

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

**DİFÜZ OPTİK TOMOGRAFİDE İKİ
FARKLI GERİ-ÇATIM TEKNİĞİYLE
GÖRÜNTÜ OLUŞTURMA VE ELDE
EDİLEN GÖRÜNTÜLERİ
KARŞILAŞTIRMA**

Tanju MERCAN

Yüksek Lisans Tezi

Antalya, 2015

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

**DİFÜZ OPTİK TOMOGRAFİDE İKİ
FARKLI GERİ-ÇATIM TEKNİĞİYLE
GÖRÜNTÜ OLUŞTURMA VE ELDE
EDİLEN GÖRÜNTÜLERİ
KARŞILAŞTIRMA**

Tanju MERCAN

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat CANPOLAT

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
Tarafından Desteklenmiştir. (Proje No: 2013.02.0122.015)

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2015

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. --/--/2015

- Tez Danışmanı** : **Prof. 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. Nazmi YARAŞ**
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
- Üye** : **Yrd. Doç. Dr. Uğur BİLGE**
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi 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. Özgül M. ALPER

Enstitü Müdürü

ÖZET

Günümüzde meme kanserini teşhis amaçlı kullanılan yöntemler mevcuttur. Bunlar X-ray tomografi, ultrason ve MRI gibi cihazlardır. Bu cihazların vücuda zararlı ışınlar göndermesi, maliyetinin fazla olması, çözünürlüğünün az olması ve taşınabilirliğinin güç olması nedeniyle meme kanseri teşhisinde yeni yöntemler aranmaktadır. Bu yöntemlerden biri de Difüz Optik Tomografi (DOT)'dir.

Difüz optik tomografi meme tümörlerini belirlemek amacı ile geliştirilen bir sistemdir. Bu çalışmada kullanılan DOT sisteminde dokuya penetrasyonu yüksek olan 808 nm dalga boyunda lazer kullanılmaktadır. DOT sisteminin probu 49 kaynak ve 49 detektör fiberden oluşmaktadır. Kaynak ve detektör fiberler 10x10 luk bir matris üzerine sırası ile yerleştirilmiştir. Tek bir kaynaktan ortama ışık gönderilirken difüzyon ile geri dönen ışık 49 detektör fiber tarafından toplanmakta ve fotodiyotlara gönderilmektedir. Bir ölçüm sonunda $49 \times 49 = 2401$ tane veri alınmaktadır.

Yapılan deneylerde meme benzeri ortam (meme fantomu) olarak %1 konsantrasyonu olan intralipid kullanıldı. Intralipid'in 808 nm de absorpsiyonu çok düşüktür. Intralipid'in içine meme dokusuna benzemesi için absorpsiyon katsayısını 0.04 cm^{-1} olacak şekilde Indocyanine green (ICG) konuldu. Tümör yapıyı temsil etmek için saydam baloncukların içine intralipid ve absorpsiyon katsayısı 0.16 cm^{-1} olacak şekilde ICG konuldu. Bunun nedeni de tümör olan bölgedeki yoğun kanlanmadan dolayı absorpsiyonun normal dokuya göre daha yüksek olmasıdır. Bu çalışmada meme fantomunun ve tümör benzeri yapının (absorber) ışığı saçma katsayıları (μ_s) aynı olup sadece absorpsiyon katsayıları (μ_a) farklıdır. Bundan dolayı geri çätım (reconstruction) algoritmaları ile oluşturulan görüntüler absorpsiyon konsantrasyonu farkına bağlıdır. Çalışmada 0.3cm ile 1.5cm derinliklerinde inklüzyon olan meme fantomları üzerinde ölçümler alındı.

DOT sistemi ile alınan ölçümlerin, Algebraic Reconstruction Teknik (ART) ve Truncated Conjugate Gradient (TCG) yöntemleri kullanılarak 3 boyutlu görüntüleri oluşturuldu. Proben altında kalan hacim x-y-z ekseninde sırasıyla 15x15x10 voksele bölündü ve böylelikle sistemde toplam voksel sayısı 2250 olmuş oldu. Farklı geri çätım algoritmaları ile oluşturulan görüntüler konum (derinlik) ve gerçek şekle benzeme (inklüzyon şekline) parametreleri göz önünde bulundurularak karşılaştırıldı.

TCG algoritması ile elde edilen sonuçlar ART algoritmasına göre gerçeğe daha yakın, daha gürültüsüz ve absorberın boyutlarına en yakın olanıdır. Algoritmalar için kullandığımız sistem 2401 ölçüm 2250 vokselden oluştuğundan dolayı böyle sistemlere over-determined sistemler denilmektedir. Over-determined sistemlerde TCG algoritmasının daha iyi çalışmış olduğunu sonuçlarımızdan çıkarmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Optik Tomografi Sistemi, Görüntü Oluşturma Algoritmaları, Truncated Conjugate Gradient, Algebraic Reconstruction Technique

ABSTRACT

Currently, there are several devices have been used for diagnosis of breast cancer. These devices are X-ray tomography ultrasound and MRI. Because of these devices sending harmful photons to the body, costly, lack of resolution and portability, new methods are searching on diagnosis of breast cancer. One of these methods is Diffuse Optical Tomography (DOT).

Diffuse optic tomography system was developed in order to diagnose breast tumors. In this study, 808 nm wavelength laser which has a high penetration to tissue is used. In the DOT system there are 49 source and 49 detector fibers. The source and detector fibers are placed in 10x10 matrix in an order. When photons are sending into the tissue by one source, returning light is collected by 49 detectors fiber and are delivered to the photodiode. At the end of the measurements, there are 49x49 data are taken.

In *in-vitro* experiments, to make similar environment like breast tissue Intralipid with a concentration of 1% was used. Intralipid has very low absorption at 808 nm. To make similar absorption coefficient to the breast tissue Indocyanine green (ICG) was added to make the absorption coefficient 0.04 cm^{-1} . To mimic tumor, a transparent balloon was filled with 1% Intralipid and ICG to set scattering and absorption coefficients 10 cm^{-1} and 0.16 cm^{-1} . Because of the extensive blood supply of tumor region, absorption is higher in tumor region than normal tissue. In this study, the breast phantom and tumor-like structure's (inclusion) light scattering coefficients (μ_s) is same but absorption coefficients (μ_a) are different. Therefore, reconstructed images created based on the difference in the absorption between the background and the inclusion. In the study, measurement were taken breast phantoms for the depth of the inclusion of 0.3 cm to 1.5 cm.

3D Image of breast phantoms were created by using Algebraic Reconstruction Technique (ART) and Truncated Conjugate Gradient (TCG) methods. In the reconstruction, the volume under the probe was divided to 15x15x10 voxels on x-y-z axes respectively and so the total number of voxels in the system became 2250. Images created by different reconstruction algorithms are compared to each other in terms of some parameters such as position and resembling the actual shape.

The results obtained by the TCG algorithm are closer to the real, which is the closest of absorber's dimensions and contains less artifact. The system which we use consists of 2401 measurement and 2250 voxels so it is called as over-determined systems. According to our findings, we inference that TCG algorithm works better for over-determined system.

Keywords: Diffuse Optical Tomography, Reconstruction Algorithms, Truncated Conjugate Gradient, Algebraic Reconstruction Technique

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmam boyunca emek veren, yol gösteren ve her zaman destek olan danışman hocam Prof. Dr. Murat CANPOLAT'a,

Yüksek lisans tez çalışmamda bana önerileri ile katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Özgür KAZANCI'ya, Biyomedikal Optik Araştırma Ünitesi Teknikerleri Seyfettin KAZANIR ve Erbay KONGU'ya,

Yüksek lisans tez çalışmamda hep yanımda olan mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Aslınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN'a, Arş. Gör. Murat BÜYÜKAKSU'ya, Arş. Gör. Gençay SEVİM'e, Arş. Gör. Birce GÜMÜŐ'e en sıkıntılı süreçlerde bana verdikleri desteklerden ve yardımlardan dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyen ve sevgilerini hiç esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	SAYFA
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜRLER	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Doku Optiđi	4
2.1.1. Absorbsiyon	4
2.1.1.1. Doku İçerisindeki Kromoforlar	5
2.1.2. Saçılma	7
2.1.3. Farkı Doku Tiplerinin Optiksel zellikleri	9
2.2. Meme Optik Tomografi Sistemleri	9
2.2.1. Rytov Yaklaşımı	12
2.2.2. özümün Kesikli Forma Sokulması	12
GEREÇLER VE YÖNTEMLER	14
3.1. Meme Difüz Optik Tomografi Sistemi	14
3.2. Meme Fantomlarının Hazırlanması	16

3.3.	İntralipid Tankı	18
3.4.	Monte Carlo Simulasyonu ve Foton Yörüngelerinin Turbid Ortam İçindeki Dağılımları	19
3.5.	Geri-Çatım Teknikleri	20
3.5.1.	Cebirsel geri-çatım tekniği	21
3.5.2.	Truncated Conjugated Gradient	24
3.5.3.	Sayısal Örnek	25
BULGULAR		28
4.1.	Üç Boyutlu Görüntü Oluşturma	29
TARTIŞMA		34
SONUÇLAR		36
KAYNAKLAR		37
ÖZGEÇMİŞ		40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DOT	:	Diffuse Optical Tomography
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PEM	:	Pozitron Emisyon Mamografisi
X-Ray	:	X ışını
MRI	:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
USG	:	Ultrasonografi
NIR	:	Near Infrared
THC	:	Toplam Hemoglobin Konsantrasyonu
StO₂	:	Kan Oksijen Saturasyonu
CH₂O	:	Su Konsantrasyonu
μ_a	:	Absorpsiyon Katsayısı
μ_s	:	Saçılma Katsayısı
μ'_s	:	İndirgenmiş Saçılma Katsayısı
Hb	:	Deoksihemoglobin
HbO₂	:	Oksihemoglobin
CW	:	Continuous Wave
RF	:	Frekans Domain
RTE	:	Radyatif Transfer Eşitliği
SIRT	:	Simultaneous Iterative Reconstruction Technique
TCG	:	Truncated Conjugate Gradient
ICG	:	Indocyanine green
MC	:	Monte Carlo

ŞEKİLLER DİZİNİ

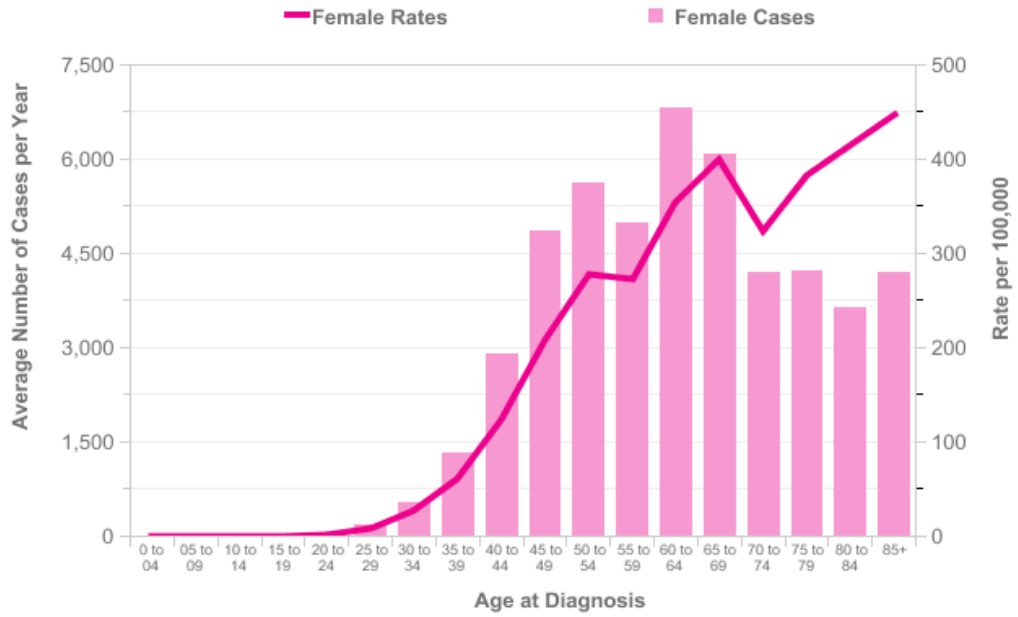
Şekil	Sayfa
1. 2009-2011 arasında İngiltere'deki meme kanserindeki yıl başına yeni olgunun ortalama	1
2. Absorpsiyon katsayısının dalga boyuna göre değişimi	4
3. Beer-Lambert Kanununun şematik olarak gösterimi	5
4. Hem grubu	6
5. Oksi ve Deoksi hemoglobininin molar uyarılma katsayıları	7
6. Lipid absorpsiyon Spektrumu	8
7. Farklı yaklaşımlarla gönderilen ışığa göre toplanan ışığın zaman göre değişimi (a) Sürekli dalga (CW), (b) Frekans domain (FD), (c) Time domain (TD)	10
8. Diffüz optik tomografi sistemi	14
9. Kaynak detektör fiberlerinin prob üzerindeki yerleşimi	16
10. İntralipid tankı	18
11. a) foton enerjisi b) akı yoğunluğu	19
12. a) Bir kaynak detektör çiftinin yandan görünümü, b) kaynak detektörün üstten görünümü	20
13. Kaynak-detektör çifti için ağırlık katsayıları (a) Ağırlıkla oynanmadan çıkarılmış bir kaynak detektör fonksiyonu, (b) Ağırlığın %50'si kesilip oluşturulan kaynak detektör fonksiyonu	21
14. X-ray çalışma prensibi	22
15. ART çalışma prensibi	23
16. Residüaller ve arama vektörleri	24
17. Conjugate Gradient metodu	25
18. (a) ART ile, (b) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde verilmektedirler.	29
19. (a) ART ile, (c) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde (b) ART ile, (d) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-z düzleminde verilmektedirler.	30
20. (a) ART ile, (b) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-z düzleminde (c) ART ile, (d) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde verilmektedirler.	31
21. a) ART ile, (b) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-z düzleminde (c) ART ile, (d) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde verilmektedirler.	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
1.	Absorbsiyon ve saçılma katsayıları	10

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre meme kanseri dünya üzerinde kadınlar arasında en sık rastlanan kanser türlerinden biridir. Amerika'da ölüm oranına göre akciğer kanserinden sonra ikinci sırada meme kanseri bulunmaktadır. 2004 yılında 40,110 kadın meme kanserinden ölmüştür [1].



Şekil 1. 2009-2011 arasında İngiltere'deki meme kanserindeki yıl başına yeni olgunun ortalama sayısı ve yaşa özgü tekrarlama oranları [2]

Şekil 1'de İngiltere'de meme kanserinden ölüm sayıları ve toplumdaki meme kanserli oranı verilmektedir. Meme kanserinin sebebi tam olarak bilinmese de, ölüm oranlarının azaltılması için erken teşhis yapılması şarttır.

Görünür ışığı kullanarak memenin optik görüntüsünü oluşturmak için ilk çalışma 1929 yılında Dr. M. Cutler tarafında yapılmıştır [2]. Bu çalışmada karanlık bir odada memeye soğuk ışık gönderildikten sonra memeden geçen ışık çıplak gözle incelemiştir. Daha karmaşık bir düzeneğe sahip olan

diaphanography sistemi 1980 yılında geliştirilmiştir [3]. Diaphanography sisteminde kızıl ötesi ışık ve ona duyarlı olan 35 mm'lik kamera ile memeden geçen ışık kayıt edilerek memenin içyapısı hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. 1990'lı yılların sonunda birçok gurup memenin görüntüsünü oluşturmak için bilgisayar tomografisi teknikleri üzerinde çalışmışlardır [4]. Meme difüz optik tomografisi çalışmalarında kullanılan ışığın dalga boyu 700 – 900 nm arasında değişmektedir. Bu dalga boyu aralığına vücudun ışığı geçirgenliği en fazla olduğu için "body window" denilmektedir.

