

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**LED-Fotodiyot Optik Tomografi Sisteminin Kalibrasyonu
ve In vitro Deneyler**

Betül KAHYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2024-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

LED-Fotodiyot Optik Tomografi Sisteminin Kalibrasyonu
ve In vitro Deneyler

Betül KAHYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat CANPOLAT

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2024-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalı Tezli Y¼ksek Lisans Programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. .../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Murat Canpolat
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak¼ltesi
Biyofizik Anabilim Dalı

ye : Doç. Dr. Nihal zt¼rk Erboęa
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak¼ltesi
Biyofizik Anabilim Dalı

ye : Dr. Öğr. Üyesi Gençay Sevim
Antalya Bilim Üniversitesi Sağlık
Hizmetleri MYO

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstit¼ M¼d¼r¼

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Betül KAHYA

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat CANPOLAT

İmza

TEŞEKKÜR

Staj dönemimde ve yüksek lisans eğitimim boyunca bana karşı olan sabrı, harcadığı zamanı, potansiyelim üzerine çıkabilmem için göstermiş olduğu çaba ve desteği, tez yazım süresince takıldığım noktalarda sunduğu yapıcı geri bildirimler için danışman hocam Prof. Dr. Murat CANPOLAT'a,

Geri çatım ve görüntü işleme algoritmalarının geliştirilmesinde büyük katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Gençay SEVİM ve Doç.Dr.Yiğit Ali ÜNCÜ'ye,

Sistem kalibrasyonunu tamamlamam konusunda bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Tanju MERCAN'a,

Tez yazım süreci dahil olmak üzere tüm yüksek lisans eğitimim boyunca yanımda olan ve bana destek olan Arş.Gör. Deniz KARAÇAYLI'ya,

Hayatımın her anında bana eşlik eden, zorlu zamanlarımda feraha çıkmam için bana yol gösteren, ilgi, sevgi ve desteklerini hiç eksik etmeyen, her daim sırtımı yalamaktan çekinmeyeceğim güçlü ve köklü bir çınar ağacı oldukları için, annem Gülden ALTINPINAR'a, babam Fuat KAHYA'ya, kardeşim Elif KAHYA'ya,

Ve son olarak yüksek lisans eğitimim boyunca beni desteklediği için TÜBİTAK-BİDEB 2210-A Programına,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Betül KAHYA

Haziran 2024

ÖZET

Amaç: LED (light emitting diode) - Fotodiyot difüz optik tomografi (DOT) sistemi ile inklüzyon içeren meme fantomları üzerinden alınan ölçümlerden sonra ölçüm verilerini geri çatım algoritmasında kullanarak tomografik görüntüleri oluşturmak ve sistemin inklüzyonların çap ve derinlik değişimine olan duyarlılığını incelemektir.

Yöntem: Bu çalışmada, LED-Fotodiyot DOT sistemi kalibrasyonunu sağlamak için öncelikle sistem tarafından alınan ölçümlerde farklı LED ışık seviyelerinin kullanıldığı durumda fotodiyot tarafından alınan ölçüm değerleri ölçüm parametrelerinden bağımsız hale getirildi. Aynı komşuluk içerisinde bulunan dedektörlerin ölçüm değerleri üzerinde düzeltmeler yapılarak sistemin donanımsal kalibrasyonu tamamlandı. Hazırlanan meme fantomlarında ışığın indirgenmiş saçılma katsayısı $\mu_s' = 10 \text{ cm}^{-1}$, absorpsiyon katsayısı ise $\mu_a = 0.04 \text{ cm}^{-1}$ olacak şekilde karışım oranları belirlendi. LED-Fotodiyot DOT sistemi ile içinde tümör benzeri küresel inklüzyonların olduğu meme fantomları üzerinde ölçümler alındı. Alınan ölçüm verileri kullanılarak oluşturulan tomografik görüntülerdeki inklüzyonun boyutu ve derinliği gerçek boyutuna ve derinliğine bağlı olarak incelendi.

Bulgular: Sürekli modda ışık yayan (CW) LED-Fotodiyot DOT sisteminin hazırlanan inklüzyonların gerçek çap bilgisini farklı derinliklerde doğru bir şekilde saptayabildiğini değerlendirmek için iki farklı *In vitro* deney düzeneği hazırlandı. Ölçüm sonuçlarına ait veriler kullanılarak geri-çatım algoritmasında oluşturulan görseller değerlendirildi. CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin farklı çaplara sahip inklüzyonların derinliklerini ve çaplarını doğru olarak görüntülediği gösterildi.

Sonuç: CW LED-Fotodiyot DOT sistemi, meme fantomu deneylerinde inklüzyon derinliklerini ve boyutlarını klinik çalışma sınırları içinde doğru bir şekilde belirledi. Sonuçlar sistemin meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapide tedavi etkinliğini *in-vivo* ve gerçek zamanlı olarak değerlendirme çalışmalarına başlamak için uygun olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: difüz optik tomografi, doku fantomu, geri-çatım algoritması, sistem kalibrasyonu, meme kanseri

ABSTRACT

Objective: This study aims to create tomographic images from measurement data obtained from breast phantoms with inclusions using a light-emitting diode (LED)-photodiode diffuse optical tomography (DOT) system. Additionally, the study aims to evaluate the LED-Photodiode DOT system's sensitivity to changes in the diameter and depth of the inclusions.

Method: In this study, to ensure the calibration of the LED-Photodiode DOT system, the measurement values obtained by the system were made independent of the different LED light levels and the photodiode's light collection durations used. The hardware calibration of the system was completed by making corrections to the measurement values of detectors located in the same vicinity. In the prepared breast phantoms, the mixture ratios were set to achieve a reduced scattering coefficient ($\mu_s' = 10 \text{ cm}^{-1}$) and an absorption coefficient ($\mu_a = 0.04 \text{ cm}^{-1}$). Measurements were taken on breast phantoms containing tumor-like spherical inclusions using the LED-Photodiode DOT system. The measurement data was used to generate tomographic images, and the size and depth of the inclusions in these images were analyzed relative to their actual sizes and depths.

Findings: To evaluate the continuous wave (CW) LED-Photodiode DOT system's accuracy in detecting the actual diameter of the prepared inclusions at various depths, two different in-vitro experimental setups were prepared. The images generated by the back-projection algorithm using the measurement data were evaluated. It was demonstrated that the CW LED-Photodiode DOT system accurately imaged the depths and diameters of inclusions with varying diameters.

Conclusion: The CW LED-Photodiode DOT system accurately determined the depths and sizes of inclusions within clinical study limits in breast phantom experiments. The results suggest that the system is suitable for initiating in-vivo and real-time studies to evaluate treatment efficacy in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients.

Key words: diffuse optical tomography, tissue phantom, reconstruction algorithm, system calibration, breast cancer

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.2. NAK tedavisinde Tam Patolojik Yanıtı Belirlemede Kullanılan Yöntemler	6
2.3. Dokunun Optiksel Özellikleri	8
2.3.1. Saçılma	8
2.3.2. Absorpsiyon	10
2.4. Görüntüleme Tekniklerinde Kullanılan Doku Fantom Özellikleri	11
2.5. Difüz Optik Tomografi Sistemi	12
2.5.1. Optik Tomografi Sistemlerinin Çalışma Modları	14
2.6. Işık-Doku Etkileşimini Modelleyen Matematiksel Denklemler	15
2.6.1. Radyatif Enerji Transfer Denklemi (RTE)	15
2.6.2. Difüzyon Denklemi	15
2.7. Geri-Çatım Algoritmaları	17
2.8. Monte Carlo Simülasyonu	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. LED-Fotodiyot Difüz Optik Tomografi Sistemi	20
3.2. LED-Fotodiyot Optik Tomografi Sistemi Kalibrasyon Metodu	22
3.2.1. Sistem Parametreleri Kalibrasyonu	27
3.2.2. Donanımsal Kalibrasyon	29

3.3. In vitro Deney Prosedürü	33
3.3.1 İnklüzyonların Hazırlanması	33
3.3.2 Sıvı Meme Fantomunun Hazırlanması ve Üzerinde Ölçüm alınması	33
3.3.3 Kuyruk Yağı meme fantomunun hazırlanması ve ölçümlerin alınması	36
3.4. Monte Carlo Simülasyonu	38
3.5. Geri-Çatım Teknikleri	41
4. BULGULAR	44
4.1. Sıvı Meme Fantomu Deney Sonuçları	44
4.2. Kuyruk Yağı Deney Sonuçları	50
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	64

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Dünya'da 2020 yılında edilmiş, kadınlarda en sık görülen kanser türleri insidans ve ölüm oranları.	4
Tablo 3.1. Sistem içerisinde bulunan 15 komşuluğa ait bilgiler.	23
Tablo 3.2. LED-fotodiyot DOT sistemi çalışma parametreleri.	26
Tablo 3.3. ClinOleic yağ emülsiyonun madde içeriği.	34
Tablo 4.1. 8 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.	46
Tablo 4.2. 10 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.	47
Tablo 4.3. 18 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.	49
Tablo 4.4. 15 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.	51
Tablo 4.5. 20 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Meme anatomisi.	4
Şekil 2. 2. Kanser hücresinde gelişen anjiyogenez olayı.	5
Şekil 2. 3. Diffüz Optik Tomografi sistemlerinin farklı çalışma modları.	14
Şekil 3. 1. LED spektrumları.	21
Şekil 3. 2. CW LED-Fotodiyot Difüz Optik Tomografi Sistemi.	21
Şekil 3. 3. CW LED-Fotodiyot Difüz Optik Tomografi Sistemi arayüzü.	22
Şekil 3.4. LED-Fotodiyot DOT sistemine ait şematik gösterimi.	23
Şekil 3. 5. 4. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin ADC parametrelerine bağlı değişimi.	24
Şekil 3. 6. 3. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin integrasyon zamanı parametrelerine bağlı değişimi.	25
Şekil 3. 7. LED-Fotodiyot DOT sistemi ile 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu 4. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin LL parametrelerine bağlı değişimi.	26
Şekil 3. 8. Sistem parametrelerinin değişiminden kaynaklanan hatalar düzeltilmeden önce aynı komşuluk içerisindeki dedektör okumalarının ışık şiddeti seviyesine göre değişimi.	27
Şekil 3. 9. Aynı komşuluk içerisindeki dedektörlerin farklı LL değerlerinde ölçtükleri ortalama ışık şiddeti değerlerinin ölçüm parametrelerine (Int.Time, LL) ve ölçüm parametrelerine ait kalibrasyon katsayılarına bölündükten sonra elde edilen değişim grafiği.	28

Şekil 3. 10. Donanımsal düzeltmeler yapılmadan önce aynı komşuluk içerisindeki dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddeti değerlerine ait grafikler.	30
Şekil 3. 11. Aynı komşuluk içerisindeki dedektör okumalarının, dedektörlerin ölçtüğü ortalama ışık şiddeti değerine bölündükten sonra elde edilen komşuluk kalibrasyon katsayı eğrileri.	31
Şekil 3. 12. Komşuluk düzeltmesi yapıldıktan sonra aynı komşulukta bulunan dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddetine ait grafikler.	31
Şekil 3. 13. Komşuluk düzeltmesi yapıldıktan sonra aynı komşulukta bulunan dedektörlerin 730 nm ölçtüğü ışık şiddetine ait grafikler.	32
Şekil 3. 14. Deneyde kullanılmak üzere farklı boyutlarda hazırlanan dalak parçaları.	33
Şekil 3. 15. Sıvı fantom için hazırlanan deney düzeneği.	35
Şekil 3. 16. Sıvı fantom içerisinde inklüzyon ölçümleri için hazırlanan deney düzeneği.	36
Şekil 3. 17. Kuyruk yağı deneyine ait görseller.	37
Şekil 3. 18. Kuyruk yağı içerisinde inklüzyon yapılarının saptanmasına yönelik hazırlanan deney düzeneği.	38
Şekil 3. 19. Kaynak-dedektör konumlarının Monte Carlo simülasyon çıktıları.	40
Şekil 4. 1. 8 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	45
Şekil 4. 2. 8 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	45
Şekil 4. 3. 10 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	46

Şekil 4. 4. 10 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	47
Şekil 4. 5. 18 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	48
Şekil 4. 6. 18 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	49
Şekil 4. 7. 15 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	50
Şekil 4. 8. 15 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	51
Şekil 4. 9. 20 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	52
Şekil 4. 10. 20 mm çapındaki inklüzyona ait LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller.	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CW	: Sürekli Dalga
DOT	: Difüz Optik Tomografi
FD	: Frekans Tabanlı
HbO₂	: Oksihemoglobin
Hb	: Deoksihemoglobin
HbT	: Toplam Hemoglobin
Int.Time	:İntegrasyon Zamanı
ICG	: Indosiyanin Yeşili
LL	: Işık Şiddeti Seviyesi
LED	: Light Emitting Diode
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MBL	: Düşük Frekans
MC	: Monte Carlo
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
NIR	: Yakın Kızılötesi Bölge
pTY	: Patolojik Tam Yanıt
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PMT	: Fotomultiplier Tüp

POM	: Poliformaldehit
RTE	: Radyatif Enerji Transfer Denklemi
TD	: Zaman Tabanlı
TFQMR	: Transpozuzuz Kısımi Minimum Rezidüel
QMR	: Kısımi Minimum Rezidüel



1. GİRİŞ

Kas ve sinir hücreleri hariç bölünebilme yeteneğine sahip olan sağlıklı hücreler, ölen hücrelerin yerini doldurabilmek ve hasarlı dokuların onarılması amacıyla bölünebilme yeteneğine sahiptir ancak bu yetenekleri sınırlıdır.

Kanser hücreleri ise kontrolsüz bir şekilde bölünme özelliği gösterdiği için çok hızlı bir şekilde çoğalmaya ve birikerek kitleleri oluşturmaya başlar. Kanser hücreleri bu hızlı büyüme ve çoğalma karşısında oksijen ve besin ihtiyaçlarını giderebilmek ve yeni kan damarları oluşturmak için sağlıklı hücreleri uyararak anjiyogenezi başlatır. Bu damarlanma süreci doğrultusunda daha hızlı büyüme ve kan - lenf dolaşımı aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine dağılarak metastaz yapma eğilimi gösterir.

Kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanseri süt kanallarında bulunan süt üretiminden sorumlu hücrelerin kontrolsüz bir biçimde çoğalması ile meydana gelmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) ilk teşhis edildiğinde ameliyatla alınamayacak kadar büyük olan kanserleri tedavi etmek için meme kanseri hastalarına uygulanan standart bir tedavi prosedürüdür. Tedavi sonucunda patolojik tam yanıt (pTY) elde eden hastalarda tümör derecesinde küçülme meydana gelmekte veya patolojik inceleme sonucunda kanser hücresine rastlanmamaktadır (Gunther ve ark., 2018).

Günümüzde NAK tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, tümörün morfolojisini veya yerini belirlemede başlıca mamografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) , Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve ultrason görüntüleme sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerin kullanımını kısıtlayan parametreler bulunmaktadır. Bunların başlıcaları; kontrast madde kullanımı, iyonlaştırıcı radyasyon içermeleri ve yüksek maliyetleridir (Cochran ve ark., 2018).

Son on yılda NAK tedavisinin izlenmesinde kullanılan görüntüleme tekniklerinin eksikliklerini tamamlayabilecek ve tedavi etkinliğini erken tahmin etme yeteneğine sahip

non-invaziv, iyonlaştırıcı radyasyon ve kontrast madde içermeyen optik görüntüleme sistemleri geliştirilmiştir (Gunther ve ark., 2018).

DOT sistemi fizyolojik dokuların optik parametrelerini ölçmek için yakın kızılötesi dalga boyunda ışığı kullanan non-invaziv bir görüntüleme sistemidir. İncelenen dokunun optik parametrelerinde (saçılma katsayısı ve absorpsiyon katsayısı) meydana gelen uzaysal ve zamansal değişimler ölçülmekte; daha sonra model tabanlı geri çatım algoritmaları kullanılarak toplam hemoglobin konsantrasyonu, kan oksijen doygunluğu gibi doku özelliklerinin dağılımları elde edilmektedir. (Vaupel, Schlenger ve ark. 1991; Weidner, Folkman ve ark. 1992)

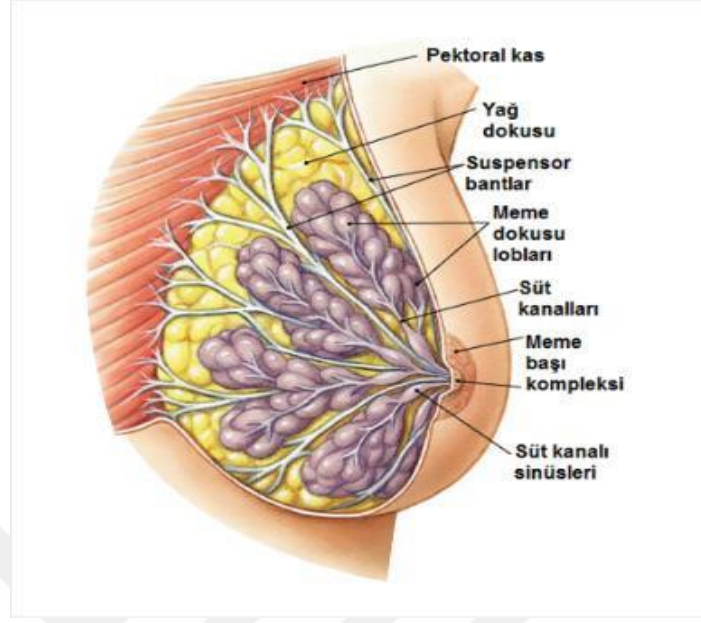
Bu tez çalışmasında elektronik donanımı tamamlanan CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin kalibrasyonunu tamamlayarak klinikte test etmek üzere hazır hale getirilmesi amaçlandı. Kalibrasyon işlemlerinin tamamlanmasının ardından meme fantomları hazırlanarak içerisine farklı çaplarda inklüzyonlar (tümör benzeri yapılar) yerleştirilip ölçümler alındı. Son olarak ölçüm sonuçları değerlendirilerek CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin inklüzyonların çap değişimine olan duyarlılığı incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Vücudumuzda belli işlevlere sahip olan dokularımızın temel birimi hücrelerdir ve birden fazla hücre birleşerek dokuları oluşturmaktadır. Sağlıklı hücreler temelde vücudumuzun ihtiyaçlarına yönelik olarak büyümekte, bölünmekte ve görevini tamamlamasının ardından apoptoza uğrayarak ölmektedir. DNA diziliminde meydana gelen bir veya birden fazla değişiklik sonucu sağlıklı hücrelerden farklı bir yaşam döngüsünü seyreden kanserli hücreler oluşmaktadır. Bu hücreler büyümekte bölünmekte ve kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam etmektedir. Belli bir süre sonra bu kanserli hücreler bir koloni oluşturarak kitlesel yapıları meydana getirir. Bu kitleler iyi huylu ve kötü huylu tümörler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İyi huylu tümörlerde hücreler sadece kontrolsüzce bölünmeye devam etmekte ancak vücudun diğer bölgelerine yayılım göstermedikleri ve saldırgan bir tavır sergilemediklerinden dolayı iyi huylu olarak nitelendirilmektedir. Kötü huylu tümörlerde ise kontrolsüzce bölünmeye ek olarak metastaz adı verilen kanser hücrelerinin farklı doku ve organlara yayılma durumu söz konusudur (Cong ve ark., 2017).

En yaygın görülen kanser türlerinden biri olan meme kanserinde kitlesel yapılar hastaların süt bezlerinde, süt kanallarında veya aksiller bölgede görülmektedir. (<https://www.medicalpark.com.tr/meme-kanseri/hg-1869>)



Görsel <https://breastcan.weebly.com> sitesinden alınmıştır.

Şekil 2. 1. Meme anatomisi.

Meme kanseri kadınlarda en sık gözlenen kanser çeşidi olmakla birlikte günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak yer almaktadır. Hastalığın erken teşhis edilmesi ve erken zamanda tedaviye başlanması ile birlikte kişinin hastalıksız sağkalım olasılığı artmaktadır. Bu sebeple erken teşhis ve tedavi hastalar için oldukça önemli bir parametredir (Cong ve ark., 2017).

Tablo (<https://gco.iarc.fr>, Erişim tarihi: 8 Şubat 2024) sitesinden alınmıştır.

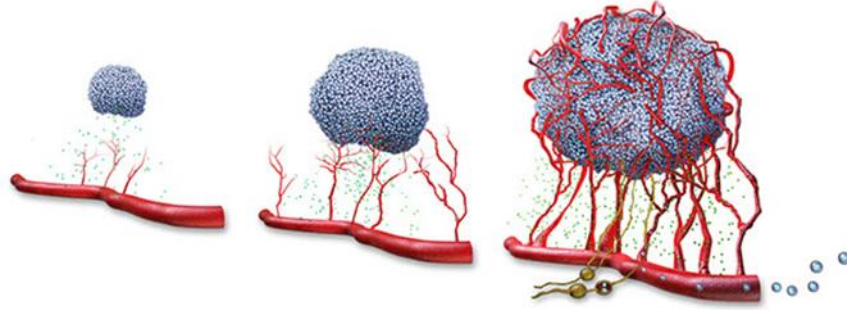
Tablo 2. 1. Dünya'da 2022 yılında, kadınlarda en sık görülen kanser türleri insidans ve ölüm oranları.

Kanser Türü	İnsidans (%)	Ölüm Oranları (%)
Meme	46.8	12.7
Akciğer	16.2	9.8
Kolorektum	15.2	6.5
Rahim ağzı	14.1	7.1
Tiroid	13.6	0.53
Yumurtalık	6.7	4.0
Mide	6.0	3.9
Karaciğer	4.8	4.1
Non-Hodgkin Lenfoma	4.6	1.9

Meme kanseri oluşumu henüz tek bir nedene oturtulamamakla birlikte hormonal bozukluklar, çevresel stres etkileri, yaş, geç yaşta gebelik, sigara, kötü beslenme

alışkanlıkları gibi farklı faktörler sonucu gelişebilmektedir. Meme kanserine yakalanma riski en yüksek olan kişiler, genetik yatkınlığı bulunan ve daha önce ailesinde meme kanseri öyküsü bulunan bireylerdir (Hortobagyi ve ark., 1999).

Sağlıklı hücrelerin birleşmesi ile oluşan dokular besin ve oksijen ihtiyaçlarını karşılamak için damar sistemini kullanmaktadır. Bu besin ve oksijen tedariki sıkı bir kontrol altında gerçekleşmektedir. Ancak kanser hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalma göstermeleri için sağlıklı dokulara kıyasla daha fazla besin ve oksijene ihtiyaç duymaktadır. Bu ihtiyaçlarını çevrelerinde bulunan damar yapılarına ek olarak yeni kan damarları oluşturarak gerçekleştirmektedir. Bu olay anjiyogenez olarak adlandırılmaktadır. Bu farklılıklar özellikle kanser dokusu ve sağlıklı doku arasında değerlendirilebilecek bir parametre olmasından dolayı geliştirilen görüntüleme sistemleri bu farklılıkları değerlendirerek tümör yapılarını sağlıklı dokulardan ayırt edebilmektedir (Grosenick ve ark., 2016).



Görsel <https://www.creative-bioarray.com> adlı siteden alınmıştır.

