis potansiyeli bulunmaktadır.

Fotodinamik terapi (PDT) kanser hücrelerini öldürmek için ışık-ilaç etkileşimine dayalı medikal bir uygulamadır. PDT ilaçları ışıkla aktive oluncaya kadar toksik değildirler ve seçici olarak kanserli bölgeye giderler. Bu yüzden ışık uygulandığında sağlıklı dokulara zararı minimumdur. Sadece kanserli bölgedeki hücrelerin ölmesi için sağlıklı ve kanserli doku arasında ilaç konsantrasyonu farkının maksimum olduğu zamanda ışık uygulanmalıdır. Ancak bu zaman hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Dolayısıyla bu tür ilaçların konsantrasyonlarını gerçek zamanlı ölçmeye yarayan sistemlere ihtiyaç vardır [4, 5]. PDT ilaçlarının konsantrasyonunu belirlemede en yaygın yöntem floresans ölçümüdür. Ancak ölçülen floresans emisyon şiddeti sadece ilacın konsantrasyonuna değil aynı zamanda dokunun ışığı saçma özelliklerine de bağlıdır [6, 7]. Bundan dolayı dokudaki florofor konsantrasyonunu belirlemek için dokunun ışığı saçma özellikleri de bilinmelidir.

Işığın dokuda yayılımı saçılma ve absorpsiyon katsayısına bağlı olup doku fizyolojisi hakkında bilgi verir. Işığın doku içinde saçılımı dokunun morfolojisi ile absorpsiyonu ise biyokimyasal yapısıyla ilgilidir. Dokunun ışığı saçma özelliklerini ve kromoforların konsantrasyonlarını ölçmek için birçok teknik geliştirilmiştir [8-10]. Bu teknikler genellikle difüzyon yaklaşımını kullanmaktadırlar. Işığın doku içindeki yayılımını belirlemek için en yaygın olarak kullanılan analitik ifade difüzyon yaklaşımıdır. Ancak difüzyon yaklaşımı indirgenmiş saçılma katsayısının absorpsiyon katsayısından çok büyük olduğu ($\mu_s' \gg \mu_a$) durumda ve büyük kaynak-detektör mesafesi koşulunda geçerlidir. Burada kaynak-detektör mesafesinin en az fotonların ortalama serbest yolundan 10 kat büyük olması gerekiyor. Küçük kaynak-detektör mesafelerinde alınan ölçümleri değerlendirmek için difüzyon denklemi kullanılamaz. Küçük kaynak-detektör mesafeleri olan problemler kullanıldığında dokunun ışığı saçma ve absorplama katsayılarını elde etmek için henüz tam bir analitik ifade geliştirilememiştir. Bu nedenle dokunun optik özelliklerini belirlemek için birçok grup tarafından ampirik ifadeler geliştirilmiştir [11].

Işık-doku etkileşimi ile ilgili yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve teorik tahminlerin doğrulanması için biyolojik dokular üzerinde direkt deney yapılması oldukça zordur. Çünkü morfolojik ve biyokimyasal parametreler kontrollü çalışılmayacak kadar heterojendir. Tanı veya tedavi amaçlı kullanılacak bir sistem için sabit ve tekrarlanabilir bir kalibrasyon yöntemi geliştirilmelidir. Bu amaçla doku optiği çalışmalarında dokunun optik özelliklerine benzeyen doku modelleri kurulması gerekir. 1980'lerden beri dokunun optik ve yapısal özelliklerine benzeyen çeşitli modeller kurulmuştur [12-15]. Bunlara doku fantomları denir. Bu yüzden çalışmamızda dokunun optik özelliklerini temsil eden doku fantomlarını kullandık.

Bu çalışmanın amacı dokudaki endojen ve ekzojen kromofor moleküllerin konsantrasyonlarının optik yöntemlerle ölçülebilmesi için spektroskopik verilerin analizinde yeni bir yöntem geliştirmektir. Çalışmamızda dokunun optik özelliklerini temsil eden fantomlardan alınan geri yansıma spektrumları ve Monte Carlo (MC) simülasyonlarının analizi yapılarak absorpsiyon ve saçılma katsayılarının bulunmasında yeni bir yaklaşım geliştirildi.

GENEL BİLGİLER

2.1. Biyolojik Dokularda Işığın İletimi

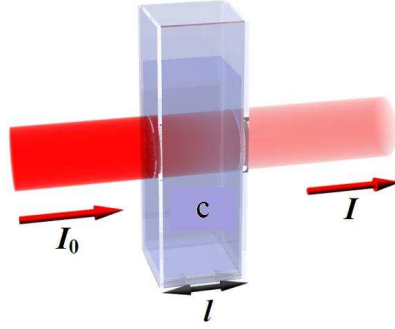
İnsan dokusu, ışığın iletimi açısından türbid (bulanık) bir ortamdır [16]. Dokuların heterojen yapılarından dolayı optik özellikleri değişim gösterir. Bu değişimler dokuların ışığı saçma ve absorplama özelliklerinin farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır [17-19]. Işığın doku içinde yayılımını temel olarak belirleyen iki parametre vardır. Bunlar ışığın doku içindeki absorpsiyon ve saçılma katsayılarıdır.

2.1.1. Işığın Absorpsiyonu

Absorpsiyon, ışığın enerjisinin etkileşime girdiği molekül tarafından emilmesidir. Fotonun enerjisine bağlı olarak absorpsiyon elektronik, titreşimsel veya dönme enerji seviyelerindeki geçişler ile olmaktadır. Biz bu tezde sadece elektronik geçişler sonucu oluşan absorpsiyonu inceledik.

Biyolojik dokularda ışığı absorplayan su, oksihemoglobin, deoksihemoglobin ve melanin gibi moleküllere kromofor denir. Absorpsiyon, biyomedikal optik uygulamalarında teşhis ve tedavi amacı ile kullanılır. Örneğin; bir molekülün, iki enerji düzeyi arasındaki elektronik, titreşimsel veya dönme geçişi belirli bir dalga boyundaki ışığın absorpsiyonu ile olur ve bu absorpsiyon spektrumu molekülü belirlemek dolayısıyla teşhis amaçlı kullanılır. Işık enerjisinin absorplanması, sarılık tedavisinde ve PDT de olduğu gibi tedavi amaçlı da kullanılmaktadır.

Absorpsiyon kavramı, kuantum teorisinde önemli bir konu olan elektronların farklı enerji seviyeleri arasındaki geçişlerini içerir. Bir atom veya molekülün enerji seviyesinin değişmesi bir elektronun farklı enerji seviyeleri arasındaki geçişi ile olur. Düşük bir enerji seviyesinden yüksek bir enerji seviyesine geçiş, uyarılmış seviyeye geçişi temsil eder ve bunun gerçekleşmesi için bir miktar enerjinin elektron tarafından absorplanması gerekir. Bu miktar, elektronun bulunduğu iki enerji seviyesi arasındaki fark kadardır ve $\Delta E = hv$ olarak belirtilir. Yüksek bir enerji seviyesinden düşük bir enerji seviyesine geçiş ise emisyon olarak tanımlanır ve elektronun bulunduğu iki seviye arasındaki enerji miktarı kadar enerjinin açığa çıkarılması ile sonuçlanır. Enerjinin açığa çıkması, ışınım olmadan (çevreye ısı yayarak) olabileceği gibi farklı enerjide bir fotonun yayılımı (floresans) şeklinde de olabilir. Fotonlar, kuantum teorisine göre atomlar ve moleküllerin elektronik seviyelerindeki belirli geçişlerle absorplanırlar. Bu olayların gerçekleştiği spektrum bölgesi absorpsiyon bantları olarak tanımlanır. Absorpsiyon bantları, molekül veya atoma özgüdür.



Şekil.2.1. Lambert-Beer Kanununun şematik olarak gösterimi. I_0 şiddetindeki ışık l genişliğinde c konsantrasyonunda absorplayıcı içeren kütetten geçtiğinde I olarak çıkar.[20]

Absorplayıcı bir ortamda absorplanan ışık ile ışığın geçtiği küvetin genişliği arasındaki ilişki ilk olarak 1729'da Bouguer tarafından belirlendi. 1760 yılında Lambert, daha sonraları Lambert-Bouguer kanunu olarak adlandırılan, bu ilişkiyi matematiksel olarak tanımladı.

$$\frac{dI}{I} = -\mu_a dl \quad (1)$$

burada l absorplayıcı ortamın kalınlığı, μ_a ise absorpsiyon katsayısıdır (mm^{-1}). Eşitlik-1'deki ifadede dI , μ_a absorpsiyon katsayısına sahip homojen bir ortam içinde sonsuz küçüklikte dl miktarı kadar yol alan ışık demetinin şiddetindeki değişimdir. Eşitlik-1'de her iki tarafın, l değişkeni için integrali alındığında,

$$I = I_0 e^{-\mu_a l} \quad (2)$$

ifadesi elde edilir. 1852 yılında Beer, bir bileşiğin absorpsiyon katsayısının bileşiğin konsantrasyonu ile lineer orantılı olduğunu tanımladı [21].

$$\mu_a = \epsilon c \quad (3)$$

Lambert-Bouguer kanununda μ_a yerine konulduğunda Lambert-Beer kanununu verir.

$$I = I_0 e^{-\epsilon cl} \quad (4)$$

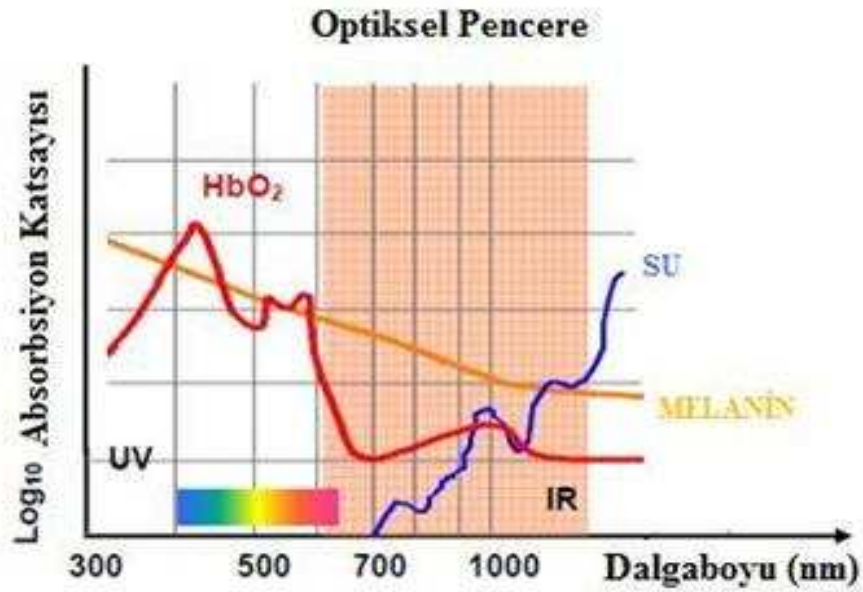
ϵ değişkeni, molar uyarılma katsayısını ($\text{mol}^2\text{cm}^{-1}$), c değişkeni (molcm^{-3}) absorplayıcının molar konsantrasyonunu ve l değişkeni kalınlığı [cm] ifade eder. İletilen şiddetin, I , gelen şiddete, I_0 , oranı geçirgenlik olarak adlandırılır ve şu şekilde ifade edilir;

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (5)$$

Ortamın absorpsansı logaritma 10 tabanında gelen ve toplanan ışık şiddetleri oranı olarak tanımlanır.

$$A = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (6)$$

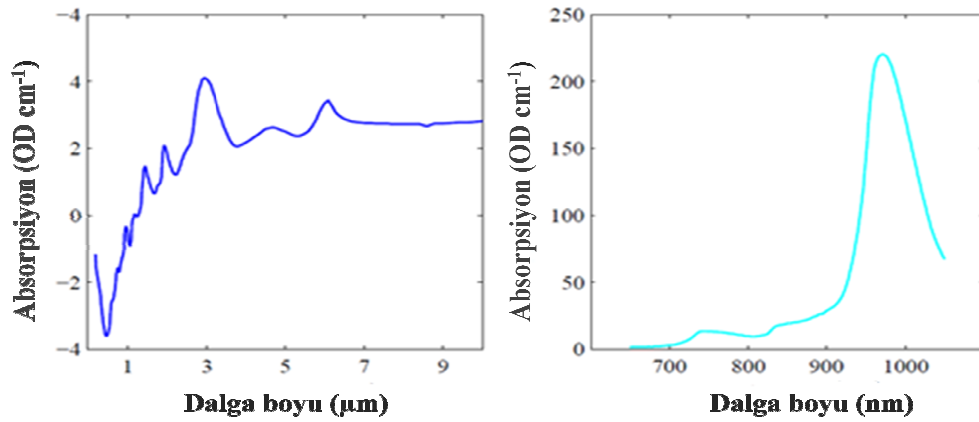
Lambert-Beer kanunu sadece belirli koşullarda geçerlidir. Ortamın ışığı saçmaması gerekir ve optik yol geometrik yola eşit olmalıdır. Eğer ışık absorpsiyon yapılan ortamda saçılmaya uğruyorsa spektroskopik ölçümler için Lambert-Beer kanununa başvurulduğunda hatalı sonuçlar elde edilir. Deneysel ölçümlerdeki bu sınırlamaların sonucu olarak Lambert-Beer kanunu tartışılmaya başlandı [22].



Şekil 2.2. Dalga boyuna bağlı olarak insan dokusundaki bazı önemli kromoforların absorpsiyon spektrumları

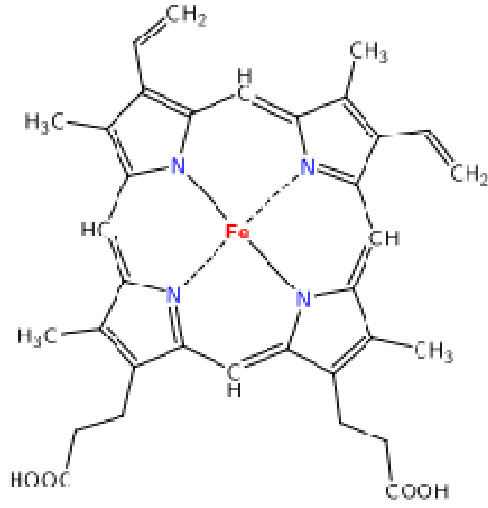
Biyolojik dokularda, her kromoforun kendine özgü absorpsiyon spektrumu vardır. Şekil 2.2’de bazı biyolojik dokulardaki kromoforların absorpsiyon spektrumları görülmektedir. Biyolojik dokulardaki bazı kromoforlar ve absorpsiyon spektrumları:

Su: Su insan vücut kütlelerinin %60-80 gibi çok büyük bir kısmını oluşturan önemli bir kimyasal bileşiktir [23]. Vücuttaki su miktarı doku tipi, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Örneğin; yeni doğanda beyin ağırlığının %90'ını su oluştururken yetişkin iskelet kası %74 oranında su içerir [24]. Suyun biyolojik dokudaki yüksek konsantrasyonundan dolayı doku spektroskopisi ölçümlerinde dikkate alınması gereken en önemli kromoforlardan biridir. Şekil 2.3'te 200-10.000 nm ve 650-1050 nm dalga boyu aralığında saf suyun absorpsiyon spektrumu gösterilmiştir. Suyun absorpsiyonu 900 nm üstünde artmaktadır ve 3 µm dalga boyu civarında maksimum yaptıktan sonra 10 µm ye kadar aynı seviyede kalmaktadır. Suyun 200-900 nm aralığında düşük absorpsiyon bölgesi vardır.



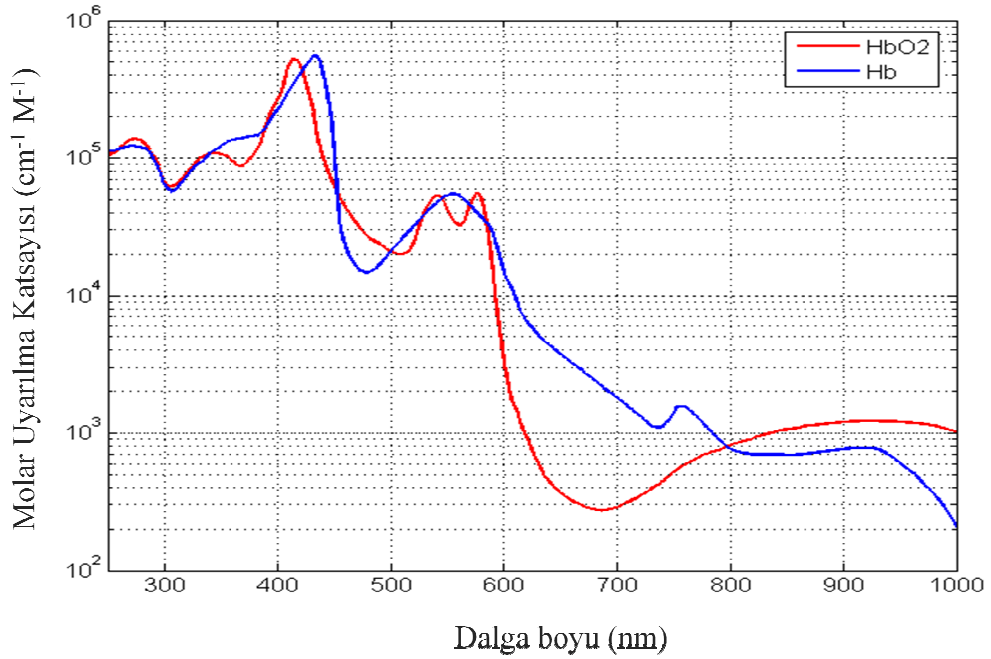
Şekil 2.3. Saf suyun absorpsiyon spektrumu. Sol: 200-10.000nm dalga boyu aralığında [25] Sağ: 650-1050nm dalga boyu aralığında [26]

Hemoglobin: Biyolojik dokularda elektromanyetik spektrumun görünür bölgesinde en baskın kromofor çeşitli formlardaki hemoglobindir. Hemoglobin eritrositlerde taşınır ve eritrositler tam kanın yaklaşık %40-45'ini oluşturur. Akciğerlerden vücut dokularına oksijenin dağıtılmasından ve vücut dokularından akciğerlere karbondioksit gibi gazların geri taşınmasından sorumludur. Hemoglobin globin proteine bağlanmış dört hem grubundan oluşur. Her bir hem grubu halkaya benzeyen yapısının merkezinde bir demir atomu içerir (Şekil 2.4). Hemoglobindeki Fe²⁺'in koordinasyon sayısı 6 olup bu koordinasyon yerlerinden dördüne pirol halkasının azotu, beşincisine globin molekülündeki histidininin imidozol grubunun azotu, altıncısına ise su molekülü bağlandığında hemoglobin teşekkül eder. Hiç oksijen molekülününün bağlanmadığı bu formuna deoksihemoglobin (Hb) denir. Suyun yerine O₂ geçerse bu hemoglobine oksihemoglobin (HbO₂) adı verilir. Fe²⁺ formundaki demir atomu oksijenlenme sırasında oksijen molekülüne fiziksel olarak bağlanır. Böylece dört demir merkezi içeren bir hemoglobin molekülü %100 saturasyondaysa toplam dört oksijen molekülü taşıyabilir.



Şekil 2.4. Hem grubu

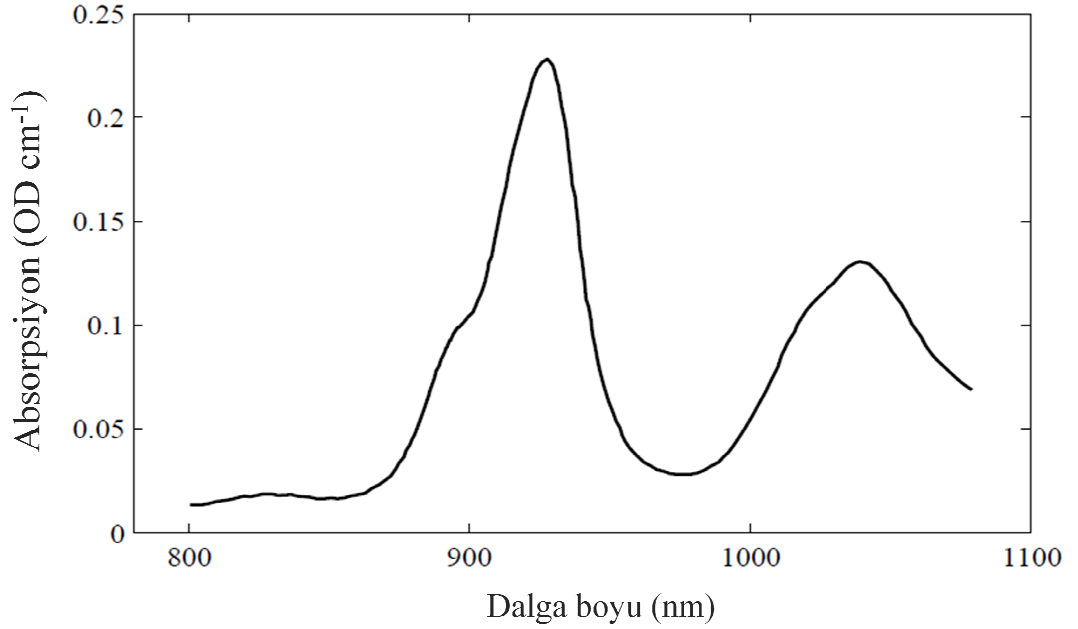
Hb ve HbO₂ birbirinden farklı absorpsiyon spektrumları verirler. Şekil 2.5’de görüldüğü gibi deoksihemoglobinin molar uyarılma katsayısı 420 nm ve ikinci olarak 560 nm de maksimumdur. Diğer yandan oksihemoglobin absorpsiyonu 410 nm ve ikinci olarak 580 nm, 580 nm de maksimumdur. Oksi ve deoksi hemoglobinin molar uyarılma katsayısı spektrumlarının kesiştiği noktaya izobestik nokta denir. Hb ve HbO₂ arasındaki absorpsiyon farkı 600-700 nm arasında maksimum olmaktadır.