Şu anda meme için en efektif görüntüleme yöntemi olarak X-ray mammography kullanılmaktadır. Buna rağmen 50 yaş altındaki kadınlarda %22'lik yanlış negatif oranına sahiptir [5] ve tam olarak malign ve benign tümörler arasında ayırım yapamamaktadır [6]. Bu gibi sebeplerden dolayı mammography görüntülemesinin efektifliği azalmaktadır. Bu yüzden Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve ultrason gibi teknikler mammographye yardımcı olarak kullanılmakta fakat bu yöntemlerde maliyetinin fazla olması, verimliliğin az olması, özgünlüğün MRI'da limitli olması ve duyarlılığın ultrasonda düşük olması gibi sınırlamalar vardır.

Geçtiğimiz 10 yıl boyunca difüz optik tomografi (DOT) tekniği ile beyin ve memeyi görüntülemek için çalışmalar yapılmıştır. [7-11]. DOT sistemi yakın kızıl ötesi dalga boyunda çalışmaktadır. Bu dalga boyunda çalışmak, vücuda iyonize madde veren Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ya da Pozitron Emisyon Mamografisi (PEM) gibi görüntüleme sistemlerinin aksine vücuda herhangi bir zararı yoktur. Bunun yanında DOT sistemi maliyet olarak da birçok görüntüleme yöntemlerinden daha düşüktür.

Yakın Kızılötesi (NIR) ve difüz optik tomografi (DOT) fonksiyonel süreçleri çalışmaya dayanmakta olup meme tümörü duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak için potansiyeli olan birçok benzersiz ölçülebilir parametre sağlarlar. En önemli özellikleri, iyonize olmayan radyasyon kullanan, non-invaziv, ve genellikle teknolojik olarak basit ve hızlı olmalarıdır. Bunlara örnek olarak, doku optik absorpsiyon katsayısı kan dinamiklerine erişimi sağlar. Bunlar toplam hemoglobinin konsantrasyonu (THC), kan oksijen saturasyonu (StO₂), su konsantrasyonu (C_{H2O}) ve lipit içeriğidir. Bu doku özellikleri genellikle hızla büyüyen tümörlerde önemli ölçüde farklılıklar gösterirler [12-14]. Kanseri hücrelerinin yaygınlaşması yüzünden toplam organ popülasyonu artmaktadır ve bu da tümörler için optik saçılma katsayısını arttırmaktadır. Çekirdek ve mitokondri optik saçılma katsayısının başlıca etmenleridir [15].

Optik tomografinin, meme kanserini tarama, tanı ve tedavi takibindeki klinik rolü henüz tespit edilememiştir. Ancak, açık şekilde DOT tümörün patofizyolojisi ile ilgili metabolik aktivite, anjiyogenez ve kan konsantrasyonu gibi

fonksiyonel bilgiler sağlar ve geleneksel görüntüleme tarafından sağlanan yapısal ve fonksiyonel bilgilere tamamlayıcıdır.

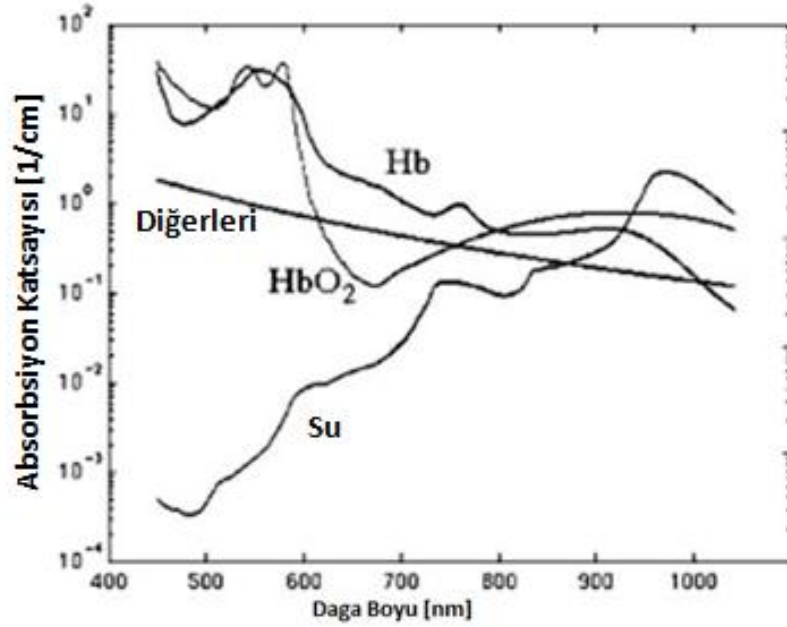
GENEL BİLGİLER

2.1. Doku Optiđi

İnsan dokusu turbid (bulanık) bir ortama sahiptir [16]. Doku bileşenlerinin değişmesinden dolayı optik özellikleri değişiklik gösterir. Bu optik özellikler ışığın dokudaki absorpsiyon (μ_a) ve saçılma (μ_s) katsayıları ile tanımlanmaktadır. Bu katsayılara bağlı olarak ışığın doku içindeki yayılımı değişmektedir [15, 17].

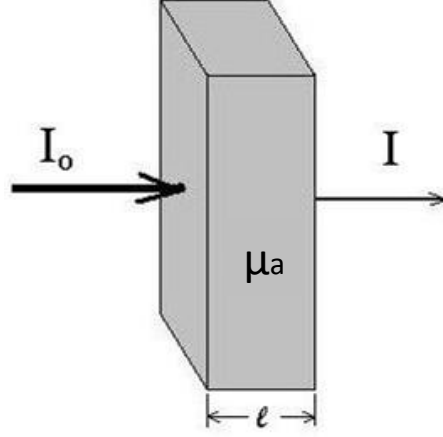
2.1.1. Absorbsiyon

Absorbsiyon herhangi bir ortamda ışığın ortamdaki bir molekülle girdiği etkileşim sonucu soğrulmasıdır. Doku içerisinde ışığı absorblayan moleküller arasında su,oksi ve deoksihemoglobin, yağ ve melanin bulunmaktadır. Bu moleküllere kromofor denilir.



Şekil 2: Absorpsiyon katsayısının dalga boyuna göre değişimi

Absorbsiyon katsayısı Şekil 3'de gösterildiği gibi I_0 ışık şiddetine sahip fotonların μ_a absorpsiyon katsayısına sahip ortamda l kadar yol aldıktan sonraki ışık şiddetindeki değişimi ile gösterilmektedir.



Şekil 3: Beer-Lambert Kanununun şematik olarak gösterimi

$$\partial I = -\mu_a \cdot I \cdot \partial x \quad (1)$$

Eşitliğin x boyunca integrali alınırsa

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

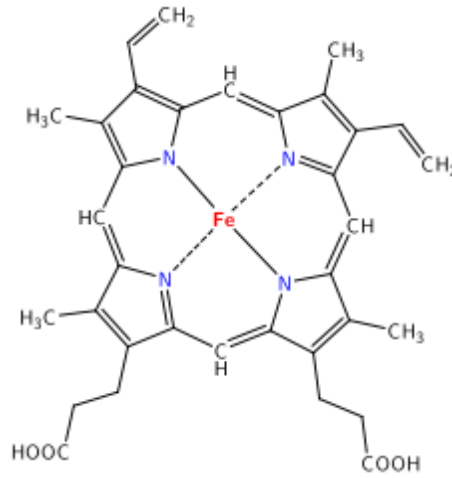
Bu eşitlik ortamda sadece absorblanmanın olduğu durumlar için geçerlidir.

2.1.1.1. Doku İçerisindeki Kromoforlar

Su: Su insan vücut kütlelerinin %60-80 gibi çok büyük bir kısmını oluşturan önemli bir kimyasal bileşiktir. Vücuttaki su miktarı doku tipi, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Örneğin; yeni doğanda beyin ağırlığının %90 ml su oluştururken yetişkin iskelet kası %74 oranında su içerir [18]. Suyun biyolojik dokudaki yüksek konsantrasyonundan dolayı doku spektroskopi ölçümlerinde dikkate alınması gereken en önemli kromoforlardan biridir. Suyun elektromanyetik dalgaları absorpsiyonu 900 nm dalga boyu üstünde artmakta ve 3 μm dalga boyu civarında maksimum olduktan sonra 10 μm ye kadar aynı seviyede kalmaktadır[19]. Suyun 200-900 nm dalga boyu aralığında düşük absorpsiyon bölgesi vardır [20].

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 4). Hemoglobindeki Fe^{+2} 'in koordinasyon sayısı 6 olup bu koordinasyon yerlerinden dördüne pirol halkasının azotu, beşincisine globin molekülündeki histidininin imidazol grubunun azot, altıncısına ise su molekülü bağlandığında hemoglobin teşekkül eder. Bir veya daha fazla oksijen molekülünün eksik olduğu formuna deoksihemoglobin(Hb) denilir. Dört O_2 bağlı ise bu hemoglobine oksihemoglobin (HbO_2) adı verilir. Fe^{+2} 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.

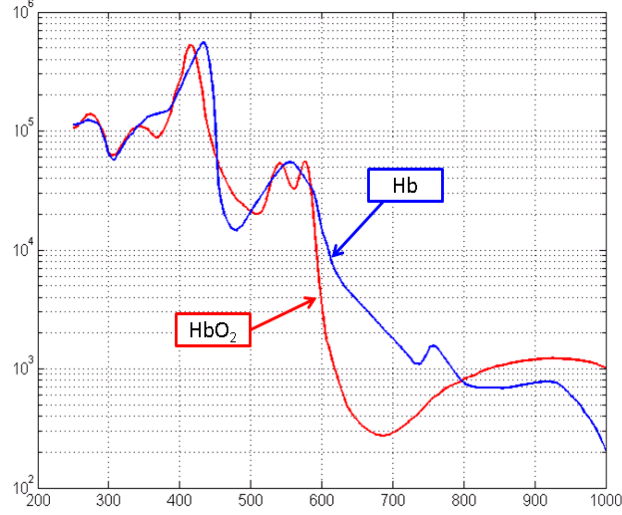


Şekil 4: Hem grubu

Hb ve HbO_2 birbirinden farklı absorpsiyon spektrumları verirler. Şekil 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 550 nm, 580 nm de maksimumdur. Oksi ve deoksihemoglobinin molar uyarılma katsayıları spektrumlarının kesiştiği noktaya izobestik nokta denilir ve bu dalga boyu 808 nm’dir. Hb ve HbO_2 arasındaki absorpsiyon farkı 600-700 nm arasında maksimum olmaktadır [20]. Oksi ve deoksihemoglobin absorpsiyonlarının toplamı 808 nm civarında minimum olduğundan bu dalga boyundaki ışığın dokuya penetrasyonu maksimum olur.

Lipit: Lipitler dokuların %10-40’ını oluşturan en büyük bileşenlerden biridir. Genel olarak lipitler suda çözünmeyen kimyasal olarak farklı bileşiklerdir ve bu nedenle biyolojik fonksiyonları da çeşitlilik gösterir. Vücuttaki lipitlerin çoğunluğu trigliserid formundadır. Trigliseridler, birçok organizmada enerji için başlıca yakıt deposudur. Fosfolipidler ve steroller biyolojik membranların yapı taşlarıdır. Nispeten küçük miktarlarda bulunan

bazı lipitler, enzim kofaktörleri, elektron taşıyıcıları, ışık absorbe eden pigmentler, emülsifiye edici ajanlar, hormonlar ve intrasellüler haberciler olarak çok önemli fonksiyonlara sahiptirler.



Şekil 5: Oksi ve Deoksi hemoglobininin molar uyarılma katsayıları

Şekil 6'da 700-1080 nm aralığındaki lipit absorpsiyon spektrumu görülmektedir. Lipitlerin 930 nm'de absorpsiyonu maksimumdur. Yakın kızılötesi bölgesinde bir absorber olarak lipitlerin önemi çalışılan dokuya bağlıdır. Lipit oranı fazla olan dokularda çalışıldığında lipit absorpsiyonu ihmal edilemez [21].

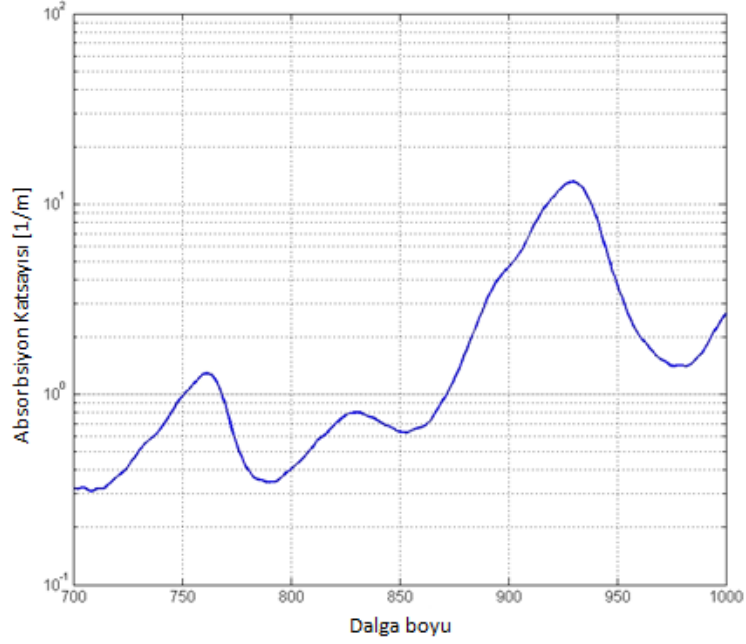
Diğer Kromoforlar: Melanin insan derisinin epidermal tabakasında bulunan ultraviyole bölgede absorpsiyonu yüksek olan bir pigmenttir. Miyoglobinin iskelet kas hücrelerinde bulunan oksijen bağlayan kırmızı bir pigmenttir. Hemoglobine benzer bir absorpsiyon spektrumu verir.

2.1.2. Saçılma

Işık bir ortamda ilerlerken başka bir kırılma indisine sahip ortamlarla karşılaştığında iki ortam arasındaki kırılma indisleri farkından dolayı saçılmaya uğrar. Saçılmaya uğrayan ışığın saçılma açısını karşılaştığı ortamın boyutuna, şekline, ışığı kırma indisine bağlı olarak değişmektedir [22]. Saçılmaya bağlı olarak ışık şiddetindeki zayıflama formülde verilmiştir.

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_s \cdot x} \quad (3)$$

Eşitlikde μ_s saçılma katsayısı, x kaynak detektör arasındaki mesafedir.