Şekil 2. 2. Kanser hücresinde gelişen anjiyogenez olayı.

Cerrahi rezeksiyon ve patoloji değerlendirmesi öncesinde radyolojik görüntüleme teknikleri kullanılarak anatomik olarak meme dokusunun ve tümörün yerleştiği yer belirlenebilir. Bu prosedürlerin kullanılmasındaki temel amaç, özellikle meme kanseri tanısının doğruluğunu ve etkinliğini artırmayı amaçlayarak erken metastatik lezyonların belirlenmesinde ve hastalığın lenfatik sistem içinde yayılma boyutunun değerlendirilmesinde hekimlere yardımcı olmaktır (Godavarty ve ark., 2004).

NAK, ameliyat edilebilir meme kanseri hastalarında standart bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi rejimine hastaların olumlu yanıt göstermesi ile birlikte

mikrometastazlar engellenebilmekte, kanser evresi azaltılabilmekte ve tümör çapı küçülebilmektedir. Bu sayede meme koruyucu terapötik strateji iyileştirilerek mastektomi oranı azaltılabilmektedir. NAK sonucu primer tümör yatağında invaziv tümör hücrelerinin yok edilmesi, hastaların daha uzun hastalıksız sağkalım göstermesini sağlamaktadır. Ameliyat öncesinde NAK etkinliğinin değerlendirilmesi hastaların tedaviye yanıt verip vermediklerini gösterdiği için doktorların erken aşamada tedavi rejimini değiştirmelerini sağlaması açısından oldukça önemlidir (Zhi ve ark., 2018).

Önceki yıllarda hastaların patolojik yanıtlarının değerlendirildiği çalışmalar sonucu pTY elde eden hastaların %90-95'i 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranına sahipken, pTY elde edemeyen hastalarda hastalıksız sağkalım oranının %80'den az olduğu gösterilmiştir (Rastogi ve ark., 2008).

Tümördeki yapısal değişiklikler genellikle haftalar ila aylar süren bir tedavi sonucu meydana gelmektedir. Bu sebeple kullanılan tedavi yönteminin hasta için etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılan yapısal görüntüleme teknikleri ancak hasta neoadjuvan kemoterapi tedavisinin çoğuna veya tamamına maruz kaldıktan sonra gerçekleştirilebilmektedir (Torjesen ve ark., 2016).

2.2. NAK tedavisinde Patolojik Tam Yanıtı Belirlemede Kullanılan Yöntemler

Meme kanserinin erken evrelerde teşhis edilmesi, en etkili tedavi yönteminin belirlenip erken aşamada tedaviye başlanması hastanın hayatta kalma şansını artıran önemli bir parametredir. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılan güncel radyolojik teknikler bu konuda oldukça önem arz etmektedir. Bu teknikler aynı zamanda hastalığın evresi ve tedavi aşamasını değerlendirebilmek adına hekimlere kılavuz oluşturmaktadır (Jafari ve ark., 2018).

Mamografi, özellikle meme kanseri taramasında ve NAK etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Erken evrelerde malignitenin derecesinin tespitine ve meme dokusunun yüksek çözünürlüklü görüntülerinin elde edilmesine olanak tanır. Avantajlarının yanında ölçüm sürecinin ağırlı olması, özellikle genç hastalarda yanlış pozitif değerlendirmelerde bulunma olasılığı ve iyonize radyasyon içermesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Aynı zamanda yoğunluğu

yüksek meme dokusuna sahip kadınlarda duyarlılık yaklaşık %30-48'e kadar düşmektedir (Kelly ve ark., 2010).

MRG, mamografi sisteminin tamamlayıcısı olarak özellikle yoğun meme dokusunun değerlendirilmesinde, metastazın değerlendirilmesinde, riskli hastalarda tümörlerin saptanmasında ve NAK tedavisine yanıtın izlenmesi için kullanılmaktadır. MRG ayrıntılı anatomik ve fonksiyonel bilgi sağlama yeteneği sayesinde meme kanseri olan hastalar için tercih edilen bir tanı yöntemi haline gelmektedir. Ancak yüksek maliyeti, sınırlı kullanılabilirliği ve hastaları rahatsız edebilecek uzun muayene süreleri gibi dezavantajları bulunmaktadır (DeMartini ve ark., 2008).

Ultrason, meme patolojisinin kapsamlı tanısı için kullanımı yaygın olan görüntüleme tekniklerinden biridir. Mamografinin yanı sıra meme kanserinin tanı ve NAK tedavisinin takibinde önemli bir rol oynamaktadır. İyonlaştırıcı radyasyon içermemesi, tümör konumu belirlemedeki yüksek hassasiyeti olmak üzere özellikle genç kadınlarda, hamilelerde ve emziren kişilerde meme tümörlerinin tespitinde güçlü bir teşhis aracı olarak değerlendirilmektedir. Ultrason rehberliğinde gerçekleştirilen prosedürler, lezyonların kesin lokalizasyonunu ve hedeflenmesini sağlayarak, optimal sonuçlara sahip minimal invaziv müdahaleleri kolaylaştırmaktadır. Tüm bu avantajlarının yanında operatöre bağımlı olması, erken evre meme kanserinin önemli göstergeleri olan mikrokalsifikasyonları tespit edememesi, küçük veya derin yerleşimli lezyonları gözden kaçırabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında benign ve malign lezyonları ayırt etmede daha az etkilidir; bu da yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara yol açarak ek görüntüleme veya biyopsi ile daha ileri değerlendirmeyi gerektirmektedir (Cheng ve ark., 2010).

Tümör davranışının değerlendirilmesinde ve metastazların tespit edilmesinde ayrıntılı bilgi sağlamakta olan pozitron emisyon tomografisi (PET), yaygın olarak kullanılan görüntüleme tekniklerindendir. Metabolik bilgiler sağlarken, nispeten düşük uzaysal çözünürlük ve sınırlı anatomik ayrıntıları vermesinin yanında yüksek izleyici (kontrast madde) alımı ihtiyacı ve erken evre lezyonların nispeten düşük metabolik aktivitesi nedeniyle meme kanseri tespitindeki kullanımı sınırlı olmaktadır (Hyo ve ark., 2007).

Son olarak meme kanseri teşhisinde ve NAK tedavisi gidişatının değerlendirilmesinde bilgi sağlayan, yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olan bilgisayarlı tomografi (BT) sistemi, kesitsel görüntüler oluşturarak tümör yayılımının evrenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi konusunda hekimlere yardımcı olan görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Ancak iyonlaştırıcı radyasyon içermesi, genç veya hamile kadınların taramasında kullanımını sınırlamaktadır (Glick, 2007).

Günümüzde kullanılan görüntüleme yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen NIR (yakın kızılötesi bölge) DOT ve floresan görüntüleme gibi teknikler dokunun optik özelliklerini ölçerek fonksiyonel ve yapısal bilgiler sağlamakta ve hekimlere özellikle tedavi aşamasında tümör yanıtının invaziv olmayan ve gerçek zamanlı değerlendirilmesi konusunda yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu sistemler mamografi, PET, ultrason gibi yerleşik tekniklere entegre edilerek işlevlerini güçlendirip NAK tedavi yanıtının değerlendirilmesi konusunda hekimlere yardımcı olmaktadır (Ntziachristos ve Chance, 2001).

2.3. Dokunun Optiksel Özellikleri

Işığın doku içerisinde kat edeceği yol dokunun optik özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Bu optik özellikler temel olarak saçılma ve absorpsiyon olarak adlandırılmaktadır. Işık doku ile etkileşime girdiği zaman fizyolojik, biyokimyasal ve fotonun dalga boyuna bağlı olarak saçılma ve absorpsiyona farklı şiddetlerde maruz kalmaktadır. Farklı dokular farklı absorpsiyon ve saçılma katsayılarına sahip olduklarından dolayı ışığın doku içerisine girdikten sonra kat edeceği mesafe bu optik özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterecektir (Mourant ve ark., 1998).

Tasarlanan teşhis sistemlerinin dokunun optik özelliklerine duyarlı olması önem arz etmektedir. Bunun nedeni ışık dokuya nüfuz ettikten sonra dokunun absorpsiyon ve saçılma katsayısına bağlı olarak dedekte edilecek olan foton yoğunluğundaki değişimin incelenen doku fizyolojisi hakkında bilgi sağlamasıdır. 1970'lerin sonuna doğru Frans F. Jobsis tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ışığın doku içerisine en fazla nüfuz edebildiği dalga boyu aralığı belirlenmiştir. Bu aralık yakın kızıl ötesi (near infrared, NIR) bölgede bulunmaktadır ve 650-950 nm aralığına denk gelmektedir. Bu bölge spektral

pencere yada fizyolojik pencere olarak da adlandırılan body window olarak isimlendirilmiştir (Durduran ve ark., 2010).

2.3.1. Saçılma

Işığın yönündeki değişiklik saçılma olarak adlandırılmaktadır. Görünür bölgedeki ışığın ortalama % 4-7 'si cilt içerisine girmeden yüzeyden yansımaktadır. Geri kalan kısım ise hava ve cilt arasındaki kırılma indisi farklılığından dolayı cilt içerisine girerken kırılmaya uğramaktadır (Lister ve ark., 2012).

Işık biyolojik dokular içerisinde ilerlerken farklı kırılma indisi olan bir ortama doğru ilerlemesi durumunda bu kırılma indisi farklılığından dolayı saçılmaya uğramaktadır. Biyolojik dokular içerisindeki saçılma daha çok sitoplazmadan diğer organellere geçiş durumunda veya hücrelerarası sıvı ve hücre zarı arasında ilerlemesi durumlarında olmaktadır.

μ_s saçılma katsayısı, ışığı saçan parçacıkların ışığın etkin saçma katsayısı ($\sigma(\lambda)$) ve konsantrasyonuna (C) bağlıdır (Eşitlik 1).

$$\mu_s(\lambda) = \sigma(\lambda).C \quad (1)$$

Anizotropi faktörü g , saçılma olayının gerçekleşmesinin ardından saçılmanın gerçekleştiği yönün ortalama değeridir. Anizotropi faktörü Eşitlik 2'de gösterilen denklem ile hesaplanmaktadır (Welch ve Gemert, 1995).

$$g = \int_{4\pi} p(\theta). \cos(\theta). d\hat{s}' \quad (2)$$

Eşitlik 2'deki denklem içerisinde verilen $p(\theta)$ değeri gelen fotonların açısına bağlı olarak saçılma olasılığını gösteren faz fonksiyonudur. Anizotropi faktörü (g)'nin 1' e yakın olması ileri yönde meydana gelecek bir saçılmayı, -1'e yakın olması geri yönde meydana gelecek saçılmayı, 0 değerini alması ise saçılmanın her yöne eşit şekilde gerçekleşeceğini göstermektedir. Biyolojik dokular için anizotropi faktör değeri 0,75-0,90 arasında değişiklik göstermektedir (Sevim, 2016).

İndirgenmiş saçılma katsayısı olarak bilinen μ_s' , saçılma katsayısı ve anizotropi faktörü bilgilerinden elde edilmektedir. Eşitlik 3'te indirgenmiş saçılma katsayısı formülü gösterilmektedir.

$$\mu_s' = (1 - g) \cdot \mu_s \quad (3)$$

İndirgenmiş saçılma katsayısı temel olarak fotonların kat ettikleri rastgele yürüyüşünü (random walk) ve difüzyonunu tanımlamaktadır. Bu rastgele adımların uzunluğu $1/\mu_s'$ 'tir (<https://omlc.org/news/jan98/skinoptics.html>; Sevim, 2016).

2.3.2. Absorpsiyon

Absorpsiyon ışığın doku içinde kromofor olarak adlandırılan moleküller tarafından emilimidir. Farklı dokular farklı absorpsiyon katsayısına sahiptir ve buna bağlı olarak ışık şiddetindeki azalma ve fotonun absorblanmadan (enerjisini kaybetmeden) kat edeceği yol bu katsayıya göre değişiklik göstermektedir. Eşitlik 4'de Modifiye Beer-Lambert (MBL) yasası lan formül kullanılarak kaynak-dedektör arasındaki mesafenin d olduğu durumda ışık şiddeti aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır (Lister ve ark., 2012).

$$I(\lambda) = I_0(\lambda) e^{-\mu_a(\lambda) \cdot DPF \cdot d + G} \quad (4)$$

Eşitlik 4'de gösterilen $I(\lambda)$ çıkan ışık şiddetini, $I_0(\lambda)$ giren ışığın şiddetini, μ_a absorpsiyon katsayısını, DPF (differential pathlength factor) fotonların aldığı ortalama yolun d 'ye oranını, G ise geometrik faktörü göstermektedir ve ölçüm geometrisine bağlıdır.

Modifiye Beer-lambert yasası temel olarak ışık şiddetindeki azalma ve doku içerisindeki kromofor konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi analiz etmektedir (Sevim, 2016).

Biyolojik dokular içerisinde absorblanmayı sağlayan temel kromoforları su, hemoglobin, miyoglobin, melanin ve lipid olarak sayabiliriz.

Su vücudumuzun %70'ini oluşturan ve ışığı absorplayan önemli kromoforlardan biridir. Su, ışığı en çok 950 – 2800 nm arasında absorblamaktadır. Bu dalga boyu aralığında ışık kullanılması durumunda ışık doku içerisinde çok fazla ilerleyemeden su tarafından absorplanacak ve geri dönen ışık şiddeti su konsantrasyonuna bağlı olarak azalacaktır.

Lipitler, hidrofilik ve hidrofobik bileşenlerden oluşan moleküllerdir ve bu moleküller yüksek enerji kaynağıdır. Lipitlerin absorpsiyonu 920 nm dalga boyu civarında maksimumdur. İncelenen doku içerisinde bulunan lipit konsantrasyonuna bağlı olarak ışık şiddetinde azalma gerçekleşecektir.

Hemoglobin, vücuttaki dokulara oksijen taşımakla görevli olan kırmızı kan hücrelerinde bulunmaktadır. Hemoglobin kırmızı kan hücrelerine kırmızı rengi veren, içeriğinde fazlaca demir bulunduran, iki alfa ve iki beta globulin bulunduran bir protein çeşididir. Hemoglobin, oksihemoglobin ve deoksihemoglobin olarak ikiye ayrılmaktadır. Oksihemoglobin (HbO_2) oksijen içeriği bakımından deoksihemoglobinden (Hb) ayrılmaktadır. Oksihemoglobin dört oksijen molekülünün hemoglobin proteinine bağlı olduğu durumunu, deoksihemoglobin ise birden fazla oksijen molekülünün hemoglobin proteinine eksik bağlandığı durumu temsil etmektedir. Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin 808 nm dalga boyunda eşit absorpsiyon katsayısına sahiptir. Bu nokta özel olarak izobestik nokta olarak adlandırılmaktadır.

Melanin ışığın absorplanmasından sorumlu bir diğer moleküldür. Cildin epidermal tabakasında bulunan ve cilde renk vermekle görevli olan melanin pigmentidir. Absorpsiyonu dalga boyunun artması ile düzgün bir şekilde azalır.

Miyoglobin dokularda bulunan ve ışığı absorblayan bir diğer kromofordur. Genel olarak kalp ve iskelet kasında bulunmaktadır. Miyoglobin proteini kasın kasılması için gerekli enerjiyi sağlamakla görevlidir. Absorpsiyon spektrumu ise yaklaşık olarak hemoglobin proteinine benzemektedir.

2.4. Görüntüleme Tekniklerinde Kullanılan Doku Fantom Özellikleri

Son yıllarda, ışığın tıptaki uygulamaları önemli ölçüde artmıştır. Yakın kızılötesi tomografi sistemi, fotodinamik terapi dozimetresi, lüminesans görüntüleme, floresan moleküler görüntüleme ve optik koherens tomografi sistemleri üzerindeki araştırmaların ve tıpta kullanımlarının artması ile birlikte doku fantom çalışmaları da hız kazanmıştır. Doku fantomları optik görüntüleme sistemlerinin rutin kalibrasyonu ve test edilmesi için uygun, dayanıklı ortamları sağlamaktadır (Srinivasan ve ark., 2001).

Klinik fizibilite denemelerine başlayabilmek için, tanısal ve prognostik görüntüleme tekniklerinin etkinliğini fantom çalışmalarıyla kanıtlamak gerekmektedir. Bu çalışmalar, dokuların optik özelliklerini doğru bir şekilde taklit eden materyaller kullanılarak yürütülmelidir. Çeşitli kanser türlerinin teşhisi ve prognozu için geliştirilen optik görüntüleme tekniklerinin etkinlik ve güvenilirliği bu şekilde doğrulanabilmektedir (Godavarty ve ark., 2004).

Geliştirilen doku fantomlarında saçıcı maddelerden en çok kullanılanları; lipit bazlı emülsiyonlar, titanyum veya alüminyum oksit tozları ve polimer mikrokürelerdir. Her birinin kendine özgü avantajları ve uygulamaları vardır. Hücre içerisinde ışığın saçılmasından başlıca sorumlu saçılma bileşenleri protein, yağ ve mitokondriyi içerirken absorblayıcı maddelerin seçiminde ise, hemogloblin, moleküler boyalar ve mürekkep gibi daha stabil maddeler tercih edilmektedir (Dong ve ark., 2015).

Doku fantomları birden fazla amaca hizmet etmektedir. Bunlardan bazıları:

- Sistem tasarımlarının ilk testlerini yaparak sistemin işlevselliğini değerlendirmek,
- Geliştirilen sistemlerin sinyal-gürültü optimizasyonu sağlanarak, sistemin tanısal doğruluğunun ve etkinliğini arttırmak,
- Farklı sistemler arasında performans karşılaştırması yapılarak mevcut sistemin doğruluğunu belirlemek,
- Tutarlı performans alabilmek için rutin kalite kontrol prosedürlerini gerçekleştirmek.

Yukarıda verilen özellikler doğrultusunda fantomların, tanısal görüntüleme sistemlerinin klinik ortamda kullanılmadan önce insan veya hayvan dokularının özelliklerini taklit etmek için kullanılması oldukça önem arz etmektedir.

Hazırlanacak olan doku fantomu için doğru ışık doku etkileşiminin belirlenebilmesi açısından temel fiziksel ve biyokimyasal özelliklerin kapsamlı bir şekilde anlaşılması gereklidir. Saçılma katsayısını ($\mu_s(\lambda)$), absorpsiyon katsayısını ($\mu_a(\lambda)$), ve anizotropi katsayısını ($g(\lambda)$) belirlemek önemlidir. Büyük mesafelerde (tipik olarak 2-3 mm mesafesini aşan kaynak dedektör mesafesi) indirgenmiş saçılma katsayısını ($\mu_s' = (1-g) \cdot \mu_s$)

olarak hesaplanır) belirlemek birincil hesaplama noktası haline gelir (Pogue ve Patterson, 2006).

1980'lerin sonunda Cheong, Prah ve Welch tarafından derlenen çalışma birçok doku fantomu için optik parametrelerin hesaplanabilmesine yönelik araştırmalara kaynak olmuştur (Cheong ve ark., 1990). Günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından deri, beyin, meme, özofagus, serviks gibi çeşitli doku tipleri için çok sayıda spektrum elde edilmiştir. Spektrumlara ait veri setleri kullanılarak çeşitli optik uygulamalarda doku özelliklerinin simülasyonu için gereken optik parametrelerin hesaplanması kolaylaşmaktadır (Dong ve ark., 2015).

2.5. Difüz Optik Tomografi Sistemi

DOT sistemi, canlı dokuların saçılma, absorpsiyon gibi optiksel özelliklerinin ölçümünden yola çıkarak biyolojik dokuların fizyolojisinde meydana gelen değişimleri, hipoksik durumu ve tümör patofizyolojisindeki değişimleri saptayabilmektedir (Zhi ve ark., 2018).

Difüz optik tomografi sistemi temel olarak yakın kızılötesi (NIR) dalga boyunda ışığı kullanmaktadır. Bu dalga boyu aralığı 650-950 nm arasındadır. Optik tomografi sistemlerinde bu aralığın kullanılmasının sebebi ışığın bu dalga boyu aralığında doku içerisine daha fazla nüfuz edebilmesinden kaynaklanmaktadır.

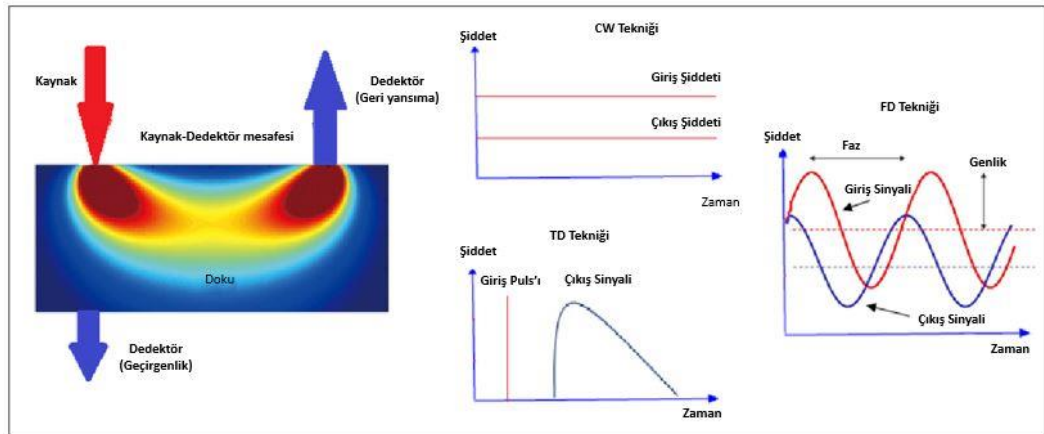
Bu sistem ilk kez 1929 yılında M. Cutler tarafından meme dokusu içerisinde bulunan bir tümörü tespit etmeye çalışması ile denenmiştir (Cutler, 1929). Bunun üzerine ilerleyen yıllarda teknolojinin gelişmesi ile birlikte lazer sistemleriyle NIR dalga boyunda ışığı kullanarak daha kararlı çalışan optik tomografi cihazları geliştirilmiştir.

1990'lı yıllarda optik tomografi sistemlerinin gelişmesiyle birlikte biyolojik doku içerisinde ışığın izleyeceği yola ilişkin matematiksel modeller de oluşturulmaya başlamıştır. Bu matematiksel modeller sayesinde incelenen doku içerisinde bulunan kromoforın konsantrasyonları, dokunun oksijen doygunluğu gibi doku bileşenleri hakkında bilgi edinilebilmektedir (Grosenick ve ark., 2016).

DOT sistemleri günümüzde kullanılan görüntüleme sistemlerine göre iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi, invaziv olmaması, kolay taşınabilmesi ve maliyetinin düşük olması gibi avantajlara sahip görüntüleme sistemleridir. Günümüzde daha çok beyin hemodinamiklerinin araştırılması, meme tümörlerinin tespiti, doku oksijen saturasyon ölçümü gibi çalışmalarda kullanılmaktadır.