Şekil 2.5. Oksi ve deoksi hemoglobinin molar uyarılma katsayıları [27]

Lipid: Lipidler dokuların %10-40'ını oluşturan en büyük bileşenlerden biridir. Genel olarak lipidler suda çözünmeyen kimyasal olarak farklı bileşiklerdir ve bu nedenle biyolojik fonksiyonları da çeşitlilik gösterir. Vücuttaki lipidlerin çoğunluğu trigliserid formundadır. Trigliseridler, birçok organizmada enerji için başlıca yakıt deposudur. Fosfolipidler ve steroller biyolojik membranların yapı taşıdır. Nispeten küçük miktarlarda bulunan bazı lipidler, enzim kofaktörleri, elektron taşıyıcıları, ışık absorbe eden pigmentler, emülsifiye edici ajanlar, hormonlar ve intrasellüler haberciler olarak çok önemli fonksiyonlara sahiptirler.

Şekil 2.6'de 800-1080 nm aralığındaki lipid absorpsiyon spektrumu görülmektedir. Lipidlerin 930 nm'de absorpsiyonu maksimumdur. Yakın kızılötesi bölgesinde bir absorber olarak lipidlerin önemi çalışılan dokuya bağlıdır. Lipid oranı fazla olan dokularda çalışıldığında lipid absorpsiyonu ihmal edilemez [28].

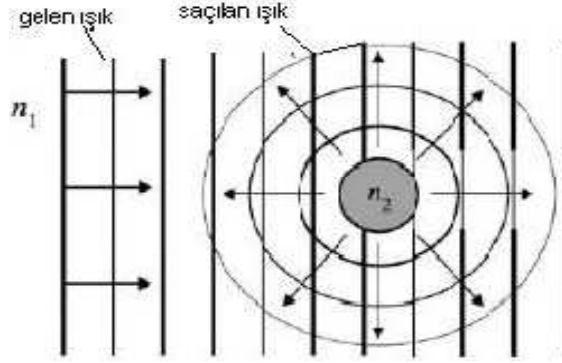


Şekil 2.6. Lipid absorpsiyon spektrumu [29].

Diğer Kromoforlar: Melanin insan derisinin epidermal tabakasında bulunan ultraviyole bölgede absorpsiyonu yüksek olan bir pigmenttir. Miyoglobinin iskelet kas hücrelerinde bulunan oksijen bağlayan kırmızı bir pigmenttir. Hemoglobine benzer bir absorpsiyon spektrumu verir.

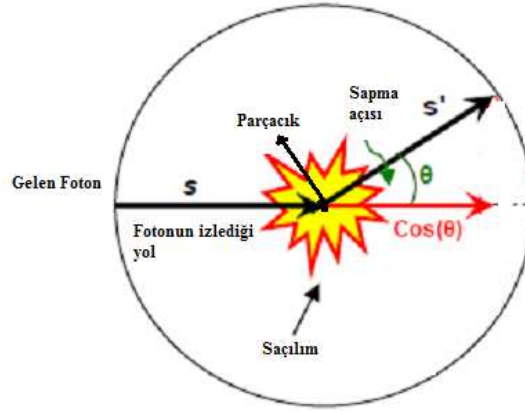
2.1.2. Işığın Saçılması

Işığın yayıldığı ortamda ortamın kırılma indisinden farklı bir kırılma indisine sahip bir parçacık var ise, ışık bu parçacığa çarptığında kırınıma uğrar. Yayılan ışık, parçacık ile etkileştikten sonra parçacığın boyutuna, şekline, ışığı kırma indisine bağlı olarak belirli açılar ile saçılırlar [30].



Şekil 2.7. Işığın madde içerisinde parçacığa rastlayarak saçılımı [16].

Saçılım, tanı koymada yardımcı bir bilgi olarak kullanılmaktadır. Örneğin; saçılım dokudaki yapıların morfolojisine bağlıdır (yağlar, hücre çekirdeği, kollajen lifler gibi). Bu yapılarda meydana gelen değişimler, dokunun ışığı saçma özelliklerini değiştirir, dolayısıyla teşhis koymada bu değişimlerden yararlanır. Saçılım, spektroskopi ve görüntüleme uygulamalarında da kullanılmaktadır.



Şekil 2.8. Işığın parçacığa çarptıktan sonra (θ) açısıyla sapması [16].

Homojen ortamda saçıcı parçacıkla karşılaşmadan önce \hat{s} doğrultusunu izleyen fotonlar saçıldıktan sonra \hat{s}' doğrultusunda ilerlerler (şekil 2.8). Yeni doğrultu genellikle eşit olasılıkla meydana gelmez ve diferensiyel saçılma katsayısı, $d\mu_s(\hat{s}, \hat{s}')$ ile tanımlanır. Tüm açılar için integrasyon toplam saçılma katsayısı olan μ_s i verir.

$$\mu_s = \int_{4\pi} d\mu_s(\hat{s}, \hat{s}') d\hat{s}'$$

(7)

Saçılma katsayısı fotonların ilk doğrultusundan bağımsızdır. Sadece gelen ve saçılan fotonlar arasındaki saçılma açısına bağlıdır. Gelme ve saçılma doğrultuları arasındaki açının (θ) ortalama kosinüs değeri anizotropi faktörü olarak bilinir:

$$g = \int_{4\pi} p(\theta) \cos(\theta) d\Omega \quad (8)$$

Saçılma tamamen her yöne eşit bir şekilde olursa o zaman p bütün açılar için eşittir ve g sıfır olur. Parçacık boyutu arttığında ileri doğrultuda saçılım şiddeti artar ve g değeri 1 e yaklaşır. Saçılma katsayısı ve anizotropi faktörü birleştirildiğinde indirgenmiş saçılma katsayısını verir:

$$\mu'_s = (1 - g)\mu_s \quad (9)$$

İndirgenmiş saçılma katsayısı ışığın doku içinde yayılımını belirlemektedir. İndirgenmiş sönümlenme katsayısı da aşağıda gösterildiği gibi absorpsiyon ve indirgenmiş saçılma katsayılarının toplamı olarak tanımlanmıştır:

$$\mu'_t = \mu_a + \mu'_s \quad (10)$$

Diğer bir kullanışlı terim olan etkin saçılma tesir kesiti, σ_s , parçacığın ışığı saçma yeteneğini tanımlar. Saçılma katsayısı ve saçılma kesit alanı arasındaki ilişki;

$$\mu_s = \rho\sigma_s \quad (11)$$

olarak verilir. Burada ρ ortamdaki parçacık yoğunluğudur [31].

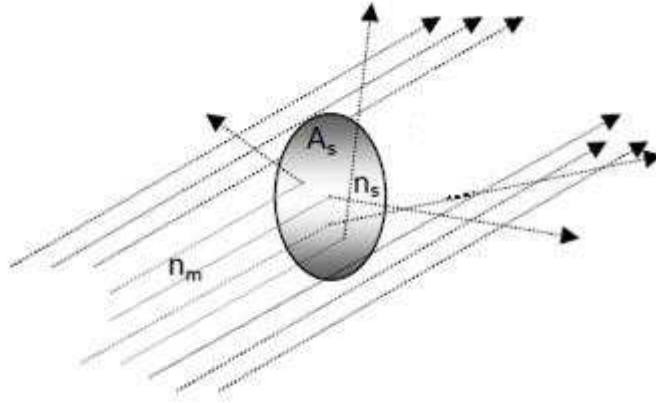
Işığın Dokudan Saçılımı

Işık bir ortamdan diğer bir ortama geçerken bir kısmı ortamın yüzeyinden geri yansır diğer bir kısmı da ortama geçer. Dokuya giren ışık kırılmaya uğrar. Kırılma açısı iki ortamın ışığı kırma indislerinin değerine bağlıdır. Burada birinci ortam hava olup ikinci ortam dokudur. Saçılım olayı ışığın kırılma indisi farklı olan bir ara yüzeyi kesmesi ile gerçekleşir. Hücreler arası sıvının ışığı kırma indisi yaklaşık olarak 1.36 iken hücre zarının ışığı kırma indisi 1.42 civarındadır [32]. Bu farktan dolayı ışık dokuda ilerlerken hücre zarından saçılmaya uğrar. Hücredeki lipid membranın yoğunluğu, şekli ve büyüklüğü, çekirdek boyutu, dokudaki su miktarı, kollajen fiberler gibi dokuyu meydana getiren birçok yapı saçılımı etkilemektedir. Benzer şekilde hücre içindeki organellerin ışığı kırma indisi sitoplazmanın ışığı kırma indisinden büyük olduğundan hücre içine giren ışık çekirdek, mitokondri ve diğer organeller tarafından da saçılmaya uğramaktadır.

Bunun için relatif kırılma indisi tanımlanmaktadır. Ortamın ışığı kırma indisi n_m ve parçacıkların kırma indisi n_s ise relatif kırılma indisi (m) aşağıdaki gibi ifade edilir;

$$m = \frac{n_s}{n_m} \neq 1 \quad (12)$$

Biyolojik dokuların ortalama kırılma indisi 1.38–1.46 arasında değişmektedir [32]. Şekil 2.9 da ışığın bir parçacıktan saçılımı şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 2.9. Işığın parçacıktan saçılımı [33].

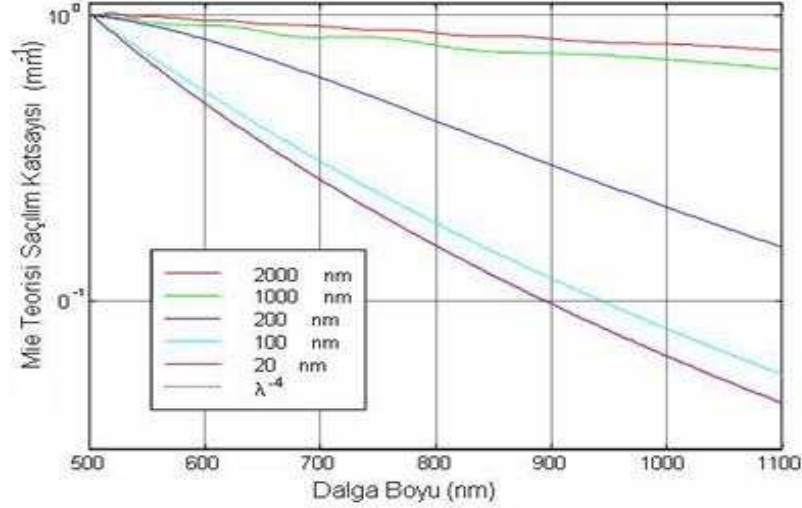
Dokudaki ışığın zayıflaması gelen ışığın dalga boyuna ve dokunun optiksel özelliklerine bağlıdır. Dokuya giren ışık doku içinde elastik ve elastik olmayan saçılmalara uğramaktadır:

Elastik (Esnek) Saçılım: Eğer saçılan ışığın frekansı gelen ışığın frekansına eşitse bu elastik saçılımdır. Elastik saçılımın önemli üç türü Rayleigh, Mie ve geometrik saçılımdır. Bu saçılımlar, parçacığın boyutunun gelen ışığın dalga boyuna oranı ile belirlenmektedir

I) Rayleigh saçılımı: Saçıcıların boyutu gelen ışığın dalga boyundan çok küçüktür. Rayleigh teorisi, ışığın kendi dalga boyundan çok daha küçük boyuttaki doku yapıları tarafından saçıldığı durumlarda geçerlidir. Bu yapılar membranlar ve hücre bölümleri gibi hücrel öğeler ile şeritli kollajen lif gibi hücre dışındaki öğeleri de içerir. Parçacığın boyutunun dalga boyuna oranla küçük olmasının en önemli sonucu, parçacık etrafında eşit dağılımlı elektrik alanının oluşmasıdır. Rayleigh Saçılımı izotropik bir saçılımdır [34].

II) Mie saçılımı: Saçıcıların boyutu gelen ışığın dalga boyuna yakındır. Mie teorisi, ışığın dalga boyu ile parçacığın boyutunun birbirine yakın olduğu durumlarda geçerlidir. Bu teoride de Rayleigh teorisindeki gibi parçacığın küresel olduğu varsayımı geçerlidir

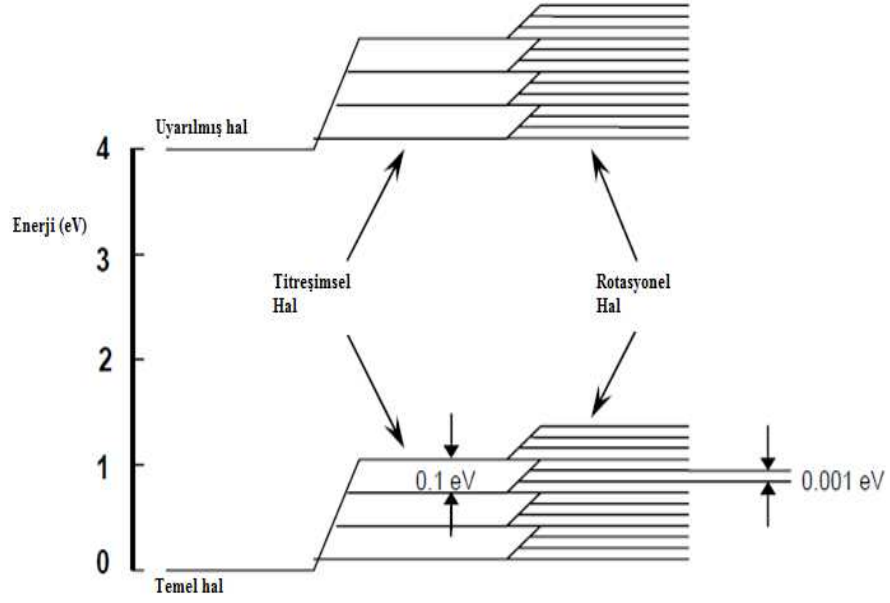
Mie teorisi Maxwell elektromanyetik denklemlerinin dalga boyu ile aynı büyüklük mertebesinde olan küresel parçacıklardan saçılmasının analitik çözümüdür. “Mie teorisi” aslında fiziksel bağımsız bir teori değildir, bu sadece bir yanlış kullanım olmakla beraber literatürde yer almıştır. Şekil 2.10’de görüldüğü gibi Mie teorisi ile hesaplanan saçılma katsayısı dalga boyu arttıkça azalmaktadır. Yine aynı şekilde görüldüğü gibi parçacık boyutu dalga boyundan çok küçük ise saçılma katsayısının dalga doyunu bağımlılığı daha zayıftır. Parçacık boyutu dalga boyu mertebesinde ise saçılma katsayısının dalga boyuna bağlı olarak değişimi büyük olmaktadır.



Şekil 2.10. Mie teorisinde saçılma katsayısının dalga boyuna göre değişimi

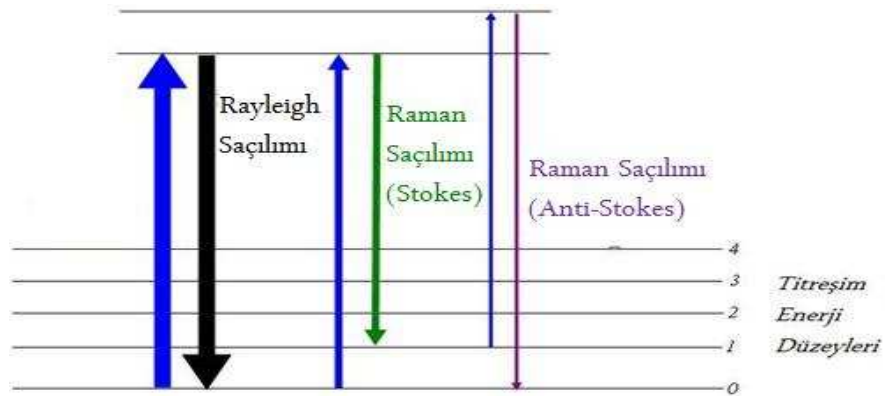
III) Geometrik saçılım: Saçılıma neden olan parçacığın boyutu ışığın dalga boyundan çok büyüktür.

İnelastik (Esnek Olmayan) Saçılım: Elastik olmayan saçılımlarda saçılan fotonların enerjileri dokuya gönderilen fotonların enerjilerinden daha düşüktür. İnelastik saçılmada gelen ve saçılan ışığın frekansı farklıdır. Esnek olmayan saçılımı anlayabilmek için moleküler yapıyı anlamak gerekmektedir. Bir molekül iki veya daha fazla atomun bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Moleküler yapının anlaşılması izole atomlara göre daha kompleksdir [35]. Ayrıca, moleküler yapıların farklı titreşimsel ve rotasyonel halleri de vardır [36]. Diatomik moleküllerin iç enerji seviyeleri şekil 2.11’deki gibi gösterilmektedir.



Şekil 2. 11. Diatomik moleküller için şematik moleküler enerji seviyeleri

Gelen ışık sahip olduğu enerjiye bağlı olarak molekülün elektronik, titreşimsel veya rotasyonel enerji seviyelerinden biri ile etkileşime girebilir. Böylelikle saçılan ışığın enerjisi (dalga boyu) değişir. Şekil 2.12 de görüldüğü gibi eğer gelen ışığın enerjisi iki elektronik seviye arasındaki enerji farkına eşit ise elektronik geçiş olur. Daha sonra taban enerji seviyesine dönen elektron bir foton yayar. Bu geçişlerde her bir elektronik enerji seviyesinde farklı titreşim ve dönme enerji seviyeleri bulunmaktadır. Bu saçılmalara da Raman saçılması denilir. Bu geçişlerde ilk ve son durumlarına bağlı olarak fotonun enerjisi korunmakta (Rayleigh saçılımı), azalmakta (Raman Stokes) veya artmaktadır (Raman Anti-Stokes) [37].



Şekil 2. 12. Elastik (Rayleigh) ve inelastik (Raman) saçılımı

2.1.3. Türbid Ortamda Işığın Yayılımı

Doku benzeri türbid bir ortamda ışığın yayılımını belirleyen üç parametre vardır. Bunlar:

1. Absorbsiyon katsayısı, μ_a
2. Saçılım katsayısı, μ_s
3. Saçılım faz fonksiyonu (SFF), $p(\hat{s}, \hat{s}')$

Zayıflama katsayısı, μ_t , $\mu_t' = \mu_a + \mu_s'$ olarak tanımlanır. Absorpsiyon ve saçılmanın olduğu bir ortamda ortalama serbest yol ise aşağıdaki şekilde tanımlanır;

$$I_t = \frac{1}{\mu_a + \mu_s} = \frac{1}{\frac{1}{l_a} + \frac{1}{l_s}} \quad (13)$$

Saçılım Faz Fonksiyonu ve Anizotropi Faktörü

Işığı her yönde eşit oranda kıran veya absorblayan parçacıklara izotropik parçacık denilir. Saçılım faz fonksiyonu (SFF), $\hat{s}, \hat{s}' = \cos\theta$ fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. SFF, $p(\hat{s}, \hat{s}')$, \hat{s} yönünden gelen ışığın enerjisinin parçacık üzerinden \hat{s}' yönüne saçıldıktan sonraki enerjisine oranıdır. Farklı bir şekilde ifade edilecek olursa \hat{s} yönünde gelen fotonların \hat{s}' yönüne saçılma olasılığıdır.

$$p(\hat{s}, \hat{s}') = \frac{4\pi}{\sigma_a + \sigma_s} \frac{d\sigma_s}{d\Omega}(\hat{s}, \hat{s}') \quad (14)$$

SFF'nin tüm açılar için hesaplanan değerleri toplandığında;

$$W_0 = \frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega = \frac{\sigma_s}{\sigma_a + \sigma_s} = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s} \quad (15)$$

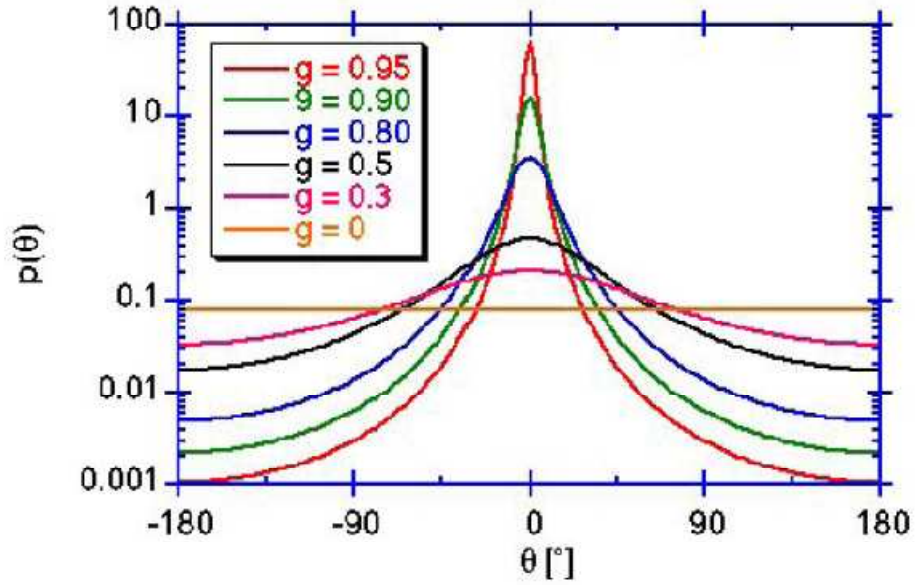
W_0 , saçılıma neden olan kesit alanının toplam kesit alanına oranını verir ve albedo olarak adlandırılır. Anizotropi katsayısı faz fonksiyonu kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$g \equiv \frac{\int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') \hat{s} \cdot \hat{s}' d\Omega}{\int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega} = \frac{1}{4\pi W_0} \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') \hat{s} \cdot \hat{s}' d\Omega = \frac{1}{2W_0} \int p(\cos\theta) \cos\theta \sin\theta d\theta \quad (16)$$

g parametresi ışığın saçıldıktan sonra yönünden ne kadar saptığının bilgisini verir. Rayleigh saçılımı için, g değeri sifıra eşittir. Bunun nedeni, ışığın ileri ve geri yönde saçılım oranlarının eşit olmasıdır. Eğer $g > 0$ ise saçılım ileri yönde ve $g < 0$ ise saçılım geri yönde gerçekleşmiş demektir.

Saçılım faz fonksiyonu tam olarak Mie teorisi kullanılarak hesaplanmaktadır. Ancak bunun için analitik bir ifade bulunmamakta ve sayısal hesaplamalar yapmak gerekmektedir. Bu nedenle faz fonksiyonunu analitik olarak ifade etmek için Henyey-Greenstein faz fonksiyonunu aşağıdaki gibi ifade etmişlerdir.

$$P_{HG}(\cos\theta) = \frac{4\pi\sigma_s}{\sigma_a + \sigma_s} \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g\cos\theta)^{3/2}} \quad (17)$$



Şekil 2. 13. g'nin bazı değerleri için Henyey-Greenstein SFF'nin açısal bağımlılığı [38].