Şekil 6 : Lipid absorpsiyon Spektrumu

Saçılma katsayısı fotonların ilk doğrultusundan bağımsızdır. Saçılma katsayısı için önemli olan gelen ve saçılan fotonlar arasındaki açıdır. Bu fotonların doğrultusu arasındaki açının (θ) ortalama kosinüs değeri bize anizotropi faktörünü vermektedir.

$$g = \int_{4\pi} p(\theta) \cos(\theta) d\hat{s}' \quad (4)$$

Burada $p(\theta)$ saçılım faz fonksiyonudur ve fotonun açiya bağlı olarak saçılma olasılığını vermektedir. Eğer saçılma her yöne eşit şekilde gerçekleşmiş ise p değeri her açı için eşit olur ve anizotropi faktörü sıfır olur. Parçacık boyutu büyüdükçe saçılma ileri doğru artar ve g değeri 1'e yaklaşır. Geri doğru saçılmada anizotropi katsayısı negatif değer alır ve tam 180 derecelik geri saçılma da ise -1 değerini alır. Doku için anizotropi katsayısı 0.7-0.95 arasında yer almaktadır. Anizotropi ve saçılma katsayıları kullanılarak indirgenmiş saçılma katsayısını bulmuş oluruz.

$$\mu'_s = (1 - g)\mu_s \quad (5)$$

İndirgenmiş saçılma katsayısı ışığın doku içerisindeki difüzyonunu gelişigüzel yönlere (random walk) atılan adımlar ile tanımlamakta olup, gelişigüzel adım

uzunluğu $1/\mu_s'$ dir. İndirgenmiş sönümlenme katsayısı ise absorpsiyon katsayısı ve indirgenmiş saçılma katsayılarının toplamı olarak verilmektedir.

$$\mu'_t = \mu_a + \mu'_s \quad (6)$$

2.1.3. Farklı Doku Tiplerinin Optiksel Özellikleri

Absorpsiyon ve saçılma katsayıları ışığın doku içerisindeki yayılımını belirlemektedir. Farklı doku çeşitleri için ışığın ulaştığı derinlik değişmektedir. Tablo 1'de farklı doku tiplerinin absorpsiyon ve saçılma katsayıları dalga boylarına karşın verilmektedir.

Optik tomografi sistemleri için kullanılan lazer dalga boyları kullanılacakları bölgeye göre seçilmektedir. Tabloda da görüleceği gibi doku tipine göre ışığın absorblanması ya da saçılması değişmektedir. Absorpsiyon katsayısı dokularda biyokimyasal olarak değişirken, saçılma katsayıları dokunun fiziksel yapısına bağlı olarak değişmektedir.

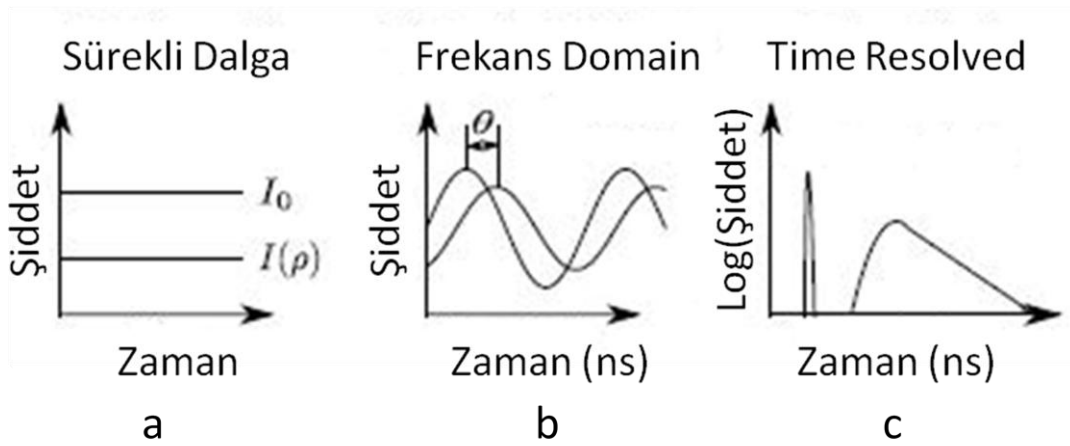
2.2. Meme Optik Tomografi Sistemleri

DOT üç farklı yaklaşım ile çalışmaktadır. Bunlar time-domain, frekans domain (FD) ve sürekli dalgadır (CW). Time-domain sistemler dokudan ayrılan fotonların zamansal dağılımını saptarlar [30, 31]. Bu dağılımın şekli bize dokunun optiksel parametreleri hakkında bilgi sağlamaktadır. CW sistemler sabit genlikte ışık yayarlar ya da bir kaç kilohertzden fazla olmayacak frekanslara modüle edilirler ve gelen ışığın genliğindeki azalmayı ölçmektedirler [32-34]. FD sistemlerinde ışık kaynağı sürekli, fakat 10 ile 100 megahertz frekansları aralığında genlik modülasyonu yapılmaktadır [35, 36]. Dokunun absorpsiyon ve saçılma özelliklerinin bilgileri gönderilen ışığa göre toplanan ışık şiddetindeki azalma ve faz kayması ile bulunur [37].

Çalıştığımız sistem CW modunda çalışmaktadır. CW sisteminde sadece ışık şiddeti ölçülmektedir. Homojen bir ortamda ölçülen ışık şiddeti baz alınarak ışık şiddetindeki değişme (pertürbasyon) hesaplanıp geri çatum teknikleri (reconstruction) kullanılarak 3D görüntü oluşturulmaktadır. [38].

Tablo 1: Absorbsiyon ve saçılma katsayıları

	λ [nm]	μ_a [cm ⁻¹]	μ_s [cm ⁻¹]	Doku	Referans
Aort					
1	632.8	1,548	316	İnsan	Yoonl 1988 [23]
2	476	14,8	237	İnsan: intima	Keijzer 1989 [24]
3	580	8,9	183	İnsan: intima	Keijzer 1989 [24]
4	600	4	178	İnsan: intima	Keijzer 1989 [24]
5	476	7,3	410	İnsan: orta damar	Keijzer 1989 [24]
6	580	4,8	331	İnsan: orta damar	Keijzer 1989 [24]
7	600	2,5	323	İnsan: orta damar	Keijzer 1989 [24]
8	476	18,1	267	İnsan: adventisyal	Keijzer 1989 [24]
Kan					
11	685	2,65	1413	Oksihemoglobin	Pedersen 1976 [25]
12	665	4,84	509	Deoksihemoglobin	Reynolds 1976 [26]
13	960	1,68	668	Deoksihemoglobin	Reynolds 1976 [26]
Beyin					
14	633	1,58	51	İnsan beyaz cevher	Splinter 1989 [27]
15	633	2,63	60,2	İnsan gri cevher	Splinter 1989 [27]
16	633	2,02	90,2	Köpek beyaz cevher	Splinter 1989 [27]
17	633	1,65	56,3	Köpek gri cevher	Splinter 1989 [27]
Meme					
18	635	≤ 0,2	395	İnsan	Marchesini 1989 [28]
Karaciğer					
21	635	2,3	313	İnsan	Marchesini 1989 [28]
22	515	18,9	285	İnsan	Marchesini 1989 [28]
23	488	12,2	173,5	Fare(Albino)	Parsa 1989 [29]
24	633	6,5	143,7	Fare(Albino)	Parsa 1989 [29]
25	800	5,7	97	Fare(Albino)	Parsa 1989 [29]



Şekil 7 : Farklı yaklaşımlarla gönderilen ışığa göre toplanan ışığın zaman göre değişimi (a) Sürekli dalga (CW), (b) Frekans domain (FD), (c) Time domain (TD)

Radiative enerji transferi (RTE) matematiksel olarak fotonların doku içerisinde yayılımını belirlemektedir. RTE radyansın ($L(\vec{r}, \hat{s}, t) (\frac{W}{m^2 sr})$) doku içinde zamana bağlı olarak dağılımını belirlemektedir. Radyans t zamanında \vec{r} konumunda birim katı açı içinde \hat{s} yönünde birim alanda dik olarak geçen enerji olarak tanımlanmaktadır. RTE radyansın türevi şeklinde ifade edilmektedir. Kısaca, RTE ışık demetinin enerjisini sönümleme (absorpsiyon ve saçılma bunlara dahil) ile kaybederken, ortamdaki ışık kaynağından ve saçılıp tekrar gelen ışığın toplanmasıyla enerji kazanması şeklinde ifade edilmektedir. Saçılmanın elastik olduğu kabul edilip RTE formülü aşağıdaki gibi yazılır.

$$\frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} = -\hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \mu_t L(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_s \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}', t) P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' + S(\vec{r}, \hat{s}, t) \quad (7)$$

Burada c dokudaki ışık hızı, $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ zayıflama katsayısı, $P(\hat{s}', \hat{s})$ faz fonksiyonu olup $d\Omega$ katı açısı içinde \hat{s} yönünde gelen ışığın \hat{s}' yönünde yayılma olasılığını gösterir. Saçılma anizotropisi $g = \int_{4\pi} (\hat{s}' \cdot \hat{s}) P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega$ olarak ifade edilmektedir. Burada $S(\vec{r}, \hat{s}, t)$ ise ışık kaynağıdır.

RTE'nin analitik çözümü bulunmamaktadır. Yapılan bazı kabuller ile RTE eşitliği difüzyon denklemine indirgenmektedir. Bu kabuller kaynak detektör arasındaki mesafenin doku için 3-4 mm den daha büyük olması, saçılma katsayısının absorpsiyon katsayısından daha büyük olmasıdır. Meme dokusunda 808 nm dalga boyuna sahip ışık kullanıldığında bu dalga boyunda doku tarafından absorpsiyonu saçılmasından çok daha azdır. Ortalama bir meme dokusunda absorpsiyon katsayısı 0.04 cm^{-1} iken saçılma katsayısı 10 cm^{-1} 'dir. Yukarıda verilen yaklaşımlar altında RTE eşitliği difüzyon denklemine indirgenir. Difüzyon denklemi CW modu için zamandan bağımsız olduğundan aşağıdaki gibi ifade edilmektedir[39].

$$D \nabla^2 \Phi(r) - c \mu_a(r) \Phi(r) = -c S(r) \quad (8)$$

$\Phi(r) (W/m^2)$ r noktasındaki ışık akısı. $S(r)$ izotropik ışık kaynağı ve c dokudaki ışığın hızı. D difüzyon katsayısıdır. Difüzyon katsayısı absorpsiyon (μ_a) ve indirgenmiş saçılma katsayıları (μ'_s) ile yazılabilir.

$$D = [3(\mu_a + \mu'_s)]^{-1} \quad (9)$$

$$\mu'_s = (1 - g) \mu_s \quad (10)$$

CW sistemi için eşitlik 8'deki ışık yayılma dağılımı ($\Phi(r)$) extrapolated sıfır sınır koşullu yarı-sonsuz uzayda çözümlenebilir [39, 40].

Difüz optik tomografide geri-çatım algoritmaları ile inklüzyonun homojen ortamdaki konumu belirlenmektedir. Alınan ölçümlerden tomografik görüntü oluşturmak için difüzyon denkleminin çözümünde Born ve Rytov yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar homojen ortam içinde inklüzyon olduğunda alınan dataların μ_a ve μ'_s değerlerindeki değişim olduğunu varsayarak çalışmaktadır [41].

2.2.1. Rytov Yaklaşımı

Özellikle Rytov yaklaşımı difüz ışık akısını eksponansiyel şekilde yazılacağını varsaymaktadır [41-43].

$$\Phi(r) = \Phi_0(r) \exp(\Phi_{scat}(r)), \quad \Phi_0(r) \gg \Phi_{scat}(r) \quad (11)$$

$$\mu_a(r) = \mu_{a,0}(r) + \mu_{a,1}(r) \quad \mu_{a,0}(r) \gg \mu_{a,1}(r) \quad (12)$$

Φ_0 homojen ortamdan alınan ölçüm, Φ_{scat} ise inklüzyondan kaynaklanan ışık akısındaki değişimdir. $\mu_{a,0}$ homojen ortamın, $\mu_{a,1}$ inklüzyonun ile homojen ortam arasındaki absorpsiyon farkıdır. Her iki tarafında logaritmasını alınırsa:

$$\Phi_{scat} = \ln\left(\frac{\Phi}{\Phi_0}\right) \quad (13)$$

Eşitlik 8'de eşitlik 11 ve 12 yerine yazılıp çözüm yapıldığında [44]:

$$\Phi_{scat}(r_d, r_s) = -\frac{1}{\Phi_0(r_d, r_s)} \int \frac{G(r - r_d)}{D} c \Delta\mu_a(r) \Phi_0(r, r_s) d^3r \quad (14)$$

burada $G(r - r_d)$ detektör ile vokselin Green fonksiyonu, $\Phi_0(r_d, r_s)$ bir kaynaktan çıkıp bir detektöre giden ışık akısı, $\Phi_0(r, r_s)$ bir kaynak ile bir voksel arasındaki ışık akısıdır. r_s kaynağın konumunu ve r_d detektörün konumudur.

2.2.2. Çözümün Kesikli Forma Sokulması

Bir sonra ki adım ölçümlerden alınan sonuçlarla oluşturulan absorpsiyon değişim haritasını parçalara bölmektir. Eşitlik 14'de eşitlik 13'ü yerine yazılıp tüm vokseller üzerinden toplam yapıldığında:

$$-\ln\left(\frac{\Phi}{\Phi_0}\right) = \frac{cV_{vok}}{D} \sum_{j \in voksel} \phi_0(r_s, r_j) \phi_0(r_j, r_d) \Delta\mu_a(r_j) \quad (15)$$

Burada V_{vok} vokselin hacmini ve r_j ise voksellerin konumunu göstermektedir. $\phi_0(r_s, r_j)$ bir kaynaktan çıkıp bir voksele giden ışık akısı ve $\phi_0(r_j, r_s)$ bir vokselde çıkıp bir detektöre giden ışık akısıdır. Eşitlik matris formatında yazıldığında:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_M \end{bmatrix} = -\frac{cV_{vok}}{D} \begin{bmatrix} A_{1,1} & \cdots & A_{1,N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{M,1} & \cdots & A_{M,N} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta\mu_a(r_1) \\ \vdots \\ \Delta\mu_a(r_N) \end{bmatrix} \quad (16)$$

M ölçüm sayısı N ise toplam vokselle sayısıdır. y_i i. kaynak-detektör pertürbasyonu ve $A_{i,j}$ ise i. ölçümün j. vokselinin ağırlık katsayısıdır.

$$A_{i,j} = \phi_{kaynak}(r_{s_i}, r_j) \phi_{detektör}(r_j, r_{d_i}) \quad (17)$$

r_{s_i} i. kaynak konumu, r_{d_i} i. detektör konumu ve r_j j. vokselle konumudur. A matrisini kesikli formda aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır,

$$A \equiv -\frac{cV_{vok}}{D} \begin{bmatrix} A_{1,1} & \cdots & A_{1,N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{M,1} & \cdots & A_{M,N} \end{bmatrix} \quad (18)$$

Son olarak eşitlik 16'yı tekrar yazılırsa [41]:

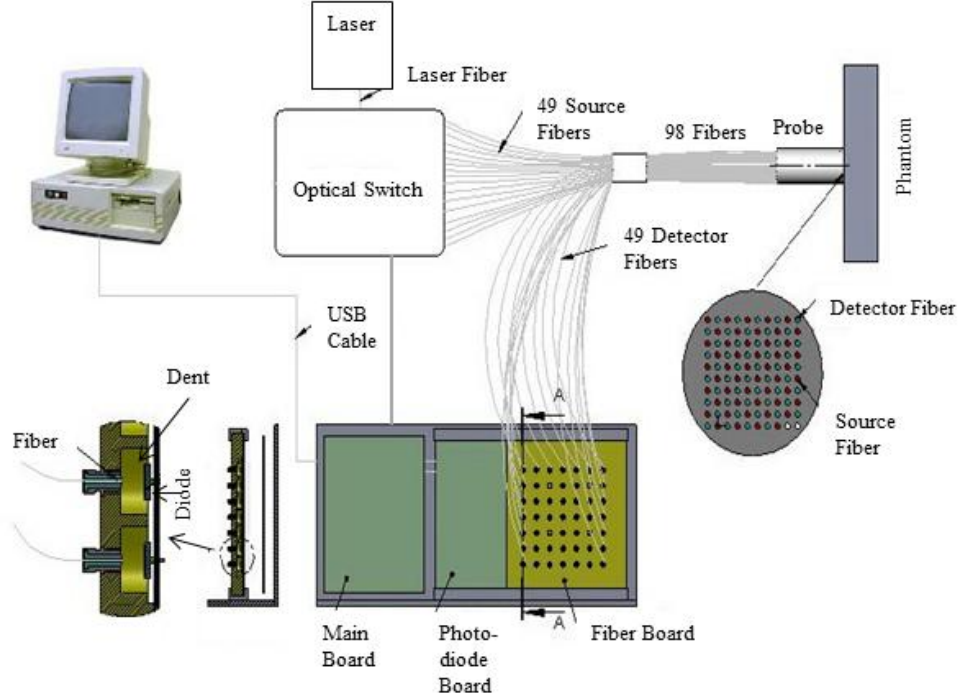
$$y = Ax \quad (19)$$

Sonuç olarak, eşitlik 19'da y ölçüm verilerinde arka plana göre fark olup (pertürbasyon), homojen ortamda alınan ölçümün homojen olmayan ortamda alınan ölçüme oranının logaritması olarak ifade edilmektedir. Ayrıca, homojen kısmın ölçümünün alınmadığı durumlarda (in-vivo ölçümler) olduğu gibi pertürbasyon verisi teorik olarak hesaplanmaktadır. y vektörünün boyutu ise $M \times 1$ olup, M alınan ölçüm sayısıdır. x vektörü 3 voksellerin absorpsiyon değerlerini taşımakta olup boyutu $N \times 1$ 'dir, burada N vokselle sayısıdır. A matrisinin boyutu ise $M \times N$ 'dir. A matrisini oluşturmak için birçok yöntem vardır [45]. Eşitlik 18'de ise sistemin matris şeklinde gösterimi bulunmaktadır. Sistemimizde A matrisini oluşturmak için Monte Carlo simülasyonundan faydalanılmaktadır. A matrisini oluşturmak için Monte Carlo simülasyonuna kaynak detektör konumlarını ve arka planın optiksel değerleri verilerek oluşturulmaktadır.

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Meme Difüz Optik Tomografi Sistemi

Veri toplama sistemi olarak, geri yansıma geometrisinde çalışan DOT sistemi kullanıldı. Sistem 808 nm sürekli-dalga boyuna sahip bir lazer (Power Technology, Little Rock, AR, USA), bir adet optik anahtarlama ünitesi (VX500, DICO Dicon Fiber Optics, Richmond, CA, USA) ve bir adet optik probdan oluşmaktadır. Optik prob 49 kaynak 49 detektör fiberinden, foto detektörlerden, oluşmaktadır. Sistemde kullanılan kaynak ve detektör fiber çapları 1mm'dir. Sistem ayrıca foto detektörler (OSD35-LR-D, OSI Optoelectronics, Hawthorne, CA, USA) ve bir bilgisayarı da içermektedir. Sistemin şematik görüntüsü Şekil 8'de verilmektedir.



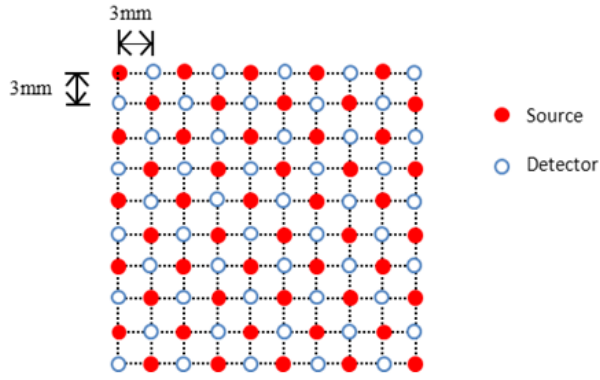
Şekil 8 : Diffüz optik tomografi sistemi

Geriyansıyıp detektör fiberler tarafından 49 foto detektöre iletilen ışığın şiddetine bağılı olarak üretilen akımlar integral alıcı entegre devrelere (DDC232 , Texas Instrument) iletilmektedir. DDC232 entegre devresi gelen akımları altı farklı entegrasyon süresince gerilime çevirmektedir. Kullandığımız entegrasyon zamanları 2 - 10 - 50 - 150 - 400 -800 ms'dir. Yakın kaynak detektör mesafeleri için küçük entegrasyon zamanlarındaki gerilim değerleri, uzak kaynak detektörler için ise büyük entegrasyon zamanları kullanılmaktadır.

Sistem sırayla kaynak fiberlerden ışık gönderip, aynı anda tüm detektör fiberlerden ışık toplanması şeklinde çalışmaktadır. Bunun için 49 çıkışlı bir optik anahtar kullanılmaktadır. Optik anahtarın girişine lazerin fiber optik kablosu bağlanmaktadır. Optik anahtar sırasıyla lazeri 49 kaynak olarak kullanılan optik fiberlere yönlendirmektedir. Optik anahtar daha önceden tanımlanmış 6 entegrasyon süresinin toplamı kadar her bir kaynak fiberinden ışık gönderilmesini sağlamaktadır. Altı farklı entegrasyon zamanının kullanılma amacı, komşuluklarda mesafe uzadıkça toplanan ışığın gücünün azalmasıdır. Bu yüzden farklı entegrasyon zamanları kullanılarak hem yakın komşuluklarda toplanan ışığın doyuma gitmemesi hem de uzaktaki komşuluklarda yeterince yüksek şiddette ışık toplanabilmesi amaçlanmaktadır.

Aldığımız datalarda her bir kaynak detektör çifti için 6 adet veri bulunmaktadır ve bunların içinden en uygununu seçmek için sıfır ve doyuma giden ölçümler atılıp kalan ölçümleri kendi entegrasyon zamanına bölünerek en büyük entegrasyon zamanındaki data alınır ve bu data bizim için o kaynak detektör için geçerli data olmaktadır. Tüm kaynak detektör çifti için bu işlem yapılır ve sonucunda elimizde 49x49'luk data dosyasını elde edilmektedir.

Fiber yerleşimi Şekil 9'de gösterildiği gibidir. Her bir kaynağın yanına detektör gelecek şekilde yerleştirilmiştir ve 10x10'luk bir matris oluşturulacak şekilde dizilime sahiptir. Probadun yüzey alanı 28x28 mm²'dir. Probadun 22 farklı kaynak detektör çifti uzaklığı vardır, yani sistemimizde 22 farklı komşuluk bulunmaktadır ve toplamda 2401 eşleşme vardır. Probadun bu yapısının seçilmesinin nedeni aynı anda çok fazla komşuluk sayısına sahip olup, her komşuluktan da maksimum sayıda olmasıdır. En yakın komşuluk çeşidinin merkezden merkeze mesafesi 3 mm'dir. En uzak komşuluk mesafesi ise 36.12 mm'dir.



Şekil 9 : Kaynak detektör fiberlerinin prob üzerindeki yerleşimi

3.2. Meme Fantomlarının Hazırlanması

Algoritmaların denenmesi için in-vitro deneyler yapıldı. In-vitro deneylerde meme benzeri bir fantom oluşturuldu [46]. Fantomun optik özellikleri Oregon Medical Laser Center (OMLC) web sitesinden elde edildi (<http://omlc.ogi.edu/spectra/>, erişim Nisan 2015). Tüm yapılan in-vitro deneylerde arka planın absorpsiyon katsayısı $\mu_a = 0.04 \text{ cm}^{-1}$ olması için içine Indocyanine Green (ICG) eklendi. Absorpsiyon katsayısını istenilen değere getirebilmek için aşağıdaki işlemler yapıldı.

İlk önce ICG'yi eni 1 cm olan quartz küvete koyulup dışarıdan ışık alamayacak şekilde kapatıldı. Daha sonra bir taraftan ışık gönderilip quartz küvetin tam karşısından geçen ışık toplandı ve spectrometreye iletildi ve bilgisayardaki bir program sayesinde spektrometredeki bilgiler dahilinde istenilen dalga boyundaki absorptans değeri bulundu. Absorptans değeri şu şekilde ifade edilmektedir:

$$A = cL\varepsilon \quad (20)$$

burada A absorptans, c absorblayan maddenin konsantrasyonu [mol L^{-1}], L ışığın aldığı yol [cm] ve ε ise sönme katsayısıdır [$\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$]. 1852 yılında Beer, bir bileşiğin absorpsiyon katsayısının bileşiğinin konsantrasyonu ile lineer orantılı olduğunu tanımladı [47].

$$\mu_a = \varepsilon c \quad (21)$$

Eşitlik 20 ve 21'yi birleştirilirse:

$$\mu_a = A/L \quad (22)$$

Eşitlik 22'de A değerini spectrometre tarafından verilmekte ve L değeri de 1 cm'dir. Bu şekilde ICG'nin absorpsiyon katsayısı hesaplandı. Daha sonra

literatürdeki şekliyle karşılaştırıldı ve sonuçların birbiriyle tutarlı olduğunu gözlemlendi. Literatürde ise ICG'nin absorpsiyon katsayısının hesaplanması şu şekilde yapılmaktadır:

İlk önce web sitesinde 808 nm için 10 μM ICG çözeltisinin absorpsiyon katsayı değerinin 3.419 cm^{-1} ve moleküler ağırlığının M_a 775 g. olduğunu çıkarıldı. Molarite formülünden yararlanarak intralipidin istenilen absorpsiyon katsayısı olabilmesi için gerekli ICG kütlelerini hesaplandı.

$$M(\text{molarite}) = \frac{n(\text{mol})}{V(\text{hacim})} \quad (23)$$

$$n(\text{mol}) = \frac{m(\text{kütle})}{M_a(\text{moleküler ağırlık})} \quad (24)$$

$$m = MVM_a \quad (25)$$

İlk önce hassas terazi ile eklenilecek ICG miktarı tartıldı. Çözelti için 1 mg ICG tartıldı ve eşitlik 25'den yararlanarak absorpsiyon katsayısını, bilinen molarite değerini kullanılarak kaç litre su gerekli olduğunu bulundu.

$$0.001g = 10 \times 10^{-6} M \times V \times 775g$$

$$V = 129ml$$

1 mg ICG ve 129 ml su ile 10 μM 'lık çözelti hazırlandı ve bu çözeltinin absorpsiyon katsayısının 3.419 cm^{-1} olduğunu literatürde bilinmektedir. Daha sonra Intralipidin absorpsiyon katsayısının memedeki gibi 0.04 cm^{-1} olmasını gerekmektedir. Intralipidin koyulduğu tank 5000 ml hacminde o yüzden 5000 ml hacmin absorpsiyon katsayısını 0.04 cm^{-1} yapılabilmesi için hazırlanan çözeltilerden kaç litre koyulacağını hesaplanması gerekmektedir. Bunun için bir orantı kuruldu.

$$10\mu\text{M} \rightarrow 3.419\text{cm}^{-1}$$

$$? M \rightarrow 0.04\text{cm}^{-1}$$

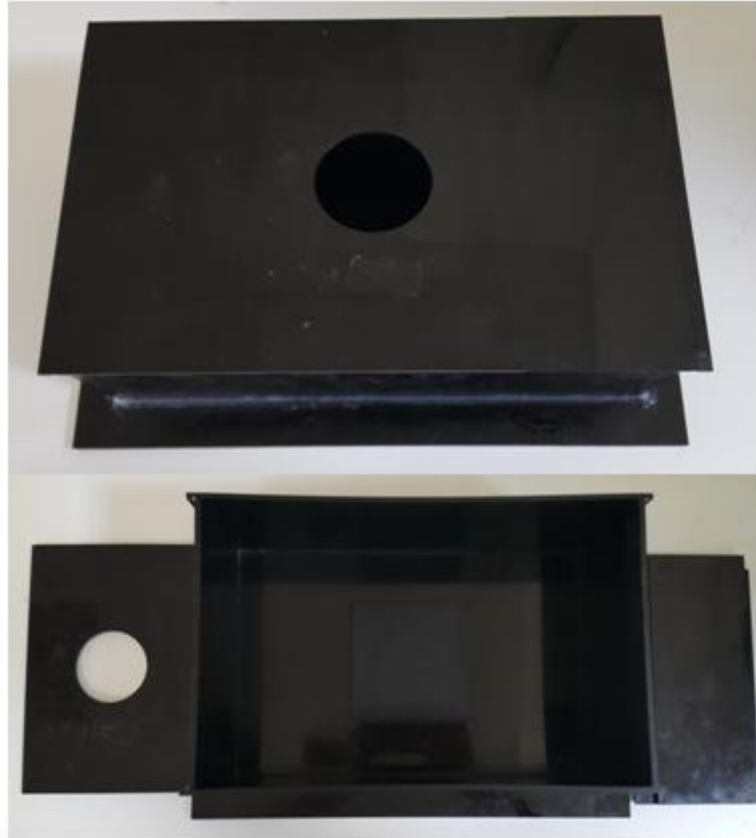
Doğru orantı kurulduğu zaman 5000 ml için gerekli molaritenin $0.117 \mu\text{M}$ olduğu bulundu. Hazırlanmak istenilen absorpsiyon katsayısı için intralipid tankının molarite değerini hesaplandı. Bundan sonra ise hazırlanan ICG çözeltisinden kaç litre koyulması gerektiğinin hesaplanması gerekmektedir. Onun için yapılması gereken:

$$M_1V_1 = M_2V_2 \quad (26)$$

$$10 \mu\text{M} \times V = 0.117 \mu\text{M} \times 5000 \text{ ml}$$

Eşitlik 26'da ICG çözeltisinden 58.5 ml koymamız gerektiğini bulundu. ICG çözeltisini İntralipid tankına koyulmadan önce toplam hacmi değişmemesi için ilk önce intralipid tankından 58.5 ml intralipid boşaltılıyor ve daha sonra 58.5 ml ICG çözeltisini ekleniliyor.

Benzer şekilde intralipid tankına koyduğumuz inklüzyonların da absorpsiyon katsayılarını hazırlarken aynı işlemler uygulanıyor. Deneylerde kullanılan inklüzyonların absorpsiyon katsayısı $\mu_a = 0.016 \text{ cm}^{-1}$ olarak seçildi.