2.5.1. Optik Tomografi Sistemlerinin Çalışma Modları

Optik tomografi sistemleri ışık kaynağı türüne göre üç farklı modda çalışabilmektedir. Kullanılan modlardan ilki sürekli dalga (CW) sistemleridir. Bu sistemde ışık kaynağı olarak kullanılacak kaynak sabit genlikte bir ışık yaymaktadır. Doku ile etkileşip çıkan ışığın genliğindeki azalma fotodedektörler tarafından ölçülerek dokudaki optik özellikler belirlenebilmektedir. Kullanılan ikinci sistemde ışık kaynağı olarak 50 Mhz'in üzerinde bir frekans aralığında genlik modülasyonlu sürekli ışık kullanılmaktadır. Doku ile etkileşip çıkan ışığın genliğindeki azalma ve frekansındaki faz kayması değerlendirilerek dokunun absorpsiyon ve saçılma katsayısı gibi optik özellikleri hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bu sistemler frekans tabanlı (FD) sistemler olarak adlandırılmaktadır. Zaman tabanlı (TD) sistemlerde ışık kaynağı olarak atımlı (puls) modunda çalışan lazerler tercih edilmektedir. Doku ile etkileşip çıkan fotonlar fotodedektörler tarafından toplanmakta ardından geriye dönen ışığın genliğindeki azalmanın zamansal dağılımı hesaplanarak dokunun optik özellikleri belirlenebilmektedir (Jiang, 2014).



Görsel "Journal of Public Health International" dergisinde 2018 yılında Omnia Hamdy ve ark. Tarafından yayımlanan "Diffuse Optical Imaging: Safe and Functional Medical Imaging Technique" başlıklı yayından alınmıştır.

Şekil 2. 3. Diffüz Optik Tomografi sistemlerinin farklı çalışma modları.

2.6. Işık-Doku Etkileşimini Modelleyen Matematiksel Denklemler

Işık doku içerisine girdikten sonra birden fazla kez saçılmaya uğramakta ve doku içerisinde bulunan kromoforlar tarafından absorplanmaktadır. Biyolojik dokulara ait bu optik parametrelerden yola çıkarak oluşturulan ve ışığın doku içerisine girdikten sonra kat edeceği yolu modelleyen matematiksel denklemler kullanılmaktadır.

2.6.1. Radyatif Enerji Transfer Denklemi (RTE)

Işığın doku içerisindeki dağılımını belirlemek için kullanılan radyatif enerji transfer denklemi (RTE) ile fotonların doku içerisindeki dağılımları matematiksel olarak modellenmektedir. Radyatif enerji transfer denklemi radyansın zamana bağlı türevinin alınmasını içermektedir ($L(r, s, t) \left(\frac{W}{m^2 sr}\right)$). Radyans, birim alanda, birim açı içinde, birim zamanda geçen ışık akısı olarak tanımlanmaktadır. Radyatif enerji transfer denklemi, doku içerisine giren ışığın saçılmaya uğraması ve absorplanması nedeniyle enerjisini kaybetmesini ve diğer ışık kaynaklarından doku içerisinde ilerleyen ışığa emisyonu ile enerji kazanmasını göstermektedir. Radyatif enerji transfer denklemi Eşitlik 5'te gösterilmektedir.

$$\frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t)/c}{\partial t} = -\hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \mu_t L(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_s \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}', t) P(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega' + S(\vec{r}, \hat{s}, t) \quad (5)$$

Denklemden kullanılan birimlerden c biyolojik doku içerisine giren ışığın hızını, μ_t ışığın doku içerisine girdikten sonra maruz kalacağı toplam zayıflama katsayısını, $P(\vec{r}, \hat{s}, t)$ faz fonksiyonunu, $S(\vec{r}, \hat{s}, t)$ ise ışık kaynağını temsil etmektedir.

2.6.2. Difüzyon Denklemi

RTE denkleminin analitik çözümü olmadığı için bu denklemi çözerken bazı kabul ve yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlardan ilki absorpsiyon katsayısının saçılma katsayısından olabildiğince küçük olması, ikincisi ise hazırlanacak olan optik tomografi sistemindeki kaynak-dedektör arasındaki mesafenin 3 ila 4 milimetreden daha büyük olmasıdır. Bu yaklaşımların uygulanmasıyla birlikte RTE denklemi difüzyon denklemine indirgenmektedir.

Aşağıda optik tomografi sisteminin üç farklı çalışma modundan zaman tabanlı çalışan sisteme ait difüzyon denklemi gösterilmektedir (Eşitlik 6).

$$-\frac{n}{c} \frac{\partial \Phi(r, t)}{\partial t} + \nabla \cdot D \nabla \Phi(r, t) - \mu_a \Phi(r, t) = -S(r, t) \quad (6)$$

Denklemde gösterilen, n kırılma indisini, Φ fotonun yoğunluğunu, D difüzyon katsayısını, S ışık kaynağını temsil etmektedir. Difüzyon katsayısı $D = \frac{1}{3}(\mu_a + \mu'_s)$ şeklinde yazılabilmektedir.

Frekans tabanlı çalışan optik tomografi sistemleri için kullanılan difüzyon denklemi aşağıda gösterilmiştir (Eşitlik 7).

$$\nabla \cdot D \nabla \Phi(r, \omega) - \left(\mu_a - \frac{i n \omega}{c} \right) \Phi(r, \omega) = -S(r, \omega) \quad (7)$$

Denklemde gösterilen ω ışığın modülasyon frekansıdır.

Son olarak tez çalışmasında kullanılan CW LED-Fotodiyot DOT sistemi gibi sürekli dalga modunda çalışan sistemler için kullanılan difüzyon denklemi Eşitlik 8'de gösterilmektedir.

$$\nabla \cdot D \nabla \Phi(r) - \mu_a \Phi(r) = -S(r) \quad (8)$$

Denklemde gösterilen D difüzyon katsayısını, Φ fotonun yoğunluğunu, μ_a absorpsiyon katsayısını, $S(r)$ ışık kaynağının gücünü temsil etmektedir (Jiang, 2014).

Difüzyon denkleminin çözümü için belli matematiksel yaklaşımlar yapılmaktadır. Bu yaklaşımlardan bazıları olan Born ve Rytov yaklaşımları kullanılarak difüzyon denklemi çözülebilmektedir.

Rytov yaklaşımına ait denklemler aşağıda gösterilmektedir.

$$\Phi(r) = \Phi_0(r) \exp(\Phi_{ink}(r)), \quad \Phi_0(r) \gg \Phi_{ink}(r) \quad (9)$$

$$\mu_a(r) = \mu_{a,0}(r) + \mu_{a,1}(r), \quad \mu_{a,0}(r) \gg \mu_{a,1}(r) \quad (10)$$

Denklemden kullanılan Φ_0 homojen ortamdan alınan ölçüme ait ışık akısını, $\mu_{a,0}$ homojen ortamın absorpsiyon katsayısını, Φ_{ink} ise inklüzyon içeren ortamdan alınan ölçüme ait ışık akısındaki değişimi, $\mu_{a,1}$ inklüzyon içeren ortamın absorpsiyon katsayısını temsil etmektedir.

Son olarak Rytov yaklaşımı difüzyon denkleminde entegre edilmesiyle birlikte elde edilen formül aşağıda gösterilmektedir (Eşitlik 11).

$$\Phi_{ink}(r_d, r_s) = -\frac{1}{\Phi_0(r_d, r_s)} \int \frac{G(r - r_d)}{D} c \Delta \mu_a(r) \Phi_0(r, r_s) d^3r \quad (11)$$

Denklemden bulunan $\Phi_0(r, r_s)$ ışığın geçtiği voksel ile kaynak arasındaki ışık akısını, $\Phi_0(r_d, r_s)$ ışık kaynağından çıkıp detektöre giden ışınların ışık akısını, $G(r - r_d)$ ışığın geçtiği voksel ile dedektör arasındaki green fonksiyonunu temsil etmektedir. Green fonksiyonuna ait denklem eşitlik 12’te gösterilmektedir (Wang ve Wu, 2009).

$$G(\vec{r} - \vec{r}_d) = \frac{\exp(ik_0|\vec{r} - \vec{r}_d|)}{4\pi|\vec{r} - \vec{r}_d|} \quad (12)$$

2.7. Geri-Çatım Algoritmaları

Geri çatım algoritmaları kullanılarak incelenen dokunun üç boyutlu tomografik görüntüleri oluşturulabilmektedir. Tomografik görüntüleri oluşturabilmek için difüzyon denkleminin katsayılar matrisini, pertürbasyon verilerini ve son olarak absorpsiyon değişim verilerini içeren lineer bir eşitliğin oluşturulması gerekmektedir. Aşağıda bu eşitliğin formülü gösterilmektedir (Eşitlik 13).

$$-\ln \left(\frac{\Phi}{\Phi_0} \right) = \frac{cV_{vok}}{D} \sum_j j \epsilon_{voksel} \Phi_0(r_s, r_j) \Phi_0(r_j, r_d) \Delta \mu_a(r_j) \quad (13)$$

Denklemden gösterilen $\Phi_0(r_s, r_j)$ r_s konumundaki ışık kaynağından çıkıp r_j konumundaki voksele ulaşan ışık akısını, $\Phi_0(r_j, r_d)$ ise r_j vokselinden r_d konumundaki kaynağa ulaşan ışık akısını göstermektedir.

Yukarıda verilen denklem matris formatında yazılacak olursa aşağıdaki matris elde edilir.

$$[y_1 : y_M] = -\frac{cV_{vok}}{D} [A_{1,1} \cdots A_{1,N} : \vdots : A_{M,1} \cdots A_{M,N}] [\Delta\mu_a(r_1) : \Delta\mu_a(r_N)] \quad (14)$$

Matriste bulunan N toplam voksel sayısını, M ise alınacak ölçüm sayısını temsil etmektedir.

i ölçüm sırası, j voksel konumu olmak üzere voksel ağırlık katsayısı aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır (Eşitlik 15).

$$A_{i,j} = \Phi_{kaynak}(r_{si}, r_{ji}) \Phi_{dedektör}(r_j, r_{di}) \quad (15)$$

Denklemden bulunan r_{si} i.kaynak konumunu, r_{di} ise i.dedektör konumunu, r_j ise j.voksel konumunu temsil etmektedir.

Elde edilen denklem kesikli matris formunda yazılacak olursa,

$$A \equiv -\frac{cV_{vok}}{D} [A_{1,1} \cdots A_{1,N} : \vdots : A_{M,1} \cdots A_{M,N}] \quad (16)$$

Son olarak eşitlik 14 ve 16'nin birleştirilmesi durumunda aşağıdaki eşitlik elde edilmektedir.

$$y = Ax \quad (17)$$

Eşitlik 17'de bulunan y vektörü pertürbasyon verilerini göstermektedir. Pertürbasyon verisi optik tomografi sistemi ile birlikte homojen ortamdan alınan ölçüm verilerinin heterojen ortamdan alınan ölçüm verilerine farkı şeklinde hesaplanmaktadır. Denklemden bulunan ve ağırlık katsayısını gösteren A matrisi Monte Carlo (MC) simülasyonu kullanılarak hesaplanmaktadır. Son olarak x ise ışığın zayıflama pertürbasyon vektörünü temsil etmektedir.

2.8. Monte Carlo Simülasyonu

Ağırlık katsayı matrisinin hesaplanması için kullanılan MC simülasyonu, incelenmek istenen ortamın absorpsiyon, saçılma katsayısı gibi optik özelliklerinin sisteme girilmesinin ardından oluşturulan ortama on milyon foton gönderilerek oluşturuldu. Ortamda rastgele hareketlerle ilerleyip voksellere uğradıktan sonra dedektör tarafından

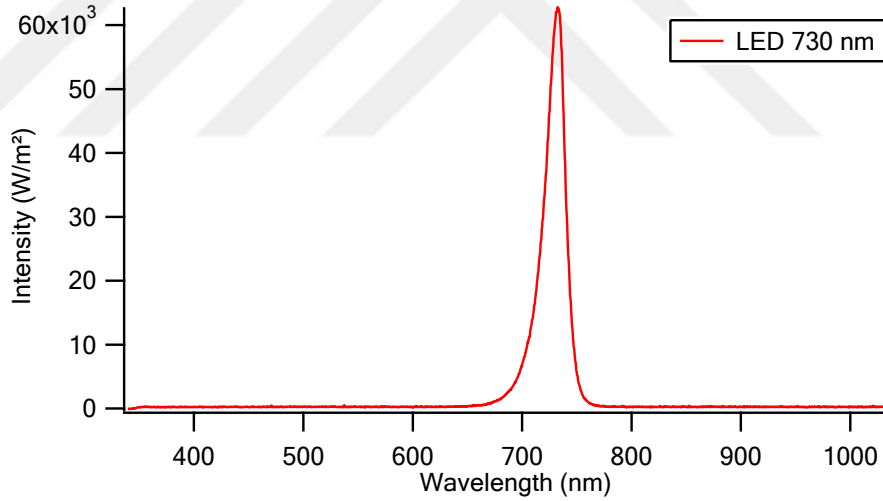
toplanan fotonlar ve fotonların geçtiği yörüngeler hesaplanarak fotonun kat edeceği yol, derinlik, ve ışığın akı yoğunluğu gibi parametreler belirlenmekte ve ağırlık matrisi oluşturulmaktadır.



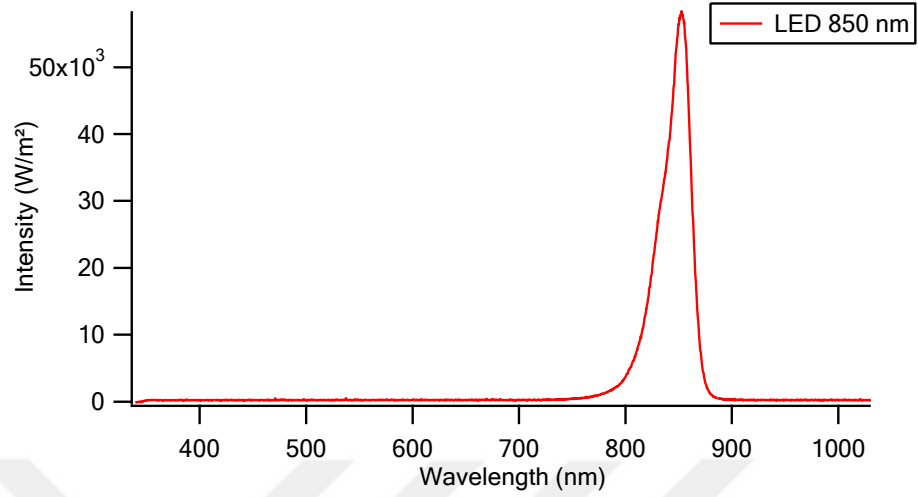
3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. LED-Fotodiyot Difüz Optik Tomografi Sistemi

CW LED-Fotodiyot DOT sistemi için ışık kaynağı olarak 730 nm ve 850 nm dalga boyunda emisyon yapan Bi-Color SMT730D/850D (Marubeni, Santa Clara, CA, ABD) ledler tercih edildi. Üzerine düşen fotonların şiddetlerini sayısal değerlere dönüştürebilmek için ise 32 adet (BPW34B, OSRAM Opto semiconductors) fotodedektör kullanıldı. Işık kaynağı olarak belirlenen ledlerin dalga boyları seçilirken absorpsiyon spektrumunda oksihemoglobin ve deoksihemoglobin absorpsiyon katsayılarının arasında değerlendirilebilecek farkın bulunduğu aralık tercih edildi. Aynı zamanda seçilen dalga boyları NIR aralığında olduğu için ışık doku içerisinde daha derine penetre olmaktadır. Sistem içerisinde kullanılan ledlere ait spektrum grafiği Şekil 3.1’de gösterilmektedir.



(a)



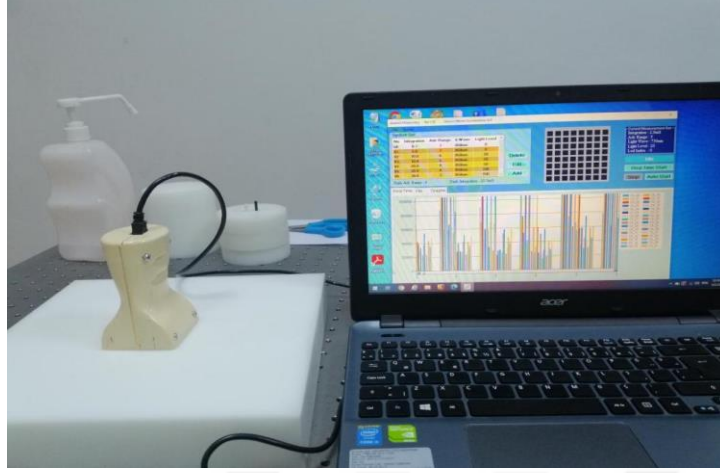
(b)

Şekil 3. 1. LED spektrumları. (a) 730 nm dalga boyunda ışık yayan LED'e ait spektrum. (b) 850 nm dalga boyunda ışık yayan LED'e ait spektrum.

Şekil 3.2'de gösterilen CW LED-Fotodiyot DOT sistemi USB kablo ile bilgisayara bağlandıktan sonra şekil 3.3'de gösterilen DOT sistemine ait arayüz kullanılarak uygun parametreler seçilmekte ve ölçümler alınmaktadır.



Şekil 3. 2. LED-Fotodiyot Difüz Optik Tomografi Sistemi.



Şekil 3. 3. LED-Fotodiyot Difüz Optik Tomografi Sistemi arayüzü.

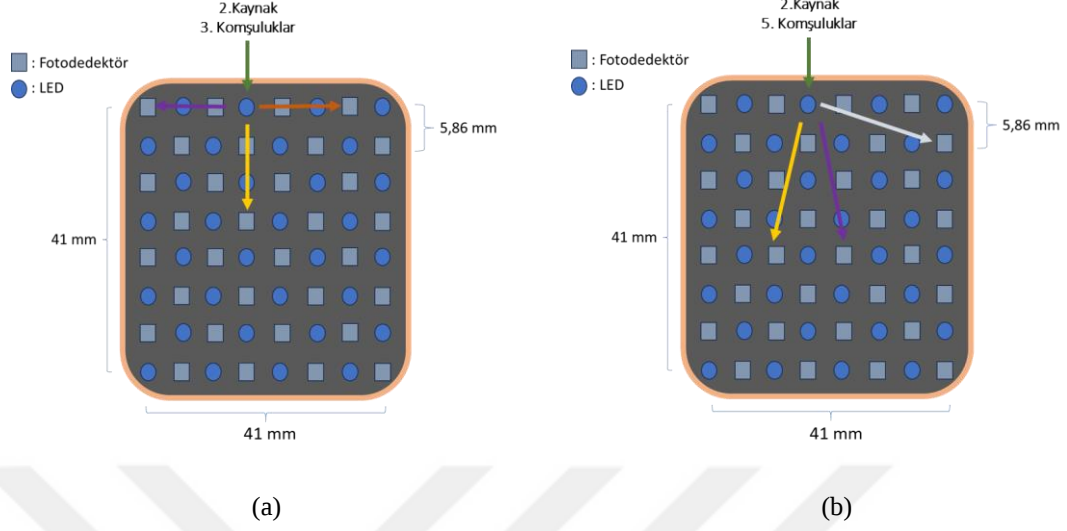
3.2. LED-Fotodiyot Optik Tomografi Sistemi Kalibrasyon Metodu

Arayüzde bulunan parametreler kullanılarak DOT sisteminin çalışması denetlenmektedir.

Bu parametreler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Light Level (Işık Şiddeti Seviyesi) olarak adlandırılan parametre LED ışık seviyesini temsil etmektedir ve 0-255 arasında değerler almaktadır,
- Integration Time (İntegrasyon zamanı) olarak adlandırılan parametre aktif fotodiyotların foton toplama sürelerini temsil etmektedir ve 0.7-2000 ms arasında değerler alabilmektedir,
- ADC olarak adlandırılan analog dijital dönüştürücü, fotodiyot üzerine düşen foton şiddetini bilgisayarın işleyebileceği sayısal veriye dönüştürmektedir 1-7 arasında değerler alabilmektedir.
- Dalga Boyu adlı parametre ise sistemin hangi dalga boyunda (730 nm veya 850 nm) çalışacağını belirlemektedir.

CW LED-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan 32 kaynak 32 dedektöre ait 15 komşuluk bulunmaktadır. En yakın LED ve fotodedektör arasındaki uzaklık 5,86 mm dir. Komşuluk hesaplamaları uzunluk parametrelerine bağlı olarak elde edildi. Şekil 3.4'te DOT sisteminin kaynak dedektör düzenine ait görsel bulunmaktadır.



Şekil 3. 4. LED-Fotodiyot DOT sistemine ait şematik gösterimi. (a) sistem üzerinde 2. kaynağın (LED) 3. komşuluğunda bulunan dedektörlerin konumu. (b) sistem üzerinde 2. kaynağın (LED) 5. komşuluğunda bulunan dedektörlerin konumu.

Tablo 3.1’de CW LED-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan komşuluklara ait bilgiler bulunmaktadır.

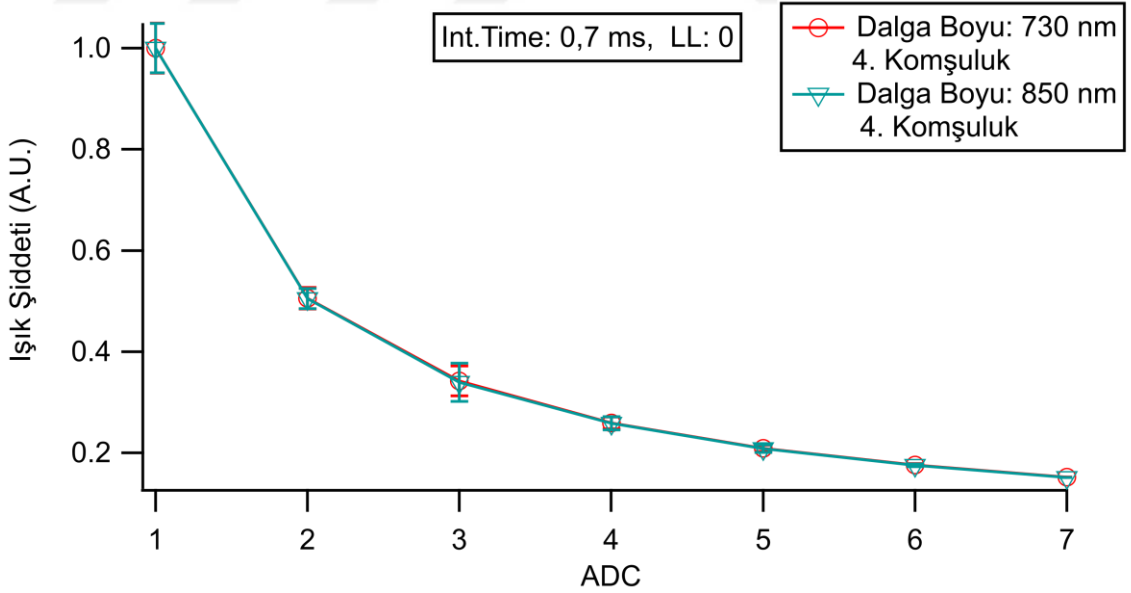
Tablo 3. 1. Sistem içerisinde bulunan 15 komşuluğa ait bilgiler.