Henyey-Greenstein faz fonksiyonunun farklı g değerleri için dağılımı şekil 2.14 de görülmektedir. Biyolojik dokular için g değeri 0.6 ile 0.99 arasında değişir, bu da saçılımın ileri yönde gerçekleştiğini göstermektedir.

2.1.4. Monte Carlo Simülasyonu

Simülasyon, sistemdeki neden-sonuç ilişkilerini bilgisayara taşıyarak, çeşitli şartlar altında gerçek sisteme ait davranışların bilgisayarda izlenmesini sağlayan bir modelleme tekniğidir [39]. Başka bir ifadeyle, gerçek bir sistemin modelini ve sistemin çalışması için sistemin davranışlarını anlama veya değişik koşulları değerlendirme amacı ile bu model üzerinde deneyler yapmayı ve deneyleri yönetmeyi kapsar [40]. Simülasyon ile model kurulduğunda üç çıkarımda bulunulabilir;

1. Sistemin davranışını tanımlama,
2. Teori ve hipotez kurma,
3. Kurulan teoriyle sistemin gelecekteki davranışlarını tahmin etmek [41].

Simülasyon bilgi düzeyi ve olayların meydana gelme şekli açısından iki gruba ayrılır:

-*Deterministik modeller*; bu modellerde modele konu olan olay ve olayı etkileyen koşullar açık ve net olarak bilinmektedir. Modelin girdi verilerinde herhangi bir belirsizlik söz konusu değildir.

-*Rassal modeller*; modelin süreci tam olarak bilinmemekte; bu nedenle, çıktılar çoğu zaman bir olasılık dağılımıyla ifade edilmektedir. Bu modellerde çoğu zaman Monte Carlo Simülasyonu teknikleri kullanılmaktadır.

MC Simülasyonu, istenilen bir sonucu model yoluyla tanımlamak ve problemin oluşum çerçevesi içinde bir ihtimal dağılımıyla modelin işleyişini test etmektir. Bu metotta düzgün dağılımdan rassal değişkenler elde edilir ve bunlar uygun bir şekilde ilgilenilen dağılıma taşınır [42]. MC simülasyonu turbid ortamda foton yayılımı ve absorplanması esasına dayanır. Fotonun doku içinde saçılımını, absorplanmasını ve saçılmadan aldığı yolu belirleyen bilgisayarda rastgele üretilen [0-1] arasındaki sayılardır. Bundan dolayı bu simülasyon Monte Carlo olarak adlandırılmaktadır.

MC simülasyonunun difüzyon yaklaşımına göre avantajı $\mu'_s \gg \mu_a$ şartını gerektirmemesidir [43]. Karmaşık geometriler ve çok katmanlı dokular kolayca modellenebilir [44]. Ayrıca kaynak-dedektör mesafesinin küçük olduğu durumlarda da kullanılabilir. Ancak potansiyel olarak oldukça yüksek doğrulukta olmasına rağmen simülasyonlar bazı sağlamaları yapmak için çok fazla zaman gerektirirler. Örneğin %1 duyarlılık için 10,000 foton toplanması gerekir.

MC simülasyonu için temel metod Prahl [45] tarafından tanımlanmış, Wang ve Jacques [46] tarafından kodu yazılmıştır. MC simülasyonunda fotonlar ortama tek tek gönderilir ve absorpsiyona uğrayana ya da ortamı terk edene kadar yolları izlenir [47].Gönderilen foton absorplandıktan veya ortamı terk ettikten sonra ikinci foton gönderilir ve başlangıçta belirtilen bütün fotonlar bitene kadar devam eder. Tek bir foton için MC simülasyonunun temel adımları [46]:

1. Fotonun giriş açısı, α fiber optik kablonun açısal aralığı içinde rastgele sayı istenerek tanımlanır.
2. Fotonun saçılmadan aldığı yolu, l , belirlemek için yeni bir rastgele sayı(ξ) istenir. Fotonun saçılmadan aldığı yolun uzunluğu;

$$l = -\frac{\ln(\xi)}{\mu_t} \quad (18)$$

olarak verilir. ξ 0 ile 1 arasında değişen rastgele seçilen bir sayı ve μ_t toplam sönmelenme katsayısıdır.

- Her saçılma adımından sonra fotonun aldığı yol (s) kullanılarak absorplanma olasılığı P_a bulunur.

$$P_a = e^{-\mu_a s} \quad (19)$$

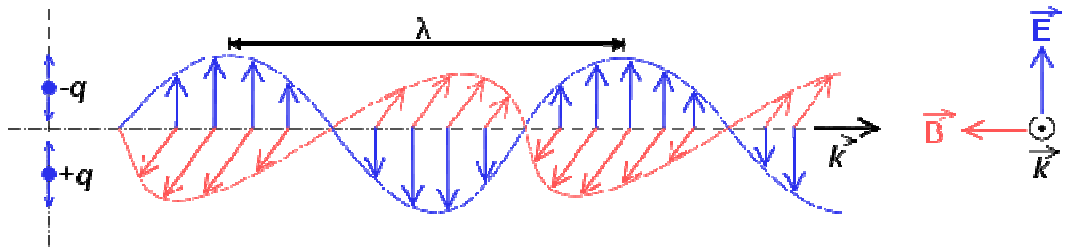
Burada $P_a > \xi$ ise foton absorplanır değilse saçılmaya devam eder.

- Eğer foton absorplanmamışsa saçılma açısını bulmak için program yeni rastgele sayılar belirler. Saçılan fotonun yeni doğrultusu iki açı kullanılarak hesaplanır: Sapma açısı, θ , 0 ve π arasında değer alır. Z düzlem (azimuthal) açısı, φ , 0 ve 2π arasındaki değerleri alır. Sapma açısı normalden hesaplanır.
- Her saçılma adımından sonra fotonun koordinatları hesaplanır. Eğer foton kaynaktan belirlenen bir mesafeden daha uzaktaysa yok edilir ve simülasyon yeniden başlar.
- Eğer fotonun koordinatları yüzeyden geri yansıdığını gösteriyorsa dedektörle olan konumuna bakılır. Eğer dedektörün altından yüzeyi terk ediyorsa toplanan foton sayısı 1 artar ve ortama yeni bir foton gönderilerek simülasyon yeniden başlar.

2.2.Spektroskopi

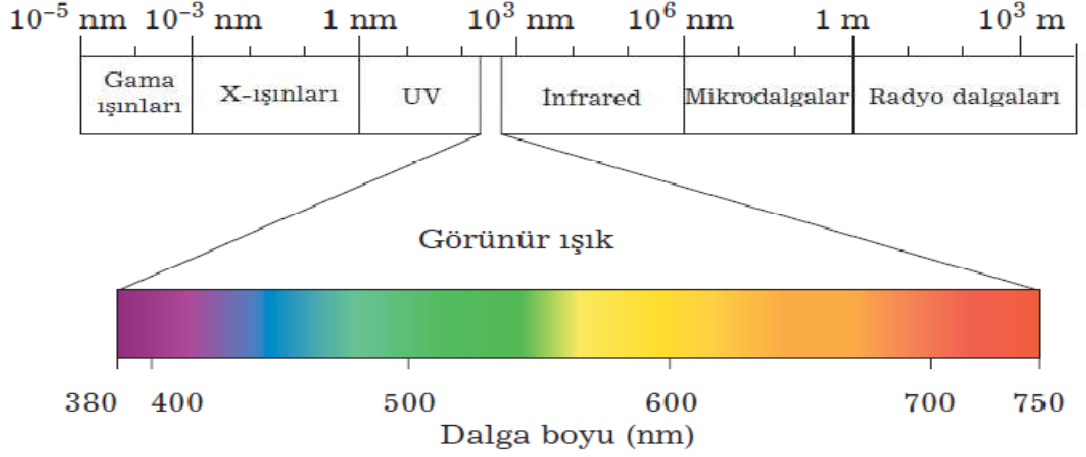
2.2.1. Elektromanyetik Işıma

Işığın birçok özelliği dalga boyu, frekans, hız ve genlik gibi parametreleri içeren klasik sinüs dalga modeli ile açıklanabilir. Elektromanyetik dalgaların hepsi aynı hızla (ışık hızı: $3 \times 10^8 \text{ms}^{-1}$) yayılır ve bir elektromanyetik dalga yayılma doğrultusunda birbirine dik düzlemler içinde elektriksel ve manyetik bileşenlerden oluşur. Şekil 2.15 de elektromanyetik dalganın bileşenleri gösterilmiştir. Ard arda iki dalga tepesi (veya çukuru) arasındaki uzaklık ışımının dalga boyudur. Bir dalganın yayılmasında bir noktadan 1 saniyede geçen dalga sayısına frekans denir.



Şekil 2. 14. Elektromanyetik dalga. Elektrik bileşeni(kırmızı), manyetik bileşeni(mavi). Dalga sağa doğru yayılıyor. λ ışımının dalga boyudur [48].

Elektromanyetik dalgalar dalga boylarına göre sınıflandırılırlar. Kısa dalga boyunda gamma ışınları ve x-ışınları varken, uzun dalga boylarında radyo dalgaları bulunmaktadır. Elektromanyetik spektrum şekil 2.16 da görülmektedir.



Şekil 2. 15. Elektromanyetik spektrum [49].

Elektromanyetik spektrumda fotonun enerjisi frekansı ile doğru orantılı olup orantı katsayısı “h-Planck” sabitidir. Frekansı ν olan bir fotonun Einstein-Planck bağıntısına göre enerjisi,

$$E=h\nu \quad (20)$$

dir. Burada, $h=6,62 \times 10^{-34} \text{ Js}^{-1}$. Işıma enerjisi dalgasal olarak ilerleyen foton akımlarıdır ve sürekli değil kesikli bir biçimde madde tarafından absorplanır ve salınırlar. Einstein-Planck bağıntısı, bir ışıma türünün enerjisinin yalnız frekansına (veya dalga boyuna) bağlı olduğunu belirtir; sonuçta bir ışıma demetinin şiddeti birim zamandaki ve birim yüzeydeki foton sayısına bağlı olacaktır halde foton başına enerjisi, sabit frekansta sabittir [50].

2.2.2. Spektroskopik Yöntemler

Elektromanyetik ışınımın madde ile etkileşmesini inceleyen bilim dalına spektroskopi denir. Söz konusu madde atom, molekül veya iyon olabilir. Spektroskopik yöntemlerle elde edilen veriye ise spektrum denilir. Spektrum, her bir dalga boyu için enerji yoğunluğunu gösteren bir grafiktir. Spektroskopik yöntemler, atomik ve moleküler spektroskopiye dayanan geniş bir analitik yöntemler grubudur. Spektroskopik yöntemlerle maddenin yapısını, fiziksel ve kimyasal özelliklerini incelemek ve nitel veya nicel analizler yapmak mümkündür [51].

Spektroskopinin gelişimi 17. yüzyılda Isaac Newton'un çalışmaları ile başlamıştır. Işık demetini geçirmek için bir açıklık, ışığı hizalayıcı bir ayna, ışığı dağıtmak için bir prizma ve sonucu görüntülemek için bir perde kullanarak yaptığı deneyde, beyaz ışığı oluşturan renkleri göstermiştir. Bu deney, modern anlamda ilk spektroskopi deneyidir. Bu tarihten sonra süregelen gelişmeler ile birlikte spektroskopi, bugün birçok bilimsel çalışmada başvurulan bir yöntem olmuştur.

Yaygın olarak kullanılan bazı spektroskopi çeşitleri aşağıda anlatılmaktadır:

Absorpsiyon spektroskopisi: Absorpsiyon, maddeye gelen elektromanyetik ışının belli frekansları, maddedeki bazı atomlar tarafından emilir. Bu spektroskopi yöntemi ile elektromanyetik ışının hangi spektral aralığının madde tarafından absorplandığı anlaşılabilir. Böylece absorpsiyon spektroskopisi, bir ortamda ne tür maddelerin olduğunu ve ne miktarda olduklarını belirlemek için kullanılır.

Emisyon spektroskopisi: Elektromanyetik ışınmayı absorbe ederek temel enerji düzeyinden uyarılmış düzeylere geçmiş olan atom veya moleküller, temel düzeye dönüş sırasında ultraviyole veya görünür bölge sınırları içinde ışın yayarlar (emisyon). Bu yöntemin tipik örneği floresans ve fosforesans spektrumlarıdır. Her maddenin kendine özgü emisyon spektrumu vardır.

Saçılım spektroskopisi: Saçılım spektroskopisi ile maddenin belirli dalga boyu ve açılarda saçtığı ışığın dağılımı ölçülerek saçan parçacıkların şekli, boyutu, ışığı kırma indisi gibi fiziksel özellikleri belirlenir.

2.3.Doku Fantomları

Dokuda ışığın iletimi ile ilgili ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi ve teorik tahminlerin doğrulanması için biyolojik dokular üzerinde direkt deney yapılması oldukça güçtür. Morfolojik ve biyokimyasal parametreler kontrol edilemeyecek kadar heterojendir. Teşhis veya tedavi amaçlı kullanılacak herhangi bir sistem için sabit ve tekrarlanabilir bir kalibrasyon metodu geliştirilmelidir. Bu amaçla doku optiği çalışmalarında dokunun optik özelliklerine benzeyen doku modelleri kurulması gerekir. 1980'lerden beri dokunun optik ve yapısal özelliklerine benzeyen çeşitli modeller kurulmuştur [12-15].

Fantomun μ_s , μ_a ve anizotropi faktörü değerleri, çalışılan dokuya benzer olduğunda ışığın fantomda yayılımı gerçek dokulardakine benzer olacaktır. Yumuşak dokuların optik katsayı değerleri görünür (450-750 nm) ve yakın kızılötesi bölgede ($0.75-2.5\mu\text{m}$) $\mu_a \approx 0,5-5\text{cm}^{-1}$, $\mu_s \approx 0,2-400\text{cm}^{-1}$ ve $0,6 < g < 0,99$ aralığındadır.

Fantomun absorpsiyon ve saçılma katsayılarının modellenmesi farklı konsantrasyonlarda saçıcı parçacık ve kromofor kullanılarak yapılır. Anizotropi faktörü saçıcı parçacıkların boyutu, ışığı kırma indisine ve ışığın dalga boyuna bağlı olarak değişir.

Saçıcı ve soğurucular uygun geçirgenlikte olan ve fantomun asıl hacmini oluşturan taşıyıcı maddede süspanse edilirler. Taşıyıcı maddenin saçıcı ve absorplayıcı özelliklerinin ihmal edilebilir olması ve kırılma indisinin gerçek dokuya yakın olması istenir. Taşıyıcı madde seçiminde bileşenlerin uyumluluğu dikkate

alınması çok önemlidir. Çünkü bazı yaygın olarak kullanılan saçıcılar koloidal yapıdadır, dolayısıyla uygun olmayan çözgen veya polistiren gibi bazı parçacıklarla aglomerasyona (parçacıkların birbirine yapışması) sebep olabilir. Kimyasal kararlılığının yanında spektroskopik olarak da kararlı maddeler seçilmelidir. Çünkü absorpsiyon yapıcı maddeler fantom içeriği ile etkilenebilir.

Kullanılan taşıyıcı maddenin mekanik özelliğine göre doku fantomları iki sınıfa ayrılır: Katı ve sıvı fantomlar. Sıvı fantomların hazırlanması daha kolaydır. Saçıcı ve absorpsiyon yapıcı maddeler uygun çözgenle karıştırılarak hazırlanır [52]. Sıvı fantomların avantajı dedektörlerin fantom içinde rahatça hareket etmesidir. Katı fantomlarda genellikle taşıyıcı maddeler polimerler [52, 53] veya aqua jellerdir [54, 55]. Bu materyallerin özelliği kompleks heterojen fantom üretimine uygun olmasıdır. Katı fantomlarda sıvı fantomlardaki gibi saçıcı parçacıkların agregasyon ve sedimentasyon problemi yoktur, taşıyıcı maddenin sertleşmesiyle saçıcı parçacıkların hareketi engellenir. Ancak katı fantomlarda polimer veya jel karışımında çözünen boyalar bir katmandan diğerine difüze olabilir. Böylece fantomun optik parametrelerinin kararlılığı azalır [56, 57].

Doku fantomlarının sistematik tasarımında önemli olan numunenin optik parametrelerinin fantom bileşenlerinin özelliklerinden tahmin edilebilmesidir. Bu şekilde optik olarak ölçülen optik katsayılar ile gerçek değerleri karşılaştırmak mümkün olur.

2.3.1.Fantom Hazırlanmasında Işığı Saçıcı Ortam

Sıvı doku fantomu hazırlamak için çok yaygın olarak kullanılan saçıcı madde hastaların intravenöz beslenmesinde kullanılan yağ emülsiyonlarıdır (intralipid, nutralipid, liposin) [54, 58-61]. Bu ürünler soya yağı, fosfolipid, gliserol ve su içerir. %10'luk intralipid için bileşim tablo 2.1'de verilmiştir [62]. Bu çalışmada intralipid kullanılmıştır. İnalipid emülsifiye halde soya yağı ile yumurta fosfolipidleri içerir. Soya yağı çoğunlukla çoklu doymamış yağ asiti karışımı olan trigliseridleri içerir. Yumurta fosfolipidleri yumurta sarısından ayrıştırılır. Lipid büyüklüğü ve biyolojik özellikleri doğal şilomikronlarınkine benzer.

Tablo 2.1. %10 Intralipid bileşimi

Soya yağı	10gr
Yumurta fosfolipidleri	1.2g
Gliserol	2.2g
Su	Çözeltiyi 100ml'ye tamamlayacak kadar.
pH	Yaklaşık 8.0

Absorpsiyon farklılıklarına bağlı olarak %10'luk intralipidin indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s) ve anizotropi faktörü 400 nm $<\lambda < 1000$ nm aralığı için;

$$\mu'_s(\lambda) \approx 2.54 \cdot 10^9 \lambda^{-2.4} \text{ cm}^{-1}$$

$$g(\lambda) \approx 1.1 - (0.58 \cdot 10^{-3})\lambda$$

olarak verilir. %10 intralipid çözeltisinin üç dalga boyu için optik özellikleri Tablo 2.2'de verilmiştir [63].

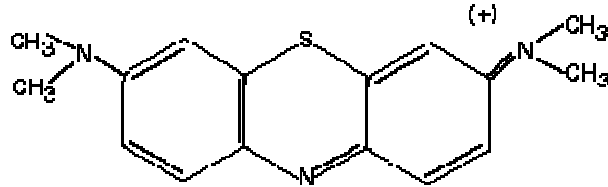
Tablo 2.2. Intralipidin optik özellikleri

Dalga boyu λ (nm)	Absorbsiyon katsayısı μ_a (cm ⁻¹)	Saçılma katsayısı μ_s (cm ⁻¹)	Anizotropi faktörü g
488	0.07	617	0.80
633	0.02	313	0.71
1064	0.10	78	0.68

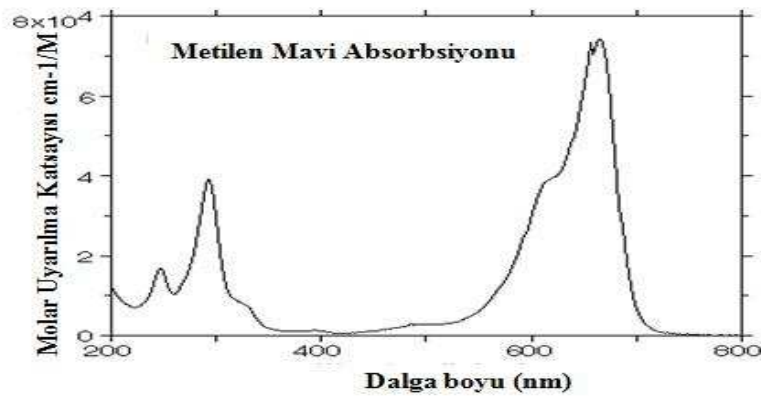
2.3.2. Fantom Hazırlanmasında Işığı Absorplayıcı Ortam

Fantom hazırlanmasında absorpsiyonu sağlamak için çeşitli boyalar kullanılır. Bazı boyaaların ilgilenilen dalga boyunda belirgin bir absorpsiyonu vardır ve taşıyıcı madde içinde çözünebilirler. Fantom hazırlanmasında boyalardan istenilen genel özellikler; kimyasal kararlılık ve fantom bileşenleriyle uyumluluktur.

Sıvı fantomlarda sıklıkla metilen mavi boyası absorpsiyon yapıcı olarak kullanılır [64, 65]. Metilen mavisinin kapalı formülü C₁₆H₁₈ClN₃S dir. Şekil 2.17'deki açık formülünden anlaşılacağı gibi polar bir bileşik olduğu için suda çözünebilir ve 668 nm de maksimum absorpsiyon yapar. (Şekil 2.18)

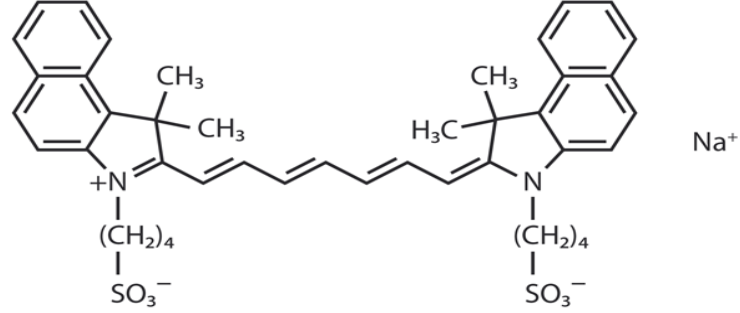


Şekil 2. 16. Metilen mavisinin kimyasal yapısı



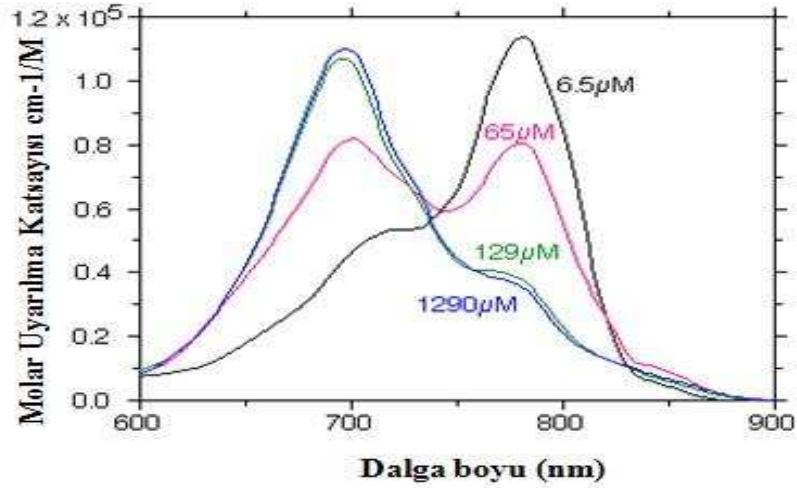
Şekil 2. 17. Metilen mavisinin absorpsiyon spektrumu [66].