Şekil 10 : İntralipid tankı

3.3. İntralipid Tankı

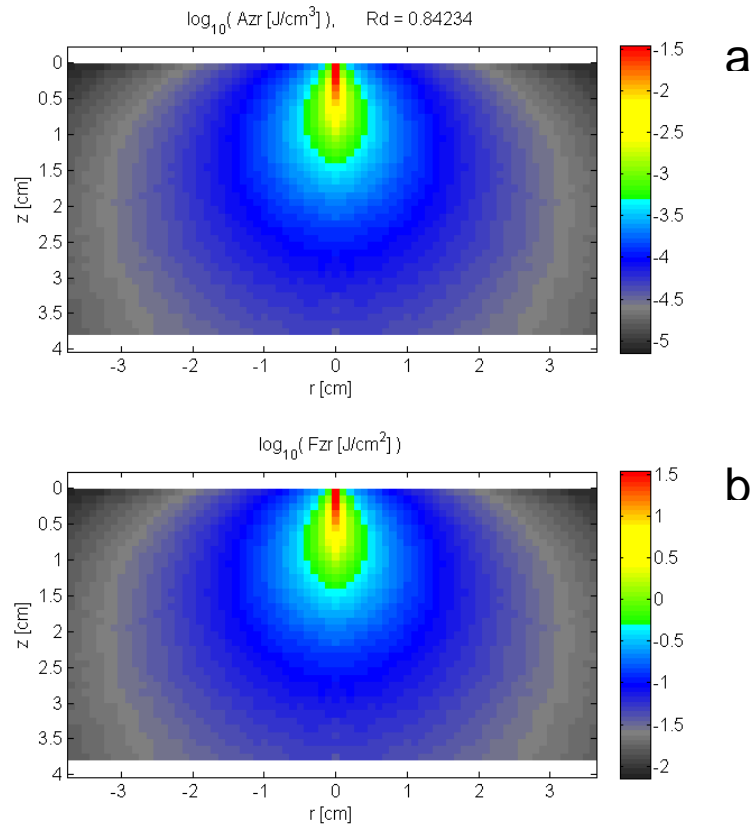
İntralipid tankı probu içerisine rahat yerleştirebileceğimiz ve dışarıdan herhangi bir ışık almayacak şekilde yapılmıştır.

Şekil 10'de görüldüğü gibi intralipid tankının üstünde sadece probun girebileceği kadar bir delik bulunmaktadır. İntralipid tankının boyutları 30x15x20 cm'dir.

3.4. Monte Carlo Simülasyonu ve Foton Yörüngelerinin Turbid Ortam İçindeki Dağılımları

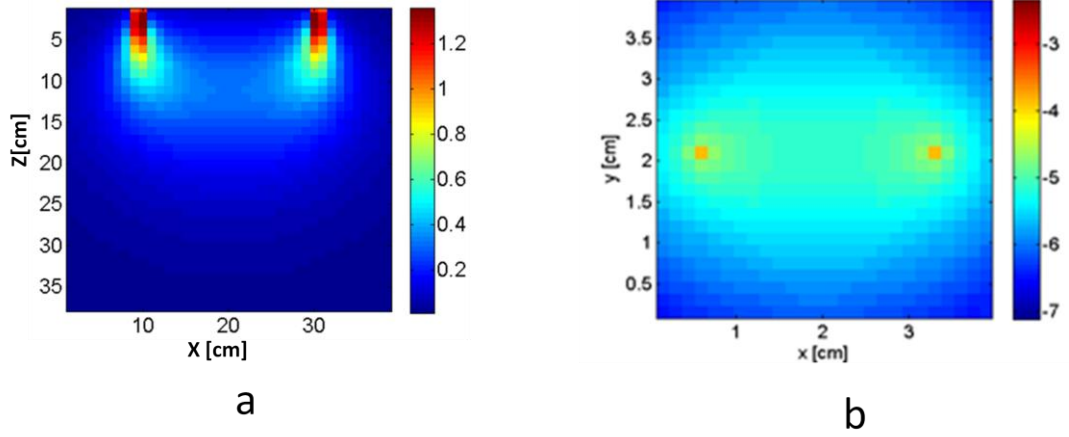
Geri yansıma geometrisi kullanan DOT sistemlerinde ışık düz bir çizgi şeklinde gitmediği için ağırlık hesabının yapılması biraz daha zor. Bunun için Monte Carlo simülasyonlarından yararlanarak istenilen absorpsiyon ve saçılma katsayısına sahip ortam oluşturulup fotonların izleyeceği yolu ve derinlik ve ışık kaynağından radyal uzunluk fonksiyonu şeklinde akı yoğunluğunu hesaplanabilmektedir. Bunun sonucunda ağırlık matrisi elde edilmektedir.

$$A(r_s, r, r_d) = \phi_{kaynak}(r_s, r) \phi_{detektör}(r, r_d)$$



Şekil 11 : a) foton enerjisi b) akı yoğunluğu

Şekil 11'da görüldüğü gibi bir noktadan giren ışık bütün ortama dağılmaktadır. Ortama dağılan ışık kaynaktan uzaklaştıkça enerjisi de azalmaktadır. Bundan dolayı kaynak detektör mesafesini ne kadar uzun tutulursa toplanan ışık şiddeti de ona göre azalacaktır.

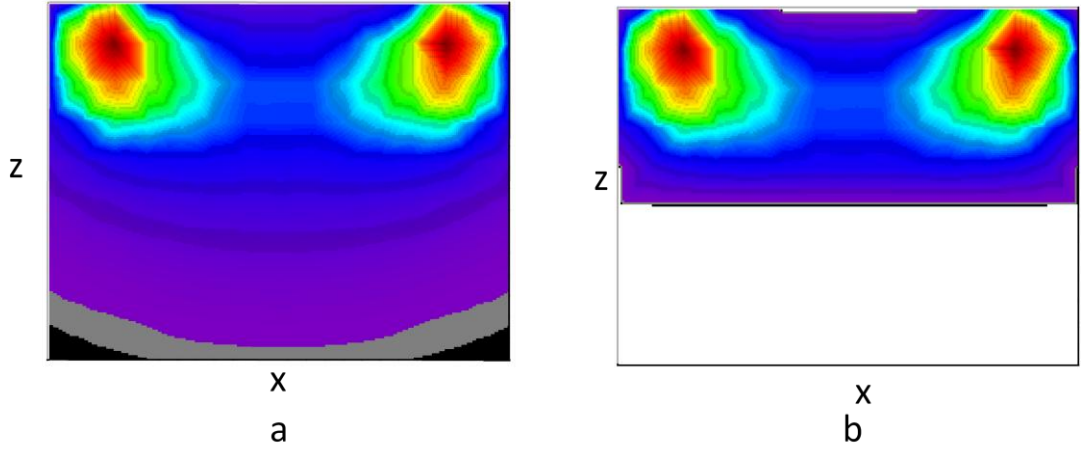


Şekil 12 : a) Bir kaynak detektör çiftinin yandan görünümü, b) kaynak detektörün üstten görünümü

Şekil 12'de bir kaynaktan gönderilen fotonların belli bir mesafedeki bir detektörden toplanması gösterilmektedir. Burada kaynaktan çıkan fotonlar aynı Şekil 11'de olduğu gibi her yöne gitmektedir fakat belli bir mesafedeki detektörden toplanan ışık Şekil 12-a'da olduğu gibi muz benzeri bir yörünge oluşturmaktadır [48]. Bu yörüngeler kaynak-detektör çiftinin arasındaki mesafeye, absorpsiyon ve saçılma katsayısına bağlı olarak değişmektedir. Şekil 12-b'de ise kaynak-detektör çiftinin üstten görünümü verilmektedir. Kırmızı noktalar kaynak detektör fiberlerinin olduğu yerlerdir.

3.5. Geri-Çatım Teknikleri

Geri-çatım teknikleri kullanırken ağırlık matrisi sparse yapıldı. Ağırlık matrisinde bir kaynak-detektör çiftinin muz yörüngesinden uçlara doğru gidildiğinde ağırlık katsayıları sıfıra yakın olmaktadır. Değerler sıfır olmadığı için her iki geri-çatım tekniğinde de işlemler çok uzun sürmektedir. Bu yüzden belli bir seviyeden sonraki ağırlık katsayılarını sıfır yapıp ağırlık matrisi oluşturuldu. Şekil 13-a'da görüldüğü gibi herhangi bir işlem uygulanmadığında oluşturulan ağırlık matrisi verilmektedir. Her bir kaynak-detektör çifti için eşik değeri belirleyip bu değerin %50'si altında kalan değerler sıfırlandı (Şekil 13). Böylelikle her bir denklem için işleme giren voksel sayısı (bilinmeyen) azaltılmış oldu.



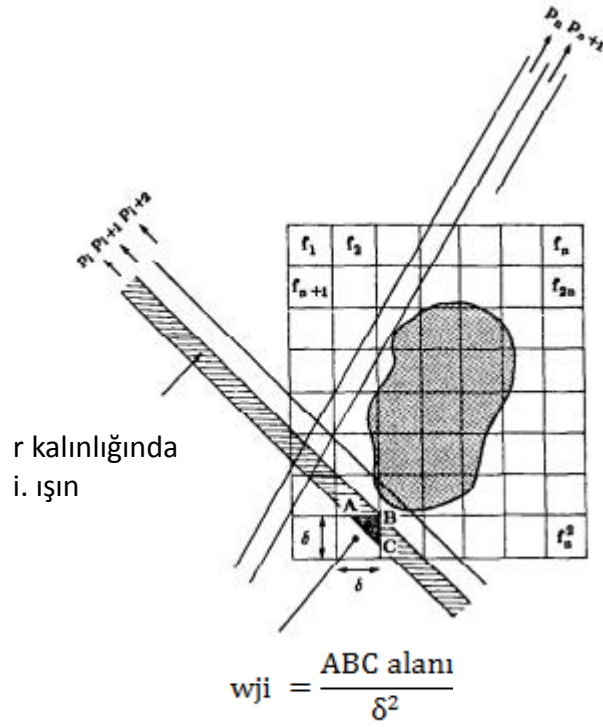
Şekil 13 : Kaynak-detektör çifti için ağırlık katsayıları (a) Ağırlıklı oynanmadan çıkarılmış bir kaynak detektör fonksiyonu, (b) Ağırlığın %50'si kesilip oluşturulan kaynak detektör fonksiyonu

3.5.1. Cebirsel geri-çatım tekniği

Cebirsel geri-çatım tekniği (ART), iterasyona bağlı olarak görüntü oluşturma tekniğidir ve uzun bir geçmişi vardır ve literatürde çok kullanılmaktadır. İlk olarak 1937 yılında Kaczmarz dizayn etmiştir [49]. Daha sonra Kaczmarz'dan bağımsız olarak Gordon ve ark. kullanmıştır [50]. SIRT satır tabanlı bir geri-çatım algoritmasıdır. İstenilen görüntüyü oluşturabilmek için denklemler arasında izdüşüm uygulanarak denklemleri sağlayan çözüm bulunur.

Şekil 14'de görüldüğü gibi X-Ray görüntüleme sisteminin çalışma prensibi gösterilmektedir. ART kullanırken X-Ray metodu DOT sistemine uyarlanarak kullanılmıştır. 2 boyut için w_{ji} o pikselin ağırlık katsayısıdır. X-Ray için piksellerin ağırlıklarını hesaplamak kolay çünkü gönderilen ışın demeti düz bir çizgi şeklinde gittiği için aldığı yol biliniyor ve böylelikle hangi piksellerden geçtiği biliniyor. Her bir piksel için ağırlık fonksiyonu o ışın demetinin piksel üzerinde ne kadarlık bir alandan geçtiğinin tüm pikselinin alanına oranıdır. Eğer ışın demeti o pikselden geçmiyorsa ağırlığı 0, ışın demeti o pikselin tümünden geçiyor ise ağırlığı 1 olmaktadır. Bunun dışında ise ağırlık 0 ile 1 arasında değer almaktadır.

Şekil 14'de her bir p_i ayrı bir ölçüm ve f_j 'de piksellerin absorpsiyon değerini gösteren sabit bir terim ise ikisi arasındaki bağıntı şu şekilde gösterilir:



Şekil 14 : X-ray çalışma prensibi

$$\sum_{j=1}^N w_{ij} f_j = p_i, \quad i = 1, 2, \dots, M \quad (27)$$

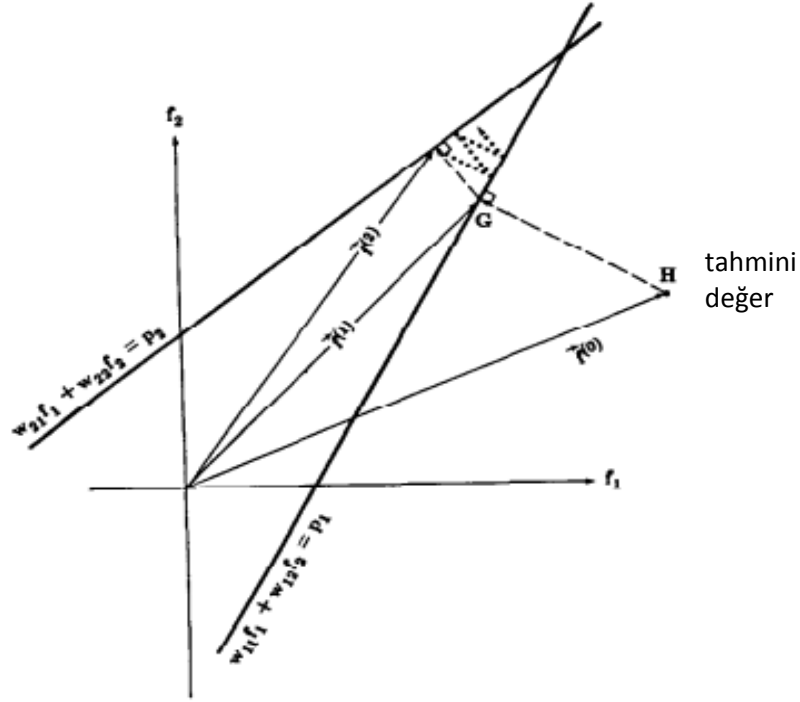
M toplam ölçüm sayısı, w_{ij} i. ölçümün j. piksel üzerindeki ağırlığıdır. w_{ij} lerin oluşturduğu kümeye ağırlık matrisi denilir. Eğer bir x-ray ışını bir pixelden geçmiyor ise pikselin ağırlık değeri sıfır olur. Burada f_j ise bir bir pixele atanan absorpsiyon katsayısı değeridir.

ART yöntemi her bir iterasyonda kendini güncelleyerek sonuca ulaşır. Yöntem uygulanmadan önce her bir piksele absorpsiyon katsayısı değerleri atanması gerekmektedir. Bu tahmini değerler atandıktan sonra sistem her bir iterasyonda bu değerleri günceller ve çözümü bulana kadar devam eder. Burada, $f^{(k)}$ ve $f^{(k-1)}$ arasındaki fark istenilen değerden daha küçük olursa sistemim çalışması durur ve piksellerin absorpsiyon değerleri atanmış olur.

$$\vec{f}^{(k)} = \vec{f}^{(k-1)} + \frac{p_i - \sum_{j=1}^N w_{ij} f_j^{(k-1)}}{\sum_{j=1}^N w_{ij}^2} w_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, M \quad (28)$$

Denklemden k iterasyon sayısını göstermekte ve 1'den başlamaktadır. $\vec{f}^{(0)}$ değeri ART başlamadan önce atanmış tahmini sonuçlar ve $\vec{f}^{(k-1)}$ bir sonraki $\vec{f}^{(k)}$ düzlem için izdüşümdür. Denklemden tahmin edilen önceki absorpsiyon değerleri hata parametresi olan $\Delta f^{(k)}$ eklenerek güncellenir ve güncelleme işlemi bütün izdüşümler ve yinelemeler bitene kadar tekrar eder [51].

$$\Delta f_j^{(k)} = \vec{f}^{(k)} - \vec{f}^{(k-1)} = \frac{p_i - \sum_{j=1}^N w_{ij} f_j^{(k)}}{\sum_{j=1}^N w_{ij}^2} w_{ij} \quad (29)$$



Şekil 15 : ART çalışma prensibi

Örnek olarak Şekil 15'de 2 bilinmeyenli ve iki denklemlili bir sistemin ART yöntemi kullanılarak çözüme nasıl gidildiği gösterilmektedir. H noktası bizim için tahmini değerler atadığımız yer ve ilk izdüşümü bu noktadan p_1 noktasına yapmaktadır. Daha sonradan p_1 düzleminde p_2 düzlemine izdüşüm yapılmaktadır ve sistemde kaç tane düzlem varsa sırasıyla devam edilmekte ve eğer istenilen hata parametresine ulaşılmadıysa tekrar en başa dönerek tekrar düzlemler arasında izdüşüm yapılmaktadır [52].