Komşuluk No.	Komşuluk Sayısı	Kaynağa Olan Uzaklık (mm)
1	112	5,86
2	168	13,06
3	80	17,58
4	120	21,09
5	112	24,14
6	128	29,30
7	72	31,52
8	56	35,62
9	48	37,50
10	40	39,26
11	16	41,02
12	24	42,66
13	24	45,76
14	16	47,23
15	8	54,02

CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçümlerde amacımız yakın fotodiyotlarda satürasyona gitmeyecek veriler alabilmek ve uzak fotodiyotlardan da kullanabileceğimiz mümkün olan en yüksek verileri elde edebilmektir. Bunun nedeni uzak fotodiyotlarda

gürültü seviyesini azaltmaktır. Yakın ve uzak komşulukta bulunan dedektörlerden okunan değerin satürasyona gitmemesi için ADC, Light level (LL) ve integrasyon zamanı (Int.Time) çalışma parametrelerinin belirlenmesi gerekmektedir. Parametreleri belirleyebilmek için sıvı fantom üzerinde deneyler yapıldı. Sıvı fantomun hazırlık prosedürleri bölüm 3.3'te detaylı olarak anlatıldı.

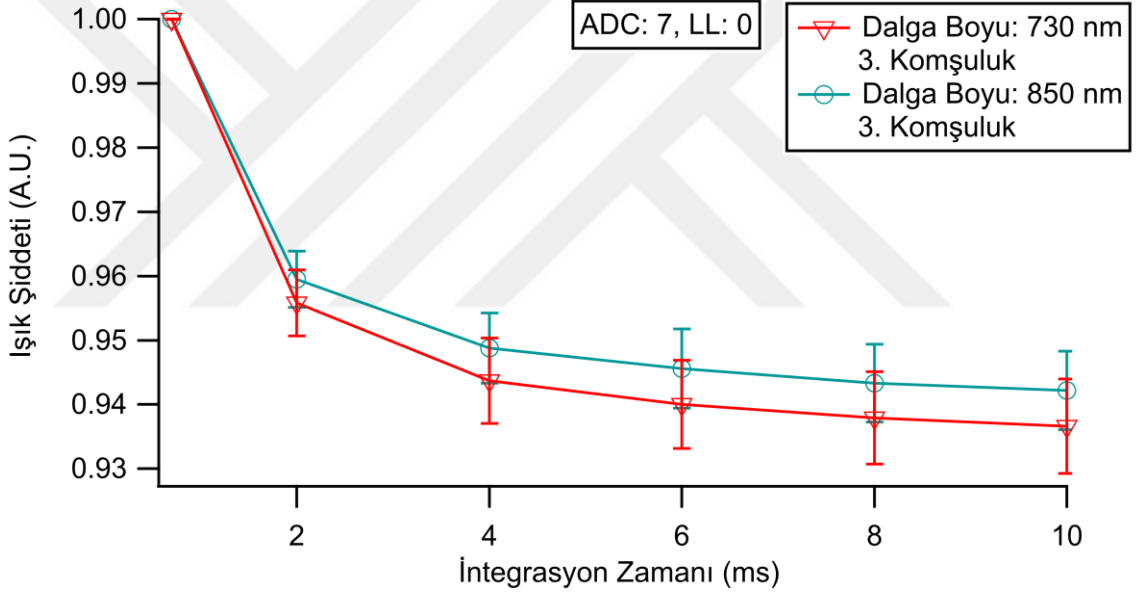
Deneyin ilk kısmında LL ve integrasyon zamanı sabit tutuldu ve ADC parametresi 1'den 7'ye kadar değiştirilerek ölçüm alındı. Veriler kendi ADC değerlerine bölündü ve 1'e normalize edildi. Bu sayede ADC parametresi için 15 komşuluğa ait kalibrasyon eğrisi elde edildi. Ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde yakın komşuluklarda satürasyona gitmeyen ışık şiddeti değerlerinin alınabilmesi için ADC parametresinin 7 olması gerektiği görüldü. Bunun sebebi ADC parametresinin değeri azaldıkça kapasitansın düşmesi nedeniyle dedektörlerden okunan ışık şiddeti değerlerinin artmasıdır. Şekil 3.5'de yapılan deney sonucu 4. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin ADC parametrelerine bağlı değişimi gösterildi.



Şekil 3. 5. LED-Fotodiyot DOT sistemi ile 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu 4. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin ADC parametrelerine bağlı değişimi.

Deneyin ikinci kısmında ADC ve LL parametreleri sabit tutuldu ve integrasyon zamanı 0,7 ms – 10 ms arasında değiştirilerek ölçümler alındı. Veriler kendi integrasyon zamanı

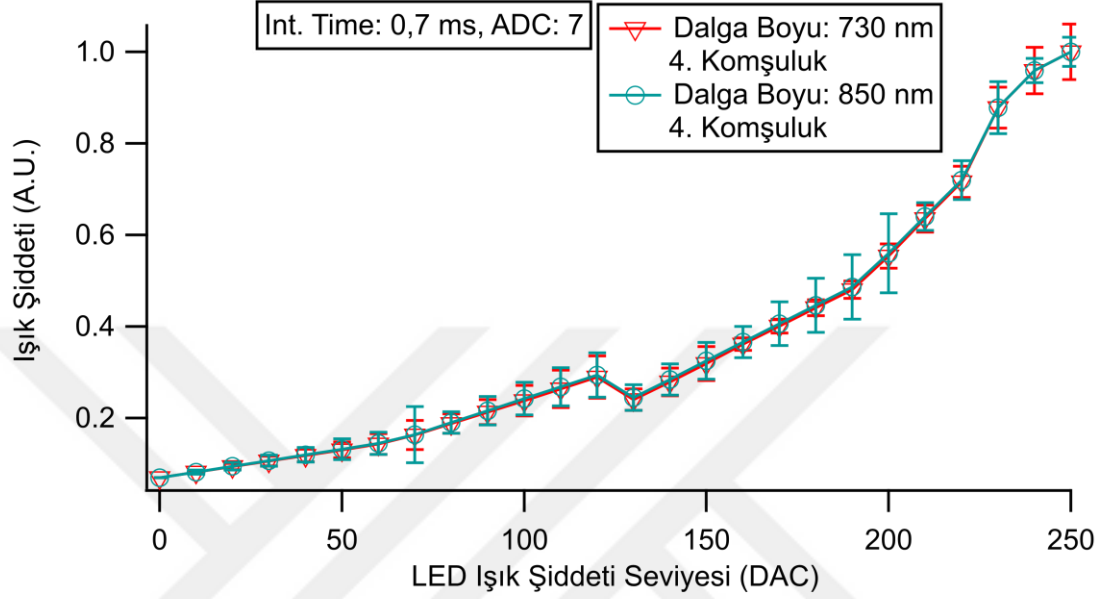
değerlerine bölündü ve 1'e normalize edildi. Bu sayede integrasyon zamanı parametresi için 15 komşuluğa ait kalibrasyon eğrisi elde edildi. Ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde integrasyon zamanı arttıkça en küçük LL seviyesinde bile yakın komşuluklarda bulunan dedektörlerden okunan ışık şiddeti değerlerinin satürasyona gittiği görüldü. Integrasyon zamanı 4 ms'yi geçtiğinde uzak komşulukta bulunan dedektörlerin okuduğu ışık şiddeti değerlerinin çoğunun satürasyona gittiği gözlemlendi. Sonuç olarak integrasyon zamanı için 0,7 ms ve 4 ms ölçüm parametresi olarak belirlendi. Şekil 3.6'da yapılan deney sonucu 3. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin integrasyon zamanı parametrelerine bağlı değişimi gösterildi.



Şekil 3. 6. LED-Fotodiyot DOT sistemi ile 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu 3. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin integrasyon zamanı parametrelerine bağlı değişimi.

Deneyin son kısmında integrasyon zamanı ve ADC değerleri sabit tutuldu. LL 0-255 arasında değiştirilerek ölçümler alındı. Veriler kendi LL değerlerine bölündü ardından tüm LL parametreleri LL 0 değerine bölünüp 1'e normalize edildi. LL 0 ise kendi ölçüm değerlerine bölündü. Bu sayede LL parametresi için 15 komşuluğa ait kalibrasyon eğrisi elde edildi. Ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde ışık şiddeti seviyesi arttıkça dedektörlerden okunan ışık şiddeti değerinin arttığı gözlemlendi. Ancak LL 120 değerinde sistemden kaynaklandığı düşünülen bir hatadan dolayı artış çizgisinden sapma

gözlemlendi. Şekil 3.7’da yapılan deney sonucu 4. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin LL parametrelerine bağlı değişimi gösterildi.



Şekil 3. 7. LED-Fotodiyot DOT sistemi ile 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu 4. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ortalama ışık şiddeti değerinin LL parametrelerine bağlı değişimi.

Kalibrasyon deneyleri tamamlanıp ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinin ardından LED-Fotodiyot DOT sistemi için uygun çalışma parametreleri belirlendi. Yakın komşuluklar için alınacak ölçümlerde integrasyon zamanı 0,7 ms, uzak komşuluklar için ise 4 ms tercih edildi. Tablo 3.2’de belirlenen parametreler gösterilmektedir.

Tablo 3. 2. LED-Fotodiyot DOT sistemi çalışma parametreleri.

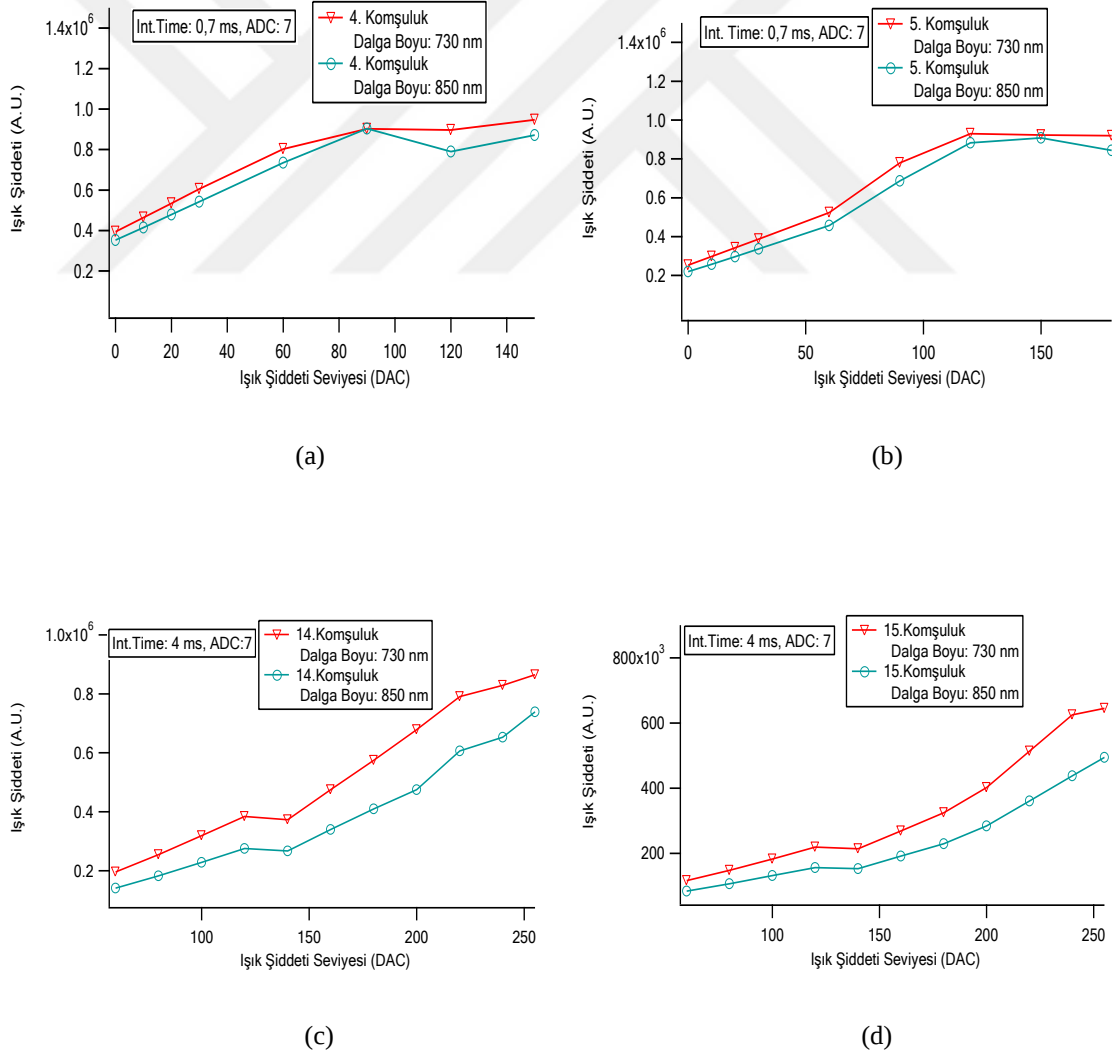
In.Time (ms)	Dalga Boyu (nm)	ADC	LL
0,7	730 nm - 850 nm	7	0, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 255
4	730 nm - 850 nm	7	60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 255

Fantom üzerinden alınan ölçümler sonucu elde edilen veriler, aşağıda detaylı anlatımı yapılan ön işlemlere tabii tutuldu. Bu işlemler alınan ölçümlerde kaynak-dedektör ışık verimi, elektronik sistem ya da ölçüm yapılan ortamdan kaynaklanabilecek etkileri ortadan kaldırmak için yapıldı. Veri kalibrasyon işlemi 2 aşamadan oluşmaktadır. 1.

aşamada sistem parametrelerinin değişmesinden kaynaklanan hatalardan sistem bağımsız hale getirildi. 2. aşamada ise sistemin donanımsal kalibrasyonu tamamlandı.

3.2.1. Sistem Parametreleri Kalibrasyonu

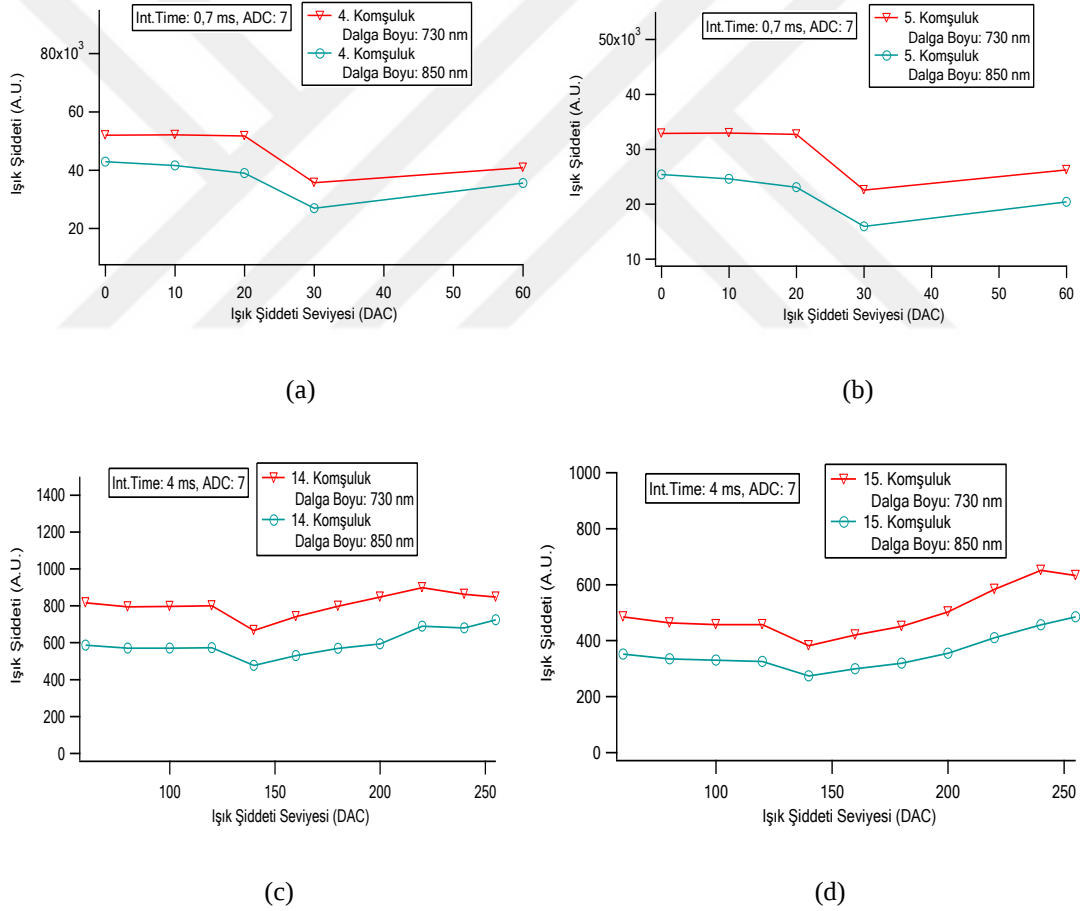
Birinci aşamada kalibrasyon için sıvı meme fantomu üzerinden ölçümler alındı. Deney sonucu alınan ilk verilerden öncelikle satürasyona giden değerler veri setinden atıldı. Ardından veri seti içerisinde satürasyon değerine gitmeyen en büyük ölçüm değerleri seçilerek 32x32'lik bir matris oluşturuldu. Oluşturulan matris içerisinde, verilerin hangi detektörden alındığı, hangi komşuluğa ait olduğu, ışık şiddeti, integrasyon zamanı gibi bilgileri tutuldu (Şekil 3.8).



Şekil 3. 8. Sistem parametrelerinin değişiminden kaynaklanan hatalar düzeltilmeden önce aynı komşuluk içerisindeki dedektör okumalarının ışık şiddeti seviyesine göre değişimi. (a)-(b) 4. ve 5. komşulukta

bulunan dedektörlerin farklı LL değerlerinde ölçtüğü ortalama ışık şiddeti değerleri. (c)-(d) 14. ve 15. komşulukta bulunan dedektörlerin farklı LL değerlerinde ölçtüğü ortalama ışık şiddeti değerleri.

Grafikler incelendiğinde ışık şiddeti seviyesi arttıkça aynı komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ışık şiddetinin lineer değişmediği gözlemlendi. Bu hatayı ortadan kaldırmak için veriler kendi integrasyon zamanı ve light level değerlerine bölündü. Ardından ölçüm verileri, ölçüm parametrelerine (LL, Int.Time, ADC) ait kalibrasyon katsayılarına bölündü. Bu sayede sistem ölçüm parametrelerinin katkısından bağımsız hale getirildi. Kalibrasyon katsayıları daha önce elde edilen ölçüm parametrelerine ait kalibrasyon eğrilerinden (Şekil 3.5, Şekil 3.6, Şekil 3.7) elde edildi.

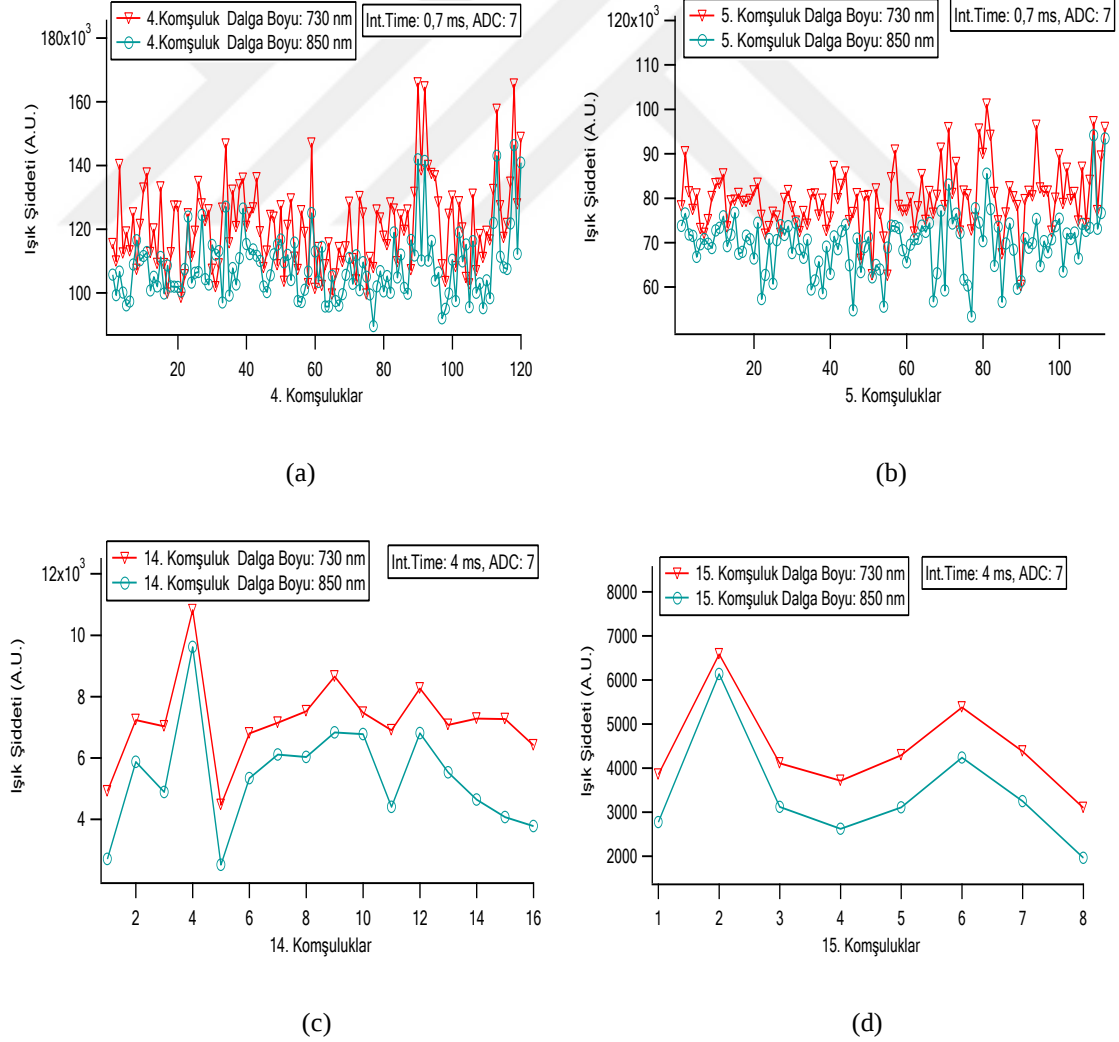


Şekil 3. 9. Aynı komşuluk içerisindeki dedektörlerin farklı LL değerlerinde ölçtükleri ortalama ışık şiddeti değerlerinin ölçüm parametrelerine (ADC, Int.Time, LL) ve ölçüm parametrelerine ait kalibrasyon katsayılarına bölündükten sonra elde edilen değişim grafiğı. (a)-(b) 4. ve 5. komşulukta bulunan dedektörlerin farklı LL değerlerinde ölçtüğü ortalama ışık şiddeti değerleri.. (c)-(d) 14. ve 15.komşulukta bulunan dedektörlerin farklı LL değerlerinde ölçtüğü ortalama ışık şiddeti değerleri.

Yapılan düzeltmelerin ardından sistem ölçüm parametrelerinin değişikliğinden kaynaklanabilecek hatalardan bağımsız hale getirildi. Daha sonra donanımsal hataları ortadan kaldırmak için aynı komşuluk içerisinde bulunan dedektör okumaları değerlendirildi.