Sıvı fantomlarda absorpsiyon yapıcı olarak metilen mavisine alternatif olarak Evan mavisi de giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır [60, 67]. Suda eriyen bir trikarbosiyanın boyası olan indosiyanın yeşili (ICG) yakın kızılötesi spektroskopisinde hem absorpsiyon hem de floresans çalışmalarında kullanılır.



Şekil 2. 18. İndosiyanın yeşilinin kimyasal yapısı

$C_{43}H_{47}N_2O_6S_2Na$ formülüyle gösterilen ICG molekülü iki lipofilik polisiklik parçadan oluşur ve bu parçalar birbirlerine bir karbon zinciri ile bağlıdır (şekil 2.19). Her polisiklik parçaya da bir sülfat grubu bağlıdır ve molekül bu sayede hidrofilik özellik kazanır. Bu kompleks moleküler yapı amfifilik (hem hidrofilik hem de hidrofobik) bir yapıya yol açar [68]. Değişik konsantrasyonlarda oldukça farklı absorpsiyon spektrumu veren ICG nin (şekil 2.20) 600 nm altında hemen hemen hiç absorpsiyonu yoktur.

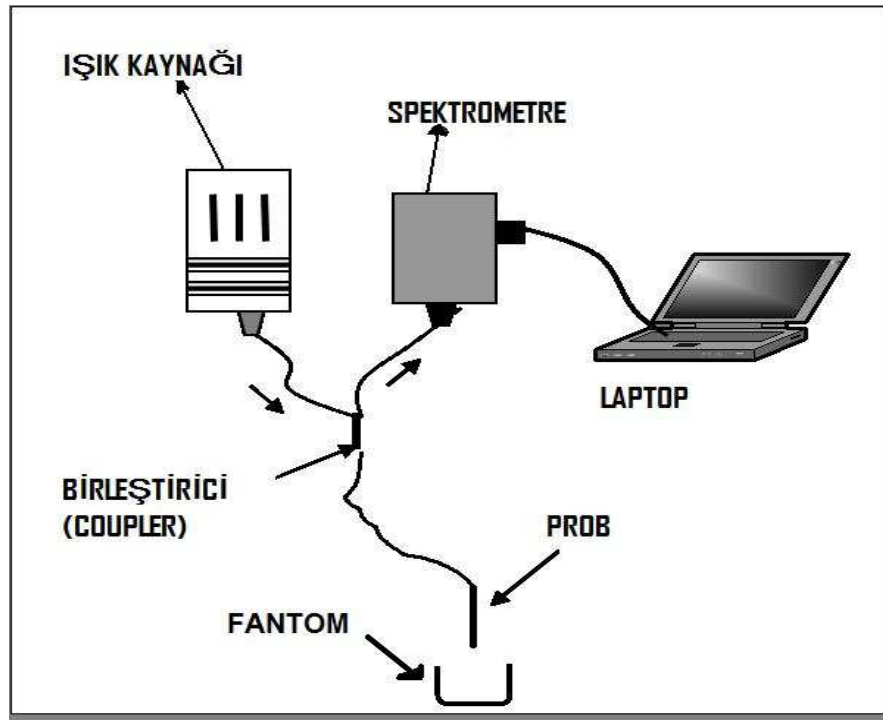


Şekil 2. 19. İndosiyanın yeşilinin absorpsiyon spektrumu [69].

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

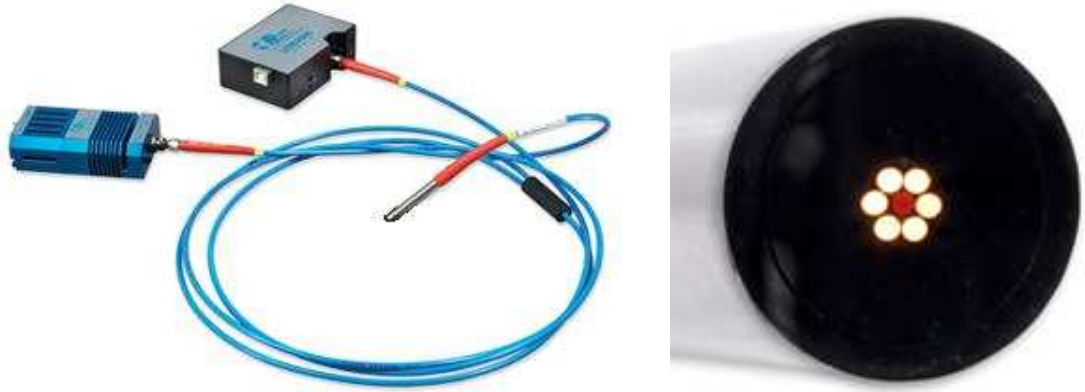
3.1. Spektroskopik Donanım

Sistemde ışık kaynağı olarak tungsten lamba (Ocean Optics, Inc. Florida, ABD) kullanılmıştır. Spektroskopik verileri almak için kullanılan spektrometrenin (Ocean Optics, Inc. Florida, ABD) modeli USB2000'dir. Kullandığımız spektrometre 400 ile 850 nm arasındaki dalga boyuna duyarlı, 2048 elemanlı CCD detektör dizisine sahiptir. Geri yansıma spektroskopik verileri bilgisayardaki yazılım (OOIBase32 Platinum, Ocean Optics, Inc, Florida, USA) ile işlenmiştir (Şekil 3.1).



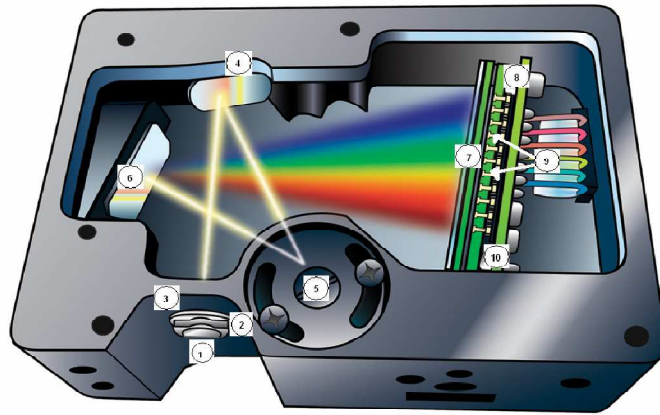
Şekil 3. 1. Deney düzeneği

Kullanılan optik prob altı tane simetrik olarak konumlandırılmış kaynak fiber ile bunların ortasında 1 tane dedektör fiberden oluşan dairesel geometriye sahiptir. Optik fiberlerin çapı 400 μm olup sayısal açıklığı 0.22 ± 0.02 ve yaklaşık uzunlukları 100 cm'dir. Tüm fiberler bitişik olarak konumlandırılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3. 2. Çalışmada kullandığımız fiber optik prob

Herhangi bir spektrometrenin temel bileşenleri; ışığı spektrumuna ayırmada kullanılan grating, ışık kaynağı, CCD (Charge Coupled Device) detektöre, yön verici aynalar, optik fiber prob ve optik fiber kablodur. Işık, kaynak fiber ile fantoma gönderilir ve fantomdan geri saçılan ışık dedektör fiber ile toplanır. Spektrometreye gelen bu ışık, özel aynalar ve grating aracılığı ile CCD detektör dizisi üzerine dağıtılır. CCD bunu elektrik sinyaline çevirir (Şekil 3.3). Dalga boyuna bağlı ışığın şiddeti yazılım aracılığı ile bilgisayara iletilir [70].

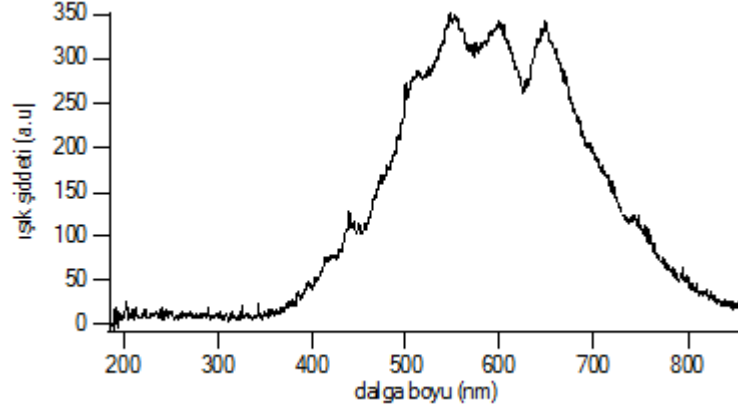


Şekil 3. 3. Çalışmada kullanılan spektrometrenin iç yapısı.

3.2. Ölçümler

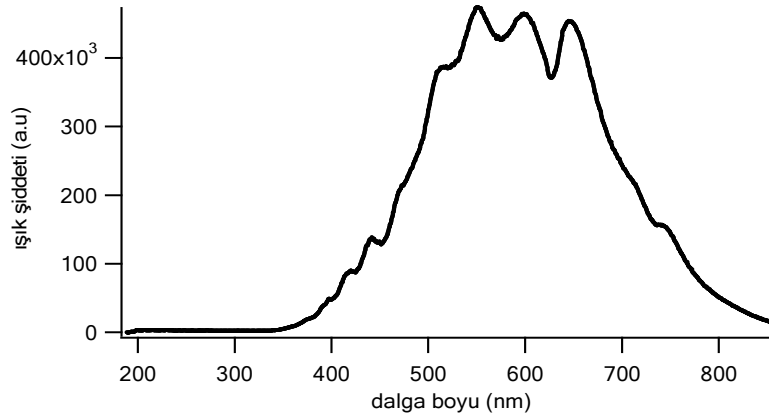
Prob fantom yüzeyinde yaklaşık 1 mm derinliğe daldırılarak ışık gönderilmekte, geri saçılan ışık toplanmakta ve spektrometreye gitmektedir. Saçılan ışık bilgisi, spektrometre ve bilgisayar yazılımı (OOIBase32 Platinum Ocean Optics, Inc, Florida, USA) ile spektroskopik veri olarak kaydedilmiştir. Ancak prob kullanılmadan önce, optik fiberlerin bağlantı yerleri ile optik fiber doku ara yüzeyinde oluşan yansımaları hesaba katmak ve ışık kaynağının spektral dağılımını elimine etmek için kalibrasyon ölçümleri yapılmıştır [71].

Kalibrasyon yapılırken ilk olarak sistemden dolayı oluşan geri yansımaya (optik fiberlerin bağlantı yerleri ile optik fiber doku ara yüzeyinde oluşan yansımalar) sinyali, I_b , ölçüldü. Bu ölçüm saf su dolu düz siyah bir kaptan Şekil 3.4 deki gibi alındı. Yalnızca sistemden kaynaklanan yansımalar ölçüleceği için, ölçüm alınan ortamda saçılımın olmaması istenir ve bu yüzden saf su kullanıldı. Ölçülen I_b ile sistemdeki iç yansımadan kaynaklanan sinyal değeri elde edildi.



Şekil 3.4. Su dolu siyah kaptan alınan I_b ölçümü spektrumu [72]

Daha sonra, ışığı bütün dalga boylarında %98 oranında yansıtan beyaz bir madde (spectralon, Lab-sphere, Inc., North Sutton, N.H.) üzerinde (I_s) geri yansıyan ışığın yoğunluğu ölçüldü (Şekil 3.5). Ölçülen I_s spektrumu lambanın spektral dağılımıdır. Bu spektrum Eş.21 de kullanılarak doku fantomunda alınan spektrum üzerinde lambanın spektrumunun etkisi yok edilmiştir.



Şekil 3.5. Spektralondan alınan I_s ölçümü spektrumu [72].

Dokudan ölçüm (I_t) alındıktan sonra, doğrulanmış spektrum (I_c) aşağıdaki formül ile elde edilir

$$I_c = \frac{I_t - I_b}{I_s - I_b} \quad (21)$$

Doğrultulmuş spektrum sadece fantomun ışığı saçma ve absorplama özelliğine bağlıdır. Kalibrasyon işleminden sonra her bir fantomdan 8 kez ölçüm alındı ve alınan ölçümler kaydedildi. Elde edilen veriler, Igor Pro 4.03 teknik grafik ve veri analizi programı ile işlendi [73].

3.3. Doku Fantomlarının Hazırlanması

Doku Fantomlarının hazırlanmasında saçıcı olarak olarak %20'lik intralipid çözeltisi (Fresenius Kabi AG, Bad Hamburg, Germany) ve absorplayıcı olarak metilen mavisi ve indosiyenin yeşili (ICG) kullanıldı. Hacmi 100 ml olan fantomlar hazırlandı. İntralipid, metilen mavisi ve ICG konsantrasyonları değiştirilerek farklı saçılma ve absorpsiyon katsayılarında optik fantomlar hazırlandı.

Fantomlar iki set halinde hazırlandı. 1. sette intralipid ve metilen mavisi karışımı, 2. sette ise intralipid ve ICG karışımı kullanıldı. Absorpsiyon ve saçılma katsayıları değerleri; intralipid-metilen mavisi fantomları için 664 nm de (metilen mavisinin maksimum absorpsiyon piki verdiği dalga boyu), intralipid-ICG fantomları için 780 nm de (ICG' nin maksimum absorpsiyon piki verdiği dalga boyu) hesaplandı.

Metilen mavisi için 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.1 mm⁻¹ ve ICG için 0.25, 0.42, 0.59, 0.75, 0.92 olmak üzere 5 farklı indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s') ile çalışıldı. Her iki deney setinde absorpsiyon katsayısı (μ_a) için 0.0, 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 mm⁻¹ değerleri seçildi. Her bir set için 35 fantom olmak üzere toplam 70 fantom hazırlandı.

3.3.1. İntralipid-Metilen Mavisi Fantomların Hazırlanması

%20'lik standart intralipid çözeltisinin 664 nm de indirgenmiş saçılma katsayısı değerini bulmak için saçılma katsayısı ve anizotropi faktörü değerlerinin hesaplanması gerekir $\mu_s-\lambda$ ve μ_s-g ilişkisi deneysel olarak belirlenmiştir [74].

$$\mu_s = (2.54 \times 10^9)(\lambda^{-2.4})cm^{-1}$$

$$g = 1.1 - (0.58 \times 10^{-3})(\lambda)$$

664 nm de %20 intralipid çözeltisinin saçılma katsayısı (μ_s), 85.636mm⁻¹ anizotropi faktörü (g), 0.715 ve $\mu_s = \mu_s(1-g)$ olduğundan indirgenmiş saçılma katsayısı $\mu_s' = 24.416mm^{-1}$ olarak hesaplandı. İndirgenmiş saçılma katsayısı 24.416 mm⁻¹ olan %20'lik standart intralipid çözeltisinden 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.1 mm⁻¹ indirgenmiş saçılma katsayısında fantomlar hazırlamak için fantomlardaki intralipid konsantrasyonunun sırasıyla %0.246, %0.409, %0.573, %0.737, %0.901 olması gerektiği hesaplandı.

Optik fantomlara absorpsiyon özelliğini kazandırmak için eklenen metilen mavisinin 0.1 mM stok çözeltisi hazırlandı ve absorpsiyon katsayısı 1.705 mm⁻¹ olduğu standart spektroskopik yöntemle ölçüldü.

Stok metilen mavisi çözeltisinden seyreltme yöntemiyle absorpsiyon katsayıları 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 mm⁻¹ olan fantomlar hazırlandı. Hazırlanan fantomlar için her bir bileşenin miktarı tablo 3.1-3.5 de görülmektedir.

Tablo 3.1. $\mu_s'=0.3$ mm⁻¹ olan fantomların bileşimi

μ_a (mm ⁻¹) Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
Metilen mavisi	0.0	2.93	4.69	5.86	8.79	10.55	11.73
Deiyonize Su	98.75	95.82	94.06	92.89	89.96	88.20	87.02
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.2. $\mu_s'=0.5$ mm⁻¹ olan fantomların bileşimi

μ_a (mm ⁻¹) Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05
Metilen mavisi	0.0	2.93	4.69	5.86	8.79	10.55	11.73
Deiyonize Su	97.95	95.02	93.26	92.09	89.16	87.40	86.22
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.3. $\mu_s'=0.7$ mm⁻¹ olan fantomların bileşimi

μ_a (mm ⁻¹) Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	2.87	2.87	2.87	2.87	2.87	2.87	2.87
Metilen mavisi	0.0	2.93	4.69	5.86	8.79	10.55	11.73
Deiyonize Su	97.13	94.20	92.44	91.27	88.34	86.58	85.40
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.4. $\mu_s'=0.9 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomların bileşimi

$\mu_a(\text{mm}^{-1})$ Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	3.69	3.69	3.69	3.69	3.69	3.69	3.69
Metilen mavisi	0.0	2.93	4.69	5.86	8.79	10.55	11.73
Deiyonize Su	96.31	93.38	91.62	90.45	87.52	85.76	84.58
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.5. $\mu_s'=1.1 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomların bileşimi

$\mu_a(\text{mm}^{-1})$ Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
Metilen mavisi	0.0	2.93	4.69	5.86	8.79	10.55	11.73
Deiyonize Su	95.50	92.57	90.81	89.64	86.71	84.95	83.77
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

3.3.2. İntralipid-İndosiyanin Yeşili Fantomların Hazırlanması

%20'lik standart intralipid çözeltisinin 780 nm de indirgenmiş saçılma katsayısı değerini bulmak için saçılma katsayısı ve anizotropi faktörü değerlerinin aşağıdaki eşitlikleri kullanarak hesapladık.

$$\mu_s = (2.54 \times 10^9)(\lambda^{-2.4})\text{cm}^{-1}$$

$$g = 1.1 - (0.58 \times 10^{-3})(\lambda)$$

780 nm de %20 intralipid çözeltisinin saçılma katsayısı $\mu_s = 58.188\text{mm}^{-1}$ ve anizotropi faktörü $g = 0.648$ olarak bulundu. İndirgenmiş saçılma katsayısı, $\mu_s' = \mu_s(1-g)$ ifadesi kullanılarak $\mu_s' = 20.482\text{mm}^{-1}$ olarak hesaplandı. Bu %20'lik standart intralipid çözeltisinden seyreltme yöntemiyle indirgenmiş saçılma katsayıları sırasıyla 0.25, 0.42, 0.59, 0.75, 0.92 mm^{-1} olan fantomlar hazırlandı. Bu fantomları hazırlamak için sırası ile %0.246, %0.409, %0.573, %0.737, %0.901 intralipid çözeltileri kullanıldı.

Optik fantomlara absorpsiyon özelliğini kazandırmak için eklenen ICG'nin 0.1 mM stok çözeltisi hazırlandı ve absorpsiyon katsayısı 3.419 mm^{-1} bulundu. 3.419 mm^{-1} absorpsiyon katsayısına sahip 0.1 mM stok ICG çözeltisinden seyreltme yöntemiyle 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 mm^{-1} absorpsiyon katsayısında fantomlar hazırlandı. Hazırlanan fantomlar için her bir bileşenin miktarı tablo 3.6-3.10 da görülmektedir.

Tablo 3.6. $\mu_s'=0.25 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomların bileşimi

$\mu_a(\text{mm}^{-1})$ Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
ICG	0.0	1.46	2.34	2.92	4.39	5.26	5.85
Deiyonize Su	98.75	97.29	96.41	95.83	94.36	93.49	92.90
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.7. $\mu_s'=0.42 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomların bileşimi

$\mu_a(\text{mm}^{-1})$ Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05
ICG	0.0	1.46	2.34	2.92	4.39	5.26	5.85
Deiyonize Su	97.95	96.49	95.61	95.03	93.56	92.69	92.10
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.8. $\mu_s'=0.59 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomların bileşimi

$\mu_a(\text{mm}^{-1})$ Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	2.87	2.87	2.87	2.87	2.87	2.87	2.87
ICG	0.0	1.46	2.34	2.92	4.39	5.26	5.85
Deiyonize Su	97.13	95.67	94.79	94.21	92.74	91.87	91.28
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.9. $\mu_s'=0.75 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomların bileşimi

$\mu_a(\text{mm}^{-1})$ Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	3.69	3.69	3.69	3.69	3.69	3.69	3.69
ICG	0.0	1.46	2.34	2.92	4.39	5.26	5.85
Deiyonize Su	96.31	94.85	93.97	93.39	91.92	91.05	90.46
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

Tablo 3.10. $\mu_s'=0.92 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomların bileşimi

$\mu_a(\text{mm}^{-1})$ Miktar(ml)	0.0	0.05	0.08	0.1	0.15	0.18	0.2
İntralipid	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
ICG	0.0	1.46	2.34	2.92	4.39	5.26	5.85
Deiyonize Su	95.50	94.04	93.16	92.58	91.11	90.24	89.65
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

3.4. Monte Carlo Simülasyonları

Monte Carlo kodu ile yapılan simülasyonda fantom deneylerindeki ile aynı optik özellikler ve fiber optik prob geometrisi seçildi. Birbirine paralel bitişik konumlandırılmış iki fiberin biri kaynak diğeri dedektör olarak kullanıldı. Her bir fiberin merkez çapı $400 \mu\text{m}$ ve fiberlerin merkezleri arasındaki uzaklık $440 \mu\text{m}$ dir. Her bir fotonun fantoma girme noktası ve açısı rastgele olarak seçildi. Her bir fantomun simülasyonu için 50.000.000 foton gönderildi. Fotonlar ortamın yüzeyinden ayrıldığında veya kaynak fiberden 2 cm den daha uzağa gittiğinde, yani dedektöre geri dönme olasılığı azaldığında simülasyon sonlandı. Simülasyonda fiberlerin ve ortamın kırma indisi sırasıyla 1.4 ve 1.33 olarak seçildi.