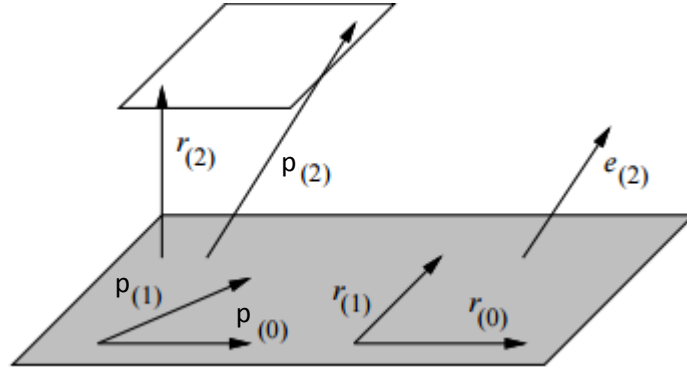
Bu metodu bilgisayarlara taşıdığına, ilk önce başlangıç noktası belirleniyor. Kolay olması için bütün değerlere sıfır atanabilmektedir. N tane bilinmeyene sahip bir sistemde tahmini ilk değerler vektörü $\vec{f}^{(0)}$ şu şekilde gösterilebilir $f_1^{(0)}, f_2^{(0)}, \dots, f_N^{(0)}$.

3.5.2. Truncated Conjugated Gradient

Truncated Conjugated Gradient (TCG), matematikte simetrik ve pozitif lineer denklem sistemlerini sayısal çözümler getiren bir algoritmadır. Bu algoritma da büyük sistemlerde çözümü bulmak için iterasyon kullanır.

TCG sonuca gitmesi için arama vektörlerini (p) kullanır. Arama vektörleri residualler (r) kullanılarak yapılır. Her residual önceki arama vektörlerine ve önceki residuallere ortogondur. Her bir residual bir önceki residualin ve $Ap_{(i-1)}$ 'in lineer kombinasyonu olarak gösterilir. Her bir $p_{(i-1)} \in P_i$ (i . uzay) olmak üzere;

$$\begin{aligned} P_i &= \text{span}(p_0, Ap_0, A^2p_0, \dots, A^{i-1}p_0) \\ &= \text{span}(r_0, Ar_0, A^2r_0, \dots, A^{i-1}r_0). \end{aligned} \quad (30)$$



Şekil 16 : Residualler ve arama vektörleri

Bu alt uzaylara Krylov alt uzayları denir. Gram-Schmidt sabitini (β) alıp daha sade hale getirirsek bir çok β sıfır olmuş oluyor. Böylelikle eski arama vektörlerini saklamaya gerek kalmamaktadır. CG algoritmasını en önemli kılan özelliklerinden biri yer güçlüğü ve zaman güçlüğüdür ve her bir iterasyonda gerekli zaman azaltılmıştır.

Bütün bunları tek bir seferde yazmak gerekirse Conjugate Gradient algoritması şu şekildedir [53]:

$$p_0 = r_0 = b - Ax_0,$$

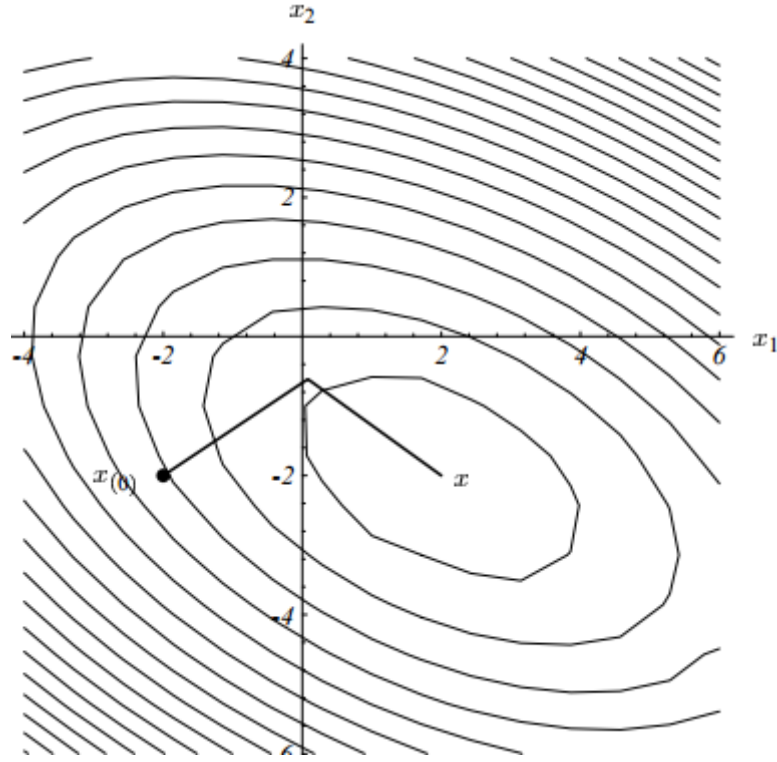
$$\alpha_i = \frac{r_i^T r_i}{p_i^T Ap_i},$$

$$x_{i+1} = x_i + \alpha_i p_i,$$

$$r_{i+1} = r_i - \alpha_i A p_i,$$

$$\beta_{i+1} = \frac{r_{i+1}^T r_{i+1}}{r_i^T r_i},$$

$$p_{i+1} = r_{i+1} + \beta_{i+1} p_i.$$



Şekil 17 : Conjugate Gradient metodu

3.5.3. Sayısal Örnek

Conjugated gradient metodu sayısal bir örnek vermek için basit bir örnek verebiliriz. $\mathbf{Ax}=\mathbf{b}$ şeklinde lineer bir denklem düşünecek olursak

$$Ax = \begin{bmatrix} 4 & 1 \\ 1 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix}$$

Bu denklemde x_1 ve x_2 değerlerini bulunması gerekmektedir. Referans olması için çözümü daha önceden bilinen bir denkleme conjugated gradient yöntemi uygulandı. Bu denklemin çözüm kümesi;

$$x = \begin{bmatrix} 1 \\ 11 \\ 7 \\ 11 \end{bmatrix}$$

İlk olarak tahmini değerler atanmaktadır. Bu örnekte çözüme gitmek için $x_0 = \begin{bmatrix} 2 \\ 1 \end{bmatrix}$ tahmini değerleri seçiliyor. İlk adım olarak x_0 ile ilgili residual vektörünü (r_0) bulmak. $r_0 = b - Ax_0$ formülünden yararlanılarak residual vektörünü hesaplanabilir ve hesaplamalar sonucu ilk residual vektörü şu şekilde çıkmaktadır.

$$r_0 = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 4 & 1 \\ 1 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 2 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix}$$

Bu değerler ilk iterasyon olduğu için residual vektörü r_0 , başlangıç arama yönü p_0 olarak kullanılacak ve sonraki iterasyonlarda arama yönü seçimi değişecektir. Şimdi ise sayısal değer olan α_0 değerinin hesaplanması gerekmektedir.

$$\alpha_0 = \frac{r_0^T r_0}{p_0^T A p_0} = \frac{\begin{bmatrix} -8 & -3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix}}{\begin{bmatrix} -8 & -3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 4 & 1 \\ 1 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix}} = \frac{73}{331}$$

Eşitliği kullanarak x_1 'i hesaplanabilmektedir. Buradaki 1 iterasyon sayısını göstermektedir.

$$x_1 = x_0 + \alpha_0 p_0 = \begin{bmatrix} 2 \\ 1 \end{bmatrix} - \frac{73}{331} \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.2356 \\ 0.3384 \end{bmatrix}$$

Bu sonuçla ilk iterasyon bitmiş olmaktadır. Şimdi bir sonraki iterasyona geçilebilir. Bunun için ilk önce sıradaki residual vektörünün r_1 hesaplanması gerekmektedir.

$$r_1 = r_0 - \alpha_0 A p_0 = \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix} - \frac{73}{331} \begin{bmatrix} 4 & 1 \\ 1 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.2810 \\ 0.7492 \end{bmatrix}$$

Diğer adım ise sıradaki arama yönü vektörünün (p_1) hesaplanması için gerekli olan sayısal değeri β_0 bulmaktır.

$$\beta_0 = \frac{r_1^T r_1}{r_0^T r_0} = \frac{\begin{bmatrix} -0.2810 & 0.7492 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -0.2810 \\ 0.7492 \end{bmatrix}}{\begin{bmatrix} -8 & -3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix}} = 0.0088$$

Şimdi bulunan sayısal değer β_0 ile sıradaki arama vektörünü p_1 belirlemek

$$p_1 = r_1 + \beta_0 p_0 = \begin{bmatrix} -0.2810 \\ 0.7492 \end{bmatrix} + 0.0088 \begin{bmatrix} -8 \\ -3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.3511 \\ 0.7229 \end{bmatrix}$$

Şimdi yeni bulunan arama vektörünü (p_1) ile α_0 ile aynı yöntemi kullanarak α_1 sayısal değerini hesaplaması

$$\alpha_1 \frac{r_1^T r_1}{p_1^T A p_1} = \frac{\begin{bmatrix} -0.2810 & 0.7492 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -0.2810 \\ 0.7492 \end{bmatrix}}{\begin{bmatrix} -0.3511 & 0.7229 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 4 & 1 \\ 1 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -0.3511 \\ 0.7229 \end{bmatrix}} = 0.4122$$

Son olarak x_2 'yi x_1 ile aynı yöntemle hesaplanacak olursa

$$x_2 = x_1 + \alpha_1 p_1 = \begin{bmatrix} 0.2356 \\ 0.3384 \end{bmatrix} - 0.4122 \begin{bmatrix} -0.3511 \\ 0.7229 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.0909 \\ 0.6364 \end{bmatrix}$$

x_2 değerlerine bakıldığı zaman sistemin çözümüne en iyi yaklaşan çözüm olduğu görülmektedir.

BULGULAR

Difüz optik tomografi sistemi ile ölçüm alınması için intralipid tankına 5000 mL ICG + su + intralipid koyuluyor. Bu şekilde hazırlanan tankta ışık dibe kadar ulaşmadığı için bu sistemlere yarı sonsuz uzay denmektedir.

Oluşturulan 3 boyutlu uzay x-y-z boyutlarında sırasıyla 39x39x24 mm'den oluşmaktadır ve voksel sayısı ise 15x15x10'dur. Bu durumda bir vokselin boyutu 2.6x2.6x2.4 mm olmaktadır. Bu şekilde toplam voksel sayısı 2250 ve toplam ölçüm sayımız ise $49 \times 49 = 2401$ tanedir.

Difüz Optik Tomografi sistemi ile intralipid tankına absorpsiyon ve saçılma katsayıları istenilen değerde olan intralipid hazırlanıp ölçümler alındı. Sırasıyla absorpsiyon ve saçılma katsayı değerleri 0.04 cm^{-1} ve 10 cm^{-1} 'dir. İntralipid tankına ilk önce homojen karışım koyulmaktadır. Homojen karışımın içinde ICG, su ve intralipid bulunmaktadır. Bu şekilde intralipid tankının kapağını kapatılıp probun alt yüzeyi homojen karışıma geçecek şekilde yerleştirilmekte ve ölçüm alınmaktadır. Bu ölçümler bizim için kalibrasyon datalarını oluşturmaktadır. Kaynak ve detektör fiberlerinin aynı derecede ışığı iletememesi ya da çok ufak da olsa aynı komşuluğa sahip farklı kaynak-detektör çiftlerinin aralarındaki uzaklıklarının farklı olmasından dolayı tüm kaynak ve detektör fiberleri birbiriyle aynı ışığı taşıyamamaktadır. Bu yüzden ilk önce içinde inklüzyon olmayan intralipid ICG çözeltisi üzerinde kalibrasyon ölçümleri alınmaktadır.

Bu ölçümler bittikten sonra içine istenilen absorpsiyon ve saçılma katsayısına sahip inklüzyon yerleştirilmektedir. Inklüzyonun absorpsiyon ve saçılma katsayı değerleri 0.16 cm^{-1} ve 10 cm^{-1} olarak seçildi. Arka plan saçılma katsayısı ile aynı fakat arka plan absorpsiyon katsayısının 4 katı bir absorpsiyon değerine sahiptir. Ölçümlerde kontrastı oluşturacak olan arka planla inklüzyon arasındaki absorpsiyon farkıdır. Hazırlanan inklüzyonların çapı ise 1 cm'dir. Daha sonra intralipid içinde farklı derinliklere konularak ölçümler alındı.

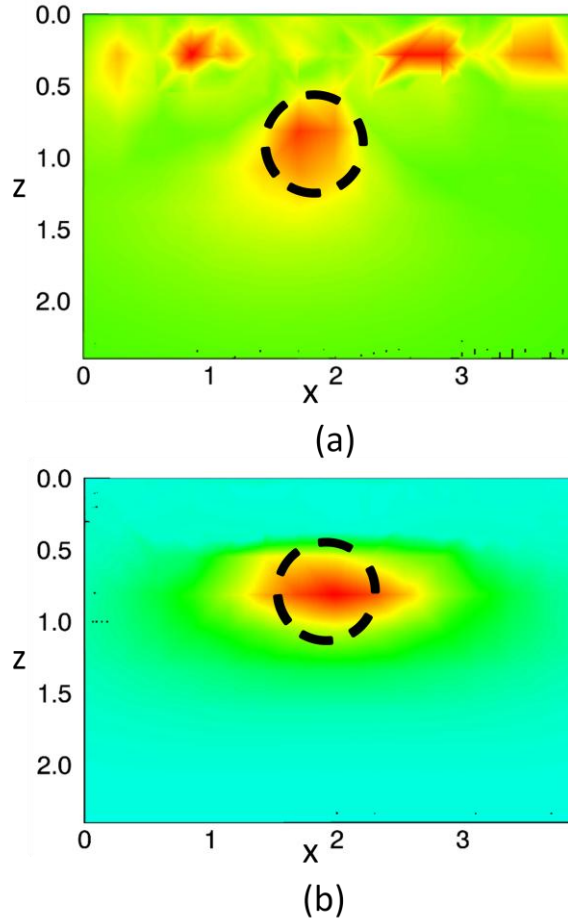
Alınan ölçümleri herhangi bir algoritmaya sokmadan önce kalibre edilmesi gerekmektedir. Bu yüzden alınan ölçüm dataları intralipid içine inklüzyon koymadan önceki alınan kalibrasyon datasına bölünmektedir.

$$R = M_{ölçüm} / M_{kalibrasyon} \quad (31)$$

Burada $M_{ölçüm}$ içinde inklüzyon varken alınmış datalar, $M_{kalibrasyon}$ intralipid tankında sadece homojen karışım varken ki ölçümlerdir. R kalibre edilmiş 49x49 boyutunda bir matristir ve algoritmalara bu datalar sokulmaktadır. Bu bölme işleminde aynı kaynak-detektör çiftlerini birbirine bölünmektedir. Böylelikle kalibre edilen veriler fiberlerin ışığı gönderme ve toplama verimliliklerinden bağımsız olmaktadır.