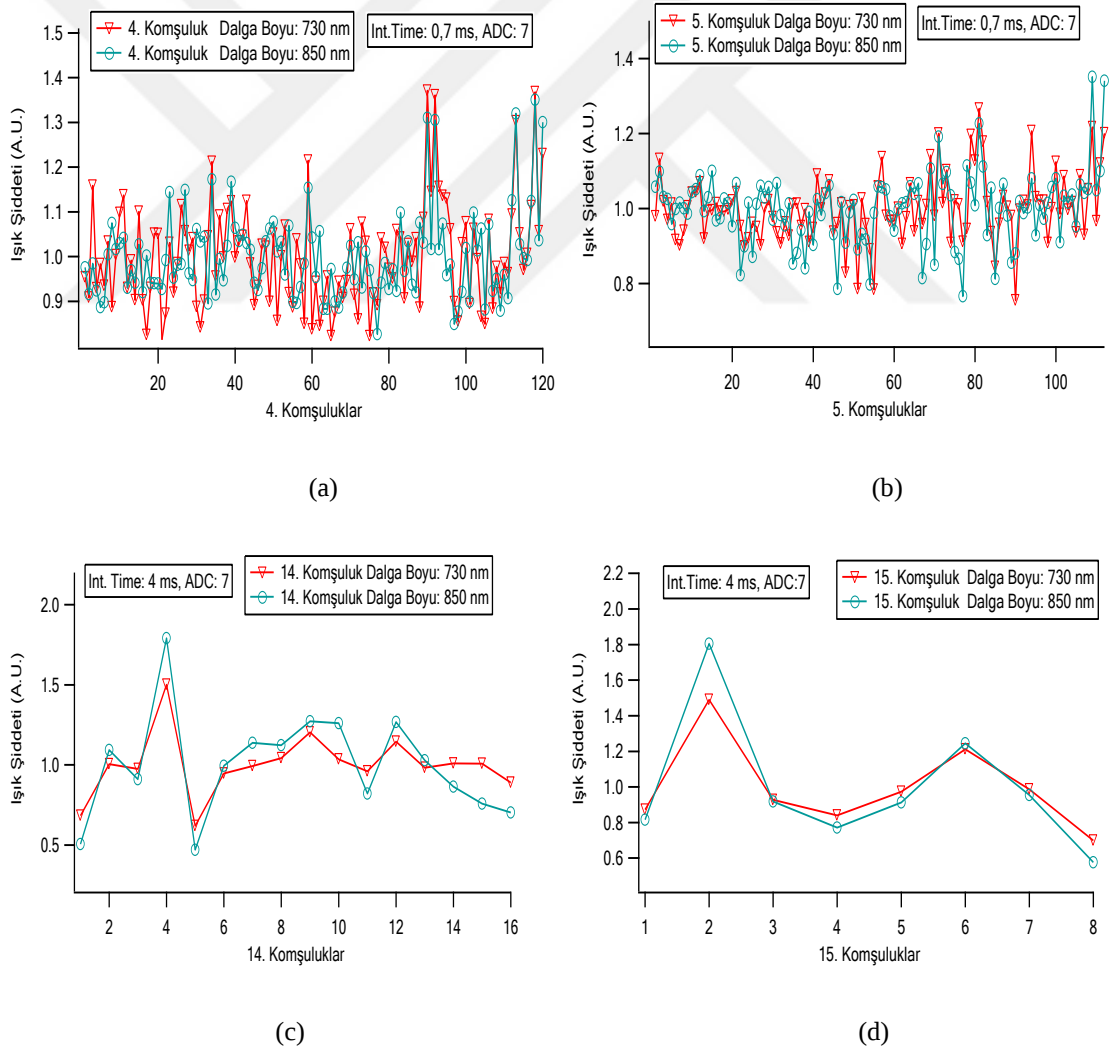
3.2.2. Donanımsal Kalibrasyon

Her bir LED'in aynı şiddette ışık emisyonu gerçekleştirilemiyor olması, aynı komşuluk içerisinde bulunan dedektörlerin ışık toplama verimlerinin farklı olması nedeniyle, komşuluk düzeltmelerinin yapılması gerekti. Şekil 3.10'da sıvı fantom üzerinden alınan ölçüm sonucu, farklı komşuluklar için düzeltme işlemi yapılmadan önceki ışık şiddetine ait grafikler gösterildi.



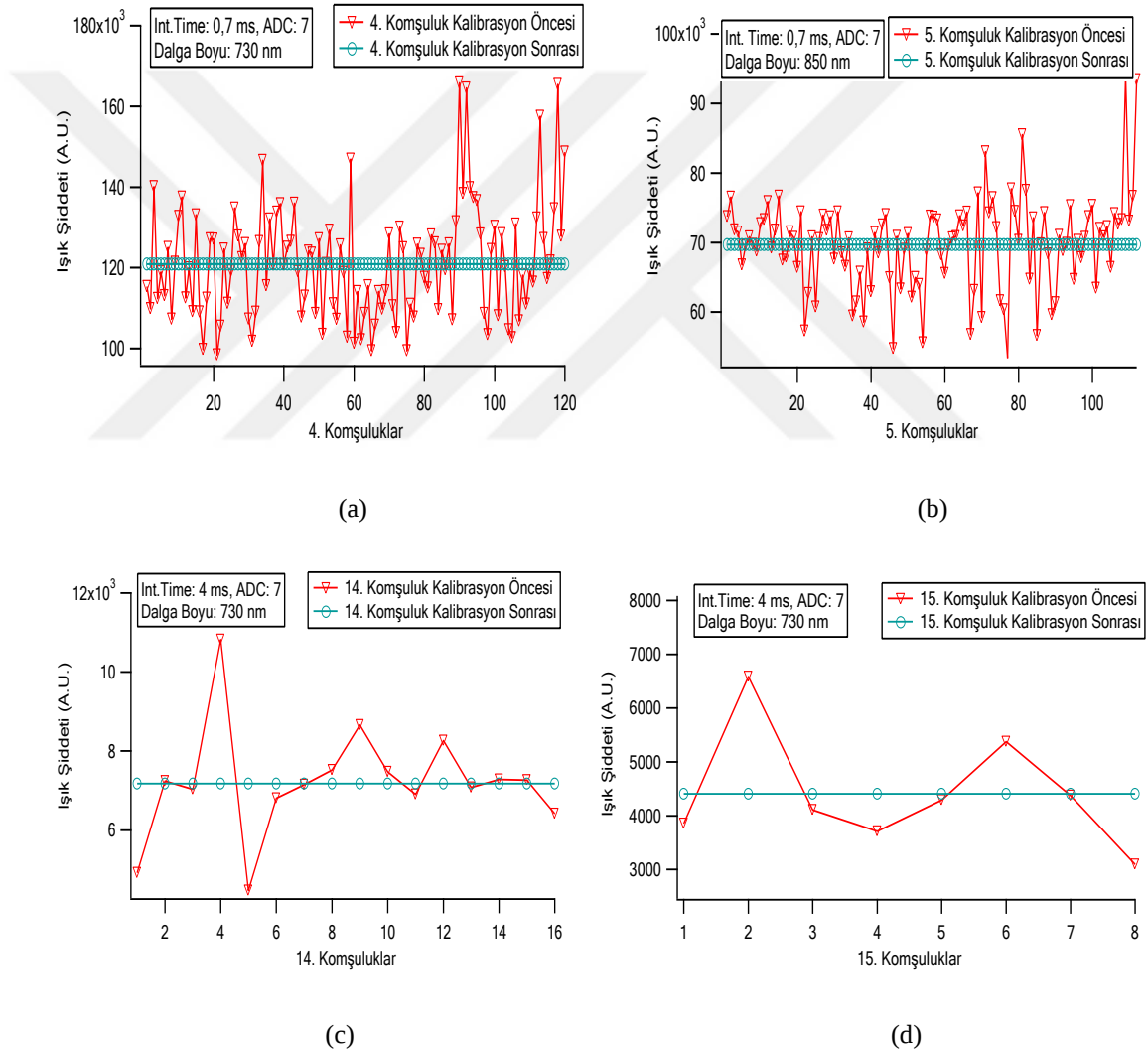
Şekil 3. 10. Donanımsal düzeltmeler yapılmadan önce aynı komşuluk içerisindeki dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddeti değerlerine ait grafikler. (a)-(b) 4. ve 5. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ışık şiddeti değerleri. (c)-(d) 14. ve 15. komşulukta bulunan dedektörlerden okunan ışık şiddeti değerleri.

Aynı kaynak-dedektör mesafelerinde fotodiyotlarda farklı dedektör okumalarından kaynaklanan hatayı ortadan kaldırmak için komşuluk içerisinde bulunan verilerin ortalaması alındı. Aynı komşuluk içerisinde bulunan dedektör ölçüm verileri elde edilen ortalama değere bölündü. Bu işlem tüm komşuluklar için ayrı ayrı yapıldı. Bu sayede 15 komşuluğa ait kalibrasyon katsayıları elde edildi. Ölçümler homojen sıvı fantom üzerinden alındı. Şekil 3.11’de 4., 5., 14. ve 15. komşuluğa ait komşuluk kalibrasyon katsayı eğrisi gösterildi.



Şekil 3. 11. Aynı komşuluk içerisindeki dedektör okumalarının, dedektörlerin ölçtüğü ortalama ışık şiddeti değerine bölündükten sonra elde edilen komşuluk kalibrasyon katsayı eğrileri. (a)-(b) 4. ve 5. komşulukta bulunan dedektör okumaları için hesaplanan kalibrasyon katsayı grafiği. (c)-(d) 14. ve 15. komşulukta bulunan dedektör okumaları için hesaplanan kalibrasyon katsayı grafiği.

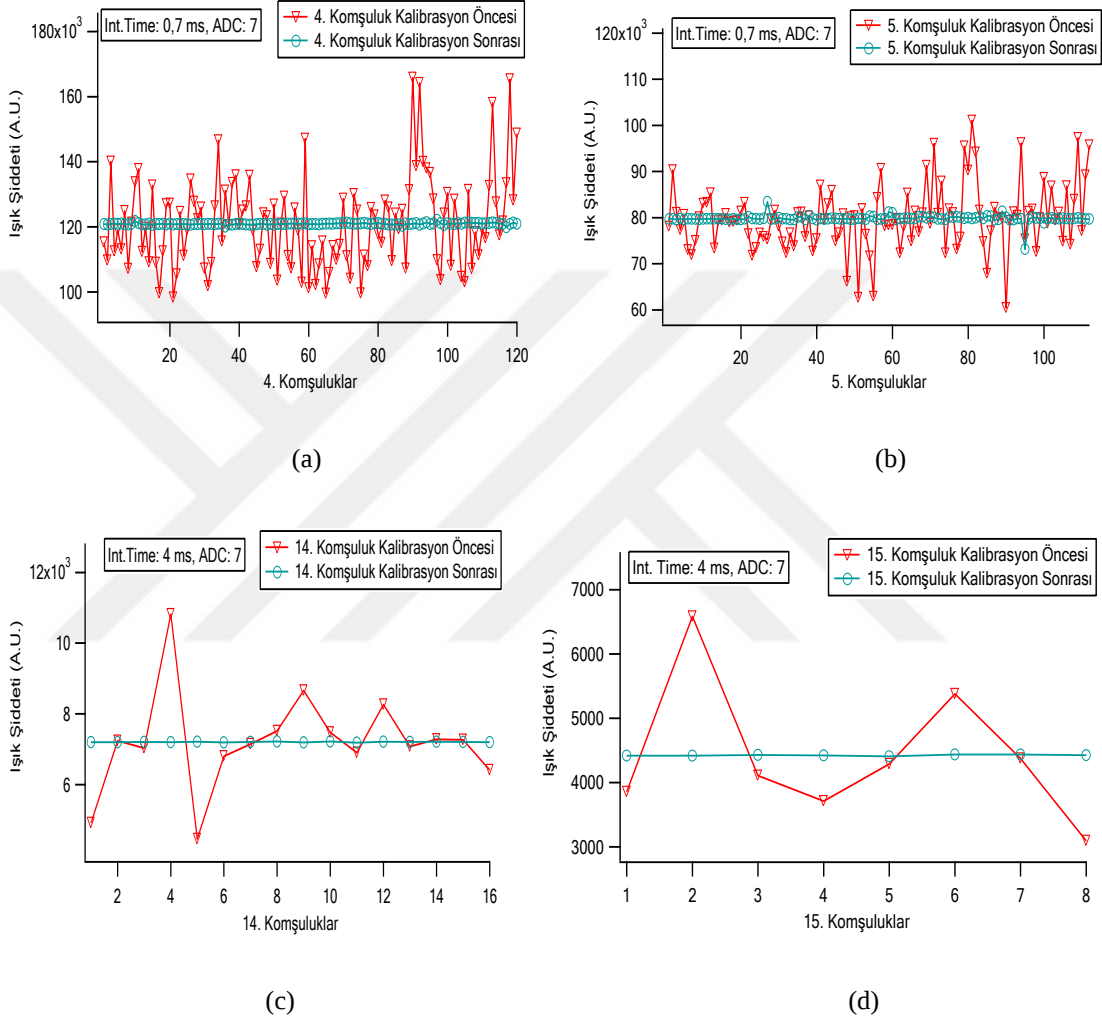
Komşuluk kalibrasyonunu için veri seti içerisindeki 15 komşuluğa ait dedektör değerleri komşuluk kalibrasyon katsayılarına bölündü ve aynı komşuluk içerisinde bulunan dedektör okumaları değerlendirildi. Şekil 3.12’de 4., 5., 14., ve 15. komşuluğa ait kalibrasyon öncesi ve sonrasını temsil eden grafikler gösterildi.



Şekil 3. 12. Komşuluk düzeltmesi yapıldıktan sonra aynı komşulukta bulunan dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddetine ait grafikler. (a)-(b) 4. ve 5. komşulukta bulunan dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddeti eğrisi. (c)-(d) 14. ve 15. komşulukta bulunan dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddeti eğrisi.

Donanımsal kalibrasyon işlemini test etmek için başka bir ölçüm verisi kullanılarak deney tekrarlandı. Ölçümler sıvı fantom üzerinden alındı. Aynı komşulukta bulunan

dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddeti değerleri komşuluk kalibrasyon eğrisinden (Şekil 3.11) elde edilen katsayılarla bölündü. Şekil 3.13’de komşuluk düzeltmesi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra elde edilen ölçüm grafikleri gösterildi.



Şekil 3. 13. Aynı ölçüm parametreleri kullanılarak yapılan farklı bir deneyde komşuluk düzeltmesi yapıldıktan sonra aynı komşulukta bulunan dedektörlerin 730 nm ölçtüğü ışık şiddetine ait grafikler. (a)-(b) 4. ve 5. komşulukta bulunan dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddeti eğrisi. (c)-(d) 14. ve 15. komşulukta bulunan dedektörlerin ölçtüğü ışık şiddeti eğrisi.

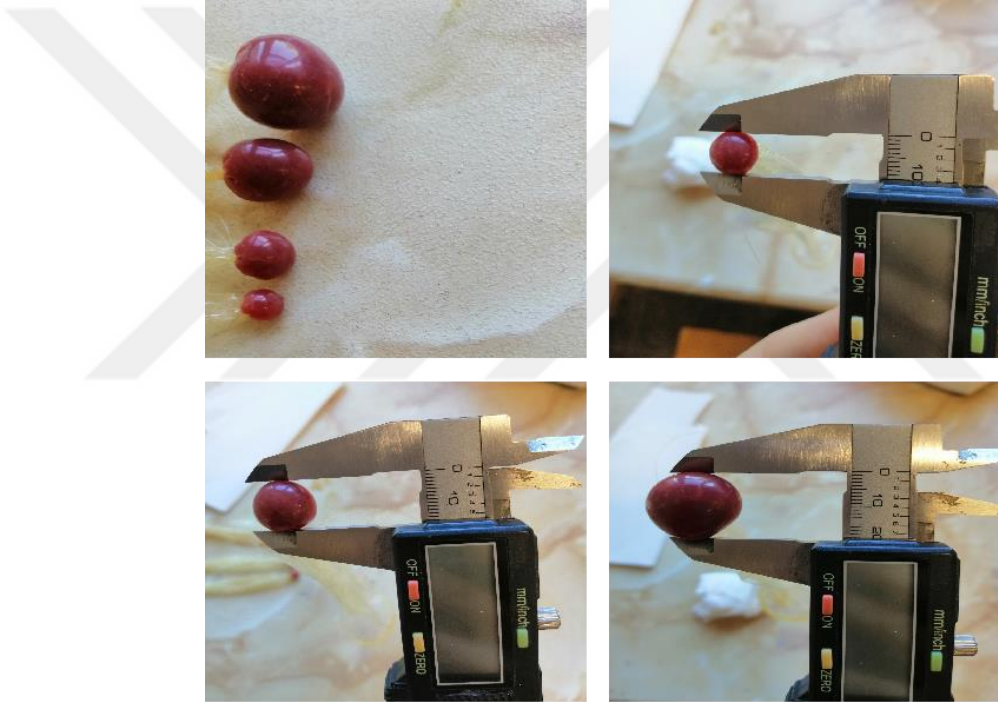
Sonuçlar değerlendirildiğinde tüm komşuluk-dedektör okumalarından kaynaklanabilecek hatalardan sistemin bağımsız hale getirildiği görüldü. Bu sayede veri ön işleme prosedürü tamamlandı. Ölçüm sonucu alınan veri seti geri çatım algoritmasında işlenmeye hazır hale getirildi. CW LED-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan 1. ve 2. komşuluktaki dedektörlerin ölçüm değerleri satürasyona gittiği için geri çatım algoritmasında kullanılamadı.

Tüm bu işlemler hem homojen fantom üzerinden alınan ölçüm verilerine hem de inklüzyon benzeri yapıları içeren fantom üzerinden alınan ölçüm verilerine uygulandı.

3.3. In vitro Deney Prosedürü

3.3.1 Inklüzyonların Hazırlanması

Deneyde tümör benzeri yapı olarak (inklüzyon) saydam bir baloncuk içine konulan çapı 8 mm, 10 mm, 15 mm, 18 mm ve 20 mm olan dalak parçaları kullanıldı. Şekil 3.14’de hazırlanan inklüzyonlar görülmektedir.



Şekil 3. 14. Deneyde kullanılmak üzere farklı boyutlarda hazırlanan inklüzyonlar.

3.3.2 Sıvı Meme Fantomunun Hazırlanması ve Üzerinden Ölçüm alınması

Sıvı fantom hazırlamak için kullanılan yağ emülsiyonları, türbid ortamlarda ışık yayılımının araştırılmasında, difüz görüntüleme ve özellikle klinikte kullanılacak optik sistemlerin kalibrasyonunu tamamlamak için doku modelleri olarak kullanılmaktadır. Saçılma katsayılarının incelenen dokuya göre kolayca ayarlanabilmesi, homojen ve steril olması, düşük emilim içeriğine sahip olmaları, toksik olmamaları gibi avantajlara sahiptir. Farklı yağ konsantrasyonlarına sahip farklı yağ emülsiyonları üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde saçılma katsayısı μ_s , indirgenmiş saçılma katsayısı μ_s' , absorpsiyon

katsayısı μ_a ve anizotropi faktörü (g) ile parçacık boyutu dağılımına ait bilgiler literatürde rapor edilmiştir (Flock ve ark., 1992; Pham ve ark., 2000; Michels ve ark., 2008).

In vitro deneylerde meme dokusunun optik özelliklerini taklit edebilmek için literatürden edinilen bilgiler ışığında sağlıklı meme dokusu için absorpsiyon katsayısı $\mu_a = 0,04 \text{ cm}^{-1}$, indirgenmiş saçılma katsayısı ise $\mu_s' = 10 \text{ cm}^{-1}$ olacak şekilde sıvı fantom hazırlandı (Jacques, 2013).

Yağ emülsiyonu olarak %20'lik ClinOleic tercih edildi. Kullanılan yağ emülsiyonuna ait içerik bilgisi tablo 3.3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. 3. Sıvı fantom deneyinde kullanılan ClinOleic yağ emülsiyonun madde içeriği.

g/litre	ClinOleic 20%
Soya fasülyesi yağı	160
Zeytin yağı	40
Gliserol	22.5
Elicitin	12
Sodyum oleat	0.3
pH	6-8

Sıvı fantom ortamının absorpsiyon katsayısının $0,04 \text{ cm}^{-1}$ olabilmesi için içerisine $10 \mu\text{M}$ ICG (Indosiyenin yeşili) eklendi. Fantomun bulunduğu tankın hacmi 3 litre olduğu için çözeltiler bu hacme uygun olarak hazırlandı.

150 ml ClinOleic + 2850 ml su karışımı tanka eklendi. Ardından 130 ml de moleküler ağırlığı bilinen $10 \mu\text{M}$ 'lık ICG çözeltisi hazırlamak için aşağıdaki formüller kullanıldı.

$$M = \frac{n}{V} \quad (18)$$

$$n = \frac{m}{M_a} \quad (19)$$

Eşitlik 18’de gösterilen M molar cinsinden litre çözeltide çözünmüş halde bulunan maddenin mol sayısını, n mol cinsinden maddenin miktarını, V ise litre cinsinden çözeltinin hazırlanacağı hacmi temsil etmektedir.

Eşitlik 19’da gösterilen m gram cinsinden kullanılacak olan malzemenin tartılması gereken değerini, M_a ise gram cinsinden kimyasal bileşiğin molekül ağırlığını temsil etmektedir.

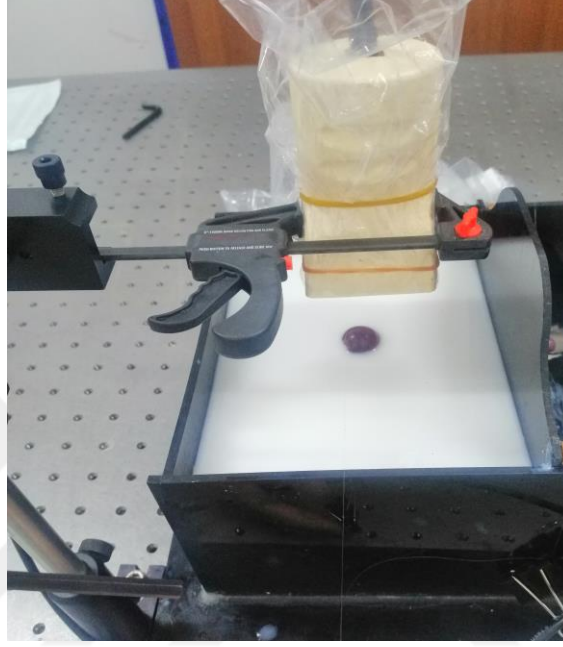
Hazırlanan çözelti içerisinde uygun absorpsiyon katsayısını oluşturabilmek için gerekli hesaplamaların yapılmasının ardından $10\ \mu\text{M}$ ICG çözeltisinden $35,1\ \text{ml}$ ICG eklendi. Ekleme yapılmadan önce hacmin değişmemesi için $3\ \text{lt'lik}$ tankın içerisinde $35,1\ \text{ml}$ ClinOleic + su karışımı boşaltıldı daha sonra $35,1\ \text{ml}$ ICG eklenerek sıvı meme fantomu hazırlandı. Şekil 3.15’te hazırlanan homojen sıvı fantom görülmektedir.



Şekil 3. 15. Sıvı fantom için hazırlanan deney düzeneği.