MC simülasyonunda absorpsiyon ve saçılma katsayısı değerleri fantom deneylerindeki değerlerle aynı seçildi. Parçacık çapı olarak intralipidin ortalama parçacık çapı olan 382 nm girildi [75]. Simülasyonlar tek dalga boyunda yapıldı. Metilen mavisi-intralipid fantomları için yapılan simülasyonlar 664 nm dalga boyunda, ICG-intralipid fantomları için yapılan simülasyonlar 780 nm dalga boyunda fotonlar kullanıldı. Toplam 70 simülasyon yapıldı.

3.5. Verilerin Modellenmesi

Deneyle elde edilen spektrumlar saçılma+absorbsiyon bileşenlerini birlikte içeren ölçümlerdir. Bu spektrumlardan saçılma bileşeninin etkisinin elimine edilerek absorpsiyon spektrumunun bulunması gerekir. Bulunan absorpsiyon spektrumunda maksimum absorbans değeri optik yola bölünerek absorpsiyon katsayısı bulunabilir. Böylece fantomdaki kromofor molekülün konsantrasyonu hesaplanabilir. Bu yoldan sonuca ulaşabilmek için geliştirdiğimiz model ile 2 probleme çözüm getirdik:

1. Yansıma spektrumundan absorpsiyon ve saçılma bileşenlerinin birbirinden ayırt edilmesi;

2. Absorbans verisinden absorpsiyon katsayısı verisine geçilebilmesi için optik yolun hesaplanması.

Absorpsiyonun olmadığı fantomlarda aldığımız spektrumlarda dalga boyunun artması ile düzgün bir azalma gözledik. Bu nedenle ilk problemi çözmek için elde ettiğimiz geri yansıma spektrumlarından absorpsiyon olan bölge çıkarıldı ve kalan spektrumdan saçılmayı belirleyebilmek için kübik spline interpolasyon yapıldı. Kübik spline interpolasyon işlemi rastgele seçilmiş XY verisi üzerinden grafiğe uygun fit yapmak için yaygın olarak kullanılan bir uygulamadır. Sonuçta elde edilen spektrum özgül verilerin birebir özelliklerini taşır. Kübik spline fit eşitliği:

$$y = Ay_j + By_{j+1} + Cy_j'' + Dy_{j+1}'' \quad (22)$$

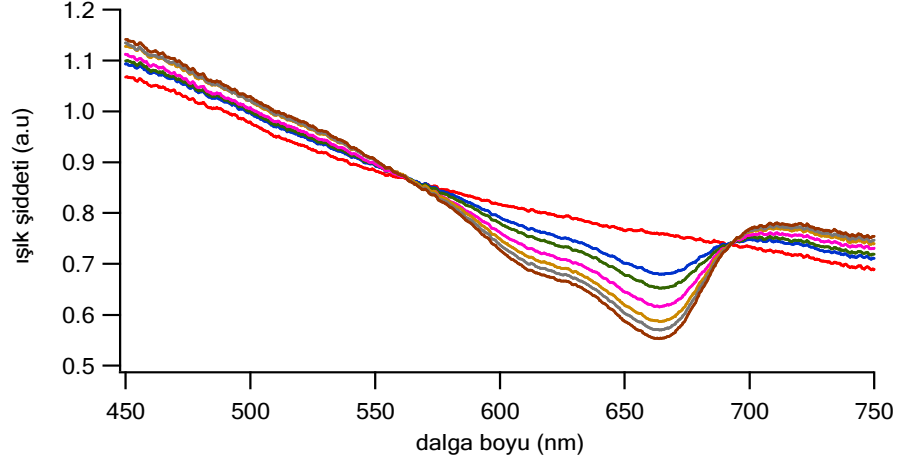
$$A = \frac{x_{j+1} - x}{x_{j+1} - x_j} \quad B = 1 - A = \frac{x - x_j}{x_{j+1} - x_j} \quad C = \frac{1}{6}(A^3 - A)(x_{j+1} - x_j)^2 \quad D = \frac{1}{6}(B^3 - B)(x_{j+1} - x_j)^2$$

Burada $j = 0 \dots N-1$ arasında veri noktası y_j'' , her bir noktada ikinci dereceden türev.

İkinci problemin çözümünde optik yolun sadece indirgenmiş saçılma katsayısına bağlı olduğu varsayımı yapıldı. Monte Carlo simülasyonları ile her bir indirgenmiş saçılma katsayısı için $\mu_a = 0.05-0.2 \text{ mm}^{-1}$ aralığında ortalama optik yollar hesaplandı. Kullanılan optik prob geometrisinde optik yol uzunluğunu belirleyen temel parametre indirgenmiş saçılma katsayısıdır. Bundan dolayı simülasyonda hesaplanan optik yolun kullanılabilmesi için üzerinde ölçüm alınan fantomun indirgenmiş saçılma katsayısının bilinmesi gerekiyor. Bunun için yapılan çalışmada indirgenmiş saçılma katsayısı $0.25-1.1 \text{ mm}^{-1}$ (biyolojik dokularda geçerli olan aralık) aralığında olan ve aynı zamanda $\mu_a = 0$ olan fantomlardan spektrumlar alındı. Farklı indirgenmiş saçılma katsayıları olan fantomlarda alınan spektrumlarda 450-550 nm arasında spektrumların lineer olarak değiştiği ve eğimlerinin indirgenmiş saçılma katsayısına bağlı olduğu görüldü. Bundan dolayı spektrumlara 450-550 nm arasında lineer fit yapıldı. Hesaplanan eğim değerlerinden eğim ile μ_s' arasında lineer bir ilişki olduğu görüldü. İndirgenmiş saçılma katsayısı ile eğim grafiğinden fantomların indirgenmiş saçılma katsayıları belirlendi. Aynı indirgenmiş saçılma katsayıları için yapılan MC simülasyonlarından optik yollar bulundu. Belirlenen dalga boylarındaki absorpsiyon değerleri bulunan optik yollara bölünerek absorpsiyon katsayısı bulundu.

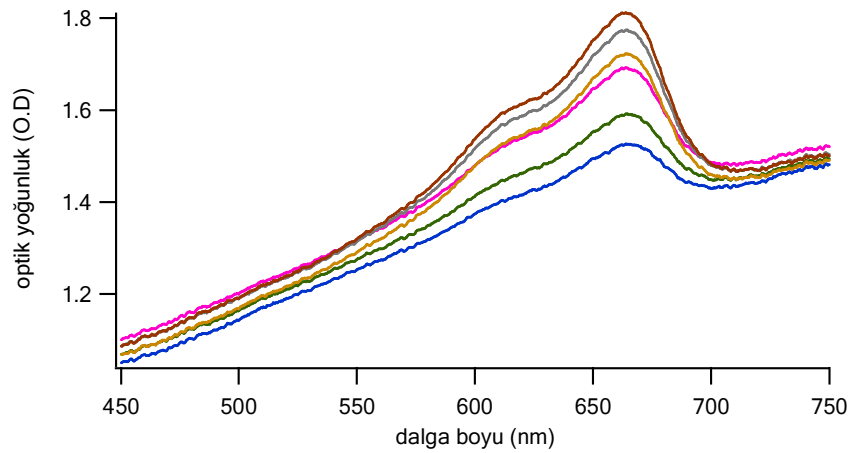
Kurduğumuz modeli basamaklar halinde özetlersek;

1. Spektroskopik ölçümler sonucunda elde edilen geri yansımaya spektrumu $R(\lambda)$ sonuçların ışık kaynağının şiddetinden bağımsız olması için 450-750 nm aralığında spektrumun altında kalan alan 1000'e normalize edildi (Şekil 3.6).



Şekil 3. 6. $\mu_s=1.1 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomunun 450-750 nm aralığına normalize edilen yansımaya spektrumu. $\mu_a=0.0$ (kırmızı), 0.05 (mavi), 0.08 (yeşil), 0.1 (pembe), 0.15 (sarı), 0.18 (gri), 0.2 (kahverengi) mm^{-1}

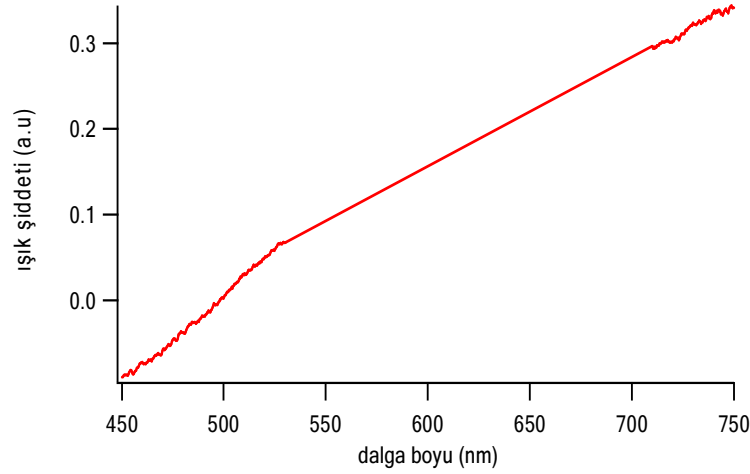
2. Normalize edilen geri yansımaya verilerinden $OD_R(\lambda)=\ln[1/R(\lambda)]$ formülü ile optik yoğunluk hesaplandı. (şekil 3.7) Burada $OD_R(\lambda)$ geri yansımaya spektrumundan hesaplanan optik yoğunluğu göstermektedir.



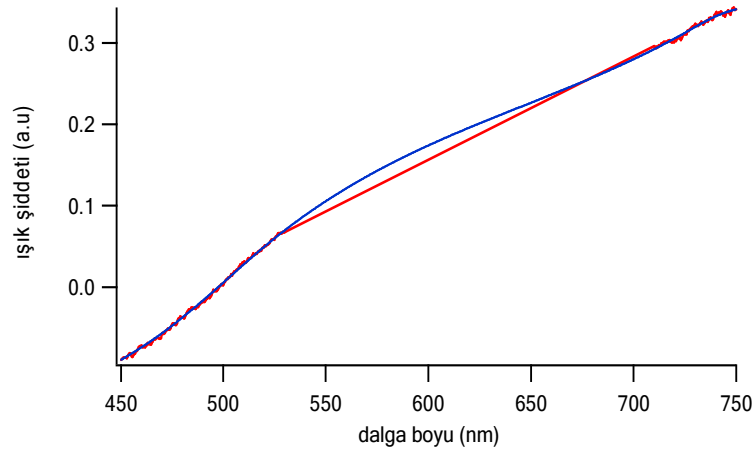
Şekil 3. 7. $\mu_s=1.1 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomundan elde edilen optik yoğunluk spektrumu. $\mu_a=0.05$ (mavi), 0.08 (yeşil), 0.1 (pembe), 0.15 (sarı), 0.18 (gri), 0.2 (kahverengi) mm^{-1}

3. Optik yoğunluk saçılma+absorbsiyon bileşenlerini birlikte içerir [$OD_R(\lambda)=OD_S(\lambda)+OD_A(\lambda)$]. Burada $OD_S(\lambda)$ saçılma ve $OD_A(\lambda)$ absorpsiyondan kaynaklanan optik yoğunluklardır. Dolayısıyla absorpsiyon spektrumunun bulunabilmesi için bu bileşenlerin birbirinden ayırt edilmesi gerekir.

I. Absorpsiyon Spektrumunun Bulunması: Geri yansıma verilerinden elde edilen $OD_R(\lambda)$ spektrumunda absorpsiyonun etkin olduğu aralıktaki (530-710nm) veriler spektrumdan çıkarılır. (şekil 3.8) Kalan spektrumda verilerin çıkarılmadan önceki eleman sayısına interpolasyon yapılır. Böylece saçılmadan kaynaklanan optik yoğunluk bileşeni, $OD_S(\lambda)$, elde edilir (şekil 3.9). $OD_A(\lambda)=OD_R(\lambda)-OD_S(\lambda)$ işlemi uygulanarak absorpsiyon spektrumu bulunur. (şekil 3.10)



Şekil 3. 8. $\mu_s=1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a=0.05 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomundan elde edilen absorpsiyon aralığı çıkartılmış optik yoğunluk spektrumu.



Şekil 3. 9. $\mu_s=1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a=0.05 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomundan elde edilen absorpsiyon aralığı çıkartılmış optik yoğunluk spektrumuna (kırmızı), interpolasyon işlemi uygulandıktan sonra bulunan spektrum (mavi).

II. Saçılma Spektrumunun Bulunması: $y(\lambda) = \exp[-OD_S(\lambda)]$ işlemi yapılarak saçılma spektrumu hesaplandı. Bu spektruma hesaplanan saçılma spektrumu adı verildi.

4. Hesaplanan absorpsiyon spektrumundan ($OD_A(\lambda)$) maksimum absorpsiyonun olduğu dalga boyundaki değer optik yola bölünerek ($A=\mu_a \cdot d$) absorpsiyon katsayısı bulunabilir. Ancak öncelikle optik yolu bulmamız gerekiyor. Bunun için;

- 0.05-0.2 mm^{-1} absorpsiyon katsayısı aralığı için optik yolun sadece indirgenmiş saçılma katsayısına bağlı olduğu yaklaşımında bulduk.
- Her bir indirgenmiş saçılma katsayısı için 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 absorpsiyon katsayılarındaki optik yol değerlerini MC simülasyonu ile belirledik. Her indirgenmiş saçılma katsayısı için bulunan optik yolların ortalaması hesaplandı.
$$d_{ort}(\mu_s) = [d_{(\mu a1)} + d_{(\mu a2)} + d_{(\mu a3)} + d_{(\mu a4)} + d_{(\mu a5)} + d_{(\mu a6)}] / 6$$
- Mutlak konsantrasyon değerlerini hesaplamak istediğimiz için Monte Carlo simülasyonu ile bulunan optik yol değerlerinin kullanımına karar verdik.

5. Her bir μ_s' için MC simülasyonları ile ortalama optik yol değerleri bulundu. Bu basamakta ölçüm aldığımız fantomların μ_s' değerlerini bulmamız gerekir. İndirgenmiş saçılma katsayısının bulunması:

- $\mu_a=0$ için ölçtüğümüz saçılma spektrumlarıyla $\mu_a=0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2$ için alınan geri yansıma spektrumlarından hesapladığımız saçılma spektrumlarını karşılaştırdık.
- Spektrumlarda görüldüğü gibi 450-550nm aralığı dalga boyuyla lineer değişmektedir. Biz bu aralıktaki eğimlerle μ_s' arasındaki ilişkinin eğim= $\alpha\mu_s'+b$ olduğunu varsaydık ve deneysel olarak α ve b katsayılarını belirledik.
- Fantomlardan hesaplanan saçılma spektrumlarının eğim değerleri bu eşitlikte yerine konularak ölçüm alınan numunenin indirgenmiş saçılma katsayısı değerleri hesaplandı.

6. Fantomun μ_s' değeri hesaplandığı için aynı μ_s' değeri kullanılarak MC simülasyonundan optik yol değeri bulundu. Bulunan optik yol değeri $A=\mu_a \cdot d$ formülünde yerine yazılarak absorpsiyon katsayısı bulundu.

7. Absorpsiyon katsayısı bulunduktan sonra $\mu_a=\epsilon \cdot c$ formülünden konsantrasyon hesaplanabilir.

8. Hesaplanan indirgenmiş saçılma katsayısı, absorpsiyon katsayısı ve konsantrasyon değerleri için aşağıdaki eşitlik ile hata yüzdesi hesaplandı.

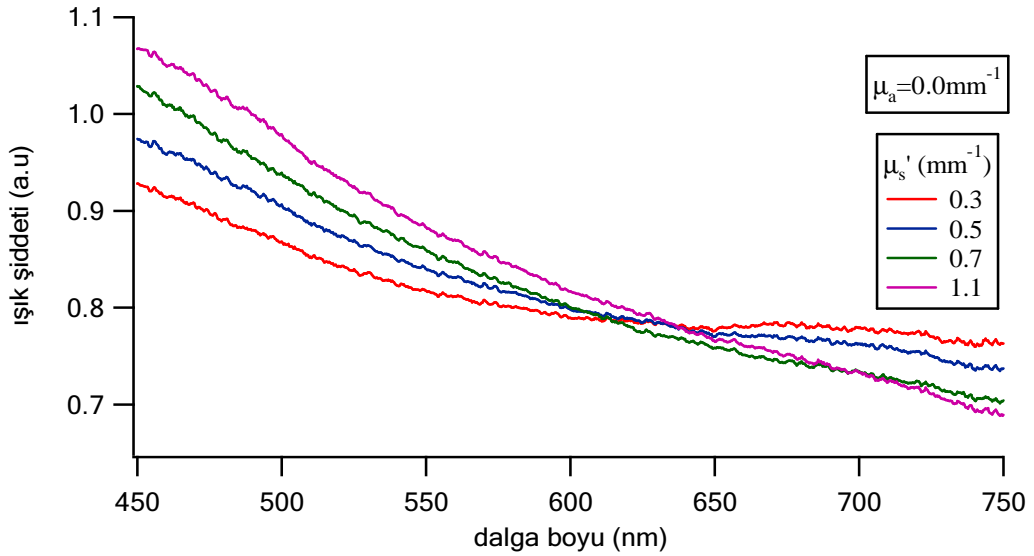
$$\%Hata = \frac{|X_{gerçek} - X_{hesap}|}{X_{gerçek}} \times 100 \quad (23)$$

BULGULAR

Kalibrasyondan sonra, fantomlardan alınan ölçümlerle elde edilen veriler, Igor Pro 4.03 (72) teknik grafik ve veri analizi programı ile işlendi. Geri yansıma spektrumlarının, $R(\lambda)$, altında kalan alan 450-750 nm aralığında 1000'e normalize edildi. Fantomdan geri yansıyan ışığın spektrumu fantomdaki saçıcı ve absorblayıcı bileşenlerin konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir.

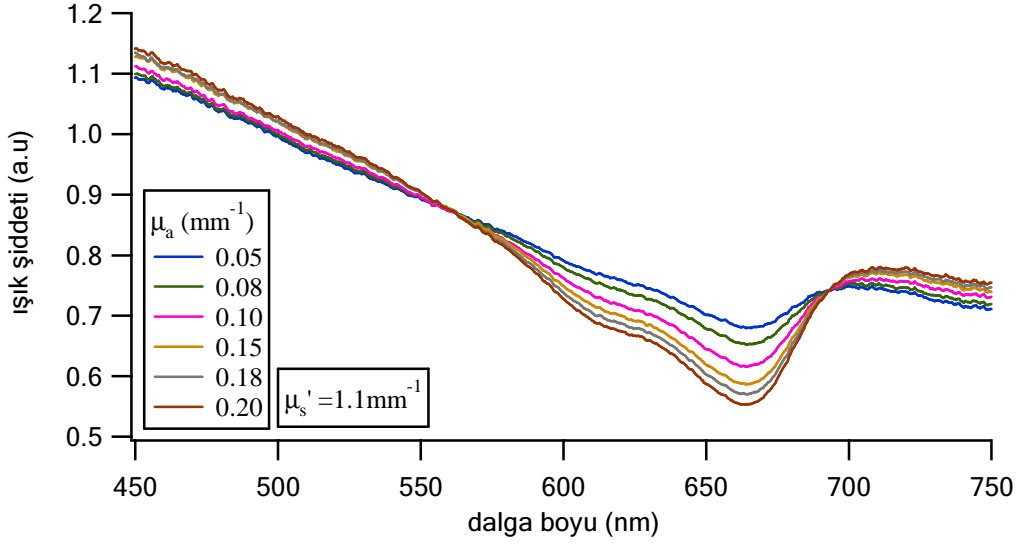
Deneyler ve analizleri 2 set halinde yapıldı. 1. set: intralipid-metilen mavisi; 2.set: intralipid-ICG. Absorpsiyon ve saçılma katsayısı değerleri; intralipid-metilen mavisi fantomları için 664 nm de (metilen mavisinin maksimum absorpsiyon piki verdiği dalga boyu), intralipid-ICG fantomları için 780 nm de (ICG' nin maksimum absorpsiyon piki verdiği dalga boyu) hesaplandı. Metilen mavisi için 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.1 mm^{-1} ve ICG için 0.25, 0.42, 0.59, 0.75, 0.92 olmak üzere 5 farklı indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s') ile çalışıldı. Her iki deney setinde absorpsiyon katsayısı (μ_a) için 0.0, 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 mm^{-1} değerleri seçildi.

Şekil 4.1 de görülen spektrumlar geri yansıma, $R(\lambda)$, spektrumlarıdır. Sadece farklı konsantrasyonlarda intralipid kullanılarak indirgenmiş saçılma katsayısı $\mu_s' = 0.3, 0.5, 0.7$ ve 1.1 mm^{-1} olan fantomlardan alınan spektrumlar şekil 4.1 de görülmektedir. Burada ölçüm alınan fantomlarda kromofor olmadığı için spektrum sadece intralipid konsantrasyonuna bağlıdır. Spektrumlarda 450-550nm arasında yaklaşık olarak linner azalma gösterirken dalga boyu arttıkça polinomal azalma göstermektedir.

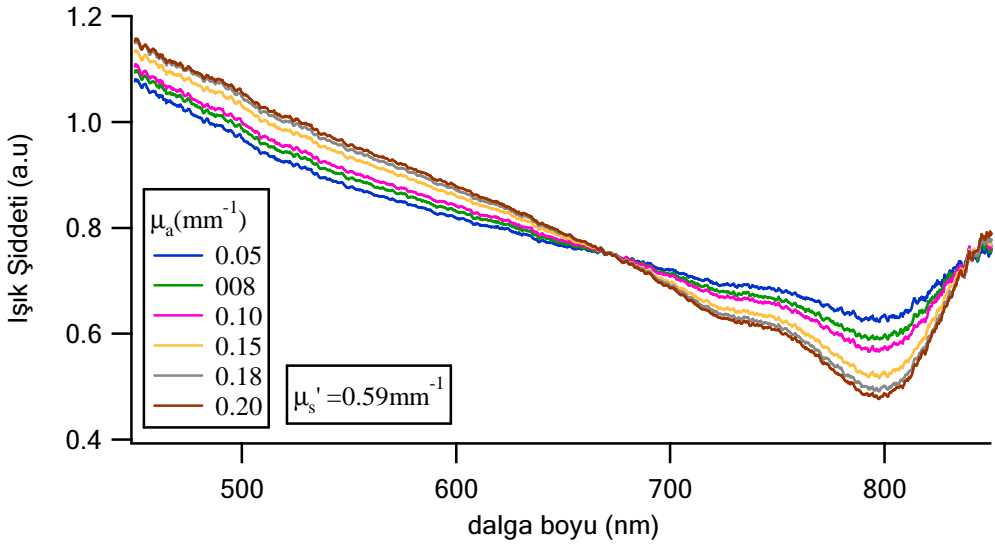


Şekil 4. 1. Farklı μ_s' değerleri için geri yansıma spektrumları

Metilen mavisi absorpsiyonuna bağılı olarak spektrumlar Şekil 4.2.(a)'daki gibi değışmektedir. Burada $\mu_s' = 1.1 \text{ mm}^{-1}$ için $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomlardan alınan spektrumlar görölmektedir. ICG fantomlardan $\mu_s' = 0.59 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ için alınan spektrumlar Şekil 4.2.(b)'deki gibi değışmektedir. Şekil 4.2'de sabit indirgenmiş saçılma katsayısında sadece absorpsiyon katsayısına bağılı olarak spektrumlardaki değışim görölmektedir.