Kalibre edilen veriler geri çatım algoritmalarında kullanılarak 3 boyutlu görüntüler oluşturulacaktır. Bütün bu işlemleri MATLAB programını kullanarak yapılmaktadır.

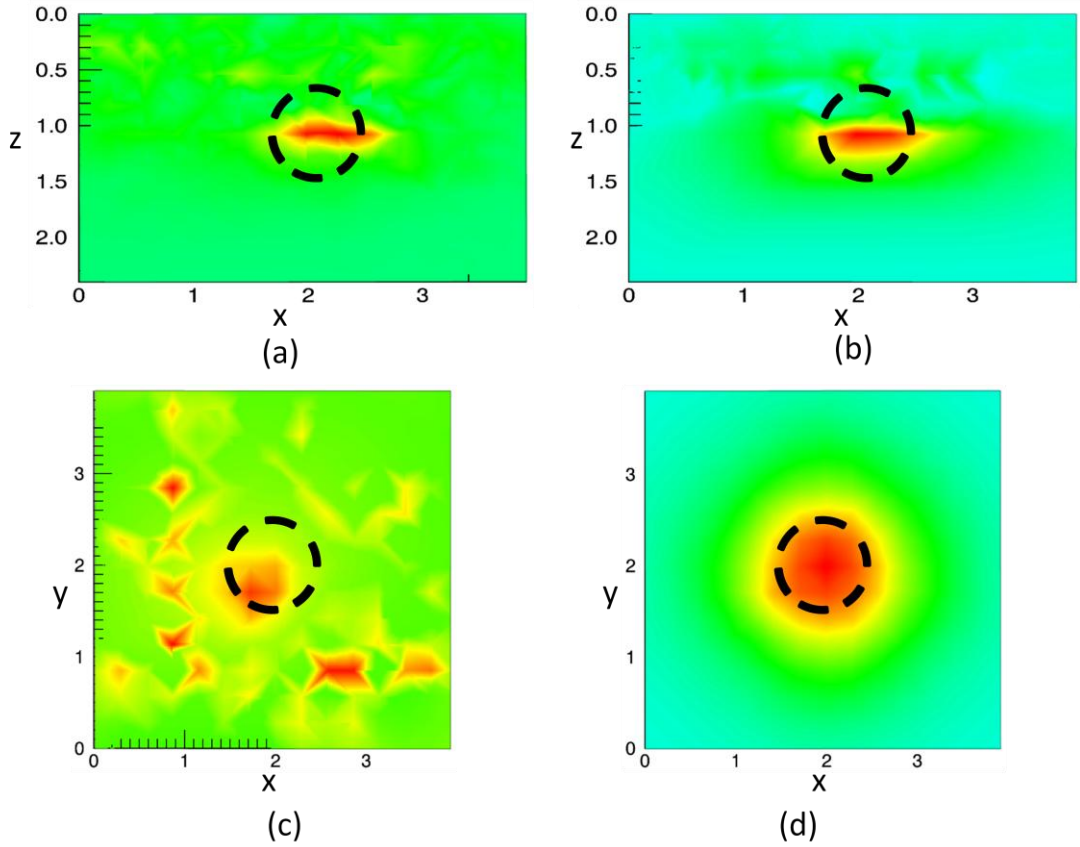
4.1. Üç Boyutlu Görüntü Oluşturma



Şekil 18: (a) ART ile, (b) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde verilmektedirler.

İlk önce inklüzyon 7 mm derinliğe koyulup, bu şekilde ölçümler alındı. Kalibre edilen ölçüm sonuçları ART ve TCG algoritmaları kullanılarak 3 boyutlu görüntüler oluşturdu. Şekil 18'de inklüzyon z boyutunda 7 mm derinliğe ve x-y

konumunda ise tam ortaya konulmuş bir şekil görülmektedir. Şekildeki görüntüler x-z boyutunu göstermektedir. Şekil 18-a ART yöntemi kullanılarak oluşturulmuş 3 boyutlu görüntü iken Şekil 18-b TCG yöntemi kullanılarak oluşturulmuş 3 boyutlu görüntüdür. Görüntülere bakıldığı zaman TCG yöntemi ART yöntemine göre derinliği daha iyi saptadığı görülmektedir. TCG yöntemi sadece derinliği doğru bulmanın yanında görüntülere bakıldığı zaman ART yönteminde artifactlerin de olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin difüz optik tomografi sistemi ile alınan dataların gürültülü olması ve sistemin over-determined olduğunu söylenebilir. TCG algoritması gürültülü datalarla 3 boyutlu görüntü oluşturmakta daha iyi olduğu görülmektedir.



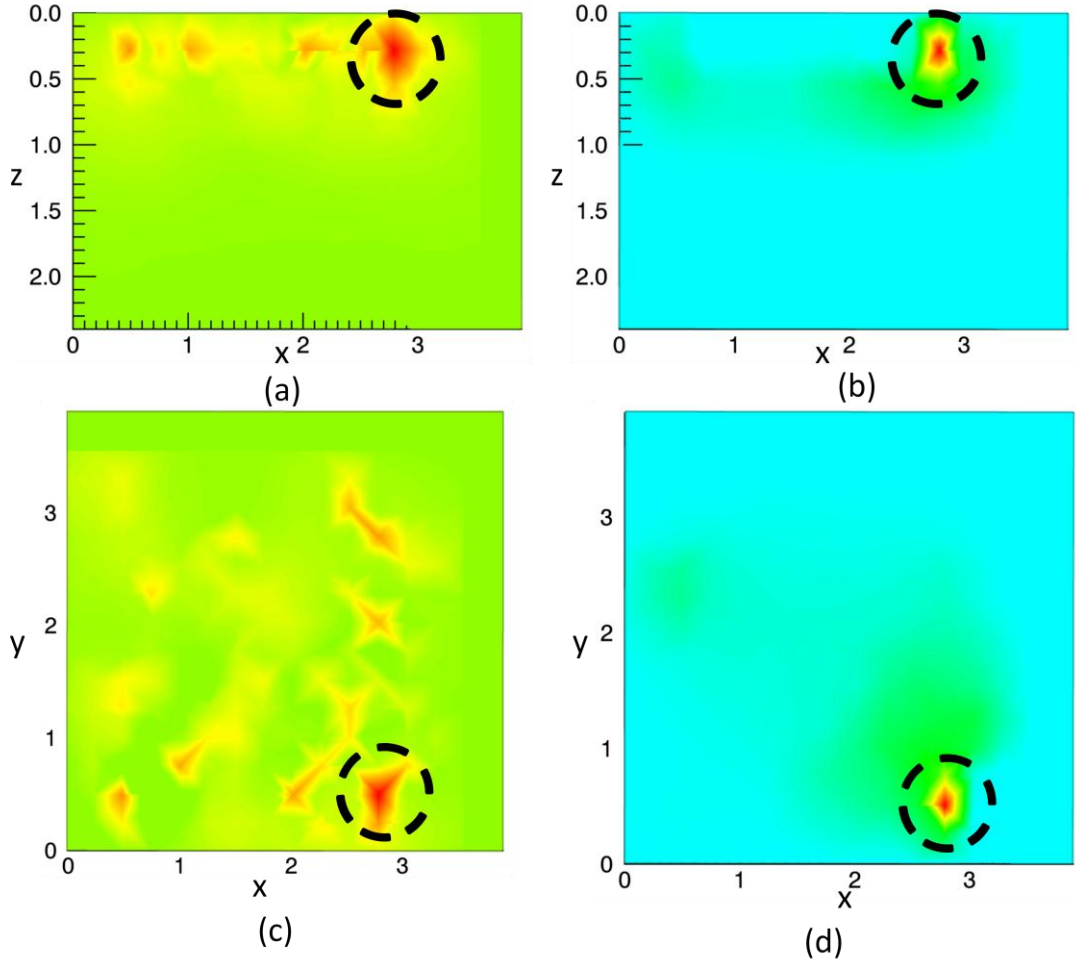
Şekil 19 : (a) ART ile, (c) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde (b) ART ile, (d) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-z düzleminde verilmektedirler.

Şekil 19'de absorberı biraz daha aşağı indirildi fakat x-y doğrultusunda hiç bir şeyi değiştirmede. x-y ekseninin tam merkezinde z ekseninde ise 1.2 cm aşağıya konuldu. a ve b görüntüleri ART yöntemi uygulanarak oluşturulmuş görüntüler ve sırasıyla x-y ekseninde ve x-z ekseninde ki 2 boyutlu görüntüler vardır. Aynı şekilde c ve d'deki şekiller TCG algoritması ile oluşturulmuş

görüntülerdir ve sırasıyla x-y ekseninde ve x-z ekseninde ki 2 boyutlu görüntülerdir.

Şekil 19 b ve d'yi incelendiği zaman ART algoritmasının derinliği tam olarak veremediğini görülmektedir. Buna rağmen TCG algoritması ile oluşturulan görüntü de inklüzyonun yerini daha iyi şekilde verdiği görülmektedir. Her iki görüntüye de karşılaştırıldığı zaman absorber derine konulunca z eksenindeki absorberın kalınlığı da daralmış oldu.

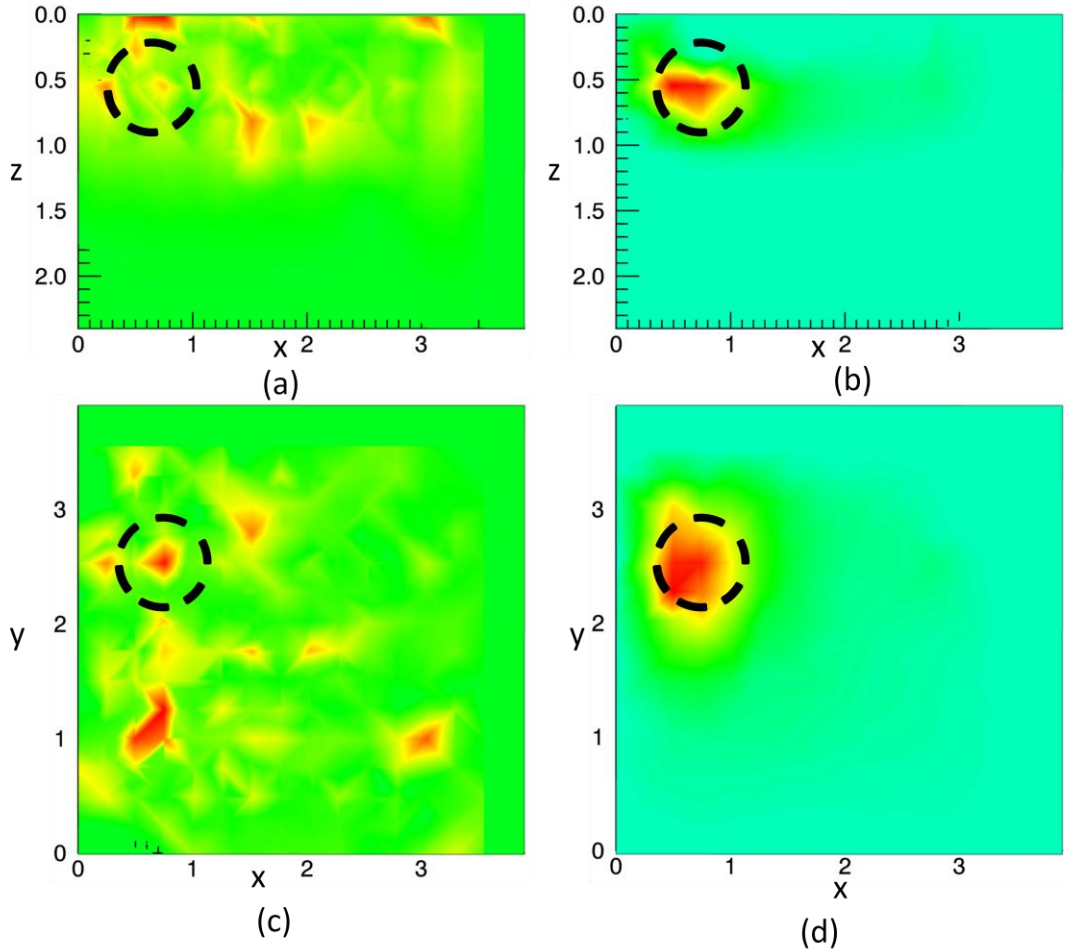
Şekil 19 a ve c incelendiği zaman ART algoritması yine bir çok artifact oluşturduğu görülmektedir. Buna rağmen TCG algoritması daha temiz bir görüntü oluşturmaktadır. x-y eksenine bakıldığı zaman TCG algoritması 1cm çapındaki absorberı daha düzgün şekilde vermektedir.



Şekil 20 : (a) ART ile, (b) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-z düzleminde (c) ART ile, (d) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde verilmektedirler.

Şekil 20'de absorber x ekseninde 2.8 cm y ekseninde 0.5 cm ve z ekseninde ise 0.3 cm'ye koyulup ölçüm alındı. Bu ölçümde inklüzyonu probun merkezinden uzak bir yere koyulduğu zaman nasıl bir görüntü oluşturacağını gözlemlendi. Inklüzyon x-y ekseninde prob merkezinden uzağa koyulduğu için z ekseninde derine yerleştirilememektedir. Bunun sebebi ise o kısmın altında derinde pek fazla kaynak detektör çifti eşleşmesi olmamasıdır.

Şekil 20 a ve c görüntüleri ART yöntemi uygulanarak oluşturulmuş görüntüler ve sırasıyla x-z ekseninde ve x-y ekseninde ki 2 boyutlu görüntüler vardır. Aynı şekilde b ve d'deki şekiller TCG algoritması ile oluşturulmuş görüntülerdir ve sırasıyla x-z ekseninde ve x-y ekseninde ki 2 boyutlu görüntülerdir.



Şekil 21 : (a) ART ile, (b) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-z düzleminde (c) ART ile, (d) TCG ile oluşturulmuş görüntüler olup x-y düzleminde verilmektedirler.

ART algoritması ile 3 boyutlu görüntü oluşturulduğunda yerini ne kadar doğru verse de yine de çok sayıda artifact görülmektedir. İnküzyonların yerlerini bilinmiyor olunsaydı, görüntüye bakılarak cismin nerde olduğunu anlayamayabilirdi.

Şekil 21'de aynı şekilde a ve c görüntüleri ART yöntemi uygulanarak oluşturulmuş görüntüler ve sırasıyla x-z ekseninde ve x-y ekseninde ki 2 boyutlu görüntüler vardır. Aynı şekilde b ve d'deki şekiller TCG algoritması ile oluşturulmuş görüntülerdir ve sırasıyla x-z ekseninde ve x-y ekseninde ki 2 boyutlu görüntülerdir.

Bu deneyde absorber diğer köşeye koyularak ölçüm alındı ve biraz daha derine indirildi. Absorber x ekseninde 0.8 cm y ekseninde 2.5 cm ve z ekseninde ise 0.5 cm'ye koyuldu ve ölçümler alındı. Alınan ölçümlerle her iki algoritma da kullanılarak 3 boyutlu görüntü oluşturulduğunda ART ile herhangi bir sonuç elde edilemedi. Buna rağmen TCG algoritması ile oluşturulan görüntü tam da istenilen yerde oluşmaktadır.