İnklüzyon içermeyen bölge (homojen bölge) üzerinden alınan ölçüm sonucunda elde edilen homojen ölçüm verileri alındıktan sonra $8\ \text{mm}$, $10\ \text{mm}$, $18\ \text{mm}$ ve $20\ \text{mm}$ çapında dalak parçalarından oluşturulan inklüzyonlar sırasıyla $1\ \text{cm}$, $2\ \text{cm}$ ve $3\ \text{cm}$ derinliğe yerleştirilerek ölçümler tekrarlandı ve LED-Fotodiyot DOT sisteminin derinlik ve çap

değişim bilgisini doğru bir şekilde elde edip edemediği değerlendirildi. Şekil 3.16’da inklüzyon içeren fantom üzerinden alınacak ölçüm için hazırlanan deney düzeneği gösterilmektedir.



Şekil 3. 16. Sıvı fantom içerisinde inklüzyon ölçümleri için hazırlanan deney düzeneği.

In vitro deneylerin tamamlanmasının ardından veriler geri çatım algoritmasına eklenerek görseller oluşturuldu. Ölçümlere ait görseller sonuçlar kısmında verildi.

3.3.3 Kuyruk Yağı Meme Fantomunun Hazırlanması ve Ölçümlerin Alınması

In vitro deneyin ikinci aşamasında LED-Fotodiyot DOT sistemini test edebilmek için 12x10 cm² genişliğe sahip bir kap içerisine kıyma edilmiş kuyruk yağı yerleştirildi ve ölçümler alındı. Kuyruk yağı homojen olmayan bir ortamı taklit etmesi için kullanıldı.



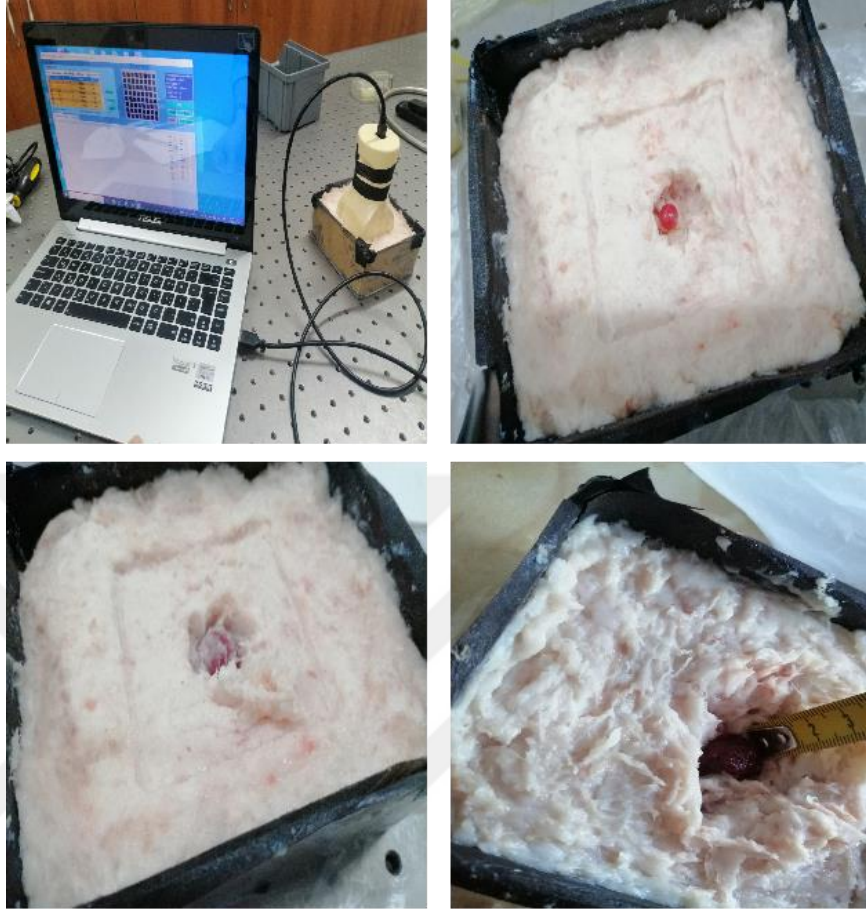
(a)



(b)

Şekil 3. 17. Kuyruk yağı deneyine ait görseller. (a) Ölçümün alındığı homojen kuyruk yağı. (b) Deney düzeneği.

İnklüzyonlar farklı derinliklere sırasıyla yerleştirilerek üzerleri kuyruk yağı ile kapatıldı ve ölçümler alındı. Alınan tüm ölçüm verileri veri ön işleme prosedürünün ardından geri çatım algoritmasında kullanılarak inklüzyonların görselleri oluşturuldu. Şekil 3.18’de yapılan deneye ilişkin görseller bulunmaktadır.



Şekil 3. 18. Kuyruk yağı içerisinde inklüzyon yapılarının saptanmasına yönelik hazırlanan deney düzeneği.

3.4. Monte Carlo Simülasyonu

In vitro deneylerin tamamlanmasının ardından pertürbasyon verileri elde edildi. Görüntülerin oluşturulabilmesi için önce ağırlık matrisinin elde edilmesi gerekmektedir. Geri yansıma geometrisinde çalışan optik sistemlerde ışık düz bir yol izlemez. Bu yüzden ağırlık matrisi oluşturabilmek için belirli optik özelliklere sahip sanal bir ortam oluşturulmalıdır. Bunun için Monte Carlo (MC) simülasyonu kullanılmaktadır. Simülasyon çıktısı olan foton akı yoğunluğu kullanılarak ağırlık matrisi oluşturuldu.

Çalışmada kullanılan MC simülasyon algoritması daha önce Özgür Kazancı ve arkadaşları tarafından yapılan simülasyon algoritmasından yola çıkılarak LED-Fotodiyot DOT sistemine göre revize edildi (Kazancı ve ark., 2015).

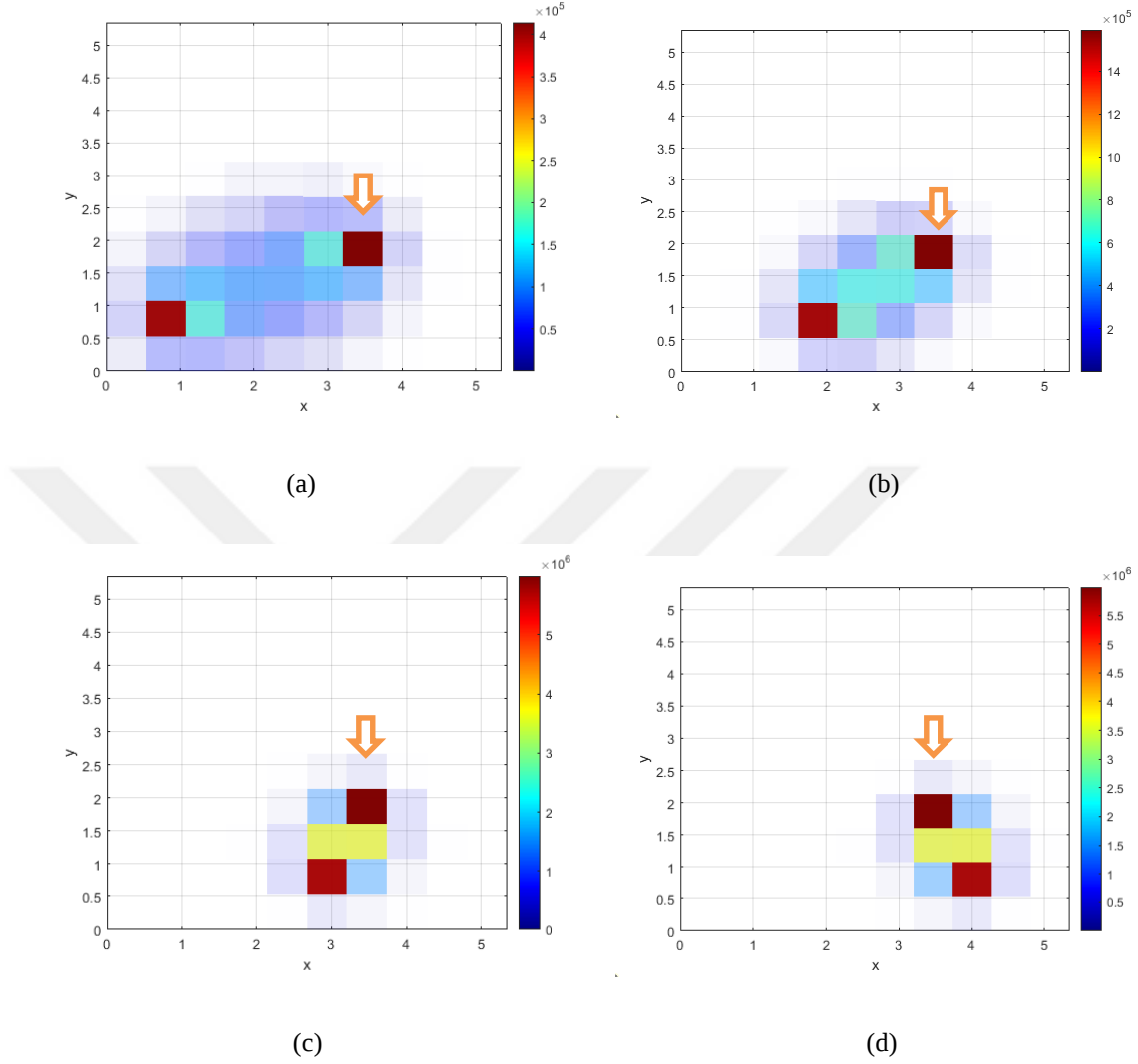
MC simülasyonunda ortamda absorpsiyon katsayısı (μ_a) ve indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s') sağlıklı memedeki ortalama değerler olan 0.04 cm^{-1} ve 10 cm^{-1} olarak seçildi. Yapılan simülasyonda foton akısı (ϕ), yörüngeleri belirlendi. Aşağıda kaynaktan çıkıp her bir voksele giden ve vokselden dedektöre ulaşan akının hesaplanmasına için kullanılan denklem verildi (Eşitlik 20).

$$A(r_s, r, r_d) = \phi_{kaynak}(r_s, r) \phi_{dedektör}(r, r_d) \quad (20)$$

$\phi_{kaynak}(r_s, r)$ kaynak konumundan (r_s) r'ye olan akıdır. r'den dedektör konumu r_d 'ye olan akı ise $\phi_{dedektör}(r_d, r)$ ile ifade edilir (Kazancı ve ark., 2015).

Ağırlık fonksiyonunun değerini, simülasyonda bir kaynaktan çıkıp dedektöre ulaşan fotonların bir vokselden geçme olasılığı vermektedir. Bütün kaynak (i) ve dedektör (j) çiftleri üzerinde fotonları her bir vokselden geçme olasılığı ağırlık fonksiyonu ile verilir ve ağırlık fonksiyonundaki her bir elemanın (w) değeri $0 < w < 1$ dir. Simülasyonda i ninci kaynaktan çıkıp j ninci dedektöre ulaşan fotonların tümü bir vokselden geçerse o voksel için $w=1$ değerini almaktadır. Her bir voksel içinden geçen foton yörüngelerinin sayısının detektörlerden toplanan toplam foton sayısına oranı ağırlık fonksiyonunu belirlemektedir. En yakın kaynak-dedektör çifti 1. komşuluk olup aralarındaki mesafe $0,58 \text{ cm}$ dir. DOT sisteminde birbirinden farklı uzaklıkta olan 15 kaynak-dedektör çifti (komşuluk) bulunmata olup en uzak (15. komşuluk) kaynak-dedektör çifti arasındaki mesafe 5.4 cm 'dir. Bütün kaynak-dedektör çiftleri için MC simülasyonundan elde edilen foton yörüngeleri (banana function) elde edilip ağırlık fonksiyonları matrisi hesaplandı.

CW LED-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan 11. kaynak 1.,2.,3. ve 4. dedektörlerin sanal ortamdaki pozisyonları MC simülasyonu ile oluşturuldu şekil 3.19'da görselleri bulunmaktadır. Görselde bulunan turuncu ok 11. kaynağın konumunu göstermektedir.



Şekil 3. 19. Kaynak-dedektör konumlarının Monte Carlo simülasyon çıktıları. (a) Led-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan 11. Kaynak 1.dedektör konumu. (b) Led-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan 11. Kaynak 2.dedektör konumu. (c) Led-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan 11. Kaynak 3.dedektör konumu. (d) Led-Fotodiyot DOT sisteminde bulunan 11. Kaynak 4.dedektör konumu.

MC simülasyonunda fotonların hareketi rastgele olmaktadır. Ortam içerisinde belli bir yol kat ettikten sonra çıkan foton eğer bir dedektörün bulunduğu bölgeye uğramamışsa foton ölü olarak adlandırılır. Tam tersi durumda, dedektörün bulunduğu konumdan çıkan fotonların ise geçtiği yol belirlenerek fotonun yörünge dağılımı elde edilmektedir.

MC simülasyonuna girdi parametresi olarak meme dokusunun literatürde bulunan absorpsiyon katsayısı, indirgenmiş saçılma katsayısı, anizotropi katsayısı (g), gönderilecek foton sayısı gibi parametreler verildikten sonra simülasyon çalıştırıldı.

Ardından çıktı olarak elde edilen ağırlık katsayı matrisi geri çatım algoritmasında kullanılmak üzere saklandı.

LED-Fotodiyot DOT sistemine yönelik olarak hazırlanan MC simülasyonunda yaklaşık 4 cm'nin altındaki derinlikte bulunan voksellere fotonların çok az ulaştığı gözlemlendi. Buradan yola çıkarak CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin çalışma sınırı derinliğini yaklaşık 4 cm olarak belirlenebileceğini gösterildi. 4 cm derinliğe yerleştirilen inklüzyonlara ait deney görselleri gerçekliği yansıtmadığı için sonuçlar kısmına eklenmedi.

3.5. Geri-Çatım Teknikleri

Transpose Quasi Minimal Residual Metot (TFQMR) invers problemin çözümüne odaklanan bir alt uzay geri çatım algoritmasıdır. TFQMR algoritmasının bir alt versiyonu olan Quasi Minimal Residual metodu genellikle düşük depolama gereksinimleri ve yineleme başına tutarlı çalışmasıyla bilinmektedir. QMR algoritması bir Krylov tabanı ve bir üst Hessenberg matrisi oluşturmak için Krylov matrisini indirgeyerek çalışır. Bu işlem için Lanczos algoritmasını kullanır. Bazı durumlarda A matrisine yalnızca yaklaşık değerler yoluyla erişilebilir. Bu sebeple, transpoze A^T matrisinin elde edilmesi kolaylıkla mümkün olmamaktadır (Li ve ark, 2010).

$$v_1, w_1 \in C^N, \text{ ile } \|v_1\| = \|w_1\| = 1 \quad (21)$$

$$\text{span}\{v_1, v_2, \dots, v_n\} = K_n(v_1, A) \quad n = 1, 2, \dots \quad (22)$$

$$\text{span}\{w_1, w_2, \dots, w_n\} = K_n(w_1, A^T) \quad n = 1, 2, \dots \quad (23)$$

Başlangıç vektörleri eşitlik 21'de verilen, eşitlik 22, 23'de bulunan serileri simetrik olmayan Lanczos algoritması tarafından oluşturulur. Ancak bu işlemlerin yapılabilmesi için algoritma ağırlık matrisinin transpozuna ihtiyaç duymaktadır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için Freund TFQMR algoritmasını geliştirmiştir (Knoll ve Keyes, 2004). Bu teknik eşitlik 24'deki gibi yazılabilmektedir.

$$A^T S = S A \quad (24)$$

TFQMR algoritmasında çözüm işlemlerinin ikinci aşamasında eşitlik 21’de verilen başlangıç vektörünün oluşturulması için eşitlik 25’den faydalanılır.

$$W_1 := \frac{1}{\|Sv_1\|} Sv_1 \quad (25)$$

v_n, w_n ile eşitlik 21-22-23’ün birleşiminin polinom gösterimlerinden yararlanılarak w_n vektör serisi elde edilir. Böylece ağırlık matrisinin transpozuna ihtiyaç duyulmaz (Eşitlik 26).

$$w_n = \frac{\gamma_n}{\|Sv_1\|} Sv_n = \frac{1}{\|Sv_n\|} Sv_n \quad (26)$$

TFQMR ideal algoritması eşitlik 27-31’de gösterilmektedir. Eşitlik 30 da gösterilen “tau” Ritz değerini ifade eder (Knoll ve Keyes, 2004).

$$x_m = (1 - c^2)x_{m-1} + c_m^2 \tilde{x}_m \quad (27)$$

$$v_m = \frac{w_m + 1}{\tau_m - 1} \quad (28)$$

$$c_m = \frac{1}{\sqrt{1 + v_m^2}} \quad (29)$$

$$\tau_m = \tau_{m-1} \cdot v_m \cdot c_m \quad (30)$$

$$d_m = \frac{1}{\alpha \lfloor (m-1)/2 \rfloor} (\tilde{x}_m - x_{m-1}) \quad (31)$$

Eşitlik 27’de verilen denklem düzenlenerek aşağıdaki eşitlik 32-38’e kadar olan denklemler elde edilip arama vektörleri olan ($w_1, w_2, \dots, w_n$) hesaplanarak çözüm sonlanmaktadır (Sevim, 2016).

$$x_m = x_{m-1} + \eta_m d_m, \quad \eta_m = c_m^2 \alpha \lfloor (m-1)/2 \rfloor \quad (32)$$

$$\tilde{x}_m = \tilde{x}_{m-1} + \alpha \lfloor (m-1)/2 \rfloor y_m \quad (33)$$

$$d_m = y_m + \frac{v_{m-1}^2 \eta_{m-1}}{\alpha \lfloor (m-1)/2 \rfloor} d_{m-1} , \quad v_{m-1}^2 := \frac{1 - c_{m-1}^2}{c_{m-1}^2} \quad (34)$$

$$y_{2n} = y_{2n-1} - \alpha_{n-1} v_{n-1} \quad (35)$$

$$y_{2n+1} = w_{2n+1} + \beta_n y_{2n} \quad (36)$$

$$v_n =: Ay_{2n+1} + \beta_n (Ay_{2n} + \beta_n v_{n-1}) , \quad mv_n = A p_n \quad (37)$$

$$w_{m+1} = w_m - \alpha \lfloor (m-1)/2 \rfloor Ay_m \quad (38)$$

Canpolat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada TFQMR algoritmasının diğer geri çatım algoritmalarına kıyasla üç boyutlu görüntü oluşturmada daha başarılı olduğu sonucu elde edildi (Üncü ve ark., 2022). Bu sonuçtan yola çıkılarak tez çalışmasında inklüzyonlara ait görüntüler, TFQMR algoritmasının LED-Fotodiyot DOT sistemine göre revize edilen hali kullanılarak oluşturuldu.

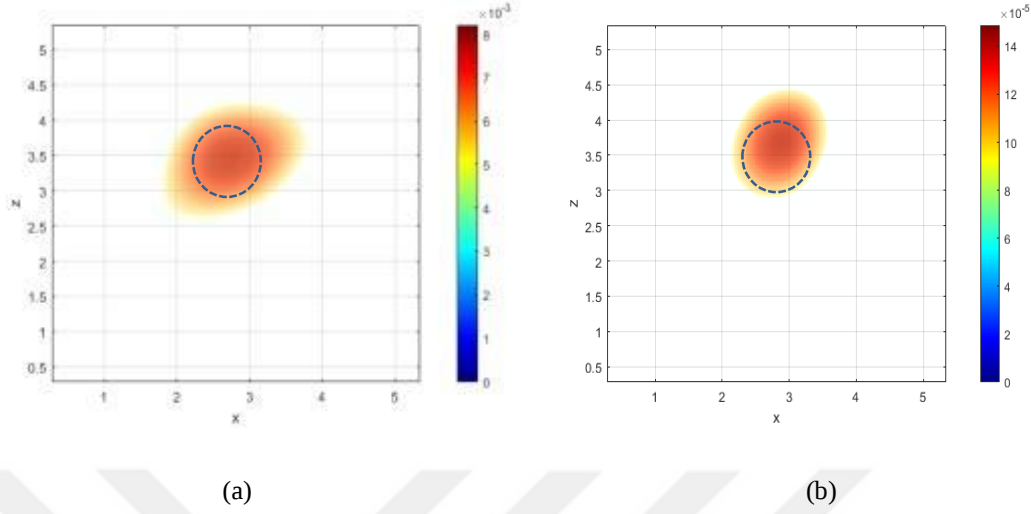
4. BULGULAR

4.1. Sıvı Meme Fantomu Deney Sonuçları

ClinOleic yağ emülsiyonu kullanılarak meme dokusunun optik özelliklerini karşılayabilen sıvı bir fantom hazırlandı ve ölçümler alındı. Gereç ve yöntemler kısmında detaylı anlatımı yapılan sıvı fantom deneyinde, ilk olarak inklüzyon yerleştirilmeden önce ölçüm alınarak homojen ölçüm verileri elde edildi. Ardından 8 mm, 10 mm, 18 mm çaplarında hazırlanan inklüzyonlar farklı derinliklere yerleştirilerek LED-Fotodiyot DOT sistemi ile ölçüm alındı. Ölçüm verileri ön işleme prosedürüne tabii tutulduktan sonra geri çatım algoritmasına eklenerek inklüzyonların görüntüleri oluşturuldu.

Homojen bölgeden (ClinOleic + su karışımı sıvı fantom) alınan ölçüm verileri, sıvı fantom içerisine farklı çaplarda inklüzyonlar yerleştirilerek alınan ölçüm verilerinden çıkartılıp pertürbasyon matrisi elde edildi. Pertürbasyon matrisi verisi ve daha önce MC simülasyonundan elde edilen ağırlık katsayı fonksiyonu geri çatım algoritmasına eklenerek inklüzyonlara ait görüntüler oluşturuldu. Inklüzyon hedef derinlik için konumlandırılırken, inklüzyonun üst kısmından itibaren ölçülen değer referans olarak belirlendi. Çap değerlendirmesi için ise inklüzyonun görseli üzerinde, renk barındaki en koyu renk (kırmızı) yoğunluğu bulunan kısım referans alındı.

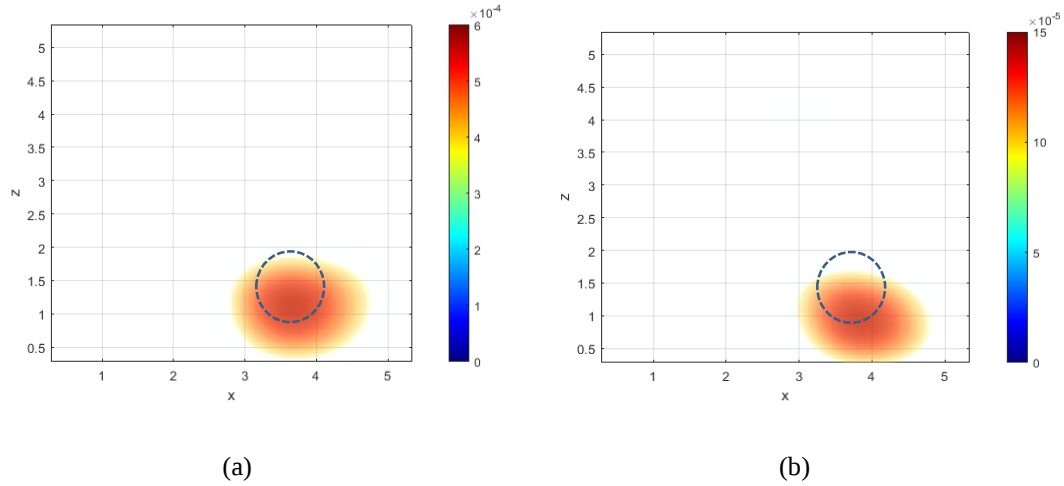
Deneyin ilk aşamasında yüzeye yakın bir noktaya yerleştirilen 8 mm çapındaki inklüzyonun çap bilgisinin LED-Fotodiyot DOT sistemi ile görüntülenebilirliği test edildi. Şekil 4.1’de sıvı fantom içerisinde 1 cm derinliğe yerleştirilen 8 mm çapındaki inklüzyonun, 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonuçları gösterildi.