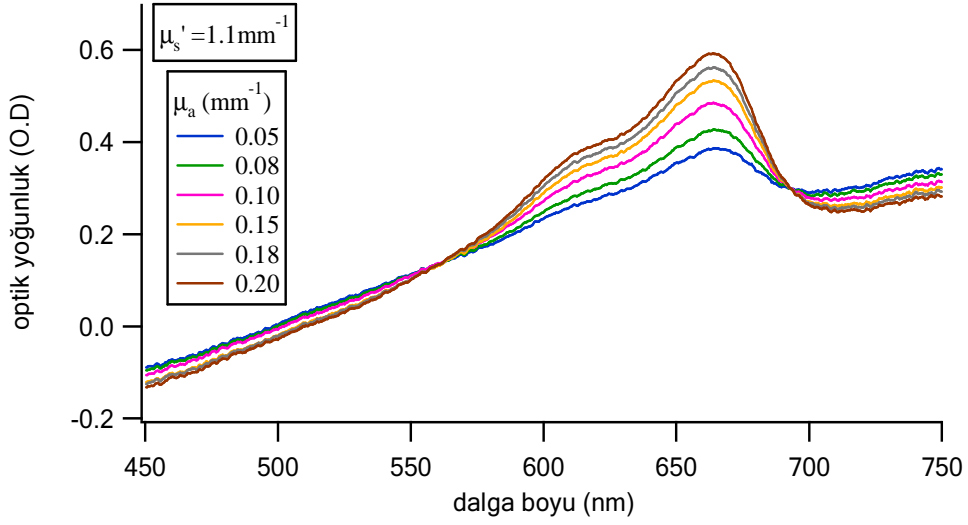
(a)



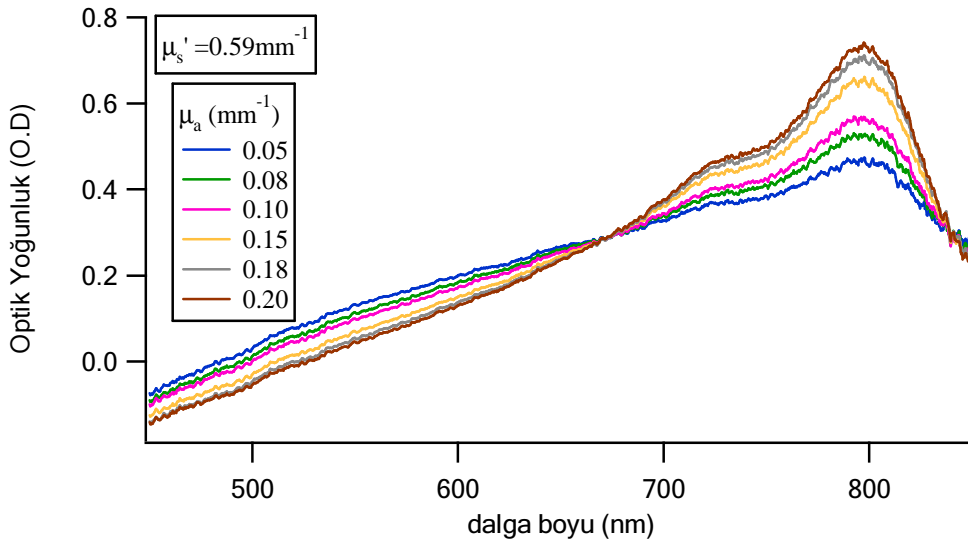
(b)

Şekil 4.2. (a) İntralipid-metilen mavisi fantomlarından alınan $\mu_s' = 1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve farklı μ_a değıerleri için geri yansım spektrumları (b) İntralipid-ICG fantomlarından alınan $\mu_s' = 0.59 \text{ mm}^{-1}$ ve farklı μ_a değıerleri için geri yansım spektrumları.

Geri yansımaya spektrumlarından $OD_R(\lambda) = \ln[1/R(\lambda)]$ işlemi ile bulunan optik yoğunluk spektrumları şekil 4.2 de görülmektedir. Şekil 4.3 (a) $\mu_s' = 1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomlarından alınan ölçümlerden hesaplanan optik yoğunluk spektrumlarıdır. Şekil 4.3 (b) de $\mu_s' = 0.59 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomlarından alınan ölçümlerden hesaplanan optik yoğunlukların dalga boyuna bağlı olarak değişimleri görülmektedir.



(a)

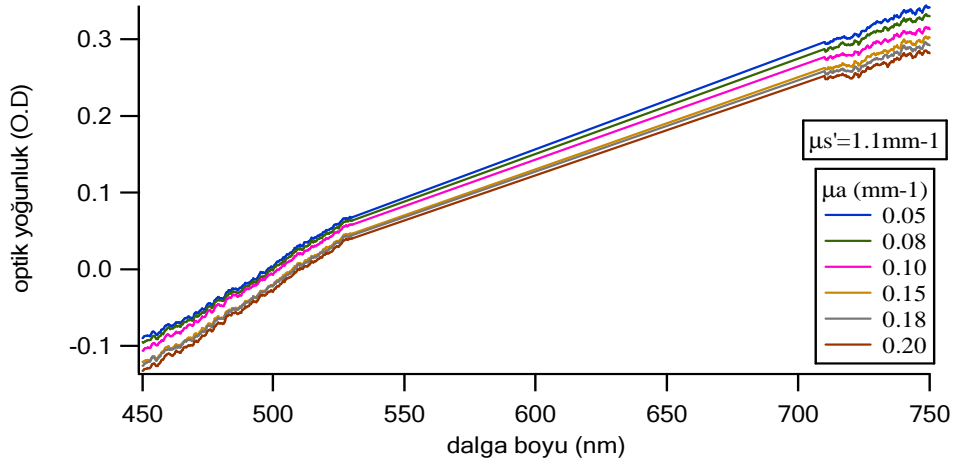


(b)

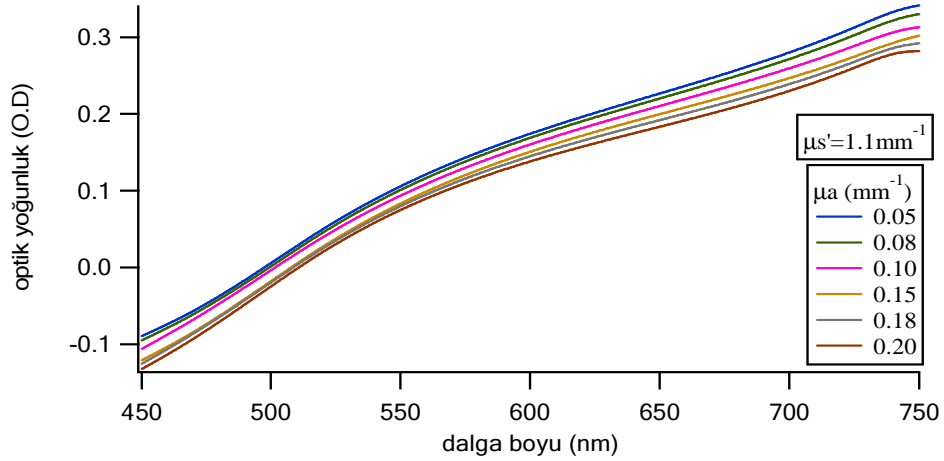
Şekil 4.3. (a) İntralipid-metilen mavisi fantomu için $\mu_s' = 1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve farklı μ_a değerlerinde optik yoğunluk spektrumları (b) İntralipid-ICG fantomu için $\mu_s' = 0.59 \text{ mm}^{-1}$ ve farklı μ_a değerlerinde optik yoğunluk spektrumları.

4.1. Optik Yoğunluk Spektrumundan Absorbsiyon ve Saçılma Bileşenlerinin Ayrılması

İntralipid-metilen mavisi setinde $\mu_s' = 1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomlarından hesaplanan $OD_R(\lambda)$ spektrumundan metilen mavisinin absorpsiyon bölgesi olan 530-710 nm aralığındaki verilerin çıkarılmış hali şekil 4.4(a) da görülmektedir. Bu elde edilen spektruma kübik spline interpolasyon uygulandıktan sonra bulunan saçılmadan kaynaklanan optik yoğunluk, $OD_S(\lambda)$, spektrumu şekil 4.4(b) de görülmektedir.



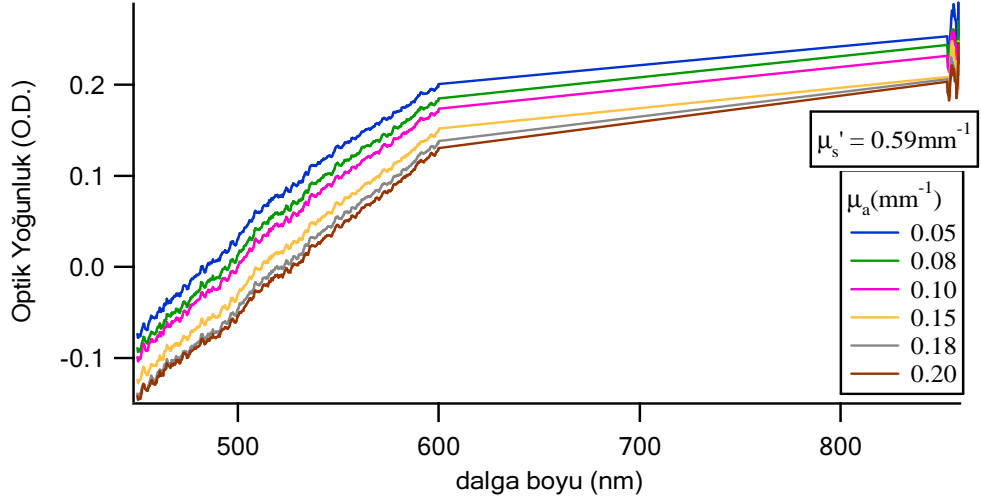
(a)



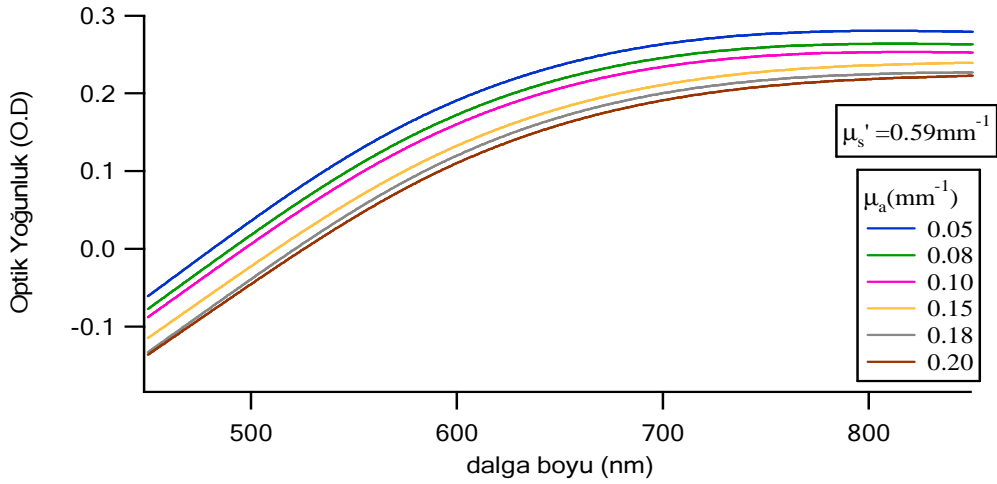
(b)

Şekil 4.4. (a) İntralipid-metilen mavisi fantomu için $\mu_s' = 1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve farklı μ_a değerlerindeki absorpsiyon aralığı çıkartılmış optik yoğunluk spektrumları (b) Bu elde edilen spektruma interpolasyon uygulandıktan sonra bulunan spektrum.

İntralipid-ICG setinde $\mu_s' = 0.59 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomlarından hesaplanan $OD_R(\lambda)$ spektrumundan ICG nin absorpsiyon bölgesi olan 600-850nm aralığındaki verilerin çıkarılmış hali şekil 4.5(a) da görülmektedir. Bu elde edilen spektruma interpolasyon işlemi uygulandıktan sonra bulunan saçılmadan kaynaklanan optik yoğunluk, $OD_S(\lambda)$, spektrumu şekil 4.5(b) de görülmektedir.



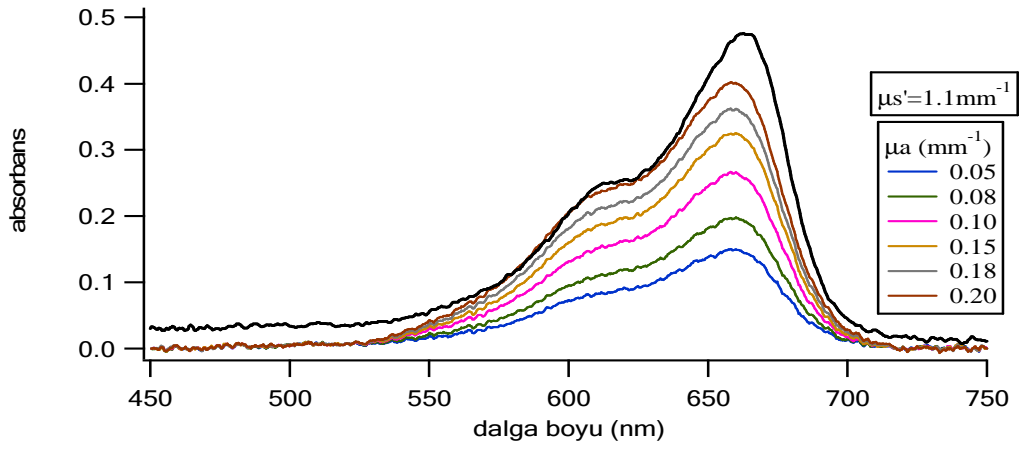
(a)



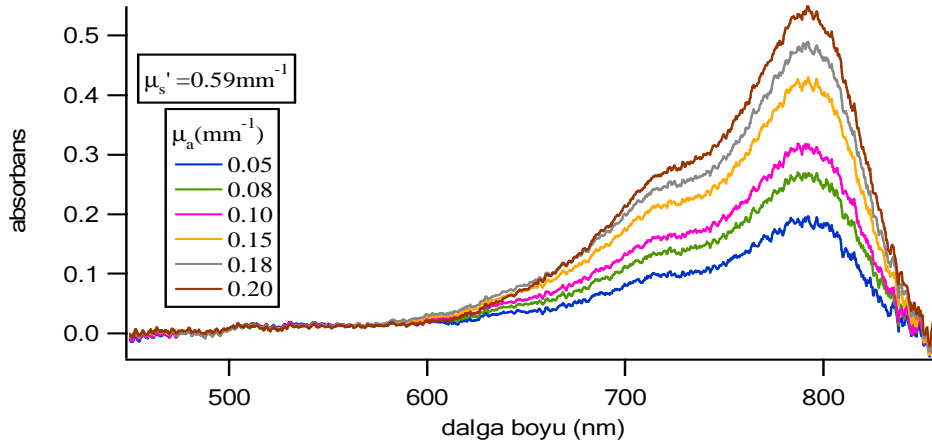
(b)

Şekil 4.5. (a) İntralipid-ICG fantomu için $\mu_s' = 0.59 \text{ mm}^{-1}$ ve farklı μ_a değerlerindeki absorpsiyon aralığı çıkartılmış optik yoğunluk spektrumları (b) Bu elde edilen spektruma interpolasyon uygulandıktan sonra bulunan spektrumlar.

Absorpsiyon kaynaklı optik yoğunluk $OD_A(\lambda)$, toplam optik yoğunluk, $OD_R(\lambda)$, spektrumundan saçılmadan kaynaklı optik yoğunluk spektrumunun, $OD_S(\lambda)$, çıkarılması ile bulundu [$OD_A(\lambda)=OD_R(\lambda)-OD_S(\lambda)$]. İntralipid-metilen mavisi setinde $\mu_s'=1.1\text{mm}^{-1}$ ve $\mu_a=0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2\text{mm}^{-1}$ olan fantomlarından hesaplanan absorpsiyon spektrumu şekil 4.6(a) da görülmektedir. Burada siyah ile gösterilen sadece metilen mavisi bulunan küvetten absorpsiyon ölçümü ile alınan metilen mavisi absorpsiyon spektrumudur. Şekil 4.6(a)'da görüldüğü gibi hesapladığımız absorpsiyon spektrumları ile ölçülen absorpsiyon spektrumunun şekli aynıdır. Bu absorpsiyon spektrumlarını doğru bir şekilde hesapladığımızı gösterir. İntralipid-ICG setinde $\mu_s'=0.59\text{mm}^{-1}$ ve $\mu_a=0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2\text{mm}^{-1}$ olan fantomlarından hesaplanan absorpsiyon spektrumu şekil 4.6(b) de görülmektedir.



(a)

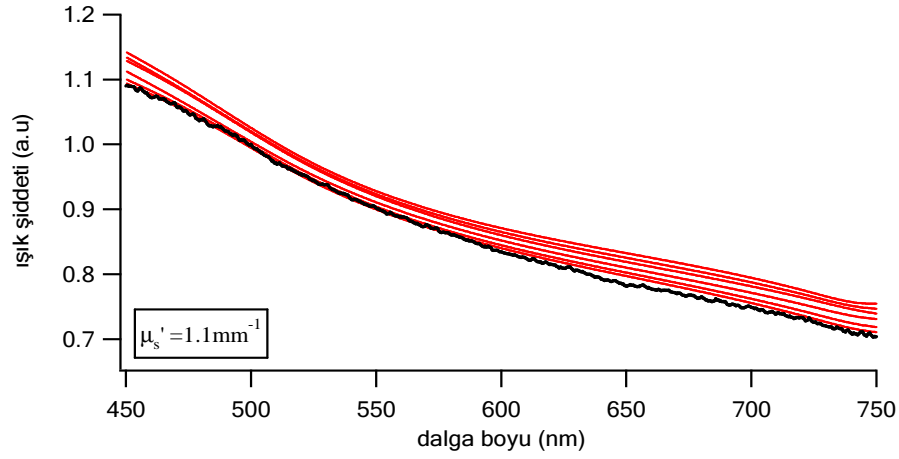


(b)

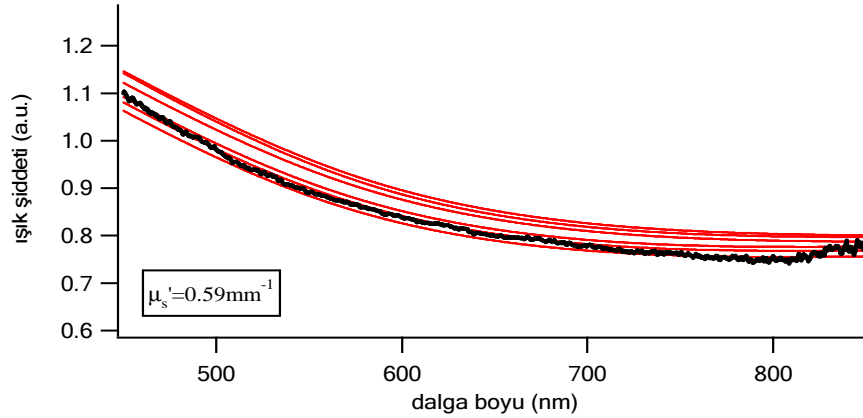
Şekil 4. 6. (a) $\mu_s'=1.1\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi fantomundan hesaplanan absorpsiyon spektrumları metilen mavisinin geçirgenlik spektroskopisi kullanılarak bulunan absorpsiyon spektrumu (siyah) (b) $\mu_s'=0.59\text{mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomlarından hesaplanan absorpsiyon spektrumları.

Elde edilen saçılmadan kaynaklı optik yoğunluk spektrumuna, $OD_s(\lambda)$, $y=\exp[-OD_s(\lambda)]$ işlemini uyguladık ve saçılma spektrumunu hesapladık. Bu spektruma 'hesaplanan saçılma spektrumu' sadece intralipid fantomlarından ($\mu_a=0$) yaptığımız ölçümlerle elde ettiğimiz spektruma 'ölçülen saçılma spektrumu' adını verdik.

Şekil 4.7 (a) da intralipid-metilen mavisi setinde $\mu_s'=1.1 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a=0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomlarından 'hesaplanan saçılma spektrumları' ve $\mu_s'=1.1 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid fantomundan 'ölçülen saçılma spektrumu' görülmektedir. Şekil 4.7 (b) de intralipid-ICG setinde $\mu_s'=0.59 \text{ mm}^{-1}$ ve $\mu_a=0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ olan fantomlarından 'hesaplanan saçılma spektrumları' ve $\mu_s'=0.59 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid fantomundan 'ölçülen saçılma spektrumu' görülmektedir.