Her iki algoritma da kullanırken iterasyon sayısı gözlemsel olarak belirlendi. Aynı data ile bir çok iterasyon sayısında görüntü oluşturulup o görüntülerden hangisinin daha iyi olduğuna bakılarak karar verildi. İntralipid deneyleri olduğu için absorberın yerini net bir şekilde bilindiğinden, oluşturulan görüntülerle karşılaştırılıp hangi görüntü daha doğru sonuç veriyse o görüntüler kullanıldı. TCG algoritması için en iyi görüntüyü 6 ile 12 arasındaki iterasyon sayılarında görürken ART için 3 ile 10 arasındaki iterasyon sayılarında en iyi görüntüyü verdiğini gözlemledik. Bu optimum iterasyon sayılarının üstüne çıkıldığında veya altına inildiğinde görüntülerde gürültü çok fazla artmakta ve absorberın derinliği ve boyutları değişmektedir. Eğer iterasyon sayısı çok fazla olursa anlamlı herhangi bir görüntü görülmemektedir.

TARTIŞMA

Meme kanseri günümüzde kadınlar arasında çok yaygın şekilde görülen ve en fazla ölüm oranına sahip bir kanser türüdür [1]. Bu yüzden erken teşhis ölüm oranını azaltmak için çok önemli bir unsurdur. Şu anda kullanılan tanı yöntemlerinden en efektif olarak kullanılan X-ray mamografi ve ultrasondur. Fakat X-ray mamografi özellikle 50 yaş altındaki kadınların meme yapısından dolayı çok fazla negatif false oranına sahiptir [5]. Kalsifikasyonları, benign ve malign tümörler arasında ayırım yapamamaktadır [6]. Ultrasonda da benign ve malign tümörler üst üste geldiğinde ayırım yapması zorlaşmaktadır [54].

Geçtiğimiz yıllar boyunca difüz optik tomografi sistemi üzerine çok fazla gelişme olmuştur. İlk başlarda karanlık odada memeden ışığı geçirip geçen ışık çıplak gözle incelenmekteydi [2]. Daha sonra 1980 yılında kızıl ötesi ışık ve ona duyarlı bir kamera kullanılarak memenin iç yapısı hakkında bilgi edinildi [3]. 1990'lı yıllarda ise memenin görüntüsünü oluşturmak için bilgisayardan yararlanılmaya başlanmış ve bir çok grup bilgisayar tomografisi teknikleri geliştirmiştir [4]. Difüz optik tomografi için seçilen ışığın dalga boyu 700-900 nm seçilmiştir. Bunun sebebi bu dalga boyu aralığında suyun ve yağın absorpsiyon katsayısının hemoglobine göre çok az olmasıdır. Bu yüzden bu dalga boyunda vücut ışığı çok fazla geçirmektedir ve buna "body window" denmektedir.

Çalıştığımız difüz optik tomografi sistemi geri yansıma geometrisinde çalışmaktadır. Kaynaktan çıkan fotonlar doku veya benzeri bir yapıya girdikten sonra bir kaç saçılmadan sonra geri yansyarak detektörler tarafından toplanır ve foto diyotlar sayesinde bu fotonlar elektriksel sinyale dönüştürülür ve sonunda algoritmalarda kullanabileceğimiz datalarımızı oluşturur. Toplanan ışık integrasyon zamanına bağı olarak orantılı şekilde sayısal değerler vermektedir. Buradaki amaç yakın komşuluklarda kısa iterasyon zamanını kullanırken uzak komşuluklarda uzun iterasyon zamanını kullanmak çünkü yakın komşuluklar aynı ışık şiddetiyle 10 ms dahi doyuma giderken uzak komşuluklar için bu süre ışık toplamak için yeterli gelmiyor.

Elimizdeki datalarla hem ART algoritması hem de TCG algoritmasını kullanarak 3 boyutlu görüntü oluşturmaktayız. ART ve TCG yöntemlerinin

seçilmesinin sebebi literatürde çok yaygın şekilde kullanılmalarıdır. Sistemimizde 2401 ölçüm datası ve 2250 voksel bulunmaktadır yani ölçüm sayımız bilinmeyenden daha fazladır. Bu şekildeki sistemlere over-determined sistemler denir. Tam tersi durum için ise under-determined sistemler denir. Sistemimiz over-determined bir sistemdir. Literatürde çoğunlukla under-determined sistemler için bu algoritmalar kullanılmış. Sistemimiz yeni olduğundan ve literatürde de böyle bir sistem bulunmadığı için hangi algoritma ile daha iyi çalışacağını saptamak istedik.

Her iki algoritma da MATLAB programı kullanılarak kodları yazıldı ve çalışır hale getirildi.

Bu çalışmada iterasyon sayısı gözlemsel olarak bulundu. Intralipid deneyleri olduğu için oluşturulan görüntü ile absorberın yeri karşılaştırabiliyor. Fakat meme kanseri hastaları üzerinde denemek için iterasyon sayısını başka bir yöntem bulunarak saptanması gerekmektedir. Bir sonraki çalışmamızda difüz optik tomografide kullanılan algoritmalar için iterasyon sayısını otomatik olarak bulabileceğimiz bir yöntem geliştirmek veya mevcut yöntemleri adapte etmektir.

Sisteme uygun bir algoritma bulduktan ve intralipid deneyleri ile güzel sonuçlar elde ettikten sonra difüz optik tomografi sistemi ile meme kanseri hastalarından ölçümler alıp mevcut görüntüleme sistemleri ile karşılaştırıp değerlendirilecek.

SONUÇLAR

Under-determined sistem olarak çalışan difüz optik tomografi sistemimiz TCG algoritması ile daha iyi çalıştığını gördük.

Derinlik bilgisini TCG daha doğru şekilde belirlemektedir. ART derinlik bilgisinde hep biraz daha yüzeye yakın vermektedir.

Her iki algoritmada da derine gidildikçe absorberın z eksenindeki boyutunun kısalmış olduğunu gördük.

Difüz optik tomografi sistemi ile alınan ölçümler gürültülü olduğu için ART çok fazla artifact oluştururken TCG daha düzgün bir sonuç vermektedir.

Absorber kaynak-detektör kesişmelerinin az bulunduğu probun uç kısımlarına konulduğunda her iki algoritma da görüntünün yerini veriyor fakat görüntü normal olandan çok daha küçük şekilde çıkıyor.

Absorber probun uç kısımlarda daha derine kondukça herhangi bir kaynak detektör yörüngesi görmediği için görüntü oluşmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Smith, A.P., P.A. Hall, and D.M. Marcello, *Emerging technologies in breast cancer detection*. Radiol Manage, 2004. **26**(4): p. 16-24; quiz 25-7.
2. Cutler, M., *Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions*. Surgery, Gynecology and Obstetrics, 1929. **48**: p. 721-729.
3. Ohlsson, B., J. Gundersen, and D.-M. Nilsson, *Diaphanography: A method for evaluation of the female breast*. World Journal of Surgery, 1980. **4**(6): p. 701-705.
4. Pogue, B.W., et al., *Instrumentation and design of a frequency-domain diffuse optical tomography imager for breast cancer detection*. Opt Express, 1997. **1**(13): p. 391-403.
5. Kerlikowske, K., et al., *Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer*. Jnci-Journal of the National Cancer Institute, 1997. **89**(1): p. 76-82.
6. Homer, M.J., *Breast Imaging - Pitfalls, Controversies, and Some Practical Thoughts*. Radiologic Clinics of North America, 1985. **23**(3): p. 459-472.
7. Yuan, Z., et al., *Image-guided optical spectroscopy in diagnosis of osteoarthritis: a clinical study*. Biomed Opt Express, 2010. **1**(1): p. 74-86.
8. Yuan, Z., *Combining independent component analysis and Granger causality to investigate brain network dynamics with fNIRS measurements*. Biomed Opt Express, 2013. **4**(11): p. 2629-43.
9. Yodh, A. and B. Chance, *Spectroscopy and Imaging with Diffusing Light*. Physics Today, 1995. **48**(3): p. 34-40.
10. Mesquita, R.C., M.A. Franceschini, and D.A. Boas, *Resting state functional connectivity of the whole head with near-infrared spectroscopy*. Biomed Opt Express, 2010. **1**(1): p. 324-336.
11. Jiang, H.B., et al., *Near-infrared optical imaging of the breast with model-based reconstruction*. Academic Radiology, 2002. **9**(2): p. 186-194.
12. Vaupel, P., et al., *Oxygenation of Human Tumors - Evaluation of Tissue Oxygen Distribution in Breast Cancers by Computerized O₂ Tension Measurements*. Cancer Research, 1991. **51**(12): p. 3316-3322.
13. Vaupel, P., et al., *Current status of knowledge and critical issues in tumor oxygenation - Results from 25 years research in tumor pathophysiology*. Oxygen Transport to Tissue Xx, 1998. **454**: p. 591-602.
14. Weidner, N., et al., *Tumor Angiogenesis - a New Significant and Independent Prognostic Indicator in Early-Stage Breast-Carcinoma*. Journal of the National Cancer Institute, 1992. **84**(24): p. 1875-1887.
15. Mourant, J.R., et al., *Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics*. Appl Opt, 1998. **37**(16): p. 3586-3593.
16. Mobley, J., T. Vo-Dinh, and V. Tuchin, V., *Optical Properties of Tissue*, in *Biomedical Photonics Handbook* 2014. p. 23-122.

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. 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.
19. Hale, G.M. and M.R. Querry, *Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-microm Wavelength Region*. Appl Opt, 1973. **12**(3): p. 555-63.
20. Sircan-Kücüksayan, A., *Doku Benzeri Bir Ortamda Kromofor Moleküllerinin Konsantrasyonunun Spektroskopik Yöntemle Tayininin Analitik Olarak Gerçekleştirilmesi*, in *Biophysics2011*, Akdeniz University: Antalya.
21. 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*. Phys Med Biol, 1994. **39**(1): p. 177-196.
22. Kam, Z., *Absorption and Scattering of Light by Small Particles - Bohren, C, Huffman, Dr.* Nature, 1983. **306**(5943): p. 625-625.
23. Yoon, G.W., *Absorption and scattering of laser light in biological media - Mathematical modeling and methods for determining the optical properties*. Other Information: Thesis (Ph. D.)1988. Medium: X; Size: Pages: (184 p).
24. Keijzer, M., et al., *Fluorescence Spectroscopy of Turbid Media - Autofluorescence of the Human Aorta*. Appl Opt, 1989. **28**(20): p. 4286-4292.
25. Pedersen, G.D., N.J. McCormick, and L.O. Reynolds, *Transport calculations for light scattering in blood*. Biophysical Journal, 1976. **16**(3): p. 199-207.
26. Reynolds, L., C. Johnson, and A. Ishimaru, *Diffuse reflectance from a finite blood medium: applications to the modeling of fiber optic catheters*. Appl Opt, 1976. **15**(9): p. 2059-2067.
27. Splinter, R., et al., *In vitro optical properties of human and canine brain and urinary bladder tissues at 633 nm*. Lasers Surg Med, 1989. **9**(1): p. 37-41.
28. Marchesini, R., et al., *Extinction and absorption coefficients and scattering phase functions of human tissues in vitro*. Appl Opt, 1989. **28**(12): p. 2318-2324.
29. Parsa, P., S.L. Jacques, and N.S. Nishioka, *Optical properties of rat liver between 350 and 2200 nm*. Appl Opt, 1989. **28**(12): p. 2325-2330.
30. Benaron, D.A. and D.K. Stevenson, *Optical time-of-flight and absorbance imaging of biologic media*. Science, 1993. **259**(5100): p. 1463-6.
31. Grosenick, D., H. Wabnitz, and H. Rinneberg, *Time-resolved imaging of solid phantoms for optical mammography*. Appl Opt, 1997. **36**(1): p. 221-31.
32. Nioka, S., Q. Luo, and B. Chance, *Human brain functional imaging with reflectance CWS*. Oxygen Transport to Tissue Xx, 1997. **428**: p. 237-42.
33. Maki, A., et al., *Visualizing human motor activity by using non-invasive optical topography*. Front Med Biol Eng, 1996. **7**(4): p. 285-97.
34. Siegel, A.M., J.J.A. Marota, and D.A. Boas, *Design and evaluation of a continuous-wave diffuse optical tomography system*. Opt Express, 1999. **4**(8): p. 287-298.
35. Gratton, E., et al., *Measurements of scattering and absorption changes in muscle and brain*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1997. **352**(1354): p. 727-35.
36. Pogue, B.W. and M.S. Patterson, *Frequency-Domain Optical-Absorption Spectroscopy of Finite Tissue Volumes Using Diffusion-Theory*. Phys Med Biol, 1994. **39**(7): p. 1157-1180.
37. Chance, B., et al., *Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue*. Review of Scientific Instruments, 1998. **69**(10): p. 3457-3481.
38. Boas, D.A., et al., *Imaging the body with diffuse optical tomography*. IEEE Signal Processing Magazine, 2001. **18**(6): p. 57-75.

39. Farrell, T.J., M.S. Patterson, and B. Wilson, *A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo*. *Med Phys*, 1992. **19**(4): p. 879-88.
40. Kienle, A. and M.S. Patterson, *Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium*. *Journal of the Optical Society of America a-Optics Image Science and Vision*, 1997. **14**(1): p. 246-254.
41. Durduran, T., et al., *Diffuse optics for tissue monitoring and tomography*. *Reports on Progress in Physics*, 2010. **73**(7).
42. Wang, L.V. and H. Wu, *Biomedical Optics: Principles and Imaging*2007: Wiley-Interscience.
43. Arridge, S.R., *Optical tomography in medical imaging*. *Inverse Problems*, 1999. **15**(2): p. R41-R93.
44. White, B., *Developing High-Density Diffuse Optical Tomography for Neuroimaging*, in *Physics*2012, Washington University.
45. Kavuri, V.C., et al., *Sparsity enhanced spatial resolution and depth localization in diffuse optical tomography*. *Biomed Opt Express*, 2012. **3**(5): p. 943-957.
46. Flock, S.T., et al., *Optical properties of Intralipid: a phantom medium for light propagation studies*. *Lasers Surg Med*, 1992. **12**(5): p. 510-9.
47. Beer, *Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten*. *Annalen der Physik*, 1852. **162**(5): p. 78-88.
48. Canpolat, M., *Variation of photon density distribution with system component within Intralipid emulsion*. *Optik*, 2011. **122**(10): p. 887-890.
49. Kaczmarz, S., *Angendherte Auflosung von Systemen Linearer Gleichungen*. *Bulletin international de l'Académie polonaise des sciences et des lettres*, 1937. **35**: p. 355-357.
50. Herman, G., T., *Image Reconstruction from Projections. The Fundamentals of Computerized Tomography*1980, New York-London: Academic Press.
51. Cengiz, K. and M. Kamasak. *Comparison of algebraic reconstruction techniques for Tomosynthesis system*. in *Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2014 22nd*. 2014.
52. Kak, A., C. and M. Slaney, *Principles of Computerized Tomographic Imaging*1988: IEEE Press.
53. Shewchuk, J., R., *An Introduction to the Conjugate Gradient Method Without the Agonizing Pain*1994, Pittsburgh.
54. Zhu, Q., et al., *Ultrasound-guided optical tomographic imaging of malignant and benign breast lesions: initial clinical results of 19 cases*. *Neoplasia*, 2003. **5**(5): p. 379-88.

ÖZGEÇMİŞ

Tanju MERCAN, 1988 yılında Ankara'da dünyaya geldi. 2006 yılında Gebze Anadolu Lisesi'nden mezun oldu ve aynı yıl Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fizik bölümünü kazandı. 2012 yılında bu bölümden mezun oldu. 2012 yılında şu anda görev yaptığı Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Yabancı dili İngilizcedir.