Şekil 4. 1. 8 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 8 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 8 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Deney sonucunda inklüzyona ait gerçek çap bilgisinin, LED-Fotodiyot DOT sistemi ile yaklaşık olarak elde edilebildiği gözlemlendi.

Deneyin ikinci aşamasında sistemin daha derine yerleştirilen inklüzyon için derinlik değişimine olan duyarlılığı değerlendirildi. Aşağıda Şekil 4.2’de verilen görselde sıvı fantom içerisinde 3 cm derinliğe yerleştirilen 8 mm çapındaki inklüzyona ait ölçüm sonuçları görülmektedir.



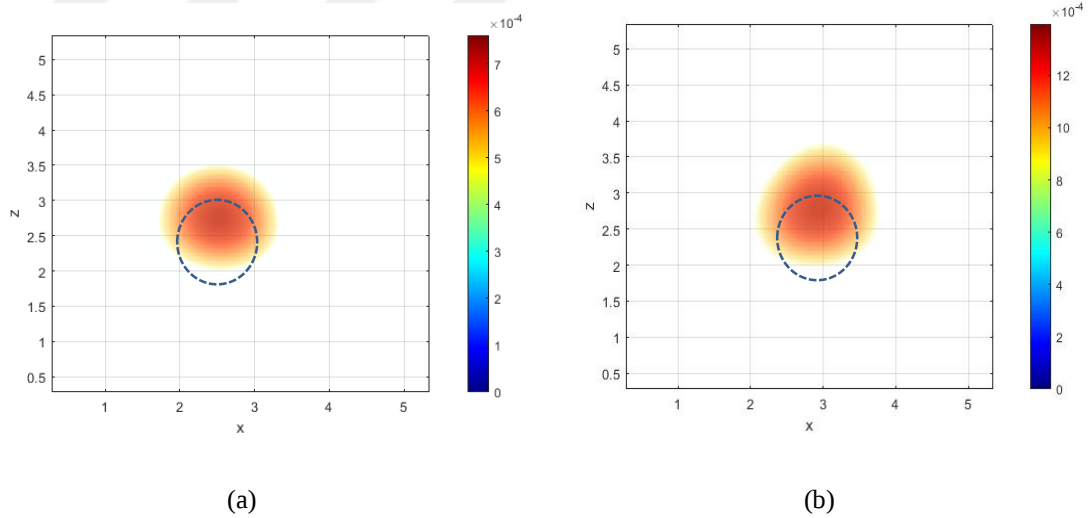
Şekil 4. 2. 8 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 8 mm çapındaki inklüzyonun 3 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 8 mm çapındaki inklüzyonun 3 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Deney sonucu elde edilen görüntüler incelendiğinde CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin derinlik değişimine duyarlı olduğunu gözlemlendi. Aşağıda 8 mm çapındaki inklüzyon ile yapılan deney sonucu gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap karşılaştırılmasına yönelik tablo bulunmaktadır. (Tablo 4.1)

Tablo 4. 1. 8 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.

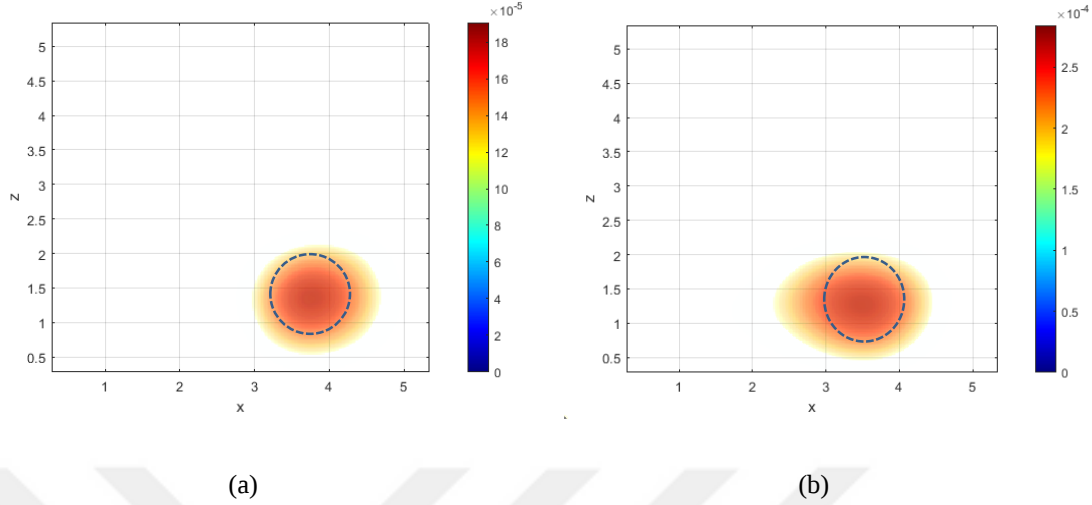
Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	8 mm	8 mm	0%	1 cm	0,98 cm	2%
850 nm	8 mm	8 mm	0%	1 cm	0,80 cm	20%
Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	8 mm	9 mm	12,5%	3 cm	3,05 cm	1,65%
850 nm	8 mm	9 mm	12,5%	3 cm	3,45 cm	15%

Sıvı fantom üzerinde yapılan deneyinin ikinci aşamasında farklı çapa sahip inklüzyon için sistemin çap ve derinlik değişimi bilgisine olan duyarlılığı test edildi. 10 mm çapındaki inklüzyon sıvı fantom içerisinde 2 cm derinliğe yerleştirildi. Şekil 4.3’de, 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm verilerinin geri-çatım algoritmasında işlenmesi ile birlikte oluşturulan görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4. 3. 10 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 10 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 10 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin derinlik değişimine olan duyarlılığına bakmak için inklüzyonun konumu değiştirildi. Aşağıda şekil 4.4’de verilen görsellerde, 10 mm çapındaki inklüzyonun sıvı fantom içerisinde 3 cm derinliğe yerleştirildikten sonra 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüleri yer almaktadır.



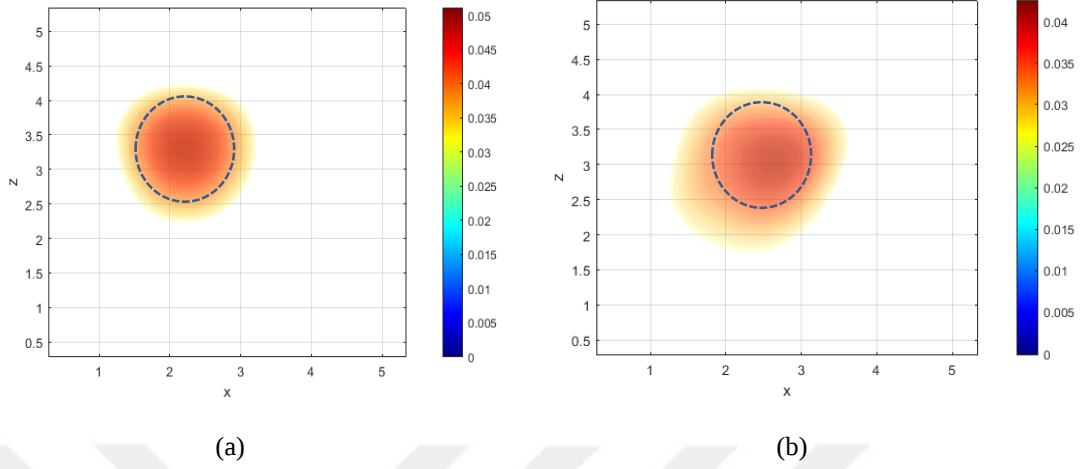
Şekil 4. 4. 10 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 10 mm çapındaki inklüzyonun 3 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 10 mm çapındaki inklüzyonun 3 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Aşağıda 10 mm çapındaki inklüzyon ile yapılan deney sonucu gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap karşılaştırılmasına yönelik tablo bulunmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. 10 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.

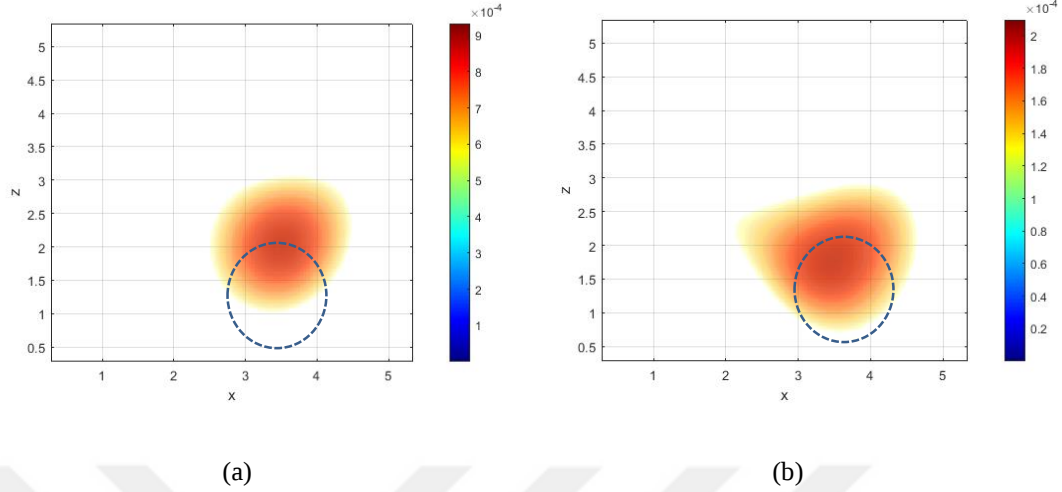
Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	10 mm	10 mm	0%	2 cm	1,50 cm	25%
850 nm	10 mm	10 mm	0%	2 cm	1,50 cm	25%
Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	10 mm	10 mm	0%	3 cm	3 cm	0%
850 nm	10 mm	12 mm	20%	3 cm	3 cm	0%

Ölçüm sonucu oluşturulan görsellerde derinlik değişiminin saptanabildiği görüldükten sonra sıvı fantom ile son bir deney yapıldı. Bu deney için daha büyük çaptaki bir inklüzyon kullanılarak ölçümler tekrarlandı. 18 mm çapındaki inklüzyon yüzeye yakın bir noktaya yerleştirilerek, sistemin çap değişimine olan duyarlılığı değerlendirildi. Aşağıda 18 mm çapındaki inklüzyonun sıvı fantom içerisinde 1 cm derinliğe yerleştirildikten sonra 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüleri yer almaktadır (Şekil 4.5).



Şekil 4. 5. 18 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 18 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 18 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Görüntüler incelendiğinde sistemin 18 mm çapa sahip inklüzyon için çap bilgisini yaklaşık olarak gösterebildiği görüldü. LED-Fotodiyot DOT sisteminin derinlik bilgisine olan duyarlılığını test etmek için 18 mm çapındaki inklüzyon farklı derinliğe yerleştirilerek ölçüm alındı. Aşağıda 18 mm çapındaki inklüzyonun 3 cm derinliğe yerleştirildikten sonra 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüleri yer almaktadır (Şekil 4.6).



Şekil 4. 6. 18 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 18 mm çapındaki inklüzyonun 3 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 18 mm çapındaki inklüzyonun 3 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Deney sonucu ölçüm verileri işlenip görüntüler oluşturulduğunda CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin farklı çaplara sahip inklüzyonların hem çap hemde yerleştirildikleri derinliğe dair bilgiyi yaklaşık olarak doğru bir şekilde saptayabildiği gözlemlendi. Aşağıda 18 mm çapındaki inklüzyon ile yapılan deney sonucu gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap karşılaştırılmasına yönelik tablo bulunmaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. 18 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.

Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	18 mm	18 mm	0%	1 cm	1 cm	0%
850 nm	18 mm	18 mm	0%	1 cm	1 cm	0%
Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	18 mm	16 mm	11%	3 cm	2,5 cm	16%
850 nm	18 mm	18 mm	0%	3 cm	2,5 cm	16%

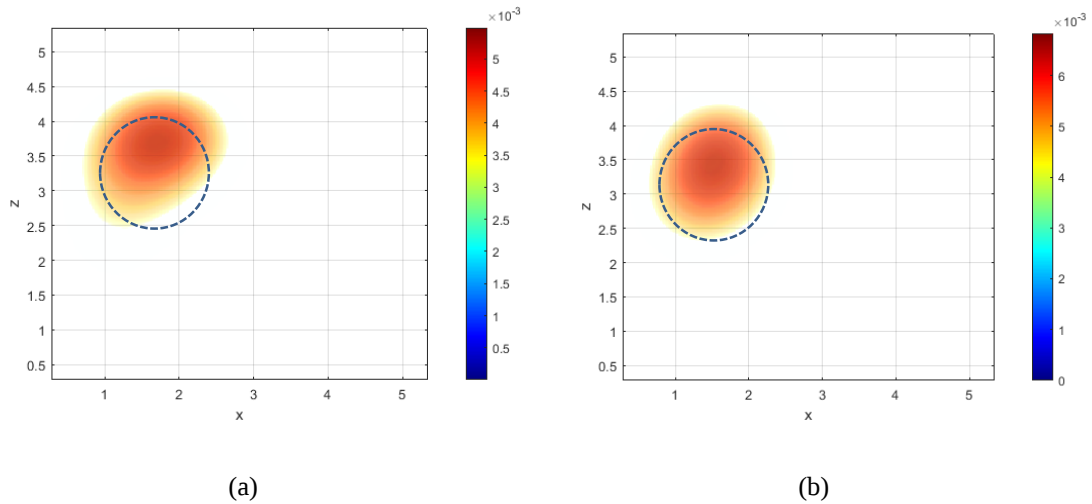
Sıvı meme fantomu üzerinde yapılan deneyler tamamlandıktan sonra kuyruk yağı deneyleri başladı ve In vitro deneyin ikinci aşamasına geçildi.

4.2. Kuyruk Yağı Deney Sonuçları

Kuyruk yağı deneylerinin ilk aşamasında $12 \times 10 \text{ cm}^2$ boyuta sahip bir kap içerisine kuyruk yağı konularak fantom hazırlandı. Ardından kap içerisine 15 mm ve 20 mm çaplarında hazırlanan inklüzyonlar farklı derinliklere sırasıyla yerleştirildikten sonra ölçümler alındı. Yapılan deneyin amacı CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile inklüzyonların derinlik ve çap bilgisini değerlendirmektir.

Deney verileri ön işleme prosedürüne tabii tutulduktan sonra homojen bölgeden (kuyruk yağı) alınan ölçüm verileri kuyruk yağı içerisine inklüzyon eklendikten sonra alınan ölçüm verilerinden çıkartılıp pertürbasyon matrisi elde edildi. Inklüzyon hedef derinlik için konumlandırılırken, inklüzyonun üst kısmından itibaren ölçülen değer referans olarak belirlendi. Pertürbasyon matrisinin elde edilmesinin ardından pertürbasyon verisi ve daha önce MC simülasyonundan elde edilen ağırlık katsayı fonksiyonu geri çatım algoritmasına eklenerek inklüzyonlara ait görüntüler oluşturuldu. Çap değerlendirmesi için ise inklüzyonun görseli üzerinde, renk barındaki en koyu renk (kırmızı) yoğunluğu bulunan kısım referans alındı.

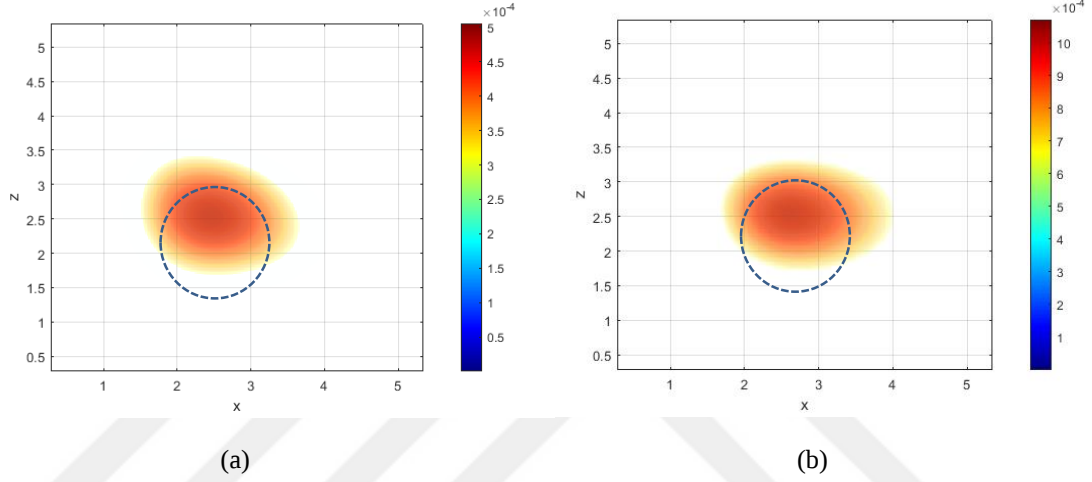
Şekil 4.7’de 15 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte, 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4. 7. 15 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 15 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 15 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Yüzeye yerleştirilen inklüzyonda çap ve derinlik bilgisinin yaklaşık olarak elde edilmesinin ardından inklüzyon 2 cm derinliğe yerleştirilerek ölçümler tekrarlandı. LED-Fotodiyot DOT sisteminin derinlik değişimine olan duyarlılığı değerlendirildi.

Şekil 4.8’de 15 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte, 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4. 8. 15 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 15 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 15 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

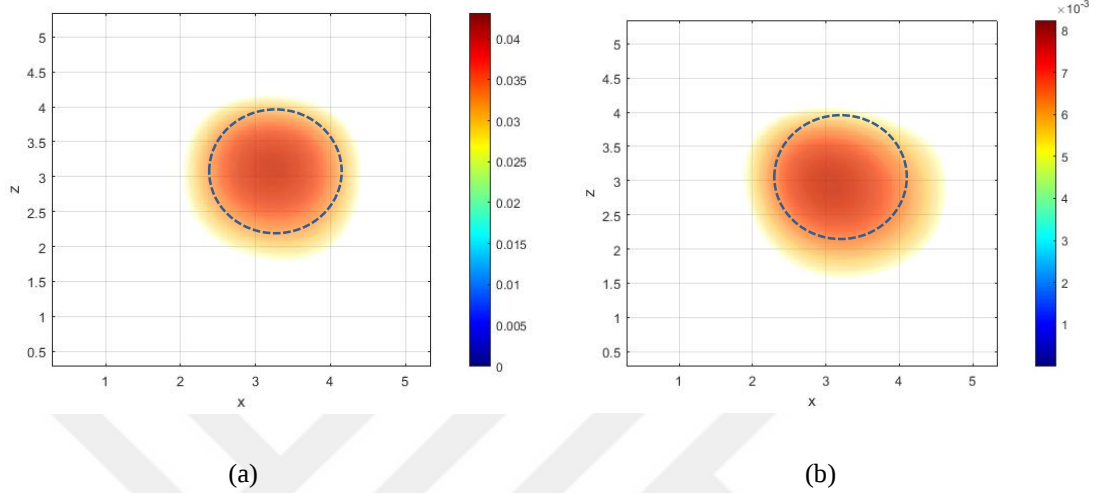
Deneyin tamamlanmasının ardından 15 mm çapındaki inklüzyona ait alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüler incelendi. CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin farklı derinliğe ve çap değişimine karşı duyarlı olduğu gözlemlendi. Aşağıda 15 mm çapındaki inklüzyon ile yapılan deney sonucu gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap karşılaştırılmasına yönelik tablo bulunmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. 15 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.

Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	15 mm	15 mm	0%	1 cm	0,60 cm	40%
850 nm	15 mm	15 mm	0%	1 cm	0,98 cm	2%
Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	15 mm	15 mm	0%	2 cm	1,70 cm	15%
850 nm	15 mm	15 mm	0%	2 cm	1,90 cm	5%

Kuyruk yağı deneyinin ikinci aşamasında farklı çapa sahip inklüzyon kullanılarak deneyler tekrarlandı ve sistemin çap değişimine olan duyarlılığı test edildi.

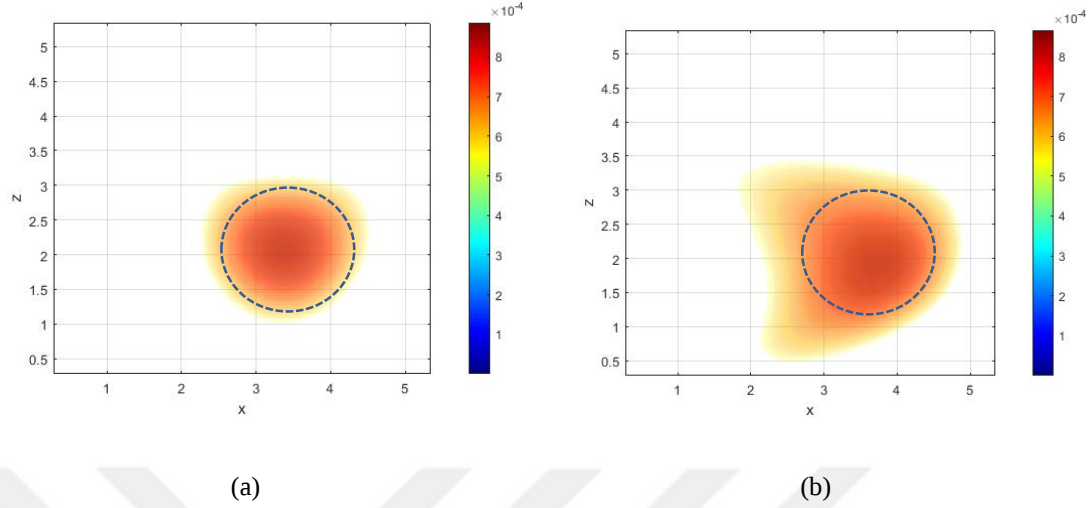
Aşağıda şekil 4.9’da verilen görseller 20 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte, 730 nm ve 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4. 9. 20 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 20 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 20 mm çapındaki inklüzyonun 1 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Farklı çaptaki inklüzyon ile tekrarlanan deney sonucunda CW LED-Fotodiyot DOT sistemi kullanılarak çap değişiminin saptanabildiği gözlemlendi. Ardından sistemin farklı derinliğe yerleştirilen aynı çaptaki inklüzyona ait derinlik bilgisine olan duyarlılığı araştırıldı. Bunun için 20 mm çapındaki inklüzyon 2 cm derinliğe yerleştirilerek ölçümler tekrarlandı.