(a)



(b)

Şekil 4.7. (a) $\mu_s'=1.1 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-metilen mavisi(1.grup) fantomundan (b) $\mu_s'=0.59 \text{ mm}^{-1}$ olan intralipid-ICG fantomundan $\mu_a=0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2 \text{ mm}^{-1}$ için hesaplanan saçılma spektrumu (kırmızı) ve $\mu_a=0$ için ölçülen saçılma spektrumu (siyah)

Şekil 4.6 ve 4.7’de siyah ile gösterilen hiç kromofor ilave edilmeden alınan spektrumken kırmızı ile gösterilen farklı absorpsiyon katsayılarında hesaplanan spektrumlardır. Bu spektrumlarda absorpsiyonun etkisi tamamen elimine edilerek saçılma spektrumları doğru bir şekilde bulunduğumuzu göstermektedir. Farklı absorpsiyon katsayılarındaki fantomlardan alınan spektrumlardan aynı saçılma spektrumunun hesaplanabilmesi saçılma ve absorpsiyon bileşenlerini ayırabildiğimizi gösterir. Absorpsiyon ve saçılma spektrumlarını ayırt ettik ancak absorpsiyon spektrumundan absorpsiyon katsayısına geçişte optik yolu bilmemiz gerekiyor.

4.2. Monte Carlo Simülasyonu İle Optik Yolun Bulunması

Bu çalışmada $0.05-0.2 \text{ mm}^{-1}$ absorpsiyon katsayısı aralığı için optik yolun sadece μ_s' değerine bağlı olduğu varsayımı yapılacağını söylemiştik. Her μ_s' için farklı absorpsiyon katsayılarında optik yollar MC simülasyonundan bulundu. Her bir μ_s' için 6 absorpsiyon katsayısında bulunan optik yolların ortalaması alındı. Tablo 4.1 de 664 nm ve 780 nm dalga boyunda MC simülasyonundan bulunan ortalama optik yol değerleri verilmiştir.

Tablo 4.1. 664nm ve 780nm de MC Simülasyonu ile bulunan ortalama optik yollar.

μ_s' (664nm)	Optik yol (mm)	μ_s' (780nm)	Optik yol (mm)
0.3	3.561 ±0.649	0.25	3.797 ±0.523
0.5	2.956 ±0.487	0.42	3.136 ±0.436
0.7	2.604 ±0.399	0.59	2.789 ±0.382
0.9	2.406 ±0.349	0.75	2.567 ±0.345
1.1	2.244 ±0.311	0.9	2.404 ±0.316

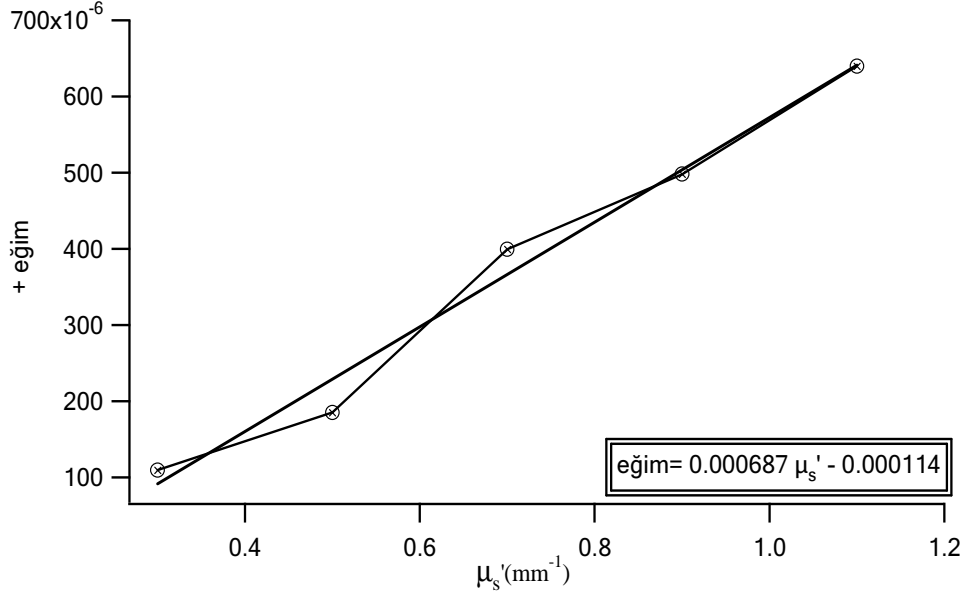
Monte Carlo simülasyonu ile intralipid-metilen mavisi ve intralipid-ICG fantomlarının indirgenmiş saçılma katsayıları için optik yollar belirlendi. Bu verinin kullanılabilmesi için ölçüm alınan her bir fantomun μ_s' değeri belirlendi.

4.3. İndirgenmiş Saçılma Katsayısının Bulunması

Intralipid fantomundan ölçülen geri yansıma spektrumu 450-550 nm aralığında dalga boyuyla lineer bir şekilde değiştiği kabul edildi. Bu aralıktaki eğimlerle μ_s' arasında $\text{eğim} = \alpha\mu_s' + b$ ilişkisi kuruldu ve deneysel olarak α ve b katsayıları belirlendi.

Şekil 4.8 intralipid fantomundan ölçülen geri yansıma spektrumlarından hesaplanan eğim ile indirgenmiş saçılma katsayısı arasındaki ilişki görülmektedir.

Korelasyon katsayısı $r= 0.99$ olması lineer ilişki varsayımını doğrulamaktadır. Bu grafikten $a= 0.000687$ ve $b= -0.000114$ bulundu.



Şekil 4. 8. İntralipid fantomundan ölçülen geri yansıma spektrumlarından hesaplanan eğim ile indirgenmiş saçılma katsayısı arasındaki ilişki.

$$\text{eğim}=0.000687\mu_s'-0.000114 \quad (23)$$

Tablo 4.2 de $\mu_a =0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2$ olan intralipid-metilen mavisi fantomlarından hesaplanan saçılma spektrumlarının eğim değerleri eşitlik-31 de yerine konulduğunda bulunan indirgenmiş saçılma katsayısı ve ortalama hata değerleri görülmektedir. Bu tabloda indirgenmiş saçılma katsayısı değerlerinin düşük bir hata ile bulunduğu görülmektedir. Hata verilerin tamamı için %10'un altındadır. $\mu_s'=0.5\text{mm}^{-1}$ dışında ise %6'dan daha düşüktür.

Tablo 4.3 de $\mu_a =0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2$ intralipid-ICG fantomlarından hesaplanan saçılma spektrumlarının eğim değerleri eşitlik-31 de yerine konulduğunda bulunan indirgenmiş saçılma katsayısı ve ortalama hata değerleri görülmektedir. İntralipid-ICG fantomlarından hesaplanan indirgenmiş saçılma katsayısı değerlerinin intralipid-metilen mavisi fantomundan hesaplanana göre daha fazla hata ile bulunduğu görülmektedir.

Tablo 4.2. İntralipid-metilen mavisi fantomlarının farklı μ_a değerleri için hesaplanan ve gerçek indirgenmiş saçılma katsayısı değerleri.

μ_a (mm ⁻¹) \ μ_s' (mm ⁻¹) (gerçek)	0.05	0.08	0.10	0.15	0.18	0.20	Ort hata
0.3	0.29	0.33	0.31	0.32	0.31	0.32	%5.5
0.5	0.44	0.46	0.46	0.45	0.46	0.46	%9
0.7	0.68	0.70	0.74	0.75	0.75	0.68	%4
0.9	0.83	0.87	0.85	0.89	0.87	0.87	%4
1.1	1.11	1.09	1.07	1.13	1.11	1.12	%1.7

Tablo 4.3. İntralipid-ICG fantomlarının farklı μ_a değerleri için hesaplanan ve gerçek indirgenmiş saçılma katsayısı değerleri.

μ_a (mm ⁻¹) \ μ_s' (mm ⁻¹) (gerçek)	0.05	0.08	0.10	0.15	0.18	0.20	Ort hata
0.25	0.261	0.228	0.215	0.219	0.223	0.211	%11
0.42	0.388	0.375	0.361	0.356	0.353	0.349	%13.4
0.59	0.570	0.576	0.574	0.597	0.636	0.607	%3.4
0.75	0.788	0.752	0.690	0.695	0.734	0.703	%4.8
0.92	0.917	0.877	0.879	0.823	0.837	0.825	%6.5

4.4. Absorbsiyon Katsayısının Bulunması

Bölüm 4.1 de bulunan absorpsiyon spektrumlarından maksimum absorbans değeri optik yola bölünerek ($A=\mu_a \cdot d$) absorpsiyon katsayısı bulundu ve her bir absorpsiyon katsayısı için bağıl hata hesaplanarak ortalaması bulundu.

Tablo 4.4 de $\mu_s' = 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.1$ olan intalipid metilen mavisi fantomlarından hesaplanan absorpsiyon katsayısı ve ortalama hata değerleri görülmektedir. Bu tabloda $\mu_a = 0.05\text{mm}^{-1}$ yani en küçük absorpsiyon katsayısı için hata yüzdesi en fazladır. Diğer sonuçlarda hata%15'in altındadır.

Tablo 4.5 de $\mu_s' = 0.25, 0.42, 0.59, 0.75, 0.92$ olan intalipid-ICG fantomlarından hesaplanan absorpsiyon katsayısı ve ortalama hata değerleri görülmektedir. İntralipid-metilen mavisi fantomunda olduğu gibi $\mu_a = 0.05\text{mm}^{-1}$ için hata yüzdesi en fazladır. Diğer sonuçlarda hata%11'in altındadır.

Tablo 4.4 İntralipid-metilen mavisi fantomlarının farklı μ_s' değerleri için hesaplanan ve gerçek absorpsiyon katsayısı değerleri

μ_s' (mm ⁻¹) \ μ_a (mm ⁻¹) (gerçek)	0.3	0.5	0.7	0.9	1.1	Ort hata
0.05	0.0554	0.0622	0.0653	0.0621	0.0663	%24
0.08	0.0708	0.0778	0.0881	0.0883	0.0878	%9
0.10	0.0955	0.1052	0.1140	0.1128	0.1179	%11
0.15	0.1196	0.1308	0.1364	0.1399	0.1443	%10
0.18	0.1899	0.1988	0.1981	0.2434	0.1951	%14
0.20	0.2037	0.2117	0.2068	0.2702	0.2157	%11

Tablo 4.5 İntralipid-ICG fantomlarının farklı μ_s' değerleri için hesaplanan ve gerçek absorpsiyon katsayısı değerleri

μ_s' (mm ⁻¹) \ μ_a (mm ⁻¹) (gerçek)	0.25	0.42	0.59	0.75	0.92	Ort hata
0.05	0.0441	0.0551	0.0678	0.0621	0.0594	%20
0.08	0.0757	0.0827	0.0955	0.0992	0.0813	%10.8
0.10	0.0911	0.1004	0.1122	0.1102	0.1113	%8.5
0.15	0.1239	0.1409	0.1502	0.1664	0.1560	%7.5
0.18	0.1387	0.1788	0.1730	0.1817	0.1793	%5.8
0.20	0.1652	0.1930	0.1929	0.2003	0.2076	%5.6

4.5. Kromofor Molekülün Konsantrasyonunun Bulunması

$$\mu_a(\lambda) = 2,303 \cdot \epsilon(\lambda) \cdot c$$

Burada ϵ molar uyarılma katsayısıdır ve sabit bir değerdir. Literatürden metilen mavisi için 664 nm de $\epsilon = 7402.8 \text{ mm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ve ICG için 780 nm de $\epsilon = 14845.2 \text{ mm}^{-1}\text{M}^{-1}$ olduğu bulundu.

Tablo 4.4 de intralipid-metilen mavisi fantomları için bulunan absorpsiyon katsayısı ve $\epsilon = 7402.8 \text{ mm}^{-1}\text{M}^{-1}$ değeri yerine yazılarak her bir μ_s' ($\mu_s' = 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.1$) için konsantrasyon hesaplandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İntralipid-metilen mavisi fantomlarının gerçek ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

μ_s' (mm^{-1}) c (μM) gerçek	0.3	0.5	0.7	0.9	1.1	Ort hata
2.9	3.2	3.6	3.8	3.6	3.9	%24
4.7	4.1	4.6	5.1	5.2	5.1	%8
5.9	5.6	6.1	6.7	6.6	6.9	%10
8.8	7.0	7.7	8.0	8.2	8.5	%10
10.5	11,1	11.6	11.6	14.2	11.4	%14
11.7	11.9	12.4	11.9	15.8	12.4	%10

Tablo 4.5 de intralipid-ICG fantomları için bulunan absorpsiyon katsayısı ve $\epsilon = 14845.2\text{mm}^{-1}\text{M}^{-1}$ değeri yerine yazılarak her bir μ_s' ($\mu_s' = 0.25, 0.42, 0.59, 0.75, 0.92$) için konsantrasyon hesaplandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İntralipid-ICG fantomlarının gerçek ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

μ_s' (mm^{-1}) c (μM) gerçek	0.25	0.42	0.59	0.75	9.2	Ort hata
1.46	1.29	1.61	1.98	1.81	1.74	%20.5
2.34	2.21	2.42	2.79	2.90	2.38	%10.7
2.92	2.66	2.94	3.28	3.22	3.25	%8.7
4.39	3.62	4.12	4.39	4.86	4.56	%7.6
5.26	4.06	5.23	5.06	5.31	5.24	%5.7
5.85	4.83	5.64	5.64	5.86	6.07	%5.7

TARTIŞMA

Patolojik dokuların biyokimyasal yapısı normal dokulardan farklıdır. Patolojik dokular hakkında bilgi edinmek için dokudaki endojen ve ekzojen kromofor moleküllerin konsantrasyonunu noninvasiv olarak optik yöntemler ile ölçmek için bir çok çalışma yapılmıştır [1, 76-82]. Ancak günümüze kadar pratikte kullanılacak bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Bu çalışmalarda fiber optik prob ile dokuya gönderilen ışık tekrar toplanarak incelenmektedir. Ölçülen ışık şiddetleri birden çok düzeltme faktörünün kullanıldığı oldukça karmaşık yöntemlerle analiz edilmektedir. Bu tezde yapılan çalışmada doku fantomlarının optik özelliklerini tanımlayan saçılma ve absorpsiyon katsayılarının belirlenmesi için yeni bir yöntem geliştirildi. Elde edilen absorpsiyon katsayılarından kromofor konsantrasyonu hesaplandı.

Dokudaki hemoglobin, melanin, su gibi endojen kromoforlar ile fotodinamik terapi ve kemoterapi ilaçları gibi ekzojen kromoforların konsantrasyonlarını optik yöntemlerle ölçmenin birçok avantajı vardır. Bu avantajlar optik yöntemin hasta açısından güvenli oluşu, gerçek zamanda sonuçların elde edilmesi ve noninvasive olmasıdır. Optik konsantrasyon ölçümlerinin kullanım amaçlarından bazıları; ilaç farmakokinetiklerinin izlenmesi, doku oksijen saturasyonunun belirlenmesi ve doku epitelinde gelişen kanseröz lezyonların sınıflandırılmasıdır [83-85]. Bu tür çalışmalarda kullanılan geri yansıma spektroskopisine dayalı optik metotlar basit ölçüm düzeneklerine sahiptirler. Bu düzenekler fiber optik prob, ışık kaynağı ve spektrometreden oluşmaktadır.

Kanserin erken teşhisi amacıyla yapılan araştırmalarda optik spektroskopiye dayalı birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde geri yansıma spektroskopisi kullanılarak kantitatif analiz yapılmaktadır [86, 87]. Bu çalışmalarda amaç dokunun absorpsiyon katsayısı, μ_a ve indirgenmiş saçılma katsayısı, μ_s' gibi temel optik özelliklerin belirlenmesidir. Bu iki parametre dokudaki displastik değişimlere bağlı olarak değişmektedir [88]. Dolayısıyla displastik dokulardan alınan spektrumlar normal dokulardan alınan spektrumlardan farklı olmaktadır. Dokuda alınan spektrumlar hem dokunun ışığı saçma hem de ışığı absorplama özelliklerine bağlı olarak değişmektedirler. Spektrumun şekline bakarak dokunun absorpsiyon veya saçılma özelliklerini belirlemek ve doku patolojisi hakkında bilgi edinmek mümkün değildir. Bundan dolayı dokudan elde edilen geri yansıma spektrumunu saçılma ve absorpsiyon bileşenlerine ayırıp bu spektrumlardan doku fantomunun saçılma ve absorpsiyon katsayılarını hesaplamak için bir yöntem geliştirdik.

Yaptığımız çalışmada absorpsiyon katsayısı değerleri metilen mavisi için ortalama %13.1 ICG için %9.7 hata ile hesaplanmıştır. En büyük hata değerleri $\mu_a = 0.05\text{mm}^{-1}$ fantomlarında metilen mavisi için %24 ICG için %20 bulunmuştur. Çalışmadaki $\mu_a = 0.05\text{mm}^{-1}$ değeri biyolojik aralıktaki en küçük değerdir. Dolayısıyla en büyük hata bu absorpsiyon katsayısında bulunmuştur. Bu değer ortalamadan çıkartıldığında metilen mavisi için hata oranı %11 ICG için %7.6 olarak azalır. Mourant ve arkadaşlarının [3] 1997 yılında yaptıkları çalışmada absorpsiyon katsayısı %18 hata ile bulunmuştur. Weersink ve arkadaşlarının [89] 2001 yılında yaptıkları çalışmada floresans ve geri yansıma ölçümü oranı ile florofor konsantrasyonu %14.6 hata ile hesaplanmıştır. Ancak bizim çalışmamızdaki yöntem bu çalışmada olduğu gibi sadece floresans yapan moleküller için değil tüm kromoforlar için geçerlidir.

Çalışmamızda indirgenmiş saçılma katsayısı değerleri metilen mavisi fantomlarından ortalama %4.84 ICG fantomlarından %7.82 bulunmuştur. Johns ve arkadaşlarının [90] indirgenmiş saçılma katsayısını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada geri yansıma ve MC simülasyonlarını kullanarak bir model geliştirmişlerdir. İndirgenmiş saçılma katsayısını sabit bir düzeltme faktörü kullanarak %16 hata ile belirlemişlerdir. Düzeltme faktörünün yerine polinomal bir eşitlik kullanarak hata oranını %3.5 değerine düşürmüşlerdir. Ancak bu çalışmada dalga boyu 750-830 nm gibi çok dar bir aralıkla sınırlandırılmıştır. Bizim çalışmamızda 400-800 nm gibi geniş bir dalga boyu aralığı kullanılmasının üstünlüğü vardır. Ayrıca bizim çalışmamızda sadece indirgenmiş saçılma katsayısı değil aynı zamanda absorpsiyon katsayısı da bulunmuştur.

Amelink ve arkadaşları [91] 2004 yılında Differential Path-Length Spectroscopy (DPS) adını verdikleri bir sistemle optik özelliklerin belirlenmesinde yeni bir yöntem sunmuşlardır. Kullandıkları fiber optik prob birbirine bitişik konumlandırılmış 400 μm çapında iki fiberden oluşmaktadır. Fiberlerden biri dedektör fiber olarak kullanılmıştır ve spektrometreye bağlıdır. Diğer fiber 200 μm çapında iki kola ayrılmıştır. Bu kollardan biri kaynağa diğeri spektrometreye bağlanmıştır. Çalışmalarında bu iki fiberden toplanan sinyallerin farkının analizi yapılmıştır. DPS sinyalinin modellenmesi yapılarak bir deneysel bir eşitlik çıkarılmıştır. Kullanılan eşitliğin düzeltme faktörleri içermesi ve sadece kanın oksijen saturasyonunu belirleme için kullanılması yaptığımız çalışmaya göre dezavantajlardır. Çalışmamızda geliştirdiğimiz yöntem bir kromofora özgü çıkarılmadığından başka kromoforlara da uygulanabilir. Ayrıca kullandığımız yöntem düzeltme faktörleri içermemektedir. Yaptıkları çalışmada in vitro olarak ölçtükleri absorpsiyon ve saçılma katsayılarındaki hatayı belirtmemişlerdir.

Reif ve arkadaşlarının [92] 2007 yılında yayınladığı çalışmada, turbid ortamın optik özelliklerinin çıkarılması için ışık yansımalarının analitik olarak modellenmesini yapmışlardır. Yapılan çalışmada fiber çapı 200 μm olan, merkezleri arasındaki uzaklık 250 μm ve yüzeyi normaline göre θ açısında ($\theta=0^\circ, 15^\circ, 30^\circ$ ve 45°) eğimli iki fiberden oluşan optik problemler kullanılmıştır. Açılı fiber optik problemlerle spektroskopik uygulamalara ışığın dokuya nüfuz derinliğini kontrol etmek için başvurmuşlardır. [93, 94]. Yapılan deneyler ve MC simülasyonları sonucu bir eşitlik elde edilmiştir. Bu eşitlikteki bazı terimlerin kalibrasyon fantomuna bağlı olması bir dezavantajdır.

Hernández ve arkadaşları [95], hemoglobin ve intralipidden oluşan fantomlar üzerinde aldıkları geri yansıma spektrumlarını kullanarak ortamın optik özelliklerini belirlemek için kantitatif bir metod geliştirdikleri çalışmalarını 2009 yılında yayınlamışlardır. Bu çalışmada doku fantomları sadece hemoglobin ve intralipid karışımları kullanılarak hazırlanmıştır [96, 97]. Biz çalışmamızda iki farklı kromofor kullanarak yöntemimizi doğruladık. Bu çalışmada kaynak ve dedektör 100 µm fiber çapına sahiptir ve merkezden merkeze uzaklık 130 µm dir. Fiber çapının bu kadar küçük olması absorpsiyon çalışmaları için bir dezavantajdır. Bizim çalışmamızda fiber çapları 400µm olan prob kullanılarak absorpsiyona daha duyarlı ölçümler yapılmıştır. Çalışmada absorpsiyon ve saçılma bağlı olarak ölçülen ışık şiddetinin ayrı ayrı analizi zorluğundan dolayı yeni bir parametre tanımlanmıştır: İndirgenmiş Absorbans (A_s). Böyle bir ifade kullanıldığında sadece saçıcı varlığında ölçüm alınabilmesi gerekir ki o zaman bu ifade biyolojik dokularda uygulanamaz. Bizim geliştirdiğimiz yöntemde böyle bir sınırlama yoktur.

Johansson [98] 2010 yılında yayınladığı çalışmada MC Simülasyonları ve fantom ölçümleri kullanarak absorpsiyon katsayısının hesaplanması için geliştirdiği modeli sunmuştur. Çalışmada kullanılan fiber optik prob, çapları 200 µm ve birbirine bitişik iki fiberden oluşmaktadır. Simülasyonlar ve fantom ölçümleri ile oluşturulan model kortikal gri madde ve subkortikal beyaz maddeden stereotaksik cerrahi sırasında elde edilen spektrumlara uygulanmıştır. Model ile hesaplanan absorpsiyon spektrumu beyinde bulunan kromoforlara fit edilmiştir ve kromoforların absorpsiyon katsayıları bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hem absorpsiyon hem saçılma katsayısı hesaplanmaktadır. Ayrıca optik yol için bir çözüm getirerek absorpsiyon katsayısından kromofor konsantrasyonunu da hesaplayabiliyoruz.