Şekil 4.10’de 20 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte, 730 nm ve 850 nm dalga boyunda LED-Fotodiyot DOT sistemi tarafından alınan ölçüm sonucu verilerin geri-çatım algoritmasında işlenmesi ile birlikte oluşturulan görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4. 10. 20 mm çapındaki inklüzyona ait CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile alınan ölçüm sonucu oluşturulan görseller. (a) 20 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte 730 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü. (b) 20 mm çapındaki inklüzyonun 2 cm derinlikte 850 nm dalga boyunda alınan ölçüm sonucu oluşturulan görüntüsü.

Aşağıda 20 mm çapındaki inklüzyon ile yapılan deney sonucu gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap karşılaştırılmasına yönelik tablo bulunmaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. 20 mm çapındaki inklüzyonun gerçek derinlik-çap ve ölçülen derinlik-çap bilgileri.

Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	20 mm	20 mm	0%	1 cm	1 cm	0%
850 nm	20 mm	20 mm	0%	1 cm	1 cm	0%
Dalga Boyu (nm)	Inklüzyon Gerçek Çapı (mm)	Ölçülen Çap (mm)	Aradaki Fark (%)	Yerleştirildiği Derinlik (cm)	Ölçülen Derinlik (cm)	Aradaki Fark (%)
730 nm	20 mm	20 mm	0%	2 cm	2 cm	0%
850 nm	20 mm	20 mm	0%	2 cm	1,70 cm	15%

Deney sonucunda CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile farklı çaptaki inklüzyonlar ayırt edilebildi. Aynı zamanda inklüzyonların farklı derinliklere yerleştirilmesi ile birlikte derinlik bilgisinde elde edilebildiği gösterildi. In vitro deneyler ile CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin klinik için kullanılma potansiyelinin olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Geçtiğimiz yirmi yılda, meme kanserini teşhis etmek, tedavi sürecini izlemek ve değerlendirmek için optik görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Bu optik görüntüleme yöntemlerinden biri olan yakın kızılötesi (NIR) ışığı kullanan DOT sisteminin özellikle NAK tedavi sürecini izlemek için potansiyel bir araç olduğu görülmektedir. Tümör anjiyogenezi değerlendirilirken hemoglobin konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler ölçülerek tedavi etkinliği DOT sistemi ile izlenebileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. NAK tedavisinin erken aşamalarında etkinliğin değerlendirilebilmesi için gerçekleştirilen son çalışmalar, tedavi öncesi toplam hemoglobin konsantrasyonunda (HbT) meydana gelen değişikliklerin tedavi sonucunun erken belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Zhu ve ark., 2021).

Guangqian Yuan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmalarından birinde, 740, 780, 810 ve 830 nm dalga boyunda ışık emisyonu yapan 4 farklı LED ve 10 fotomultiplier (PMT) dedektörden oluşan ultrason destekli CW LED DOT sistemi geliştirilmiştir (Yuan ve ark., 2014). Geliştirdikleri sistemi test edebilmek için, absorpsiyon katsayıları farklı olan yüksek ve düşük kontrastlı iki katı fantom kullanılmıştır. Fantomların içerisine çapı 1 cm ve 3 cm olan iki inklüzyon farklı derinliklere konularak ölçümler alınmıştır. Ölçüm sonuçları geri çatım algoritmasında işlenerek inklüzyonlarının bulunduğu konuma ait absorpsiyon dağılımları başarılı bir şekilde oluşturulmuştur. Araştırmacılar geliştirdikleri DOT sisteminin hedef belirleme doğruluğunu sağladığını ve meme lezyonlarını görüntüleme potansiyeli olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmada geri çatım algoritması US nin sağladığı inklüzyon derinliği ve büyüklüğü bilgisi kullanmıştır.

Yihan Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada DOT sisteminin klinikte daha kolay kullanılabilmesi için fiber optik kablo içermeyen, geçirgenlik geometrisinde çalışan CW DOT sistemi tasarlanmıştır (Wang ve ark., 2022). Sistem paralel levhalara yerleştirilmiş 3 farklı dalga boyunda (660 nm, 750 nm ve 840 nm) ışık emisyonu yapan 56 adet LED ve fotodiyottan oluşmaktadır. Meme dokusunun optik parametrelerini karşılayan poliformaldehitten (POM) üretilen fantom kullanılmıştır. Fantom içerisine farklı absorpsiyon katsayılarına sahip inklüzyonlar farklı konumlara yerleştirilerek

ölçümler alınmıştır. Geri çatım algoritması ile işlenen ölçüm verileri sonucu inklüzyonlara ait absorpsiyon haritaları oluşturulmuş ve geliştirilen sistem ile fantom içerisine yerleştirilen inklüzyonların konumunun başarılı bir şekilde saptandığı gösterilmiştir.

Farklı derinliklerde bulunan farklı boyutlardaki meme lezyonlarını araştırmak için Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FD modunda çalışan ultrason destekli lazer DOT sistemi tasarlanmıştır (Zhu ve ark., 2006). Sistem, üç farklı (690 nm, 780 nm, ve 830 nm) dalga boyunda emisyon yapan lazer ve fotomultiplier (PMT) dedektörden oluşmaktadır. Işık kaynağı aynı zamanda 3 farklı genlik (350MHz, 140MHz, ve 50MHz) ile modüle edilmiştir. Sistem deneyleri, intalipid yağ emülsiyon maddesi kullanılarak meme optik parametrelerini karşılayacak şekilde hazırlanan fantom üzerinde yapılmıştır. Fantom içerisine çapı 1 ve 3 cm arasında değişen düşük ve yüksek optik kontrasta sahip inklüzyonlar farklı derinliklere konumlandırılarak ölçümler alınmıştır. Ölçüm verileri geri çatım algoritmasında işlendikten sonra absorpsiyon haritaları oluşturularak sistemin meme lezyonunu taklit etmek için yerleştirilen inklüzyonları görüntüleyebildiğini göstermişlerdir. Absorpsiyon haritaları incelendiğinde yüzeye yakın küçük lezyonları araştırmak için 350Mhz gibi yüksek bir modülasyon frekansının, 50Mhz gibi düşük bir modülasyon frekansının ise daha derin ve daha büyük lezyonları görüntülemek için uygun bir modülasyon frekansı olduğu sonucu gösterilmiştir. Çalışmada inklüzyonlara ait boyut ve konum bilgisi ancak ultrason sistemi tarafından elde edilmiştir.

Tez çalışmasında kalibrasyonu tamamlanan CW LED-Fotodiyot DOT sistemi çoğu örnek çalışmadan farklı olarak ışık kaynağı olarak lazer içermediğinden sistem kolay dizayn edilip taşınabilmektedir. CW LED-Fotodiyot DOT sisteminde inklüzyon derinliğini ve büyüklüğünü belirlemek için MC simülasyonunda elde edilen ağırlık fonksiyonu kullanıldı ve bu sayede sistemin farklı görüntüleme sistemlerine entegre edilmesine gerek kalmadan tomografik görüntüler oluşturuldu. Ayrıca sistem geri yansıma geometrisinde çalıştığı için ölçüm sonuçları hastaların meme şekli ve yapısı gibi farklılıklardan kaynaklanabilecek artefaktlardan etkilenmemektedir. Görüntü kalitesini iyileştirmek için 3D gauss filtreleme ve bi-kübik enterpolasyon yöntemi kullanıldı. CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin çap ve derinlik değişimine olan duyarlılığı, *in vitro* deneyler ile alınan ölçüm verileri kullanılarak oluşturulan 3D boyutlu görüntülere bakılarak değerlendirildi.

In vitro deneylerin birinci aşamasında ClinOleic yağ emülsiyon maddesi kullanılarak hazırlanan sıvı meme fantomu üzerinde deneyler gerçekleştirildi. Deneyler sonucu sistemin 1 cm derinliğe yerleştirilen farklı çaptaki inklüzyonların bulundukları derinliği %94,5 doğrulukla; gerçek çaplarını ise %91 doğrulukla belirlediği gösterildi. Sistemin 3 cm derinliğe yerleştirilen farklı çaptaki inklüzyonların bulundukları derinliği %92 doğrulukla; gerçek çaplarını ise %90 doğrulukla belirlediği görüldü. Bu durumun inklüzyonun, sıvı fantom içerisinde konumlandırıldıktan sonra ölçüm sırasında sıvı içerisinde hareket etmiş olma ihtimalinden kaynaklandığı düşünüldü.

In vitro deneyin ikinci aşamasında homojen olmayan bir ortam üzerinde sistemi test edebilmek için kuyruk yağı üzerinde ölçümler alındı. Deneyler sonucu sistemin 1 cm derinliğe yerleştirilen farklı çaptaki inklüzyonların bulundukları derinliği %90 doğrulukla; gerçek çaplarını ise %100 doğrulukla belirlediği görüldü. Sistemin 3 cm derinliğe yerleştirilen farklı çaptaki inklüzyonların bulundukları derinliği %91,25 doğrulukla; gerçek çaplarını ise %97,5 doğrulukla belirlediği gösterildi. Bu durumun inklüzyonun kuyruk yağı içerisinde konumlandırıldıktan sonra üzerinin örtüldüğü sırada biraz daha yayvan bir konum almasından kaynaklandığı, ölçülen derinlik hatalarının ise sistemin kuyruk yağı üzerine doğru bir şekilde oturtulamamasından kaynaklandığı düşünüldü.

Tez çalışması kapsamında bazı limitasyonlar ile karşılaşıldı. *In vitro* deneylerde kullanılan ClinOleic yağ emülsiyon maddesi ile hazırlanan sıvı meme fantomu üzerinden alınan ilk ölçümlerde inklüzyona ait çap ve derinlik değişimine ait bilgiler alınabilirdi. Ancak aynı gün içerisinde birkaç saat sonra alınan ölçümlerde çap ve derinlik bilgisinin elde edilemediği gözlemlendi. Bunun sebebi olarak açıkta kalan ClinOleic yağ emülsiyon maddesinin bozularak başlangıçta ayarlanan absorpsiyon ve saçılma katsayısını etkilemesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Bu tez çalışmasında geliştirilen CW LED-Fotodiyot DOT sisteminin kalibrasyonu tamamlanıp *in vitro* deneyler gerçekleştirilerek optik tomografi sisteminin, inklüzyonlara ait derinlik ve çap değişimine duyarlı olduğu gösterildi.

Bu çalışmada geliştirilen CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile meme fantomları üzerinde yapılan deneylerde alınan sonuçlar sistemin NAK tedavisi alan hastalarda pTY'ı takip etmek için çalışma yapmaya uygun olduğu gösterildi.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Meme kanseri hastalarında tedavi süreleri boyunca her hasta için kişiye özel kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi hastanın tedaviye yanıt vermediği noktada hekimin tedaviyi sonlandırıp yeni bir tedaviye başlayarak kişinin hastalıksız sağkalım olasılığını artırmaktadır. Bunun için güncel kullanılan radyolojik görüntüleme tekniklerinin yanında non-invaziv, iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen ve ağrısız bir görüntüleme tekniği olan optik tomografi sistemlerine ait çalışmalar günümüzde artarak devam etmektedir. Bu sistemler birçok çalışmada tek başına ya da güncel kullanılan radyolojik görüntüleme tekniklerine entegre edilerek klinik araştırmalarda kullanılmaktadır.

Tamamlanan tez çalışmasında CW LED-Fotodiyot DOT sistemine özel olarak geliştirilen kalibrasyon metodu iki aşamada yapıldı. 1. aşamada sistem, ölçüm parametrelerinin etkisinden bağımsız hale getirildi. Bu sayede farklı ışık seviyelerinde LED'ler aktif olduğunda fotodiyot ölçüm sonuçlarını LED ışık şiddetlerinden, farklı ışık integrasyon süreleri ise integrasyon zamanından bağımsız hale getirildi. 2. aşamada ise donanımsal kalibrasyon tamamlanarak kaynak-dedektör ışık alma ve toplama verimi düzeltildi.

Kalibrasyonu tamamlanan CW LED-Fotodiyot DOT sistemi ile, meme dokusu optik parametrelerini karşılayabilen fantomlar üzerinden ölçümler alındı. Ölçüm sonuçları geri-çatım algoritması ile işlenerek inklüzyonlara ait görseller oluşturuldu. Ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde sistem, başka görüntüleme tekniklerine entegre edilmesine gerek kalmadan inklüzyonlara ait derinlik ve çap değişimine duyarlı olduğunu *in vitro* deney sonuçları ile gösterdi.

Tasarlanan optik tomografi sisteminin, NAK tedavi etkinliğini değerlendirerek tümör çapındaki değişimi gösterebilme ve olumsuz gelişen bir durumda hekimin tedavi prosedürünü erken aşamada değiştirmesine olanak sağlayacak bir görüntüleme sistemi olma potansiyeli bulunmaktadır. İlerleyen çalışmalarda kalibrasyonu tamamlanarak kullanıma hazır hale getirilen CW LED-Fotodiyot DOT sistemini klinikte kullanmayı ve meme kanseri hastalarında NAK tedavi etkinliğini iyileşmeye bağlı olarak gelişen tümör boyutundaki değişimi saptayarak değerlendirmeyi hedeflemekteyiz.

KAYNAKLAR

Cheng, H. D., Juan S, Wen J, Yanhui G, ve Ling Z. Automated Breast Cancer Detection and Classification Using Ultrasound Images: A Survey. *Pattern Recognition*. 2010; 43(1):299–317.

Cheong, Wai-F, Scott A. P, ve J. Welch A. A Review of the Optical Properties of Biological Tissues. *IEEE Journal of Quantum Electronics*. 1990; 26(12):2166–85.

Cochran, Jeffrey M., R. Busch D, Leproux A, Zheng Z, D. O’Sullivan T, E. Cerussi A, M. Carpenter P, S. Mehta R, Darren R, Wei Y, D. Paulsen K, Pogue B, Shudong J, A. Kaufman P, So Hyun Chung, Schnall M, S. Snyder B, Hylton N, A. Carp S, J. Isakoff S, Mankoff D, J. Tromberg B, ve G. Yodh A. Tissue Oxygen Saturation Predicts Response to Breast Cancer Neoadjuvant Chemotherapy within 10 Days of Treatment. *Journal of Biomedical Optics*. 2018; 24(02):1.

Cong, Wenxiang, Xavier I, ve Ge W. Optical Tomographic Imaging for Breast Cancer Detection. *Journal of Biomedical Optics*. 2017; 22(09):1.

Cutler, M. Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions. *Surg Gynecol Obstet*. (1929); 48, 721-729.

DeMartini, Wendy, Constance L, ve Partridge S. Breast MRI for Cancer Detection and Characterization. A Review of Evidence-Based Clinical Applications. *Academic Radiology*. 2008; 15(4):408–16.

Dong, Erbao, Zuhua Z, Minjie W, Yanjun Xie, Shidi Li, Pengfei S, Liuquan C, ve Ronald X. Xu. Three-Dimensional Fuse Deposition Modeling of Tissue-Simulating Phantom for Biomedical Optical Imaging. *Journal of Biomedical Optics*. 2015; 20(12):121311.

Durduran, T., R. Choe, W. B. Baker, ve A. G. Yodh. Diffuse Optics for Tissue Monitoring and Tomography. *Reports on Progress in Physics*. 2010; 73(7).

Flock, Stephen T., Steven L. Jacques, C. Wilson B, M. Star W, ve Martin J. C. Van Gemert. Optical Properties of Intralipid: A Phantom Medium for Light Propagation

Studies. Lasers Surg Med. 1992;12(5):510-9.

Sevim G. Difüz Optik Tomografide Kullanılan Geri Çatım Tekniğinde Görüntü Kalitesini Arttıracak Düzenlemeler Yaparak Görüntü Oluşturma Ve Elde Edilen Görüntüleri Karşılaştırma. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2016, Antalya (Danışman: Prof.Dr. M. Canpolat)

Glick, Stephen J. Breast CT. Annual Review of Biomedical Engineering. 2007; 9:501–26.

Godavarty, A., A. B. Thompson, R. Roy, M. Gurfinkel, M. J. Eppstein, C. Zhang, ve E. M. Sevick-Muraca. Diagnostic Imaging of Breast Cancer Using Fluorescence-Enhanced Optical Tomography: Phantom Studies. Journal of Biomedical Optics. 2004; 9(3):488.

Grosenick, Dirk, Herbert R, Rinaldo C, ve Taroni P. Review of Optical Breast Imaging and Spectroscopy. Journal of Biomedical Optics. 2016; 21(9):091311.

Gunther, Jacqueline E., Emerson A. Lim, Hyun K. Kim, Flexman M, Mirella Altoé, A. Campbell J, Hibshoosh H, D. Crew K, Kalinsky K, Dawn L. Hershman, ve H. Hielscher A. Dynamic Diffuse Optical Tomography for Monitoring Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. Radiology. 2018; 287(3):778–86.

Hortobagyi, G. N., M. C. Hung, and A. U. Buzdar. Recent Developments in Breast Cancer Therapy. Seminars in Oncology. 1999; 26(12):11–20.

Hyo, Soon L, Woong Y, Woong Chung T, Kyu Kim J, Gyoon Park J, Keun Kong H, Seung Bom H, ve Han Yoon J. 2007. FDG PET/CT for the Detection and Evaluation of Breast Diseases: Usefulness and Limitations. Radiographics 27(SPEC. ISS.):197–214.

Jacques, Steven L. Erratum: Optical Properties of Biological Tissues: A Review. Physics in Medicine and Biology. 2013; 58(14):5007–8.

Jafari, Seyed H, Zahra S, Salmaninejad A, Fatemeh M, Mojgan M, Javid Sadri Nahand, Majid R, Hamed M, ve Mojtaba K. Breast Cancer Diagnosis: Imaging Techniques and Biochemical Markers. Journal of Cellular Physiology. 2018; 233(7):5200–5213.

Jiang, Hubei. Diffuse Optical Tomography: Principles and Applications. CRC Press. 2014; p:35-60

Kazanci, Hüseyin Ö, Mercan T, ve Canpolat M. Design and Evaluation of a Reflectance Diffuse Optical Tomography System. Optical and Quantum Electronics. 2015; 47(2):257–65.

Kelly, Kevin M., Judy D, W. Scott Comulada, ve Sung Jae L. Breast Cancer Detection Using Automated Whole Breast Ultrasound and Mammography in Radiographically Dense Breasts. European Radiology. 2010; 20(3):734–42.

Knoll, D. A., and David E. Keyes. Jacobian-Free Newton-Krylov Methods: A Survey of Approaches and Applications. Journal of Computational Physics. 2004; 193(2):357–97.

Li, Qing B, Zhou P, and Hui Ling S. Application of the TFQMR Method to the Analysis of PEC Target Scattering Problem in a Lossy Half Space. Proceedings - International Conference on Electrical and Control Engineering, ICECE 2010; 3385–88.

Lister, Tom, Philip A. Wright, ve H. Chappell P. Optical Properties of Human Skin. Journal of Biomedical Optics. 2012;17(9):0909011.

Michels, Rene, Florian F, ve Kienle A. Optical Properties of Fat Emulsions. Optics Express. 2008; 16(8):5907.

Mourant, Judith R., James P. Freyer, H. Hielscher A, A. Eick A, Dan S, ve M. Johnson T. Mechanisms of Light Scattering from Biological Cells Relevant to Noninvasive Optical-Tissue Diagnostics. Applied Optics. 1998; 37(16):3586.

Ntziachristos, Vasilis, and Britton C. Probing Physiology and Molecular Function Using Optical Imaging: Applications to Breast Cancer. Breast Cancer Research. 2001; 3(1):41-6.

Pham, Tuan H., Bevilacqua F, Thorsten S, Jan S. Dam, J. Tromberg B, ve Andersson-Engels A. Quantifying the Absorption and Reduced Scattering Coefficients of Tissue-like Turbid Media over a Broad Spectral Range with Noncontact Fourier Transform

Hyperspectral Imaging. *Applied Optics*. 2000; 39(34):6487.

Pogue, Brian W., ve S. Patterson M. Review of Tissue Simulating Phantoms for Optical Spectroscopy, Imaging and Dosimetry. *Journal of Biomedical Optics*. 2006; 11(4):041102.

Rastogi, Priya, J. Anderson S, D. Bear H, E. Geyer C, S. Kahlenberg M, Robidoux A, G. Margolese R, L. Hoehn J, G. Vogel V, R. Dakhil S, Deimante T, M. King K, R. Pajon E, Wright M.J., Jean R, Soonmyung P, P. Mamounas E, ve Wolmark N. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(5):778–85.

Srinivasan, R., D. Kumar, and Megha S. Optical Tissue-Equivalent Phantoms for Medical Imaging. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*. 2001; 15(2):42–47.

Torjesen, Alyssa, Raef I, Peterson H, ve Roblyer D. An Ultra-Fast Digital Diffuse Optical Spectroscopic Imaging (DdOSI) System for Monitoring Chemotherapy Response. *Optics InfoBase Conference Papers*. 2016; 3.

Üncü Y. A., Sevim G, ve Canpolat M. Approaches to Preclinical Studies with Heterogeneous Breast Phantom Using Reconstruction and Three-Dimensional Image Processing Algorithms for Diffuse Optical Imaging. *International Journal of Imaging Systems and Technology*. 2022; 32(1):343–53.

Wang, Lihong V., ve Hsin-I W. *Biomedical Optics Principles And Imaging*. John Wiley & Sons, Inc. 2009, p:309-323

Wang, Yihan, Songpeng Li, Yirong W, Qiang Y, Xin W, Yudong S, Zhiqiang L, Kang F, Xu Cao, ve Shouping Z. Compact Fiber-Free Parallel-Plane Multi-Wavelength Diffuse Optical Tomography System for Breast Imaging. *Optics Express*. 2022; 30(5):6469.

Welch A. J., ve J. C. Gemert M. Edited By A. J. Welch And M. J. C. Gemert. *Optical Thermal Response Of Laser Irradiated Tissue*. 1st ed. Springer Science+Business Media, Llc. 1995, p:306-325.

Yuan G, Umar A, Chen A, Yi Y, ve Quing Z. Light-Emitting Diode-Based Multiwavelength Diffuse Optical Tomography System Guided by Ultrasound. *Journal of Biomedical Optics*. 2014; 19(12):126003.

Zhi, Wenxiang, Guangyu L, Cai C, Aiyu M, Xiaoli Z, Li X, ve Zhou J. Predicting Treatment Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy Using Ultrasound-Guided Diffuse Optical Tomography. *Translational Oncology*. 2018; 11(1):56–64.

Zhu Q, Foluso O. A, Young C, Appleton C, F. Covington M, Cynthia M, Souzan S, S. Hagemann I, Atahar M, Uddin S, Grigsby I, E. Frith A, F. Hernandez-Aya L, ve S. Poplack S. Early Assessment Window for Predicting Breast Cancer Neoadjuvant Therapy Using Biomarkers, Ultrasound, and Diffuse Optical Tomography. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021; 188(3):615–30.

Zhu Q, Chen X, Puyun G, Aquirre A, Baohong Y, Huang F, Castilo D, Gamelin J, Tannenbaum S, Kane M, Poornima H, ve Kurtzman S. Optimal Probing of Optical Contrast of Breast Lesions of Different Size Located at Different Depths by US Localization. *Technology in Cancer Research and Treatment*. 2006; 5(4):365–80.