Tüm bu yapılan çalışmalara kıyasla bizim yaptığımız çalışmada turbid ortamın optik özelliklerinin ölçümünde yeni, basit, düzeltme faktörlerine ihtiyaç duyulmayan, küçük bir dalga boyu aralığı ile sınırlandırılmamış bir yöntem geliştirildi. Turbid ortamdan alınan sinyale saçılma ve absorpsiyonun ortak katkısı vardır ve kantitatif analizlerde bunların birbirinden ayrılması gerekir. Optik özelliklerin bulunmasında bu en büyük problemdir. İkinci büyük problem ise optik yolun belirlenmesidir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak spektroskopik verilerin analizinde bu iki problemin direkt çözümü için uygun yaklaşımlarda bulunarak absorpsiyon ve indirgenmiş saçılma katsayılarını nicel olarak belirledik. Dolayısıyla çalışmamızın in vivo olarak dokulardaki endojen ve ekzojen kromofor moleküllerin konsantrasyonunu belirleme potansiyeli bulunmaktadır.

SONUÇLAR

Son yıllarda hastalıkların teşhisinde veya teşhise yardımcı bilgi edinmede optik yöntemler giderek daha fazla araştırılmaktadır [2, 77, 81]. Kanserin erken aşamada teşhisi, ilaç farmokokinetiklerinin incelenmesi, dokudaki kan oksijen saturasyonunun belirlenmesi v.b gibi temel düzeydeki araştırma çalışmalarında optik yöntemlerin diğer yöntemlere göre pek çok üstünlüğü vardır [79, 99, 100]. Burada amaç hastalığı daha az acı veren, girişimsel olmayan bir yolla ve erken teşhis etmektir. Bu amaçla yaptığımız çalışmada;

1. Dokunun optik özelliklerini temsil eden fantomlardan alınan geri yansıma spektrumları ve MC simülasyonlarının analizi yapılarak absorpsiyon ve saçılma katsayılarının bulunmasında yeni bir model geliştirildi.

2. Spektroskopik verilerin analizinde geliştirilen yöntem doku fantomlardan alınan ölçümlere uygulanarak fantom bileşenlerinin absorpsiyon ve saçılma spektrumlarını ayırt edildi.

3. Bulunan saçılma spektrumundan fantomların indirgenmiş saçılma katsayısı hesaplandı. İntralipid-metilen mavisi fantomlarında indirgenmiş saçılma katsayısı $\mu_s' = 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.1\text{mm}^{-1}$ için sırasıyla %5.5, %9, %4, %4, %1.7 hata ile ölçüldü. İntralipid-ICG fantomlarında $\mu_s' = 0.25, 0.42, 0.59, 0.75, 0.9\text{mm}^{-1}$ için sırasıyla %11, %13.4, %3.4, %4.8, %6.5 hata ile ölçüldü.

4. MC simülasyonları yapılarak her bir indirgenmiş saçılma katsayısı için $\mu_a = 0.05-0.2\text{mm}^{-1}$ aralığında optik yollar hesaplandı.

5. Bulunan absorpsiyon spektrumundan fantomların absorpsiyon katsayısı hesaplandı. İntralipid-metilen mavisi fantomlarında $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2\text{mm}^{-1}$ için sırasıyla %24, %9, %11, %10, %14, %11 hata ile ölçüldü. İntralipid-ICG fantomlarında $\mu_a = 0.05, 0.08, 0.1, 0.15, 0.18, 0.2\text{mm}^{-1}$ için sırasıyla %20, %10.8, %8.5, %7.5, %5.8, %5.6 hata ile belirlendi.

6. Fantomların absorpsiyon katsayılarından fantomdaki kromofor moleküllerin konsantrasyonu hesaplanmıştır. İntralipid-metilen mavisi fantomlarında metilen mavisi konsantrasyonları, $c = 2.9, 4.7, 5.9, 8.8, 10.5, 11.7 \mu\text{M}$ için sırasıyla %24, %8, %10, %10, %14, %10 hata ile ölçüldü. İntralipid-ICG fantomlarında ICG konsantrasyonları, $c = 1.46, 2.34, 2.92, 4.39, 5.26, 5.85 \mu\text{M}$ için sırasıyla %20.5, %10.7, %8.7, %7.6, %5.7, %5.7 hata ile ölçüldü.

Bu çalışmada pratikte endojen ve ekzojen kromofor konsantrasyonlarını dokudan parça almadan ve anında ölçmek için spektroskopik verilerin analizinde yeni bir yöntem geliştirildi ve iki ayrı kromofor ile geniş bir saçılma katsayısı aralığı kullanılarak test edildi. Çalışma sonunda metilen mavisi konsantrasyonu ortalama %12.7 ve ICG konsantrasyonu ortalama %9.8 lik bir hata payı içinde ölçüldüğü doku fantomları üzerinde gösterildi.

KAYNAKLAR

1. Amelink, A., J. Haringsma, and H.J.C.M. Sterenborg, Differential path-length spectroscopy: a tool for quantitative assessment of blood oxygen saturation in microvessels. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2010. 71(6): p. 1100-1100.
2. Sterenborg, H.J.C.M., et al., The detection of oral cancer using differential pathlength spectroscopy. *Photonic Therapeutics and Diagnostics Vi*, 2010. 7548: p.729.
3. Mourant, J.R., et al., Measuring absorption coefficients in small volumes of highly scattering media: Source-detector separations for which path lengths do not depend on scattering properties. *Applied Optics*, 1997. 36(22): p. 5655-5661.
4. Braichotte, D.R., et al., Optimizing light dosimetry in photodynamic therapy of early stage carcinomas of the esophagus using fluorescence spectroscopy. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1996. 19(3): p. 340-346.
5. Canpolat, M. and J.R. Mourant, Monitoring photosensitizer concentration by use of a fiber-optic probe with a small source-detector separation. *Applied Optics*, 2000. 39(34): p. 6508-6514.
6. Durkin, A.J. and R. RichardsKortum, Comparison of methods to determine chromophore concentrations from fluorescence spectra of turbid samples. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1996. 19(1): p. 75-89.
7. Wu, J., M.S. Feld, and R.P. Rava, Analytical Model for Extracting Intrinsic Fluorescence in Turbid Media. *Applied Optics*, 1993. 32(19): p. 3585-3595.
8. Fishkin, J.B., et al., Frequency-Domain Method for Measuring Spectral Properties in Multiple-Scattering Media - Methemoglobin Absorption-Spectrum in a Tissuelike Phantom. *Applied Optics*, 1995. 34(7): p. 1143-1155.
9. Patterson, M.S., et al., Absorption-Spectroscopy in Tissue-Simulating Materials - a Theoretical and Experimental-Study of Photon Paths. *Applied Optics*, 1995. 34(1): p. 22-30.
10. Ahmed, S.A., et al., Effect of Multiple Light-Scattering and Self-Absorption on the Fluorescence and Excitation-Spectra of Dyes in Random-Media. *Applied Optics*, 1994. 33(13): p. 2746-2750.

11. Mourant, J.R., et al., Predictions and measurements of scattering and absorption over broad wavelength ranges in tissue phantoms. *Applied Optics*, 1997. 36(4): p. 949-957.
12. JS.T. Flock, B.C.W., and M.S. Patterson, Total attenuation coefficients and scattering phase functions of tissues and phantom materials at 633nm'. *App.Opt.* , 1992. 33: p. 6699-6710.
13. Karagiannes, J.L., et al., Applications of the 1-D Diffusion-Approximation to the Optics of Tissues and Tissue Phantoms. *Applied Optics*, 1989. 28(12): p. 2311-2317.
14. Flock, S.T., et al., Monte-Carlo Modeling of Light-Propagation in Highly Scattering Tissues .1. Model Predictions and Comparison with Diffusion-Theory. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 1989. 36(12): p. 1162-1168.
15. Wagnieres, G., et al., An optical phantom with tissue-like properties in the visible for use in PDT and fluorescence spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 1997. 42(7): p. 1415-1426.
16. Mobley, J.V.-D., T., *Optical Properties of Tissue*, in *Biomedical Photonics Handbook Bölüm 2*. 2003.
17. Shangguan, H.Q., et al., Pressure effects on soft tissues monitored by changes in tissue optical properties. *Laser-Tissue Interaction IX. Proceedings Of*, 1998. 3254: p. 366-371.
18. Mourant, J.R., et al., Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics. *Appl Opt*, 1998. 37(16): p. 3586-93.
19. Jacques, S., *Origins of tissue optical properties in the UVA, visible, and NIR Regions*. 1996.
20. http://en.wikipedia.org/wiki/Beer%E2%80%93Lambert_law.
21. Beer, A., Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten. *Ann Physik Chem*, 1852. 86 (5): p. 78-88.
22. Cope, M., *The development of a near infrared spectroscopy system and its application for non invasive monitoring of cerebral blood and tissue oxygenation in the newborn infant*. PhD, University College London, London.1991.
23. Marieb, E.N., *Human Anatomy and Physiology*, ed. r. Edition. 1995, Redwood City.

24. White, D.R., et al., The Composition of Body-Tissues .2. Fetus to Young-Adult. *British Journal of Radiology*, 1991. 64(758): p. 149-159.
25. Hale, G.M. and M.R. Querry, Optical-Constants of Water in 200-Nm to 200-Mum Wavelength Region. *Applied Optics*, 1973. 12(3): p. 555-563.
26. Cooper, C.E., et al., The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy. *Pediatr Res*, 1996. 39(1): p. 32
27. <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin>.
28. Matcher, S.J., M. Cope, and D.T. Delpy, Use of the Water-Absorption Spectrum to Quantify Tissue Chromophore Concentration Changes in near-Infrared Spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 1994. 39(1): p. 177-196.
29. Conway, J.M., K.H. Norris, and C.E. Bodwell, A New Approach for the Estimation of Body-Composition - Infrared Interactance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1984. 40(6): p. 1123-1130.
30. Bohren, C.F.H., D.R. () . Wiley, New York., *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*, ed. F. edn. 1983, New York: Wiley.
31. Hollis, V.S., *Non-Invasive Monitoring of Brain Tissue Temperature by Near-Infrared Spectroscopy*. 2002, University of London: London.
32. Bolin, F.P., et al., Refractive-Index of Some Mammalian-Tissues Using a Fiber Optic Cladding Method. *Applied Optics*, 1989. 28(12): p. 2297-2303.
33. J.S.Dam, *Optical analysis of biological media - continuous wave diffuse spectroscopy*, in Department of Physics. 2000, Lund Institute of Technology: Lund, Sweden.
34. Rayleigh, L., On the electromagnetic theory of light. *Philos Mag*, 1881. 12(73): p. 81-101.
35. C.J., B.B.H.a.J., *Physics of atoms and molecules*. 1983.
36. S., S., *Atomic and molecular spectroscopy - Basic aspects and practical applications*, ed. S. Verlag. 2004.
37. S., P., *Methods, instrumentation and mechanisms for optical characterization of tissue and treatment of malignant tumours*. 2003, Lund Institute of Technology.

38. <http://omlc.ogi.edu/classroom/ece532/class3/muaspectra.html>.
39. Murphy, S.P. and T. Perera, Successes and failures in UK/US development of simulation. *Simulation Practice and Theory*, 2002. 9(6-8): p. 333-348.
40. Halaç, O., *Kantitatif Karar Verme Teknikleri (Yöneylem Araştırması)*. 4. Baskı ed. 1995, İstanbul Alfa Basım Yayım Dağıtım. 335.
41. Halaç, O., *İşletmelerde Simülasyon Teknikleri*. 1982, İstanbul.
42. Baiocchi, G., *Monte Carlo Methods in Environmental Economics*, ed. A. Alberini. Vol. 6. 2005: Springer.
43. de Jodet, M.L., Monte Carlo simulations of the use of isotropic light dosimetry probes to monitor energy fluence in biological tissues. *Phys Med Biol*, 1999. 44(12): p. 3027-37.
44. Hiraoka, M., et al., A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol*, 1993. 38(12): p. 1859-76.
45. Prahl, S.A., *Light transport in tissue*. 1988, University of Texas: Texas.
46. Wang, L., and Jaques, S L. , Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues in standard C, in *Anderson Cancer Center*. 1992, University of Texas.
47. Patterson, M.S., Wilson, B C, and Wyman, D R., The propagation of optical radiation in tissue I. Models of radiation transport and their application. *Lasers Med Sci*, 1991. 6: p. 155-168.
48. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Onde_electromagnetique.svg.
49. www.statlab.uni-heidelberg.de/data/color/.
50. skoog, h., nieman, *enstrümantal analiz ilkeleri* 5.baskı ed. Vol. bölüm8. 1997, Ankara: Bilim Yayınları.
51. Ender, E., *organik kimyada spektroskopik yöntemler* 3.baskı ed. Vol. bölüm1, Ankara: gazi yayınevi.
52. Y.Tsuchiya, Y.U., H.Zhang, Y.Yamashita, M. Oda and T.Urakami, Analytical expressions for determining the concentrations of absorber in turbid media by time-gating measurements. *OSA TOPS*, 1998. 21: p. 67-72.
53. Kienle, A., et al., Investigation of two-layered turbid media with time-resolved reflectance. *Applied Optics*, 1998. 37(28): p. 6852-6862.

54. Awata, A., Y. Kato, and K. Shimizu, Reconstruction of absorption distribution in diffuse medium using backscattered light. Igarss '98 - 1998 International Geoscience and Remote Sensing Symposium, Proceedings Vols 1-5, 1998: p. 36-38
55. Chernova, S., et al., Layered gel-based phantoms mimicking fluorescence of cervical tissue. Optics and Lasers in Biomedicine and Cultures Owls V, 2000. 5: p. 301-306
56. G.Beck, N.A., A.Ruck and R.Steiner, Developing optimized tissue phantom systems for optical biopsies. SPIE, 1997. 3197: p. 76-85.
57. Beck, G.C., et al., Design and characterisation of a tissue phantom system for optical diagnostics. Lasers in Medical Science, 1998. 13(3): p. 160-171.
58. D.Royston, R.P.a.S.P., Optical properties of scattering and absorbing materials used in the development of optical phantoms at 1064nm. J.Biomed.Opt., 1996. 1(1): p. 110-116.
59. Pogue, B.W. and G. Burke, Fiber-optic bundle design for quantitative fluorescence measurement from tissue. Applied Optics, 1998. 37(31): p. 7429-7436.
60. Doornbos, R.M.P., et al., The determination of in vivo human tissue optical properties and absolute chromophore concentrations using spatially resolved steady-state diffuse reflectance spectroscopy. Physics in Medicine and Biology, 1999. 44(4): p. 967-981.
61. Jiang, H.B., et al., Improved continuous light diffusion imaging in single- and multi-target tissue-like phantoms. Physics in Medicine and Biology, 1998. 43(3): p. 675-693.
62. Barajas, O., et al., Monte Carlo modelling of angular radiance in tissue phantoms and human prostate: PDT light dosimetry. Physics in Medicine and Biology, 1997. 42(9): p. 1675-1687.
63. S.Jacques and S.Flock. Time resolved reflectance spectroscopy. 1997: SPIE.
64. Drakaki, E., et al., Optical properties and chromophore concentration measurements in tissue-like phantoms. Optics Communications, 2005. 254(1-3): p. 40-51.
65. do Nascimento, O.F., et al., Optical fiber device and biological tissue phantoms for determination of optical parameters in the near-infrared region. Instrumentation Science & Technology, 2004. 32(5): p. 489-505.
66. <http://omlc.ogi.edu/spectra/mb/index.html>.

67. De Grand, A.M., et al., Tissue-like phantoms for near-infrared fluorescence imaging system assessment and the training of surgeons. *J Biomed Opt*, 2006. 11(1): p. 014007.
68. Desmettre, T., J.M. Devoisselle, and S. Mordon, Fluorescence properties and metabolic features of fluorescein. *Journal Francais D Ophtalmologie*, 2000. 23(8): p. 821-834.
69. <http://omlc.orgi.edu/spectra/icg/index.html>.
70. www.oceanoptics.com/Products/usb2000.asp.
71. Canpolat, M. and J.R. Mourant, Particle size analysis of turbid media with a single optical fiber in contact with the medium to deliver and detect white light. *Applied Optics*, 2001. 40(22): p. 3792-3799.
72. Ateş, F., *Cancer Diagnosis Via Elastic Scattering Spectroscopy*, in *Biyomedikal*. 2005, Boğaziçi Üniversitesi: İstanbul
73. <http://www.wavemetrics.com>.
74. H. J. van Staveren, C.J.M., J. van Marle, S. A. Prahl, and M. J. C. van Gemert, Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range 400-1100 nm. *Appl. Opt*, 1991. 30: p. 4507-4514.
75. <https://www.beckmancoulter.com/>
76. Aerts, J.G., et al., Oxygen saturation measured in vivo in bronchial tumors during bronchoscopy in patients with lung cancer using differential path length spectroscopy (DPS) correlates with survival, stage of the disease, and expression of HIF1a. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. 24(18): p. 561s-561s.
77. Amelink, A., J. Haringsma, and H.J.C.M. Sterenberg, Noninvasive measurement of oxygen saturation of the microvascular blood in Barrett's dysplasia by use of optical spectroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009. 70(1): p. 1-6.
78. Amelink, A., et al., Non-invasive measurement of the morphology and physiology of oral mucosa by use of optical spectroscopy. *Oral Oncology*, 2008. 44(1): p. 65-71.
79. Amelink, A., et al., In vivo measurement of the local optical properties of tissue by use of differential path-length spectroscopy. *Optics Letters*, 2004. 29(10): p. 1087-1089.

80. Kruijt, B., et al., In vivo quantification of chromophore concentration using fluorescence differential path length spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*, 2009. 14(3)
81. Witjes, M., et al., Non-invasive measurement of the morphology and physiology of oral mucosa by use of optical spectroscopy. *Oral Oncology*, 2007. 2(1): p. 119-119.
82. Delpy, D.T. and M. Cope, Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 1997. 352(1354): p. 649-659.
83. Bigio, I.J., J.R. Mourant, and G. Los, Elastic-scattering spectroscopy for quantitative measurement of chemotherapy and PDT drug concentrations in vivo. *Optical Biopsies and Microscopic Techniques Iii, Proceedings Of*, 1999. 3568: p. 26-30
84. Mourant, J.R., et al., Non-invasive measurement of chemotherapy drug concentrations in tissue: preliminary demonstrations of in vivo measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 1999. 44(5): p. 1397-1417.
85. Johansson, A., et al., Fluorescence and absorption assessment of a lipid mTHPC formulation following topical application in a non-melanotic skin tumor model. *Journal of Biomedical Optics*, 2007. 12(3)
86. Zonios, G., et al., Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps in vivo. *Applied Optics*, 1999. 38(31): p. 6628-6637.
87. P. R. Bargo, S.A.P., T. T. Goodell, R. A. Slevin, G. Koval, G. and a.S.L.J. Blair, "In vivo determination of optical properties of normal and tumor tissue with white light reflectance and an empirical light transport model during endoscopy,". *J.Biomed. Opt.* , 034018, 2005. 10(3): p. 034018
88. Pfefer, T.J., et al., Reflectance-based determination of optical properties in highly attenuating tissue. *Journal of Biomedical Optics*, 2003. 8(2): p. 206-215.
89. Weersink, R., et al., Noninvasive measurement of fluorophore concentration in turbid media with a simple fluorescence/reflectance ratio technique. *Applied Optics*, 2001. 40(34): p. 6389-6395.
90. Johns, M., et al., Determination of reduced scattering coefficient of biological tissue from a needle-like probe. *Optics Express*, 2005. 13(13): p. 4828-4842.
91. Amelink, A. and H.J.C.M. Sterenborg, Measurement of the local optical properties of turbid media by differential path-length spectroscopy. *Applied Optics*, 2004. 43(15): p. 3048-3054.

92. Reif, R., O. A'Amar, and I.J. Bigio, Analytical model of light reflectance for extraction of the optical properties in small volumes of turbid media. *Applied Optics*, 2007. 46(29): p. 7317-7328.
93. Pfefer, T.J., A. Agrawal, and R.A. Drezek, Oblique-incidence illumination and collection for depth-selective fluorescence spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*, 2005. 10(4)
94. Arifler, D., et al., Reflectance spectroscopy for diagnosis of epithelial precancer: model-based analysis of fiber-optic probe designs to resolve spectral information from epithelium and stroma. *Applied Optics*, 2005. 44(20): p. 4291-4305.
95. Hernandez, S.E., et al., Diffuse reflectance spectroscopy characterization of hemoglobin and intralipid solutions: in vitro measurements with continuous variation of absorption and scattering. *Journal of Biomedical Optics*, 2009. 14(3): p. -.
96. Gade, J., et al., Diffuse reflectance spectrophotometry with visible light: comparison of four different methods in a tissue phantom. *Physics in Medicine and Biology*, 2006. 51(1): p. 121-136.
97. Twersky, V., Absorption and Multiple Scattering by Biological Suspensions. *Journal of the Optical Society of America*, 1970. 60(8): p. 1084-&.
98. Johansson, J.D., Spectroscopic method for determination of the absorption coefficient in brain tissue. *Journal of Biomedical Optics*, 2010. 15(5): p. -.
99. Nour, C.A., et al., Optical Dosimetry in Photodynamic Therapy - Determination of the Effective Penetration Depth of Light in Tissue According to Measurements in Backscattering Models. *Laser Interaction with Hard and Soft Tissue II, Proceedings Of*, 1995. 2323: p. 2-12
100. Liu, H.L., et al., Noninvasive investigation of blood oxygenation dynamics of tumors by near-infrared spectroscopy. *Applied Optics*, 2000. 39(28): p. 5231-5243.

ÖZGEÇMİŞ

Aslınur SIRCAN, 1987 yılında Antalya'da doğdu. İnönü İlköğretim Okulundan birinci, Antalya Lisesinden ikinci olarak mezun oldu. 2003 yılında Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde başladığı lisans eğitimini 2007 yılında birincilikle tamamladı. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine 2008 yılında başladı. Halen Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizce'dir.